

## Praktisches Vorgehen

# Ketoazidotische oder hyperosmolare Dekompensation bei Diabetes mellitus

PD Dr. med. François R. Jornayvaz

Service d'endocrinologie, diabétologie, hypertension et nutrition, Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), Genève



Die ketoazidotische und hyperosmolare Dekompensation sind seltene, jedoch schwerwiegende hyperglykämische Notfallsituationen bei Diabetes mellitus. Ihre sofortige Erkennung sowie ihr Erstscreening sind wichtig, um den Patienten an den entsprechenden Facharzt überweisen und rasch eine optimale Versorgung gewährleisten zu können. In diesem Beitrag werden die Grundlagen des Screenings und der Versorgung in hyperglykämischen Notfallsituationen zusammengefasst.

## Einleitung

Die ketoazidotische (KAD) und die hyperosmolare Dekompensation (HOD) sind die beiden schwersten akuten Komplikationen bei Diabetespatienten und stellen hyperglykämische Notfallsituationen dar. Die KAD und die HOD können sowohl bei Patienten mit Typ-1- als auch Typ-2-Diabetes auftreten. Die KAD kommt jedoch häufiger bei jungen Patienten mit Typ-1-Diabetes und die HOD häufiger bei Erwachsenen oder älteren Patienten mit Typ-2-Diabetes vor. Bei vielen Patienten können sich KAD und HOD auch überschneiden. Die Rate der Spitaleinweisungen aufgrund einer HOD ist geringer als die aufgrund einer KAD und macht etwa 1% aller Spitaleinweisungen im Zusammenhang mit Diabetes mellitus aus. Bei der KAD beträgt die Ge-

samtsterblichkeit unter 1%, bei der HOD ist sie jedoch um das Zehnfache höher. Die Prognose der Patienten mit KAD oder HOD hängt hauptsächlich von der Schwere der Dehydrierung, dem Vorhandensein von Komorbiditäten und dem Alter (von über 60 Jahren) ab.

## Klinische Erscheinungsbilder

Patienten mit KAD und HOD leiden häufig unter Müdigkeit in Kombination mit den klassischen Hyperglykämiesymptomen wie Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust. Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen mit Bauchschmerzen sind häufig. Überdies können Bewusstseinsstörungen auftreten, obgleich dies selten der Fall ist. Bei der klini-

**Tabelle 1:** Klinische Manifestationen bei hyperglykämischen Notfallsituationen (adaptiert nach [5]).

Dekompensation	Symptome	Klinische Zeichen	Präsentation
<b>Ketoazidotische Dekompensation (KAD)</b>	Polydipsie, Polyurie, Schwäche, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen	Hypothermie, Tachykardie, Tachypnoe, Kussmaul-Atmung, Ileus, Azetongeruch in der Atemluft, getrübler Bewusstseinszustand	– Rascher Beginn (innerhalb von Stunden bis Tagen) – Häufiger bei Typ-1- als bei Typ-2-Diabetes
<b>Hyperosmolare Dekompensation (HOD)</b>	Polydipsie, Polyurie, Schwäche, Gewichtsverlust	Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie, getrübler Bewusstseinszustand	– Schleichender Beginn (innerhalb von Tagen bis Wochen) – Bei älteren Patienten – Häufiger bei Typ-2- als bei Typ-1-Diabetes



François R. Jornayvaz

schen Untersuchung ist hauptsächlich auf Dehydrierungsanzeichen sowie bei Patienten mit KAD auf die Kussmaul-Atmung zu achten. Die klinischen Manifestationen in hyperglykämischen Notfallsituationen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

