

# Nichtdiabetische Patienten und SGLT-2-Inhibitor-assoziierte Ketoazidose

## Hintergrund und klinischer Kontext: Klinische Charakteristika der SGLT-2-Inhibitor-assoziierten Ketoazidose bei Nichtdiabetikern – Ergebnisse aus Fallberichten und Pharmakovigilanz-Studien

Sodium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren) reduzieren den Blutzuckerspiegel durch Hemmung der renalen Glukose-Reabsorption im proximalen Tubulus. Ursprünglich für die Behandlung des Diabetes mellitus entwickelt, werden die SGLT-2-Inhibitoren Empagliflozin und Dapagliflozin inzwischen auch für die Behandlung von Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz empfohlen, unabhängig davon, ob es sich um Diabetiker oder Nichtdiabetiker handelt (1-3).

Nebenwirkungen der SGLT-2-Inhibitoren umfassen unter anderem urogenitale Infektionen, Hypovolämie und Ketoazidose (4). Die SGLT-2-Inhibitor-assoziierte Ketoazidose (SIKA) tritt nicht nur in Form einer hyperglykämischen, sondern auch einer euglykämischen/hypoglykämischen Ketoazidose mit oder ohne Ketonurie auf, gekennzeichnet durch einen Blutzucker < 250 mg/dl,  $\beta$ -Hydroxybutyrat > 3 mmol/l, Bikarbonat < 18 mmol/l, pH < 7,3 und einer Anionenlücke > 10 mmol/l (5, 6).

Die Pathogenese von SIKA wird durch Glukosurie und osmotische Diurese erklärt, die zu einem Kohlehydratmangel, einem konsekutiven Anstieg der Glukagon-Insulin-Ratio und verstärkter Ketogenese führt (5, 7). Zusätzlich erhöhen die SGLT-2-Inhibitoren die Reabsorption von Ketonkörpern, indem sie im proximalen Tubulus die Natriumreabsorption vermindern, was zu einer erhöhten Natriumkonzentration im distalen Tubulus und einem daraus resultierenden elektrochemischen Gradienten führt, der die Reabsorption von Acetoacetat and  $\beta$ -Hydroxybutyrat fördert (8). Patienten, die SGLT-2-Inhibitoren einnehmen, können deswegen eine Ketoazidose ohne Ketonurie entwickeln.

Patienten mit euglykämischer oder hypoglykämischer SIKA präsentieren sich typischerweise mit Übelkeit, Erbrechen, allgemeinem Unwohlsein und Müdigkeit (9). Erschwert wird die Diagnose der SIKA durch eine nicht immer nachweisbare Ketonurie und das Fehlen von hohen Blutzuckerwerten (5). Die Therapie von SIKA umfasst die Beendigung der Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren sowie die intravenöse Zufuhr von Flüssigkeit, Insulin und – zumeist – Glukose. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden bis zur Normalisierung von pH-Wert, Anionenlücke und Ketonkörpern im Serum (5).

SGLT-2-Inhibitoren werden weltweit zunehmend auch für die Behandlung nichtdiabetischer Patienten zugelassen und verordnet.

Trotz dieser Entwicklung liegen bislang nur begrenzte Daten zur Inzidenz und Charakteristik der SGLT-2-Inhibitor-assoziierten Ketoazidose (SIKA) bei Nichtdiabetikern vor. Zudem bestehen in der Fachwelt unterschiedliche Einschätzungen hinsichtlich des tatsächlichen Risikos für diese Patientengruppe (10-13).

Ziel dieses Artikels ist es daher, einen Überblick über das Auftreten und die Relevanz von SIKA bei nichtdiabetischen Patienten zu geben und die aktuelle Evidenzlage kritisch zu beleuchten.

Stöllberger, C.

Wilfing, R.

Finsterer, J.

Schneider, B.

