

Antaget: 15. januar 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Undersøgelsen er alene finansieret af CEKU.

This article is based on a study first reported in the Medical Education 2006;40:807-15.

#### Litteratur

1. Frank JR, Jabbour M, Tugwell P et al. Skills for the New Millennium: report of the societal needs working group, CanMEDS 2000 Project. *Ann R Coll Physicians Surg Can* 1996;29:206-16.
2. Royal College of Physicians and Surgeons of Canada. CanMEDS 2000: Extract from the CanMEDS 2000 Project Societal Needs Working Group Report. *Med Teach* 2000;22:549-54.
3. Ringsted C, Østergaard D, Scherpier A. Consultants' opinion on a new practice based assessment programme for first year residents in anaesthesiology. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:1119-23.
4. Norgaard K, Ringsted C, Dolmans D. Validation of a checklist to assess ward round performance in internal medicine. *Med Educ* 2004;38:700-7.
5. Ringsted C, Østergaard D, Scherpier A. Embracing the new paradigm of assessment in resident education. *Med Teach* 2003;25:54-62.
6. Ringsted C, Skaarup AM, Henriksen AH et al. A person-task-context model for designing curriculum and in-training assessment in postgraduate education. *Med Teach* 2006;28:70-6.
7. Sundhedsministeriet. The future specialist. Report from the specialist commission. Report no 1385. København: Statens Information, 2000.
8. Grant JS, Davis LL. Selection and use of content experts for instrument development. *Res Nurs Health* 1997;20:269-74.
9. Stewart J, O'Halloran C, Barton JR et al. Clarifying the concepts of confidence and competence to produce appropriate self-evaluation measurement scales. *Med Educ* 2000;34:903-9.
10. Verma S, Flynn L, Seguin R. Faculty's and residents' perceptions of teaching and evaluating the role of Health Advocate: a study at one Canadian University. *Acad Med* 2005;80:103-8.

# Behandling af diabetisk ketoacidose hos voksne på medicinske afdelinger i Danmark. Behov for nationale retningslinjer? – sekundærpublikation

Læge Otto Mølby Henriksen, overlæge Michael Einar Røder & overlæge Ole Lander Svendsen

Bispebjerg Hospital, Medicinsk Klinik I, Endokrinologisk Sektion, Klinisk Fysiologisk Nuklearmedicinsk Afdeling, og Glostrup Hospital, Klinisk Fysiologisk Nuklearmedicinsk Afdeling

#### Resume

Der findes ikke nationale danske retningslinjer for behandling af diabetisk ketoacidose (DKA) hos voksne. For at kortlægge behandlingsrutiner for DKA i Danmark sendte vi et spørgeskema til samtlige medicinske afdelinger med behandlingsansvar for DKA. Der blev opnået svar fra 59 afdelinger (88%). Der kunne påvises betydelig variation i de anvendte rutiner, både hvad angår organisering, behandling og monitorering. I mange tilfælde var der ringe evidens for de valgte rutiner. Der foreslås udarbejdelse af nationale retningslinjer for behandling af DKA.

Diabetisk ketoacidose (DKA) er en behandlingskrævende, akut komplikation i forbindelse med diabetes, der fører til indlæggelse på medicinske afdelinger i Danmark. I 2001 udarbejdede American Diabetes Association (ADA) retningslinjer for behandling af DKA. Disse retningslinjer er opdateret i 2004 [1]. Der foreligger ikke tilsvarende danske eller fælles-europæiske retningslinjer for behandling af DKA hos voksne.

Formålet med dette studie er at kortlægge rutiner for organisering og behandling af DKA hos voksne (> 15 år) på medi-

cinske afdelinger i Danmark og relatere denne praksis til den foreliggende evidens.

#### Materiale og metoder

Et spørgeskema blev i november 2003 udsendt til samtlige medicinske afdelinger i Danmark med formodet behandlingsansvar for DKA (n = 71). Spørgeskemaet omfattede spørgsmål om organisering af behandling, behandlingsrutiner og erindret forekomst af en række udvalgte komplikationer i forbindelse med DKA i de forudgående fem år. Afdelingen blev også opfordret til at fremsende kopi af instruks, evt. som eneste besvarelse.

