

Richtlijn Behandeling van kinderen met een Diabetische ketoacidose

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Internisten Vereniging

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde

Nederlands Huisartsen Genootschap

Diabetesvereniging Nederland

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Colofon

RICHTLIJN BEHANDELING VAN KINDEREN MET EEN DIABETISCHE KETOACIDOSE
©2021

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Tel. 088 282 33 06
nvk@nvk.nl
www.internisten.nl

Alle rechten voorbehouden

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	4
Algemene inleiding	5
Verantwoording.....	9
Module-1 Vochtbeleid DKA in ziekenhuis/ Fluid management DKA in hospital.....	16
Module-2 Insulinebeleid DKA/ Insulin management of DKA	54
Module-3 Randvoorwaarden (organisatie van zorg)	91
Submodule-3.1 Communicatie met ouders en kind bij DKA.....	92
Submodule-3.2 Tijdige verwijzing nieuwe DM1.....	96
Submodule-3.3 Interpretatie van laboratoriummarkers	98
Submodule-3.4 Verwijzing naar de kinder intensive care (PICU)	101
Overige bijlagen.....	106
Bijlage 1 DKA protocol.....	107
Bijlage 2 HHS protocol.....	136
Bijlage 3 Verslag Invitational conference.....	138
Bijlage 4 Verslag interviews met ouders.....	142

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Dr. D.A. (Nina) Schott, kinderarts-endocrinoloog, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen; NVK (voorzitter)
- Dr. D. (Dick) Mul, kinderarts-endocrinoloog, Diabeter, Rotterdam; NVK
- Drs. M.L.C.S. (Marie-Louise) de Sonnaville-de Roy van Zuidewijn, kinderarts, OLVG, locatie Oost, Amsterdam; NVK (tot juni 2020)
- R.M. (Ruud) van Gilst, kinderarts, Van Weel-Bethesda Ziekenhuis, Dirksland; NVK
- E.E. (Eglantine) Barents, beleidsmedewerker Diabetesvereniging Nederland, Leusden; Diabetesvereniging Nederland (tot april 2020)
- T. (Ties) Obers, beleidsmedewerker Diabetesvereniging Nederland, Leusden; Diabetesvereniging Nederland (vanaf november 2020)
- Drs. G. (Gerald) Jaspers, kinderartsintensivist, Radboudumc, Nijmegen; NVK

Klankbordgroep

- Dr. P.L.J.M. (Piet) Leroy, kinderartsintensivist, Maastricht UMC, Maastricht; NVK
- Dr. J.J.J. (Jeroen) de Sonnaville, internist-endocrinoloog, Tergooi, locatie Hilversum en Blaricum; NIV
- R.E.A. (Ruben) Musson, klinisch chemicus, UMC Utrecht, Utrecht; NVKC
- M. (Miriam) van der Hulst, kinderdiabetesverpleegkundige, Diaboss, OLVG West; V&VN, Diabeteszorg
- L. (Liesbeth) Spoelstra-van Paasen; verpleegkundig specialist AGZ, Reiner de Graaf Gasthuis, Delft; Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland, Netwerk VS Diabetes
- H.M. (Henk) Kole, huisarts en kinderarts diabetes, Zorggroep Almere, Almere; NHG en Diabetes Huisartsen Advies Groep.

Met ondersteuning van

- Dr. K.N.J. (Koert) Burger, epidemioloog, senior-adviseur; Kennisinstituut Federatie van Medisch Specialisten
- H. (Hanneke) Olthuis-van Essen MSc, adviseur; Kennisinstituut Federatie van Medisch Specialisten
- Dr. M. (Mattias) Göthlin, adviseur; Kennisinstituut Federatie van Medisch Specialisten
- M. (Monique) Wessels (MSc), medisch informatiespecialist; Kennisinstituut Federatie van Medisch Specialisten

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Diabetische ketoacidose (DKA) is de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij kinderen met diabetes mellitus type 1 (DM1). De gevaarlijkste complicatie van diabetische ketoacidose is hersenoedeem. Symptomatisch hersenoedeem, gezien bij 0,5 tot 1% van de kinderen met DKA, heeft een slechte prognose: 20 tot 25% overlijdt en 10 tot 25% van de overlevenden heeft blijvende neurologische schade. Bij MRI-onderzoek bleek dat 54% van de kinderen met ernstige DKA subklinisch hersenoedeem heeft (Glaser, 2006).

Hersenoedeem als complicatie van DKA komt eigenlijk alleen bij kinderen voor. Onrijpe cerebrale compensatiemechanismen, een 'kwetsbare' vocht- en elektrolythuishouding, een hoger basaalmetabolisme en relatief laattijdige diagnose worden genoemd als verklaringen (Wolfsdorf, 2006). 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 (Hoorn, 2007). Daarom werd er in 2012 een richtlijn 'Behandeling van kinderen met een Diabetische ketoacidose (DKA) of Hyperglykemisch Hyperosmolair syndroom (HHS)' gepubliceerd (NVK, 2012). Deze richtlijn is nu verouderd. Tevens zijn sommige inzichten op het gebied van de behandeling van DKA bij nieuwe diabetes inmiddels veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2012, en richtinggevende aanbevelingen voor DKA bij bekende diabetespatiënten ontbreken. Daarnaast is de richtlijn niet ontwikkeld conform Medisch specialistische richtlijnen 2.0 (OMS, 2011) en deels als een technisch protocol opgesteld. De nieuwe richtlijn beoogt bovenstaande hiaten op te lossen.

Doel van de richtlijn

Doel is het opstellen van een modulaire evidence-based richtlijn conform de huidige criteria (OMS, 2011) naar aanleiding van feedback uit het veld en op basis van actuele wetenschappelijke gegevens. Dit moet leiden tot een nog meer gerichte en uniforme behandelingsstrategie van kinderen met DKA (bij nieuwe of bekende DM1). Een actualisatie van de richtlijn 'Behandeling van kinderen met een Diabetische ketoacidose (DKA) of Hyperglykemisch Hyperosmolair syndroom (HHS)' (NVK, 2012) is noodzakelijk omdat er sindsdien nieuwe publicaties verschenen zijn, en ervaringen met de richtlijn leert dat er een aantal punten herzien moeten worden, die maken dat de stellingen in de vorige richtlijn gedateerd zijn. Daarnaast zal patiënteninformatie worden ontwikkeld die zal aansluiten bij de informatie die al beschikbaar is op de website voor publieks- en patiënteninformatie Thuisarts.nl.

In de voorbereidende fase zijn de volgende knelpunten geprioriteerd:

1. **Wat is het optimale vochtbeleid bij een kind met diabetes (nieuwe DM1 of bekende DM1) met DKA in het ziekenhuis?**
 - 1.1 Wat is de optimale samenstelling van het i.v. vocht: NaCl 0,9% of Ringer-lactaat?
 - 1.2 Wat is de optimale snelheid en duur van het rehydratiebeleid?
2. **Wat is het optimale insulinebeleid bij een kind met een diabetische ketoacidose (DKA) bij diabetes mellitus type 1 (DM1)?**
 - 2.1 Wat is het optimale moment van starten met i.v. insuline?
 - 2.2 Wat is de optimale toedieningsvorm voor insuline: intraveneus of subcutaan? (bij welke kinderen met een DKA moet i.v. insuline worden toegediend?)

- 2.3 Wat is de optimale strategie voor dosering van i.v. insuline: wat is de optimale startdosering en hoe vindt aanpassing plaats (op basis van osmolaliteit en glucosespiegel of ketonen)?
3. **Wat zijn de randvoorwaarden voor optimale zorg bij kinderen met een DKA?**
 - 3.1 Hoe dient de communicatie tussen ziekenhuis en ouders/verzorgers en kind te verlopen, en hoe dienen ouders/verzorgers en kinderen te worden geïnformeerd en geïnstrueerd?
 - 3.2 Hoe kan tijdige verwijzing door de huisarts van een kind met een nieuwe DM1 naar het ziekenhuis of behandelkliniek worden geborgd?
 - 3.3 Wat zijn de specifieke aandachtspunten bij de interpretatie van laboratoriummarkers gebruikt bij de diagnose en monitoring van diabetische ketoacidose?
 - 3.4 Wanneer moet een opname op de kinder intensive care (PICU) overwogen worden bij kinderen met een DKA?

Afbakening van de richtlijn

De richtlijn betreft kinderen met DM1 tot 18 jaar, zowel nieuwe als bekende DM1 die geconfronteerd worden met een DKA. DKA bij kinderen behoeft andere diagnostiek en behandeling dan bij volwassenen en bij behandeling dient ook onderscheid gemaakt te worden tussen patiënttype (bekende of nieuwe DM1). Hersenoedeem als complicatie van DKA komt vrijwel uitsluitend bij kinderen voor. De ernst van de DKA en aard van de patiënt (bekende of nieuwe DM1) bepaalt waar de behandeling dient plaats te vinden, dit kan thuis zijn of in het ziekenhuis op de algemene pediatrische afdeling of op de PICU. De belangrijkste uitkomstmaten voor de patiënt zijn het voorkomen van hersenoedeem en daarmee gepaard gaande morbiditeit en mortaliteit. Het herkennen van hersenoedeem is dus essentieel waarbij symptomen als geïrriteerdheid, verwarring, verminderd bewustzijn of een verlaagd Glasgow Coma Scale score (GCS) opgemerkt dienen te worden. Daarnaast is de duur van het herstel van de DKA en daarmee normalisatie van de metabole ontregeling van belang. Voor het kind met bekende DM1 dat geconfronteerd wordt met een DKA is daarnaast van belang: het voorkomen van een ziekenhuisopname dan wel het beperken van de duur van de ziekenhuisopname (dagbehandeling). DKA kan veroorzaakt worden door DM1, HHS, medicatie geïnduceerde diabetes mellitus en andere vormen van diabetes mellitus. De meest voorkomende oorzaak van DKA is DM1 en in deze richtlijn wordt derhalve gesproken over DM1.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen met een DKA. Aanvankelijk dient iedere kinderarts die spoedeisende zorg verleent een kind met een DKA op te kunnen vangen volgens de APLS-principes en vervolgens te kunnen starten met de basis opvang van een kind met een DKA. In de stabiele fase dient de kinderarts tijdig te overleggen met een kinderarts uit het diabetesteam die ervaring heeft met het ziektebeeld voor verder beleid en eventuele adviezen. Dit advies zal ook in de herziening worden meegenomen. Daarnaast zal in de herziening zowel de acute zorg voor een kind met nieuwe DM1 in het ziekenhuis worden beschreven, als de zorg voor een kind met bekende DM1 met een DKA. In het laatste geval zal de rol van thuisbehandeling van een DKA worden bekeken en de betrokkenheid van ouders/verzorgenden hierin.

Definities en begrippen

Diabetische Keto-Acidose (DKA) is een metabole toestand waarbij er een absolute of relatieve insulinedeficiëntie is, vrijwel altijd in meerdere of mindere mate gepaard gaande

met hyperosmolaire dehydratie en ketoacidose. De biochemische criteria voor de diagnose DKA zijn:

- Hyperglykemie (Bloedglucose > 11 mmol/l).
- Veneuze pH < 7,3 of serum bicarbonaat < 15 mmol/l.
- Ketonemie (bloed β -hydroxybutyraat $\geq$ 3 mmol/l) of gemiddelde of hoge ketonurie.

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	$\geq$ 3 mmol/l	$\geq$ 3 mmol/l	$\geq$ 3 mmol/l	$\leq$ 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. Wel is er een bijlage over HHS toegevoegd. Gezien de specifieke behandeling en complicaties bij HHS, is het belangrijk om bij dit ziektebeeld altijd te overleggen met de (kinder)intensivist.

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

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

Hyperosmolair Hyperglykemisch Syndroom (HHS) gaat gepaard met een ernstige hyperglykemie met dehydratie zonder noemenswaardige ketonenproductie. Bij een (ernstige) HHS is het bloedglucose > 33,3 mmol/l en de plasma-osmolariteit > 320 mOsm; gecorreleerd met een ernstige bewustzijnsstoornis. Een hyperosmolaire ontregeling kan gepaard gaan met een lactatacidose.

Literatuur

- Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, Marcin JP, Rewers A, Strain J, et al. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2006;7(2):75-80.
- 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.
- Kershaw MJ, Newton T, Barrett TG, Berry K, Kirk J. Childhood diabetes presenting with hyperosmolar dehydration but without ketoacidosis: a report of three cases. *Diabet Med* 2005;22(5):645-7.
- Kuppermann N, Ghetti S, Schunk JE, Stoner MJ, Rewers A, McManemy JK, Myers SR, Nigrovic LE, Garro A, Brown KM, Quayle KS, Trainor JL, Tzimenatos L, Bennett JE, DePiero AD, Kwok MY, Perry CS 3rd, Olsen CS, Casper TC, Dean JM, Glaser NS; PECARN DKA FLUID Study Group. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14;378(24):2275-2287. doi: 10.1056/NEJMoa1716816. PubMed PMID: 29897851; PubMed Central PMCID: PMC6051773.
- Leroy P, de Vroede M (2009). De behandeling van ernstige diabetische ketoacidose bij kinderen: magie of wetenschap? *Praktische pediatrie* 188 (3):188-194. Link:

<https://www.praktishepediatrie.nl/artikelen/artikel/t/de-behandeling-van-ernstige-diabetische-ketoacidose-bij-kinderen-magie-of-wetenschap> (geraadpleegd 18 maart 2019).

NVK (2012). Behandeling van kinderen met DKA of HHS.

<https://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnen-overzicht/Details/articleType/ArticleView/articleId/719/Diabetische-ketoacidose-DKA-of-hyperglycemisch-hyperosmolair-syndroom-HHS-de-behandeling-van#tab0>.

OMS (2011). Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0. Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Link:

<https://www.demedischspecialist.nl/sites/default/files/Medisch%20specialistische%20richtlijnen%202-0.pdf> (geraadpleegd 25 januari 2019).

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.

Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, Sperling MA, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:155-177. doi: 10.1111/pedi.12701. PubMed PMID: 29900641.

Verantwoording

Autorisatie en geldigheid

Autorisatiedatum:	10 november 2021
Eerstvolgende beoordeling actualiteit	2024
Geautoriseerd door:	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, initiatiefnemer; Nederlandse Internisten Vereniging, Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland, Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde, Nederlands Huisartsen Genootschap en Diabetesvereniging Nederland.
Belangrijkste wijzigingen ten opzichte van vorige versie:	-
Herbevestiging:	-
Regiehouder(s):	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Leeswijzer

Onderstaande tekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Specifieke bijlagen zijn terug te vinden aan het einde van elk hoofdstuk, aanvullende bijlagen zijn opgenomen aan het einde van de richtlijn (zie inhoudsopgave bij de richtlijn).

De verantwoording wordt op de Richtlijndatabase bij elke module opgenomen.

Algemene gegevens

De ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2019 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep) die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen met een diabetische ketoacidose.

Belangenverklaringen

De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase.

Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen

zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Schott	Kinderarts-endocrinoloog Zuyderland Medisch Centrum, Sittard; daarnaast nul-uren contract Maastricht UMC	Voorzitter Pediatrisch reisgezelschap (onbetaald; groep kinderartsen die tweemaal per jaar bijeenkomen, geen commerciële sponsoring)	Geen	Geen
Barents	Beleidsadviseur Diabetesvereniging NL	Lid clinical audit board DPARD (Dutch Pediatric and Adult Registry of Diabetes; DICA/BIDON) onbetaald	Geen	Geen
Van Gilst	Kinderarts; Het van Weel Bethesda ziekenhuis; Bestuurder FMS (onder andere tekenbevoegd SKMS gelden)	Geen	Geen	Geen
Sonnaville - de Roy van Zuidewyn	Kinderarts OLVG-locatie Oost Amsterdam	Kinderarts OLVG locatie West (Diaboss), Amsterdam	Geen	Geen
Jaspers	Kinderarts-intensivist MUMC+ Maastricht	APLS instructeur SSHK (bijscholingscursus kinderreanimatie bij Stichting Spoedeisende Hulp bij Kinderen; onkosten en vrijwilligersvergoeding); Lid NVK Expertise groep innovatie (onbetaald)	Geen	Geen
Mul	Kinderarts-endocrinoloog bij Diabeter (centrum voor behandeling en research van kinderen en jongvolwassenen met type 1-diabetes)	Richtlijncommissie CF, onderdeel CFRD (onbetaald); bestuurslid Diabetes education study group (onbetaald); docent-arts-ass cursus diabetes kindergeneeskunde (betaald); docent vplk opleiding LUMC (betaald); bestuurslid BIDON namens NVK/SEK (onbetaald); redacteur Ned tijdschrift diabetologie (onbetaald); member SWEET, international diabetes registry (onbetaald); redacteur Lindeboomreeks, onderwerpen medische ethiek	Geen	Geen
Obers	Beleidsmedewerker Belangenbehartiging, Diabetesvereniging Nederland, 24	Lid Cliëntenraad, UMC Utrecht (onbetaald; vrijwilligersvergoeding)	Boegbeeld-functie bij patiëntenorganisatie	Geen

	uur/week; Freelance Adviseur voor Goede Doelen, Groei voor Goed, 16 uur/week			
Schagen	Kinderarts-endocrinoloog, OLVG	Geen	Geen	Geen
Klankbord				
Kole	Huisarts Zorggroep Almere (gezondheidscentrum de Spil) 32 uur/week	Kaderarts diabetes 6 uur/week (betaald); Medicom adviesraad ca. 4 uur/kwartaal (vacatiegelden)	Geen	Geen
De Sonnaville	Internist-endocrinoloog Tergooi Hilversum	Bestuurslid DESG (Diabetes Education Study Group Nederland, richt zich op (na-)scholing van professionals in NL; onbetaald)	Geen	Geen
Leroy	Kinderarts Intensivist Maastricht UMC+	Geen	Geen	Geen
Spoelstra-van Paasen	Verpleegkundig specialist, Reiner de Graaf Gasthuis, Delft	Geen	Geen	Geen
Musson	Klinisch Chemicus, UMC Utrecht	Geen	Geen	Geen

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door afvaardiging van de patiëntenvereniging (Diabetesvereniging Nederland) in de werkgroep en telefonische interviews afgenomen door Diabetesvereniging Nederland. Het verslag hiervan (zie bijlagen) is besproken in de werkgroep. De verkregen input is meegenomen bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen. De conceptringlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan Diabetes Vereniging Nederland en Stichting Kind & Ziekenhuis. De aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerde de werkgroep de knelpunten in de zorg voor kinderen met een diabetische ketoacidose. Tevens zijn er tijdens een Invitational conference knelpunten aangedragen en geprioriteerd door het Nederlands Huisartsen Genootschap en de Diabetes Huisartsen Advies Groep, Diabetesvereniging Nederland, Stichting Kind & Ziekenhuis, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, en de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde. Een verslag hiervan is opgenomen in de bijlagen. Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep concept-uitgangsvragen opgesteld en definitief vastgesteld.

Uitkomstmaten

Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste

als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Methode literatuursamenvatting

Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur en de beoordeling van de risk-of-bias van de individuele studies is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

GRADE	Definitie
Hoog	- er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt; - het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	- er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt; - het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	- er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt; - er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	- er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt; - de literatuurconclusie is zeer onzeker.

Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de

interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello, 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE-methodiek.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De werkgroep heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en

infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijnmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodule werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

- Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.
- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.
- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.
- Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit.
http://richtlijnen database.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html.
- Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol*. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.

Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.

Module-1 Vochtbeleid DKA in ziekenhuis/ Fluid management DKA in hospital

Uitgangsvraag/ Clinical question

Wat is het optimale vochtbeleid bij een kind met diabetes (nieuwe DM1 of bekende DM1) met DKA in het ziekenhuis?

De uitgangsvraag bevat de volgende deelvragen:

1. Wat is de optimale samenstelling van het i.v. vocht: natriumchloride 0.9% (NaCl 0.9%) of Ringer lactaat?
2. Wat is de optimale snelheid en duur van het i.v. rehydratiebeleid?

What is the optimal fluid management in a child with diabetes (new-onset or known DM1) with DKA in the hospital?

This clinical question includes the following underlying questions:

1. What is the optimal composition of the IV rehydration fluid: normal saline (0.9% NaCl) or Ringer's lactate?
2. What is the optimal rate and duration of IV infusion of rehydration fluids?

Inleiding

De meest ernstige en gevreesde complicatie en oorzaak van het grootste deel van de mortaliteit bij kinderen met diabetische ketoacidose is hersenoedeem. Inzichten in de pathofysiologie achter hersenoedeem zijn de laatste jaren aan het verschuiven. Vasogeen hersenoedeem speelt mogelijk een belangrijkere rol dan oedeem door shifts in osmolaliteit (Tasker, 2014; Glaser, 2017; Long, 2017). De mogelijke klinische relevantie van osmolaliteit komt onder andere voort uit retrospectief observationeel onderzoek waarbij er aanwijzingen bestaan dat toediening van te veel vocht, snelle daling van de effectieve osmolaliteit en toediening van natriumbicarbonaat de kans op hersenoedeem significant doen toenemen (Edge, 2001; Glaser, 2001; Hoorn, 2007). Omdat de rol van de verschillende factoren bij het ontwikkelen van hersenoedeem en de relatie met intraveneuze vochttoediening onzeker is, is dan ook de uitgangsvraag: wat is het optimale vochtbeleid (samenstelling van i.v. vocht, snelheid en duur van i.v. rehydratie) bij een kind met diabetes (nieuwe DM1 of bekende DM1) met een DKA in het ziekenhuis?

Introduction

Cerebral edema is the most feared and dangerous complication of diabetic ketoacidosis and the main cause of mortality in diabetic ketoacidosis in children. The exact cause of cerebral edema is unknown. Insight in the pathophysiology has shifted in recent years (Tasker, 2014; Glaser, 2017; Long, 2017), with indications of a larger role for vasogenic, rather than osmotic edema. The central role for osmolality in cerebral edema in DKA stems from retrospective observational studies with indications that too much fluid administration, a rapid decrease in effective osmolality and administration of sodium bicarbonate significantly increase the risk of cerebral edema (Edge, 2001; Glaser, 2001; Hoorn, 2007). Since the role of the different factors in the cause of cerebral edema and its relation to intravenous fluid administration are unsure, the clinical question is: what is the optimal fluid management (composition of IV fluid, rate and duration of IV rehydration) in a child with new onset or known type 1 DM with DKA in the hospital?

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the optimal fluid management in a child with diabetes (new-onset or known DM1) with DKA in the hospital?

1. choice of IV rehydration fluid: normal saline versus Ringer's lactate;
 2. slow versus faster rate of IV infusion, or short versus longer duration of IV infusion.
- P:** children (age < 18 jaar) with new-onset or known (established) DM1 and (diabetic) ketoacidosis;
- I:** Ringer's lactate (subquestion-1), slow rate of infusion (subquestion-2), short duration of infusion (subquestion-3);
- C:** normal saline (0.9% NaCl; subquestion-1), faster rate or longer duration of infusion (subquestion-2);
- O:** mental status, brain injury (cerebral edema), serious morbidity, time to metabolic normalisation, diabetes related mortality, length of hospital stay, and hypokalemia.

Relevant outcome measures

The working group considered the following outcome measures as critical outcome measures for decision making: decline in mental status (Glasgow Coma Scale score < 14 and/or a depressed level of consciousness, restlessness, irritability, increased drowsiness, or confusion), brain injury (cerebral edema), duration to metabolic normalisation (no acidosis, ketones < 1mmol/l; normal osmolality; time to start SC insulin), serious morbidity (for example thrombosis, coagulation disorders, cerebral infarction, compromised circulation) and mortality (diabetes-related deaths). Length of hospital stay and hypokalemia were considered important (but not critical) outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not further define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

For hard outcome measures of mortality (diabetes-related deaths) and serious morbidity (cerebral edema and other serious morbidities) the working group defined a number needed to treat (NNT) of 500 as the threshold for clinical decision making. For all other outcome measures, the default thresholds proposed by the international GRADE working group were used: a 25 % difference in relative risk (RR) for dichotomous outcomes, and 0.5 standard deviations (SD) for continuous outcomes.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from January 2000 until June 27, 2019. A broad search strategy was used that covered all prioritized clinical questions. The detailed search strategy is presented under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 1,174 hits. Studies were selected based on the following criteria: (systematic review of) comparative studies in children with new-onset or known DM1, comparison of IV infusion strategies (normal saline versus Ringer's lactate, slow versus faster rates and short versus longer duration of IV infusion). Non-randomized studies were excluded if randomized studies of reasonable quality were available. Studies were initially selected based on screening of title and abstract. After reading the full text, 2 out of 3 studies were excluded for subquestion-1 (Bergmann, 2018; Hsia, 2015) and 4 out of 6 for subquestion-2 (Pruitt, 2019; Hsia, 2015;; Glaser, 2013; Hom, 2008; see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

Results

Three studies were included in the analysis of the literature: one for subquestion-1 (Yung, 2017), two for subquestion-2 (Kuppermann, 2018; Bakes, 2016). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Subquestion-1 Choice of IV rehydration fluid: normal saline versus Ringer's lactate

One study (Yung, 2017) was included in the analysis.

Description of studies

Yung (2017) conducted a randomized double-blind controlled study in an Australian hospital. The RCT had a high study quality (low risk of bias) but was relatively small (n=77) and designed to have a power of 90% to detect an 8 hour time difference in time from randomization to bicarbonate normalization (defined as a venous HCO₃ of 15 mmol/l or more) between intervention groups. Patients rehydrated with Ringer's lactate as initial intravenous fluid for at least 12 h were compared with patients rehydrated with normal saline (0.9%) as initial intravenous fluid for at least 12 h. Children aged up to 17 years old who were admitted to either the PICU or the high-dependency unit of an Australian hospital were included if diagnosed with moderate to severe DKA (defined as hyperglycemia (blood glucose > 11 mmol/l), venous pH < 7.3 and/or bicarbonate < 15 mmol/l, and ketonemia or ketonuria and glycosuria). Patients with a Glasgow Coma Scale (GCS) score of 10 or less at baseline, patients receiving mechanical ventilation, patients with hyponatremia, corrected Na < 130 mmol/l, or K⁺ > 5.5 mmol/l, and patients who had previously been enrolled were not included in the study. One participant did not reach the primary outcome (time to reach venous HCO₃ ≥ 15 mmol/l) as bicarbonate was 12.4 mmol/l when intravenous fluids were ceased (with the patient in good clinical condition), leaving 38 participants in each group for analysis of the primary outcome. In both groups, 50% of the participants were previously diagnosed with diabetes, and 50% had new-onset diabetes.

Results

Decline in mental status and brain injury (cerebral edema; critical outcomes)

Yung (2017) reported adverse events potentially associated with cerebral edema (fall in GCS, headache, nausea, vomiting and seizures). A decline in GCS was observed (together with acute renal failure) in one of the 39 participants in the group receiving rehydration with normal saline and none in the group receiving rehydration with Ringer's lactate. However, the study was heavily underpowered for a comparison of rare events such as (events associated with) cerebral edema, and the results do not allow us to draw a conclusion on the effect of composition of the IV rehydration fluid on the risk of a decline in mental status or cerebral edema.

Duration to metabolic normalisation (critical outcome)

Yung (2017) reports duration to bicarbonate normalisation, duration to pH normalisation and time to start of subcutaneous insulin:

- *Duration to bicarbonate normalisation*

Yung (2017) found a shorter mean time to bicarbonate normalization in the group receiving rehydration with Ringer's lactate (6.2 hours, SD 4.7) than the group receiving rehydration with normal saline (8.6 hours, SD 2.3). The difference was larger than 0.5 SD (difference 2.4 hours or 1.0 SD) and thus clinically relevant, however the ratio between the times (1.4, 95%CI 0.8 to 2.4) was not statistically significant and had a confidence interval covering both a clinically relevant reduction and increase in duration to bicarbonate normalization (-0.9 to 2.2 SD), indicating uncertainty about the direction of the effect. No conclusion on the effect of composition of the IV rehydration fluid on the duration to bicarbonate normalization can be drawn.

- *Duration to pH normalisation*

Yung (2017) found a shorter mean time to pH normalization in the group receiving rehydration with Ringer's lactate (7.5 hours, SD 1.8) than the group receiving rehydration with normal saline (8.5 hours, SD 2.8). The difference was larger than 0.5 SD (difference 1.0 hours or 0.6 SD) and may be clinically relevant, however the ratio between the times (1.1, 95%CI 0.8 to 1.6) was not statistically significant and had a confidence interval covering both a clinically relevant reduction and increase in duration to bicarbonate normalization (-0.8 to 1.1 SD), indicating uncertainty about the direction of the effect. No conclusion on the effect of composition of the IV rehydration fluid on the duration to pH normalization can be drawn.

- *Time to start of subcutaneous insulin*

Yung (2017) found a shorter mean time to start subcutaneous insulin in the group receiving rehydration with Ringer's lactate (14.3 hours, SD 1.6) than the group receiving rehydration with normal saline (15.2 hours, SD 2.4). The difference was smaller than 0.5 SD (difference 0.9 hours or 0.4 SD) and thus not clinically relevant. The ratio between the times (1.1, 95%CI 0.8 to 1.5) was not statistically significant and had a confidence interval covering both a clinically relevant reduction and increase in duration to bicarbonate normalization (-1.6 to 2.1 SD), indicating uncertainty about the direction of the effect. No conclusion on the effect of composition of the IV rehydration fluid on the duration to start subcutaneous insulin can be drawn.

Length of hospital stay (important outcome)

Yung (2017) found a shorter mean length of stay in a PICU or High Dependency Unit in the group receiving rehydration with Ringer's lactate (17.3 hours, IQR 14.0 to 23.3) than the group receiving rehydration with normal saline (23.8 hours, IQR 15.8; to 6.4). The difference was statistically significant ($p=.026$) and may be clinically relevant. Total hospital length of stay is not mentioned. Using Ringer's lactate instead of normal saline could shorten the length of stay in a PICU or High Dependency Unit in children with (known or new-onset) diabetes and moderate or severe DKA.

Serious morbidity and mortality (critical outcomes)

Yung (2017) only reported adverse events potentially associated with cerebral edema (see earlier in the text), and found one patient in the group receiving rehydration with normal saline who suffered both a decline in GCS, and acute renal failure, none were found in the group receiving rehydration with Ringer's lactate. No deaths were recorded. However, the study was heavily underpowered for a comparison of rare events, and the results do not allow us to draw a conclusion on the effect of composition of the IV rehydration fluid on the risk of serious morbidity or mortality.

Hypokalemia

Yung (2017) did not report hypokalemia.

Subquestion-2 Slow versus faster rate, or short versus longer duration of rehydration

Two studies (Kuppersmann, 2018; Bakes, 2016) were included in the analysis.

Description of studies

Kuppersmann (2018) conducted a randomised controlled 2x2 factorial trial in 13 US emergency departments, the study had a relatively large sample size ($n=1,389$ episodes of DKA in 1,255 children) and a high study quality (low risk of bias). The aim of the study was to compare decline in mental status, operationalized as change in Glasgow Coma Scale score from 14 or 15 to below 14, following rehydration treatment. Children aged up to 18 years

with a diagnosis of DKA were included. DKA was defined as a blood glucose level of > 300 mg per decilitre (16.7 mmol per liter) and either a venous pH of < 7.25 or a serum bicarbonate level of < 15 mmol per liter. Participating children were randomized to one of four interventions: fast rate of rehydration with 0.45 % saline (n = 344 patients), fast rate of rehydration with 0.9% saline (n = 351), slow rate of rehydration with 0.45 % saline (n = 345), or slow rate of rehydration with 0.9% saline (n = 349). The fast rehydration groups received 2 boluses of 0.9% saline 10ml/kg, dehydration was set at 10%, with half of the rehydration over the first 12h and the other half in the subsequent 24h. The slow rehydration groups receive a single 0.9% saline bolus 10 ml/kg, with dehydration estimated at 5% and rehydration over 48h. The authors evaluated a total of 1,389 episodes of DKA, experienced by 1,255 patients, 53% were previously diagnosed with diabetes, 47% had new-onset diabetes. In 1,361 episodes of DKA (98%) children presented with a Glasgow Coma Scale score of 14 or 15, and these were therefore included in the primary analysis. A large number of secondary outcome measures were investigated, including IQ and memory after recovery.

Bakes (2016) is a relatively small randomized controlled study (n=50 children), aiming to determine whether the volume of fluid administration in children with DKA influences the rate of metabolic normalization and length of treatment. Patients with DKA aged 0 to 18 years were included. DKA was defined as blood glucose > 250mg/dL (13.9 mmol per liter), ketone bodies in blood, and metabolic acidosis (venous pH < 7.30 or serum bicarbonate < 15 mmol/l). Included patients were randomized to either low volume intravenous infusion (10 ml/kg bolus + 1.25 X maintenance rate; n=25 patients) or high volume intravenous infusion (20 ml/kg bolus + 1.5 X maintenance rate; n=25 patients). For boluses 0.9% saline was used and for maintenance 0.675% saline was used. Of patients 46% were previously diagnosed with diabetes and 54% had new-onset diabetes. The RCT has a low study quality (high risk of bias) due to imbalances between the study groups at baseline. Despite randomization, patients in the high volume group had on average a substantially lower initial serum bicarbonate at baseline when compared to patients in the low-volume group: median 7 mmol/l (interquartile range, IQR, 5 to 11) as compared to 10 mmol/l (9 to 12). More patients in the high-volume group had a severe DKA (venous pH < 7.10 or bicarbonate < 5 mmol/l): 7 patients (28%) in comparison with 2 patients (8%) in the low-volume group.

Results

Decline in mental status (critical outcome)

This outcome is not reported by Bakes (2016). Kuppermann (2018) investigated decline in mental status among patients with a baseline GCS score ≥ 14 . The study was designed to have 90 % power to detect a 7.5 % difference in rate of decline in mental status (Glasgow Coma Scale score from 14 or 15 to below 14), based on the assumption that 15% of children decline in mental status during a DKA episode. The authors reported that 3.0% (10 events in 337 DKA episodes) of the patients receiving rehydration at a fast rate with 0.45% saline, 3.2 % (11 events in 345 DKA episodes) of the patients receiving rehydration at a fast rate with 0.9 % saline, 3.3 % (11 events in 338 DKA episodes) of the patients receiving rehydration at a slow rate with 0.45 % saline, and 4.7 % (16 events in 341 DKA episodes) of the patients receiving rehydration at a slow rate with 0.9 % saline, declined below 14 on the GCS during the studied period.