## Literatur

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023; 44(37):3627–39. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145(18): e895–e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
- Mark PB, Sarafidis P, Ekart R et al. SGLT2i for evidence-based cardiorenal protection in diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a comprehensive review by EURECA-m and ERBP working groups of ERA. *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38(11):2444–55. doi: 10.1093/ndt/gfad112.
- Lin DS, Lee JK, Chen WJ. Clinical Adverse Events Associated with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A Meta-Analysis Involving 10 Randomized Clinical Trials and 71 553 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106:2133–45. doi: 10.1210/clinem/dgab274.
- Koceva A, Kravos Tramsk NA. From Sweet to Sour: SGLT-2-Inhibitor-Induced Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. *J Pers Med* 2024; 14(7):665. doi: 10.3390/jpm14070665.
- Long B, Lentz S, Koefman A et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: Etiologies, evaluation, and management. *Am J Emerg Med* 2021; 44:157–60. doi: 10.1016/j.ajem.2021.02.015.
- Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2016; 65(5):1190–5. doi: 10.2337/db15-1356.
- Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(8):2849–52. doi: 10.1210/jc.2015-1884.
- Baek HS, Jeong C, Yang Y et al. Diabetic Ketoacidosis as an Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: Real World Insights. *Diabetes Metab J* 2024; 48(6):1169–75. doi: 10.4093/dmj.2024.0036.

## Methoden

Für eine Suche in den Literatur-Datenbanken PubMed and EMBASE im Juni 2025 wurden die folgenden Begriffe verwendet: „SGLT2“ ODER „SGLT2 inhibitors“ ODER „SGLT2i“ ODER „dapagliflozin“ ODER „empagliflozin“ UND „ketoacidosis“ UND „non-diabetic“ ODER „nondiabetic“ ODER „without diabetes“. Randomisierte kontrollierte Studien (RCT), Metaanalysen von RCT, prospektive und retrospektive Kohortenstudien, Fallserien und Fallberichte sowie Pharmakovigilanz-Studien wurden berücksichtigt. Zusätzlich wurde die Literatur der ausgewählten Artikel nach weiteren Hinweisen durchsucht.

## Ergebnisse

### Art und Herkunftsland der Artikel

Wir fanden Fallberichte, Abstracts und RCT, beginnend im Jahr 2021, über SIKA bei Nichtdiabetikern aus Japan (n = 3), Australien (n = 3), USA (n = 3), Frankreich (n = 2) und Italien (n = 1). In einer Studie war das Herkunftsland unbekannt (n = 1) (Tabelle 1) (14-24). Zwei Pharmakovigilanz-Studien, eine aus Europa und eine aus Japan, verglichen Nebenwirkungen von Dapagliflozin oder Empagliflozin zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern (25, 26).

### Fallberichte (Tabelle 1)

Zwölf Patienten (weiblich n = 5, männlich n = 7, Alter 26 bis 83 Jahre) erhielten entweder Dapagliflozin (n = 8) oder Empagliflozin (n = 4) wegen einer Herzinsuffizienz. Ein weiterer Patient (Geschlecht und Alter unbekannt) erhielt Empagliflozin wegen chronischer Niereninsuffizienz (24).

Bei den meisten der 13 Patienten lagen kardiale und extrakardiale Komorbiditäten vor, bei keinem ein Diabetes mellitus. Die Komedikation wurde für acht von 13 Patienten berichtet, drei von ihnen erhielten Glukokortikoide (14, 18).

Aufgetreten ist die SIKA ein bis 24 Wochen nach Beginn der SGLT-2-Inhibitor-Therapie. Die Symptome der SIKA, berichtet für 7 von 13 Patienten, umfassten Krankheitsgefühl (n = 4), Übelkeit (n = 3), Erbrechen (n = 3), Verwirrtheit (n = 2), Dysarthrie (n = 1) und Dyspepsie (n = 1) (16-18, 20, 21, 23).

Eine reduzierte Nahrungsaufnahme oder Nahrungskarenz infolge verschiedener Ursachen waren die häufigsten SIKA-auslösenden Faktoren für sieben Patienten. In fünf weiteren Fällen ist eine SIKA postoperativ oder postinterventionell aufgetreten, in einem Fall wird kein auslösender Faktor berichtet.