I alt modtog vi et svar fra 59 afdelinger (88%) i form af besvaret spørgeskema og instruks (n = 42), spørgeskema alene (n = 14) eller kopi af instruks alene (n = 3). På fire afdelinger havde man ikke længere akut modtagefunktion, og de blev ikke inkluderet i studiet. Spørgeskemaet var i 80% af tilfældene besvaret af en overlæge.

Typiske væskeindgifter i løbet af de første otte timer blev estimeret ud fra de lavest angivne infusionshastigheder i instruks og under antagelse af plasma-kalium 4,5-5 mmol/l.

Gruppesammenligninger er foretaget med  $\chi^2$ -test.

#### Resultater

På 19 afdelinger (32%) blev alle patienter med DKA rutinemæssigt behandlet på intensiv terapiafsnit (ITA). Denne praksis er mere almindelig på centralsygehuse og firedele sygehuse end på H:S/universitetssygehuse (43% vs. 9%, p < 0,05).

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 1. Rutiner for insulinbehandling ved diabetisk ketoacidose.

		n	%
Insulintype	Humant insulin . . . . .	55	93
	Analoginsulin . . . . .	3	5
	Ubesvaret . . . . .	1	2
Støddosis, administrationvej	Intravenøs bolus . . . . .	30	51
	Intravenøs bolus + intramuskulær injektion . . . . .	28	47
	Ingen støddosis . . . . .	1	2
Dosering	Fast . . . . .	53	90
	Variabel . . . . .	3	5
	Ubesvaret . . . . .	3	5
Efterfølgende insulin, administrationsvej	Intravenøs infusion . . . . .	22	37
	Intravenøs bolus . . . . .	12	20
	Intramuskulær injektion . . . . .	24	41
	Subkutan injektion . . . . .	0	0
	Variabel . . . . .	1	2
Dosering (pr. time)	Fast dosis ( $\leq 10$ IE) . . . . .	49	83
	Variabel dosis . . . . .	9	15
	Ubesvaret . . . . .	1	2
Kriterier for ophør af intensiv insulinbehandling	Ophævet acidose . . . . .	45	76
	Ophævet ketose . . . . .	18	31
	Nær-normoglykæmi . . . . .	15	25
	Patienten spiser og drikker . . . . .	25	42
	$\geq 2$ af nævnte kriterier . . . . .	31	53
Hvilken insulinbehandling følger herefter?	»Insulin efter skema« <sup>a</sup> . . . . .	38	64
	»GIK-drop« . . . . .	3	5
	Vanlig insulin . . . . .	5	9
	Andet regimen . . . . .	13	22

GIK = glukoseinfusion tilsat kalium og hurtigtvirkende insulin.

a) hurtigtvirkende insulin givet hver tredje eller fjerde time, hvor dosis varieres efter målt blodsukker.

Reproduced in Danish in a slightly modified form with permission from Elsevier Publishing.

Insulin administreres oftest som en initial støddosis (10-20 IE, median 16 IE), efterfulgt af insulin i en fast, lav dosering (4-10 IE, median 6 IE). I alt 24 forskellige insulinregimener på 53 afdelinger blev fundet (Tabel 1). Også hvad angår kriterier for ophør af intensiv insulinbehandling og tilrettelæggelse af efterfølgende insulinbehandling, er der kun beskednen grad af konsensus.

Rehydrering gennemføres på alle afdelinger primært med infusion af isotonisk NaCl (97%), hvor kaliumtilskud oftest gives som separat infusion af enten isotonisk KNaCl (83%) eller isotonisk KCl (10%). Blandt 43 instrukser blev der fundet i alt 21 forskellige væskeregimener. Total væskeindgift i de første otte timer kunne estimeres i 20 regimener og varierede fra 3.750 ml til 7.700 ml (median 4.800 ml). Af den totale væskeindgift hidhørte 29-56% fra kaliumtilskud.

Bikarbonatbehandling blev anvendt på langt de fleste afdelinger, enten på baggrund af graden af acidose alene (69%) eller ud fra supplerende kliniske kriterier (11%). En pH-værdi  $< 7,1$  anførtes som eneste kriterium af 36%.

Også hvad angår metoder til kontrol af det terapeutiske respons var der stor variation (Tabel 2). Særligt bemærkes en udbredt brug af gentagne arteriepuncturer til kontrol af den

metaboliske acidose, mens blodketonstofbestemmelse til vurdering af ketosegraden havde meget begrænset anvendelse.

Erindrede alvorlige komplikationer i de forudgående fem år omfattede død (n = 5), cerebralt ødem (n = 4), akut respiratorisk *distress*-syndrom (n = 2) og tromboemboli (n = 3).