### Laboruntersuchung

Die Beurteilung hyperglykämischer Notfallsituationen ist in der Arztpraxis relativ schwierig. Zum Screening kann eine Bestimmung der Ketonkörper im Urin und eventuell im kapillären Vollblut erfolgen, wenn ein entsprechendes Messgerät vorhanden ist. Bei der Bestimmung der Ketonkörper im kapillären Vollblut beträgt der Normalwert unter 0,4–0,5 mmol/l. Bei einem Ketonkörperwert im kapillären Vollblut von über 1 mmol/l sind weitere Untersuchungen durchzuführen, während bei Werten von über 3 mmol/l eine sofortige medizinische Intervention erforderlich ist. Zusätzlich zur Bestimmung der Ketonkörper im Urin und/oder kapillären Vollblut kann in der Arztpraxis der Glukosewert (in der Regel im kapillären Vollblut) gemessen werden. Entsprechend der Resultate der beiden letztgenannten Parameter und vor allem des klinischen Zustands des Patienten kann der Hausarzt entweder ambulant behandeln oder den Patienten in die Notaufnahme eines Spitals einweisen. Im Spital sollten die oben genannten Laboruntersuchungen durch eine arterielle oder venöse Blutgasanalyse, eine Bestimmung der Elektrolytwerte (Natrium und Kalium), des Kreatininwerts, des Bikarbonatwerts, der Osmolarität und des glykierten Hämoglobins ergänzt werden. Zusätzlich werden noch zielgerichtete Labor- und weitere Untersuchungen (Röntgenaufnahmen, EKG usw.) durchgeführt, wenn der Verdacht besteht, dass die diabetische Dekompensation durch klinische Erkrankungen (wie z.B. eine Infektion, einen Myokardinfarkt usw.) hervorgerufen wurde.

Die Diagnosekriterien für die KAD und die HOD sind in Tabelle 2 aufgeführt.

### Pathophysiologie

Die Pathogenese der KAD und der HOD soll nicht Bestandteil dieses Reviews sein, da sie 2015 in einem Beitrag des *Swiss Medical Forum* behandelt wurde [2].

### Therapie

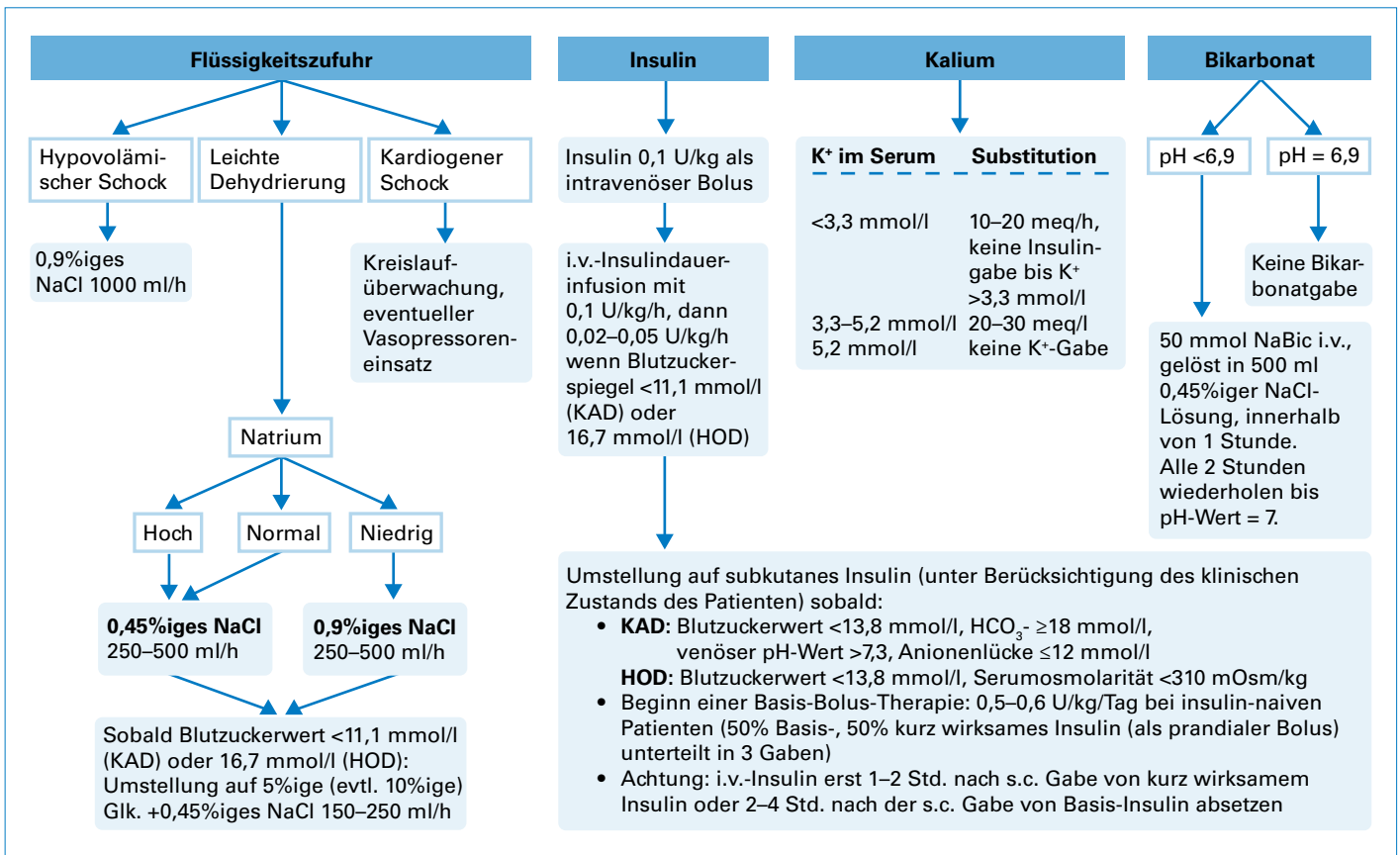
Die Behandlung hyperglykämischer Notfallsituationen ist in Abbildung 1 dargestellt. Es ist zu beachten, dass die Ketonkörper im Urin nach Abklingen der KAD nicht erneut kontrolliert werden sollten, da hierbei Abbauprodukte von  $\beta$ -Hydroxybutyrat bestimmt werden, deren Nachweis im Urin selbst dann noch positiv sein kann, wenn die KAD im Blutplasma nicht mehr nachweisbar ist. Daher sollte die Kontrolle der Ketonkörper bei einer KAD idealerweise durch eine direkte Messung von  $\beta$ -Hydroxybutyrat im Blutplasma und eventuell durch die Bestimmung der Ketonkörper im kapillären Vollblut erfolgen.

