

tale om en egentlig pandemi, vil strategien blive ændret. Under en pandemi vil det ikke være realistisk at inddæmme smitte med isolation af tilfælde og karantæne af kontaktpersoner. Formålet med beredskabet bliver da at afbøde alvorlig sygdom hos personer i risikogrupper. Derfor vil brug af antiviral midler blive rettet mod disse grupper, da det vil være særdeles vigtigt at bruge antiviral midlerne målrettet, bl.a. for at mindske risikoen for at der udvikles resistens mod disse. Under en pandemi er risikogrupper for alvorlig sygelighed og dødelighed ikke nødvendigvis de samme som ved sæsoninfluenza – en afgrænsning af risikogrupper må vurderes ud fra aktuelle klinisk-epidemiologiske studier.

På længere sigt kan man kun med en vaccine helt effektivt kontrollere spredning af et nyt influenzavirus [10]. Problemet er, at man ikke kan lave en sådan vaccine på forhånd. En vaccine kan først udvikles, når det nye pandemiske influenzavirus er erkendt. Fra dette er sket til vaccinen er tilgængelig, vil der gå måneder, måske op mod et år. Derfor er det vigtigt, at der udvikles metoder, så denne tidsfaktor kan reduceres [10].

Den aktuelle spredning af fjerkræsygdommen højpato-gen aviær influenza H5N1 er uden fortilfælde. Spredning af en fjerkræsygdom udgør ikke i sig selv en pandemisk trussel. Først i det øjeblik, virus begynder at tilpasse sig andre værter, herunder naturligvis især mennesker, vil risikovurderingen i forhold til pandemitruslen ændres til det mere alvorlige. Så længe dette ikke er sket, er aviær influenza og pandemisk in-

fluenza at betragte som to adskilte sygdomme. Blandt de tre influenzasygdomme tegner sæsoninfluenza sig i vore dage samlet for den største sygdomsbyrde blandt mennesker [2].

Korrespondance: *Kåre Mølbak*, Epidemiologisk Afdeling, Statens Serum Institut, DK-2300 København S. E-mail: krm@ssi.dk

Antaget: 6. december 2005
Interessekonflikt: Ingen angivet

Litteratur

1. Sundhedsstyrelsen beder læger om opbakning til influenzastrategi. *Ugeskr Læger* 2005;167:4143-5.
2. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet*. 2003;362:1733-45.
3. Glismann S. Influenzavaccination 2005/2006. *EPI-NYT* 2005;nr. 39a. www.ssi.dk/sw32986.asp/nov. 2005.
4. Danmarks Fødevarerforskningscenter. Overvågning af influenzavirus i vilde fugle i Danmark i 2003 og 2004. www.dfvf.dk/nov. 2005.
5. Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:1356-61.
6. De la Barrera CA, Reyes-Teran G. Influenza: forecast for a pandemic. *Arch Med Res* 2005;36:628-36.
7. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005;310:77-80.
8. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 «Spanish» influenza pandemic. *Bull Hist Med* 2002;76:105-15.
9. WHO global influenza preparedness plan. The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5.pdf /nov. 2005.
10. Fedson DS. Preparing for pandemic vaccination: an international policy agenda for vaccine development. *J Pub Health Pol* 2005;26:4-29.

Diabetisk ketoacidose

Overlæge Jens Friis Bak

Århus Sygehus, Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C

Diabetisk ketoacidose (DKA) er en akut behandlingskrævende tilstand. Diagnosen stilles traditionelt på en kombination af biokemiske tegn og kliniske karakteristika. I det følgende gennemgås principper for enkel diagnostik af DKA samt principper for monitorering og behandling af hyperglykæmi, ketose og acidose.

Diagnostik og graduering af diabetisk ketoacidose

Enkel og hurtig diagnostik af en akut medicinsk tilstand har essentiel betydning. I internationale konsensusrapporter [1, 2] anbefales biokemiske kriterier for diagnostik samt kriterier for graduering af sværhedsgrad. DKA defineres som en tilstand med hyperglykæmi, ketose og acidose. Sværhedsgraden de-

fineres efter graden af acidose og/eller kliniske tegn i form af bevidsthedspåvirkning eller gentagne opkastninger. Et kompromis mellem konsensusrapporternes let divergerende kriterier er skitseret i **Figur 1**.

