

Eine leicht zu übersehene Form der metabolischen Azidose

Mind the Gap: Saure Konsequenzen unter Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor

Iris Drvaric, Robert Escher, Bernard Chappuis

Klinik für Innere Medizin, Spital Emmental, Burgdorf, Schweiz

Vorgeschichte und Notfallkonsultation

Eine 66-jährige, aus dem Iran stammende Patientin stellte sich wegen seit dem Vortag bestehender allgemeiner Schwäche, Übelkeit und einmaligem Erbrechen auf unserer Notfallstation vor. Die Anamneseführung erfolgte aufgrund einer Sprachbarriere mit der Tochter der Patientin. Diese berichtete über einen stattgehabten Herzinfarkt vor 3 Monaten, wovon sich die Patientin weitgehend erholt habe. Als vaskuläre Risikofaktoren wurden ein Diabetes mellitus Typ 2 unter antidiabetischer Therapie mit Xigduo 5/1000 mg (Dapagliflozin/Metformin) und Humalog mix 25, 16 IE morgens (Mischinsulin), sowie eine arterielle Hypertonie angegeben. Ebenfalls bekannt war ein seit Jahren gut kontrolliertes Asthma bronchiale. Scheinbar war am Vortag eine Augenoperation erfolgt, wobei diesbezüglich keine Details zu eruieren waren. Trotz einer allgemeinen Inappetenz nahm die Patientin ihre Medikamente weiterhin regelmässig ein, inklusive des neu verschriebenen Diamox (Acetazolamide), welches man ihr aufgrund der Augenoperation verschrieben hatte. Die Insulintherapie wurde vor der Augenoperation kurzzeitig sistiert.

Die Patientin präsentierte sich in leicht reduziertem Allgemein- und untergewichtigem Ernährungszustand (160 cm, 47 kg, BMI 18,36 kg/m²), mit genereller Schwäche, jedoch ohne Bewusstseinsminderung oder fokale-neurologischen Ausfällen. Sie war afebril (35,1°C), normokard (60/min) mit rhythmischer Herzaktion, sowie normoton mit einem Blutdruck von 109/67 mmHg. Die Sauerstoffsättigung betrug 97% unter Raumluft. Kardiopulmonal war die Patientin kompensiert, die Herz-Lun-

genauskultation war unauffällig, das Abdomen weich, indolent und mit reger Peristaltik.

Das EKG zeigte einen normokarden Sinusrhythmus ohne akute Ischämiezeichen. Laboranalytisch fiel lediglich eine leicht erhöhte Glukose (11 mmol/l) auf. Die übrigen Werte entsprachen der Norm, insbesondere die Entzündungswerte, die Nierenfunktionsparameter, die Elektrolyte, das TSH und das seriell bestimmte Troponin T.

Kommentar

Bei unspezifischen Beschwerden und unauffälligem körperlichem Status besteht eine grosse Bandbreite an möglichen Differentialdiagnosen. Eine atypische Manifestation eines erneuten akuten Koronarsyndroms konnte mittels EKG und seriell negativer Troponinwerte ausgeschlossen werden. Hinweise für ein infektiöses Geschehen bestanden bei unauffälligem Labor sowie fehlender Fieber- und Infektanamnese keine. Eine Gastritis wäre aufgrund der gastrointestinalen Symptomatik eine mögliche Differentialdiagnose, erklärt aber nicht die generelle Schwäche. Eine Nebenwirkung des neu verschriebenen Acetazolamids ist denkbar, jedoch aufgrund der nur kurzzeitigen Einnahme eher unwahrscheinlich. Bei bekanntem Diabetes mellitus sollte jeweils eine Hyper- oder Hypoglykämie in Betracht gezogen werden. Die Glukose war aber nur leicht erhöht, was die Beschwerden nicht erklärt.

Erweiterte Diagnostik und Hospitalisierung

Im Verlauf des Notfallaufenthaltes fiel bei weiterhin normaler Sättigung eine diskrete Tachypnoe auf. Bei negativen D-Dimeren war eine Lungenembolie unwahrscheinlich. Zur weiteren Beurteilung wurde eine arterielle Blutgasanalyse (aBGA) durchgeführt. Diese zeigte eine schwere metabolische Azidose mit einer erhöhten Anionenlücke bei normwertigem Laktat (s. Abb. 1). Das pO₂ war hochnormal und das pCO₂ erniedrigt, was auf eine kompensatorische Hyperventilation hinwies.

Kommentar

Die aBGA ist ein wichtiges Instrument zur Beurteilung des Gasaustausches sowie des Säure-Basen-Haushalts.