Thus, patients receiving rehydration at a fast rate (21 events in 682 DKA episodes, i.e. pooling results obtained with 0.45 % and 0.9 % saline) had a 24 % lower risk of decline in mental status than patients receiving rehydration at a slow rate (27 events in 679 DKA episodes, pooled results, RR 0.77, 95%CI 0.44 to 1.36). This risk difference is probably not clinically relevant. Moreover, the effect estimate was not statistically significant and the

confidence interval was broad, overlapping on both sides with the threshold for clinical decision making (a 25 % difference in relative risk (RR) for dichotomous outcomes). Patients receiving rehydration with 0.45 % saline (21 events in 675 DKA episodes, pooling results obtained with rehydration at fast and slow rates) had a 20 % lower risk of decline in mental status than patients receiving rehydration with 0.9 % saline (27 events in 686 DKA episodes, pooled results, RR 0.80, 95%CI 0.46 to 1.40). This risk difference is probably not clinically relevant. Moreover, the effect estimate was not statistically significant and the confidence interval was broad, overlapping on both sides with the threshold for clinical decision making, resulting in serious imprecision. Kuppermann found no evidence of an interaction between the effects of administration rate and concentration on decline in mental status ($p=.76$), however, this interaction analysis is likely to be underpowered.

Duration to metabolic normalization (critical outcome)

Kuppermann (2018) found similar median times to DKA resolution (defined as transition to subcutaneous insulin administration if within 24 hours, and time until anion gap ≤ 12 if transition to SC insulin was after 24 hours) in the group receiving rehydration at a fast rate with 0.45 % saline (14.0 hours, IQR 10.2 to 18.3), in the group receiving rehydration at a fast rate with 0.9 % saline (14.0 hours, IQR 9.8 to 18.3), in the group receiving rehydration at a slow rate with 0.45 % saline (14.9 hours, IQR 9.9 to 18.6), and in the group receiving rehydration at a slow rate with 0.9 % saline (13.6 hours, IQR 10.0 to 18.5). These differences are small and clinically not relevant. Moreover, there was no statistically significant difference between the effects of fast and slow administration ($p=0.28$) or between the effects of 0.45 % and 0.9 % saline concentration ($p=.48$). These results suggest that neither the sodium chloride concentration nor the rate of rehydration had a relevant influence on the duration to metabolic normalization, however, the effect estimates were broad resulting in serious imprecision. Bakes (2016) reported time to metabolic normalization (serum bicarbonate > 15 mmol/l and pH > 7.30), pH normalization (pH > 7.30), and bicarbonate normalization (serum bicarbonate >15 mmol/l). Median times to metabolic normalization were similar in the high volume infusion group (8.0 hours) and the low volume infusion group (7.7 hours), and the difference was not clinically relevant nor statistically significant, and the effect estimate was broad (0.3 hours, 95%CI -3.0 to 3.7, $p=0.8$). Median time to pH normalization was longer in the high volume infusion group (7.0 hours), than in the low volume infusion group (5.0 hours), this difference may be clinically relevant, but the effect estimate was broad and not statistically significant. Median time to bicarbonate normalization was longer in the high volume infusion group (9.1 hours) than in the low volume infusion group (6.5 hours), this difference may be clinically relevant but the effect estimate was broad and not statistically significant. It is unclear whether 95 % confidence intervals or interquartile ranges were reported, and therefore only the point estimates (medians) are reported here.

Thus, the results of Bakes (2016) differ from those obtained by Kuppermann (2018) in suggesting that low volume infusion may lead to a shorter normalization time. However, the study of Bakes (2016) is at a high risk of bias. As mentioned earlier, patients in the high volume group had a lower median serum bicarbonate and more severe DKA at baseline as compared to patients in the low-volume group. Therefore, the high volume infusion group was further from normal serum bicarbonate levels (> 15 mmol/l) which may explain the longer normalisation times. Overall, the results of Kuppermann (2018) and Bakes (2016) do not provide convincing evidence for a difference in duration of metabolic normalization as a result of differences in sodium chloride concentration (0.45% versus 0.9%) or rate of rehydration. On the other hand, statistical power was low and all effect estimates were

broad and do not formally exclude the possibility of a clinically relevant difference in duration of metabolic normalization.

Brain injury (cerebral edema; critical outcome)

Kuppermann (2018) reported the frequency of clinically apparent brain injuries, defined as “a deterioration in neurologic status leading to initiation of hyperosmolar therapy or endotracheal intubation or resulting in death”, which included cerebral edema. Cases were reviewed by a committee of experts blinded to the treatment group to definitely establish the diagnosis. Similar rates of clinically apparent brain injury were found in the group rehydrated at a fast rate with 0.45 % saline (0.6 %, 2 events in 344 DKA episodes), at a fast rate with 0.9 % saline (0.6 %, 2 events in 345 DKA episodes), at a slow rate with 0.45 % saline (1.4 %, 5 events in 345 DKA episodes), and at a slow rate with 0.9% saline (0.9 %, 3 events in 349 DKA episodes).

Thus, patients receiving rehydration at a fast rate (4 events in 695 DKA episodes) had a 51 % lower risk of developing a clinically apparent brain injury than patients receiving rehydration at a slow rate (8 events in 694 DKA episodes, RR 0.50, 95%CI 0.15 to 1.65). This risk difference translates into a number-needed-to-treat (NNT) of 174, which fulfils the threshold for a clinically relevant effect on serious morbidity as defined by the working group (NNT < 500; see the section ‘Search and select’) and may therefore be clinically relevant. However, the effect estimate (95%CI 102 to -131) was not statistically significant and the confidence interval was broad, resulting in serious imprecision. Patients receiving rehydration with 0.45 % saline (7 events in 689 DKA episodes) had a 43 % higher risk of developing a clinically apparent brain injury than patients receiving rehydration with 0.9 % saline (5 events in 700 DKA episodes, RR 1.43, 95%CI 0.45 to 4.52). This risk difference translates into a clinically relevant NNT of 333. However, again the effect estimate (95%CI 255 to -40) was not statistically significant and the confidence interval was broad, resulting in serious imprecision. In both cases the risk difference was not statistically significant and the confidence interval was broad, running from a clinically relevant effect in favour of the intervention to a clinically relevant effect in favour of the alternative intervention (serious imprecision). Due to the very low number of events, the statistical power was insufficient to prove or exclude the possibility of a clinically relevant difference in brain injury depending on sodium chloride concentration and/or rehydration rate. Also note that no evidence was found for an interaction between administration rate and concentration ($p=1.00$), but that this interaction analysis is seriously underpowered. Bakes (2016) pooled cerebral edema with other adverse events (any change in mental status, unexpected abnormal metabolic disturbances, hemodynamic instability, worsening DKA despite treatment, dysrhythmias, or concerns by the treating physician, including signs or symptoms of cerebral edema, thrombosis or pulmonary edema), and recorded no events in either intervention arm. However, the study of Bakes (2016) was heavily underpowered for a comparison of rare events such as cerebral edema and other serious adverse events. Overall, the results of Kuppermann (2018) and Bakes (2016) do not provide convincing evidence for the presence or absence of an effect on the risk of brain injury by differences in sodium chloride concentration or rate of rehydration.

Serious morbidity (critical outcome)

Kuppermann (2018) pooled nervous system disorders; metabolism and nutrition disorders; gastrointestinal disorders; respiratory, thoracic and mediastinal disorders; cardiac disorders; hepatobiliary disorders; infections and infestations; renal and urinary disorders; and vascular disorders as serious adverse events. They found similar rates of serious adverse events in the group rehydrated at a fast rate with 0.45 % saline (1.5 %, 5 events in 344 DKA episodes), at a

fast rate with 0.9% saline (1.1 %, 4 events in 351 DKA episodes), at a slow rate with 0.45 % saline (3.2 %, 11 events in 345 DKA episodes), and at a slow rate with 0.9 % saline (2.9 %, 10 events in 349 DKA episodes). Kuppermann (2018) did not provide statistical analysis, but calculations show that patients receiving rehydration at a fast rate (9 events in 686 DKA episodes) had a 57% lower risk of a serious adverse event than patients receiving rehydration at a slow rate (21 events in 685 DKA episodes, RR 0.43, 95%CI 0.20 to 0.93). This risk difference was statistically significant and translates into a clinically relevant number-needed-to-treat (NNT) of 57 (95%CI 41 to 466). Patients receiving rehydration with 0.45 % saline (19 events in 680 DKA episodes) had a 21% higher risk of a serious adverse event than patients receiving rehydration with 0.9 % saline (15 events in 691 DKA episodes, RR 1.16, 95%CI 0.57 to 2.36). This risk difference may be clinically relevant but it was not statistically significant and the confidence interval was broad, running from a clinically relevant effect in favour of the intervention to a clinically relevant effect in favour of the alternative intervention (: serious imprecision). Bakes (2016) analysed pooled adverse events but recorded no events in either intervention arm (see Brain injury). In summary, there is some evidence suggesting that a fast rate of rehydration may decrease the risk of serious adverse events, however the event rate and as a result the statistical power, was very low and the effect estimate is uncertain because of serious imprecision. There was no convincing evidence in favour of an effect of sodium chloride concentration on the risk of serious adverse events, although the effect estimate was very broad and did also not exclude the possibility of a clinically relevant effect.

Mortality (diabetes-related deaths; critical outcome)

Kuppermann (2018) reported one death in the group rehydrated at a fast rate with 0.45 % saline and none in the other groups. Bakes (2016) reported no deaths. Both studies were underpowered for comparisons of rare events, thus these results do not allow us to draw a conclusion on the effect of rehydration rate on diabetes-related mortality.

Length of hospital stay (important outcome)

Kuppermann (2018) reported similar median times to hospital discharge in the four intervention arms (fast rate with 0.45 % saline: 46.3 hours, IQR 27.3 to 66.3. Fast rate with 0.9% saline: 47.4 hours, IQR 26.6 to 67.2. Slow rate with 0.45 % saline: 48.6 hours, IQR 28.0 to 68.8. Slow rate with 0.9% saline: 46.4 hours, IQR 27.2 to 69.0). These differences are small and not clinically relevant. Moreover, there was no statistically significant difference between fast and slow ($p=0.34$) or between 0.45 % saline and 0.9 % saline ($p=0.71$). These results suggest that neither the sodium chloride concentration nor the rate of rehydration had a relevant influence on the length of hospital stay, however, the effect estimates were broad resulting in serious imprecision.

In the study by Bakes (2016), median length of treatment was 25 hours in the high volume infusion group and 21 hours in the low volume infusion group ($p=.3$). Median time to discharge was 25.3 hours in the high volume infusion group and 22.2 hours in the low volume infusion group (not significantly different, p-value not reported). The results suggest that low volume infusion may lead to a slightly shorter length of treatment, however, the differences were not statistically significant. Moreover, the study of Bakes (2016) is at a high risk of bias: as mentioned earlier in the text, patients with severe DKA are overrepresented in the high-volume group. Overall, the results of Kuppermann (2018) and Bakes (2016) do not provide evidence for a difference in length of hospital stay as a result of differences in sodium chloride concentration (0.45% versus 0.9%) or rate of rehydration. On the other hand, all effect estimates were broad and do not formally exclude the possibility of a clinically relevant difference in length of hospital stay.

Hypokalemia (important outcome)

This outcome is not reported by Bakes (2016). Kuppermann (2018) reported similar frequencies of hypokalemia in the treatment groups: fast rate with 0.45 % saline group (15 %), fast rate with 0.9% saline group (20 %), slow rate with 0.45 % saline group (17 %), and slow rate with 0.9% saline group (18 %; fast vs slow $p=.81$; 0.45 % saline versus 0.9% saline, $p=.15$). Thus, patients receiving rehydration at a fast rate (120 events in 695 DKA episodes) had a 3 % lower risk of hypokalemia than patients receiving rehydration at a slow rate (123 events in 694 DKA episodes, RR 0.97, 95%CI 0.78 to -1.22). Patients receiving rehydration with 0.45 % saline (110 events in 689 DKA episodes) had a 16 % lower risk of hypokalemia than patients receiving rehydration with 0.9 % saline (133 events in 700 DKA episodes, RR 0.84, 95 % CI 0.67 to -1.06). These risk differences are not clinically relevant. Moreover, the risk differences were not statistically significant and the confidence intervals were broad, resulting in imprecision.

Level of evidence of the literature

Subquestion-1 Choice of IV rehydration fluid: normal saline versus Ringer's lactate

The level of evidence of the literature was assessed per comparison and outcome, using the GRADE methodology. The evidence comes from an RCT and therefore started at HIGH certainty. The level of evidence was downgraded to MODERATE, LOW or VERY LOW certainty, in case of risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, or publication bias.

Superscript numbers in the conclusions refer to the following reasons for downgrading:

1. The level of evidence was downgraded by 2 levels because of serious imprecision (95 % CI covered both a clinically important risk reduction and a clinically important risk increase; based on data from a single RCT).
2. The level of evidence was downgraded by 2 levels because of serious imprecision (95 % CI covered both a clinically important risk reduction and a clinically important risk increase; based on data from a single RCT).
3. The level of evidence was downgraded by 2 levels because of serious imprecision (95 %CI covered both a clinically important risk reduction and a clinically important risk increase; based on data from a single RCT).
4. The level of evidence was downgraded by 1 level because of imprecision (based on data from a single RCT).
5. The level of evidence could not be graded because of a lack of events/data.

Subquestion-2 Slow versus faster rate of IV infusion

The level of evidence of the literature was assessed per comparison and outcome, using the GRADE methodology. The evidence comes from RCTs and therefore started at HIGH certainty. The level of evidence was downgraded to MODERATE, LOW or VERY LOW certainty, in case of risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, or publication bias.

Superscript numbers in the conclusions refer to the following reasons for downgrading:

1. The level of evidence was downgraded by 2 levels because of serious imprecision (95 % CI covered both a clinically important risk reduction and a clinically important risk increase; based on data from a single RCT).
2. The level of evidence was downgraded by 2 levels because of serious imprecision (effect estimate covered both a clinically important risk reduction and a clinically important risk increase).
3. The level of evidence could not be graded because of a lack of events/data.
4. The level of evidence was downgraded by 2 levels because of serious imprecision (very low event rate; based on data from a single RCT).

5. The level of evidence could not be graded because of a lack of events/data.
6. The level of evidence was downgraded by 2 levels because of serious imprecision (effect estimate covered both a clinically important risk reduction and a clinically important risk increase).
7. The level of evidence was downgraded by 2 levels because of serious imprecision (95 % CI covered both a clinically important risk reduction and a clinically important risk increase; based on data from a single RCT).

Conclusions

Subquestion-1 What is the optimal composition of the IV rehydration fluid: normal saline (0.9% NaCl) or Ringer's lactate?

Low GRADE¹	Rehydration with Ringer's lactate instead of normal saline may result in a clinically relevant reduction in duration to metabolic normalisation (<u>as measured by duration to bicarbonate normalization</u>) in children with (known or new-onset) DM1 and DKA, but the evidence is uncertain.
Low GRADE²	Rehydration with Ringer's lactate instead of normal saline may result in a clinically relevant reduction in duration to metabolic normalization (<u>as measured by duration to pH normalization</u>) in children with (known or new-onset) DM1 and DKA, but the evidence is uncertain.
Low GRADE³	Rehydration with Ringer's lactate instead of normal saline may result in little to no difference in duration to metabolic normalisation (<u>as measured by duration to start of subcutaneous insulin administration</u>) in children with (known or new-onset) DM1 and DKA.
<i>Sources: (Yung, 2017)</i>	

Moderate GRADE⁴	Using Ringer's lactate instead of normal saline likely reduces length of stay in PICU or HDU (High Dependency Unit) in children with (known or new-onset) DM1 and DKA slightly.
	Total length of hospital stay is not reported.
<i>Sources: (Yung, 2017)</i>	

- GRADE⁵	Due to a lack of research data, no conclusions can be drawn on the effects of different compositions of the rehydration fluid (Ringer's lactate or normal saline) on the risk of decline in mental status, brain injury (cerebral edema) , other serious morbidity , or mortality , in children with (known or new-onset) DM1 and DKA.
<i>Sources: (Yung, 2017)</i>	

Subquestion-2 What is the optimal rate and duration of IV rehydration?

Low GRADE¹	A faster rate with shorter duration of rehydration compared with a slow rate with longer duration of rehydration* may result in a slight, and probably not clinically relevant, reduction of the risk of decline in mental status in children with (known or new-onset) DM1 and DKA.
------------------------------	---

	*faster rate and shorter duration defined as 20ml/kg bolus and 10% dehydration corrected in 36 hours versus 10ml/kg bolus and 5% dehydration corrected in 48 hours. Sources: (Kuppermann, 2018)
Low GRADE ²	A difference in rate of rehydration may result in little to no difference in duration to metabolic normalization* in children with (known or new-onset) DM1 and DKA. *duration of metabolic normalisation defined as transition to subcutaneous insulin administration if within 24 hours, and time until anion gap ≤ 12 if transition to SC insulin was after 24 hours. Sources: (Kuppermann, 2018; Bakes, 2016)
- GRADE ³	Due to a lack of research data, no conclusion can be drawn on the rate of rehydration in the risk of brain injury (cerebral edema) in children with (known or new-onset) DM1 and DKA. Sources: (Kuppermann, 2018; Bakes, 2016)
Low GRADE ⁴	A fast rate of rehydration compared with a slower rate likely results in a reduction in risk of serious morbidity in children with (known or new-onset) DM1 and DKA. Sources: (Kuppermann, 2018)
- GRADE ⁵	Due to a lack of research data, no conclusion can be drawn on the effects of different rates of rehydration on mortality in children with (known or new-onset) DM1 and DKA. Sources: (Kuppermann, 2018; Bakes, 2016)
Low GRADE ⁶	A difference in rate of rehydration may result in little to no difference in length of hospital stay in children with (known or new-onset) DM1 and DKA. Sources: (Kuppermann, 2018; Bakes, 2016)
Low GRADE ⁷	A faster rate of rehydration may result in little to no difference in the risk of hypokalemia. Sources: (Kuppermann, 2018)

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor alle deelvragen en uitkomstmaten geldt dat er geen afzonderlijke conclusies getrokken kunnen worden voor kinderen met new-onset DM1, en kinderen met een bekende DM1 die zich presenteren met een DKA.

Deelvraag 1: samenstelling infuusvloeistof (NaCl 0,9% versus Ringer lactaat)

Op basis van een enkele RCT (Yung, 2017; zie Samenvatting literatuur) lijkt het gebruik van Ringer lactaat in plaats van NaCl 0,9% te leiden tot een enigszins snellere metabole normalisatie: een mogelijk snellere normalisatie van bicarbonaat en pH, maar weinig tot geen verschil in de tijdsduur tot subcutane insulinetoediening (bewijskracht volgens GRADE: Laag). Daarnaast reduceert Ringer lactaat enigszins de duur van verblijf op de PICU of High Dependency Unit (bewijskracht volgens GRADE: redelijk). Voor de overige uitkomstmaten is onvoldoende bewijs: er is geen conclusie mogelijk voor eventuele effecten van de samenstelling van de infuusvloeistof (NaCl 0,9% versus Ringer lactaat) op het risico op een afname in mentale status, en het risico op hersenoedeem, andere ernstige morbiditeit of mortaliteit.

Aanvullende argumenten

Naast het beschikbare directe bewijs is er een aantal andere argumenten in deze discussie. In de internationale ISPAD-richtlijn (Wolfsdorf, 2019) wordt voor resuscitatie geadviseerd NaCl 0,9% te gebruiken en voor verdere rehydratie worden NaCl 0,45%, NaCl 0,9%, Ringer lactaat en Plasma-Lyte of Hartmann's oplossing als mogelijkheden genoemd.

De voorkeur voor NaCl 0,9% in het NVK-protocol uit 2012 (NVK, 2012) is gebaseerd op het argument dat het gebruik van vloeistoffen met een lagere natriumconcentratie een verhoogd risico geven op het dalen van de osmolaliteit, met als mogelijk gevolg een toename van het risico op hersenoedeem. In de grootste RCT bij kinderen (Kuppermann, 2018) wordt de helft van de kinderen gerehydrateerd met NaCl 0,45%, een oplossing met een veel lagere concentratie natrium dan in Ringer lactaat. Het gebruik van deze hypotone vloeistof lijkt geen verhoogd risico op bewustzijnsdaling of hersenoedeem op te leveren en ook op de langere termijn werden er geen neurocognitieve verschillen in uitkomst gezien. Hierbij moet wel opgemerkt worden dat het beloop van de osmolaliteit in het artikel niet besproken wordt en kinderen met DKA en een EMV < 11 geëxcludeerd werden. De uitkomsten mogen daarmee niet zondermeer geëxtrapoleerd worden naar de meest ernstige groep.

Naast de RCT van Yung (2017) zijn er meerdere observationele studies die Ringer lactaat en NaCl 0,9% vergelijken. Een studie van Bergmann (2018) beschreef een verlaagd risico op hersenoedeem onder kinderen die rehydratie met Ringer lactaat (n=1762) kregen, vergeleken met NaCl 0,9% (n=43.841, RR 0,22, 95% BI 0,17 tot 0,29), en geen statistisch significant verschil in de duur van ziekenhuisopname. De gegevens werden uit een grote database geëxtraheerd en er waren geen gegevens over de ernst van de DKA beschikbaar. Daarmee is niet duidelijk of beide groepen vergelijkbaar zijn en is het risico op bias zeer hoog. Hsia (2015) vond in een retrospectieve cohortstudie (2 groepen: voor en na protocolwijziging) een lagere incidentie van vermoedelijk hersenoedeem onder kinderen die rehydratie met Ringer lactaat (incidentie 8,3 %) in plaats van NaCl 0,45% (incidentie 9,6%) kregen. Het groepsverschil wordt niet gerapporteerd maar lijkt niet statistisch significant. Hsia (2015) rapporteerden verder geen statistisch significante verschillen in het risico op ernstige morbiditeit, mortaliteit, of duur ziekenhuisopname tussen de groepen. Gezien het retrospectieve karakter met een historische controlegroep is het risico op bias zeer hoog.

Bij volwassenen is het risico op hersenoedeem aanzienlijk lager dan bij kinderen. De twee kleine RCT's bij volwassenen (Van Zyl, 2011 (n=57) en Mahler, 2012 (n=45)) die een gebalanceerde vloeistof (Ringer lactaat en Plasma-Lyte respectievelijk) vergelijken met NaCl 0,9% hebben verminderd bewustzijn of hersenoedeem niet als uitkomstmaat.

Plasma-Lyte is een andere gebalanceerde infuusvloeistof, met een nog lagere chloor concentratie (voor samenstelling zie tabel onder aan de Overwegingen). Er is 1 RCT (Williams, 2020) die het gebruik van Plasma-Lyte bij de behandeling van DKA bij kinderen onderzoekt. Bij 64 kinderen (DKA n= 66) in India wordt Plasma-Lyte vergeleken met NaCl 0,9%. Kinderen met shock kregen 20ml/kg van de studie vloeistof in 1 uur en alle kinderen kregen onderhoudsinfusie + rehydratie met 65-100ml/kg over 48 uur. Primaire uitkomstmaat was de incidentie van nieuw ontstane of progressieve acute kidney injury (AKI). Met betrekking tot de relevante uitkomstmaten voor deze richtlijn, was er 1 kind dat hersenoedeem ontwikkelde en overleed (Plasma-Lyte) en 1 kind dat overleed aan een schimmel sepsis bij multi-orgaanfalen (NaCl 0,9%). De tijd tot resolutie van de DKA (pH > 7,3, bicarbonaat > 15mmol/l en normaal EMV) was niet significant verschillend (mediaan (IQR) van 14,5 uur (12 tot 20) voor Plasma-Lyte en 16 uur (8 tot 20) voor NaCl 0,9%; p-waarde niet gemeld). De duur van opname op PICU was niet significant verschillend (mediaan (IQR) 48 uur (48 tot 60) voor Plasma-Lyte versus 47 uur (24-54) voor NaCl 0,9%; p=0,276). Ook de duur van opname in het ziekenhuis was niet significant verschillend (9 dagen (8 tot 12) voor Plasma-Lyte versus 10 (8,25 tot 11 dagen) voor NaCl 0,9%; p=0,396). De incidentie van hypokaliëmie was lager in de groep die Plasma-Lyte kreeg, maar niet significant verschillend (n=9 (26,5%) versus n=13 (40,6%); Odds ratio 1,90 (0,67 tot 5,37).

Eén van de fysiologische argumenten voor het gebruik van Ringer lactaat is de lagere en meer fysiologische chloor concentratie. Dit zou, in theorie, ertoe kunnen leiden dat er zich minder snel een hyperchloremische acidose ontwikkelt, met snellere metabole normalisatie tot gevolg. In de studie van Yung (2017) was de stijging in chloorconcentratie niet significant verschillend tussen beide groepen (NaCl 0,9%: 10mmol/l (SD 5,5) versus Ringer lactaat 8mmol/l (SD 5,2); verschil -2,2 (95%BI -0,2 tot 4,7; p 0,07). In de studie van Kuppermann (2018) wordt bij rehydratie met NaCl 0,45% (Cl⁻ concentratie 76mmol/l) wel een lagere incidentie van hyperchloremie gezien dan bij rehydratie met NaCl 0,9% (217/689= 31,5% versus 255/700 36,4%; RR 0,86 (p<0,001)). In de studie van Williams (2012) werd bij kinderen die Plasma-Lyte kregen zelfs een hogere chloor concentratie gezien (114,5 versus 118,5 mmol/l). Op basis van deze resultaten is er geen duidelijk voordeel voor een van beiden. In de volwassen literatuur zijn twee studies die hiernaar gekeken hebben. Van Zyl (2011) vergelijken bij 57 patiënten Ringer lactaat en NaCl 0,9% als resuscitatie vloeistof. De tijd tot metabole compensatie is iets korter voor de NaCl 0,9% groep, maar klinisch niet relevant en niet statistisch significant (1621 minuten versus 1710 minuten; log rank: p=0,758) en ook de chloor concentratie is niet verschillend (104 mmol/l voor NaCl 0,9% versus 111 mmol/l voor Ringer lactaat; p-waarde niet gemeld). Mahler (2012) vergelijkt Plasma-Lyte met NaCl 0,9% als resuscitatievloeistof bij 45 volwassen patiënten met DKA. Zowel chloor als bicarbonaat concentraties verschillen statistisch significant na resuscitatie, beiden in het voordeel van Plasma-Lyte (gemiddeld chloor 111 mmol/l (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) = 110-112) in de NaCl 0,9% groep en 105 mmol/l (95% BI = 103 tot 108) in de Plasma-Lyte groep (P ≤ 0,001); gemiddeld bicarbonaat 17 mmol/l (95% BI = 15 tot 18) in de NaCl 0,9% groep en 20 mmol/l (95% BI = 18-21) in de Plasma-Lyte groep (P = 0,020). In de internationale richtlijnen voor de behandeling van DKA bij volwassenen staat dat er voorlopig onvoldoende bewijs is voor het voordeel van het gebruik van gebalanceerde vloeistoffen (French, 2019).

Op basis van bovenstaande zijn er naar mening van de werkgroep onvoldoende argumenten om een voorkeur voor natriumchloride 0,9% of Ringer lactaat of Plasma-Lyte aan te geven. Ringer lactaat en Plasma-Lyte bevatten beiden kalium. Als er sprake is van een (symptomatische) hyperkaliëmie dan is de eerste stap van behandeling het niet toedienen

van kaliumhoudende vloeistoffen. De werkgroep is van mening dat Ringer lactaat en Plasma-Lyte in deze gevallen niet toegediend moeten worden tot het kaliumgehalte gedaald is.

Bij een ernstig DKA ($\text{pH} < 7.1$) is het risico op hersenoedeem hoger. De vraag is of dit de keus voor NaCl 0,9% of Ringer lactaat beïnvloedt en met name of hierin het kader van het stabiel houden van de osmolaliteit gekozen zou moeten worden voor een oplossing met een hogere natriumconcentratie. In de studie van Yung wordt gekeken naar de subgroep met een ernstige DKA ($\text{pH} < 7.1$; NaCl 0,9% $n=16$; Ringer lactaat $n=13$). Er wordt een snellere normalisatie van pH en bicarbonaat gezien in de groep die Ringer lactaat krijgt (alleen p-waarden genoemd). De osmolaliteit wordt niet genoemd en voor een valide uitspraak over hersenoedeem zijn de aantallen te laag. De werkgroep is van mening dat voor kinderen met een ernstige DKA, op basis van het huidige bewijs, geen duidelijke voorkeur bestaat voor NaCl 0,9% of Ringer lactaat (of Plasma-Lyte), behoudens in het geval van (symptomatische) hyperkaliëmie en nierinsufficiëntie.

Deelvraag 2: snelheid en duur infuus (langzame versus snellere, of korte versus langere duur rehydratie)

Op basis van een enkele RCT (Kuppermann, 2018) lijkt een hogere infuussnelheid met snellere rehydratie, en een lagere zoutconcentratie (NaCl 0,45% versus NaCl 0,9%) mogelijk te leiden tot enige afname in het risico op een daling van het bewustzijn (bewijskracht volgens GRADE: Laag). Een hogere infuussnelheid met snellere rehydratie leidt mogelijk tot een afname in het risico op ernstige comorbiditeit (bewijskracht volgens GRADE: Laag), terwijl de natriumchloride concentratie van het infuus hier mogelijk weinig tot geen invloed op heeft (bewijskracht volgens GRADE: Laag). Snelheid van infusie en zoutconcentratie lijken niet of nauwelijks de snelheid van metabole normalisatie te beïnvloeden (bewijskracht volgens GRADE: Laag), noch de duur van de ziekenhuisopname (bewijskracht volgens GRADE: Laag). Een lagere zoutconcentratie resulteert mogelijk in een geringe afname in het risico op hypokaliëmie, terwijl de infuussnelheid hier mogelijk weinig tot geen invloed op heeft (bewijskracht volgens GRADE: Laag). Door een gebrek aan bewijs is er geen conclusie mogelijk voor eventuele effecten van infuussnelheid of natriumchloride concentratie op het risico op daling van het bewustzijn, hersenoedeem of mortaliteit.

Samenvattend zijn er aanwijzingen dat het gebruik van Ringer lactaat in plaats van NaCl 0,9% de metabole normalisatie enigszins kan versnellen en de opname op een PICU (of HDU) enigszins kan bekorten. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat bij gebruik van een zoutoplossing (NaCl 0,9% of 0,45%), een hoge infuussnelheid met snellere rehydratie het risico op een daling van het bewustzijn (en daarmee mogelijk hersenletsel) en het risico op ernstige comorbiditeit (enigszins) verlaagd, terwijl een lage zoutconcentratie mogelijk het risico op een daling van het bewustzijn (en mogelijk hersenletsel) en het risico op hypokaliëmie (enigszins) verlaagd. In alle gevallen dient rekening te worden gehouden met het feit dat vrijwel alle conclusies gebaseerd zijn op slechts één RCT van onvoldoende omvang: de effectschattingen zijn breed en de bewijskracht is over het algemeen laag. Door het ontbreken van (voldoende) bewijs voor een aantal cruciale uitkomstmaten, met name hersenletsel (hersenoedeem) en mortaliteit, is de overall GRADE bewijskracht zelfs zeer laag. Ondanks publicatie van de resultaten van de eerste RCT met een relatief grote studieomvang en een hoge studiekwaliteit (Kuppermann, 2018), is er nog steeds sprake van grote kennislacunes met betrekking tot de optimale samenstelling van de infuusvloeistof, de optimale infuussnelheid en optimale duur van intraveneuze rehydratie. Ook onbekend is of er hierbij onderscheid moet worden gemaakt tussen patiënten met nieuwe (*new-onset*) DM1 en patiënten met bekende DM1.

Aanvullende argumenten

In het NVK-protocol van Leroy en De Vroede (NVK, 2012) wordt aangeraden te rehydreren in 48 uur aangezien DKA meestal een langzaam ontstane metabole ontregeling is die ook langzaam gecorrigeerd moet worden. Het advies om 'langzaam' te rehydreren over 48h komt onder andere vanuit de in ongecontroleerd retrospectief observationeel onderzoek gevonden associatie van een verhoogd risico op hersenoedeem bij infusie van grote hoeveelheden hypotoon vocht in de eerste uren van behandeling (Duck, 1988). Hom (2008) vat de gecontroleerde retrospectieve studies samen die de risicofactoren op hersenoedeem bij kinderen met DKA onderzoeken (Edge, 2006; Glaser, 2001; Lawrence, 2005) met als uitgangsvraag of de snelheid van rehydratie geassocieerd is met hersenoedeem. Zowel Lawrence (2005) (n=24 met hersenoedeem) als Glaser (2001) (n=61 met hersenoedeem) vinden deze associatie niet, waarbij Glaser (2001) de patiënten het meest uitgebreid matcht op ernst (pH en 1^e glucose). De studie van Edge uit 2008 (n=43 met hersenoedeem) laat deze wel associatie zien, waarbij de controlegroep niet gematcht is op ernst. Potentieel belangrijke baseline karakteristieken zijn in deze studie dan ook niet vergelijkbaar tussen de onderzoeks- en controlegroep (pH, bicarbonaat, ureum). Na statistische correctie voor ernst op basis van pH heeft het tertiel bij wie de grootste hoeveelheid vocht wordt toegediend in de eerste 4 uur een odds ratio van 6,55 (95%BI 1,38 tot 30,97) op het ontwikkelen van hersenoedeem en opzichte van de groep in het laagste tertiel. Het risico op confounding in deze studie is zeer groot gezien de verschillen in baseline karakteristieken.

De precieze oorzaak van hersenoedeem is niet duidelijk. Op basis van de eerdergenoemde retrospectieve observationele studies werden shifts in osmolaliteit gezien als mogelijke oorzaak van hersenoedeem. De thans vigerende protocollen zijn gericht op het stabiel houden van de osmolaliteit, terughoudend te zijn met vochtbollussen en te rehydreren over een periode van 48 uur (Dunger, 2004; NVK, 2012). Inzichten in de pathofysiologie van hersenoedeem zijn de laatste jaren echter aan het verschuiven. Hypoperfusie en dehydratie lijken (samen met de osmolaliteit en aan DKA gerelateerde factoren als inflammatie), een rol te spelen bij het ontstaan van hersenoedeem en inadequate behandeling kan dit verergeren (Glaser, 2008; Tasker, 2014; Glaser, 2017; Long, 2017).