Hyperglykæmi

Insulinmangel medfører øget endogen glukoseproduktion. Diabetespatienter bør være velinformerede om, at insulinbehandling aldrig må afbrydes, at blodsukkeret kan stige, selv om man ikke spiser, og at der kan være et øget insulinbehov i forbindelse med febrilia. Ved DKA er der typisk en betydelig hyperglykæmi. Patienter med kendt type 1-diabetes og DKA kan inden indlæggelsen have taget ekstra insulin, hvilket kan medføre mindre udtalt hyperglykæmi, idet insulinbehandling korrigerer hyperglykæmien tidligere end ketoacidosen. Blandt andet hos gravide er der beskrevet »normoglykæmisk ketoacidose«. Årsagen kan være relateret til opkastninger og utilstrækkelig fødeindtagelse i forbindelse hermed.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Acidose:	Plasma standard-bikarbonat <15 mmol/l (eller pH < 7,30)
og	
Hyperglykæmi:	Plasmaglukose >11 mmol/l
og	
Ketose:	Positiv urinstitiks for acetoacetat eller plasma β -hydroxy-butyrat >3,0 mmol/l
Kriterier for alvorlig DKA	
Acidose:	pH < 7,1 a
og/eller	
Klinisk	Bevidsthedspåvirkning og/eller opkastninger
a) pH < 7,0 [2].	

Figur 1. Kriterier for diagnostik af diabetisk ketoacidose (DKA) og for alvorlig tilstand tillempt ud fra [1, 2].

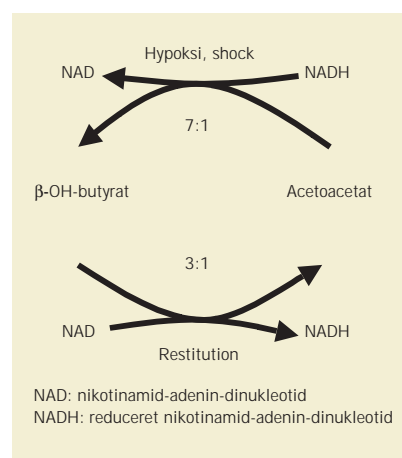
Ketose

Insulinmangel og overskud af modregulatoriske hormoner (bl.a. cortisol, glukagon og katekolaminer) medfører uhæmmet lipolyse med øget frisætning af frie fedtsyrer. Forbrænding af acetyl-CoA via citratcyklus hæmmes på grund af forbrug af oxaloacetat til den uhæmmede glukoneogenese. Utilstrækkelig omsætning af acetyl CoA resulterer i øget dannelse af ketonstofferne acetoacetat og β -hydroxy-butyrat, som udgør et redoxpar. Ved tilstande med lav vævsoxygenation og acidose forskydes ligevægten over mod dannelse af β -hydroxy-butyrat (Figur 2). Under behandlingen normaliseres forholdet β -hydroxy-butyrat/acetoacetat, hvorfor der nogle gange kan iagttages en forbigående stigning i urinacetoacetat i takt med den almene bedring. Ketose kan diagnosticeres semikvantitativt ved påvisning af ketonuri (acetoacetat i urinen), bestemt ved nitroprussidreaktionen. Måling af β -hydroxy-butyrat i blodet ved hjælp af en nylig udviklet stiksmetode og håndholdt analyseapparat (Medisense, Precision) kan gennemføres på 30 sekunder. Metoden er vurderet og fundet pålidelig [3]. Normalområdet for β -hydroxy-butyrat i blod er <0,5 mmol/l. Ved DKA ses der typisk værdier over 3,0 mmol/l. En blod-keton-stiks koster ca. 25 kr., mens en urin-keton-stiks koster ca. 2 kr. Fordelene ved måling af β -hydroxy-butyrat i blodet er: 1) at den i højere grad end urinacetoacetat afspejler ketosen, 2) at målinger i blodet giver et øjebliksbillede, hvor urinmålinger afspejler et gennemsnit af ketosen i den producerede urin, og 3) at måling af β -hydroxy-butyrat er kvantitativ, mens måling af urinacetoacetat er semikvantitativ: hos diabetespatienter med uræmi og acidose kan dette have betydning for diagnosticering af DKA.

Differentialdiagnoser til diabetisk ketose omfatter:

1) »hungerketose« i forbindelse med faste. Nedsat insulinsekretion samtidig med forhøjet udskillelse af modregulatoriske hormoner fører til forøget lipolyse. I modsætning til diabetisk ketose er der normoglykæmi evt. grænsende til hypoglykæmi. Plasmakoncentrationen af β -hydroxy-butyrat kan stige til værdier betydeligt over 3,0 mmol/l [4]. 2) Alkoholisk ketoacidose (AKA) opstår hos dårligt ernærede patienter

Figur 2. Ketose. Ved lav vævsoxygenation og acidose forskydes ligevægten mod dannelse af β -hydroxy-butyrat.



ter med langvarigt alkoholforbrug. I modsætning til DKA er glukoneogenesen hæmmet ved AKA. Depletering af glykogendepoterne ved AKA kan medføre hypoglykæmi og nedsat insulinsekretion. Også her er der en øget koncentration af modregulatoriske hormoner. Øget lipolyse sammen med nedsat omsætning af acetyl-CoA fører til udvikling af ketose [5]. Behandlingen af AKA består i glukoseinfusion, som stimulerer insulinsekretionen hos patienten og afhjælper tilstanden.