Bei der metabolischen Azidose handelt es sich um eine Säureansammlung aufgrund einer erhöhten Säureproduktion oder -aufnahme, einer verminderten Säureausscheidung oder eines gastrointestinalen oder renalen Verlusts von Bicarbonat (HCO₃).

Differentialdiagnostisch war ein HCO₃-Verlust bei neu begonnener Acetazolamid-Therapie denkbar, hierbei wäre jedoch eine metabolische Azidose mit normaler Anionenlücke zu erwarten. Bei normwertigen Laktat- und Nierenparametern ergaben sich keine Hinweise für eine Laktatazidose oder eine urämische Azidose. Nach Ausschluss weiterer Ursachen (anamnestisch kein Alkohol, keine Aspirinüberdosierung)

pHT	7.350–7.450	7.11
pCO ₂ T	35.0–45.0 mmHg	21.8
pO ₂ T	80.0–90.0 mmHg	95.7
Bicarbonat	22.0–26.0 mmol/l	6.9
Basen-Excess	-2.0–2.0 mmol/l	-20.9
Anionlücke	8–16 mmol/l	18.1
Natrium	135–148 mmol/l	138
Kalium	3.5–5.3 mmol/l	4.4
Lactat	0.5–2.0 mmol/l	1.2
Glucose	3.6–5.2 mmol/l	11.4

Abbildung 1: aBGA (arterielle Blutgasanalyse) bei Eintritt.

Kopie internes Klinikinformatiksystem, © I. Drvaric

verblieb als letzte Differentialdiagnose eine diabetische Ketoazidose (DKA) bei vorbekanntem Diabetes unter Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor.

Diagnosestellung und Therapie

Eine intravenöse Flüssigkeitssubstitution mittels Kristalloidlösung (Ringer-Laktat) wurde verabreicht und Acetazolamid, welches potenziell eine metabolische Azidose begünstigen kann, gestoppt. Im Verlauf trafen die Urinresultate mit Nachweis einer schweren Ketonurie ein. Bei gleichzeitig metabolischer Azidose mit hoher Anionenlücke sowie fortgesetzter Einnahme eines SGLT2-Inhibitors bei Nahrungskarenz und Insulinmangel konnte somit eine euglykämie, diabetische Ketoazidose bestätigt werden. Aufgrund der schweren Azidose wurde die Patientin auf die Intensivstation verlegt und eine intravenöse Therapie mit Insulin sowie Glukose begonnen. Die SGLT2-Inhibitor-Therapie wurde sistiert. Unter diesen Massnahmen war die Azidose rasch regredient, die Anionenlücke schloss sich, und die Beschwerden besserten. Nach 4 Tagen konnte die Patientin unter einer Basis-Bolus-Insulintherapie in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden.

Weiterführende ambulante Abklärungen ergaben bei positiven GAD-Antikörpern die Diagnose eines spätmanifestierten Diabetes mellitus Typ 1, auch LADA (latent autoimmune diabetes of the adulthood) genannt, bei welchen SGLT2-Inhibitoren kontraindiziert sind.

Kommentar

Pathophysiologisch liegt bei einer DKA ein relevanter Insulinmangel vor, welcher nebst der verminderten zellulären Glukoseaufnahme auch zu einer gesteigerten Lipolyse führt. Folge davon ist ein Anfall von freien Fettsäuren, welche in der Leber zu Ketonkörpern verstoffwechselt werden. Hält diese Prozess an, resultiert eine Ketonämie und verspätet eine Ketonurie.

SGLT2-Inhibitoren senken den Blutzucker via erhöhte Glukoseausscheidung im Urin. Es wird postuliert, dass es dabei indirekt zu einer gesteigerten renal-tubulären Rückresorption von Ketonkörpern kommt. Ebenfalls wird angenommen, dass SGLT2-Inhibitoren zu einer erhöhten pankreatischen Glukagonausschüttung beitragen, was die Ketogenese fördert. Diese Mechanismen gepaart mit einem Insulinmangel und weiteren Triggerfaktoren (siehe unten) können zu einer Ketoazidose mit normalem oder nur leicht erhöhtem Blutzucker (meist <14 mmol/l) führen – deshalb **euglykämie** diabetische Ketoazidose (eDKA) genannt – welche bei fehlender Sensibilisierung leicht zu übersehen ist (s. Abb. 2).

Bei Verdacht auf eine eDKA sollte die Bestimmung der Ketonkörper im Serum oder Urin erfolgen. Bei negativem Test kann eine (e)DKA mit Sicherheit ausgeschlossen werden, und eine andere Ursache der metabolischen Azidose muss gesucht werden.

Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes tritt eine eDKA unter Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor in 5–12 % der Fälle auf [1], beim Typ-2-Diabetes wird das Risiko auf circa 0,1% geschätzt [2, 3]. Eine eDKA wird gehäuft bei Patienten mit einem LADA beschrieben, welche fälschlicherweise als Typ-2-Diabetiker klassifiziert worden sind und entsprechend behandelt werden. Hinweisend für einen LADA sind ein BMI <25 kg/m², eine persönliche oder familiäre Anamnese für Autoimmunkrankheiten und die Diabetes-Erstdiagnose vor dem 50. Lebensjahr [4]. Patienten mit Typ-1-Diabetes respektive LADA sollten aufgrund des erhöhten Risikos für eine DKA nach aktuellem Wissensstand nicht mit einem SGLT2-Inhibitor behandelt werden [5–7].

Es gibt eine grosse Bandbreite von begünstigenden Faktoren, die zur Entwicklung einer DKA unter SGLT2-Inhibitoren beitragen. Es sind dies unter anderem schwere akute Krankheiten (Infektionen, Myokardinfarkt, Thyreotoxikose, abdominale Prozesse), Insulinmangel, Dehydratation, verminderte Zufuhr von Kohlenhydraten (Fasten), Alkoholexzesse oder exzessives Training [1, 8].

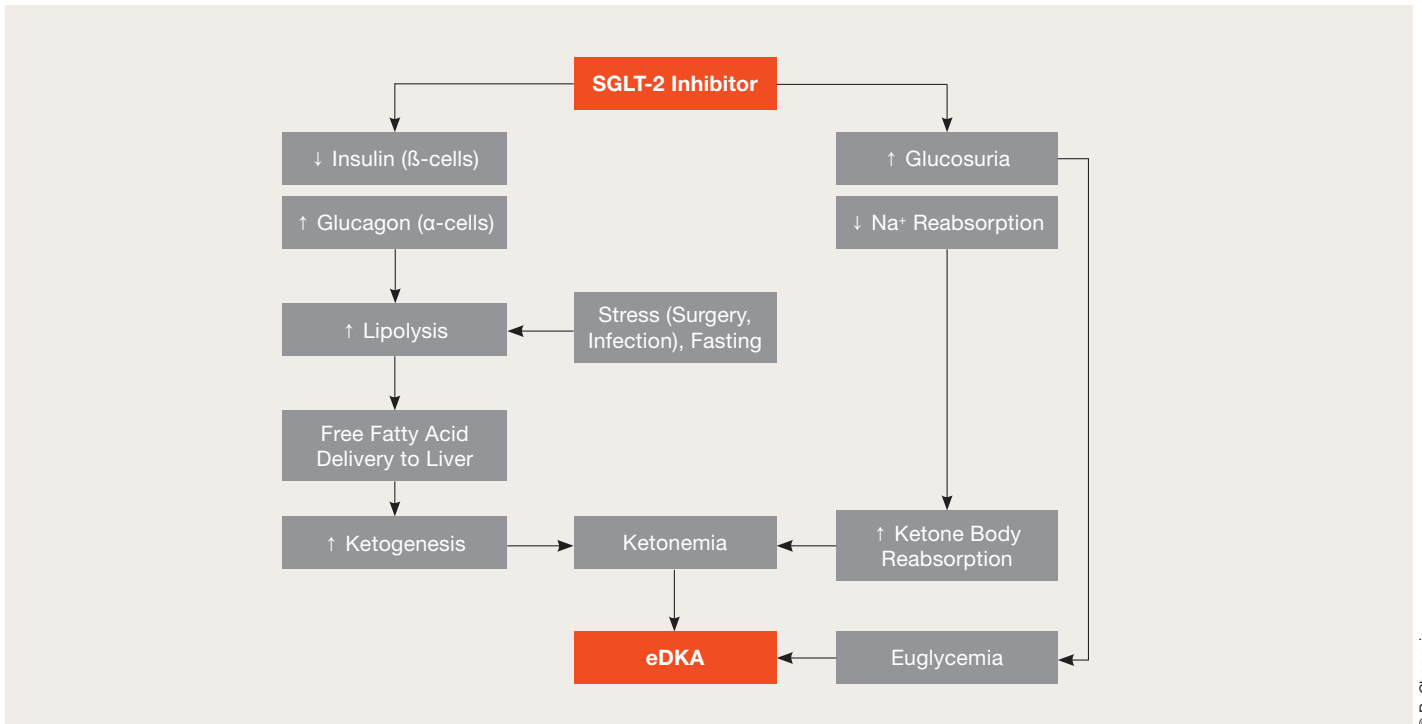
Bei unserer Patientin lassen sich zusätzlich zum LADA eine verminderte Kalorienzufuhr bei Fasten aufgrund des operativen Eingriffs sowie das Absetzen des Mischinsulins präoperativ als Triggerfaktoren der eDKA identifizieren.