De internationale ISPAD-richtlijn (Wolfsdorf, 2018) geeft op basis van de studie van Kuppermann (2018) als advies te rehydreren in 24 tot 48 uur. Bij een ernstige DKA (pH < 7.1) is het risico op hersenoedeem hoger. De vraag is of de duur van rehydratie in deze groep anders zou moeten zijn. In de studie van Kuppermann (2018) wordt deze groep apart geanalyseerd. Er wordt een niet significant verschil ten voordele van de snelle rehydratie gezien in het aantal patiënten met een daling van het EMV < 14 (RR 0,69; 95%BI 0,34 tot 1,41). Een van de testen van het kortetermijngeheugen verbetert wel significant sneller in de groep met snelle rehydratie (alleen p-waarde gemeld: 0,01). Belangrijk is dat kinderen met een EMV < 11 grotendeels geëxcludeerd werden. Deze gegevens kunnen dan ook niet geëxtrapoleerd worden naar kinderen met een verminderd bewustzijn bij aanvang van de therapie.

Bij de behandeling van DKA wordt regelmatig gestart met een bolus vocht. Naast de vraag hoe snel gerehydrateerd moet worden, is ook de vraag hoeveel en welke infuusvloeistof in de initiële fase gegeven moet worden en of terughoudendheid noodzakelijk is. De studie van Kuppermann (2018) is reeds uitgebreid besproken. In deze studie werd bij de langzame rehydratie groep 1 bolus NaCl 0,9% van 10ml/kg gegeven en bij de snelle groep 20ml/kg, zonder een verhoogd risico op achteruitgang van het EMV of hersenoedeem. Ook de studie van Bakes gebruikt 10ml/kg versus 20ml/kg, waarbij er geen verschil tussen de groepen gevonden wordt.

In een pilot RCT (n=18) uit 2013 vergelijkt Glaser 2 rehydratie schema's bij kinderen met DKA (20ml/kg NaCl 0.9% + rehydratie in 48 uur op basis van 10% dehydratie en 2/3^e van de rehydratie in 1^e 24 uur versus 10 ml/kg NaCl 0.9% + rehydratie op basis van 7% dehydratie met rehydratie in 48 uur). In beide groepen werden additionele bolussen gegeven per discretie van de behandelend arts (mediaan 32 ml/kg (SD 17) in de 1^e groep en 19ml/kg (SD 10) in de 2^e groep). Primaire uitkomstmaat is verschil in verandering van ADC op MRI cerebrum over de tijd, waarbij er geen verschil is tussen de groepen. Ook bij vergelijking van groepen meer versus minder dan 50ml/kg in de 1^e 8 uur kregen werd geen verschil gezien.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Vanuit het perspectief van de patiënt is het vooral belangrijk dat hij/zij zich zo snel mogelijk weer beter voelt, overgeplaatst kan worden vanaf de PICU naar de gewone afdeling, of met ontslag naar huis kan en dit zonder dat er sprake is van bijwerkingen. Als de keus voor vloeistof hierin niet bijdraagt, dan is onderscheid irrelevant. Het is voor te stellen dat snellere rehydratie eerder leidt tot het minder dorstig en minder onwel voelen. De enige onderbouwing hiervoor is dat in de studie van Kuppermann (2018) de groep kinderen met de meest ernstige DKA (kwartiel met laagste pH of pCO₂) een sneller herstel lieten zien in 1 van de 2 testen van het kortetermijngeheugen.

Kosten (middelenbeslag)

Ringer lactaat en NaCl 0,9% zijn goed verkrijgbaar. Plasma-Lyte wordt in Nederland minder gebruikt. De vanaf prijs volgens medicijnkosten.nl (geraadpleegd 26 november 2020) bedraagt €2,19 en €3,32 per dag voor NaCl 0,9% en Ringer lactaat respectievelijk en €4,82 per liter voor Plasma-Lyte 148. Dit zijn echter de kosten bij uitgifte door de apotheek. Binnen het ziekenhuis zijn de prijzen afhankelijk van onderhandeling bij inkoop en kunnen op basis daarvan aanzienlijk lager zijn. Gezien de lage prijzen, de relatief beperkte hoeveelheid die nodig is en totale kosten van de toediening van de verschillende vloeistoffen zal het verschil in kosten tenietgedaan worden door een minimaal verschil in een van de uitkomstmaten. Bij kinderen is een kosteneffectiviteitsstudie gedaan in Amerika naar het gebruik van Ringer lactaat in vergelijking met NaCl 0,9% bij de resuscitatie bij DKA bij kinderen (Bergmann, 2008). Omdat deze studie niet direct van toepassing is op de Nederlandse situatie en er in de beperkt beschikbare klinische informatie verschillen zijn in de ernst van de DKA, werd deze studie door de werkgroep als niet relevant beschouwd.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het toedienen van intraveneus vocht bij DKA is in Nederland algemeen goed georganiseerd en zowel Ringer lactaat als NaCl 0,9% zijn goed verkrijgbaar. NaCl 0,45% wordt in Nederland (behalve in combinatie met glucose 2.5%) weinig toegediend en de werkgroep is van mening dat met de beschikbaarheid van NaCl 0,9% en Ringer lactaat en Plasma-Lyte, NaCl 0,45% geen toegevoegde waarde heeft. Er worden door de werkgroep geen problemen gezien in de aanvaardbaarheid of haalbaarheid. Net als in de eerdere NVK-richtlijn van Leroy en De Vroede (NVK, 2012) heeft de werkgroep ervoor gekozen om duidelijke handvatten voor de praktische uitvoering van de behandeling van DKA aan de huidige richtlijn toe te voegen in de vorm van een protocol (zie bijlage 'Protocol Behandeling van kinderen met een Diabetische ketoacidose').

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De wetenschappelijke bewijskracht voor onderbouwing van het te voeren vochtbeleid bij DKA bij kinderen is laag tot zeer laag. De enige studie van goede kwaliteit is van Kuppermann (2018). Deze studie laat zien dat DKA een veel voorkomend probleem is met gelukkig een

lage incidentie van ernstige morbiditeit op de korte en langere termijn. Wat de werkgroep betreft is de belangrijkste uitkomst van deze studie dat rehydratie met een hogere snelheid en hoeveelheid niet slechter lijkt en mogelijk leidt tot een minimaal sneller cognitief herstel, waarbij de klinische relevantie zeer beperkt is. Met betrekking tot geven van vochtbolussen bij start van de intraveneuze behandeling zijn er geen aanwijzingen dat het geven van 10ml/kg versus 20ml/kg of zelfs meer, een verhoging geeft van het risico op daling van het bewustzijn en/of hersenoedeem. Het nut van het toedienen van vochtbolussen bij hypovolemische shock staat naar mening van de werkgroep buiten kijf en gezien de afwezigheid van sterke aanwijzingen voor een nadelig effect, adviseert de werkgroep een initiële vochtbolus van 10ml/kg bij duidelijke tekenen van dehydratie. Indien er sprake is van shock, dan moet deze herhaald worden. Ook indien er sprake is van aanhoudende tekenen van ernstige dehydratie zonder dat er sprake is van shock, dan moet dit sterk overwogen worden.

Voor de vergelijking tussen gebalanceerde vloeistoffen en natriumchloride ontbreekt gedegen gerandomiseerd en vergelijkend onderzoek van voldoende groepsgrootte. In de uitgangsvraag is alleen Ringer lactaat meegenomen, aangezien dit de meest gebruikte gebalanceerde infuusoplossing is. Dezelfde argumentatie geldt echter ook voor Plasma-Lyte, een steeds vaker gebruikte gebalanceerde infuusvloeistof met een nog lagere chloor concentratie (zie tabel 1.1). Bij vergelijking met gebalanceerde vloeistoffen zijn de enige effecten op cruciale uitkomstmaten die gezien worden in de enige beschikbare studie een mogelijk snellere metabole normalisatie en sneller ontslag van de PICU. De grootte van het effect is daarbij klinisch niet relevant. Het grootste deel van de aanbevelingen moet de werkgroep derhalve doen op basis van zeer lage kwaliteit van bewijs, expert opinion en de fysiologische en praktische overwegingen. De werkgroep kiest ervoor om zoveel mogelijk uniformiteit qua infuusvloeistof na te streven, waarbij de internationale richtlijnen (ISPAD) meegenomen worden en adviezen, mits goed toepasbaar in de Nederlandse situatie, worden overgenomen. Er worden daarbij bij meerdere aanbevelingen verschillende opties geboden waarbij met opzet geen voorkeur voor een van de opties wordt uitgesproken. Hyperkaliëmie geeft risico op ritmestoornissen en daarmee ernstige morbiditeit. Het toedienen van kaliumhoudende infuusvloeistoffen brengt dan risico's met zich mee, waarbij er met natriumchloride een goed alternatief is. De aanbeveling om in dit geval NaCl 0,9% toe te dienen wordt derhalve sterk geformuleerd.

Tabel 1.1 Overzicht met samenstelling verschillende rehydratievloeistoffen

		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	111	98
	Lactaat (mmol/l)		28	
	Acetaat (mmol/l)			27
	Gluconaat (mmol/l)			23
Osmolariteit	mOsm/l	308	277	295

Geef bij duidelijke tekenen van dehydratie en/of shock een intraveneuze bolus van 10 ml/kg. Gebruik hiervoor NaCl 0,9%, Ringer lactaat of een gebalanceerde infuusvloeistof zoals Plasma-Lyte én:

- Herhaal deze bij tekenen van shock, zoals:
 - Zwakke pulsaties.
 - Hypotensie.
 - Gedaald bewustzijn.

- Verhoogd lactaat (cave stuwings bij afname).
- Herhaal deze laagdrempelig bij aanhoudende tekenen van dehydratie, zoals:
 - Verlengde capillaire refill (> 2 sec).
 - Tachycardie > 2SD voor leeftijd.
 - Afgenomen turgor.

Rehydrateer kinderen met DKA met Ringer lactaat of NaCl 0,9% of een gebalanceerde infuusvloeistof zoals Plasma-Lyte.

Start rehydratie bij kinderen met symptomatische hyperkaliëmie en/of nierinsufficiëntie met NaCl 0,9%. Vervolg de rehydratie bij normalisatie van het kaliumgehalte met Ringer lactaat, NaCl 0,9% of een gebalanceerde infuusvloeistof zoals Plasma-Lyte.

Rehydrateer kinderen met DKA in 24 tot 48 uur.

Literatuur

- Bakes, K., Haukoos, J. S., Deakyne, S. J., Hopkins, E., Easter, J., McFann, K., ... & Rewers, A. (2016). Effect of volume of fluid resuscitation on metabolic normalization in children presenting in diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *The Journal of emergency medicine*, 50(4), 551-559.
- Bergmann, K. R., Abuzzahab, M. J., Nowak, J., Arms, J., Cutler, G., Christensen, E., ... & Kharbanda, A. (2018). Resuscitation With Ringer's Lactate Compared With Normal Saline for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *Pediatric emergency care*.
- Duck, S. C., & Wyatt, D. T. (1988). Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. *The Journal of pediatrics*, 113(1), 10-14.
- Dunger, D. B., Sperling, M. A., Acerini, C. L., Bohn, D. J., Daneman, D., Danne, T. P., ... & Savage, M. O. (2004). European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics*, 113(2), e133-e140.
- Edge, J. A., et al. "The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children." *Diabetologia* 49.9 (2006): 2002-2009.
- French, E. K., Donihi, A. C., & Korytkowski, M. T. (2019). Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *Bmj*, 365.
- Glaser, N., Barnett, P., McCaslin, I., Nelson, D., Trainor, J., Louie, J., ... & Kuppermann, N. (2001). Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *New England Journal of Medicine*, 344(4), 264-269.
- Glaser, N. S., Marcin, J. P., Wootton-Gorges, S. L., Buonocore, M. H., Rewers, A., Strain, J., ... & Kuppermann, N. (2008). Correlation of clinical and biochemical findings with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *The Journal of pediatrics*, 153(4), 541-546.
- Glaser, N. S., Wootton-Gorges, S. L., Buonocore, M. H., Tancredi, D. J., Marcin, J. P., Caltagirone, R., ... & Kuppermann, N. (2013). Subclinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis randomized to 2 different rehydration protocols. *Pediatrics*, 131(1), e73-e80.
- Glaser, N. S., Wootton-Gorges, S. L., Kim, I., Tancredi, D. J., Marcin, J. P., Muir, A., & Kuppermann, N. (2017). Regional brain water content and distribution during diabetic ketoacidosis. *The Journal of pediatrics*, 180, 170-176.
- Glaser, N., & Kuppermann, N. (2019). Fluid treatment for children with diabetic ketoacidosis: How do the results of the pediatric emergency care applied research network Fluid

- Therapies Under Investigation in Diabetic Ketoacidosis (FLUID) Trial change our perspective?. *Pediatric diabetes*, 20(1), 10-14.
- Hom, J., & Sinert, R. (2008). Evidence-based emergency medicine/critically appraised topic. Is fluid therapy associated with cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis?. *Annals of emergency medicine*, 52(1), 69.
- Kuppermann, N., Ghetti, S., Schunk, J. E., Stoner, M. J., Rewers, A., McManemy, J. K., ... & Quayle, K. S. (2018). Clinical trial of fluid infusion rates for pediatric diabetic ketoacidosis. *New England Journal of Medicine*, 378(24), 2275-2287.
- Lawrence, S. E., Cummings, E. A., Gaboury, I., & Daneman, D. (2005). Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *The Journal of pediatrics*, 146(5), 688-692.
- Long, B., & Koyfman, A. (2017). Emergency medicine myths: cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis and intravenous fluids. *The Journal of Emergency Medicine*, 53(2), 212-221.
- Mahler, S. A., Conrad, S. A., Wang, H., & Arnold, T. C. (2011). Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *The American journal of emergency medicine*, 29(6), 670-674.
- Tasker, R. C., & Acerini, C. L. (2014). Cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: vasogenic rather than cellular? *Pediatric diabetes*, 15(4), 261-27.
- Van Zyl, D. G., Rheeder, P., & Delport, E. (2012). Fluid management in diabetic-acidosis—Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. *QJM: An International Journal of Medicine*, 105(4), 337-343.
- Wolfsdorf, J. I., Glaser, N., Agus, M., Fritsch, M., Hanas, R., Rewers, A., ... & Codner, E. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric diabetes*, 19, 155-177.
- Yung, M., Letton, G., & Keeley, S. (2017). Controlled trial of Hartmann's solution versus 0.9% saline for diabetic ketoacidosis. *Journal of paediatrics and child health*, 53(1), 12-17.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Vochtbeleid	NVK	2021	2023	Eens in twee jaar	NVK	Lopend onderzoek

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (Half)jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ Regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Bijlagen bij module 1

Kennislacunes

Ondanks publicatie van de resultaten van de eerste RCT met een relatief grote studieomvang en een hoge studiekwaliteit (Kuppermann, 2018), is er nog steeds sprake van grote kennislacunes met betrekking tot de optimale samenstelling van de infuusvloeistof, de optimale infuussnelheid en optimale duur van intraveneuze rehydratie, zeker bij de groep met een ernstige DKA. Ook onbekend is of er hierbij onderscheid moet worden gemaakt tussen patiënten met nieuwe (new-onset) DM1 en patiënten met bekende DM1. De volgende onderzoeksvragen zouden hierbij relevant zijn:

- Leidt gebruik van een gebalanceerde vloeistof (Ringer lactaat of Plasma-Lyte) tot een sneller metabool herstel, zonder toename van het risico op hersenoedeem bij kinderen met een matige of ernstige DKA?
- Leidt rehydratie in 24 uur tot een hoger risico op hersenoedeem bij kinderen met een matige of ernstige DKA?

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
alle	< 1 jaar	neutraal	Geen bijzondere randvoorwaarden	Geen bijzondere barrières	Informereren kinderartsen	NVK	Geen

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence tables

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies (cohort studies, case-control studies, case series))

Research question: What is the optimal fluid management in a child with diabetes (new-onset or known DM1) with DKA in the hospital?

This clinical question includes the following underlying questions:

1. What is the optimal composition of the IV rehydration fluid: normal saline (0.9% NaCl) or Ringer's lactate?
2. What is the optimal rate of IV infusion of rehydration fluids?
3. What is the optimal duration of IV infusion of rehydration fluids?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
1. What is the optimal composition of the IV rehydration fluid: normal saline (0.9% NaCl) or Ringer's lactate?							
Yung, 2017	Type of study: RCT Setting and country: Pediatric intensive care unit and high-dependency unit Australia Funding and conflicts of interest: No information about funding. No conflicts of interest reported.	<u>Inclusion criteria:</u> - Children 0-17 years old admitted to PICU or high-dependency unit - Moderate to severe DKA (defined as hyperglycaemia (blood glucose >11 mmol/l), venous pH <7.3 and/or bicarbonate <15 mmol/l and ketonemia or ketonuria and glycosuria) <u>Exclusion criteria:</u> - Glasgow Coma Scale (GCS) score <11 - Mechanical ventilation - Hyponatremia - Corrected Na <130 mmol/l - K⁺ >5.5 mmol/l - Previous enrolment	Hartmann's solution (Ringers lactate) as initial IV fluid for at least 12 h N=38	0.9 % saline as initial IV fluid for at least 12 h N=39	<u>Length of follow-up:</u> Until discharge <u>Loss-to-follow-up:</u> 1 patient (control) did not complete study protocol because bicarbonate was 12.4 mmol/l 16 h after enrolment when IV fluids were ceased. Judged clinically well, thus no longer requiring IV fluids despite low bicarbonate.	<u>Metabolic normalisation</u> As measured by time (h) from randomisation to - Venous HCO₃ of ≥15 mmol/l - Venous pH of 7.3 - Start subcutaneous insulin - <16.1 mmol/l of anion gap, defined as $Na + K - (Cl + HCO_3)$ <u>Length of stay in PICU or high dependency unit</u> Time from randomisation (h) <u>Adverse events</u> Events associated with cerebral edema: fall in Glasgow Coma Scale	Author's conclude that HS is an acceptable alternative to NS in DKA and may benefit those with severe DKA There was no difference in normalisation time (based on bicarbonate, pH, start of SC insulin, anion gap); Kaplan–Meier survival estimates showed shorter times for these end-points in the severe subgroup in HS (comparing 13 severe DKA patients in HS group with 16 in NS group); patients treated with HS received significantly less total fluids/kg, and length of stay (PICU or high dependency unit) was shorter in HS group

		<u>N total at baseline:</u> 77 Intervention (I): 38 Control (C): 39 <u>Important prognostic factors²:</u> Age, median (IQR) I: 12.9 (11.4;15.1) C: 12.4 (8.5;15.0) Sex, % M: I: 61 %, C: 62 % Previously known diabetes, n (%) I: 19 (50%) C: 19 (49%) Weight kg, m (SD) I: 42.7 (17.1) C: 39.7 (19.6) Duration of symptoms in hours, median (IQR) I: 16.5 (9.3;33.3) C: 20.1 (10.3;52.3) Any SC insulin in previous 24 h, n (%) I: 19 (50%) C: 17 (44%) Time from ED to randomisation h, median (IQR) I: 2.1 (1.3;4.4) C: 2.2 (1.7;3.5) Time from randomisation to study fluid min, median (IQR) I: 20 (10;35) C: 20 (10;45)				(GCS), headache, nausea, vomiting, seizures <u>Metabolic normalisation</u> Time to venous HCO₃ ≥15 mmol/l, m (SD) I: 6.2 (4.7) C: 8.6 (2.3) Ratio 1.4 (95% CI 0.8;2.4), <i>p</i>=.26 Time to venous pH 7.3, m (SD) I: 7.5 (1.8) C: 8.5 (2.8) Ratio 1.1 (95% CI 0.8;1.6), <i>p</i>=.54 Time to start subcutaneous insulin, m (SD) I: 14.3 (1.6) C: 15.2 (2.4) Ratio 1.1 (95% CI 0.8;1.5), <i>p</i>=.73 Time to normalisation (<16.1 mmol/l) of anion gap, defined as Na + K - (Cl + HCO₃), m (SD) I: 6.7 (1.6) C: 6.3 (1.7) Ratio 0.95 (95% CI 0.7;1.2), <i>p</i>=.67	
--	--	--	--	--	--	--	--

		Glucose (mmol/l), m (SD) I: 21.8 (6.3) C: 22.3 (5.8) pH, median (IQR) I: 7.12 (7.04;7.18) C: 7.13 (6.93;7.18) pH <7.1, n (%) I: 13 (34%) C: 16 (41%) Na mmol/l, m (SD) I: 137 (3.2) C: 136 (3.7) Corrected Na mmol/l, m (SD) I: 142 (3.9) C: 142 (4.4) K mmol/l, m (SD) I: 4.7 (1.0) C: 4.3 (0.7) Cl mmol/l, m (SD) I: 107 (5.3) C: 106 (5.4) HCO₃ mmol/l, m (SD) I: 7.8 (2.9) C: 7.4 (3.0) Anion gap mmol/l, m (SD) I: 26.1 (4.1) C: 26.3 (4.5) Osmolarity, m (SD) I: 320 (15) C: 317 (14) Ketones, median (IQR) I: 5.4 (4.9;5.8) C: 5.3 (4.7;5.7)				<u>Length of stay in PICU or high dependency</u>, median (IQR) I: 17.3 (14.0;23.3) C: 23.8 (15.8;26.4) p=.026 <u>Adverse events</u>, n (%) I: 0 of 38 (0%) C: 1 of 38 (3%) (deterioration GCS and acute renal failure)	
--	--	--	--	--	--	--	--

		Groups comparable at baseline? Yes					
2. What is the optimal rate of IV infusion of rehydration fluids?							
Kupperman, 2018	Type of study: RCT, 2x2 factorial design Setting and country: 13 emergency departments in the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN), USA Funding and conflicts of interest: The Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (U01HD062417), the Emergency Medical Services for Children Network Development Demonstration Program of the Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration, (U03MC000008, U03MC000001, U03MC000003, U03MC000006, U03MC000007, U03MC22684, U03MC22685). No conflicts of interest reported.	<u>Inclusion criteria:</u> - Age 0-18 years - Diagnosis of diabetic ketoacidosis (DKA), defined as a blood glucose level of >300 mg per dL (16.7 mmol per L) and either a venous pH of <7.25 or a serum bicarbonate level of <15 mmol per L <u>Exclusion criteria:</u> - Underlying disorders that could affect mental status or neurocognitive evaluation - Concurrent alcohol or narcotics use - Head trauma - Other conditions that could affect neurologic function - Treated DKA - Pregnancy - Other factors for which treating physicians determined that a specific fluid and electrolyte therapy was necessary	A: 344 fast rate of rehydration with 0.45% NaCl-solution B: 351 fast rate of rehydration with 0.9% NaCl-solution C: 345 slow rate of rehydration with 0.45% NaCl-solution D: 349 slow rate of rehydration with 0.9% NaCl-solution	Alternative intervention: see Intervention <u>Comparisons:</u> Fast vs slow = AB vs CD Low vs high salt = AC vs BD Note: analysis assumes no interaction between rate of rehydration and composition of infusion fluid (0.45% or 0.9% salt)	<u>Length of follow-up:</u> 48 hours <u>Loss-to-follow-up:</u> none <u>Incomplete outcome data:</u> none Note: for primary endpoint (deterioration of neurologic status based on GCS<14), patients with GCS<14 at baseline were excluded (: 7 in A, 6 in B, 7 in C, 8 in D)	<i>Deterioration of neurologic status</i> Defined as two consecutive GCS scores of <14 during any hour within the first 24 hours of DKA treatment <i>Clinically apparent brain injury</i> Defined as a deterioration in neurologic status leading to initiation of hyperosmolar therapy or endotracheal intubation or resulting in death <i>Time to DKA resolution</i> Defined as time to transition to subcutaneous insulin if within 24 hours; time until anion gap ≤12 if transition to SC insulin was after 24 hours; time until transition to SC insulin if anion gap ≤12 not documented, in hours <i>Serious adverse events</i>	Authors conclude that neither the rate of administration nor the sodium chloride content of intravenous fluids significantly influenced neurologic outcomes of diabetic ketoacidosis in children Note: supplementary materials states that each factor in the randomized arms (rate of rehydration and sodium content in the fluid) was tested separately at a 0.025 level, using a Bonferroni correction. Note: only combined analysis results presented (AB vs CD, and AC vs BD) Note: Power analysis based on main effects, not interaction effects

		- Glasgow Coma Scale (GCS) score ≤ 11 were excluded after year 2 of the trial <u>N total at baseline: 1389 episodes (1255 patients)</u> A/B/C/D 344/351/345/349 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>Mean age, years:</i> A/B/C/D 11.5/11.8/11.6/11.6 <i>Age under 6, %:</i> A/B/C/D 12.5/12.0/12.2/10.0 <i>Sex, % M:</i> A/B/C/D 48.0/46.7/45.8/46.7 <i>Previous diagnosis of diabetes, %:</i> A/B/C/D 50.6/51.9/53.6/55.0 <i>Mean duration of diabetes, years:</i> A/B/C/D 4.8/5.1/4.9/4.8 <i>No previous episodes of DKA, %:</i>				Nervous system disorders; metabolism and nutrition disorders; gastrointestinal disorders; respiratory, thoracic and mediastinal disorders; cardiac disorders; hepatobiliary disorders; infections and infestations; renal and urinary disorders; vascular disorders <i>Other outcomes: time to hospital discharge (hours), hypokalemia (defined as serum potassium < 3.0 mmol/l) and mortality</i> <u>Deterioration of neurologic status (only for patients with GCS score ≥ 14 at baseline)</u> Number of events (%): A: 10 (3.0 %) B: 11 (3.2 %) C: 11 (3.3 %) D: 16 (4.7 %) Fast adm.: 21 (3.1 %) Slow adm.: 27 (4.0 %) 0.45 % solution: 21 (3.1 %) 0.9 % solution: 27 (3.9 %)	
--	--	---	--	--	--	---	--

		A/B/C/D 24.3/18.8/33.0/30.7 <i>Glycated hemoglobin level in previous year, %:</i> A/B/C/D 10.6/10.8/10.7/10.5 <i>GCS score <14 at randomization, %:</i> A/B/C/D 2.0/1.7/2.0/2.3 <i>GCS score 14 at randomization, %:</i> A/B/C/D 6.7/7.1/7.5/7.2 <i>GSC score 15 at randomization, %:</i> A/B/C/D 91.3/91.2/90.4/90.5 <i>Mean blood glucose, mg/dL:</i> A/B/C/D 519/524/523/522 <i>Mean blood urea nitrogen (BUN), mg/dL:</i> A/B/C/D 17/17/17/17 Groups comparable at baseline? Yes				RR fast vs slow administration: 0.76 (95 % CI 0.44-1.33) (Cochran–Mantel–Haenszel test stratified according to fast versus slow administration rate and trial site) RR 0.45 % vs 0.9 % NaCl-solution: 0.80 (95 % CI 0.46-1.40) (Cochran–Mantel–Haenszel test stratified according to 0.45% versus 0.9% NaCl concentration and trial site) Interaction between administration rate and concentration: $p=.76$ (regression) <u>Clinically apparent brain injury</u> Number of events (%): A: 2 (0.6 %) B: 2 (0.6 %) C: 5 (1.4 %) D: 3 (0.9 %) Fast adm.: 4 (0.6 %) Slow adm.: 8 (1.2 %) 0.45 % solution: 7 (1.0 %) 0.9 % solution: 5 (0.7 %)	
--	--	--	--	--	--	---	--

						RR fast vs slow administration: 0.50 (95 % CI 0.15-1.66) (Cochran–Mantel–Haenszel test stratified according to fast versus slow administration rate and trial site) RR 0.45 % vs 0.9 % NaCl-solution: 1.43 (95 % CI 0.45-4.52) (Cochran–Mantel–Haenszel test stratified according to 0.45% versus 0.9% NaCl concentration and trial site) Interaction between administration rate and concentration: $p=1.00$ (regression) <u>Time to DKA resolution, median (25th percentile - 75th percentile)</u> A: 14.0 (10.2-18.3) B: 14.0 (9.8-18.3) C: 14.9 (9.9-18.6) D: 13.6 (10.0-18.5) Fast adm.: median not reported Slow adm.: median not reported	
--	--	--	--	--	--	---	--

						0.45 % solution: median not reported 0.9 % solution: median not reported Fast adm. vs slow adm. $p=.28$ 0.45% versus 0.9% $p=.48$ <u>Time to hospital discharge, median (25th percentile - 75th percentile)</u> A: 46.3 (27.3-66.3) B: 47.4 (26.6-67.2) C: 48.6 (28.0-68.8) D: 46.4 (27.2-69.0) Fast adm.: median not reported Slow adm.: median not reported 0.45 % solution: median not reported 0.9 % solution: median not reported Fast adm. vs slow adm. $p=.34$ 0.45% versus 0.9% $p=.71$ <u>Hypokalemia, n (%)</u> A: 51 (15) B: 69 (20) C: 59 (17) D: 64 (18)	
--	--	--	--	--	--	---	--

						Fast adm.: 120 (17 %) Slow adm.: 123 (18 %) 0.45 % solution: 110 (16 %) 0.9 % solution: 133 (19 %) Unadjusted RR fast vs slow adm.: 0.97 (95 % CI 0.78-1.22) Unadjusted RR 0.45 % vs 0.9 % NaCl-solution: 0.84 (95 % CI 0.67-1.06) Fast adm. vs slow adm. $p=.81$ 0.45% versus 0.9% $p=.15$ <u>Mortality</u> Number of events: A/B/C/D 1/0/0/0 <u>Serious adverse events,</u> <u>n (%)</u> A: 5 (4.4) B: 4 (3.2) C: 11 (9.3) D: 10 (7.8) Fast adm.: 9 (1.3 %) Slow adm.: 21 (3.1 %) 0.45 % solution: 16 (2.4 %) 0.9 % solution: 14 (2.0 %)	
--	--	--	--	--	--	---	--

						Unadjusted RR fast vs slow adm.: RR 0.43 (95 % CI 0.20-0.93) Unadjusted RR 0.45 % vs 0.9 % NaCl-solution: 1.16 (95 % CI 0.57-2.36)	
Bakes, 2016	Type of study: RCT Setting and country: pediatric emergency department and inpatient units, academic children's hospital, USA Funding and conflicts of interest: No information about funding. No conflicts of interest reported.	<u>Inclusion criteria:</u> - Age 0-18 years - Type 1 diabetes mellitus - DKA, defined as glucose >250mg/dL, ketone bodies in blood, and metabolic acidosis (venous pH < 7.30 or serum bicarbonate < 15 mmol/l) <u>Exclusion criteria:</u> - Additional fluid resuscitation for treatment of hemodynamic instability required - Weight > 70 kg <u>N total at baseline:</u> 50 I: 25 C: 25 <u>Important prognostic factors</u>²: Sex: I: 28 % M	High volume-infusion 20 ml/kg of IV 0.9% saline bolus over the first hour followed by 0.675% saline + potassium replacement at 1.5 times maintenance n=25	Low-volume infusion 10 ml/kg of IV 0.9% saline bolus over the first hour followed by 0.675% saline + potassium replacement at 1.25 times maintenance (0.675% saline) n=25	<u>Length of follow-up:</u> 35 hours <u>Loss-to-follow-up:</u> none <u>Incomplete outcome data:</u> none	<u>Outcome measures:</u> <i>Time to metabolic normalization</i> Defined as serum bicarbonate >15 mmol/l and pH > 7.30 <i>Time to pH normalization</i> Defined as defined as serum bicarbonate >15 mmol/l <i>Time to bicarbonate normalization</i> Defined as pH > 7.30. <i>Length of treatment</i> In hours <i>Time to discharge</i> Hours <i>Adverse events</i> Defined as any change in mental status, unexpected abnormal metabolic disturbances,	Authors conclude that higher-volume fluid resuscitation may expedite metabolic recovery in pediatric patients with DKA, length of hospital treatment and time to discharge HR did not differ significantly between treatment groups Note: large differences in patient characteristics between groups on baseline, despite randomization; possibly due to small sample size; authors adjust their analyses for initial differences in bicarbonate levels, but this may introduce bias Note: power analysis is based on a difference of 8 hours in recovery time (clinically relevant difference)

		<i>C: 52 % M</i> <i>Difference 24 % (95 % CI</i> <i>-2 to -50 %)</i> <i>New onset diabetes</i> <i>mellitus % (95 % CI):</i> <i>I: 48 (27-67) %</i> <i>C: 60 (39-79) %</i> <i>Severity of DKA, mild:</i> <i>I: 36 (18-57) %</i> <i>C: 48 (28-69) %</i> <i>Severity of DKA, severe:</i> <i>I: 28 (12-49) %</i> <i>C: 8 (1-26) %</i> <i>Age, median</i> <i>(interquartile range):</i> <i>I: 9 (6-12) years</i> <i>C: 10 (8-13) years</i> <i>Serum sodium mEq/l,</i> <i>median (IQR)</i> <i>I: 131 (129-134)</i> <i>C: 131 (129-134)</i> <i>Serum potassium mEq/l,</i> <i>median (IQR)</i> <i>I: 4.6 (4.0-5.2)</i> <i>C: 4.4 (3.8-5.0)</i> <i>Serum chloride mEq/l,</i> <i>median (IQR)</i> <i>I: 97 (92-100)</i> <i>C: 94 (93-99)</i>				clinical evidence of cerebral edema, hemodynamic instability, worsening DKA despite treatment, dysrhythmias, or concerns by the treating physician, including signs or symptoms of cerebral edema, thrombosis or pulmonary edema. Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Time to metabolic normalization</u> Median (95 % CI (sic)): I: 8.0 (6.9-11.0) C: 7.7 (6.1-11.4) Difference: 0.3 (95 % CI -3.0-3.7, $p=.8$, Wilcoxon rank sum test) <u>Time to pH normalization</u> Median (95 % CI (sic)): I: 7.0 (4.5-10.4) C: 5.0 (4.1-10.9) (ns, Wilcoxon rank sum test for continuous variables)	
--	--	---	--	--	--	---	--

		<i>Serum bicarbonate mmol/l, median (IQR)</i> I: 7 (5-11) C: 10 (9-12) <i>Serum urea nitrogen mg/dL, median (IQR)</i> I: 18 (15-23) C: 17 (12-21) <i>Serum glucose mg/dL, median (IQR)</i> I: 482 (429-562) C: 483 (377-583) <i>Serum magnesium mEq/l, median (IQR)</i> I: 2.3 (2.0-2.4) C: 2.1 (1.9-2.4) <i>Serum phosphate mEq/l, median (IQR)</i> I: 4.9 (4.4-6.0) C: 3.7 (2.9-4.9) <i>p</i> = .01 <i>Blood β-hydroxybutyrate mmol/l, median (IQR)</i> I: 4.6 (4.2-5.5) C: 4.8 (4.1-5.6) <i>pCO₂ mm Hg, median (IQR)</i> I: 22 (19-29) C: 24 (22-29)				<u>Time to bicarbonate normalization</u> Median (95 % CI (sic)): I: 9.1 (6.7-12.4) C: 6.5 (5.5-8.7) (ns, Wilcoxon rank sum test for continuous variables) <u>Length of treatment</u> Median (IQR): I: 25 (16-36) C: 21 (15-24) (<i>p</i> = .3, Wilcoxon rank sum test for continuous variables) <u>Time to discharge</u> Median (95 % CI): I: 25.3 (19.9-35.3) C: 22.2 (18.9-24.8) (ns, Wilcoxon rank sum test for continuous variables) <u>Adverse events</u> I: None recorded C: None recorded	
--	--	---	--	--	--	--	--

		pH, median (IQR) I: 7.22 (7.10-7.25) C: 7.19 (7.13-7.27) Groups comparable at baseline? No, differences in sex distribution and severity of DKA, serum phosphate, serum bicarbonate					
--	--	--	--	--	--	--	--

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Research question: 1. What is the optimal composition of the IV rehydration fluid: normal saline (0.9% NaCl) or Ringer's lactate? 2. What is the optimal rate of IV infusion of rehydration fluids?