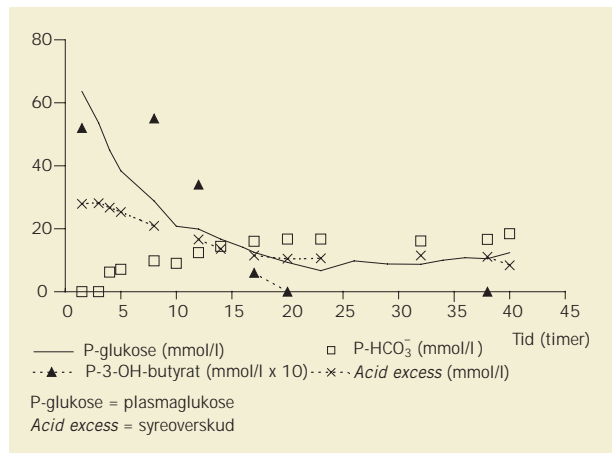
Acidose

Acidosen ved DKA skyldes dels ketonsyrer, dels laktatophobning i blodet sekundært til vævshypoperfusion. Påvisning af plasmastandardbikarbonat (eller total CO₂) <15 mmol/l anses for at være et tilstrækkeligt tegn på metabolisk acidose. pH er som oftest under 7,3 og i svære tilfælde betydeligt lavere.

Symptomer

De initiale symptomer på insulinmangel er de klassiske hyperglykæmiske symptomer i form af polyuri, tørst og træthed. I takt med udvikling af symptomer på acidose i form af mavesmerter og opkastninger samt symptomer på hyperosmolaritet og dehydrering i form af tiltagende bevidsthedsplumring forværres almentilstanden hurtigt. *Kussmaul* beskrev i 1874 den dybe lavfrekvente hyperventilation, der kunne påvises hos patienter i slutstadiet af ubehandlet ketoacidose. Betegnelsen bruges nu om en mere højfrekvent hyperventilation i tidlige stadier af DKA. Akronymet »Kussmauls respiration« kunne passende erstattes med »kompensatorisk hyperventilation«. Acetonefoetor kan vække mistanke om ketoacidose, men fundet er usikkert, ikkekvantificerbart og kan ikke registreres af alle læger. Akut sygehuskontakt er altid påkrævet. Patienter med alvorlig DKA (Figur 1) bør overvåges intensivt med monitorering af hjerterytmen. Årsagen til DKA bør altid overvejes ved indlæggelsen, men vil ikke blive nærmere omtalt her. Det bør erindres, at infektion typisk ikke medfører feber hos patienter med DKA. Symptombilledet ved DKA er ikke afgørende for diagnostik, men har betydning ved vurdering af sværhedsgraden jf. Figur 1.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL



Figur 3. Patienten er en 29-årig kvinde med svær diabetisk ketoacidose. Efter 20 timer er ketoacidosen velbehandlet med umåelig β -OH-butyrat og stigning, men ikke normalisering af plasmabikarbonat. Under fortsat intensiv væske- og insulinbehandling resterer der en metabolisk acidose (*acid excess* = (-1) base excess).

Behandling og monitorering

Der bør på enhver afdeling, der modtager DKA-patienter, være udarbejdet retningslinjer for behandling og monitorering. Rehydrering bør påbegyndes med 2-3 l NaCl de første timer (afhængigt af graden af dehydrering). Kaliuminfusion vil være indiceret på grund af dels kaliumdepletering, dels stimuleret kaliumtransport ind i cellerne under intensiv insulinbehandling. Plasmakalium bør monitoreres initialt ikke sjældnere end hver tredje time. Krystallinsk insulin (6-10 enheder pr. time) kan indgives som kontinuert intravenøs infusion eller som injektioner intramuskulært eller subkutan. Behandling med hurtigtvirkende analoginsulin subkutan har ikke fordele i forhold til behandling med human insulin. Acidosen kan monitoreres ved måling af plasma total CO₂ målt i veneblod. Der er ingen grund til hyppig arteriepunktur eller anlæggelse af arteriekanyler hos DKA-patienter, medmindre der er særlige respiratoriske problemstillinger.