Bei zehn von 13 Patienten wurden Blutzuckerwerte angegeben; bei vier von ihnen lagen diese bei  $\leq 70$  mg/dl. In sieben Fällen erfolgte eine Untersuchung des Urins auf Ketonkörper, wobei diese bei zwei Patienten negativ ausfiel (14, 17).

Alle Patienten erholten sich nach intravenöser Gabe von Flüssigkeit, Insulin und Glukose. Die Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren wurde bei zwölf Patienten beendet. Bei einem Patienten trat vier Wochen nach Wiederaufnahme der Empagliflozin-Therapie erneut eine SIKA auf, nachdem der Patient gefastet hatte (21).

- 10 Goldenberg RM. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Increase Risk of Diabetic Ketoacidosis in Adults With Type 2 Diabetes: Should We Be Concerned in People Without Diabetes? *Can J Diabetes* 2022; 46(2):109. doi: 10.1016/j.cjcd.2021.10.001.
- 11 Milder TY, Greenfield JR, Milder DA. Peri-procedural ketoacidosis risk with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use in people without diabetes. *Anaesthesia* 2023; 78(11):1418–9. doi: 10.1111/anae.16068.
- 12 Raven LM, Muir CA, Greenfield JR. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor-induced ketoacidosis is unlikely in patients without diabetes. *Med J Aust* 2023; 219(7):293–4. doi: 10.5694/mja2.52067.
- 13 Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022; 400(10365):1788–801. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
- 14 Cha BM, Davoudi R, DiVita MC et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor-Associated Euglycemic Diabetic Ketoacidosis After Orthotopic Heart Transplant in a Prediabetic Patient: A Case Report. *Transplant Proc* 2021; 53(8):2636–9. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.08.017.
- 15 Seki H, Watanabe H, Yorozu T. Postoperative Ketoacidosis With Hypoglycemia in a Nondiabetic Patient Taking Dapagliflozin for Heart Failure: A Case Report. *A A Pract* 2022; 16(3):e01570. doi: 10.1213/XAA.0000000000001570.
- 16 Iesaka H, Nomoto H, Atsumi T. Alcoholic Ketoacidosis Manifesting With Hypoglycemia Exacerbated by an SGLT2 Inhibitor in a Nondiabetic Patient. *Mayo Clin Proc* 2023; 98(6):947–8. doi: 10.1016/j.mayocp.2023.04.003.
- 17 Hayes AG, Raven LM, Viardot A et al. SGLT2 Inhibitor-Induced Ketoacidosis in a Patient Without Diabetes. *Diabetes Care* 2024; 47(1):e4–e5. doi: 10.2337/dc23-1903.
- 18 Umaphysivam MM CJ, Stranks SN, Jesudason D. Euglycemic Ketoacidosis in Two Patients Without Diabetes After Introduction of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Diabetes Care* 2024; 1;47(1):140–3. doi: 10.2337/dc23-1163.
- 19 Ruste M, Schweizer R, Groisne L et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in non-diabetic patients: is there a perioperative risk of euglycaemic ketoacidosis. *Br J Anaesth* 2024; 132(2):435–6. doi: 10.1016/j.bja.2023.11.015.
- 20 Miyazaki M, Nakano M, Takahashi H et al. Euglycemic Ketoacidosis in a Patient without Diabetes Taking Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Heart Failure. *Am J Case Rep* 2024; 25:e943945. doi: 10.12659/AJCR.943945.

**Tabelle 1: Fallberichte von SGLT-2-Inhibitor-assoziiierter Ketoazidose bei nichtdiabetischen Patienten (chronologisch geordnet nach dem Jahr der Publikation)**

