

Diabetische Ketoazidose unter Empagliflozin

Dr. med. Florian Pfefferkorn^a, Dr. med. Gianmarco M. Balestra^b, Dr. med. Matthias Hepprich^c,
PD Dr. med. Matthias Betz^c, Prof. Dr. med. Dr. pharm. Stephan Krähenbühl^{a,d}, Dr. Alexandra E. Rätz Bravo^{a,d},
PD Dr. med. Anne Leuppi-Taegtmeyer^{a,d}

Universitätsspital Basel

^a Klinische Pharmakologie & Toxikologie; ^b Medizinische Intensivstation; ^c Endokrinologie, Diabetes & Metabolismus;

^d Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Basel

Folgen der UAW:	Hospitalisation und Überwachung auf medizinischer Intensivstation
Verlauf:	Ohne Schaden erholt
Kausalitätsbeurteilung:	Klinisch: wahrscheinlich; WHO-Kriterien: möglich

Der klinische Fall

Bei der 48-jährigen Patientin wurde 14 Tage vor Hospitalisation aufgrund rezidivierender Hypoglykämien bei Diabetes mellitus (2008 als Typ II diagnostiziert) die Insulindosis von Insulin de-gludec von 20 IE auf 4 IE reduziert. Zurückgeführt wurde der geringere Insulinbedarf auf eine Ernährungsumstellung (verminderte Kalorienzufuhr, Kohlenhydratreduktion). Die Einnahme des Natrium/Glukose-Cotransporter-2(SGLT2)-Inhibitors Empagliflozin in einer Dosierung von 10 mg/Tag wie auch die bedarfsweise Verabreichung von Insulin aspart wurden unverändert fortgesetzt. An weiteren Erkrankungen bestand eine stabile koronare 3-Gefäss-Erkrankung unter Azetylsalizylsäure 100 mg/Tag, Can-desartan 4 mg /Tag und Rosuvastatin 20 mg/Tag. Aufgrund progredienter Allgemeinzustandsverschlechterung nach Reduktion des Basalinsulins mit abdominalen Beschwerden (Oberbauchschmerzen, therapieresistente Obstipation, Übelkeit, Inappetenz) stellte sich die Patientin auf der Notfallstation vor. Hier wurde eine schwere Ketoazidose (pH 6,97, Anionenlücke 25 mmol/l) mit positiven Ketonkörpern im Urin bei nur moderat erhöhten Blutzuckerwerten (Glukose 14,6 mmol/l) diagnostiziert. Des Weiteren wurde eine prärenal bedingte akute Niereninsuffizienz (eGFR 56 ml/min/1,7 m², Kalium 4,1 mmol/l) als Folge der Dehydratation festgestellt. Im Status präsentierte sich eine hypertone, tachypnoische und agitierte, aber ansonsten neurologisch unauffällige Patientin. Abdominell liessen sich lebhaft und eher hochgestellte Darmgeräusche dokumentieren. Initial wurde nach Pausierung von Empagliflozin auf der Notfallstation eine Hydrierung mit 0,9% NaCl sowie

Infusion von Glukose/Insulin eingeleitet und die Patientin infolge fehlender metabolischer Verbesserung auf die medizinische Intensivpflegestation verlegt.

Die akut lebensbedrohliche metabolische Azidose (HCO₃⁻ bis 2 mmol/l) mit ausgeschöpfter respiratorischer Kompensation (PaCO₂ bis 1 kPa) erforderte neben einer vorübergehenden Gabe von Natriumbikarbonat die Substitution von Insulin (max. 15 IE/h + Boli) und Glukose via Perfusor bis zur Normalisierung der Ketonkörper im Urin. Des Weiteren mussten aufgrund Elektrolytentgleisungen grössere Mengen von Kalium, Magnesium und Phosphat substituiert werden. Ceftriaxon wurde als empirische antibiotische Therapie gegeben, da viele Ketoazidosen von bakteriellen Infekten ausgelöst werden.

Nach eineinhalb Tagen normalisierten sich die Ketonkörper im Urin und die empirische antibiotische Therapie mit Ceftriaxon wurde aufgrund fehlender Hinweise für ein infektiöses Geschehen gestoppt. Es wurde ein Basis-Bolus-Insulinschema reetabliert und die Therapie mit dem SGLT2-Inhibitor dauerhaft abgesetzt.