Behandling af hyperglykæmi

Udvikling af cerebralt ødem under behandling af DKA kan være relateret til overdreven rehydrering samt et hurtigt fald i blodglukose, især hos børn. Når plasmaglukose er faldet til 10-15 mmol/l opretholdes denne glykæmi ved infusion af 5% eller 10% - sjældent 20% glukose i passende hastighed. Blodsukkernormalisering er vist at have gunstig virkning på det postoperative forløb hos kritisk syge diabetespatienter efter større kirurgi. Der er ikke foretaget undersøgelser af effekten af blodsukkernormalisering under DKA-behandling. Almindeligvis kommer patienterne sig fuldstændigt, hvorfor der næppe er behov for yderligere opstramning af glykæmien under DKA-behandling. Udvikling og behandling af DKA kan resultere i et fald i plasmafosfatkoncentrationen; men der synes ikke at være fordele ved fosfat-infusion i forbindelse med DKA-behandling [6].

Behandling af ketoacidose

Bikarbonatinfusion blev tidligere givet med normalisering af syre-base-status for øje. *Morris et al* [7] påviste i en prospektiv randomiseret undersøgelse, at bikarbonat-infusion generelt ikke har fordele hos patienter med svær DKA (pH 6,9-7,1). Langsom infusion af f.eks. 500 ml isotonisk natriumbikarbonat bør dog overvejes hos svært acidotiske patienter (pH <6,9). Normalisering af syre-base-status skal ikke tilstræbes ved bikarbonatinfusion, idet denne behandling rummer en teoretisk risiko for forværret acidose i centralnervesystemet. Intensiv insulinbehandling bør fortsætte uafbrudt, indtil almentilstanden er bedret, og acidosen er aftaget. En målsætning om normalisering af indikatorer for metabolisk acidose kan være for ambitiøs, idet der kan restere en behandlingsinduceret metabolisk acidose efter eliminering af ketosen (**Figur 3**). *Scheingraber et al* [8] har påvist, at infusion af flere liter NaCl under operation medfører pH-fald og negativ *base-excess*. Dette fænomen kan ikke forklares ud fra den klassiske *Henderson-Hasselbalch*-ligning, som beskriver samspillet mellem syrekonstanten, syre-base-ligevægten og pH i simple syre-base-systemer. I plasma påvirkes pH-værdien af et mere komplekst samspil mellem ladede partikler [9]. I al korthed findes pH positivt korreleret til stærk-ion-differencen (SID), som for praktiske formål kan sidestilles med $[Na^+] + [K^+] - ([Cl^-] + [laktat^-])$. SID i plasma er normalt ca. 40 mmol/l. Infusion af isotonisk NaCl, som har SID-værdien 0, medfører et fald i plasma-SID og dermed i pH. Hyperkloræmisk acidose er et eksempel på stærk-ion-acidose. Den kliniske betydning heraf er, at den intensive insulin- og væskebehandling kan afsluttes, såfremt: 1) der er opnået klinisk restitution, 2) plasmastandardbikarbonat eller venøs plasmatotal CO₂ > 15 mmol/l og 3) ketosen er elimineret dvs. β -hydroxy-butyrat er normaliseret. Den acidotiske tilstand vil sædvanligvis herefter normaliseres under fortsat behandling med subkutan insulin.

Afslutning og opfølgning af DKA-regimen

Intravenøs insulinbehandling ækvivalerer ikke med intramuskulær eller subkutan insulinbehandling. Insulin indgivet intravenøst fjernes fra plasma med en halveringstid på få minutter [10]. Insulins virkningstid i interstitialrummet og på målcellernes insulinreceptorer er af størrelsesordenen en time. Absolut insulinmangel kan således forventes godt en time efter afslutning af intravenøs insulinadministration, medmindre patienten har egenproduktion eller et subkutan depot af insulin. Hurtigtvirkende insulinanalog kan ikke anbefales i denne sammenhæng, idet virkningsvarigheden er for kort. Manglende forståelse af disse forhold kan medføre recidiv af DKA. Et regimen bestående af intramuskulære insulininjektioner hver eller hver anden time medfører ikke samme risiko for udvikling af insulinmangel ved overgang til subkutan regimen.