Autor Jahr	Alter/ Geschlecht	SGLT-2-Inhibitor, seit	HbA <sub>1c</sub> [%]	Ketoazidose diagnostiziert durch	Komorbiditäten	Auslösende Faktoren	Komedikation
Cha et al. 2021 (14)	55/m	Dap, 2 Wochen	6,0	pH: 7,26 Bikarbonat: 16 mmol/l Anionenlücke: 28 mmol/l pCO <sub>2</sub> : 41 mmHg Glukose: 173 mg/dl β-Hydroxybutyrat: ≤ 3 mg/dl* Urinketon: negativ	HFrEF, nichtischämische Kardiomyopathie, Vhf, <i>Trypanosoma cruzi</i> -Infektion	Nahrungskarenz vor Herztransplantation, Operationsstress, intravenöse Steroide	Ceftriaxon, Vancomycin, Methylprednisolon, Mycophenolat, Mofetil, Tacrolimus, Epinephrin, Milrinone
Seki et al. 2022 (15)	83/w	Dap, 7 Wochen	5,4	pH: 7,27 Bikarbonat: 16 mmol/l Anionenlücke: 14 mmol/l pCO <sub>2</sub> : 36,3 mmHg Glukose: 52 mg/dl β-Hydroxybutyrat: NB Urinketon: 4+	HFrEF, MKE, SM, Vhf, AS, KHK, CKD, zerebraler Insult, rheumatoide Arthritis, idiopathische Pneumonitis	Diarrhoe, 24 Stunden Nahrungskarenz vor TAVR, interventioneller Stress	Warfarin, Acetylsalicylsäure, Candesartan, Propafenon, Spironolacton
Iesaka et al. 2023 (16)	35/m	Dap, 12 Wochen	NB	pH: 7,2 Bikarbonat: 14 mmol/l Anionenlücke: 24 mmol/l pCO <sub>2</sub> : 38,4 mmHg Glukose: 56 mg/dl β-Hydroxybutyrat: 80 mg/dl Urinketon: 4+	HFrEF, Alkoholabhängigkeit	Nahrungskarenz, Unterernährung, reichlich alkoholische Getränke, Erbrechen	NB
EMPA-KIDNEY, 2023 (24)	n=1/NB	Emp, NB	NB	NB	CKD	fehlende Nahrungsaufnahme wegen schwerer Krankheit	NB
Sun et al. 2023 (22)	37/m	Dap, NB	NB	Anionenlücke, metabolische Azidose mit normalem Laktat und Glukose, erhöhtes β-Hydroxybutyrat	HFrEF, Duchenne-Muskeldystrophie, respiratorische Insuffizienz	Nahrungskarenz vor laparoskopischer Cholezystektomie, Operationsstress	NB
Hayes et al. 2024 (17)	78/w	Emp, 3 Wochen	4,5	pH: 7,19 Bikarbonat: 10 mmol/l Anionenlücke: NB pCO <sub>2</sub> : 30 mmHg Glukose: 41 mg/dl β-Hydroxybutyrat: 42 mg/dl Urinketon: negativ	HFrEF	Erbrechen, Infekt	Bisoprolol, Sacubitril/Valsartan
Umapathysivam et al. 2024 (18)	28/m	Dap, 20 Wochen	5,2	pH: 7,14 Bikarbonat: 9 mmol/l Anionenlücke: 25 mmol/l pCO <sub>2</sub> : NB Glukose: 70 mg/dl β-Hydroxybutyrat: NB Urinketon: NB	HFrEF, Duchenne-Muskeldystrophie	Gastritis, Erbrechen, reduzierte Nahrungsaufnahme	Bisoprolol, Sacubitril/Valsartan, Spironolacton, Prednisolon

**Tabelle 1 (Fortsetzung): Fallberichte von SGLT-2-Inhibitor-assoziiierter Ketoazidose bei nichtdiabetischen Patienten (chronologisch geordnet nach dem Jahr der Publikation)**