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation	Bias due to inadequate concealment of allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? (unlikely/likely/unclear)
1. What is the optimal composition of the IV rehydration fluid: normal saline (0.9% NaCl) or Ringer's lactate?								
Yung, 2017	table of random numbers generated by statistician using randomly permuted blocks of 2, 4, 6 or 8. Consecutively numbered envelopes were drawn from one of	Unlikely	Unlikely*1	Unlikely*1	Unlikely*1	Unlikely	Unlikely	Unlikely

	four boxes according to stratification.							
2. What is the optimal rate of IV infusion of rehydration fluids?								
Kupperman, 2018	Centralized randomization schedules using variable length permuted blocks; assignments made through use of interactive telephone service	Unlikely	Unlikely*2	Unlikely*2	Unlikely*2	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Bakes, 2016	Concealed randomization list generated in SAS	Unclear*3	Unlikely*3	Unclear*3	Unclear*3	Unlikely	Unlikely	Unlikely

***1 Treatment fluids were prepared by a pharmacy, participants, care providers, and outcome assessors were blinded to fluid treatment**

***2 Participants, care providers and outcome assessors were not blinded to fluid treatment, however, bias appears unlikely for hard outcome measures.**

***3 Despite reporting concealed randomisation, patients in the high volume group had on average more serious DKA and a lower initial bicarbonate at baseline, suggesting selection bias; Participants, care providers and outcome assessors were not blinded to fluid treatment, however, serious bias appears unlikely for the hard outcome measures.**

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
1. What is the optimal composition of the IV rehydration fluid: normal saline (0.9% NaCl) or Ringer's lactate?	
Bergmann 2018	Observational study, no RCT
Hsia 2015	Observational study, no RCT
2. What is the optimal rate of IV infusion of rehydration fluids?	
Pruitt 2019	Observational study, no RCT
Hsia 2015	Observational study, no RCT
Glaser 2013	Pilot study (RCT with n=18 children)
Hom 2008	SR of non-randomized studies

Literature search strategy

A broad search strategy was used that covered all prioritized clinical questions

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 27-06-2019	1 Diabetic Ketoacidosis/ (6149)	728
	2 (ketos?s or acidosis or ketoacidosis).ti,kf. and exp Diabetes Mellitus, Type 1/ (904)	specifieke search
Smal=vrije tekstwoorden als ti,kf	3 ((diabetes or diabetic*) adj3 (ketos?s or acidosis or ketoacidosis).ti,kf. (3890)	446
Ter controle ook brede search=vrije tekstwoorden als ti,ab,kf	4 2 and 3 (727)	aanvullend sens search
Zie verantwoording hieronder	5 1 or 2 or 3 (6971)	Totaal 1174
	6 limit 5 to "all child (0 to 18 years)" (2255)	
	7 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or puberty or preschool* or suckling* or picu or juvenile?).ti,ab,kf,jw. (2480423)	
	8 5 and 7 (1720)	
	9 6 or 8 (2552)	
	10 limit 9 to (english language and yr="2000 -Current") (1276)	
	11 ((meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or metaanaly* or metanaly* or meta-analy* or meta syntheses* or metasyntheses* or (pooled adj3 analysis)).ti,ab,kf. or ((systematic* or scoping or evidence based) adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or ((evidence or research) adj3 synthesis).ti,kf. or systematic review.pt. or (prisma or ("structured literature" or comprehensive or "quantitative literature" or evidence-based) adj2 (search or review)) or "systematic search" or ((systemic or systematized) adj3 review) or "systematic research synthesis" or (review* adj3 independent*))).ti,ab,kf. or (((quantitative or rapid or short or critical* or structured or comparative or comparative or evidence or comprehensive) adj3 (review* or overview*).ti. and search.ab.) or "Review Literature as Topic"/ or cochrane.jw. or (cochrane or embase or medline or cinahl or cinhal or cancerlit).ab. or (("selection criteria" or "data extraction").ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/))	
	12 10 and 11 (24)	
	13 Guideline/ or Practice Guideline/ or guidelines as topic/ or practice guidelines as topic/ or guideline*.ti. (203072)	
	14 10 and 13 (36)	
	15 12 or 14 (59)	
	16 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1871090)	
	17 10 and 16 (154)	
	18 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or	

	Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3209782) 19 10 and 18 (448) 23 17 or 19 (519) 24 23 not 15 (496)	
Embase (Elsevier)	(((((('diabetic ketoacidosis'/exp/mj OR ((ketos?s:ti,kw OR acidos?s:ti,kw OR ketoacidos?s:ti,kw) AND 'insulin dependent diabetes mellitus'/mj) OR ((diabetes OR diabetic*) NEAR/3 (ketos?s OR acidos?s OR ketoacidos?s):ti,kw) AND ((newborn)/lim OR (infant)/lim OR (child)/lim OR (adolescent)/lim)) OR (('diabetic ketoacidosis'/exp/mj OR ((ketos?s:ti,kw OR acidos?s:ti,kw OR ketoacidos?s:ti,kw) AND 'insulin dependent diabetes mellitus'/mj) OR ((diabetes OR diabetic*) NEAR/3 (ketos?s OR acidos?s OR ketoacidos?s):ti,kw) AND (infan*:ti,ab OR newborn*:ti,ab OR 'new born*:ti,ab OR perinat*:ti,ab OR neonat*:ti,ab OR 'baby'/exp OR baby*:ti,ab OR babies:ti,ab OR toddler*:ti,ab OR 'minors'/exp/mj OR minors*:ti,ab OR 'boy'/exp OR boy:ti,ab OR boys:ti,ab OR boyfriend:ti,ab OR boyhood:ti,ab OR girl*:ti,ab OR kid:ti,ab OR kids:ti,ab OR 'child'/exp OR child*:ti,ab OR children*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR 'schoolchild'/exp OR adolescen*:ti,ab OR juvenil*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR teen*:ti,ab OR pubescen*:ti,ab OR pediatric*:ti,ab OR paediatric*:ti,ab OR peadiatric*:ti,ab OR school:ti,ab OR school*:ti,ab OR prematur*:ti,ab OR preterm*:ti,ab OR 'pediatrics'/exp))) AND (english)/lim AND (embase)/lim AND (2000-2019)/py NOT 'conference abstract':it) ((('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp))) OR ('practice guideline'/exp OR guideline:ti))) (87) > 49 uniek AND (('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it)) OR ('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti))) (354) > 124 uniek	
Medline (OVID) breed	25 Diabetic Ketoacidosis/ (6149) 26 (ketos?s or acidos?s or ketoacidos?s).ti,ab,kf. and exp Diabetes Mellitus, Type 1/ (2407) 27 ((diabetes or diabetic*) adj3 (ketos?s or acidos?s or ketoacidos?s).ti,ab,kf. (6399) 28 26 and 27 (1576) 29 25 or 26 or 27 (9230) 30 limit 29 to "all child (0 to 18 years)" (3026) 31 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or puberty or preschool* or suckling* or picu or juvenile?).ti,ab,kf,jw. (2480423) 32 29 and 31 (2451) 33 30 or 32 (3503) 34 limit 33 to (english language and yr="2000 -Current") (1876)	

	35 ((meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or metanaly* or meta-analy* or meta synthes* or metasynthes*).ti,ab,kf. or ((systematic* or scoping or evidence based) adj3 (review* or overview*).ti,kf. or ((evidence or research) adj3 synthesis).ti,kf. or systematic review.pt. or (prisma or (("structured literature" or comprehensive or "quantitative literature" or evidence-based) adj2 (search or review)) or "systematic search" or ((systemic or systematized) adj3 review) or "systematic research synthesis" or (review* adj3 independent*).ti,ab,kf. or (((quantitative or rapid or short or critical* or structured or comparative or comparitive or evidence or comprehensive) adj3 (review* or overview*).ti. and search.ab.) or "Review Literature as Topic"/ or cochrane.jw. or (cochrane or embase or medline or cinahl or cinhal or cancerlit).ab. or (("selection criteria" or "data extraction").ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (312894) 36 34 and 35 (47) 37 Guideline/ or Practice Guideline/ or guidelines as topic/ or practice guidelines as topic/ or guideline*.ti. (203072) 38 34 and 37 (47) 39 36 or 38 (93) 40 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1871090) 41 34 and 40 (267) 42 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3209782) 43 34 and 42 (696) 47 39 not 15 (34) = not specifieke, smalle search 48 41 or 43 (824) 49 48 not 39 (781) 50 49 not 23 (285) =) = not specifieke, smalle search	
Embase (Elsevier) 27-06-2019 Breed	(((((ketos?s:ti,ab,kw OR acidos?s:ti,ab,kw OR ketoacidos?s:ti,ab,kw) AND 'insulin dependent diabetes mellitus'/mj OR (((diabetes OR diabetic*) NEAR/3 (ketos?s OR acidos?s OR ketoacidos?s)):ti,ab,kw)) OR 'diabetic ketoacidosis'/exp/mj) AND (infan*:ti,ab OR newborn*:ti,ab OR 'new born*':ti,ab OR perinat*:ti,ab OR neonat*:ti,ab OR 'baby'/exp OR baby*:ti,ab OR babies:ti,ab OR toddler*:ti,ab OR 'minors'/exp/mj OR minors*:ti,ab OR 'boy'/exp OR boy:ti,ab OR boys:ti,ab OR boyfriend:ti,ab OR boyhood:ti,ab OR girl*:ti,ab OR kid:ti,ab OR kids:ti,ab OR 'child'/exp OR child*:ti,ab OR children*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR 'schoolchild'/exp OR adolescen*:ti,ab OR juvenil*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR teen*:ti,ab OR pubescen*:ti,ab OR pediatric*:ti,ab OR paediatric*:ti,ab OR peadiatric*:ti,ab OR school:ti,ab OR school*:ti,ab OR prematur*:ti,ab OR preterm*:ti,ab OR 'pediatrics'/exp)) OR (((ketos?s:ti,ab,kw OR acidos?s:ti,ab,kw OR ketoacidos?s:ti,ab,kw) AND 'insulin dependent diabetes mellitus'/mj OR (((diabetes OR diabetic*) NEAR/3 (ketos?s OR acidos?s OR ketoacidos?s)):ti,ab,kw)) OR 'diabetic ketoacidosis'/exp/mj) AND ('diabetic ketoacidosis'/exp/mj OR ((ketos?s:ti,kw OR acidos?s:ti,kw OR ketoacidos?s:ti,kw) AND 'insulin dependent diabetes mellitus'/mj) OR ((diabetes OR diabetic*) NEAR/3 (ketos?s OR acidos?s OR ketoacidos?s)):ti,kw) AND ((newborn)/lim OR (infant)/lim OR (child)/lim OR (adolescent)/lim)))	

	AND (english)/lim AND (embase)/lim AND (2000-2019)/py NOT 'conference abstract':it) 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT ((('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp))) OR ('practice guideline'/exp OR guideline:ti))) 127 (-smal) > 40 > 16 uniek AND (('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it)) OR ('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti))) > 693 (-smal) > 339 > 111 uniek	
--	---	--

Module-2 Insulinebeleid DKA/ Insulin management of DKA

Uitgangsvraag/ Clinical question

Wat is het optimale insulinebeleid bij een kind met een diabetische ketoacidose (DKA) bij diabetes mellitus type 1 (DM1)?

De uitgangsvraag bevat de volgende deelvragen:

1. Wat is het optimale moment van starten met i.v. insuline?
2. Wat is de optimale toedieningsvorm voor insuline: intraveneus of subcutaan? (bij welke kinderen met een DKA moet i.v. insuline worden toegediend?)
3. Wat is de optimale strategie voor dosering van i.v. insuline: wat is de optimale startdosering en hoe vindt aanpassing plaats (op basis van osmolaliteit en glucosespiegel of ketonen?)

What is the optimal insulin regimen in a child with type 1 DM experiencing a diabetic ketoacidosis (DKA)?

This clinical question includes the following underlying questions:

1. What is the optimal timing to start with IV insulin?
2. What is the optimal method to administer insulin: IV or subcutaneous?
3. What is the optimal IV insulin dosing strategy: starting dose and dose escalation based on osmolality and glucose levels?

Inleiding

Diabetische ketoacidose (DKA) is de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij kinderen met diabetes mellitus type I. De gevaarlijkste complicatie bij de behandeling van een diabetische ketoacidose is het ontwikkelen van hersenoedeem. 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 (Hoorn, 2007). Een snelle daling van de effectieve osmolaliteit wordt ook bewerkstelligd indien te snel en of te hoog gedoseerd wordt met het toedienen van insuline. Het toedienen van een intraveneuze insuline bolus als start van de insulinebehandeling werd geassocieerd met een hogere incidentie van hersenoedeem. Daarom staat er in de huidige richtlijnen dat de meest effectieve behandeling van een DKA een continue lage dosis insuline i.v. is (NVK, 2012; Barski, 2013). Evidence based medicine in de behandeling van DKA is schaars. De laatste jaren zijn er echter nieuwe wetenschappelijke onderzoeken gepubliceerd met belangrijke inzichten. Deze inzichten zijn relevant voor de praktische richtlijnen bij kinderen met een DKA en intraveneuze insulinebehandeling. Daarnaast bleek de huidige richtlijn toch vooral gericht op de intramurale behandeling van DKA, terwijl in de praktijk veel kinderen ook zonder opname voor een DKA worden behandeld.

De uitgangsvraag is dan ook: wat is het optimale insulinebeleid (moment van starten, i.v. of s.c., strategie voor dosering) bij een kind met nieuwe diagnose DM1 of bekende patiënt met DM1 met DKA binnen en buiten het ziekenhuis?

Introduction

Cerebral edema is the most dangerous complication of diabetic ketoacidosis and the main cause of morbidity and mortality in diabetic ketoacidosis in children. The most dangerous complication in the treatment of DKA is the development of cerebral edema. There are indications that too much fluid administration, a rapid decrease in effective osmolality and administration of sodium bicarbonate significantly increase the risk of cerebral edema (Hoorn, 2007). A rapid decrease in effective osmolality may also result from inadequate insulin treatment, starting too early or dosing too high. Starting insulin treatment with an IV bolus was associated with a higher incidence of cerebral edema. Therefore, the current DKA treatment guidelines consider a continuous low

dose IV insulin as the most effective treatment option (NVK, 2012; Barski, 2013). Treatment of DKA has a limited evidence-base, however, in recent years new scientific research findings were published, offering important novel insights. These insights are relevant for clinical practice guidelines on IV insulin treatment of children with a DKA. In addition, the current treatment guideline focusses on hospital treatment of DKA, while in daily practice children are often treated without hospital admission. The clinical question is therefore: what is the optimal insulin regimen (timing, IV or SC, dosing strategy) in a child with new onset or known DM1 experiencing a DKA inside and outside the hospital?

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the optimal insulin regimen for a child with new onset type 1 DM experiencing a diabetic ketoacidosis (DKA)?

1. early versus later start of insulin therapy;
 2. intravenous versus subcutaneous insulin;
 3. comparison of insulin dosing strategies.
- P:** children (age < 18 year) with new (onset) or known DM1 and (diabetic) ketoacidosis;
I: early start of insulin (therapy, subquestion 1), intravenous insulin (subquestion 2), insulin dosing strategy (subquestion 3);
C: later start of insulin (therapy, subquestion 2), subcutaneous insulin (subquestion 2), alternative insulin dosing strategy (subquestion 3);
O: mental status, brain injury (cerebral edema), serious morbidity, duration to metabolic normalization, mortality, length of hospital stay, hypokalemia.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered the following outcome measures as critical outcome measures for decision making: decline in mental status (Glasgow Coma Scale score < 14 and/or a depressed level of consciousness, restlessness, irritability, increased drowsiness, or confusion), brain injury (cerebral edema), duration to metabolic normalization (no acidosis, ketosis < 1; normal osmolality; time to start SC insulin), serious morbidity (for example thrombosis, coagulation disorders, cerebral infarction, compromised circulation), mortality (diabetes-related deaths). Length of hospital stay and hypokalemia were considered important (but not critical) outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not further define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

For hard outcome measures of mortality (diabetes-related deaths) and serious morbidity (cerebral edema and other serious morbidities) the working group defined a number needed to treat of 500 as the threshold for clinical decision making. For all other outcome measures, the default thresholds proposed by the international GRADE working group were used: a 25% difference in relative risk (RR) for dichotomous outcomes and 0.5 standard deviations (SD) for continuous outcomes.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from January 2000 until June 27, 2019. A broad search strategy was used that covered all prioritized clinical questions of the guideline. The detailed search strategy is presented under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 1174 hits. Studies were selected based on the following criteria: (systematic review of) comparative studies in children with new-onset or known DM1, comparison of insulin strategies (early versus late start of IV

insulin infusion, IV versus subcutaneous insulin, insulin dosing strategies). Non-randomized studies were excluded if randomized studies of reasonable quality were available. Studies were initially selected based on screening of title and abstract: none of the studies fulfilled the selection criteria for subquestion-1 and 4 studies were initially selected for subquestion-2 and subquestion-3. After reading the full text, 2 out of 4 studies were excluded for subquestion-2 (Andrade-Castellanos, 2016; Shankar, 2007), and all 4 studies were included for subquestion-3. See the table with reasons for exclusion under the tab Methods.

Results

A total of 6 studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Subquestion 1: Early versus later start of insulin therapy

None of the studies fulfilled the selection criteria for subquestion 1 on early versus later start of insulin therapy.

Subquestion 2: intravenous versus subcutaneous insulin

Two studies were included in the analysis of the literature (Razavi, 2018; Della Manna, 2005).

Description of studies

Razavi (2018) performed a randomized controlled trial in children and adolescents with mild to moderate DKA in Iran. The RCT was of low quality (high risk of bias). Patients were randomized to subcutaneous (SC) insulin aspart (SC group, n=25) or intravenous (IV) regular insulin infusion (IV group, n=25). Also, patients with known DM1 were included in the study, and only 52% of the study population had new onset DM1 leading to indirectness. Patients in the SC group received 0.15 units insulin aspart/kg every two hours and were managed inside the pediatric endocrine wards. Patients in the IV group, were treated with 0.05 to 0.1 unit/kg/hour IV insulin infusion until resolution of diabetic ketoacidosis and were admitted to the intensive care unit. The difference in setting between the patient groups, endocrine ward versus intensive care unit, introduces a high risk of bias. The starting dose of IV insulin was 0.1 units/kg/hour in patients with moderate DKA and 0.05 units/kg/hour in patients with mild DKA. If needed and appropriate, saline (0.9% NaCl), potassium chloride and/or glucose were administered. There were considerable differences at baseline between patients in SC and IV group, despite randomization: in the SC group, 48% of patients had mild DKA and 52% moderate DKA, compared to 24% and 76% of patients in the IV group. Of the patients in the SC group 11/25 (44%) had new onset DM1, compared to 15/25 (60%) in the IV group. Since two patients with BMI > 35 were randomly assigned to the IV group, median body weight differs significantly between the groups. Mean age was comparable between treatment groups.

Della Manna (2005) performed a randomized controlled clinical trial in children and adolescents with DKA in Brazil. This RCT was of moderate quality (moderate risk of bias). Mainly patients with known diabetes were included in the study, and only 24% had new onset DM1. Children with a DKA episode were randomized to SC fast-acting insulin analog (SC group, n=30 DKA episodes in 25 patients) or continuous IV regular insulin (IV group, n=30 DKA episodes in 21 patients). Patients in the SC group received 0.15 units/kg of a fast-acting insulin analog every 2 h. When blood glucose levels neared 13.8 mmol/l, same doses of insulin were administered every 4 h for the next 24 h. The patients in the IV group received insulin with a syringe pump at a rate of 0.1 unit⁻¹/kg⁻¹. When blood glucose levels neared 13.8 mmol/l; same doses of insulin were given every 4h for the next 24h. Normal saline (0.9% NaCl) was infused, with potassium added. If needed and appropriate, phosphate, bicarbonate replacement and/or glucose were administered. Of the patients in the SC

group 6/25 (24%) had new onset DM1, compared to 5/21 (23.8%) patients in the IV group. Mean age and mean body weight were comparable between treatment groups. Patients were not classified according to severity of DKA but mean values for pH and bicarbonate (mmol/l) at baseline were 7.2 and 10.4 in the SC group, and 7.2 and 9.1 in the IV group.

Results

None of the included studies reported on the critical outcome measures decline in mental status and serious morbidity nor on the important outcome measure hypokalemia.

Brain injury (cerebral edema, critical outcome)

Only Della Manna (2005) reported on cerebral edema. In both treatment groups, none of the children developed cerebral edema. However, the study of Della Manna (2005) was heavily underpowered for a comparison of rare events such as cerebral edema and other serious adverse events.

Duration to metabolic normalization (critical outcome)

Razavi (2018) reported time to resolution of DKA, which was defined as arterial pH >7.3, serum bicarbonate ≥ 15 mmol/l and negative ketones in the urine. They stratified analysis for patients with mild versus moderate DKA. For patients with mild DKA, average number of hours (SD) to metabolic duration were 10.5 ± 5.9 in the IV group and 10.4 ± 4.1 in the SC group. The mean difference (95%CI) was 0.12 hours (-2.69 to 2.93), in favor of the SC group. This difference between groups corresponds to a standardized mean difference (95%CI) of 0.02 (-0.53 to 0.58). Therefore, the difference between the IV group and the SC group was not statistically significant nor clinically relevant (SD <0.5). For patients with moderate DKA, average number of hours (SD) to metabolic duration was 16.7 ± 5.7 in the IV group and 13.2 ± 5.4 in the SC group. The mean difference (95%CI) was 3.50 (0.39 to 6.61), in favor of the SC group. This difference between groups corresponds to a standardized mean difference (95%CI) of 0.61 (0.05 to 1.18). Therefore, the difference between the IV group and the SC group was statistically significant and clinically relevant (SD > 0.5). However, there were considerable differences at baseline between patients in SC and IV group, with relatively more serious patients in the IV group, despite randomization. Moreover, in the study of Razavi (2018) patients in the IV group were admitted to the intensive care unit, while patients in the SC group were managed inside the pediatric endocrine wards. These differences may (partly) explain the difference in duration to metabolic normalization between the groups. Furthermore, the study of Razavi (2018) was not powered to stratify analysis for patients with mild versus moderate DKA.

Della Manna (2005) reported time to resolved metabolic acidosis and ketosis, defined as pH > 7.3, bicarbonate > 15 mmol/l, anion gap <16 mmol/l and β -hydroxybutyrate < 3mmol/l. On average children in the IV group appeared to normalize earlier (: during the first 12 hours), as compared to the SC group (12 to 18 hours), but group difference and statistics were not reported. Della Manna (2005) also reported serum osmolality, which was not further defined. Serum osmolality was however not normalized within the first 30 hours of treatment in both groups.

In summary, the studies of Razavi (2018) and Della Manna (2005) do not show convincing evidence for a difference in duration to metabolic normalization between IV and SC insulin treatment.

Mortality (critical outcome)

Razavi (2018) and Della Manna (2005) reported on mortality. In both studies, none of the patients died. However, these studies were heavily underpowered for a comparison of rare events such as mortality.

Length of hospital stay (important outcome)

Only Razavi (2018) reported on length of hospital stay. Length of hospital stay was reported separately for patients with mild DKA and patients with moderate DKA. For patients with mild DKA, average number of days (SD) of hospital stay were 3.2 ± 0.4 in the IV group ($n=6$) and 3.3 ± 1.1 in the SC group ($n=12$). The mean difference (95%CI) was -0.16 (-0.64 to 0.32), in favor of the IV group. This difference between groups corresponds to a standardized mean difference (95%CI) of -0.20 (-0.78 to 0.38). Therefore, the difference between the IV group and the SC group was not statistically significant nor clinically relevant ($SD < 0.5$).

For patients with moderate DKA, average number of days (SD) of hospital stay were 4.4 ± 1.1 in the IV group ($n=19$) and 3.4 ± 0.6 in the SC group ($n=13$). The mean difference (95%CI) was 1.04 (0.51 to 1.57), in favor of the SC group. This difference between groups corresponds to a standardized mean difference (95%CI) of 1.17 (0.54 to 1.80). Therefore, the difference between the IV group and the SC group was statistically significant and clinically relevant ($SD > 0.5$). However, the study of Razavi (2018) has a high risk of bias (see earlier in the text) and was not powered for a comparison in the subgroup of patients with mild DKA. As mentioned earlier in the text, there were considerable differences at baseline between patients in SC and IV group, with relatively more serious patients in the IV group, despite randomization. Moreover, in the study of Razavi (2018) patients in the IV group were admitted to the intensive care unit, while patients in the SC group were managed inside the pediatric endocrine ward. A difference in severity of DKA between IV and SC insulin groups and/or a difference in discharge policy between intensive care unit and pediatric ward might (partly) explain the difference in length of hospital stay between the groups.

In summary, the study of Razavi (2018) does not show convincing evidence for a difference in length of hospital stay between IV and SC insulin treatment.

Subquestion 3: insulin dosing strategies

Four studies were included in the analysis of the literature. Three studies compared low dose insulin with standard dose of 0.1 IE/kg/hr insulin (Nalassamy, 2014; Puttha, 2010; Al Hanshi, 2011). One study compared computer-based insulin infusion versus manually titrated infusion of insulin (Fort, 2009). Because only one RCT (Nalassamy, 2014), a relatively small study of moderate quality performed in India fulfilled the inclusion criteria, it was decided to also include observational studies.

Description of studies

Comparison-1: low versus standard dose of insulin infusion

Nalassamy (2014) performed a single center open label randomized controlled trial in hospitalized children ≤ 12 years with DKA in a tertiary care teaching hospital in India. This RCT was of moderate quality (moderate risk of bias). The majority of patients (58%) had new-onset DM1, a substantial fraction of patients (42%) had known diabetes. Clinical practice in India will be different from clinical practice in Western countries, which may result in indirectness. Children were randomized to low dose (0.05 U/kg per hour, $n=25$) or standard dose (0.1 U/kg per hour, $n=25$) insulin. If needed and appropriate, additional saline (0.9%), phosphate and/or dextrose were administered. Of the children in the low-dose group $13/25$ (52%) children had new onset DM1, compared to $16/25$ (64%) children in the standard-dose group. Mean body weight and age were comparable between treatment groups. Patients were not classified according to severity of

DKA but mean values for pH and bicarbonate (mmol/l) at baseline were 7.1 and 6.2 in the low-dose group, and 7.1 and 7.0 in the standard-dose group.

Puttha (2010) performed a multicenter retrospective cohort study on children with DKA in six hospitals in the United Kingdom. This cohort study was of low quality (high risk of bias). Analyses were not adjusted for potential confounders. Clinical protocols for the management of DKA were consistent with internationally agreed guidelines (Dunger, 2004), but there was no standardized treatment protocol available. In total, 93 episodes were recorded involving 80 children. In 41 of the DKA episodes the children received low dose insulin infusion (0.05 units/kg/h) and in 52 of the DKA episodes the children received standard dose (0.1 units/kg/h). The majority of children had known DM1, and only 29% of participants had new-onset DM1. Changes in insulin dose were poorly documented and difficult to extract from case reports. It could therefore not be excluded that children in the low-dose group had an increased insulin dose after the first few hours, which could have led to misclassification. Of the children in the low-dose group 13/41 (32%) children had new onset DM1, compared to 14/52 (27%) children in the standard-dose group. In the low-dose group mean age was 8.1 (range 7.0 to 9.2) years, compared to 10.9 (range 9.9 to 11.9) years in the standard-dose group. Patients were not classified according to severity of DKA but mean values for pH and carbon dioxide (kPa) at baseline were 7.2 and 3.3 in the low-dose group, and 7.1 and 2.9 in the standard-dose group.

Al Hanshi (2011) performed a single center retrospective cohort study on hospitalized children with DKA in Australia. This cohort study was of low quality (high risk of bias). Analyses were only adjusted for age, and residual confounding is likely. Both children with new onset and known DM1 (% is not reported) were included in the study. 33 children received low dose of insulin infusion (0.05 units/kg/h) and 34 children received standard dose (0.1 units/kg/h). After fluid resuscitation (0.9% saline), insulin was given by continuous infusion with no loading dose. Saline (0.9%) was used as maintenance fluid without bicarbonate or citrate. In the low-dose group median age was 25 (14 to 87) months (n= 20 aged < 36 months), compared to 62 (20 to 97) months in the standard-dose group (n=13 aged < 36 months). Patients were not classified according to severity of DKA but mean values for pH and bicarbonate (mmol/l) at baseline were 7.0 and 5 in the low-dose group, and 7.1 and 5 in the standard-dose group.

Comparison-2: computer-based insulin infusion versus manually titrated infusion of insulin

Fort (2009) performed a single center retrospective cohort study on children with DKA at a pediatric intensive care unit in the USA. This cohort study was of low quality (high risk of bias). Analyses were not adjusted for potential confounders. Pharmacy personnel provide subjective input regarding the Glucomander®. Both children with new onset or known DM1 (% is not reported) were included in the study. 65 children received computer-based insulin infusion using the Glucomander® and 22 children received manually titrated insulin infusion using the two-bag method. Six of the children had experienced multiple admissions for DKA and thus had been managed with both methods of insulin infusion. The manual infusion group consisted of children treated in the years prior to the introduction of the Glucomander®. On average children in the Glucomander group received 0.08 units of insulin and children in the manual infusion group received 0.10 units on average. Majority of the children came from emergency rooms/physicians and already had received insulin and fluids in variable quantities, which might have introduced bias. In both groups, mean age of the children was 12 years. Mean body weight was 51 kg in the Glucomander group, compared to 40 kg in the manual infusion group. Patients were not classified according to severity of DKA but mean values for bicarbonate (mmol/l) at baseline were 11 in the Glucomander group, and 9 in the control group (pH values at baseline were not reported).

Results

Comparison-1: low versus standard dose of insulin infusion

None of the included studies reported on the critical outcome measure serious morbidity nor on the important outcome measure length of hospital stay.

Decline in mental status (critical outcome)

The outcome measure decline in mental status was not reported in the RCT (Nalassamy, 2014) and in only 1 of the observational studies (Puttha, 2010). Puttha (2010) reported the number of children who had a Glasgow Coma Score ≤ 13 at 6 hours after admission. In the low-dose group, in 1/41 (2.5%) child had a GSC score ≤ 13 , compared to 4/52 (7.7%) of the children in the standard-dose group. Scores were not adjusted for baseline scores. In separate adjusted analysis, insulin infusion dose was not associated with a deterioration in Glasgow Coma Score to ≤ 13 between 1 and 6 hours after admission (data not reported). However, the study of Puttha (2010) was heavily underpowered for a comparison of a decline in mental status.

Brain injury (cerebral edema, critical outcome)

The RCT (Nalassamy, 2014) and one of the observational studies (Al Hanshi, 2011) reported on cerebral edema. Nalassamy (2014) reported one case with cerebral edema in the standard-dose group, compared to none of the children in the low-dose group. In the study of Al Hanshi (2011) none of the children had cerebral edema. However, both studies were heavily underpowered for a comparison of rare events such as cerebral edema and other serious adverse events.

Duration to metabolic normalization (critical outcome)

Only the RCT (Nalassamy, 2014) reported time until resolution of acidosis, which was not further defined. Average hours (SD) needed to resolution of acidosis was 16.5 ± 7.2 in the low-dose group and 17.2 ± 7.7 in the standard-dose group. The mean difference (95%CI) was -0.70 (-4.83 to 3.43), in favor of the low-dose group. This difference between groups corresponds to a standardized mean difference (95%CI) of -0.09 (-0.65 to 0.46). Therefore, the difference between the low-dose group and the standard-dose group was not statistically significant nor clinically relevant ($SD < 0.5$).

Puttha (2010) reported time until first measured pH > 7.3 . In the low-dose group it took on average 12.1 (range 9.8 to 14.4) hours until pH > 7.3 , compared to 13.4 (range 11.3 to 15.4) hours in the standard-dose group. This difference of 1.3 hours is not clinically relevant.

Al Hanshi (2011) reported that the low dose group had a more gradual reduction in the effective plasma osmolality over the first 12 hours of treatment, this was because plasma glucose decreased more slowly, and plasma sodium increased faster.

Mortality (critical outcome)

The RCT (Nalassamy, 2014) and one of the observational studies (Al Hanshi, 2011) reported on mortality. In both studies, none of the children died. However, both studies were heavily underpowered for a comparison of rare events such as mortality.

Hypokalemia (important outcome)

The RCT (Nalassamy, 2014) reported on hypokalemia, which was defined as serum potassium level less than 3.5 mmol/l and/or electrocardiographic changes suggesting hypokalemia. In the low-dose group 5/25 (20%) of the children had hypokalemia and 12/25 (48%) of the children in the standard-dose group. The relative risk (95%CI) was 0.42 (0.17 to 1.01), in favor of the low-dose group. This difference was not statistically significant, but clinically relevant ($RR < 0.8$). Episodes of hypokalemia were more prevalent in malnourished children. However, treatment groups did not differ at baseline with regard to number of malnourished children.

Comparison-2: computer-based insulin infusion versus manually titrated infusion of insulin

The included study did not report on the critical outcome measures serious morbidity, decline in mental status, mortality nor on the important outcome measure hypokalemia.

