

Nebenwirkungen aktuell

Ketoazidose unter SGLT-2-Inhibitoren

Die Fälle	<p>Der AkdÄ wurden mehrere Fälle von diabetischen Ketoazidosen (DKA) unter SGLT-2-Inhibitoren gemeldet. Es lagen Risikokonstellationen vor, bei denen die SGLT-2-Inhibitoren hätten abgesetzt bzw. die Dosierung angepasst werden sollen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Eine 63-jährige Patientin mit Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) wurde neu auf Metformin (2 x 500 mg pro Tag) und Empagliflozin (1 x 10 mg pro Tag) eingestellt und musste nach ein paar Tagen aufgrund einer geplanten transösophagealen Echokardiographie nüchtern bleiben. Am selben Nachmittag beschwerte sie sich über Übelkeit und Erbrechen, später kam eine Vigilanzminderung sowie neurologische Symptome dazu. CT- und EEG-Untersuchungen waren unauffällig, als Ursache wurde eine atypische metabolische Azidose mit respiratorischer Kompensation festgestellt. Nach einer Dialyse besserten sich langsam die Azidose, die Atmung sowie die Vigilanz. ■ Ein 82-jähriger Patient mit DMT2 bekam seit längerem die Fixkombination von 1000 mg Metformin und 50 mg Vildagliptin (2 x pro Tag) sowie Empagliflozin (1 x 25 mg pro Tag). Während einer respiratorischen Infektion, die ihn deutlich schwächte, kam es zu einer DKA mit zusätzlicher Laktatämie, die stationär behandelt werden musste. ■ Ein 42-jähriger Patient mit DMT2 wurde mit der Fixkombination von 1000 mg Metformin und 2,5 mg Saxagliptin (2 x pro Tag) sowie Empagliflozin (1 x 10 mg pro Tag) behandelt. Im Rahmen einer ketogenen Diät stellte er seine Ernährung um und reduzierte deutlich die Kalorienzufuhr pro Tag, ohne die Medikation umstellen zu lassen. Als er mit Dyspnoe ärztlich vorstellig wurde, zeigte sich eine normoglykämische DKA, die zu einer Krankenhauseinweisung führte. ■ Ein 75-jähriger Patient mit DMT2 erlitt nach einer elektiven Hüftgelenkoperation eine atypische DKA. Er nahm eine Fixkombination von 1000 mg Metformin und 50 mg Sitagliptin (2 x pro Tag) sowie Empagliflozin (1 x 25 mg pro Tag) ein. Die Medikation war präoperativ trotz Nahrungsmittelkarenz nicht abgesetzt worden. ■ Bei einer 59-jährigen Patientin mit DMT2 wurde Empagliflozin (1 x 25 mg pro Tag) im Gegensatz zum Insulin vor der Operation einer inkarnierten Nabelhernie mit Ileussympomatik trotz länger anhaltender Nüchternheit über mehrere Tage nicht abgesetzt. Postoperativ entwickelte die Patientin eine atypische DKA. ■ Ein 36-jähriger Patient mit DMT2 und vorbestehendem Myokardinfarkt und perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie kam ins Krankenhaus aufgrund eines ST-Strecken-Elevationsinfarkt und wurde zunächst intensivmedizinisch behandelt. Dabei entstand eine viertägige Nahrungskarenz, während der der Patient aber Dapagliflozin (1 x 10 mg pro Tag) weiterhin einnahm. Er entwickelte eine ausgeprägte metabolische Azidose mit Tachypnoe und Vigilanzminderung, sodass er weitere fünf Tage intensivmedizinisch behandelt werden musste.
Bewertung	<p>SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) können in seltenen Fällen zum Auslösen einer atypischen DKA führen (1-3). Eine Besonderheit der SGLT-2-Inhibitoren-assoziierten Ketoazidosen ist, dass der Blutzucker durch die vermehrte Glukoseausscheidung über die Niere auch nur mäßig erhöht oder sogar normal (euglykämisch) sein kann (4). Als Mechanismen werden Änderungen des Gleichgewichts von Insulin und Glukagon durch den Verlust von Glukose über den Urin sowie weitere Effekte der Gliflozine an der Bauchspeicheldrüse und auf die renale Ausscheidung von Ketonkörpern diskutiert. Situationen mit einem vermehrten Insulinbedarf oder relativem Insulinmangel können mit einem erhöhten Risiko für eine SGLT-2-Inhibitoren-assoziierte Ketoazidose einhergehen. Risikofaktoren sind u. a. chirurgische Eingriffe, Infektionen oder das Aussetzen bzw. die Dosisreduktion von Insulin (Tabelle 1). Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung unterbrochen werden, wenn ein Patient wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder akuter schwerer Erkrankung stationär aufgenommen wird. In diesen Fällen wird eine Überwachung der Ketonkörperkonzentrationen empfohlen.</p>