Autor Jahr	Alter/ Geschlecht	SGLT-2-Inhibitor, seit	HbA <sub>1c</sub> [%]	Ketoazidose diagnostiziert durch	Komorbiditäten	Auslösende Faktoren	Komedikation
Umaphathysivam et al. 2024 (18)	62/w	Emp, 6 Wochen	6,2	pH: 6,99 Bikarbonat: 6 mmol/l Anionenlücke: 29 mmol/l pCO <sub>2</sub> : 26 mm Hg Glukose: 77 mg/dl β-Hydroxybutyrat: 17 mg/dl Urinketon: NB	HFrEF, systemischer Lupus erythematosus, chronisch obstruktive Atemwegserkrankung	Diarrhöe, reduzierte Nahrungsaufnahme	Nebivolol, Sacubitril/Valsartan, Rosuvastatin, Hydroxychloroquin, Prednisolon
Ruste et al. 2024 (19)	74/w	Dap, 1 Woche	6,1	pH: 7,45 Bikarbonat: 12 mmol/l Anionenlücke: NB pCO <sub>2</sub> : 18 mm Hg Glukose: 118 mg/dl β-Hydroxybutyrat: 47 mg/dl Urinketon: NB	HFrEF	Nahrungskarenz vor Ablation einer ventrikulären Tachykardie, postinterventionell geringe Nahrungsaufnahme	NB
Ruste et al. 2024 (19)	64/m	Dap, einige Wochen	5,1	pH: 7,37 Bikarbonat: 15 mmol/l Anionenlücke: 14 mmol/l pCO <sub>2</sub> : 29 mm Hg Glukose: 124 mg/dl β-Hydroxybutyrat: 19 mg/dl Urinketon: NB	HFrEF, KHK	Nahrungskarenz vor Ablation einer ventrikulären Tachykardie	NB
Miyazaki et al. 2024 (20)	83/w	Dap, 24 Wochen	5,9	pH: 7,33 Bikarbonat: 14 mmol/l Anionenlücke: 21 mmol/l pCO <sub>2</sub> : 28 mmHg Glukose: 124 mg/dl β-Hydroxybutyrat: 54 mg/dl Urinketon: 4+	HFrEF	geringe Nahrungsaufnahme, Anorexie nach Knochenfrakturen	Diuretika, „andere kardiale Medikamente“
Trapanese et al. 2024 (21)	26/m	Emp, 2 Wochen	5,6	pH: 7,3 Bikarbonat: 19 mmol/l Anionenlücke: 19 mmol/l pCO <sub>2</sub> : 33 mmHg Glukose: 98 mg/dl β-Hydroxybutyrat: 33 mg/dl Urinketon: 40 mg/dl	HFrEF, KHK, Leberfibrose, Morbus Kawasaki, Obesitas (BMI 59)	geringe Nahrungsaufnahme infolge Dyspepsie	Bisoprolol, Sacubitril/Valsartan, Eplerenon
Bejjani et al. 2024 (23)	52/m	Emp, NB	NB	Ketonurie	HFrEF, nichtischämische Kardiomyopathie	NB	Diuretika, weitere Medikation NB

<sup>†</sup> abgenommen > 10 Stunden nach Beginn einer Insulininfusion

AS = Aortenklappenstenose

BMI = Body-Mass-Index

CKD = chronische Nierenerkrankung

Dap = Dapagliflozin

Emp = Empagliflozin

HFrEF = Herzinsuffizienz infolge reduzierter Auswurfraction

KHK = koronare Herzerkrankung

MKE = Mitralklappenersatz

m = männlich

NB = nicht berichtet

SGLT-2-Inhibitor = Sodium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitor

SM = Schrittmacher

TAVR = Transkatheter-Aortenklappenersatz

Vhf = Vorhofflimmern

w = weiblich

## Pharmakovigilanz-Studien

Eine Studie verwendete Daten von „EudraVigilance“, einer Datenbank der European Medicines Agency. Die dort gemeldeten Fälle im Zusammenhang mit Empagliflozin und Dapagliflozin wurden im Hinblick auf Vorhandensein von Diabetes und/oder Herzinsuffizienz von Januar 2021 bis Dezember 2023 untersucht (25). In dieser Datenbank wurde über eine SIKA bei 102 Nichtdiabetikern berichtet, die entweder Empagliflozin oder Dapagliflozin wegen Herzinsuffizienz erhalten hatten (25).

Eine weitere Pharmakovigilanz-Datenbank aus Japan berichtet über eine SIKA bei 17 Nichtdiabetikern, die entweder Empagliflozin oder Dapagliflozin wegen Herzinsuffizienz erhalten hatten (26).