Klinische Beurteilung

Gemäss der Schweizer Fachinformation [1] und in den letzten Jahren erschienenen Publikationen [2–5] wurden nach der Markteinführung von Empagliflozin (in der Schweiz November 2014) und anderen SGLT2-Hemmern über Einzelfälle einer diabetischen Ketoazidose (DKA) bei mit diesen Medikamenten behandelten Patienten berichtet. Der Verlauf ist oft schwerwiegend, zum Teil mit tödlichem Ausgang. Wie im vorliegenden Fall ist eine wesentliche Besonderheit die Präsentation eu- bis nur moderat hyperglykämischer Werte aufgrund der glukosurischen Wirkung der SGLT2-Inhibitoren [3, 5]. Dieser Umstand begünstigt eine verzögerte Erkennung und Unterschätzung der Schwere der DKA durch Patienten wie auch Ärzte [6]. Die DKA sind bei mit SGLT2-Inhibitoren behandelten Patienten sowohl bei Typ-I- wie bei Typ-II-Diabetes-



Florian Pfefferkorn

patienten beschrieben worden [2, 3, 5]. Bei Diabetespatienten liegt pathophysiologisch als Ursache für die DKA ein relativer Insulinmangel zugrunde. Insulinmangel führt zu einer verminderten zellulären Glukoseaufnahme und intrazellulärer Glukoseutilisation sowie zu einer vermehrten Lipolyse. Die vermehrt zirkulierenden Fettsäuren werden unter anderem durch die Leber aufgenommen und abgebaut, was die gesteigerte Ketogenese erklärt. Insulin hemmt indirekt die hepatische Carnitinpalmitoyltransferase 1 (CPT1), die für den Abbau von Fettsäuren geschwindigkeitsbestimmend ist [7]. Bei tiefen Insulinspiegeln werden in der Leber deshalb Fettsäuren vorwiegend via β -Oxidation zu Ketonkörpern und nicht zu Triglyzeriden verstoffwechselt. Zudem scheinen SGLT2-Inhibitoren die pankreatische Glukagonausschüttung zu erhöhen, was via Glykogenolyse und Glukoneogenese die Hyperglykämie fördert und die Ketogenese stimuliert [8]. Schliesslich wird postuliert, dass die unter SGLT2-Inhibitoren vermehrt im Urin ausgeschiedene Glukose indirekt die renal tubuläre Rückresorption von Ketonkörpern stimuliert, was zur Ketoazidose beiträgt [8, 9]. Bei Patienten mit einer Ketoazidose unter SGLT2-Inhi-

bitoren gilt deshalb das Monitoring der Ketonkörper im Plasma als zuverlässiger verglichen mit demjenigen im Urin [9].

Bei Typ-II-Diabetespatienten unter SGLT2-Hemmern spielen sowohl der relative Insulinmangel als auch die Stimulation der Glukagonausschüttung durch die pankreatischen α -Zellen und die vermehrte tubuläre Rückresorption von Ketonkörpern eine Rolle in der Entstehung einer DKA. Interessant ist das relativ häufige Auftreten von DKA bei Patienten mit einem «latent autoimmune diabetes of the adulthood» (LADA), die oft als Typ-II-Diabetespatienten diagnostiziert und behandelt werden [3, 5]. Es handelt sich um Patienten, bei denen der Diabetes meist abrupt vor dem 50. Lebensjahr auftritt und die einen Body-Mass-Index $<25 \text{ kg/m}^2$ und eine persönliche oder Familienanamnese für Autoimmunkrankheiten aufweisen. Solche Patienten sollten ebenso wie Typ-I-Diabetespatienten nicht mit einem SGLT2-Inhibitor behandelt werden.

Laut Goldenberg et al. [5] können folgende Triggerfaktoren zu einer DKA unter SGLT2-Inhibitoren führen: Insulinmangel (z.B. durch Dosisreduktion), schwere akute Krankheiten (z.B. Infektionen, chirurgische Eingriffe, Myokardinfarkt, Thyreotoxikose, abdominale Prozesse) wie auch Dehydratation, verminderte Zufuhr von Kohlenhydraten, exzessives Training oder Alkoholexzesse. Bei der Patientin im vorliegenden Fall lassen sich veränderte Ernährungsgewohnheiten im Sinne eines Fastens (verminderte Kalorienzufuhr und Kohlenhydratreduktion), das per se eine Ketogenese begünstigt, sowie eine Reduktion des Basalinsulins als Triggerfaktoren identifizieren. Die unverändert fortgeführte Einnahme des SGLT2-Inhibitors Empagliflozin erklärt den nur moderat erhöhten Blutzuckerspiegel aufgrund der Glukosurie und die hierdurch bedingte Dehydratation.