Der kunne ikke påvises regionale forskelle i behandlingsrutiner eller nogen relation mellem behandlingsrutiner og komplikationer.

## Diskussion

I lyset af den høje svarprocent må de her præsenterede data anses for at være repræsentative for medicinske afdelinger i Danmark. Den erindrede forekomst af alvorlige komplikationer er næppe et pålideligt effektmål, men indikerer dog, at behandling af DKA opfattes som forholdsvist ukompliceret, uanset de valgte behandlingsrutiner.

## Indlæggelse på intensiv terapiafsnit

Valg af behandlingslokalitet afspejler formentlig adgang til resurser og politikker på det enkelte sygehus. Man har i flere studier påvist, at behandling af DKA på ITA er forbundet med betydelig øgede omkostninger, men ikke med nogen klinisk gevinst sammenlignet med indlæggelse på andre typer af sengeafsnit [2]. Forudsat at der er tilstrækkelige personaleresurser til observation og insulinadministration til rådighed, synes ukomplicerede tilfælde at kunne behandles sikkert og omkostningseffektivt uden for ITA.

## Insulinbehandling

De anvendte insulinregimener er i overensstemmelse med evidens fra kliniske studier, hvad angår anvendte doser [3]. Det er påfaldende, at man ikke på nogen afdelinger anvender

Tabel 2. Metoder til monitorering ved diabetisk ketoacidose.

	n	%
<i>Acidose</i>		
Arteriepunktur . . . . .	23	39
Veneblodprøve <sup>a</sup> . . . . .	18	30
Begge metoder . . . . .	5	9
Variabel metode . . . . .	12	20
Ubesvaret . . . . .	1	2
<i>Ketose</i>		
Urinketonstoffer <sup>b</sup> . . . . .	45	77
Blodketonstoffer . . . . .	2	3
Begge metoder . . . . .	10	17
Ubesvaret . . . . .	2	3
<i>Glukose</i>		
Kapillærblod . . . . .	24	40
Veneblod . . . . .	8	14
Begge metoder . . . . .	8	14
Variabel . . . . .	15	25
Ubesvaret . . . . .	4	7

a) Veneblod med bestemmelse af  $\text{HCO}_3^-$  eller total  $\text{CO}_2$ .

b) Bestemmelse med urinteststrimmel.

Reproduced in Danish with permission from Elsevier Publishing.

subkutane injektioner, selv om denne administrationsvej er fundet at være lige så effektiv som kontinuerlig infusion eller intramuskulære injektioner, hvorimod intravenøse bolusinjektioner, der anvendes på en femtedel af afdelingerne, ikke er undersøgt i kliniske studier. I nyere studier har man påvist, at subkutan injektion af analoginsulin er lige så effektiv ved behandling af DKA som kontinuert infusion af humant insulin, og at doseringsintervallet endda kunne øges til to timer uden at forsinke det terapeutiske respons [4].

Der findes kun sparsom evidens for den optimale varighed af intensiv insulinbehandling. I et enkelt studie har man sammenlignet to insulinregimener, hvor insulinindosis blev reduceret ved enten nærnormoglykæmi eller først ved ophævet ketonæmi. Sidstnævnte regimen var forbundet med en afkortet varighed af ketosen, men ikke af acidosen [5].

Efterfølgende insulinbehandling i form af »hurtigtvirkende insulin efter skema« har stor udbredelse i både Danmark og udlandet. Sådanne regimener er ikke evalueret i kliniske studier og anses af nogle forfattere for at være uhensigtsmæssige pga. et »retroaktivt« administrationsprincip, der øger risikoen for fornyet DKA.

### Væske- og elektrolytbehandling

Administration af kalium som en separat infusion udgør op til halvdelen af den totale væskeindgift. Dette bidrag afspejler ikke det estimerede væskedeficit, men afhænger alene af plasmakalium og varighed af den intensive insulinbehandling. Indgift af sådanne store volumina isotoniske væsker er muligvis ikke hensigtsmæssigt ved DKA. Idet hyperglykæmi inducerer en osmotisk diurese, der er hypoton i forhold til plasma, skulle hypotone væsker ud fra et patofysiologisk synspunkt være at foretrække [6]. Rehydrering med meget hypotone væsker (< 75 mmol/l) er rapporteret at øge risikoen for udvikling af cerebralt ødem hos børn med DKA, men patogenesen til denne komplikation er dog inkomplet forstået, og symptomgivende cerebralt ødem forekommer uhyre sjældent, om overhovedet, i relation til behandling af DKA hos voksne [7]. I kliniske retningslinjer fra ADA anbefales brug af 0,45% NaCl, undtagen til patienter med et skønnet stort natriumdeficit.