Brain injury (cerebral edema) (critical outcome)

In the observational study of Fort (2009) none of the children had cerebral edema. However, the study of Fort (2009) was heavily underpowered for a comparison of rare events such as cerebral edema and other serious adverse events.

Duration to metabolic normalization (critical outcome)

Fort (2009) reported time until resolution of acidosis, which was defined as reaching serum bicarbonate > 16 mmol/l. Average hours (SD) needed to resolution of acidosis was 13±10 in the Glucommander group and 14±11 in the manual infusion group. The mean difference (95%CI) was -1.00 (-6.20 to 4.20), in favor of the Glucommander group. This difference between groups corresponds to a standardized mean difference (95%CI) of -0.10 (-0.58 to 0.39). Therefore, the difference between the Glucommander group and the manual infusion group was not statistically significant nor clinically relevant (SD< 0.5).

Length of hospital stay (important outcome)

Fort (2009) reported on length of hospital stay. Average hours (SD) of hospital stay was 46±28 in the Glucommander group and 53±21 in the manual infusion group. The mean difference (95%CI) was -7.00 (-18.11 to 4.11), in favor of the Glucommander group. This difference between groups corresponds to a standardized mean difference (95%CI) of -0.26 (-0.75 to 0.22). Therefore, the difference between the Glucommander group and the manual infusion group was not statistically significant nor clinically relevant (SD<0.5).

Level of evidence of the literature

Subquestion 1: Early versus later start of insulin therapy

None of the studies fulfilled the selection criteria for subquestion 1 on early versus later start of insulin therapy.

Subquestion 2: intravenous versus subcutaneous insulin

The level of evidence of the literature was assessed per comparison and outcome, using the GRADE methodology. The evidence comes from RCTs and therefore started at HIGH certainty. The level of evidence was downgraded to MODERATE, LOW or VERY LOW certainty, in case of risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, or publication bias.

None of the included studies reported on the critical outcome measure decline in mental status and serious morbidity nor on the important outcome measure hypokalemia. Therefore, no conclusions can be drawn for these outcome measures.

In the studies of Razavi (2018) and Della Manna (2005) respectively 48% and 76% of the included children had known DM1, and a substantial fraction had new onset DM1. Therefore, only overall conclusions are being provided, conclusions referring to the aforementioned subgroups of patients would (additionally) suffer from indirectness. The study of Razavi (2018) included children with mild or moderate DKA, so based on this study we cannot conclude on patients with severe DKA.

Numbers correspond with consecutive numbers in the conclusions.

1. Due to lack of data, it was not possible to draw conclusions on the effect of intravenous insulin treatment as compared to subcutaneous insulin treatment, on the risk of cerebral edema in children with (new onset or known) DM1 and DKA (no GRADE).
2. The level of evidence was downgraded 3 levels to very low. For children with mild DKA, the effect estimate (95%CI) crossed the threshold for clinical relevance (0.5 SD) and the null effect (downgraded 2 levels for imprecision). For children with moderate DKA, the effect estimate (95%CI) crossed the threshold for clinical relevance (0.5 SD; downgraded 1 level for imprecision). Furthermore, there was considerable risk of bias (method of randomization was not clear, differences between groups in patient characteristics at baseline; downgraded 2 levels for risk of bias) (very low GRADE).
3. Due to lack of data, it was not possible to conclude on the effect of intravenous insulin treatment as compared to subcutaneous insulin treatment on mortality in children with (new onset or known) DM1 and DKA (no GRADE).
4. The level of evidence was downgraded 3 levels to very low. For children with mild DKA, the effect estimate (95%CI) crossed the threshold for clinical relevance (0.5 SD) and the null effect (downgraded 2 levels for imprecision). For children with moderate DKA, the effect estimate (95%CI) did not cross the threshold for clinical relevance (0.5 SD), but the number of patients was very low (downgraded 2 levels for imprecision). Furthermore, there was considerable risk of bias (method of randomization was not clear, differences between groups in patient characteristics at baseline, and in treatment setting; downgraded 2 levels for risk of bias) (very low GRADE).

Subquestion 3: insulin dosing strategies

The level of evidence of the literature was assessed per comparison and outcome, using the GRADE methodology. Evidence from RCTs started at HIGH certainty and evidence from observational studies started at LOW certainty. The level of evidence was downgraded to MODERATE, LOW or VERY LOW certainty, in case of risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, or publication bias.

Comparison-1: low versus standard dose of insulin infusion

In the included studies majority of the included children had known DM1, but a substantial fraction had new onset DM1. Therefore, only overall conclusions are being provided, conclusions referring to the aforementioned subgroups of patients would (additionally) suffer from indirectness. Furthermore, the study of Nalassamy was performed in a tertiary hospital in India, due to which results might not be fully generalizable to the situation in the Netherlands (indirectness).

None of the included studies reported on the critical outcome measure serious morbidity nor the important outcome measure length of hospital stay. Therefore, no conclusions can be drawn for these outcome measures.

Numbers correspond with consecutive numbers in the conclusions.

5. The level of evidence based on a single observational study was downgraded 1 level to very low. Number of events was very low (imprecision) and there was risk of bias (no standardized treatment protocol between the centers and risk of misclassification) (very low GRADE).
6. Due to lack of data, it was not possible to conclude on the effect of low-dose as compared to standard-dose of insulin infusion on cerebral edema in children with (new onset or known) DM1 and DKA (no GRADE).
7. The level of evidence based on a single RCT was downgraded 3 levels to very low. The effect estimate (95%CI) crossed the threshold for clinical relevance (0.5 SD) and the null effect

(downgraded 2 levels for imprecision). Furthermore, there was risk of bias (open-label study; downgraded 1 level for risk of bias). The level of evidence based on a single observational study was also downgraded to very low. The number of patients was very low (imprecision). Furthermore, there was risk of bias (no standardized treatment protocol between the centers and risk of misclassification). Therefore, the level of evidence is very low (very low GRADE).

8. Due to lack of data, it was not possible to conclude on the effect of low-dose as compared to standard-dose of insulin infusion on mortality in children with (new onset or known) DM1 and DKA (no GRADE).
9. The level of evidence based on a single RCT was downgraded 3 levels to very low. The effect estimate (95%CI) crossed the threshold for clinical relevance (0.5 SD) and the null effect (downgraded 2 levels for imprecision). Furthermore, there was risk of bias (open-label study; downgraded 1 level for risk of bias) (very low GRADE).

Comparison-2: computer-based insulin infusion versus manually titrated infusion of insulin

In the included (observational) study, both children with new onset or known DM1 (% is not reported) were included. Therefore, only overall conclusions are being provided, conclusions referring to the aforementioned subgroups of patients would (additionally) suffer from indirectness.

The included study did not report on the critical outcome measures serious morbidity, decline in mental status and mortality. Therefore, no conclusions can be drawn for these outcome measures.

Numbers correspond with consecutive numbers in the conclusions.

10. Due to lack of data, it was not possible to conclude on the effect of computer-based insulin infusion as compared to manually titrated infusion of insulin on cerebral edema in children with (new onset or known) DM1 and DKA (no GRADE).
11. The level of evidence based on a single observational study was downgraded 1 level to very low. The effect estimate (95%CI) crossed the threshold for clinical relevance (0.5 SD) and the null effect (imprecision). Furthermore, there was risk of bias (no adjustment for potential confounders and majority of children already received insulin and fluids in variable quantities before admission) (very low GRADE).
12. The level of evidence based on a single observational study was downgraded 1 level to very low. The effect estimate (95%CI) crossed the threshold for clinical relevance (0.5 SD) and the null effect (imprecision). Furthermore, there was risk of bias (no adjustment for potential confounders and majority of children already received insulin and fluids in variable quantities before admission) (very low GRADE).

Conclusions

Subquestion 1: Early versus later start of insulin therapy

None of the studies fulfilled the selection criteria for subquestion 1 on early versus later start of insulin therapy.

Subquestion 2: intravenous versus subcutaneous insulin

- GRADE	None of the included studies reported on the outcome measure decline in mental status .
--------------------	--

- GRADE	None of the included studies reported on the outcome measure serious morbidity .
- GRADE ¹	Due to lack of data, it was not possible to draw a conclusion on the effect of intravenous insulin treatment as compared to subcutaneous insulin treatment on cerebral edema in children with (new onset or known) DM1 and DKA. <i>Sources: (Della Manna, 2005)</i>
Very low GRADE ²	It is unclear what the effect is of intravenous insulin treatment as compared to subcutaneous insulin treatment on duration to metabolic normalization in children with (new onset or known) DM1 and DKA. <i>Sources: (Razavi, 2018; Della Manna, 2005)</i>
- GRADE ³	Due to lack of data, it was not possible to draw a conclusion on the effect of intravenous insulin treatment as compared to subcutaneous insulin treatment on mortality in children with (new onset or known) DM1 and DKA. <i>Sources: (Razavi, 2018; Della Manna, 2005)</i>
Very low GRADE ⁴	It is unclear what the effect is of intravenous insulin treatment as compared to subcutaneous insulin treatment on length of hospital stay in children with (new onset or known) DM1 and DKA. <i>Sources: (Razavi, 2018)</i>
- GRADE	None of the included studies reported on the outcome measure hypokalemia .

Subquestion 3: insulin dosing strategies

Comparison low versus standard dose of insulin infusion

Very low GRADE ⁵	It is unclear what the effect is of low-dose of insulin infusion as compared to standard-dose of insulin infusion on decline in mental status in children with (new onset or known) DM1 and DKA. <i>Sources: (Puttha, 2010)</i>
- GRADE	None of the included studies reported on the outcome measure serious morbidity .
- GRADE ⁶	Due to lack of data, it was not possible to conclude on the effect of low-dose of insulin infusion as compared to standard-dose of insulin infusion on cerebral edema in children with (new onset or known) DM1 and DKA. <i>Sources: (Nalassamy, 2014; Al Hanshi, 2011)</i>

very low GRADE⁷	It is unclear what the effect is of low-dose of insulin infusion as compared to standard-dose of insulin infusion on duration to metabolic normalization in children with (new onset or known) DM1 and DKA. <i>Sources: (Nalassamy, 2014; Puttha, 2010)</i>
-----------------------------------	---

- GRADE⁸	Due to lack of data, it was not possible to conclude on the effect of low-dose of insulin infusion as compared to standard-dose of insulin infusion on mortality in children with (new onset or known) DM1 and DKA. <i>Sources: (Nalassamy, 2014; Al Hanshi, 2011)</i>
----------------------------	--

- GRADE	None of the included studies reported on the outcome measure length of hospital stay .
----------------	---

Very low GRADE⁹	It is unclear what the effect is of low-dose of insulin infusion as compared to standard-dose of insulin infusion on hypokalemia in children with (new onset or known) DM1 and DKA. <i>Sources: (Nalassamy, 2014)</i>
-----------------------------------	---

Comparison computer-based insulin infusion versus manually titrated infusion of insulin

- GRADE	The included study did not report on the outcome measure decline in mental status .
----------------	--

- GRADE	The included study did not report on the outcome measure serious morbidity .
----------------	---

- GRADE¹⁰	Due to lack of data, it was not possible to conclude on the effect of computer-based insulin infusion versus manually titrated insulin infusion on cerebral edema in children with (new onset or known) DM1 and DKA. <i>Sources: (Fort, 2009)</i>
-----------------------------	---

Very low GRADE¹¹	It is unclear what the effect is of computer-based insulin infusion versus manually titrated insulin infusion on duration to metabolic normalization in children with (new onset or known) DM1 and DKA. <i>Sources: (Fort, 2009)</i>
------------------------------------	--

- GRADE	The included study did not report on the outcome measure mortality.
----------------	---

Very low GRADE¹²	It is unclear what the effect is of computer-based insulin infusion versus manually titrated insulin infusion on length of hospital stay in children with (new onset or known) DM1 and DKA. <i>Sources: (Fort, 2009)</i>
------------------------------------	--

- GRADE	The included study did not report on the outcome measure hypokalemia .
----------------	---

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor alle deelvragen en uitkomstmaten geldt dat er geen afzonderlijke conclusies getrokken kunnen worden voor kinderen met new-onset DM1, en kinderen met een bekende DM1 die zich presenteren met een DKA.

Deelvraag-1 (optimaal moment van starten insulinetherapie). Voor deelvraag-1 naar het optimale moment van starten met insulinebehandeling werden geen studies gevonden die voldeden aan de selectiecriteria en zijn derhalve geen conclusies mogelijk.

Deelvraag-2 (optimale toedieningsvorm: intraveneus of subcutaan). Op basis van de geïnccludeerde studies die betrekking hebben op milde of matige DKA is er geen zekerheid over de optimale toedieningsvorm, intraveneus of subcutaan. Bij de studies die intraveneuze toediening vergeleken met subcutane toediening van insuline waren voor de cruciale uitkomstmaat tijd tot metabole normalisatie de data moeilijk te interpreteren vanwege de rapportage van niet vooraf bepaalde gestratificeerde analyses en het ontbreken van gegevens. De bewijskracht van de resultaten wordt verder beperkt door imprecisie, risico op bias en indirectheid (bewijskracht volgens GRADE: zeer laag). Geen van de geïnccludeerde studies rapporteerde gegevens over de cruciale uitkomstmaten mentale status en morbiditeit. Aangezien er geen tot zeer weinig gevallen waren van sterfte en hersenoedeem, kon er voor deze cruciale uitkomstmaten geen conclusie getrokken worden.

Deelvraag-3 (optimale insulinedoseringsstrategie). Bij de studies die verschillende insulinedoseringsstrategieën vergeleken waren er voor de cruciale uitkomstmaat tijd tot metabole normalisatie waren er geen klinisch relevante verschillen tussen de interventies. De bewijskracht van de resultaten wordt beperkt door imprecisie, risico op bias en indirectheid (bewijskracht volgens GRADE: zeer laag GRADE). Geen van de geïnccludeerde studies rapporteerde gegevens over de cruciale uitkomstmaat ernstige morbiditeit. Aangezien er geen tot zeer weinig gevallen waren van sterfte, hersenoedeem en verminderde mentale status, kon er voor deze cruciale uitkomstmaten geen conclusie getrokken worden.

De overall bewijskracht is hiermee zeer laag voor alle drie de deelvragen. Er is duidelijk sprake van kennislacunes met betrekking tot optimale insulinetherapie (startmoment, toedieningsvorm en doseringsstrategie) bij kinderen met DM1 en ketoacidose in het ziekenhuis.

Aanvullende argumenten

Deelvraag-1 (optimaal moment van starten insulinetherapie). In de richtlijn van de International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) wordt aangegeven dat er ten minste 1 uur na de start van de vochttoediening gestart kan worden met insuline. Hierbij refereren zij aan de *matched* case-control studie van Edge (2006), waarin er is gekeken naar risicofactoren voor het ontwikkelen van hersenoedeem bij kinderen met DM1 en ketoacidose. In deze studie werden 43 kinderen met DM1 en DKA met hersenoedeem (cases) vergeleken met 169 kinderen met DM en ketoacidose maar zonder hersenoedeem (*matched* controles). Op baseline hadden de cases ernstigere DKA ten opzichte van de controles. De toediening van insuline in het eerste uur na de start van de vloeistoftoediening bleek een significante risicofactor voor het ontwikkelen van hersenoedeem (OR 12,7; 95% BI 1,41 tot 114,5). In de analyse is gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, nieuwe/bestaande DM1 en ernst van de acidose op baseline. Voor deze analyse zijn alleen de kinderen met complete datasets meegenomen (n=20 cases, n=47 controles), gebruikmakend van een conditionele logistische regressieanalyse. De toediening van insuline in een dosis van 4,4 tot 11 units in de eerste twee uur was geassocieerd met een significant hoger risico op hersenoedeem vergeleken met geen toediening van insuline in deze tijdsperiode (OR 4,97; 95%BI 1,28 tot 19,32, n=26). Voor doseringen tussen de 0,2 en 4,2 units werd er een niet-

significants verhoogd risico op hersenoedeem gevonden, vergeleken met geen toediening van insuline in deze periode. De analyse is gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, nieuwe/bestaande DM1 en ernst van de acidose op baseline. Voor deze analyse zijn alle datasets meegenomen, gebruik makend van ongeconditioneerde logistische regressieanalyse. De bewijskracht van de resultaten wordt beperkt vanwege het lage aantal geïncloseerde kinderen, het uitsluiten van grote aantallen deelnemers met ontbrekende gegevens in de statistische analyses ('complete case'-analyse) en de correctie voor ernst van de DKA achteraf. Hierdoor ontstaat een groot risico op bias.

Deelvraag-2 (optimale toedieningsvorm: intraveneus of subcutaan)

Intraveneuze (i.v.) toediening van insuline blijft de voorkeursbehandeling voor de behandeling van DKA in de meeste richtlijnen (ISPAD/ADA). Dit beleid vereist opname voor continue i.v. insuline toediening. Daarnaast is het de vraag of er onderscheid gemaakt zou moeten/kunnen worden ten aanzien van de ernst van de DKA en of er sprake is van reeds bekende of nieuw ontstane DM1. Het potentiële voordeel van s.c. insuline-injecties is het eventueel vermijden van een opname. Een nadeel is de zorg over de effectiviteit en veiligheid van s.c. insuline-injecties. Mede omdat de ISPAD-richtlijn suggereert dat bij een slechte perfusie van de perifere weefsels i.m. toediening of eventueel i.v. insuline een betere optie is, hiervoor bestaat geen wetenschappelijk bewijs en is gebaseerd op expert opinion. Een Cochrane-review (Andrade-Castellanos, 2016) analyseerde vijf kleine RCT's (totaal n = 201) waarin subcutane injecties van insuline-analogen (lispro en aspart) werden vergeleken met reguliere i.v. insuline bij kinderen en volwassen patiënten met milde tot matige DKA. Hierin werd geen statistisch significant verschil aangetoond in tijd tot herstel van DKA (0,2 uur; 95% BI -1,7 tot 2,1) en hypoglykemie (relatief risico 0,59; 95%BI 0,23 tot 1,52), totale benodigde insuline en duur ziekenhuis opname (-0,38 uur; 95%BI -0,97 tot 0,22). Deze bevindingen waren gebaseerd op bewijs van zeer lage tot lage kwaliteit en werden beperkt door het aantal onderzoeken en deelnemers. Gegevens over morbiditeit en veiligheid zijn beperkt, waarbij hypoglykemie de enige gemelde nadelige uitkomst was, en dat er tot op heden geen sterfgevallen in studies zijn opgetreden (Andrade-Castellanos, 2016; Umpierrez, 2004; Karoli, 2011; Ersoz, 2006). Voor kinderen is er momenteel een groot tekort aan sterk bewijs voor de optimale insuline behandeling van DKA. In een recente publicatie (Priyambada, 2020) wordt door de ISPAD ingegaan op de rol van s.c. insuline bij de behandeling van DKA bij kinderen. Op basis van de reeds hierboven genoemde literatuur wordt geconcludeerd dat bij een ongecompliceerde milde tot matige DKA (pH 7,1-7,3 en bicarbonaat 5-15 mmol/l) s.c. insuline een optie is (bewijskracht laag).

In de context van de toenemende vraag naar beperkte IC-bedden, vergelijkbare resultaten bij vergelijking van subcutane versus intraveneuze insuline en het potentieel voor besparingen in de gezondheidszorg, lijkt het de werkgroep logisch om subcutane snelle insuline-analogen te overwegen als vervanging voor intraveneuze insuline ondanks de bovengenoemde beperkingen.

Een ander argument is de veiligheid van de toedieningsweg. Bij een ernstige DKA, of als er sprake is van een gecompliceerde DKA (verminderd bewustzijn, sepsis, nierinsufficiëntie, et cetera) wordt in alle richtlijnen geadviseerd continue insuline i.v. te geven en de werkgroep sluit zich hierbij aan gezien het risico op hersenoedeem. Bij een ongecompliceerde milde en matige DKA is het risicoprofiel anders. Hierbij is het voorkomen van verergering van de DKA en ziekenhuis opname, zeker bij een bekende patiënt met DM1, belangrijk aangezien het risico op hersenoedeem dan zeer laag is. Ervaring in de behandeling van diabetes en DKA is dan wel essentieel.

Deelvraag-3 (optimale insulinedoseringsstrategie). De insuline behandeling beoogt in de eerste plaats het verlagen van de hyperglykemie en het uitschakelen van de lipolyse en ketogenese (Luzi, 1988). Het is onbekend hoe snel de ketoacidose moet verdwijnen. De meeste richtlijnen hanteren een aanvangsdosis van 0,1 IE/kg/uur, sommige prefereren een lagere dosis van meestal 0,05

IE/kg/uur (Glaser, 2008). Voordeel van een lage start dosering zou een lager risico op een snelle daling van de osmolaliteit en daarmee de kans op hersenoedeem. Daar staat tegenover dat de ketoacidose minder snel verbetert. De enige prospectieve studie is gedaan door Nallasamy (2014), echter de studie was zwaar underpowered waardoor significantie niet behaald werd. Tijdens deze studie ontwikkelde in de groep die behandeld werd met de standaarddosering van 0,1 IE/kg/uur één kind hersenoedeem, terwijl in de lage doseringsgroep van 0,05 IE/kg/uur geen van de kinderen hersenoedeem ontwikkelde. De andere studies van Puttha (2010) en Al Hanshi (2011) werd niks vermeld over ernstige complicaties en waren ook die studies zwaar underpowered en de stratificatie matig. Alhoewel er weinig bekend is over de uitkomstmaten aangaande verbetering van de acidose, ketose, hyperglykemie en elektrolytstoornissen, lijkt een lagere dosering van 0,05 IE/kg/uur niet ondergeschikt aan de standaarddosering van 0,1 IE/kg/uur. De werkgroep opteert daarom te starten met een lage dosering insuline. Bij zeer jonge kinderen kan voor een nog lagere dosering gekozen worden, bijvoorbeeld 0,025 of 0,0125 IE/kg/uur, zoals vermeld in het protocol uit 2012. Indien de base excess (BE) en/of ketose niet adequaat daalt, moet de dosering opgehoogd worden. Ook indien na het verbeteren van de DKA en ketose een relaps ontstaat moet men bedacht zijn op de vorming van honger ketonen, in dat geval zal meer insuline en glucose toediening noodzakelijk zijn.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Deelvraag-1 (optimaal moment van starten insulinetherapie). Bij een nieuw gestelde diagnose DM1, zal de eerste insulinetoediening in het ziekenhuis plaats vinden. Indien de kliniek dit toe laat, dient het uur tussen vochttoediening en start van de insuline gebruikt te worden voor een beknopte voorlichting aan patiënt en ouders over de diagnose en het korte termijn behandeltraject.

Bij een bekende patiënt met DM1 met een DKA kan eerder worden gehandeld, omdat de diagnose diabetes al bekend is en de metabole ontsparing sneller is ontstaan door een absoluut tekort aan “eigen” insuline. Voordeel is dat de behandeling bij een milde tot matige DKA in de thuissituatie opgestart kan worden waardoor er geen delay optreedt in de behandeling van de DKA en zo nodig een ziekenhuis opname voorkomen kan worden dan wel van kortere opname duur zal zijn. Voldoende kennis bij ouders en kind/adolescent over een DKA is dan essentieel, waarbij een goede anamnese en communicatie de basis vormt.

Deelvraag-2 (optimale toedieningsvorm: intraveneus of subcutaan). Intraveneuze insuline toediening zal vaak gepaard gaan met een intensief behandel traject, waarvoor een PICU opname soms noodzakelijk is. Opname op een PICU-afdeling kan zeer stressvol zijn voor zowel patiënt als ouders, dit kan zelfs na de opname nog leiden tot spanning en onrustige, bange gevoelens in de thuissituatie. Depressieve gevoelens en slaapproblemen komen zeer frequent voor na een PICU opname (Nelson, 2019) en de reisafstand is meestal groter. Nadelen die vaak veel minder aanwezig zijn op een gewone kinderafdeling. Voordeel van een PICU opname kan zijn dat er een arteriële lijn geplaatst kan worden, waaruit frequente bloedafnames gehaald kunnen worden hetgeen leidt tot minder veneuze bloedafnames, die bij kinderen vaak als zeer vervelend ervaren worden. Ook het geven van frequente subcutane insuline-injecties kan resulteren in pijn en ongemak voor de patiënt hetgeen niet het geval is bij intraveneuze toediening. Aan de andere kant zou een insuflon of iport hierin als alternatief gebruikt kunnen worden. Omdat een subcutane injectie technisch makkelijk is toe te dienen door patiënt of ouders zelf, kan dit voor de patiënt met een milde tot matige DKA de voorkeur hebben, zeker bij een bekende patiënt met diabetes mellitus in de thuissituatie. In het geval van behandeling met een CSII (insulinepomp) kan deze uiteraard na vervanging van het gehele systeem ook gebruikt worden voor s.c. behandeling. De werkgroep adviseert wel de eerste s.c. toediening middels een peninjectie te geven, zodat de eerste dosering snel en betrouwbaar toegediend kan worden.

Deelvraag-3 (optimale insulinedoseringsstrategie). De doseringsstrategie zal van weinig invloed zijn op het welbevinden van de patiënt, tenzij er een verkeerde doseringsdosis wordt opgestart. Risico's met de voor- en nadelen van de behandeling zal goed gecommuniceerd moeten worden. Eventuele ervaringen uit het verleden zal uitgevraagd moeten worden bij een bekende patiënt met DM1 en toetsen of de pathofysiologie en het voorkomen van de DKA bekend is. Voor de nieuwe DM1 zal een educatie traject opgestart worden.

Kosten (middelenbeslag)

Deelvraag-1 (optimaal moment van starten insulinetherapie). De kosten van optimaal starten van de insuline behandeling zal van geen invloed zijn. De gevolgen van een verkeerd opgestarte behandeling wel, het is daarom van belang hierin de aanbevolen richtlijnen te volgen.

Deelvraag-2 (optimale toedieningsvorm: intraveneus of subcutaan). Kosten van subcutane snelwerkende insuline-injectie ten opzichte van intraveneuze toediening zijn nihil, en van geen invloed op de therapie keuze (Farmacotherapeutisch kompas). Aangezien intraveneuze insuline toediening gepaard gaat met intensieve zorg, eventueel leidend tot een PICU opname, zijn de kosten hierdoor wel vele malen hoger, hetgeen kan oplopen tot meer dan €1000,- per dag (Nederlandse Zorgautoriteit). Alhoewel de studie van Razavi (2018) suggereert dat de opname duur bij subcutane insuline toediening korter is bij een milde DKA-behandeling, was dit niet significant. Andere studies (kunnen) deze bewering niet ondersteunen.

Deelvraag-3 (optimale insulinedoseringsstrategie). Er zijn geen additionele kosten verbonden aan de insulinedoseringsstrategie. De keuze hierin zal dan niet gebaseerd zijn op kosten-baten analyse.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Deelvraag-1 (optimaal moment van starten insulinetherapie)

Aangezien er geen evidence bestaand voor het optimale moment van starten van de insuline bij een DKA, adviseert de werkgroep de huidige consensus bij een patiënt met een nieuwe diagnose DM1 en DKA na rehydratie te starten met insuline behandeling. Bij klinisch goede kinderen kan direct met s.c. behandeling begonnen worden. Bijkomend voordeel van eerst rehydreren en dan insuline starten is dat er dan voldoende gelegenheid is om het behandel protocol/richtlijn DKA door te nemen en kans op fouten wordt geminimaliseerd en de bereiding van de toe te dienen insuline in alle rust kan worden voorbereid.

Voor een bekende patiënt met DM1 en DKA kan eerder gestart worden met insuline, hiermee wordt een verslechtering van de DKA voorkomen en kan in de thuissituatie reeds worden opgestart. Het huidige bewijs suggereert in geringe mate dat er geen verschil in uitkomst is tussen toediening van insuline als i.v. infusie of s.c. injecties. Gegevens over morbiditeit en veiligheid zijn beperkt, waarbij hypoglykemie de enige gemelde nadelige uitkomst is, en er zijn tot op heden geen sterfgevallen in studies opgetreden.

Deelvraag-2 (optimale toedieningsvorm: intraveneus of subcutaan)

Vanuit het veld zijn er door diabetesbehandelaren vragen gerezen of een DKA-behandeling alleen intraveneus behandeld dient te worden, zoals nu in de eerder verschenen NVK-protocol DKA-behandeling staat (NVK, 2012). Zeker bij de bestaande patiënt met een ontregeling van zijn/haar diabetes mellitus door onvoldoende insuline toediening bij therapie ontrouw of insuliepomp ontregelingen. Hierin zou een subcutane insuline behandeling makkelijk toepasbaar, minder arbeidsintensief en kosteneffectief zijn en zo nodig in de thuissituatie opgestart kunnen worden waardoor er geen delay van de behandeling is. Een klein aantal studies demonstreren dat subcutane snelwerkende insuline-injecties iedere 1 tot 2 uur een goed alternatief kan zijn ten opzichte van intraveneuze insuline. ISPAD-richtlijn suggereert daarom eventueel initieel te starten

met subcutane toediening van snelwerkende insuline en dit iedere 1-2 uur te herhalen. Op basis van de genoemde voor- en nadelen van subcutane insuline-injectie bij een DKA, raadt de werkgroep aan deze behandeling toe te passen bij een milde ($\text{pH} < 7,3$ en bicarbonaat $< 15 \text{ mmol/l}$) of matig ernstige ($\text{pH} < 7,2$ en bicarbonaat $< 10 \text{ mmol/l}$) DKA zonder complicaties bij kinderen met DM1. Bij het ontbreken van bloedgasgegevens in de thuissituatie wordt de ernst van de DKA ingeschat op de combinatie van klinische gegevens, bloedketonen spiegel en glucosewaarden. Deze vorm van behandeling kan alleen toegepast worden met gekwalificeerde zorgprofessionals met ruime ervaring in de behandeling van diabetes mellitus bij kinderen. Indien de start van de behandeling thuis plaats vindt, moet er een goede communicatie kunnen plaats vinden met de patiënt/ouders en de behandelaar. Tevens moet de patiënt/ouders kennis hebben van insuline behandeling en ontregeling van de diabetes. Indien bovenstaande niet gewaarborgd kan worden of er sprake is van een ernstige ($\text{pH} < 7,10$ en bicarbonaat $< 5 \text{ mmol/l}$) DKA dan wel aanwijzingen voor complicaties, adviseert de werkgroep de patiënt in het ziekenhuis te behandelen middels intraveneuze insuline onder goede en frequente monitoring. De gevaarlijkste complicatie van DKA is hersenoedeem. Omdat hersenoedeem meestal ontstaat in de eerste uren, bestaat het sterke vermoeden dat de kwaliteit van de behandeling een belangrijke oorzakelijke rol kan spelen. Indien de behandeling wordt opgestart in de thuissituatie dient de patiënt een goed werkende glucose meter te hebben, die ook ketonen kan bepalen bij insulinepomp gebruikers. Als de patiënt wordt behandeld met een insulinepomp dienen alle materialen vervangen te worden (canule en insulinereservoir) alvorens deze voor subcutane insuline behandeling te gebruiken, de eerste dosering dient middels een peninjectie toegediend te worden. Bij een penregime dienen de benodigde materialen op orde te zijn, hierbij vergewist men zich ervan dat de insuline niet over de datum is, er geen luchtbellens zijn, nieuwe naalden wordt gebruikt en de insuline niet in een spuitplek wordt geïnjecteerd. Vervolgens kan de patiënt indien nodig naar het ziekenhuis komen voor verdere beoordeling en behandeling.

Momenteel zijn er geen studies gedaan naar de meerwaarde van voortzetting of stopzetting van pomptherapie tijdens de behandeling van DKA. De huidige praktijk houdt in dat de insulinepomptherapie wordt stopgezet tijdens de intraveneuze behandeling van DKA en vervolgens weer wordt overgeschakeld op pomptherapie nadat de DKA is verdwenen. Omgekeerd, gezien de mogelijke rol van zowel continue intraveneuze insuline als subcutane insuline-injecties, zou kunnen worden gesteld dat insulinepompen een rol kunnen spelen bij de behandeling van DKA, aangezien het een gemakkelijke en reeds bestaande toedieningsweg is.

Deelvraag-3 (optimale insulinedoseringsstrategie)

Een kleine prospectieve RCT ($n = 48$) in volwassenen stelde de voorkeur vast voor een lage i.m. dosis insuline boven een hoge dosis insuline (i.v. of s.c.) bij de behandeling van hyperglykemische noodsituaties (Kitabchi, 1976). De studie concludeerde dat er geen verschil was in het correctiepercentage van metabole verstoringen, hoewel 25 tot 50% van de patiënten die een hoge dosis insuline kregen, hypoglykemie of hypokaliëmie ontwikkelde, vergeleken met slechts 0-4% bij patiënten die een lage dosis insuline kregen. Alhoewel er weinig bekend is over de uitkomsten maten aangaande kinderen met een DKA, lijkt een lagere dosering van $0,05 \text{ IE/kg/uur}$ niet ondergeschikt aan de standaarddosering van $0,1 \text{ IE/kg/uur}$.

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Deelvraag-1 (optimaal moment van starten insulinetherapie)

Aangezien er maar een studie is (Edge, 2006) over ernstige complicaties van het te vroeg opstarten van i.v. insuline behandeling bij een DKA in kinderen, zullen we hierin de huidige richtlijnen blijven handhaven door tenminste 1 uur na rehydratie te starten met i.v. insulinetherapie bij kinderen met een ernstige DKA en of klinische alarmsymptomen. Bij het snel starten van een lage dosering van insuline lijkt de risico op ernstige complicaties niet aanwezig te

zijn, en kan voor een bekende patiënt met DM1 een uitkomst bieden (Edge, 2006). De werkgroep vindt dat er bij een bekende patiënt met DM1 sneller gestart kan worden in de thuissituatie gezien het absoluut tekort aan insuline en een verergering van de DKA hiermee voorkomen kan worden.

Deelvraag-2 (optimale toedieningsvorm: intraveneus of subcutaan)

Gezien de kostenefficiëntie, snelheid van het opstarten van de behandeling en matig arbeidsintensieve interventie, kan een milde of matige ernstige DKA zonder complicaties in kinderen met een DM1 behandeld worden middels subcutane insuline indien de zorgprofessional hier voldoende ervaring mee heeft. Ondanks dat er weinig evidence voor deze behandeling bestaat en er geen tot zeer matig bewijs voor de kans op sterfte en hersenoedeem.

In het geval van een ernstige DKA of op basis van andere argumenten (zoals complicaties, zorgprofessional met beperkte ervaring met sc. insulinebehandeling) dient gekozen te worden voor het opstarten van insuline behandeling middels i.v. toediening.