Therapeutische Konsequenzen

Aus den Besonderheiten der SGLT2-Inhibitor-assoziierten DKA leitet sich die Notwendigkeit ab, die DKA-Behandlungsalgorithmen anzupassen (Abb. 1) [10]. Zwei Punkte sind dabei hervorzuheben:

1. Die euglykämien respektive moderat erhöhten Blutzuckerwerte verleiten zur Reduktion der gemäss Algorithmus angezeigten Insulindosis, wie von anderen Autoren schon empfohlen [11]. Die pathophysiologischen Überlegungen wie auch die klinische Erfahrung widersprechen diesem Vorgehen. Wir schlagen vor, die empfohlene Insulinbolusdosis (0,15 IE/kg i.v.) beizubehalten, die Erhaltungsdosis eventuell in den ersten 3–6 Stunden sogar zu steigern (von 0,1 auf 0,15 IE/kg/h i.v.) und 24 Stunden

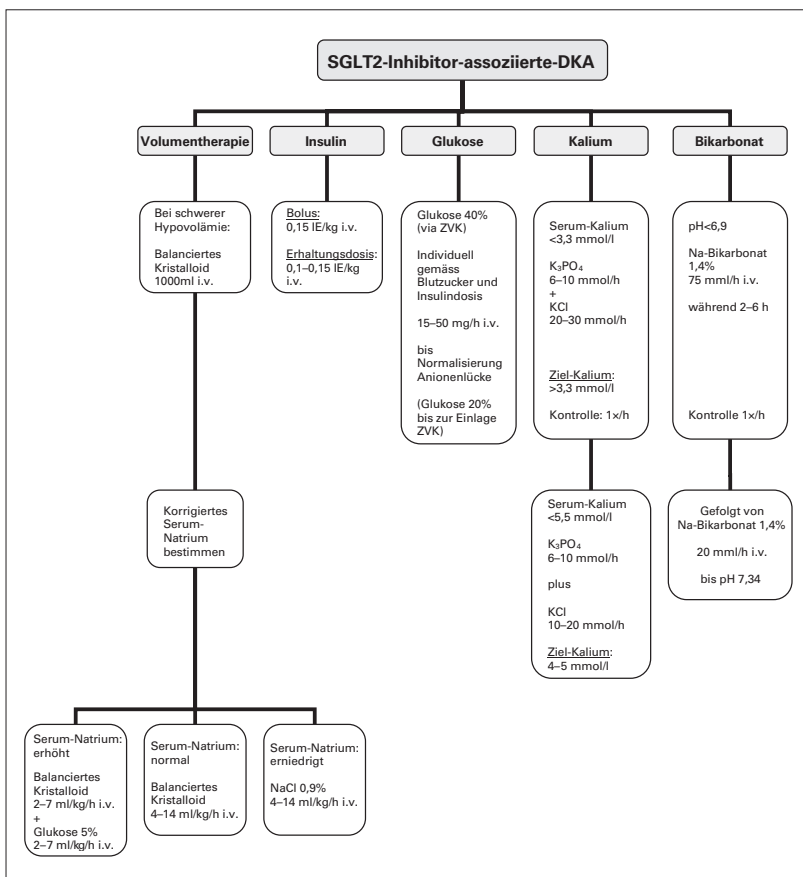


Abbildung 1: Therapie-Algorithmus bei SGLT2-Inhibitor-assoziiierter diabetischer Ketoazidose (DKA). SGLT2: Natrium/Glukose-Cotransporter-2; ZVK: Zentralvenenkatheter.

lang auf eine Blutzuckerreduktion zu verzichten. Dieses Vorgehen impliziert eine sofortige Supplementierung von Glukose, idealerweise in Form von Glukose 40% via Zentralvenenkatheter. Die Dosis muss individuell dem Ausgangsblutzucker angepasst werden und beträgt zwischen 15 und 50 g/h.