## Diskussion

Fallberichte und Pharmakovigilanz-Studien zeigen, dass eine SIKA auch bei Nichtdiabetikern auftreten kann, entgegen den Erwartungen mancher Autoren (10). Derzeit sind in der Literatur 132 Fälle von SIKA bei Nichtdiabetikern beschrieben, die Häufigkeit einer SIKA unter Nichtdiabetikern ist allerdings unklar. Eine Metaanalyse von 13 RCT fand lediglich einen Fall von SIKA bei Nichtdiabetikern, die SGLT-2-Inhibitoren während 30.000 Patientenjahren erhielten (13, 24). Diese Daten lassen vermuten, dass die Inzidenz der SIKA bei Nichtdiabetikern niedrig sein dürfte.

Höchstwahrscheinlich ist die SIKA bei Nichtdiabetikern unterdiagnostiziert, denn sie kann sich als euglykämische Ketoazidose manifestieren, die schwieriger zu diagnostizieren ist als die diabetische Ketoazidose (5, 6). Wenn eine Ketoazidose in Erwägung gezogen wird, verlässt man sich eher auf den Nachweis von Keton im Harn als auf die Bestimmung von Ketonkörpern im Serum wie  $\beta$ -Hydroxybutyrat. Die SGLT-2-Inhibitor-bedingte Verminderung der Ausscheidung von Ketonkörpern im Harn kann daher die Diagnose und Therapie einer SIKA erschweren (8). Auch in den Fallberichten hatten zwei Patienten mit einer SIKA Harnbefunde, die negativ für Ketonkörper waren (Tabelle 1) (14, 17).

Die Zulassung für nichtdiabetische Patienten erfolgte erst seit 2020 für Dapagliflozin und 2021 für Empagliflozin. Deswegen sind im klinischen Alltag die Erfahrungen mit SGLT-2-Inhibitoren und das Bewusstsein über ihre Nebenwirkungen noch limitiert (11).

Die Erkennung von SIKA bei Nichtdiabetikern wird zusätzlich durch die Terminologie erschwert. Der Begriff „diabetische Ketoazidose“, wie er in Studien verwendet wurde, um eine Nebenwirkung von SGLT-2-Inhibitoren zu beschreiben und wie er in der Produktinformation aufgeführt ist, legt nahe, dass diese Nebenwirkung nur bei Patienten mit Diabetes mellitus vorkommt. Eine geeignete und konsistente Terminologie, die diesen Irrtum vermeidet, würde die Forschung erleichtern, das Bewusstsein für diese Nebenwirkung stärken und die Pharmakovigilanz begünstigen (27).

Die Patienten litten unter verschiedenen Komorbiditäten, was unter herzinsuffizienten Patienten häufig der Fall ist (1, 2). Derzeit ist unbekannt, ob und welche Komorbiditäten bei Nichtdiabetikern Risikofaktoren für eine SIKA darstellen. Auffällig ist, dass zwei der 13 Patienten unter einer Duchenne-Muskeldystrophie litten (28). Es gibt Hinweise, dass Patienten mit einer Duchenne-Muskeldystrophie häufiger zu Ketoazidosen neigen als Patienten ohne diese Muskelerkrankung (29).