Deelvraag-3 (optimale insulinedoseringsstrategie)

Gezien de mogelijk verlaagde kans op het ontstaan van hersenoedeem bij het starten met een lage insuline dosering, heeft dit de voorkeur. De theorie hierachter is dat een (langzame) afname van de ketose niet gepaard gaat aan een snelle daling van de osmolaliteit waardoor de kans op hersenoedeem afneemt. Bewijs hiervoor is niet geleverd, maar nadelen van een lage dosering zijn evenmin beschreven (Nalassamy, 2014; Puttha, 2010 and Al Hanshi, 2011). Bij het onderzoek van Nalassamy (2014) werd tevens een meer geleidelijk matige afname van de bloedglucose gezien bij de lagere insuline dosering. Zij suggereren dan ook dat een lage insuline dosering een langzamere daling geeft van de bloedglucose en daarmee elektrolyten en osmolaliteit, alhoewel ze dit laatste niet hebben gemeten of beschreven. In de studie van Puttha (2010) werd een kleinere reductie in effectieve osmolaliteit gemeten bij de lagere insuline dosering met de kanttekening dat de studie van lage kwaliteit is. De werkgroep wil attenderen dat bij toename van de ketoacidose moet men bedacht zijn op de vorming van honger ketonen, in dat geval zal meer insuline en glucose toediening noodzakelijk zijn.

Ga volgens onderstaand stappenplan te werk:

Maak onderscheid op basis van:

- nieuwe patiënt met DM1 of bekende patiënt met DM1;
- mild/matig of ernstige DKA*;
- leeftijd boven of onder twee jaar.

*In de thuissituatie bij een bekende patiënt met DM1 zal dit aan de hand van klinische alarmsignalen, bloedglucosewaarden en ketonenspiegels plaatsvinden, zie Praktisch DKA protocol (bijlage).

Bij een DM1 met een ernstige DKA en/of klinische alarmsymptomen moet de behandeling in het ziekenhuis plaatsvinden middels snelwerkende insuline i.v.:

- Start insuline i.v. 1 uur na initiële vochtbolus. Overweeg bij een bekende patiënt met DM1 eerder te starten met insulinetherapie.
- Start insuline op 0,025 tot 0,05 IE/kg/uur. Overweeg bij kinderen < 2 jaar een lagere dosering van bijvoorbeeld 0,0125 tot 0,025 IE/kg/uur. Geef nooit een bolus!

Bij een nieuwe diagnose DM1 zonder klinische alarmsymptomen en een milde tot matige DKA kan de behandeling starten met subcutane insuline-injecties:

- 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 (bij kinderen < 2 jaar 0,05 IE/kg).
- Vervolg hierna het insulinebeleid zoals dat voor een nieuwe patiënt met DM1 is vastgelegd in de lokale protocollen.
- Overweeg i.v. behandeling bij onvoldoende ervaring met s.c. insulinetherapie.

Bij een bekende patiënt met DM1 zonder klinische alarmsymptomen en een milde tot matige DKA:

- Start insuline 0,15 IE/kg subcutaan en herhaal iedere 2 uur tot verbetering biochemie of klinische situatie.
- Vervolg hierna het insulinebeleid zoals dat voor een patiënt met DM1 is vastgelegd in de lokale protocollen.

Literatuur

- Andrade-Castellanos, C. A., Colunga-Lozano, L. E., Delgado-Figueroa, N., & Gonzalez-Padilla, D. A. (2016). Subcutaneous rapid-acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1): CD011281.
- Al Hanshi, S., & Shann, F. (2011). Insulin infused at 0.05 versus 0.1 units/kg/hr in children admitted to intensive care with diabetic ketoacidosis. *Pediatric Critical Care Medicine*, 12(2), 137-140.
- Barski, L., Kezerle, L., Zeller, L., Zektser, M., & Jotkowitz, A. (2013). New approaches to the use of insulin in patients with diabetic ketoacidosis. *European journal of internal medicine*, 24(3), 213-216.
- Della Manna, T., Steinmetz, L., Campos, P. R. et al (2005). Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes care*, 28(8), 1856-1861.
- Dunger, D. B., Sperling, M. A., Acerini, C. L. et al (2004). European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics*, 113(2), e133-e140.
- Edge, J. A., Jakes, R. W., Roy, Y. et al (2006). The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia*, 49(9), 2002-2009.
- Hoorn, E. J., & Zietse, R. (2017). Diagnosis and treatment of hyponatremia: compilation of the guidelines. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(5), 1340-1349.
- KITABCHI, A. E., AYYAGARI, V., GUERRA, S. M., & Medical House Staff. (1976). The efficacy of low-dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Annals of internal medicine*, 84(6), 633-638.
- Nallasamy, K., Jayashree, M., Singhi, S., & Bansal, A. (2014). Low-dose vs standard-dose insulin in pediatric diabetic ketoacidosis: a randomized clinical trial. *JAMA pediatrics*, 168(11), 999-1005.
- Nelson, L. P., Lachman, S. E., Li, S. W., & Gold, J. I. (2019). The effects of family functioning on the development of posttraumatic stress in children and their parents following admission to the PICU. *Pediatric Critical Care Medicine | Society of Critical Care Medicine*, 20(4), e208-e215.
- NVK (2012). Behandeling van kinderen met DKA of HHS. <https://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnen-overzicht/Details/articleType/ArticleView/articleId/719/Diabetische-ketoacidose-DKA-of-hyperglykemisch-hyperosmolair-syndroom-HHS-de-behandeling-van#tab0>
- Priyambada, L., Wolfsdorf, J. I., Brink, S. J., Fritsch, M., Codner, E., Donaghue, K. C., & Craig, M. E. (2020). ISPAD Clinical Practice Consensus Guideline: Diabetic ketoacidosis in the time of COVID-19 and resource-limited settings-role of subcutaneous insulin. *Pediatric Diabetes*, 21(8), 1394-1402.

- Puttha, R., Cooke, D., Subbarayan, A. et al. & North West England Paediatric Diabetes Network. (2010). Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standard dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes—an observational study. *Pediatric diabetes*, 11(1), 12-17.
- Razavi, Z., Maher, S., & Fredmal, J. (2018). Comparison of subcutaneous insulin aspart and intravenous regular insulin for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in pediatric patients. *Endocrine*, 61(2), 267-274.
- Savage, M. W., Dhatariya, K. K., Kilvert, A., Rayman, G., Rees, J. A., Courtney, C. H., ... & Joint, B. D. S. (2011). Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 28(5), 508.
- Wolfsdorf, J. I., Glaser, N., Agus, M. et al (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric diabetes*, 19, 155-177.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Vochtbeleid	NVK	2021	2023	Eens in twee jaar	NVK	Lopend onderzoek

Bijlagen bij module 2

Kennislacunes

Momenteel is er een groot tekort aan sterk bewijs voor de optimale behandeling van DKA bij kinderen. Kinderartsen behandelen DKA nu met name op basis van een combinatie van expert opinion (consensus) en zwak bewijs. Oorzaken omvatten de lage incidentie van DKA, het grote aantal patiënten nodig om betrouwbaar verschillen aan te kunnen tonen, en de meerdere versturende variabelen die bijdragen aan de uitkomsten. Desondanks zouden alle componenten van DKA-behandelbeleid baat hebben bij het uitvoeren van gerandomiseerd onderzoek, er is een enorm potentieel voor verdere RCT's. Er is beperkt bewijs voor superieure veiligheid van een lage dosis i.v. insuline ten opzichte van hoge dosis insuline. IV-insuline heeft traditioneel de voorkeur boven opkomend bewijs voor SC insuline, echter additionele grote gerandomiseerde klinische trials zijn nodig om beter inzicht te krijgen in de effectiviteit en veiligheid van subcutane insuline behandeling voor DKA.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
alle	<1 jaar	neutraal	Geen bijzondere randvoorwaarden	Geen bijzondere barrières	Informerende kinderartsen	NVK	geen

Evidence tables

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies (cohort studies, case-control studies, case series))

Research question: What is the optimal insulin regimen for a child with new onset or known type 1 DM experiencing a diabetic ketoacidosis (DKA)?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Razavi, 2018	Type of study: Randomized prospective trial Setting and country: Emergency department of Besat hospital, Iran between October 2016 and October 2017 Funding and conflicts of interest: This study was funded by Hamedan University of Medical Sciences. Authors declare to have no conflict of interest.	<u>Inclusion criteria:</u> Children with mild and moderate DKA admitted to the pediatric emergency department of Besat Hospital were enrolled in the study: - mild (venous pH <7.3 or bicarbonate <15 mmol/l) - moderate (pH <7.2 or bicarbonate <10 mmol/l) <u>Exclusion criteria:</u> Not reported <u>N total at baseline:</u> 50 Intervention: 25 Control: 25 <u>Important prognostic factors²:</u> Age $\pm$ SD: I: 8.6$\pm$0.81 C: 8.86$\pm$0.71 Sex (M): I: 13/25	Describe intervention (treatment/procedure/test): Subcutaneous insulin aspart (0.15 units/kg) every two hours. Patients were managed inside the paediatric endocrine wards by an experienced staff. Other infusions: - Normal saline (0.9% NaCl) + additional infusions if needed; - Potassium chloride (20-30 mmol) per liter was added to the fluids, if patients did not have hyperkalemia; - Glucose was added when the serum glucose concentration was less than 250 mg/dl.	Describe control (treatment/procedure/test): Intravenous (IV) regular insulin infusion (0.05–0.1 unit/kg/hour) until resolution of diabetic ketoacidosis. Patients were admitted in the intensive care unit. The starting dose of IV insulin administered in children with moderate DKA was 0.1 units/kg/hour and for children with mild DKA was 0.05 units/kg/hour. However, during treatment, alongside with reduction in serum glucose, the dosage for IV insulin was adjusted and reduced. When serum glucose reached to levels less than 250mg/dl, insulin dosage reduced to half of the starting dose.	<u>Length of follow-up:</u> Not reported <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: Not reported Reasons n.a. Control: Not reported Reasons n.a. <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: Not reported Reasons n.a. Control: Not reported Reasons n.a.	<u>Resolution of DKA (hours, mean)</u> <i>Mild</i> I: 10.38$\pm$4.1 C: 10.50$\pm$5.89 P: 0.9 <i>Moderate</i> I: 13.2$\pm$5.4 C: 16.7$\pm$5.7 P: 0.09 <u>Hospital stay (days, mean)</u> <i>Mild</i> I: 3.33$\pm$1.07 C: 3.17$\pm$0.4 P: 0.7 <i>Moderate</i> I: 3.38$\pm$0.6 C: 4.42$\pm$1.12 P: 0.005 <u>Mortality</u> I: 0 C: 0 <u>Serious adverse events</u> I: 0	

		C: 9/25 Severity of DKA (n/N) <i>Mild</i> I: 12/25 C: 6/25 <i>Moderate</i> I: 13/25 C: 19/25 Blood glucose (mg/dl) I: 465.08±169.92 C: 413.88±140.3 Body weight in kg (median, IQR) I: 21 (6) C: 39 (34.5) Groups comparable at baseline? Groups were not comparable: considerably more cases of severe DKA in the control (IV) group				C: 0 <u>Insulin needed until resolution (units/kg, mean)</u> I: 1.018±0.4 C: 3.01±0.23 P: <0.001	
Della Manna, 2005	Type of study: Controlled clinical trial Setting and country: Emergency department of São Paulo University Children's Hospital, US, from June 2001 to June 2003.	<u>Inclusion criteria:</u> Children and adolescents with DKA, in which blood glucose levels were ≥16.6 mmol/l (300 mg/dl), pH was <7.3 and/or serum bicarbonate was <15 mmol/l, and ketonuria was greater than ++, independent of mental status.	Describe intervention (treatment): Subcutaneous fast-acting insulin analog (lispro) Insulin therapy was initiated ~1-2 h from the time rehydration began. 0.15 units/kg of a fast-acting insulin analog was administered subcutaneously every 2 h, according to the results	Describe control (treatment): Continuous intravenous regular insulin (CIRI) Insulin therapy was initiated ~1-2 h from the time rehydration began. Regular insulin was infused with a syringe pump at a rate of 0.1 unit⁻¹/kg⁻¹ from an independent	<u>Length of follow-up:</u> Not reported <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: Not reported Reasons n.a. Control: Not reported Reasons n.a.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Cerebral edema (n)</u> I: 0 C: 0 <u>Mortality (n)</u> I: 0	32 children were randomized to CIRI, but 2 were excluded due to protocol violation. Patients were determined to have recovered from the DKA episode once they met clinical criteria (i.e., were mentally alert and able to eat) and

	Funding and conflicts of interest: They study was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo grant. Conflicts of interest were not reported.	<u>Exclusion criteria:</u> Patients requiring surgical procedures or under treatment with glucocorticoid or immunosuppressive agents. <u>N total at baseline:</u> 46 Intervention: 25 Control: 21 <u>Important prognostic factors²:</u> Age (years±SD): I: 11.3±3.6 C: 12.1±3.3 Sex (M) I: 8/25 C: 5/21 Body weight (kg±SD) I: 39.06±12.86 C: 41.6±12.2 Glucose (mmol/l±SD) I: 24.6±7.9 C: 24.6±8.1 pH I: 7.17±0.10 C: 7.18±0.10 Bicarbonate (mmol/l) I: 10.38±4.47 C: 9.08±3.61 Serum osmolality (mOsm/kg)	of capillary blood glucose determinations by fingerstick; when capillary blood glucose levels neared 13.8 mmol/l, 0.15 units/kg lispro insulin were administered every 4 h for the next 24 h. After 12 h of intensive fast-acting insulin administration, intermediate human insulin was initiated at a dosage of 0.4 unit/kg every 12 h in both groups. A mean volume of 44±17.9 ml/kg of normal saline was administered during a mean period of 4.4±2.3 h. Bicarbonate replacement (1 mmol/kg⁻¹/h⁻¹) was given if venous pH was <7.0 or serum bicarbonate was <5 mmol/l, and phosphate was supplemented only if its serum level was <0.5 mmol/l.	intravenous line through a second catheter inserted into a peripheral vein. Capillary blood glucose levels were taken hourly. This infusion was continued until capillary blood glucose levels decreased to ≤13.8 mmol/l; thereafter, 0.15 units/kg regular insulin were given subcutaneously 30 min before stopping the intravenous line and every 4 h for the next 24 h. After 12 h of intensive fast-acting insulin administration, intermediate human insulin was initiated at a dosage of 0.4 unit/kg every 12 h in both groups. A mean volume of 42.7±17.4 ml/kg of normal saline was administered during a mean period of 4.5±2.2-h. Bicarbonate replacement (1 mmol/kg⁻¹/h⁻¹) was given if venous pH was <7.0 or serum bicarbonate was <5 mmol/l, and phosphate was supplemented only if its serum level was <0.5 mmol/l.	<u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: Not reported Reasons n.a. Control: Not reported Reasons n.a.	C: 0 <u>Resolved metabolic acidosis</u> I: <6h after capillary glucose reached ≤13.8 mmol/l C: <12 h after capillary glucose reached ≤13.8 mmol/l <u>Serum osmolality (mOsm/kg) – 24h after capillary glucose ≤13.8 mmol/l</u> I: 302.36±10.06 C: 297.22±5.37 <u>Blood glucose mmol/l – 24h after capillary glucose ≤13.8 mmol/l</u> I: 15.0±7.4 C: 13.7±5.1	biochemical criteria (i.e., venous pH >7.3, serum bicarbonate >15 mmol/l, and anion gap <16 mmol/l).
--	--	---	---	--	--	--	--

		I:311.95±13.71 C:312.91±13.81					
		Groups comparable at baseline? Yes, groups were comparable at baseline for factors measured.					
Subquestion 3: insulin dosing strategies							
Nalassamy, 2014	Type of study: Open-label randomized clinical trial Setting and country: Paediatric emergency department and intensive care unit of a tertiary care teaching hospital, India Funding and conflicts of interest: No funding reported, authors declared to have no conflicts of interest.	<u>Inclusion criteria:</u> All consecutive children 12 years or younger who presented with DKA defined as hyperglycemia (BG >200mg/dL), acidosis (pH<7.3 or bicarbonate <15 mmol/l) and ketonuria (urine dipstick test result ≥2+) were enrolled. <u>Exclusion criteria:</u> Children with symptomatic cerebral oedema, septic shock at presentation, anuria for longer than 6 hours, and insulin treatment before admission were excluded. <u>N total at baseline:</u> 50 Intervention: 25 Control: 25	Describe intervention (treatment): Low-dose (0.05 U/kg per hour) insulin infusion. Patients were managed as per the unit's current protocol for DKA. Fluid volume was calculated as a sum of deficit (65 ml/kg) and maintenance for 36 hours. Children who presented with evidence of hypoperfusion or hypotensive shock received an additional 20ml/kg of isotonic saline for 1 hour. Isotonic (0.9%) saline was used as rehydrating fluid for at least the initial 6 hours and changed to half normal (0.45%) saline based on serum sodium and corresponding effective osmolality. Dextrose (5%) was added to rehydrating fluid once the BG level decreased to 250mg/dL or less and the concentration titrated to maintain a BG level between 180 and 220 mg/dL. Potassium	Describe control (treatment): Standard-dose (0.1 U/kg per hour) insulin infusion. Patients were managed as per the unit's current protocol for DKA (see intervention).	<u>Length of follow-up:</u> Until resolution of acidosis. <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 0 Reasons n.a. Control: 0 Reasons n.a. <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: 0 Reasons n.a. Control: 0 Reasons n.a.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Cerebral edema (n, %)</u> I: 0 C: 1 (4) P=not reported <u>Mortality</u> I: 0 C: 0 P= n.a. <u>Time until resolution of acidosis (hours±SD)</u> I: 16.5±7.2 C: 17.2±7.7 P=0.73 <u>Resolution of acidosis by 24 h (n,%)</u> I: not reported C: not reported	They could not enroll adolescent children with DKA because this unit caters only to children 12 years or younger.

		<u>Important prognostic factors</u>²: Age (years±SD): I: 7.3±3.8 C: 6.5±3.6 Sex (n, %, M) I: 9 (36) C: 11 (44) Body weight (kg±SD) I: 19.2±9.1 C: 17.3±7.3 Glucose (mmol/l±SD) I: 485.3±133 C: 524.4±103 pH I: 7.08±0.12 C: 7.05±0.11 Bicarbonate (mmol/l) I: 6.2±2.6 C: 7.0±3.1 Effective osmolality (mOsm/kg±SD) I: 292.0±13.8 C: 298.2±21.2 GSC score of 12-14 at admission (n, %) I: 6 (24) C: 9 (36) New-onset DKA (n, %) I: 13 (52) C: 16 (64)	chloride (40 mmol/l) was added to rehydrating fluid immediately after resuscitation to maintain a serum potassium level between 3.5 and 5.5 mmol/l.			Adj HR (95%CI): 0.78 (0.41-1.47). P=0.44 <u>Hypokalemia (n, %)</u> I: 5 (20) C: 12 (48) P= 0.07 The rate of resolution of acidosis and serial changes in pH, bicarbonate, and anion gap were all similar	
--	--	---	--	--	--	---	--

		Duration of DM (months$\pm$SD)* I: 23.5$\pm$25.2) C: 18.6$\pm$13.2) *of children with established DM1 Groups comparable at baseline? Yes, groups were comparable at baseline for factors measured.					
Puttha, 2010	Type of study: Retrospective cohort study Setting and country: Six paediatric centres of which one had a PICU, UK Funding and conflicts of interest: No funding or COI reported.	<u>Inclusion criteria:</u> Known or newly diagnosed, antibody positive (a combination of islet cell, insulin and glutamic acid decarboxylase (GAD)) children with type 1 diabetes aged less than 16 years presenting with DKA (pH < 7.30, urine ketones positive and blood glucose levels greater than 11 mmol/l). <u>Exclusion criteria:</u> Not reported <u>N total at baseline:</u> 93 Intervention: 41 Control: 52 <u>Important prognostic factors</u>²: Age (years, range):	Describe intervention (treatment): Low-dose (0.05 units/kg/h) of insulin infusion (in two of the centers) Clinical protocols for the management of DKA were otherwise similar in all six centres and consistent with internationally agreed guidelines. Protocols stated that rapid-acting analogue insulin aspart (Novorapid®) be used routinely.	Describe control (treatment): Standard dose (0.1 units/kg/h) of insulin infusion (in four of the centers, including PICU) Clinical protocols for the management of DKA were otherwise similar in all six centres and consistent with internationally agreed guidelines. Protocols stated that rapid-acting analogue insulin aspart (Novorapid®) be used routinely.	<u>Length of follow-up:</u> Until 6h-24h after admission <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: Not reported Reasons n.a. Control: Not reported Reasons n.a. <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: Not reported Reasons n.a. Control: Not reported Reasons n.a.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Glasgow Coma score at 6h</u> I: 14.9 (14.8 – 15.0) C: 14.6 (14.1 – 15.0) P=0.76 <u>Glasgow Coma score $\leq$13 (n, %)</u> I: 1 (2.5) C: 4 (7.7) P=0.19 <u>Time until first measured pH $\geq$7.3 (h)</u> I: 12.1 (9.8 – 14.4) C: 13.4 (11.3 – 15.4)	Data of the PICU was excluded from analyses. When data from the centre with the PICU were included in the analyses (n = 121); the fall in blood glucose levels (low dose (n = 41): 11.3 (95%CI 8.6–13.9) versus standard dose (n = 80): 11.5 (8.6–14.3) mmol/l, p-value for ANCOVA = 0.67) and rise in pH (0.13 (0.09–0.18) versus 0.10 (0.07 to 0.14), p-value for ANCOVA = 0.19) were comparable between the groups, as were changes in other electrolyte levels. In addition,

		I: 8.1 (7.0 to 9.2) C: 10.9 (9.9 to 11.9) Sex (n,%, M) I: not reported C: not reported Total: 39 (42) New-onset DKA (n, %) I: 13 (32) C: 14 (27) Glucose (mmol/l±SD) I: 26.3 (23.4-29.2) C: 26.6 (24.1-29.1) pH I: 7.16 (range 7.13 – 7.18) C: 7.13 (range 7.10– 7.16) Bicarbonate (mmol/l) Not reported Carbon dioxide (kPa) I: 3.3 (range 2.8–3.7) C: 2.9 (range 2.6–3.2) Groups comparable at baseline? Yes, groups were comparable at baseline for factors measured.				P=0.58 <u>Time until first measured blood glucose ≤ 5.1 mmol/l (h)</u> I: 13.8 (12.5 – 14.3) C: 11.8 (8.8 – 13.8) P=0.31 In regression analysis, insulin infusion dose was not significantly associated with a change in PH or blood glucose at 6h (respectively 0.11 and 0.53).	frequency of hypoglycaemia was greater in those on the standard dose (low dose n = 0(0%) versus standard dose n = 7(8.8%), $\chi^2 = 3.63$, p = 0.047)
Al Hanshi, 2011	Type of study: Retrospective cohort study Setting and country:	<u>Inclusion criteria:</u> Children admitted between January 2000 and December 2005 with a diagnosis of	Describe intervention (treatment): Low-dose (0.05 units/kg/h)) of insulin infusion	Describe control (treatment): Standard-dose (0.1 units/kg/h)) of insulin infusion	<u>Length of follow-up:</u> Until the completion of insulin	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):	Four children were started on 0.1 units/kg/hr but had the dose reduced to 0.05 units/kg/hr after 6–12 hrs; they

	Tertiary paediatric intensive care unit, Australia Funding and conflicts of interest: No funding or COI reported.	diabetic ketoacidosis (plasma glucose of >11 mmol/l, and an arterial pH of <7.30, or plasma bicarbonate of <15 mmol/l). <u>Exclusion criteria:</u> Not reported <u>N total at baseline:</u> 67 Intervention: 33 Control: 34 <u>Important prognostic factors²:</u> Age (months, IQR): I: 25 (14–87) C: 62 (20–97) Sex (n, %, M) I: 16 (48.5) C: 15 (44.1) Body weight (kg, IQR) I: 12 (9–25) C: 20 (12–45) pH median (IQR) I: 7.03 (6.95–7.16) C: 7.07 (6.95–7.15) Bicarbonate (mmol/l) median (IQR) I: 5 (4–7) C: 5 (4–7) Groups comparable at baseline?	After fluid resuscitation using 0.9% saline, insulin was given by continuous infusion in 4% albumin with no loading dose, and 0.9% saline was used as maintenance fluid without bicarbonate or citrate.	After fluid resuscitation using 0.9% saline, insulin was given by continuous infusion in 4% albumin with no loading dose, and 0.9% saline was used as maintenance fluid without bicarbonate or citrate.	therapy at 12h <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: Not reported Reasons n.a. Control: Not reported Reasons n.a. <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: Not reported Reasons n.a. Control: Not reported Reasons n.a.	<u>Cerebral edema (n)</u> I: 0 C: 0 <u>Mortality (n)</u> I: 0 C: 0 <u>Effective Osmolality (mOsm/kg) at 12h (IQR)*</u> I: 295 (284–311) C: 293 (287–332) <u>Change in osmolality 0–12h (mOsm/kg)*</u> I: -4 (-12–5) C: -15 (-24– -6) P<0.0005 *The plasma glucose concentration in mmol/l plus twice the plasma sodium concentration in mmol/l/	were classified as having received 0.1 units/kg/hr. Three children were given doses of 0.075–0.1 units/kg/hr, 0.08 units/kg/hr, and 0.09 units/kg/hr, respectively; they were also classified as having received 0.1 units/kg/hr. One child had the dose reduced from 0.05 to 0.03 units/kg/hr, and another had the dose increased from 0.05 units/kg/hr to 0.1 units/kg/hr after 9 hrs; both were classified as having received 0.05 units/kg/hr.
--	---	---	--	--	---	---	---

		There seems to be some differences between groups with regard to age and body weight.					
Fort, 2009	Type of study: Retrospective cohort study Setting and country: Paediatric intensive care unit hospital, USA Funding and conflicts of interest: Funding is not reported. Authors declared to have no (financial) interests. Pharmacy personnel provided subjective input regarding the Glucomander®.	<u>Inclusion criteria:</u> All new-onset or existing type 1 diabetic children admitted to the paediatric intensive care unit between January 2004 and October 2006 with DKA. <u>Exclusion criteria:</u> Charts of patients managed by subcutaneous insulin infusion were excluded. <u>N total at baseline:</u> 87 Intervention: 65 Control: 22 <u>Important prognostic factors²:</u> Age (years, mean): I: 12 C: 12 Sex (%M) I: 46 C: 37 Body weight (kg, mean) I: 51 C: 40	Describe intervention (treatment): Intravenous insulin infusion, using the Glucomander®. This is computer-based system, which recommends an insulin infusion rate and interval to next glucose measurements using a physician-selected glucose target range and a weight-based multiplier.	Describe control (treatment): Manual insulin infusion, using the two-bag method.	<u>Length of follow-up:</u> Not reported <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: Not reported Reasons n.a. Control: Not reported Reasons n.a. <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: Not reported Reasons n.a. Control: Not reported Reasons n.a.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Cerebral edema (n)</u> I: 0 C: 0 <u>Time to correction of acidosis (hours±SD)</u> I: 13±10 C: 14±11 P<0.09 <u>Length of hospital stay (hours±SD)</u> I: 46±28 C: 53±21 P<0.04 <u>Insulin use (units/kg/hour)</u> I: 0.08 C: 0.10 P<0.05	Some of the children had multiple admissions and had been managed with both methods. In this subset, the use of Glucomander® resulted in shorter mean hospital (32 ± 11 vs 40 ± 15 h), use of less insulin (0.06 ± 0.02 U/kg/h vs 0.09 ± 0.10 U/kg/h) and faster correction of acidosis (18 ± 11 vs 20 ± 12 h).

		Glucose (mg/dl, mean) I: 464 C: 410 pH <i>not reported</i> Bicarbonate (mmol/l) I: 11 C:9 Groups comparable at baseline? Not all relevant characteristics were reported. There seems to be differences between groups with regard to body weight.					
--	--	---	--	--	--	--	--

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Research question: What is the optimal insulin regimen for a child with new onset or known type 1 DM experiencing a diabetic ketoacidosis (DKA)?

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation	Bias due to inadequate concealment of allocation?	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?	Bias due to loss to follow-up?	Bias due to violation of intention to treat analysis?
		(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
Subquestion 2: ic versus sc insulin								
Razavi, 2018	Not reported	Likely* ¹	Unclear* ¹	Likely* ¹	Unclear* ¹	Unlikely* ¹	Unclear* ¹	Unlikely* ¹
Della Manna, 2005	Not reported	Unclear* ²	Unclear* ²	Unclear* ²	Unclear* ²	Unlikely* ²	Unclear* ²	Likely* ²
Subquestion 3: insulin dosing strategies								
Nalassamy, 2014	A web generated random number sequence was used to randomize into 2 groups. The allocation was concealed in sealed envelopes, which were kept with a health care worker not involved in any other aspect of the study.	Unlikely* ³	Unclear* ³	Unclear* ³	Unclear* ³	Unlikely* ³	Unlikely* ³	Unlikely* ³

*1: Method of randomization is not described and large differences between treatment groups at baseline; blinding of patients and care providers was not possible; children in the IV group were managed on IC while children in the SC group were managed inside the paediatric endocrine ward; it was not reported whether outcome assessors were blinded; outcomes described in method section are also reported; follow-up time, nor loss to follow-up are reported; patients randomized were also included in analyses.

*2: Method of randomization is not described; blinding of patients and care providers was not possible; it was not reported whether outcome assessors were blinded; outcomes described in method section are also reported; follow-up time, nor loss to follow-up are reported; not all patients randomized were included in analysis due to protocol violation (n=2) and it is not clear whether data of all 60 children was analysed, since it was once mentioned that only 25 versus 21 children were included in the treatment groups (instead of 30).

*3: It was an open-label study, outcomes described in method section are also reported; none of the children was lost to follow-up; patients randomized were also included in analyses.

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Research question: What is the optimal insulin regimen for a child with new onset type 1 DM experiencing a diabetic ketoacidosis (DKA)?

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? ¹ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? (unlikely/likely/unclear)
Puttha, 2010	Likely* ¹	Likely* ¹	Unclear* ¹	Likely* ¹
Al Hanshi, 2011	Likely* ²	Unclear* ²	Unclear* ²	Unclear* ²
Fort, 2009	Likely* ³	Unclear* ³	Unclear* ³	Likely* ³

*1: Data from several centres were included of which two administered low-dose and four standard-dose of insulin; there was however no standardized treatment protocol available; adjustments to the dosage of insulin was not always clearly specified in the case reports, which might have led to misclassification; data from the PICU centre included data of more severely ill children, but these data were excluded from analyses; clinical and biochemical outcome data were only available until 6h after admission; due to the retrospective character of the study it is not clear whether there might have been differences in assessing the outcome; analyses were not adjusted for potential confounders.

*2: Dose of insulin was chosen by the clinicians; not all children received exactly 0.05 or 0.1 units/kg/h; data were available until 12h after admission; due to the retrospective character of the study it is not clear whether there might have been differences in assessing the outcome; analyses were adjusted for age, but there might have been residual confounding.

*3: Majority of the children came from emergency rooms/physicians and already had received insulin and fluids in variable quantities; the treatment groups reflect different time periods; follow-up time is not reported but likely equals time until discharge; due to the retrospective character of the study it is not clear whether there might have been differences in assessing the outcome; analyses were not adjusted for potential confounders.

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Andrade-Castellanos 2016	SR includes only one RCT in children (Della Manna, 2005): this RCT is included in the literature review.
Shankar 2007	Wrong intervention (compares glargine versus no glargine on top of IV insulin)

Literature search strategy

A broad search strategy was used that covered all prioritized clinical questions of the guideline.