Die unveränderte Einnahme des SGLT2-Inhibitors erklärt den aufgrund Glukosurie sowie Dehydratation nur leicht erhöhten Blutzuckerspiegel.

Konklusion

Die euglykämie diabetische Ketoazidose unter Therapie mit SGLT2-Inhibitoren kann leicht übersehen oder aber mit einer anderen Form der metabolischen Azidose verwechselt werden, da die Blutzuckerwerte häufig aufgrund der glukosurischen Wirkung des Medikaments normwertig oder nur leicht erhöht sind. Die hohe Anionenlücke bei gleichzeitiger Einnahme eines SGLT2-Inhibitors führte in unserem Fall zur korrekten Einordnung der metabolischen Azidose. Die Nahrungskarenz sowie der Insulinmangel nach Sistieren der Insulintherapie im Rahmen der Augenoperation sind bei dieser Patientin als Auslöser zu vermuten.

Aufgrund des zunehmenden Einsatzes von SGLT2-Inhibitoren auch in der Kardiologie und Nephrologie ist es wichtig, für diese seltene, aber potenziell letale Nebenwirkung



© B. Chappuis

Abbildung 2: Vermutete Rolle von SGLT-2 Inhibitor in der euglykämische Ketoazidose.

sensibilisiert zu sein. Bei Fastenperioden – wie z.B. vor geplanten operativen Eingriffen – sollte die Medikation vorangehend 2–3 Tage pausiert werden [9]. Eine euglykämische Ketoazidose kann bei allen Diabetestypen auftreten, am häufigsten findet sie sich jedoch bei Patientinnen und Patienten mit einem absoluten Insulinmangel wie bei Typ-1-Diabetes respektive LADA sowie langjährigem, insulinbe-

dürftigem Typ-2-Diabetes. Der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren ist deshalb bei Typ-1-Diabetes und LADA ausserhalb von Studien kontraindiziert [5–7].

Korrespondenz

Dr. med. Bernard Chappuis
Leitender Arzt Diabetologie/Endokrinologie
Spital Emmental
Oberburgstrasse 54
CH-3400-Burgdorf
bernard.chappuis[at]spital-emmental.ch

Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Literatur

- 1 Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther*. 2016 Dec;38(12):2654–2664.e1.
- 2 Blau JE, Tella SH, Taylor SI, Rother KI. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: analysis of FAERS data. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Nov;33(8):33.
- 3 Erondun N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic Ketoacidosis and Related Events in the Canagliflozin Type 2 Diabetes Clinical Program. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1680–6.
- 4 Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1687–93.
- 5 Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct;383(15):1413–24.

- 6 McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov;381(21):1995–2008.
- 7 Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct;383(15):1436–46.
- 8 Legaspi R, Narciso P. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Due to Gastroparesis, A Local Experience. *J Ark Med Soc*. 2015 Sep;112(5):62–3.
- 9 Kampmeyer D, Sayk F. [Euglycemic ketoacidosis – rare condition on the rise]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2021 Oct;146(19):1265–9.

Take-home message

- Auch wenn die Blutzuckerwerte normal oder nur leicht erhöht sind, ist bei Symptomen wie Nausea, Erbrechen, Kussmaul-Atmung unter SGLT2-Hemmer-Therapie eine DKA möglich.
- Bei Verdacht auf eDKA unter SGLT2-Inhibitoren ist die Bestimmung von Ketonkörpern empfohlen. Sind keine nachzuweisen, ist eine eDKA weitgehend ausgeschlossen.
- SGLT2-Inhibitoren müssen bei Nahrungskarenz und längerem Fasten vorübergehend abgesetzt werden.
- Präoperativ sollten SGLT2-Inhibitoren 2–3 Tage vor der Operation abgesetzt werden. Die Patienten müssen entsprechend informiert werden.
- Bei Auftreten einer eDKA unter Behandlung eines Patienten mit Typ-2-Diabetes ist an das Vorliegen eines LADA zu denken und eine entsprechende Abklärung (Auto-Antikörper) in die Wege zu leiten.