### Flüssigkeitszufuhr

Die intravenöse Flüssigkeitszufuhr ist ein entscheidender Aspekt bei der Behandlung hyperglykämischer Notfallsituationen. Auf diese Weise können das intravaskuläre Volumen erhöht, die Nierenperfusion wiederhergestellt und die Insulinresistenz verringert werden. Dabei sollte der Ausgangsflüssigkeitshaushalt berücksichtigt werden (hypovolämischer Schock, leichte Dehydrierung, kardiogener Schock). Die bevorzugte Lösung ist isotonische Kochsalzlösung (0,9%iges NaCl), welche initial in den ersten 2–4 Stunden mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 500–1000 ml/h verabreicht wird. Überschreitet der Natriumwert 150 mmol/l, ist eine Infusion mit 0,45%igem NaCl eine

**Tabelle 2:** Diagnosekriterien für die ketoazidotische (KAD) und die hyperosmolare Dekompensation (HOD) (adaptiert nach [1, 3]).

	Ketoazidotische Dekompensation			Hyperosmolare Dekompensation
	Leichte Form (Plasmaglukose >13,8 mmol/l)	Moderate Form (Plasmaglukose >13,8 mmol/l)	Schwere Form (Plasmaglukose >13,8 mmol/l)	Plasmaglukose >33 mmol/l
Arterieller pH-Wert	7,25–7,30	7,00–7,24	<7,00	>7,30
Bikarbonatwert im Blut (mmol/l)	15–18	10–15	<10	>18
Ketonkörper im Urin	Positiv	Positiv	Positiv	Gering
Ketonkörper im Serum	Positiv	Positiv	Positiv	Gering
Osmolalität im Serum	Variabel	Variabel	Variabel	>320 mOsm/kg
Anionenlücke	>10	>12	>12	Variabel
Geistiger Zustand	Klar	Klar/benommen	Stupor/Koma	Stupor/Koma