Den optimale hydreringshastighed er heller ikke fastslået. I et mindre, randomiseret studie sammenlignede man to væskeregimener (3 l vs. 6 l isotonisk NaCl i løbet af de første otte timer) ved behandling af DKA. Store volumina var ikke forbundet med nogen gevinster, men med en forlænget varighed af den metaboliske acidose, formentlig betinget af en hyperkloræmisk metabolisk acidose [8].

### Bikarbonatbehandling

Den gunstige effekt af bikarbonatbehandling ved DKA er tvivlsom. Hverken i retrospektive studier eller i kontrollerede kliniske studier har man kunnet påvise nogen klinisk gevinst af bikarbonatbehandling, selv ved pH 6,9-7,0. Idet kun relativt få patienter med pH < 7,0 har indgået i prospektive studier, anbefaler ADA fortsat bikarbonatbehandling til disse patienter [1].

### Monitorering af det terapeutiske respons

Med urinteststrimler påvises kun acetoacetat og evt. acetone, men ikke 3- $\beta$ -hydroxybuturat (3HB), der er årsag til acidosen og kvantitativt relaterer bedst til graden af ketoacidose. Under behandling omdannes 3HB til acetoacetat, der forbliver i forhøjet koncentration i længere tid end 3HB [9]. I den akutte fase kan urinteststrimler derfor give et falsk indtryk af et manglende terapeutisk respons. Hos patienter, hvor udvikling af hyperkloræmisk acidose slører ophævelsen af selve ketoacidosen, kan måling af 3HB tænkes at være særlig nyttig.

Da der ved DKA er en meget tæt korrelation mellem venøse og arterielle værdier for både pH og HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, er gentagne arteriepunktur overflødige hos patienter, der ikke har andre forstyrrelser i syre-base-balancen [10].

### Behov for nationale retningslinjer for behandling af diabetisk ketoacidose?

Nationale retningslinjer for behandling af DKA udarbejdet på basis af den foreliggende evidens kunne sikre mere effektive og mindre resurseforbrugende behandlingsrutiner. Effekten på behandlingsresultatet af de forskellige behandlingsrutiner er vanskelig at vurdere i dette studie. Ingen kontrollerede kliniske studier har været dimensioneret til at vise en effekt på mortaliteten. Ved DKA er mortaliteten dog lav og er knyttet til høj alder og komorbiditet, hvorfor forbedrede behandlingsrutiner for DKA næppe vil reducere mortaliteten væsentligt. For personalet, især yngre læger med hyppige skift af arbejdsplads, kan variationen i behandlingsrutiner i sig selv medvirke til usikkerhed og vil alt andet lige øge risikoen for utilsigtede hændelser.

### Sammenfatning

Der er betydelig variation i behandlingsrutiner ved DKA hos voksne i Danmark. Sammenholdt med hvad der refereres i litteraturen, er der i mange tilfælde kun sparsom evidens for de valgte rutiner. Der foreslås udarbejdelse af nationale retningslinjer for behandling af DKA hos voksne.

Korrespondance: *Otto Mølby Henriksen*, Klinisk Fysiologisk/nuklearmedicinsk Afdeling, Glostrup Hospital, DK-2600 Glostrup. E-mail: otthen01@glo.regionh.dk

Antaget: 6. februar 2007  
Interessekonflikter: Ingen angivet

This article is based on a study first reported in the *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:113-9.

### Litteratur

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:131-53.
2. May ME, Young C, King J. Resource utilization in treatment of diabetic ketoacidosis in adults. *Am J Med Sci* 1993;306:287-94.
3. Kitabchi AE, Ayyagari V, Guerra SM. The efficacy of low-dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1976;84:633-8.
4. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A et al. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004;27:1873-8.