Diabetische Ketoazidose:

Zu den diagnostischen Kriterien für eine diabetische Ketoazidose zählen neben dem Nachweis von Ketonkörpern ein $\text{pH} \leq 7,3$, ein Serumbicarbonat ≤ 15 mmol/l und ein Anionengap > 12 mmol/l.

Literatur

- 1 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG: Fachinformation „Jardiance® Filmtabletten“. Stand: Juli 2022.
- 2 AstraZeneca GmbH: Fachinformation „Forxiga® 5 mg / 10 mg Filmtabletten“. Stand: Februar 2023.
- 3 AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim International GmbH, Janssen-Cilag International N.V.: Informationsbrief: Aktualisierte Hinweise zum Risiko einer diabetischen Ketoazidose während der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren. Informationsbrief vom 14. März 2016.
- 4 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): „Aus der UAW-Datenbank“: Atypische diabetische Ketoazidosen im Zusammenhang mit SGLT-2-Hemmern (Gliflozine). Dtsch Arztebl 2018; 38: A1671-1672.

Ketoazidose unter SGLT-2-Inhibitoren (Fortsetzung)

	<p>tration, vorzugsweise im Blut, empfohlen. Aufgrund der Halbwertszeit von 11 bis 13 Stunden wird empfohlen, SGLT-2-Inhibitoren drei Tage vor großen chirurgischen Eingriffen abzusetzen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Zustand des Patienten normalisiert hat und die Ketonkörperkonzentration normal ist (1-3). Das Risiko für eine Ketoazidose kann ferner erhöht sein bei Patienten mit geringer Funktionsreserve der Betazellen, bei eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydratation, wenn die Insulindosis herabgesetzt wird und wenn der Insulinbedarf erhöht ist (z. B. akute Erkrankung/Operation, Alkoholmissbrauch). In diesen Fällen sollten SGLT-2-Inhibitoren mit Vorsicht angewendet werden (1-3).</p>
Fazit	<p>Das Risiko für eine DKA ist erhöht in Situationen mit vermehrtem Insulinbedarf, wie z. B. bei größeren operativen Eingriffen, niederkalorischen Diäten oder akuten schweren Erkrankungen. Daher wird in diesen Situationen die vorübergehende Pausierung von SGLT-2-Inhibitoren empfohlen. Bei den folgenden Symptomen unter Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren sollte eine Ketoazidose in Betracht gezogen werden: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, starker Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schläfrigkeit. Dies gilt auch, wenn der Blutzucker nicht oder nur mäßig erhöht ist. Ärzte sollten ihre Patienten aufklären, sich bei einer solchen Symptomatik unverzüglich ärztlich vorzustellen.</p>

Tabelle 1: Risikosituationen für DKA unter SGLT-2-Inhibitoren und Maßnahmen, um ihr Auftreten zu verhindern (nach (4))

Risikosituation	Definition
akute Erkrankung (z. B. Infektion, Gastroenteritis, Myokardinfarkt, Schlaganfall)	Pausierung; Einnahme fortsetzen, wenn klinischer Zustand gebessert und Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme normalisiert
bariatrische Chirurgie	Pausierung bei präoperativer Diät; Indikation für SGLT-2-Inhibitor postoperativ reevaluieren
größere operative Eingriffe	Pausierung drei Tage vor Eingriff; Einnahme fortsetzen, wenn klinischer Zustand gebessert und Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme normalisiert
drohende Dehydratation (Vorbereitung zur Koloskopie, exzessives Training)	Pausierung bis Dehydratation behoben
Low-Carb-Diät	Pausierung bis normale Ernährung wieder aufgenommen wird
exzessiver Alkoholkonsum	sofortige Pausierung; Indikation für SGLT-2-Inhibitor zu späterem Zeitpunkt reevaluieren

AVP@baek.de