**Abbildung 1:** Die Behandlung hyperglykämischer Notfallsituationen (adaptiert nach [2, 3]). KAD = ketoazidotische Dekompensation, HOD = hyperosmolare Dekompensation.

mögliche Option, wenn diese auf der Intensiv- oder Überwachungsstation verabreicht wird. Erreicht der Glukosewert etwa 11,1 mmol/l (KAD) oder 16,7 mmol/l (HOD), wird 5- oder 10%ige Glukoselösung (initial mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 40 ml/h) zusammen mit (0,45- oder 0,9%igem) NaCl verabreicht.

### Insulin

Die kontinuierliche intravenöse Insulingabe mittels Insulin- oder Spritzenpumpe ist die Behandlung erster Wahl. Dafür wird entweder Regular-Insulin (Actrapid®) oder Insulin aspart (Novorapid®) eingesetzt. Laut Emp-

### Die kontinuierliche intravenöse Insulingabe mittels Insulin- oder Spritzenpumpe ist die Behandlung erster Wahl.

fehlungen sollte ein initialer Insulinbolus von 0,1 U/kg, gefolgt von einer Insulindauerinfusion von 0,1 U/kg/h, verabreicht werden, bis der Glukosewert 11,1 mmol/l (KAD) oder 16,7 mmol/l (HOD) erreicht hat. Danach ist eine Reduktion der Insulintherapie mit gleichzeitiger Glukosegabe anzustreben. Denn in den ersten 24 Stunden der Versorgung besteht das glykämische Ziel darin,

den Patienten zu stabilisieren, ohne die Blutzuckerwerte auf Normalniveau zu senken. Dies wird getan, um gemäss den Empfehlungen der «American Diabetes Association» (ADA), nach denen sich zahlreiche Zentren richten, das Hirnödemrisiko zu verringern [4]. Anschliessend kann die Insulindauerinfusion auf eine Dosis von 0,02–0,05 U/kg/h verringert werden. Die intravenöse Insulintherapie darf auf keinen Fall vor der Umstellung auf subkutane Injektionen abgesetzt werden. Der Blutzuckerspiegel wird im Prinzip alle 1–2 Stunden im kapillären Vollblut gemessen. Einige Studien haben jedoch gezeigt, dass die subkutane Verabreichung von kurzwirksamem Insulin (Insulin lispro und aspart) alle 1–2 Stunden eine wirksame Alternative zur Insulindauerinfusion darstellt, um einer KAD entgegenzuwirken, insbesondere, wenn es sich um eine leichte Form handelt (pH-Wert von 7,25–7,30).

Und schliesslich bleibt noch zu erwähnen, dass dem Patienten, solange er eine intravenöse Insulintherapie erhält und Nahrung zu sich nimmt, vor jeder Mahlzeit subkutan ein prandialer Bolus kurzwirksamen Insulins verabreicht werden muss, da die intravenös verabreichten Boli nur sehr kurz wirken, somit die Mahlzeiten

nicht abdecken können und es zu einer Rebound-Hyperglykämie kommen könnte.

### Kalium

Bei Serumkaliumausgangswerten von über 5,2 mmol/l ist im Prinzip keine sofortige Kaliumsupplementierung indiziert. Liegen die Werte unter 3,3 mmol/l, sollte Kalium in einer Dosierung von 10–20 mEq/h verabreicht und mit der Insulingabe gewartet werden, bis der Kaliumspiegel auf 3,3 mmol/l gestiegen ist. Beträgt der Kaliumausgangswert zwischen 3,3 und 5,2 mmol/l, ist eine Gabe von 20–30 mEq Kalium pro Liter Flüssigkeit für die meisten Patienten im Prinzip ausreichend.