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 27-06-2019	1 Diabetic Ketoacidosis/ (6149) 2 (ketos?s or acidos?s or ketoacidos?s).ti,kf. and exp Diabetes Mellitus, Type 1/ (904)	728 specifieke search
Smal=vrije tekstwoorden als ti,kf	3 ((diabetes or diabetic*) adj3 (ketos?s or acidos?s or ketoacidos?s)).ti,kf. (3890)	446 aanvullend sens search
Ter controle ook brede search=vrije tekstwoorden als ti,ab,kf Zie verantwoording hieronder	4 2 and 3 (727) 5 1 or 2 or 3 (6971) 6 limit 5 to "all child (0 to 18 years)" (2255) 7 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or puberty or preschool* or suckling* or picu or juvenile?).ti,ab,kf,jw. (2480423) 8 5 and 7 (1720) 9 6 or 8 (2552) 10 limit 9 to (english language and yr="2000 -Current") (1276) 11 ((meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or metaanaly* or metanaly* or meta-analy* or meta syntheses* or metasyntheses* or (pooled adj3 analysis)).ti,ab,kf. or ((systematic* or scoping or evidence based) adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or ((evidence or research) adj3 synthesis).ti,kf. or systematic review.pt. or (prisma or ("structured literature" or comprehensive or "quantitative literature" or evidence-based) adj2 (search or review)) or "systematic search" or ((systemic or systematized) adj3 review) or "systematic research synthesis" or (review* adj3 independent*)).ti,ab,kf. or (((quantitative or rapid or short or critical* or structured or comparative or evidence or comprehensive) adj3 (review* or overview*)).ti. and search.ab.) or "Review Literature as Topic"/ or cochrane.jw. or (cochrane or embase or medline or cinahl or cinhal or cancerlit).ab. or (("selection criteria" or "data extraction").ab. and "review"/) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) 12 10 and 11 (24) 13 Guideline/ or Practice Guideline/ or guidelines as topic/ or practice guidelines as topic/ or guideline*.ti. (203072) 14 10 and 13 (36) 15 12 or 14 (59) 16 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1871090) 17 10 and 16 (154) 18 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or	Totaal 1174

	interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3209782) 19 10 and 18 (448) 23 17 or 19 (519) 24 23 not 15 (496)	
Embase (Elsevier)	(((((('diabetic ketoacidosis'/exp/mj OR ((ketos?s:ti,kw OR acidos?s:ti,kw OR ketoacidos?s:ti,kw) AND 'insulin dependent diabetes mellitus'/mj) OR ((diabetes OR diabetic*) NEAR/3 (ketos?s OR acidos?s OR ketoacidos?s):ti,kw) AND ((newborn)/lim OR (infant)/lim OR (child)/lim OR (adolescent)/lim)) OR (('diabetic ketoacidosis'/exp/mj OR ((ketos?s:ti,kw OR acidos?s:ti,kw OR ketoacidos?s:ti,kw) AND 'insulin dependent diabetes mellitus'/mj) OR ((diabetes OR diabetic*) NEAR/3 (ketos?s OR acidos?s OR ketoacidos?s):ti,kw) AND (infan*:ti,ab OR newborn*:ti,ab OR 'new born*:ti,ab OR perinat*:ti,ab OR neonat*:ti,ab OR 'baby'/exp OR baby*:ti,ab OR babies:ti,ab OR toddler*:ti,ab OR 'minors'/exp/mj OR minors*:ti,ab OR 'boy'/exp OR boy:ti,ab OR boys:ti,ab OR boyfriend:ti,ab OR boyhood:ti,ab OR girl*:ti,ab OR kid:ti,ab OR kids:ti,ab OR 'child'/exp OR child*:ti,ab OR children*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR 'schoolchild'/exp OR adolescen*:ti,ab OR juvenil*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR teen*:ti,ab OR pubescen*:ti,ab OR pediatric*:ti,ab OR paediatric*:ti,ab OR peadiatric*:ti,ab OR school:ti,ab OR school*:ti,ab OR prematur*:ti,ab OR preterm*:ti,ab OR 'pediatrics'/exp))) AND (english)/lim AND (embase)/lim AND (2000-2019)/py NOT 'conference abstract':it)) ((('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp))) OR ('practice guideline'/exp OR guideline:ti))) (87) > 49 uniek AND (('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it)) OR ('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti))) (354) > 124 uniek	
Medline (OVID) breed	25 Diabetic Ketoacidosis/ (6149) 26 (ketos?s or acidos?s or ketoacidos?s).ti,ab,kf. and exp Diabetes Mellitus, Type 1/ (2407) 27 ((diabetes or diabetic*) adj3 (ketos?s or acidos?s or ketoacidos?s).ti,ab,kf. (6399) 28 26 and 27 (1576) 29 25 or 26 or 27 (9230) 30 limit 29 to "all child (0 to 18 years)" (3026) 31 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or puberty or preschool* or suckling* or picu or juvenile?).ti,ab,kf,jw. (2480423) 32 29 and 31 (2451) 33 30 or 32 (3503) 34 limit 33 to (english language and yr="2000 -Current") (1876) 35 ((meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or metaanaly* or metanaly* or meta-analy* or meta synthes* or metasynthes*).ti,ab,kf. or	

	((systematic* or scoping or evidence based) adj3 (review* or overview*).ti,kf. or ((evidence or research) adj3 synthesis).ti,kf. or systematic review.pt. or (prisma or ("structured literature" or comprehensive or "quantitative literature" or evidence-based) adj2 (search or review)) or "systematic search" or ((systemic or systematized) adj3 review) or "systematic research synthesis" or (review* adj3 independent*).ti,ab,kf. or (((quantitative or rapid or short or critical* or structured or comparative or comparative or evidence or comprehensive) adj3 (review* or overview*).ti. and search.ab.) or "Review Literature as Topic"/ or cochrane.jw. or (cochrane or embase or medline or cinahl or cinhal or cancerlit).ab. or (("selection criteria" or "data extraction").ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (312894) 36 34 and 35 (47) 37 Guideline/ or Practice Guideline/ or guidelines as topic/ or practice guidelines as topic/ or guideline*.ti. (203072) 38 34 and 37 (47) 39 36 or 38 (93) 40 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1871090) 41 34 and 40 (267) 42 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3209782) 43 34 and 42 (696) 47 39 not 15 (34) = not specifieke, smalle search 48 41 or 43 (824) 49 48 not 39 (781) 50 49 not 23 (285) =) = not specifieke, smalle search	
Embase (Elsevier) 27-06-2019 Breed	(((((ketos?s:ti,ab,kw OR acidosis?s:ti,ab,kw OR ketoacidosis?s:ti,ab,kw) AND 'insulin dependent diabetes mellitus'/mj OR (((diabetes OR diabetic*) NEAR/3 (ketos?s OR acidosis?s OR ketoacidosis?s)):ti,ab,kw)) OR 'diabetic ketoacidosis'/exp/mj)) AND (infan*:ti,ab OR newborn*:ti,ab OR 'new born*':ti,ab OR perinat*:ti,ab OR neonat*:ti,ab OR 'baby'/exp OR baby*:ti,ab OR babies:ti,ab OR toddler*:ti,ab OR 'minors'/exp/mj OR minors*:ti,ab OR 'boy'/exp OR boy:ti,ab OR boys:ti,ab OR boyfriend:ti,ab OR boyhood:ti,ab OR girl*:ti,ab OR kid:ti,ab OR kids:ti,ab OR 'child'/exp OR child*:ti,ab OR children*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR 'schoolchild'/exp OR adolescen*:ti,ab OR juvenil*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR teen*:ti,ab OR pubescen*:ti,ab OR pediatric*:ti,ab OR paediatric*:ti,ab OR peadiatric*:ti,ab OR school:ti,ab OR school*:ti,ab OR prematur*:ti,ab OR preterm*:ti,ab OR 'pediatrics'/exp)) OR (((ketos?s:ti,ab,kw OR acidosis?s:ti,ab,kw OR ketoacidosis?s:ti,ab,kw) AND 'insulin dependent diabetes mellitus'/mj OR (((diabetes OR diabetic*) NEAR/3 (ketos?s OR acidosis?s OR ketoacidosis?s)):ti,ab,kw)) OR 'diabetic ketoacidosis'/exp/mj) AND ('diabetic ketoacidosis'/exp/mj OR ((ketos?s:ti,kw OR acidosis?s:ti,kw OR ketoacidosis?s:ti,kw) AND 'insulin dependent diabetes mellitus'/mj) OR ((diabetes OR diabetic*) NEAR/3 (ketos?s OR acidosis?s OR ketoacidosis?s)):ti,kw) AND ((newborn)/lim OR (infant)/lim OR (child)/lim OR (adolescent)/lim))) AND (english)/lim AND (embase)/lim AND (2000-2019)/py NOT 'conference abstract':it)	

	'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT ((('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp))) OR ('practice guideline'/exp OR guideline:ti))) 127 (-smal) > 40 > 16 uniek AND (('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it)) OR ('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti))) > 693 (-smal) > 339 > 111 uniek	
--	--	--

Module-3 Randvoorwaarden (organisatie van zorg)

Deze module bevat de volgende submodules:

- Submodule-3.1 Communicatie met ouders en kind.
- Submodule-3.2 Tijdige verwijzing bij nieuwe DM1.
- Submodule-3.3 Interpretatie van laboratoriummarkers.
- Submodule-3.4 Verwijzing naar de kinder intensive care (PICU).

Submodule-3.1 Communicatie met ouders en kind bij DKA

Uitgangsvraag

Hoe dient de communicatie tussen ziekenhuis en ouders/verzorgers en kind te verlopen, en hoe dienen ouders/verzorgers en kinderen te worden geïnformeerd en geïnstrueerd?

Inleiding

Een opname voor een diabetische ketoacidose (DKA) bij een kind met nieuwe of bekende diagnose DM1 is een ingrijpende gebeurtenis. Heldere communicatie over de korte en langere termijnperspectieven is cruciaal. De uitgangsvraag richt zich dan ook op de vraag welke informatie en instructies moeten worden verstrekt aan ouders en/of kind bij de diagnose en behandeling van een DKA.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd omdat de uitgangsvraag nauwelijks onderzoekbaar is. De aanbevelingen zijn gebaseerd op overwegingen van de werkgroep (zie Overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd omdat de uitgangsvraag nauwelijks onderzoekbaar is.

Overwegingen

De uitgangsvraag richt zich op de communicatie bij het ziektebeeld DKA, zonder daarbij uit het oog te verliezen dat bij kinderen met een nieuwe diagnose DM1 aandacht dient te zijn voor de bevordering van de verwerking, acceptatie en zelfregulering van de diabetes. Een psychologische assessment of psychologische begeleiding na het stellen van de diagnose DM1 en eventuele opname voor een DKA is derhalve aan te raden.

Communicatie is vanzelfsprekend tweerichtingsverkeer en daarom dient de behandelaar erop toe te zien dat de ouder(s) en (vooral) het kind de behandelaar begrijpen en dat de behandelaar de ouders en het kind begrijpt. Zorg ervoor dat de ouder(s) en (vooral) het kind vragen kunnen stellen en neem voldoende tijd om die vragen te beantwoorden. Stem de communicatie af op de leeftijd(groep), en volg hierbij onder andere de wettelijke bepalingen (WGBO, 2020).

Onderstaande veelgestelde vragen (zie Verslag Invitational conference, en Verslag patiënteninterviews in de bijlagen) kunnen als leidraad dienen voor het gesprek met ouders en kind bij de diagnose DKA en het voorstel voor een behandelplan. Maak hierbij onderscheid tussen behandeling in de zorginstelling, en zorg op afstand in de thuissituatie.

Behandeling binnen de zorginstelling

1. Wat is er aan de hand?
 - a. Leg uit wat (de oorzaak van) een DKA is, daarbij onderscheid makend of het een nieuwe diagnose DM1 of bekende DM1 patiënt betreft.
 - b. Leg uit dat de ernst van een DKA kan variëren, en geef aan in welke groep het kind valt.
2. Moet mijn kind opgenomen worden?
 - a. Leg uit wat op basis van de classificatie van de ernst van de DKA, het klinische beeld en de logistieke situatie is, en bespreek of een kind opgenomen moet worden of niet. Als er geen harde klinische reden voor een opname is, wordt geïnventariseerd of de behandeling in de thuissituatie vervolgd kan worden.
 - b. Zo nee: wat gaan we dan doen?

- i. Leg uit welke stappen genomen gaan worden om een veilige en effectieve behandeling in de thuissituatie vorm te geven. Daarbij is aandacht voor welke parameters gevolgd worden, en hoe contact met het diabetesteam gelegd kan worden bij problemen of vragen.
- c. Zo ja: hoe ziet dat eruit
 - i. Leg uit waar de opname plaats moet vinden, op verpleegafdeling of intensive care afdeling en of daar rooming-in mogelijk is.
 - ii. Leg uit dat het kind goed bewaakt gaat worden, dat de insuline en vocht via het infuus zullen worden toegediend gedurende 24-48 uur en de patiënt niet mag eten en drinken.
 - iii. Geef specifieke aandacht aan een eventueel verhoogd risico op complicaties.
- 3. Waarom mag mijn kind eventueel niet eten en drinken tijdens de behandeling?
 - a. Bespreek waarom zeker in de eerste 24 uur van de behandeling orale intake (inclusief drinken) m.u.v. schilfertjes ijs, niet is toegestaan. Leg daarbij de nadruk op het belang van comfort voor het kind.
- 4. Wanneer mag mijn kind weer gaan eten en drinken?
 - a. Bespreek dat bij verbetering van het klinisch beeld en verbetering van ketonen- of pH-waarden eten en drinken weer mogelijk is, maar dat dan wel insulinebeleid daarop aangepast moet worden.
- 5. Hoe kun je zien of het al beter gaat?
 - a. Bespreek de klinische en bloeduitslagen als maten voor verbetering, met nadruk op afname van ketose/verzuring en verbetering klinisch beeld, en in mindere mate over de glucosewaarden.
- 6. Kan mijn kind hier wat aan overhouden?
 - a. Bespreek welke complicaties tijdens opname (kunnen) ontstaan; een ongecompliceerde DKA zal globaal geen restverschijnselen geven. Bij hersenoedeem, shock schade of DVT wordt dit separaat besproken.
- 7. Wanneer mag mijn kind van het infuus af?
 - a. Bespreek dat bij herstel van de verzuring en als voldoende orale intake weer mogelijk is, het kind van het infuus af mag. Meestal ergens tussen de 24 en 48 uur.
- 8. Wat gebeurt er na de opname?
 - a. Geef aan dat bij een nieuwe diagnose DM1 het kinderdiabetesteam de behandeling zal gaan begeleiden, en dat er uitgebreide educatie zal worden gegeven over leven met deze ziekte.
 - b. Geef aan dat bij een bestaande DM1 extra aandacht zal worden besteed aan de preventie van toekomstige DKA en behandeling van DKA in de thuissituatie:
 - i. Behandeling DM1 algemeen;
 - ii. Oorzaken van DKA;
 - iii. Signaleren van DKA;
 - iv. Handelen (eventueel in thuissituatie) bij DKA.
 - c. Geef aan dat psychologische begeleiding beschikbaar is en waar nodig, bij een ernstig verloop van de DKA opname, kan worden opgestart.

Behandeling thuis bij bestaande DM1 (zorg op afstand)

- 1. Wat is er aan de hand?
 - a. Leg uit wat een DKA is.
 - b. Leg uit dat de ernst van DKA kan variëren, en leg uit in welke groep het kind valt en dat deze groep vanuit huis behandeld kan worden.
 - c. Leg uit wat de oorzaak van de DKA is.
- 2. Wat gaan we doen?
 - a. Doorloop de stappen van thuisbehandeling:
 - i. Gebruik van ketonen strips.

- ii. Toedieningsvorm en hoeveelheid van insuline.
 - iii. Eventueel vervangen van insulinepomp materialen.
- 3. Waarom mag mijn kind niet eten of drinken, of moet mijn kind anders eten en drinken tijdens de behandeling?
- 4. Hoe kun je zien of het al beter gaat, en wanneer moet ik dan opnieuw contact opnemen met het behandelteam?
- 5. Waarom wordt een ander behandeladvies gegeven dan ik gewend ben?
 - a. Leg uit in hoeverre er wordt afgeweken van de huidige behandeling DM1 (bijvoorbeeld andere insuline verhoudingen).
- 6. Besteed aandacht aan vragen zoals:
 - a. Kan mijn kind hier iets aan over houden?
 - b. Wanneer mag mijn kind weer sporten?
 - c. Wat gebeurt er na de thuisbehandeling?
- 7. Besteed extra aandacht aan de preventie van toekomstige DKA en behandeling van DKA in de thuissituatie.
 - a. Behandeling DM1 algemeen.
 - b. Oorzaken van DKA.
 - c. Signaleren van DKA.
 - d. Handelen bij DKA.
- 8. Verstrek de besproken informatie (digitaal) aan de ouders en geef daarbij ook aan hoe ze de behandelend arts kunnen bereiken.

Aanbevelingen

DKA bij een nieuwe patiënt met diabetes mellitus type 1:

- Geef uitleg over de acute behandeling van de DKA aan ouders en kind;
- Informeer ouders en kind in de initiële fase kort iets over DM1 en DKA en leg uit dat als de patiënt zich beter gaat voelen uitgebreide educatie zal volgen;
- Geef na voldoende herstel uitgebreide educatie volgens lokale gebruiken, en maak hierbij gebruik van folders, websites etc.
- Overweeg na een ernstige DKA, in overleg met ouders en kind, om laagdrempelig psychologische hulp in te schakelen.

DKA bij een bekende patiënt met diabetes mellitus type 1:

- Maak onderscheid tussen behandeling thuis en behandeling in het ziekenhuis.
- Bij thuisbehandeling: geef informatie en instructies op maat.
- Bij behandeling in het ziekenhuis:
 - Geef uitleg over de acute behandeling van de DKA aan ouders en kind.
 - Besteed extra aandacht aan de preventie van toekomstige DKA.
 - Overweeg na een ernstige DKA, in overleg met ouders en kind, om laagdrempelig psychologische hulp in te schakelen.

Literatuur

- NIV/NVK (2018). Richtlijn Diabetes bij kinderen: insulinepompgebruik. Module Competenties patiënt en ouders bij DM1 kind. Link: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetes_bij_kinderen_insulinepompgebruik/competenties_patiënt_en_ouders_bij_dm1_kind.html (geraadpleegd 1 maart 2021).
- Stichting Kind&Ziekenhuis (2018). Handreiking Communiceren met kids. Link: <https://kindenziekenhuis.nl/wp-content/uploads/2018/11/Handreiking-Communiceren-met-kids.pdf> (geraadpleegd 1 maart 2021).

WGBO (2020). Burgerlijk Wetboek Boek 7. Wet op Geneeskundige Behandel Overeenkomst. Link: https://wetten.overheid.nl/BWBR0005290/2020-07-01/#Boek7_Titeldeel7_Afdeling5 (geraadpleegd 1 maart 2021).

Submodule-3.2 Tijdige verwijzing nieuwe DM1

Uitgangsvraag

Hoe kan tijdige verwijzing door de huisarts van een kind met een nieuwe DM1 naar het ziekenhuis of behandelkliniek worden geborgd?

Inleiding

In Nederland vinden verwijzingen bij nieuwe diagnose diabetes mellitus plaats via de huisarts. De presentatie betreft in de meeste gevallen een klassiek beeld met polyurie, polydipsie en afvallen. In een aantal gevallen is er echter een minder typische presentatie en wordt de diagnose DM1 niet (tijdig) gesteld, of ontwikkelt een wel herkend hyperglykemisch beeld zich tot een diabetische ketoacidose met opname als gevolg van een vertraagde verwijzing (doctors's delay). De uitgangsvraag is dan ook: hoe kan tijdige verwijzing door de huisarts van een kind met een nieuwe DM1 naar het ziekenhuis of behandelkliniek worden geborgd.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd omdat de uitgangsvraag nauwelijks onderzoekbaar is. De aanbevelingen zijn gebaseerd op overwegingen van de werkgroep (zie Overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd omdat de uitgangsvraag nauwelijks onderzoekbaar is.

Overwegingen

Een huisarts zal in zijn of haar carrière slechts een enkele maal geconfronteerd worden met een kind met diabetes mellitus type 1, in tegenstelling tot de grote aantallen van diabetes, met name type 2, in de volwassen populatie. De presentatie kan variëren, maar betreft in de meeste gevallen een klassiek beeld met polyurie, polydipsie en afvallen. In een aantal gevallen is er echter sprake van een minder typische presentatie of worden symptomen niet geduid als passend bij diabetes mellitus. Dit betreft bijvoorbeeld het niet herkennen van een Kussmaulse ademhaling bij een kind met astma in de voorgeschiedenis, of onterechte geruststelling bij een jong kind met gastro-enteritis symptomen dat 'gelukkig nog plast'. Verbetering in de diagnostiek is daarmee afhankelijk van bewustwording en alertheid bij bepaalde klachten bij kinderen met een lage incidentie. Dit is niet maakbaar, maar kan wel worden ondersteund door het ziektebeeld DKA of diabetes mellitus op te nemen in de differentiaaldiagnose die huisartsen gebruiken van a) een benauwd kind met normaal ademgeruis, en b) een kind met buikpijn en braken. Het is met name anekdotisch bewijs dat deze klinische symptomen gemist kunnen worden als tekenen van DKA. In de literatuur is wel bekend dat campagnes op scholen en bij kinderartsen die zorgen voor een eerdere opsporing door verhoogde awareness leidt tot afname van het percentage kinderen dat bij diagnose met een DKA wordt opgenomen (Vanelli, 1999, 2007).

Een tweede aandachtspunt is de tijdigheid van verwijzing. In een aantal gevallen heeft een wel herkend hyperglykemisch beeld door vertraagde verwijzing (doctors's delay) zich kunnen ontwikkelen tot een diabetische ketoacidose met opname. Wat betreft het onderdeel over snelheid van verwijzing na vaststellen van een hyperglykemie zou de richtlijn voor de huisartsen aangescherpt kunnen worden om bij elke vastgestelde hyperglykemie op de kinderleeftijd, ook zonder evidente tekenen van een ketoacidose, direct door te verwijzen naar een centrum met ervaring met kinderdiabetes of minimaal collegiaal overleg te voeren.

Aanbevelingen

Verwijs altijd een kind waarbij een hyperglykemie (bloedglucose > 11 mmol/l) is vastgesteld direct en met spoed naar een centrum met ervaring met diabetes bij kinderen. Overleg vooraf met de dienstdoende kinderarts.

Er is geen plaats en noodzaak tot het verkrijgen van een tweede, al dan niet nuchtere, bloedglucosewaarde.

Informeer ouders over de verdenking diabetes mellitus en de mogelijkheid dat de kinderarts, indien nodig, tot opname kan besluiten.

Literatuur

- Vanelli, M., Chiari, G., Ghizzoni, L., Costi, G., Giacalone, T., & Chiarelli, F. (1999). Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes care*, 22(1), 7-9.
- Vanelli, M., Chiari, G., Lacava, S., & Iovane, B. (2007). Campaign for diabetic ketoacidosis prevention still effective 8 years later. *Diabetes Care*, 30(4), e12-e12.

Submodule-3.3 Interpretatie van laboratoriummarkers

Uitgangsvraag

Wat zijn de specifieke aandachtspunten bij de interpretatie van laboratoriummarkers gebruikt bij de diagnose en monitoring van diabetische ketoacidose?

Inleiding

Voorwaarde om een (ernstige) DKA adequaat te kunnen behandelen is een 24/7 beschikbare klinisch-chemisch laboratorium een vereiste, waarbij de bloedgassen, elektrolyten en andere essentiële waardes CITO bepaald kunnen worden. Hierbij moet rekening worden gehouden met een aantal valkuilen. De uitgangsvraag luidt dan ook: Wat zijn de specifieke aandachtspunten bij de interpretatie van laboratoriummarkers gebruikt bij de diagnose en monitoring van diabetische ketoacidose?

Samenvatting literatuur

Omdat veel aspecten van de organisatie van zorg specifiek zijn voor de Nederlandse situatie, is voor de uitgangsvraag geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd, maar zijn de aanbevelingen gebaseerd op overwegingen van de werkgroep.

Overwegingen

In onderstaande tekst worden de aandachtspunten besproken die gelden voor de bepaling van insuline, ketonen en natrium. Als algemeen advies geeft de werkgroep mee om het klinisch-chemisch laboratorium op de hoogte te brengen als er een patiënt op een gewone kinderafdeling (buiten de PICU om) ligt met een ernstige DKA en er frequente CITO controles dienen plaats te vinden, zodat misverstanden voorkomen worden.

Insuline

Voor de insulinebepaling zijn verschillende immunoassays in gebruik die in sterk uiteenlopende mate kruis reageren met de verschillende vormen van exogene insuline. Alvorens insuline-uitslagen te interpreteren is het van belang kennis te nemen van de specifieke kruisreactiviteit van eventuele reeds toegediende insuline.

Ketonen

In het laboratorium zijn verschillende methodes in gebruik voor het vaststellen van ketonemie of ketonurie.

- De semi kwantitatieve bepaling van ketonen in urine middels stripmeting (nitroprusside-reactie) komt in feite neer op het meten van acetoacetaat (beta-ketobutyraat, bKB) en aceton aangezien beta-hydroxybutyraat (bHB) niet mee gemeten wordt. Bij ziektebeelden die worden gekenmerkt door een sterk verhoogde bHB/bKB-ratio, zoals een diabetische ketoacidose, kan een ketonemie dus onderschat of theoretisch zelfs gemist worden op basis van de stripmeting. Daarnaast kan - naast het feit dat urine-uitslagen sowieso al een vertraagd beeld geven - gedurende behandeling van de ketoacidose de bHB/bKB-ratio zodanig veranderen dat de stripuitslag opvallend genoeg juist sterker positief wordt. Hoewel de literatuur een uitstekende negatief voorspellende waarde van vrijwel 100% voor de diagnose DKA en diabetische ketose schetst op basis van stripmeting voor ketonen in urine (Schwab, 1999), is de monitoring van een DKA-patiënt op basis van ketonenmeting in urine niet zinvol.
- Beta-hydroxybutyraat kan middels een strip in volbloed bepaald worden. Hiervoor zijn apparaatjes beschikbaar die zowel point-of-care gebruikt kunnen worden als op het centraal laboratorium kunnen staan. Deze methode levert een zeer snelle uitslag met een minimale hoeveelheid bloed. Een belangrijk nadeel van de volbloedmeting door middel van een ketonenstrip is echter de slechte precisie boven circa 8 mmol/l en diverse literatuur

suggereert dat de precisie en lineariteit al boven circa 3 mmol/l sterk afnemen. Per laboratorium worden de uitslagen bij verschillende waardes afgekapt, wat de monitoring van DKA op basis van deze uitslagen bemoeilijkt. Daarnaast wordt de betrouwbaarheid van de concentratie ketonen bepaald uit capillair bloed bij een DKA betwijfeld vanwege hemoconcentratie.

- De enzymatische (op een chemie-analyzer) en/of massaspectrometrische bepaling van bKB en bHB in plasma kennen aanzienlijk betere analytische prestaties dan die van de ketonenstripmeting, maar de langere doorlooptijd - mede door de vereiste voorbereiding van het monster - en vaak slechte lokale beschikbaarheid maken deze methoden slechts beperkt bruikbaar tijdens zowel het acute moment als de behandeling van een DKA.

Plasma-/serumnatrium

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 bijlage: Protocol 'Behandeling van kinderen met een Diabetische ketoacidose (DKA)', Appendix 3).
- Pseudohyponatriëmie: is het gevolg van een laboratoriumtechnisch fenomeen dat zich kan voordoen bij standaard analysetechnieken die gebruikmaken van een (interne) voorverdunding (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 verdunning 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 voorverdunding 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.

Aanbevelingen

Aandachtspunten ten aanzien van insuline bepaling:

- Neem voor start insuline behandeling, c-peptide af als uitgangswaarde.

Aandachtspunten ten aanzien van ketonen meting:

- Baseer bij waarden van ketonen $>5\text{mmol/l}$ (of indien lager, maar boven de afkapwaarde) de behandeling van DKA niet uitsluitend op de concentratie ketonen, maar ook op basis van BE.
- Overweeg bij waarden van ketonen $< 5\text{mmol/l}$ de behandeling primair te baseren op de concentratie ketonen.

Aandachtspunten ten aanzien van natrium bepaling:

- Bepaal bij de monitoring van de behandeling van DKA het natrium telkens volgens dezelfde meetmethode en bij voorkeur uit een bloedgas (directe potentiometrie).

Literatuur

Schwab, T. M., Hendey, G. W., & Soliz, T. C. (1999). Screening for ketonemia in patients with diabetes. *Annals of emergency medicine*, 34(3), 342-346.

Submodule-3.4 Verwijzing naar de kinder intensive care (PICU)

Uitgangsvraag

Wanneer moet een opname op de kinder intensive care (PICU) overwogen worden bij kinderen met een DKA?

Inleiding

Een deel van de kinderen met DKA wordt verwezen naar de kinder intensive care (PICU). Verwijzing is meestal vanwege de ernst van de DKA en het daarmee gepaard gaande risico op complicaties. De meest ernstige en gevreesde complicatie en voornaamste oorzaak van de mortaliteit bij kinderen met DKA is hersenoedeem (zie de modules Vochtbeleid, en Insulinebeleid). Om enerzijds de juiste zorg aan de juiste patiënt op de juiste plek te geven en aan de andere kant geen onnodige stress door ic opname te veroorzaken en de kosten van de gezondheidszorg beheersbaar te houden, is het belangrijk de juiste patiënten op de juiste manier te verwijzen naar meer gespecialiseerde zorg. De uitgangsvraag luidt dan ook: wanneer moet een opname op de PICU overwogen worden bij kinderen met een DKA?

Zoeken en selecteren

Voor deze uitgangsvraag is geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd, de aanbevelingen zijn gebaseerd op de recente internationale ISPAD Clinical Practice Consensus Guideline (Wolfsdorf, 2018), de NVK richtlijn: behandeling van kinderen met een Diabetische ketoacidose (DKA) of Hyperglykemisch Hyperosmolair syndroom (HHS) (NVK, 2012) en APLS richtlijnen (APLS 2017).

Samenvatting literatuur

Voor deze uitgangsvraag is geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd, de aanbevelingen zijn gebaseerd op de recente internationale ISPAD Clinical Practice Consensus Guideline (Wolfsdorf, 2018), de NVK richtlijn: behandeling van kinderen met een Diabetische ketoacidose (DKA) of Hyperglykemisch Hyperosmolair syndroom (HHS) (NVK, 2012) en APLS richtlijnen (APLS 2017).

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie: indirect bewijs uit observationeel onderzoek

Het onderzoek naar risicofactoren voor mortaliteit en daarmee indirect naar redenen voor verwijzing naar de PICU betreft retrospectief observationeel onderzoek, grotendeels ongecontroleerd met een hoog risico op bias. Het meeste observationele onderzoek richt zich op de risicofactoren voor het ontstaan van hersenoedeem. Hersenoedeem komt vaker voor bij kinderen dan bij volwassenen en wordt bij 0,5 tot 1% van de kinderen met DKA gezien. In 25 tot 90% van de mortaliteit bij kinderen met DKA is hersenoedeem de oorzaak (Glaser, 2001; Edge, 2001 en 2005).

In 2001 publiceren Glaser (2001) en Barnet een retrospectieve case-control studie naar de risicofactoren voor hersenoedeem bij kinderen met DKA (Glaser, 2001). Een cohort met kinderen met DKA en hersenoedeem (*cases*; n=61 patiënten) wordt vergeleken met een gematchte groep zonder hersenoedeem (*controls*; n= 174 patiënten; matching op leeftijd, pH bij presentatie, nieuwe of bestaande DM1 en glucose bij presentatie) en een ongematchte random groep. Hierbij worden bij uitgebreide multivariate analyse tussen de gematchte groepen (*cases* en *controls*) 4 onafhankelijke risicofactoren voor hersenoedeem beschreven:

- Een hoog initieel ureum (relatief risico 1,8 per stijging van 3,2 mmol/l; 95%BI 1,2-2,7).
- Een laag initieel arterieel pCO₂ (relatief risico van 2,7 per afname van 7.8 mmHg; 95%BI 1,4-5,1).

- Langzamere stijging van het natrium tijdens de behandeling (relatief risico 0,6 per stijging van 5,8 mmol/l/uur; 95%BI 0,4-0,9).
- Behandeling met natriumbicarbonaat (relatief risico 4,2; 95%BI 1,5-12,1).

Niet statistisch significant zijn geslacht, leeftijd, initieel natrium, initiaal glucose, initieel bicarbonaat, snelheid van daling van glucose tijdens behandeling, snelheid van stijging van bicarbonaat, toediening insuline bolus, snelheid van toediening van intraveneuze vloeistoffen, hoogte van infusie van natrium, hoogte van toediening van insuline. Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat de studieomvang (statistische power) relatief gering is en een mogelijk klinisch relevant effect van deze factoren op het risico op hersenoedeem niet uitsluit.

De internationale ISPAD Clinical Practice Consensus Guideline 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state (Wolfsdorf, 2018) stelt dat de behandeling alleen kan plaats vinden in een centrum waarbij er:

- Deskundigheid van de artsen en verpleegkundigen is op het gebied van monitoring en behandeling van kinderen met een DKA;.
- Aanwezigheid van DKA richtlijnen/protocollen.
- Beschikbaarheid van een laboratorium dat beschikt over CITO bepalingen.

Kinderen met een ernstige DKA (langer bestaande symptomen, slechte circulatie, of een verlaagd bewustzijn) of diegene met risico op hersenoedeem (leeftijd < 5 jaar, ernstige acidose, lage pCO₂, hoog ureum) dienen overgeplaatst te worden naar een PICU. Demografische factoren die geassocieerd zijn met een verhoogde kans op hersenoedeem zijn:

- Lagere leeftijd.
- Nieuwe diagnose DMI.
- Langer duur van symptomen.

Potentiële risico factoren die in epidemiologische studies naar voren kwamen, waren:

- Ernstigere hypocapnie bij presentatie, gecorrigeerd voor pH.
- Verhoogd ureum bij presentatie.
- Ernstigere acidose.
- Bicarbonaat toediening ter correctie acidose.
- Een vroege evidente daling in de effectieve osmolaliteit.
- Een matige stijging van het plasma-/serumnatrium of een vroege daling.
- Grotere volumina gegeven gedurende de eerste 4 uur.
- Toediening van insuline gedurende het eerste uur van behandeling met intraveneus vocht.

In Nederland is er sinds 2012 het NVK protocol van Leroy en De Vroede 'de behandeling van kinderen met een Diabetische ketoacidose (DKA) of Hyperglykemisch Hyperosmolair syndroom (HHS) (NVK, 2012). In dit protocol worden de volgende indicaties voor overleg en/of overplaatsing naar een PICU gegeven:

- a. Klinische factoren:
 - leeftijd < 2 jaar;
 - gedaald bewustzijn;
 - tekenen van intracraniale drukstijging;
 - uitputting;
 - extreme dehydratie + tekenen van shock;
 - persisterende shock (na max. 30 ml/kg vulling).
- b. Bloeduitslagen:
 - pH < 7.0;
 - metabole acidose met (laag-)normale pCO₂ (= teken van falen van de respiratoire compensatie);
 - bloedresultaten die gecorreleerd zijn met een verhoogde kans op hersenoedeem:

- $pCO_2 < 1,5kPa$ (11,3 mmHg) + Ureum > 10 mmol/l : beide factoren zijn risicofactoren voor het ontstaan van hersenoedeem bij DKA;
 - persisterende hyponatriëmie en/of het niet oplopen van het plasma-/serumnatrium tijdens de eerste uren van de behandeling.
- c. Logistieke factoren:
- complexiteit van de behandeling overstijgt naar verwachting de zorgcapaciteit van de eigen afdeling;
 - onmogelijkheid van intraveneuze toegangsweg.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en hun verzorgers)

- In de enquête van de DVN (zie bijlagen) zijn 3 ervaringen van ouders gemeld. Een ervan betreft direct de zorg op, in dit geval, de volwassen ic. Deze moeder vond de zorg op de volwassen ic beter dan op de kinderafdeling.
- Een aanzienlijk aantal ouders en kinderen ontwikkelt (tekenen van) een post-traumatische stress stoornis na opname op de PICU. Een review uit 2012 laat een prevalentie tussen 5% en 28% voor kinderen en 10 en 21% voor ouders zien na opname op de PICU (Nelson, 2012). Voor kinderen met DKA is dit niet specifiek uitgezocht. Hoe zich dit verhoudt tot een opname op de algemene kinderafdeling is niet bekend.
- Aangezien de zorg op een PICU meestal verder weg is van huis dan de zorg op een kinderafdeling, heeft dit een grotere impact op ouders en het gezin en brengt dit meestal meer kosten met zich mee.