- 21 Trapanese V, Maruca F, Natale MR et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor-associated non-diabetic ketoacidosis: a case report. *Ital J Med [Internet]* 2024; 18(2). doi: 10.4081/ijtm.2024.1716. Verfügbar unter: <https://www.italjmed.org/ijm/article/view/1716>.
- 22 Sun H, Paul J, Miller L. [228] Postoperative euglycemic ketoacidosis in the setting of SGLT-2 inhibitor use for heart failure. *Crit Care Med* 2023; 51(1):98.
- 23 Bejjani A, Barnes A, Skowronski J et al. Pulmonary artery monitoring device detects empagliflozin-induced ketoacidosis in a non-diabetic patient. *JACC* 2024;83(13\_Supplement): 2800.
- 24 EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Agrawal N et al. Long-Term Effects of Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2025; 392(8):777–87. doi: 10.1056/NEJMoa2409183.
- 25 Mascolo A, Zinzi A, Gaio M, et al. Safety of dapagliflozin and empagliflozin in cases with diabetes mellitus or/and heart failure: a retrospective pharmacovigilance study conducted on the eudravigilance database. *Pharmacol Rep.* 2025; 77(1):274–86. doi: 10.1007/s43440-024-00668-4.
- 26 Sakamoto T, Miyamoto H, Hashizume J et al. Differences in the Adverse Event Profiles of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors used in Patients with Diabetes Mellitus and Heart Failure: An Analysis Using the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *Clin Drug Investig* 2024; 44(10):761–71. doi: 10.1007/s40261-024-01394-8.
- 27 Milder TY, Milder DA, Greenfield JR et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor-Associated "Ketoacidosis" Versus "Diabetic Ketoacidosis": The Importance of Accurate Terminology. *Drug Saf* 2023; 46(12):1303–5. doi: 10.1007/s40264-023-01358-5.
- 28 Landfeldt E, Alemán A, Abner S, et al. Predictors of cardiac disease in duchenne muscular dystrophy: a systematic review and evidence grading. *Orphanet J Rare Dis* 2024; 19(1):359. doi: 10.1186/s13023-024-03372-x.
- 29 Doris TE, Bowron A, Armstrong A, et al. Ketoacidosis in Duchenne muscular dystrophy: A report on 4 cases. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(8):665–70. doi: 10.1016/j.nmd.2018.06.003.

Alle Patienten, die in den Fallberichten präsentiert wurden, hatten eine Komedikation. Medikamente, die den Kohlehydratmetabolismus beeinflussen (z. B. Glukokortikoide, Thiazide, Sympathomimetika wie Dobutamin und Terbutalin, sowie antipsychotische oder antineoplastische Medikamente) können die Entstehung einer Ketoazidose begünstigen (30, 31). Drei Patienten standen unter einer Medikation mit Glukokortikoiden (14, 18). Die Rolle von Glukokortikoiden in der Entwicklung von SIKA wird derzeit diskutiert und – hoffentlich – weiter erforscht (32, 33).

SIKA-auslösende Ereignisse bei Diabetikern umfassen Infektionen, körperliche Belastungen, Stress durch Operationen, verminderte Nahrungsaufnahme, prolongiertes Fasten, Anorexie, heftiges Erbrechen, Dehydrierung, Gastroparese, Versagen einer Insulinpumpe, akute Pankreatitis, chirurgische Eingriffe – insbesondere bariatrische Chirurgie –, Alkoholismus, ketogene Diät, Glykogenspeichererkrankungen, chronische Lebererkrankungen, neu diagnostizierten Diabetes mellitus und Schwangerschaft (5, 9). Die auslösenden Faktoren bei Nichtdiabetikern dürften ähnlich sein, ebenso wie die Symptome (9).

Zur Vermeidung von SIKA bei Diabetikern werden Maßnahmen empfohlen wie „sick day rules“, ein Pausieren von SGLT-2-Inhibitoren drei Tage präoperativ, eine Vermeidung von Dehydrierung sowie ein postoperatives Monitoring von Blutzucker und Ketonkörpern im Serum (6, 11, 34). Basierend auf dem gegenwärtigen Wissen sollten diese Maßnahmen auch bei Nichtdiabetikern mit SGLT-2-Inhibitor-Therapie angewandt werden. Jeder Patient, dem ein SGLT-2-Inhibitor verordnet wird, sollte instruiert werden, dieses Medikament zu pausieren, wenn die Nahrungsaufnahme eingeschränkt ist, unabhängig vom Vorhandensein eines Diabetes mellitus (26). Die Sinnhaftigkeit dieser Strategie zur Prävention von SIKA wurde allerdings noch nie in einer prospektiven randomisierten Studie untersucht, weder bei Diabetikern noch bei Nichtdiabetikern (35).