### Bikarbonat

Eine Verabreichung von Bikarbonat wird nicht routinemässig empfohlen. Liegt der pH-Wert unter 6,9, sollte die Gabe von 50–100 mmol Bikarbonat in 500 ml 0,45%iger NaCl-Lösung innerhalb von einer Stunde bis zum Erreichen eines pH-Werts von mindestens 7,0 in Betracht gezogen werden. Die Verabreichung von Bikarbonat wird nicht empfohlen, wenn der pH-Wert mindestens 7,0 beträgt.

### Phosphat

Eine Phosphatsupplementierung ist bei KAD oder HOD so gut wie nie indiziert. Bei Patienten mit nachweislichen Atem- oder Herzbeschwerden und einem Serumphosphatwert von unter 0,32 mmol/l kann eine Phosphatgabe jedoch erwogen werden. Insbesondere bei Kindern mit KAD wurden Fälle von Hypokalziämie durch die Verabreichung von Phosphat beschrieben.

### Umstellung von intravenöser auf subkutane Insulingabe

Diese erfolgt im Prinzip nach Abklingen der KAD oder HOD. Dabei ist zu beachten, dass selbst bei eindeutigen Anzeichen für das Abklingen der entsprechenden Notfallsituation der klinische Zustand des Patienten berücksichtigt werden sollte. So sollte ein Patient, der noch unter Übelkeit leidet und keine Mahlzeiten zu sich nehmen kann, wahrscheinlich nicht sofort auf eine subkutane Insulintherapie umgestellt werden. Eine abgeklungene KAD ist definiert als Glukosewert  $<13,8$  mmol/l, pH-Wert  $>7,3$ , Bikarbonatwert  $\geq 18$  mmol/l und Anionenlücke  $([Na^+] - [(Cl^- + HCO_3^-)]) \leq 12$  mmol/l. Eine HOD gilt als abgeklungen, wenn die Serumosmolarität eines Patienten bei normalem Bewusstsein  $<310$  mOsm/kg und der Glukosewert  $\leq 13,8$  mmol/l beträgt.

Da die Halbwertszeit intravenös verabreichten Insulins sehr kurz ist (unter 10 Minuten), kann ein plötzliches Absetzen zu einer Rebound-Hyperglykämie, einer

Ketogenese und dem Rezidiv einer metabolischen Azidose führen. Daher sollte mindestens zwei Stunden vor dem Absetzen der intravenösen Insulininfusion subkutanes Basis-Insulin verabreicht werden. Dies gilt für NPH-Insuline. Bei langwirksamen Insulinen wie Glargin, Detemir oder Degludec sollte die subkutane Injektion hingegen 3–4 Stunden vor dem Absetzen der intravenösen Insulininfusion erfolgen. Alternativ kann die intravenöse Insulinpumpe 1–2 Stunden nach der Gabe eines prandialen Bolus kurzwirksamen Insulins abgesetzt werden. In diesem Fall darf nicht vergessen werden, bei der Umstellung Basis-Insulin zu verabreichen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit Typ-1-Diabetes oder Patienten mit Insulinmangel.

### Da die Halbwertszeit intravenös verabreichten Insulins sehr kurz ist, kann ein plötzliches Absetzen zu einer Rebound-Hyperglykämie, einer Ketogenese und dem Rezidiv einer metabolischen Azidose führen.

Insulin-naiven Patienten wird im Prinzip eine Gesamtinsulindosis von 0,5–0,6 U/kg, unterteilt in 50% Basis- und 50% Bolus-Insulin (der 50%ige Bolus wird in drei gleiche Dosen zu den drei Mahlzeiten unterteilt) verabreicht. Patienten mit bereits vorher bestehendem Diabetes mellitus können wieder ihre übliche Insulindosis applizieren. Diese sollte jedoch entsprechend der Blutzuckereinstellung, das heisst des HbA<sub>1c</sub>-Werts, angepasst werden. In einer randomisierten und kontrollierten Studie mit KAD-Patienten wurde die Umstellung auf eine Insulindauertherapie nach zwei Ansätzen verglichen: NPH-/Regular-Insulin vs. Insulin glargin/glulisin. Beide Gruppen zeigten eine vergleichbare Blutzuckerkontrolle. Die Patienten unter NPH-/Regular-Insulin litten jedoch, verglichen mit der Insulin glargin/glulisin-Gruppe, doppelt so häufig unter Hypoglykämien [5, 6].