Kosten (middelbeslag)

- De kosten van een opname op de PICU liggen beduidend hoger dan de kosten van een opname op de algemene kinderafdeling.
- Het transport naar een PICU brengt extra kosten met zich mee in de vorm van ambulancevervoer en eventuele medische begeleiding.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- De meeste afdelingen kindergeneeskunde in Nederland beschikken over voldoende faciliteiten voor een kwalitatief goede klinische behandeling van kinderen met DKA. Deze faciliteiten bestaan naast voldoende medische en verpleegkundige expertise onder andere uit het continu monitoren van kinderen, toedienen van i.v. vocht, met frequente en snelle bepaling van bloedgas, elektrolyten, glucose en ketonen.
- Het protocol van Leroy en De Vroede uit 2012 (NVK, 2012) is een veel gebruikt en praktisch geschreven protocol binnen de kindergeneeskunde in Nederland. De overwegingen voor verwijzing zijn grotendeels gebaseerd op dezelfde literatuur als de ISPAD guideline uit 2018 (Wolfsdorf, 2018) en de huidige richtlijn. Het protocol van Leroy en De Vroede wordt naar mening van de werkgroep in veel klinieken gebruikt bij de opvang en verwijzing van kinderen met DKA en heeft daarmee zijn weg naar de klinische praktijk reeds gevonden.
- Hersenoedeem is de belangrijkste reden voor mortaliteit bij kinderen met DKA. De behandeling van hersenoedeem moet, naar mening van de werkgroep, plaatsvinden op een PICU. De werkgroep is ook van mening dat kinderen met een sterk verhoogd risico op hersenoedeem naar een PICU verwezen moeten worden.
- Er is geen recent onderzoek dat wijst in de richting van andere risicofactoren voor hersenoedeem, dan in bovenstaande richtlijnen genoemd.
- De verdenking op hersenoedeem is meestal op klinische gronden en niet op basis van beeldvorming. Bij verwijscriteria moet hier rekening mee gehouden worden.
- Er zijn geen absolute afkappunten te benoemen voor leeftijd, behandeling, klinisch onderzoek of parameters in bloed die verwijzing naar de PICU absoluut noodzakelijk maken. De ernst van de DKA is een glijdende schaal en bij elk kind zal op basis van

verschillende parameters overwogen moeten worden of verwijzing op zijn plaats is. De werkgroep probeert in de aanbevelingen hier zo veel mogelijk rekening hier mee te houden.

- Opname op de PICU biedt (meestal) meer mogelijkheden voor het verkrijgen van intraveneuze toegang en bijvoorbeeld het plaatsen van een arteriële lijn voor frequente bloedafnames.

Communicatie tussen kinderarts en kinderintensivist

Opvang van ernstig zieke kinderen gaat in Nederland volgens de Advanced Pediatric Life Support (APLS, 2017) richtlijnen. De meeste kinderartsen hebben de APLS cursus gevolgd en voor ALOS is deze verplicht. Binnen de APLS wordt geadviseerd gebruik te maken van gestructureerde communicatiemethoden zoals SBAR (of RSVP) om ervoor te zorgen dat relevante informatie gestructureerd bij het gehele behandelteam terecht komt. De werkgroep is van mening dat dergelijke communicatie hulpmiddelen bijdragen aan de structuur, uniformiteit en volledigheid van de overdracht van patiënteninformatie.

De opvang van acute situaties wordt in Nederland volgens de ABCDE-methodiek gedaan. De werkgroep is van mening dat het gebruik van deze methodiek bijdraagt aan de structuur, uniformiteit en volledigheid van de overdracht van kinderen met DKA van kinderarts naar kinderintensivist.

Aanbevelingen

Verwijs kinderen met DKA naar de kinder intensive care (PICU) indien er sprake is van minimaal 1 van de volgende criteria:

- $EMV \leq 10$;
- Tekenen van hersenoedeem en/of intracraniële drukstijging:
 - i. Neurologie:
 - 1. rusteloosheid of irritabiliteit;
 - 2. achteruitgang EMV (met name de M) niet verklaard door slaap;
 - 3. nieuwe focale neurologische uitval (bijvoorbeeld hersenzenuwen);
 - 4. hoofdpijn die ontstaat onder behandeling, verergering van bestaande hoofdpijn of forse hoofdpijn;
 - 5. incontinentie.
 - ii. Bloeddrukstijging niet verklaard door stress.
 - 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 hyponatriëmie 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.

Communiceer met de kinderintensivist volgens een gestructureerde communicatiemethode zoals bijvoorbeeld SBAR of RSVP.

Literatuur

- APLS (2017). Advanced Pediatric Life Support. Nigel M. Turner, N.M., Leroy, P.L. Bohn Stafleu van Loghum. 9789036817295. Druk: 5. april 2017.
- Glaser, N., Barnett, P., McCaslin, I., Nelson, D., Trainor, J., Louie, J., ... & Kuppermann, N. (2001). Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *New England Journal of Medicine*, 344(4), 264-269. PMID: 11172153
- Lawrence, S. E., Cummings, E. A., Gaboury, I., & Daneman, D. (2005). Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *The Journal of pediatrics*, 146(5), 688-692.
- Nelson, L. P., & Gold, J. I. (2012). Posttraumatic stress disorder in children and their parents following admission to the pediatric intensive care unit: a review. *Pediatric Critical Care Medicine*, 13(3), 338-347.
- NVK (2012). De behandeling van kinderen met een Diabetische ketoacidose (DKA) of Hyperglycemisch Hyperosmolair syndroom (HHS). Link: <https://www.nvk.nl/zoeken/component?componentid=5931017> (geraadpleegd 8 september 2020).
- Wolfsdorf, J. I., Glaser, N., Agus, M., Fritsch, M., Hanas, R., Rewers, A., ... & Codner, E. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric diabetes*, 19, 155-177.

Overige bijlagen

- Bijlage-1 DKA protocol.
- Bijlage-2 HHS protocol.
- Bijlage-3 Informatiefolder DKA voor ouders en kind.
- Bijlage-4 Verslag invitation.
- Bijlage-5 Verslag interviews met ouders.

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	110
1. Fase I: Acute Opvang (0-1u).....	111
2. Behandeling ernstige DKA	113
3. Behandeling matige en milde DKA zonder klinische alarmsymptomen	119
<i>3a Behandeling nieuwe patiënt met DM1 zonder klinische alarmsymptomen.</i>	<i>119</i>
<i>3b Behandeling bekende patiënt met DM1 zonder klinische alarmsymptomen.</i>	<i>119</i>
4. Behandeling DKA in de thuissituatie.	121
5. Verwijzing naar de kinder intensive care (PICU)	123
6. Hersenoedeem: diagnose en behandeling	124
7. Overige complicaties.....	126
8. Samenstelling, toevoegingen en osmolariteit infuusvloeistof	127
<i>Appendix 1: Pathofysiologie & Achtergronden</i>	<i>130</i>
<i>Appendix 2: Plasma-/serumnatrium en DKA</i>	<i>133</i>
<i>Appendix 3: De Effectieve Osmolaliteit</i>	<i>134</i>
<i>Appendix 4: Preventie Diepe Veneuze Trombose.....</i>	<i>135</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: SECONDARY 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 diabeet het initiele bloedonderzoek van de nieuwe diabeet 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 in een bloedgas (directe potentiometrie). Bepaal in ieder geval 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-gauwe 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% gedehydrateerd.
- Niets binnen houden.
- Verminderd bewustzijn (EMV ≤ 13).
- Ureum > 10mmol/l .
- Veneus 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)

Infuussnelheid (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 Ringer lactaat of Plasma-Lyte of NaCl 0.9%
→	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 perfusorpompe.
- Aansluiten als zijlijn met voldoende flow eraan (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** ($\text{Osm}^{\text{eff}} = (\text{Glucose}) + (2 \times (\text{Na}^+))$) 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 ($< 0,5 \text{ mOsm/l/u}$). Bij een dalend glucose betekent dit dat de plasma-/serumnatrium-concentratie MOET stijgen.
- Indien er sprake is van een verminderd bewustzijn ($\text{EMV} \leq 13$), dan is het belang van het min of meer stabiel houden van de osmolaliteit groter.
- Er is altijd enige meeton nauwkeurigheid 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 (infuusnelheid met 10% verhogen).
2. **Indien de Osm^{eff} daalt: MONITOR OP HET ONTSTAAN VAN HERSENOEDEEM:**
 - Geef minder vocht (infuusnelheid verminderen met 10%).
 - Bij hogere dosering insuline ($0,05 \text{ IE/kg/u}$): 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 $>12\text{u}$ 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 $15 \text{ á } 10 \text{ mmol/l}$:
- 1. **Indien beperkte ketoacidose ($\text{pH} > 7,3$ of ketonemie $\leq 1 \text{ mmol/l}$):**
 - 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 $<1\text{mmol/l}$ 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 ($< 0,30\text{ mmol/l}$) 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 $<0,3\text{mmol/l}$ 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 hyperkaliëmische 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 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, rehydratiedrank (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 intracraniële drukstijging:
 - iv. 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.
 - v. Bloeddrukstijging niet verklaard door stress of verbetering van shock.
 - vi. 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 20-25%.

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 ominous. 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% (hypertonisch 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 (3 ml/kg Glucose 10%)
- Reduceer de insulinedosis; overweeg eventueel om de insuline tijdelijk te stoppen.
- Start glucosetoediening of verhoog de glucose concentratie van de infusie.
- 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 NaHCO_3 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 hyperosmolaire 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

	Hoefv. (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.

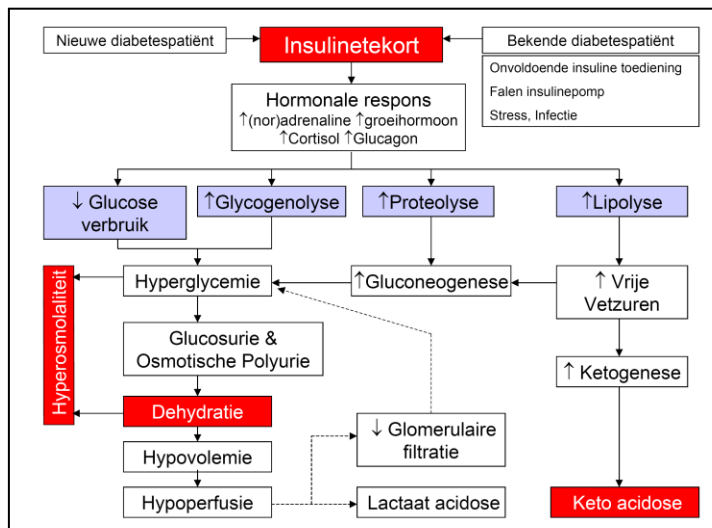
APPENDICES

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 kindertijd. 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 kindertijd 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) voorverdunding (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 verdunning 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 voorverdunding 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.**

Bijlage 2 HHS protocol

Hyperosmolair hyperglykemisch syndroom (HHS) bij kinderen

Gebaseerd op: ISPAD clinical consensus guideline: Chapter 11: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hypersmolar state. *Joseph I. Wolfsdorf, Nicole Glaser, Michael Agus, Maria Fritsch, Ragnar Hanas, Arleta Rewers, Mark A. Sperling and Ethel Codner. Te raadplegen via www.ispad.org.*

Voor volwassenen wordt verwezen naar Het Acute Boekje (NIV, 2017 tot 2021), Diabetische ketoacidose (DKA) en Hyperosmolair hyperglykemisch non-ketotisch syndroom (HHS): https://www.hetacuteboekje.nl/hoofdstuk/endocrinologie/diabetische_keto-acidose_dka_en_hyperosmolair_hyperglykemisch_non-ketotisch_syndroom_hhs.html.

Inleiding

Naast de diabetische ketoacidose wordt in zeldzame gevallen een andere oorzaak van hyperglykemische crisis op de kinderleeftijd gezien, het hyperglykemisch hyperosmolair syndroom (HHS). De belangrijkste reden om dit beeld op te nemen in deze bijlage is de noodzaak tot kunnen onderscheiden van deze beelden, omdat de behandelbenadering wezenlijk anders is. De vaak extreme hyperosmolaliteit, in combinatie met een meestal hoge insuline gevoeligheid, maakt dat deze patiënten extra gevoelig zijn voor het ontwikkelen van hersenoedeem. Verwijs daarom laagdrempelig naar een PICU.

Kenmerken HHS

- Extreem verhoogde glucosewaarde.
- Hyperosmolaliteit.
- Geen ernstige ketose.
- Ernstige dehydratie.

Onderscheid DKA en HHS

	DKA	HHS
Bloedglucose (mmol/l)	> 11,0	> 33,3
pH	< 7,30	> 7,30
serum bicarbonaat (mmol/l)	< 15	> 15
ketonen in urine	positief	gering/afwezig
ketonen in bloed	positief	gering/afwezig
effectieve serum osmol (mOsm/kg)	< 320	> 320
veranderd bewustzijnsniveau	meestal niet	ja
mate van dehydratie	beperkt	ernstig

Incidentie:

Zeer zeldzaam op de kinderleeftijd.

Verloop

Vaak geleidelijk ontstaan van polyurie en polydipsie, leidend tot ernstige dehydratie en electrolytstoornissen bij presentatie. Inname van glucosehoudende dranken om het vochtverlies op te vangen leidt tot forse hyperglykemie.

Kern van het klinisch probleem bij presentatie is de dehydratie, niet de ketose/acidose.

Behandeling

- Deze dient laagdrempelig plaats te vinden op een intensive care afdeling.
- Er zijn geen prospectieve behandelrichtlijnen voor kinderen en adolescenten.
- Aanbevelingen berusten op ervaring bij volwassenen.
- Voor deze bijlage aan de richtlijn DKA wordt (gezien de zeldzaamheid van het beeld en de specifieke IC noodzaak) volstaan met enkele hoofdlijnen; meer details zijn te vinden in de ISPAD guideline die hierboven wordt genoemd.

Vocht

- Uitgangspunt: dehydratie veel ernstiger dan bij DKA, dus meer vocht nodig.
- Start met vulling met NaCl 0,9%/Ringer lactaat/Plasma-Lyte minimaal 20 ml/kg IV.
- Vervolgens onderhoud vocht + verliezen corrigeren in 24 tot 48 uur met keuze infusievloeistoffen zoals genoemd in protocol DKA.
- Streven naar geleidelijke daling natrium concentratie en verbetering nierperfusie.
- Glucosewaarde zal bij forse expansie van vasculair volume snel kunnen dalen.

Insuline

- Vroegtijdige insuline toediening is niet vereist, eventueel aanwezige acidose is niet door ketonzuren veroorzaakt, maar door lactaat bij hypoperfusie.
- Start van de insuline toediening wanneer de daling van de glucosewaarde door de vochttoediening minder wordt dan 3 mmol/l per uur.
- Startdosis insuline circa 0,025 IE/kg/uur en doseer uiterst voorzichtig.
- Streven naar daling glucose 3 à 4 mmol/l per uur.
- Geen insuline bolus.

Elektrolyten

- Aandacht voor de concentraties van kalium, fosfaat en magnesium, en overweeg suppletie in specifieke situaties zoals omschreven in de ISPAD guideline.

Complicaties

- Veneuze trombose bij centraal veneuze katheter: geef laagdrempelig profylaxe hiervoor.
- Rhabdomyolyse gekenmerkt door myalgie + spierzwakte + donkere urine met nierfalen als complicatie: controleer en vervolg het CK.
- Maligne hyperthermie met onbekende oorzaak.
- Veranderingen van mentale status, hersenoedeem is zeldzaam.

Bijlage 3 Verslag Invitational conference

Notulen invitational conference richtlijn Behandeling kinderen met een DKA

Datum: 18-04-2019

Tijd: 15.00-17.00 uur

Locatie: Domus Medica, Mercatorlaan 1200, Utrecht (5^e etage, vergaderzaal 6)

Aanwezig: Henk Kole (NHG/DiHAG), Janine Pingen (Kind & Ziekenhuis), Josine van der Heyden (NVK), Daniëlle van der Kaay (NVK), Ruben Musson (NVKC; lid klankbordgroep); Nina Schott (Voorzitter werkgroep; NVK), Koert Burger (Kennisinstituut; adviseur werkgroep)

1. Opening, mededelingen

Een derde vertegenwoordiger (Gera Hoorweg) van de NVK was verhinderd. De vertegenwoordiger van de DVN (Eglantine Barents; tevens werkgroeplid) was verhinderd maar heeft overlegd met en wordt vertegenwoordigd door Kind & Ziekenhuis (Janine Pingen).

2. Voorstelronde (naam, organisatie en functie)

Geen bijzonderheden.

3. Toelichting doel van de avond en proces richtlijnontwikkeling:

Doel van de invitational conference is het verzamelen van knelpunten in de zorg omtrent DKA en HHS bij kinderen zoals deze worden ervaren vanuit het perspectief van patiënten en overige stakeholders. Daarnaast worden aandachtspunten en suggesties verzameld voor de te ontwikkelen richtlijn en de afbakening van de richtlijn besproken, inclusief een voorlopige prioritering van de knelpunten.

4. Doel, doelgroep en afbakening van de richtlijn (voorzitter richtlijnwerkgroep)

Einddoel is een helder afgebakende modulaire evidence-based richtlijn “Behandeling van kinderen met een DKA of HHS” in de Richtlijndatabase waarvan de inhoud aansluit bij de behoeften van het veld. Er zal aandacht worden besteed aan implementatie en organisatie van zorg, en patiënteninformatie worden ontwikkeld die aansluit bij Thuisarts. De evidence-based richtlijn moet leiden tot een nog meer gerichte en uniforme behandelingsstrategie voor kinderen met DKA (bij een nieuwe of bekende diabeet) of HHS.

Benadrukt wordt dat er in de richtlijn aandacht moet zijn voor de zorgpraktijk (implementatie): duidelijke instructies (protocollen) en tools om bijvoorbeeld rekenfouten te voorkomen. Er ontstaat discussie over de samenstelling van werkgroep waarin een kinderintensivist ontbreekt (wel opgenomen in de klankbordgroep). Voorstel: Het bewuste klankbordgroeplid (Piet Leroy) zal worden benaderd met het voorstel om deel te nemen in de werkgroep. Indien nodig zal de NVK worden benaderd voor mandatering van een kinderintensivist in de werkgroep.

5. Rondvraag knelpunten

Patiëntperspectief (Janine pingen; Kind&Ziekenhuis, mede namens DVN): benadrukt het belang van Randvoorwaarden voor optimale zorg (knelpunt-7 uit het concept-raamwerk)

- DVN en K&Z constateren dat er is nog onvoldoende inzicht is bij de achterban met betrekking tot DKA/HHS bij kinderen: voorstel voor enquête door DVN/K&Z waarbij de concept-vragen worden kortgesloten met de richtlijnwerkgroep (Nina Schott, Koert Burger).
- Informatie en instructie: behoefte aan praktische informatie voor ouders en kinderen (Mag ik sporten? Waarom mag mijn kind niet drinken? Et cetera). Belangrijk om onderscheid te maken tussen ‘tijdens opname’, ‘thuis’ en ‘na afloop DKA’. Informatie op Thuisarts is

belangrijk (: opgenomen in begroting richtlijn) maar ook leaflets/folders (: samenwerking werkgroep met K&Z en DVN).

- Communicatie: bijvoorbeeld communicatie tussen ziekenhuis en ouders over de inzet van ketonenstrips (hoe/waar?), en hoe te handelen bij spoed. Belangrijk aanverwant product van de richtlijn zou een 'sjabloon' kunnen zijn met relevante informatie voor ouders/kind waarop elk ziekenhuis zelf hun spoednummer kunnen invullen.
- Nazorg is belangrijk: denk aan inzet van psycholoog (met juiste ervaring!), op dit punt zijn er grote regionale verschillen en ook wachtlijsten (mede gevolg van het feit dat bekostiging bij de gemeentes ligt).
- Platvorm voorbeelden: cyberpoli, mijnkinderarts.nl, ontwikkelen van een app.

Huisartsenperspectief (Henk Kole; NHG): voor de huisarts is DM1 een 'zeldzame aandoening'

- Kind met nieuwe DM1: zeldzaam voor huisarts (1 tot 2-maal in carrière), huisarts herkent probleem niet altijd meteen en verwijst dan niet op tijd ('kom morgen terug') met soms een (vermijdbare) IC-opname als gevolg. Een simpele vingerprik (glucose) kan IC-opname voorkomen. Er is behoefte aan informatie/educatie voor huisartsen, waarbij belangrijk is hoe deze info het beste landt bij huisartsen (DM1 wordt immers niet behandeld door huisartsen en ontbreekt daarom in de NHG-Standaarden). Voorstel: een brochure/leaflet ontwikkelen voor huisartsen naar voorbeeld van eerdere brochures over 'zeldzame aandoeningen' die NHG samen met onder andere VSOP heeft ontwikkeld. Henk Kole is bereid om hiervoor deel te nemen aan de klankbordgroep en meldt dit bij het DiHAG. NHG zal worden benaderd met verzoek tot afvaardiging.
- Bekendheid met spoedlijn: belangrijk dat de spoedlijn bekend is bij de huisarts omdat ouders vaak als eerste contact opnemen met de eigen huisarts. Voorstel: meer aandacht voor bekend maken van spoedlijn, onder andere standaard opnemen in de ontslagbrief aan de huisarts.

Klinisch chemisch perspectief (Ruben Musson; NVKC): aandacht nodig voor een aantal technische zaken maar ook randvoorwaarden

- Technische zaken: mogelijkheid van aanwezigheid van complicerende zuur-base aandoeningen zoals lactaat-acidose en invloed daarvan op vochtbeleid; feit dat ketonenmeting onbetrouwbaar is bij hoge spiegels en hoe te handelen (klinisch beleid) bij ketonen > 4; bloedgasanalyse bij hypokalemie of bij afwijkend natrium (volbloed).
- Snelheid uitslag labaanvraag: niet altijd duidelijk voor klinisch chemicus. Voorstel: kort protocol (A4-tje) voor DKA/HHS met relevante informatie bedoeld voor klinisch chemicus.

Perspectief kinderarts/kinderendocrinoloog (diabetoloog) (Josine van der Heyden en Daniëlle van der Kaay; NVK): aandacht voor behandelstrategie, transitie en organisatie van zorg:

- Algemeen kinderarts versus kinder-endocrinoloog: algemene kinderarts moet eerste begeleiding kunnen bieden (DKA kunnen 'opvangen') maar ook tijdig overleggen met kinderendocrinoloog/diabetoloog. Richtlijn moet dus handvatten bieden voor algemeen kinderarts maar ook instructies voor tijdig overleg met kinderendocrinoloog.
- Vervolgbeleid in het ziekenhuis: behandeling op de tweede dag (tussen 24 en 48 uur):
 - Hoe snel effectieve osmolaliteit laten dalen?
 - Insulinebeleid bij eten (bolus? Infuus hoger? Nooit i.v. bolussen!)
 - Wanneer overstappen op subcutaan insuline, en met welke startdosis?
- Aandacht voor lengte van rehydratiebeleid: in het licht van de recente publicatie in de NEJM (Kuppermann, 2018).
- Nieuwe versus bekende diabeet met DKA: welke labs nodig, en antilichamen meten?
- Transitie: kinderen van 16+ met een DKA komen vaak op de volwassen IC en krijgen te maken met een ander protocol (: voor volwassenen):

- Verantwoordelijkheid ligt bij kinderarts tot 18^e verjaardag ('op de dag')!
 - Wat is het 'kantelpunt' tussen de protocollen voor kinderen en volwassenen?
- Uit discussies komt naar voren dat dit 'probleem' voor een groot deel valt onder het bredere thema 'transitieproblematiek' en de scope van de huidige richtlijn daarmee ontstijgt.
- Opmerking op raamwerk: definitie HHS moet worden uitgebreid (naar ISPAD definitie).

6. Bespreken raamwerk & prioriteiten

De prioritering wordt besproken in het licht van de (beperkingen van) de begroting, met aandacht voor DKA versus HHS, en de long list aan knelpunten (concept-uitgangsvragen) zoals vermeld in het concept-raamwerk (rekeninghoudend met bovenstaande punten uit de invitation):

- HHS is zeer zeldzaam en heeft daarmee een lagere prioriteit dan DKA. Wel belangrijk om HHS te benoemen in de richtlijn. Voorstel is om HHS apart uit te werken binnen de NVK werkgroep Kinderdiabetes (Josine van der Heyden en Daniëlle van der Kaay), eventueel kan dit als bijlage onder 'Aanverwante items' op de Richtlijndatabase worden opgenomen (en in de richtlijnmodules kan hierna worden verwezen).
- De 7 brede knelpunten uit het concept-raamwerk worden doorlopen en geprioriteerd (onderstaande tabel).

Knelpunt	Prioriteit (1=hoogste, 7=laagste)
1. Wat is de optimale methode om de graad van dehydratie te bepalen bij een nieuwe of bekende diabeet met DKA in het ziekenhuis?	7
2. Wat is het optimale vochtbeleid bij een nieuwe of bekende diabeet met DKA in het ziekenhuis?	1-2
3. Wat is het optimale insulinebeleid bij een nieuwe diabeet met DKA in het ziekenhuis?	1-2
4. Wat is het optimale vochtbeleid en insulinebeleid bij een bekende diabeet met DKA?	3
5. Wat is het optimale rehydratiebeleid bij een hyperglykemisch hyperosmolair syndroom (HHS)?	6-7
6. Wat is het optimale insulinebeleid bij een HHS in het ziekenhuis?	6-7
7. Wat zijn de randvoorwaarden voor optimale zorg bij kinderen met een DKA?	4
<u>Belangrijk:</u> met betrekking tot bovenstaande knelpunten komen uit de invitation een aantal extra aandachtspunten naar voren waarmee rekening moet worden gehouden bij de uitwerking (zie eerder in de notulen).	

7. Implementatie

Geen nieuwe bijzonderheden (zie eerder onder andere belang van duidelijke instructies, protocollen en tools om bijvoorbeeld rekenfouten te voorkomen).

8. Vervolgprocedure

De notulen van deze avond worden verspreid, en er is gelegenheid tot commentaar of aanvullingen hierop. De werkgroep zal alle besproken knelpunten bespreken, en een definitieve prioritering maken (voor de richtlijn is maar beperkt budget en tijd beschikbaar, dus er zal een keuze gemaakt moeten worden). Met deze prioritering wordt het raamwerk voor de richtlijn opgesteld. Alle aanwezigen ontvangen de overwegingen voor prioritering en het raamwerk.

Als de conceptrichtlijn gereed is zal deze ter commentaar aan onder andere de beroepsorganisaties van alle genodigden van de invitation worden verstuurd. Uitnodigingen voor commentaar worden gericht aan de beroepsorganisaties en niet aan individuele personen. Het commentaar wordt verwerkt in een voor autorisatie geschikte richtlijn. Na autorisatie of bestuurlijke goedkeuring van de organisaties die hebben deelgenomen aan de ontwikkeling van de richtlijn (: gemandateerde in werkgroep en/of klankbordgroep) wordt de richtlijn gepubliceerd

op de Richtlijnendatabase. Daarnaast krijgen alle partijen die hebben deelgenomen aan de knelpuntanalyse (onder andere invitational conference) en/of commentaarfase de definitieve richtlijn ter informatie.

9. Sluiting

Geen bijzonderheden.

Bijlage 4 Verslag interviews met ouders

Samenvatting gesprekken over ketoacidose met ouders van kinderen met DM 1

In deze notitie staan ervaringen van 3 ouders, met een ziekenhuisopname van hun kind met diabetes type 1, vanwege ketoacidose.

Aanleiding.

Vanwege het opstellen van de behandelrichtlijn Ketoacidose door NVK i s m KIMS is er behoefte aan inbreng van het perspectief van de patiënt. DVN is als behartiger van de belangen van mensen met diabetes vertegenwoordigd in de richtlijnwerkgroep. Om knelpunten vanuit het perspectief van de patiënt te inventariseren heeft DVN contact gezocht met jongeren en ouders van kinderen met DM 1 over het onderwerp behandeling van ketoacidose in het ziekenhuis.

Aanpak

DVN heeft in september 2019 een oproep geplaatst op haar sociaal media en haar community 'Diabetestrefpunt' om in contact te komen met jongeren of ouders van kinderen met ervaring met ziekenhuisopname vanwege ketoacidose. Hierop hebben slechts 3 ouders gereageerd.

Met deze ouders hebben telefonische interviews plaatsgevonden. De hoofdpunten die ingebracht zouden worden in de NVK werkgroep zijn met de ouders besproken, en hiermee hebben ze ingestemd.

Kernpunten uit de interviews:

Het ontstaan van de ketoacidose

Opvallend is dat alle drie de moeders meenden dat, gezien de symptomen, hun kind **een griepje** zou hebben. Daardoor werd in een laat stadium professionele hulp ingeroepen.

Eén moeder vertelde dat haar kind nog geen diagnose diabetes had. Toen de situatie van haar kind snel achteruit ging, heeft ze contact gezocht met de huisartsenpraktijk. **De doktersassistente reageerde heel adequaat**, door naar aanleiding van de beschreven klachten, direct en ambulance te sturen.

Een andere moeder was verteld door het diabetesteam, dat ze zich **niet meer met de diabetesregulatie van haar dochter met DM 1 en coeliakie moest bemoeien, nu deze 16 was** geworden. De diabetesteamleden zouden haar dochter niet aanspreken op het verwaarlozen van haar diabetes.

Haar dochter is uiteindelijk in coma op de IC beland. Moeder heeft glucosemeter uitgelezen en zag dat de dochter al weken lang glucosewaarden rond de 20 mmol/l had gehad.

Een moeder vertelde dat haar zoon naast DM 1 ook een vorm van autisme heeft en ADHD. De ouders durfden voor het eerst zonder hun kinderen een korte trip van enkele dagen binnen Nederland te maken. Met hun zoon met diabetes ging het op zaterdagmorgen heel slecht. In eerste instantie dachten ze aan een griepje, maar daarvoor ging het te snel achteruit. Het bleek dat hij sinds donderdagavond **geen insuline had gespoten**. Zijn jongere broer heeft hem direct insuline toegediend., en ouders hebben DVK gebeld De jongen is direct naar de SEH gebracht.

Op de SEH

De moeder van de jongen met DM 1 en ADHD en een vorm van autisme vertelde dat haar zoon op de SEH snel is geholpen. Hij kreeg een infuus, en om het uur werd ketonen en glucose gemeten. Het is als **plezierig ervaren dat de ouders informatie kregen over belangrijke kenmerken van herstel**. Bijvoorbeeld het belang van het binnen houden van eten, en het weer kunnen plassen. Ook vonden zij het fijn dat hun zoon één vaste nachtzuster had.

De moeder van de dochter die al langere tijd zeer hoge glucosewaarden negeerde, vertelde dat op de **SEH de medewerkers laks reageerde** op de situatie van haar dochter. Uiteindelijk is haar dochter op de volwassen IC beland, en niet op de kinder-IC omdat daar geen plek voor haar was. Op de IC was volgens mevrouw alles perfect geregeld. Haar dochter heeft daar 3,5 dag gelegen. Zeer ontevreden was mevrouw vervolgens over de zorg op kinderafdeling, waar haar dochter naar toe werd gebracht. **Zo werd tussen de warme maaltijd tot 10 uur 's morgens de volgende dag geen glucose meer gemeten. De verpleegkundige zei bij navraag, dat de arts dat niet gevraagd had.**

De moeder van het kind dat bij diagnose een ketoacidose had, is zeer tevreden over hoe het 'medisch apparaat' heeft gewerkt. De eerste dagen werd ieder uur de ketonen gemeten en om de 3 uur het glucosegehalte. **De ouders kregen veel uitleg maar wel goed gedoseerd, en konden al hun vragen stellen.** Toen ze prikkels hadden gehad zou de dochter weer mee naar huis mogen. Mevrouw was blij dat ze nog tot de avond in het ziekenhuis konden blijven, **om de verpleegkundige de handelingen nog eens te zien uitvoeren.**

Na ontslag

De moeder van de zoon met DM 1 ADHD en een vorm van autisme vond het heel fijn dat maandag na het ontslag van haar zoon uit het ziekenhuis, **de eigen behandelaar zelf contact op nam** om te horen wat er gebeurd was, en hoe het nu thuis ging.

De moeder van de dochter met coeliakie en haar dochter hebben **gesprekken gehad met een pep junior psycholoog** (onder andere gespecialiseerd in psychologische gevolgen van chronische ziekte). De dochter is nu onder behandeling bij Diabeter. Positief vindt mevrouw dat daar wederzijdse afspraken gemaakt zijn. Dat duidelijk is wat de dochter van haar behandelaars mag verwachten, en andersom. En dat de behandelaars haar dochter er op aanspreken als zij zich niet aan de afspraken houdt.

De moeder van het meisje dat met een ketoacidose gediagnosticeerd werd, is eerst bij de diabetespoli van het ziekenhuis gebleven, maar omdat men daar aangaf niet zo bedreven te zijn in het instellen van meerdere pompbasaal-standen, is gekozen de behandeling bij Diabeter onder te brengen.

Voorzichtige conclusies en aanbevelingen

- Goede educatie over het serieus nemen van de symptomen van een dreigende ketoacidose blijft van belang. Schroom om bij de symptomen te bellen met de dienstdoende diabetesbehandelaar, moet wegenomen worden.
- Kennis van de symptomen van ketoacidose bij medewerkers van de huisartsenpraktijk is cruciaal. Vaak worden die geraadpleegd, als onterecht gedacht wordt aan een 'griepje'.
- Ook medewerkers van de SEH moeten de symptomen snel kunnen duiden, en snel adequaat kunnen reageren.

- Informeer ouders/ verzorgers van een kind / jongere met een ketoacidose over het verloop van een ketoacidose, en wat de signalen van vooruitgang (en achteruitgang?) zijn.
- Zorg dat verpleging op de verpleegafdeling bij eventuele opname na een Ketoacidose, goed geïnformeerd is over de wijze en frequentie van glucosemonitoring.
- Geef bij patiënten die een diabetesdiagnose krijgen bij de ketoacidose, de informatie over de situatie, de diabetes en de behandeling gedoseerd. Houdt het kind of de jongere eventueel iets langer dan strikt noodzakelijk opgenomen, om te wennen aan het prikken van insuline en meten van glucosewaarden.
- Ouders vinden het plezierig om na de stressvolle ketoacidose contact te hebben met de eigen behandelaar van het kind. Als de behandelaar zelf het initiatief neemt wordt dat als zeer betrokken gewaardeerd.
- Mogelijk is het inschakelen van een psycholoog die gespecialiseerd is in gevolgen van een chronische ziekte voor een kind, en de ouder kind interactie vaker zinvol.

23 januari 2020, Diabetesvereniging Nederland.

Eglantine Barents