2. Zur Behandlung der ausgeprägten, meist unmittelbar lebensbedrohlichen metabolischen Azidose ist eine sofortige Bikarbonatgabe unumgänglich. Dabei ist der «Pufferungsreserve» des Patienten Beachtung zu schenken. Bei ausgeschöpfter ventilatorischer Kapazität, ausgedrückt als massive Senkung des P_aCO_2 oder muskuläre/pulmonale Insuffizienz (z.B. COPD), und stark erniedrigtem Bikarbonat Spiegel ist eine unverzügliche und aggressive Korrektur anzustreben. Die empfohlene Bikarbonatgabe (50 mmol/h) über zwei Stunden ist in dieser Situation etwas knapp bemessen und die zweistündliche Blutgasanalyse ungenügend. Wir schlagen daher vor, Natriumbikarbonat 1,4% in einer 1,5-fachen Dosis (75 mmol/h) in den ersten 2–6 Stunden gefolgt von einer Dauersubstitution (20 mmol/h) bis zur metabolischen Stabilisierung zu verabreichen. Entgegen der Guideline präferieren wir eine separate Substitution von Kalium und Phosphat mittels separater Perfusoren (KCl oder K_3PO_4) und nicht als Beimischung in das Bikarbonat. Die Volumentherapie erfolgt mit balancierten Kristalloidlösungen und nicht mit NaCl 0,9%, da dieses bei den benötigten Dosen zuverlässig zu einer hyperchlorämischen Azidose führt und somit die metabolische Azidose zusätzlich verschlechtert. Die metabolische Korrektur mit Natriumbikarbonat darf jedoch nicht die intensivste Behandlung mit Insulin/Glukose-Infusion zur eigentlichen Ursachenbekämpfung (Ketogenese) vernachlässigen.

Kausalitätsbeurteilung

Das Ereignis wurde als schwerwiegende und damit meldepflichtige unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) via eines der sechs Regionalen Pharmacovigilance-Zentren in der Schweiz anonymisiert an die Arzneimittel-

behörde Swissmedic weitergeleitet. Aus klinischer Sicht stufen wir die Konstellation von veränderten Ernährungsgewohnheiten (Kalorien- und Kohlenhydratreduktion), Dosisreduktion des Insulins und unverändert fortgesetzter SGLT2-Hemmer-Therapie als wahrscheinliche Auslöser der DKA ein. Empagliflozin hat wahrscheinlich zur Entstehung der Ketoazidose beigetragen. Da andere Faktoren postuliert werden können (Reduktion der Insulindosis, verminderte Nahrungszufuhr) beurteilen wir die Kausalität nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation WHO [12] formal als möglich. Dies gilt auch für die Hypovolämie mit prärenal Niereninsuffizienz, die durch die Glukosurie erklärt werden kann. Die Glukosurie wurde durch die Einnahme des SGLT2-Hemmers verstärkt. Empagliflozin hat deshalb wahrscheinlich zur Hypovolämie/ prärenale Niereninsuffizienz beigetragen.

Schlussfolgerungen

DKA unter SGLT2-Inhibitoren sind lebensgefährliche UAW, die präferentiell bei Patienten mit Typ I Diabetes und bei Patienten mit LADA, aber auch bei solchen mit Typ-II-Diabetes vorkommen. Wichtigster präzipitierender Faktor ist in den meisten Fällen eine Insulinreduktion. Die Präsentation ist oft unüblich, weil infolge der glukosurischen Wirkung der SGLT2-Inhibitoren die Blutzuckerspiegel <15 mmol/l betragen. Da DKA bei Typ-I-Diabetespatienten und Patienten mit LADA häufiger vorkommen als bei Typ-II-Diabetespatienten, sollten erstere ausserhalb von Studien nicht mit SGLT2-Inhibitoren behandelt werden.

Disclosure statement

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

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2019.08247>.

Zusätzliche Informationen zu Daten aus der WHO-Datenbank Vigibase sowie eine Tabelle zu Einzelfallmeldungen an die WHO und an Swissmedic zu diabetischer Ketoazidose unter SGLT2-Inhibitoren finden Sie im Online-Appendix unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2019.08247>.

Korrespondenz:
PD Dr. med.
Anne Leuppi-Taegtmeyer
Klinische Pharmakologie
und Toxikologie
Universitätsspital
CH-4031 Basel
[Anne.Leuppi-Taegtmeyer\[at\]usb.ch](mailto:Anne.Leuppi-Taegtmeyer[at]usb.ch)