### Prävention gegen hyperglykämische Notfallsituationen und Rezidive

Mittels eines multidisziplinären Ansatzes mit speziell ausgebildeten Pflegefachfrauen, Ärzten und Ernährungsberatern, welche mit dem Patienten in engem Kontakt stehen, kann die Zahl der Spitaleinweisungen aufgrund hyperglykämischer Notfallsituationen verringert werden. Es ist sinnvoll, Typ-1-Diabetespatienten in der Kontrolle von Ketonkörpern im kapillären Vollblut zum Beispiel während einer Erkrankung oder bei einer persistierenden Hyperglykämie zu schulen, um eine KAD frühzeitig festzustellen.

## Korrespondenz:

PD Dr. med.

François R. Jornayvaz

Service d'endocrinologie,  
diabétologie, hypertension  
et nutrition, Hôpitaux Uni-  
versitaires de Genève (HUG)  
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4  
CH-1225 Genève 14  
francois.jornayvaz[at]  
hcuge.ch

## Atypische ketoazidotische Dekompensation

Obgleich dies selten vorkommt, ist es wichtig, zu wissen, dass es auch Patienten mit einer *euglykämischen* ketoazidotischen Dekompensation, das heisst ohne Hyperglykämie, gibt. Dies kann zum Beispiel bei Patienten der Fall sein, die SGLT2-Hemmer einnehmen. Um das entsprechende Risiko zu minimieren, sollten diese Medikamente Patienten mit Typ-1-Diabetes

natürlich nicht verordnet werden. Aber auch bei Typ-2-Diabetespatienten mit stark gestörter Glukoneogenese (chronische Alkoholiker usw.), einer besonders kohlenhydratarmen Ernährung oder bei Patienten mit starkem Insulinmangel (seit langem bestehender oder pankreopriver Diabetes) sollten SGLT2-Hemmer eventuell vermieden werden. Überdies wird empfohlen diese vor einem elektiven chirurgischen Eingriff abzusetzen.

### Disclosure statement

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Literatur

- 1 Jornayvaz FR. Erstbehandlung bei Verdacht auf Diabetes mellitus. *Swiss Medical Forum* 2015;15(47):1097–103.
- 2 Sigrist S, Brändle M. Hyperglykämische Notfallsituationen beim Erwachsenen. *Swiss Medical Forum* 2015;15(33):723–28.
- 3 Zellweger A, et al. Hyperglycemic crisis in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1335–43.
- 4 Dhatriya KK, Vellanka P. Treatment of Diabetic Ketoacidosis (DKA)/hyperglycemic hyperosmolar State (HHS): Novel Advances in the Management of Hyperglycemic Crisis (UK versus USA). *Curr Diab Rep.* 2017;17:33.
- 5 Fayfman M, et al. Management of hyperglycemic crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Med Clin N Am* 2017;101(3):587–606.
- 6 Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies – ketoacidosis, hyperglycemic hyperosmolar state and hypoglycemia. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12(4):222–32.

## Das Wichtigste für die Praxis

- Bei Diabetespatienten können hyperglykämische Notfallsituationen wie die ketoazidotische (KAD) oder die hyperosmolare Dekompensation (HOD) auftreten. Diese sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert.
- Die KAD tritt häufiger bei Typ-1-Diabetes und die HOD häufiger bei Typ-2-Diabetes auf, die Krankheitsbilder können sich jedoch auch überschneiden oder andere Manifestationen aufweisen.
- In einer hypoglykämischen Notfallsituation ist, wenn irgend möglich, nach der zugrundeliegenden Ursache zu suchen.
- Die Therapie besteht hauptsächlich in einer intravenösen Flüssigkeitszufuhr und Insulintherapie mit Kontrolle der Elektrolyt- und insbesondere der Kaliumwerte.