Antaget: 30. maj 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;113:133-40.
2. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S94-S102.
3. Khan ASA, Talbot JA, Tieszen KL et al. Evaluation of a bedside blood ketone sensor: the effects of acidosis, hyperglycemia and acetoacetate on sensor performance. *Diabet Med* 2004;21:782-5.
4. Reichard GA, Owen OE, Haff AC et al. Ketone-body production and oxidation in fasting obese humans. *J Clin Invest* 1974;53:508-15.
5. Umpierrez GE, DiGirolamo M, Tuvlin JA et al. Differences in metabolic and

- hormonal milieu in diabetic- and alcohol-induced ketoacidosis. *Journal of Critical Care* 2000;15:52-9.
6. Fisher JN, Kitabchi AE. A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic-ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:177-80.
 7. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic-ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986;105:836-40.
 8. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C et al. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999;90:1265-70.
 9. Constable PD. Hyperchloremic acidosis: The classic example of strong ion acidosis. *Anesthesia and Analgesia* 2003;96:919-22.
 10. Turnheim K, Waldhausl WK. Essentials of insulin pharmacokinetics. *Wiener Klinische Wochenschrift* 1988;100:65-72.

Endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi hos patienter med akut galdestenskorreleret pankreatitis

Professor Peter Matzen

H:S Hvidovre Hospital, Gastroenheden, Medicinsk Sektion 439

Hos mellem en tredjedel og halvdelen af patienterne med akut pankreatitis uden anden kendt ætiologi kan der findes galdesten i galdeblæren eller i galdegangen.

Galdesten antages i sådanne tilfælde, hvis der ikke er en anden mere nærliggende ætiologi, for at være årsag til pankreatitis. Gennem de første ti år, hvor man udførte endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi (ERCP) og endoskopisk sfinkterotomi (ES), anså man akut pankreatitis for at være en kontraindikation for ERCP, men i løbet af 1980'erne blev det tiltagende almindeligt, at man udførte disse procedurer hos patienter, hvor galdesten måtte antages at være af ætiologisk betydning.

Der refereres ofte til tre randomiserede kontrollerede forsøg, hvor effekten af ERCP og ES er sammenlignet med effekten af konventionel behandling af patienter med galdestenskorreleret pancreatitis acuta (GAP) [1-3]. Der er allerede publiceret mindst en systematisk oversigt med metaanalyse af disse materialer [4], ligesom de er refereret i narrative oversigtsartikler [5] og i kliniske retningslinjer [6]. Imidlertid kan resultaterne af de tre studier opfattes som indbyrdes kontroversielle, hvorfor et nyt Cochrane-review med metaanalyse [7] er gennemført med følgende formål:

1. at sammenligne effekten af ERCP med eventuel ES med konservativ behandling ved GAP med hensyn til:
 1. mortalitet
 2. morbiditet
2. at undersøge effekten i undergrupper med
 1. let og svær pankreatitis

Præsentation af Cochrane-analysen

Der blev udført en omfattende litteratursøgning, som imidlertid ikke afslørede flere end de allerede kendte tre randomiserede studier, idet et polsk randomiseret studie, der er publiceret som abstrakt, og en italiensk case-kontrol-undersøgelse blev ekskluderet fra studiet. Det polske studie blev ekskluderet, fordi der var en anden indgang end den kliniske mistanke om GAP, og i det italienske var indgangen ikke randomiseret. Kun randomiserede kontrollerede forsøg med patienter over 15 år, som opfyldte kliniske og parakliniske kriterier for at have GAP, hos hvem ERCP blev udført inden for 72 timer efter indlæggelsen, og hvor mortalitet og komplikationer i forbindelse med pankreatitten var mål for effekten, kunne indgå i analysen. Et særligt problem var, at patienter med akut kolangitis blev behandlet forskelligt i de tre studier, man måtte derfor gennemføre en korrektion for den konfundering, som dette kunne give anledning til. Det britiske studie [3] og Hongkongstudiet [1] var fra et enkelt center, mens det tyske studie var en multicenterundersøgelse [2]. Ud over effekten i hele den korregerede patientgruppe undersøgte forfatterne også effekten i undergrupper med forventet svær og med let pankreatitis, idet Ranson- eller modificeret Glasgow-score blev anvendt til forudsigtelse af sværhedsgraden af forløbet (**Figur 1**).

I alt indgik der 511 patienter, heraf havde 339 let pankreatitis, mens 172 havde svær pankreatitis. Ved analyse for heterogenitet fandt man ikke signifikante forskelle mellem materialerne inden for de nævnte grupper, hvorfor man gennemførte metaanalysen. Der var ikke statistisk signifikante forskelle i mortaliteten, hverken i gruppen med let eller med svær pankreatitis eller i hele materialet. Det er dog tankevækkende, at der var en ikkesignifikant tendens til overdødelighed efter tidlig ERCP i gruppen med let pankreatitis, mens der var en modsatrettet ikkesignifikant tendens til overdødelighed efter konservativ behandling i gruppen med svær pan-