5. Wiggam MI, O'Kane MJ, Harper R et al. Treatment of diabetic ketoacidosis using normalization of blood 3-hydroxybutyrate concentration as the end-point of emergency management. *Diabetes Care* 1997;20:1347-52.
6. Hillman K. Fluid resuscitation in diabetic emergencies – a reappraisal. *Intensive Care Med* 1987;13:4-8.
7. Edge JA. Cerebral oedema during treatment of diabetic ketoacidosis: are we any nearer finding a cause? *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:316-24.
8. Adroque HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. *JAMA* 1989;262:2108-13.
9. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15:412-26.
10. Brandenburg MA, Dire DJ. Comparison of arterial and venous blood gas values in the initial emergency department evaluation of patients with diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med* 1998;31:459-65.

# Incidens og mortalitet af diabetisk ketoacidose i Danmark. En registerbaseret opgørelse – sekundærpublikation

Læge Otto Mølby Henriksen, overlæge Michael Einar Røder & overlæge Ole Lander Svendsen

Bispebjerg Hospital, Medicinsk Klinik I, Endokrinologisk Sektion, Klinisk Fysiologisk Nuklearmedicinsk Afdeling, og Glostrup Hospital, Klinisk Fysiologisk Nuklearmedicinsk Afdeling

## Resume

Diabetisk ketoacidose (DKA) er en alvorlig, akut komplikation i forbindelse med diabetes. I tidligere studier har man påvist en stigende incidens af DKA og faldende mortalitet ved DKA. Ved registerudtræk fra Landspatientregistret 1996-2002 og dødsårsagsregistret 1996-2000 blev der fundet 4.807 indlæggelser og 137 dødsfald registreret med en DKA-diagnose. Incidensen i hele befolkningen var 12,9 pr. 100.000 pr. år, og mortaliteten var samlet 4%. Dødsfald med DKA synes at være knyttet til alder >70 år og til akut eller kronisk somatisk komorbiditet oftest i form af en kardiovaskulær lidelse (47%) eller infektion (30%).

Diabetisk ketoacidose (DKA) er en alvorlig, akut komplikation i forbindelse med diabetes mellitus (DM) og forekommer fortrinsvis hos patienter med type 1-diabetes (T1DM). Selv om mortaliteten ved DKA er reduceret betydeligt, er DKA fortsat den hyppigste dødsårsag hos børn og unge med DM.

Effekten af en stigende diabetesprævalens og ændrede principper for insulinbehandling på incidens af og mortalitet ved DKA er ikke belyst i epidemiologiske studier.

Formålet med dette studie var derfor på baggrund af data fra Landspatientregistret (LPR) og Dødsårsagsregistret (DR) at estimere incidensen af DKA og mortalitet ved DKA i Danmark samt at karakterisere fatale tilfælde af DKA mhp. identifikation af patienter med dårlig prognose.

## Metode

### Registerudtræk

Studiet er baseret på tilgængelige data fra LPR og DR siden

1996. Følgende ICD-10 diagnosekoder blev lagt til grund for udtrækket:

- E10.1 Insulinkrævende sukkersyge (IDDM) med ketoacidose
- E11.1 Ikkeinsulinkrævende sukkersyge (NIDDM) med ketoacidose
- E12.1 Sukkersyge betinget af underernæring med ketoacidose
- E13.1 Anden sukkersyge med ketoacidose
- E14.1 Sukkersyge uden specifikation med ketoacidose

Fra LPR er medtaget alle indlæggelser i perioden 1996-2002, hvor en DKA-diagnose er anført som aktions- eller bidiagnose. I tilfælde af overflytning til en anden afdeling er kun information fra den første afdeling taget med.

Fra DR er medtaget alle dødsfald i perioden 1996-2000, hvor en DKA-diagnose er registreret som udløsende eller medvirkende dødsårsag. Også andre ICD-10-diagnosekoder, der var anført som udløsende eller medvirkende dødsårsager, er analyseret.

## Beregning af incidens og mortalitet

Incidens er beregnet som indlæggelser pr. 100.000 indbyggere (pr. 1. januar 1999).

Mortalitet er beregnet som middelantal dødsfald pr. år/middelantal indlæggelser pr. år, hvor alle DKA-diagnosekoder er medtaget.

## Statistik

For incidens er 95% konfidensinterval beregnet under antagelse af Poisson-fordeling og anført i parentes, hvor det skønnes relevant. Forskelle i incidenser er vurderet med tosidet normaltest. Til sammenligning af kategoriske data er der anvendt  $\chi^2$ -test.

## Resultater

Opgørelsen bygger på i alt 4.807 indlæggelser pga. DKA i pe-