Angesichts der zunehmenden Verschreibungshäufigkeit von SGLT-2-Inhibitoren gibt es einen großen und dringenden Bedarf an Studien, um Risikofaktoren zu identifizieren und Präventionsstrategien gegen eine SIKA, sowohl für Diabetiker als auch für Nichtdiabetiker, zu entwickeln.

## Zusammenfassung

Eine SGLT-2-Inhibitor-assoziierte Ketoazidose (SIKA) kann auch in euglykämischer Form und ohne Ketonurie auftreten. Empagliflozin und Dapagliflozin, häufig verordnete SGLT-2-Inhibitoren, werden inzwischen auch für die Therapie nichtdiabetischer Patienten mit Herzinsuffizienz oder chronischer Niereninsuffizienz empfohlen. Ob SIKA auch bei Nichtdiabetikern auftritt, wird kontrovers beurteilt. Ziel der Studie war es, einen Überblick über die Literatur zu SIKA bei Nichtdiabetikern zu geben. In medizinischen Datenbanken wurde nach randomisierten Studien, Kohortenstudien, Fallserien, Fallberichten und Pharmakovigilanz-Studien gesucht.

Es fanden sich Fallberichte über SIKA von zwölf Herzinsuffizienzpatienten, die Dapagliflozin (n = 8) oder Empagliflozin (n = 4) erhielten und einem Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, der Empagliflozin erhielt. Die SIKA trat eine bis 24 Wochen nach Beginn einer Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren auf. Die Patienten klagten über allgemeines Krankheitsgefühl, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Dysarthrie und Dyspepsie. Auslösende Faktoren waren mangelnde Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr oder perioperativer/postin-

- 30 Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism* 2016; 65(4):507–21. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.007.
- 31 Chen J, Hou X, Yang Y et al. Immune checkpoint inhibitors-induced diabetes mellitus (review). *Endocrine* 2024; 86(2):451–8. doi: 10.1007/s12020-024-03942-w.
- 32 Nakasone Y, Yamashita K, Aizawa T. Comment on Umaphysivam et al. Euglycemic Ketoacidosis in Two Patients Without Diabetes After Introduction of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Diabetes Care* 2024; 47:140-143. *Diabetes Care* 2024; 47(4):e34. doi: 10.2337/dc23-2473.
- 33 Foussard N, Larroumet A, Barbet-Massin MA, et al. Comment on Umaphysivam et al. Euglycemic Ketoacidosis in Two Patients Without Diabetes After Introduction of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Diabetes Care* 2024; 47:140-143. *Diabetes Care* 2024;47(4):e35. doi: 10.2337/dc24-0094.
- 34 Stewart PA, Nestor CC, Clancy C et al. The peri-operative implications of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a narrative review. *Anaesthesia* 2025; 80(1):85–94. doi: 10.1111/anae.16461.
- 35 Khunti K, Aroda VR, Bhatt DL et al. Re-examining the widespread policy of stopping sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors during acute illness: A perspective based on the updated evidence. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24(11): 2071–80. doi: 10.1111/dom.14805.

terventioneller Stress. Zwei von sieben Patienten, deren Harn untersucht wurde, zeigten keine Ketonurie. Pharmakovigilanz-Studien, eine aus Europa and eine aus Japan, berichteten über eine SIKa bei 119 nichtdiabetischen Herzinsuffizienzpatienten, die mit Dapagliflozin oder Empagliflozin behandelt wurden.

Eine SIKa sollte als Differenzialdiagnose auch bei nichtdiabetischen Patienten und fehlender Ketonurie in Erwägung gezogen werden. Präventivmaßnahmen, wie sie für diabetische Patienten entwickelt wurden – „sick day rules“, Pausieren von SGLT-2-Inhibitoren drei Tage vor geplanten chirurgischen Eingriffen und postoperatives/postinterventionelles Beobachten von Glukose und Ketonkörpern im Serum sollten auch bei Nichtdiabetikern Anwendung finden.

#### **Interessenkonflikte**

Die Autorinnen und die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. Claudia Stöllberger

Dr. Raphael Wilfing

Dr. med. Dr. phil. Josef Finsterer

Dr. med. Birke Schneider