

## Metabolische Azidose

# Schwere alkoholische Ketoazidose mit ausgeprägter Laktatämie

Angela Meyer<sup>a</sup>, dipl. Ärztin; Dr. med. Cyrill Baumann<sup>b</sup>; Dr. med. Bernd Yuen<sup>b</sup>

Spital Bülach, Bülach: <sup>a</sup> Klinik für Innere Medizin; <sup>b</sup> Interdisziplinäre Intensivstation

## Hintergrund

Die alkoholische Ketoazidose (AKA) ist eine wenig bekannte Ursache einer metabolischen Azidose. Typischerweise tritt die AKA bei unterernährten Patientinnen und Patienten mit chronischem Alkoholkonsum und kürzlich zurückliegendem Alkoholexzess auf. Aufgrund von abdominalen Beschwerden wird der Alkoholkonsum gestoppt oder verringert. Bei Präsentation bestehen Bauchschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen, begleitet von Tachykardie, Tachypnoe und Hypotonie. Dehydratation, leere Glykogenspeicher, hoher Redoxstatus und die Freisetzung von Stresshormonen führen zur charakteristischen Anionen-Gap-positiven metabolischen Azidose mit erhöhtem Laktat und erhöhten Ketonkörpern sowie niedrigen oder normalen Blutzuckerspiegeln. Durch rasche Diagnosestellung kann die AKA zielgerichtet behandelt werden. Mit diesem Fallbericht möchten wir die alkoholische Ketoazidose in Erinnerung rufen, um bei Patientinnen und Patienten mit passender Anamnese und Befunden eine zeitnahe Behandlung zu fördern.

## Fallbericht

### Anamnese

Ein 64-jähriger Patient wurde uns mit akut aufgetretenen, stärksten epigastrischen Schmerzen, Nausea, zweimaliger Hämatemesis sowie Dyspnoe auf die Intensivstation zugewiesen. Vorbekannt waren ein chronischer Alkoholkonsum mit einer Leberzirrhose Child B und ein Zustand nach Magenulkus vor einem Jahr. Fremdanamnese ergab sich ein in den letzten Wochen aggravierter Alkoholkonsum mit stark verminderter Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme. Eine Entzugsbehandlung war bereits geplant, entsprechend hatte der Patient den Alkoholkonsum in den letzten Tagen reduziert.

### Status

Bei Eintritt präsentierte sich der Patient mit Schocksymptomen. Die Herzfrequenz lag bei 110/min, der Blutdruck bei 77/55 mm Hg, die Atemfrequenz betrug

36/min und die Temperatur 35,1 °C. Die körperliche Untersuchung ergab spärliche Darmgeräusche und eine diffuse abdominale Druckdolenz mit Punctum maximum epigastrisch ohne Abwehrspannung. Neurologisch war der Patient enzephalopathisch mit einem ausgeprägten Tremor. Der übrige Status war bis auf ein 2/6-Systolikum über dem Erb-Punkt unauffällig.

### Befunde

In der arteriellen Blutgasanalyse zeigte sich eine schwere metabolische Azidose (pH 6,92) mit vergrößerter Anionenlücke (33,5 mmol/l) und stark erhöhtem Laktat von 23 mmol/l. Zusätzlich bestanden eine Hypoglykämie (2,5 mmol/l), eine Hyponatriämie (128 mmol/l) und eine Hypophosphatämie (0,56 mmol/l), das Kreatinin lag bei 150 µmol/l. Im Blutbild zeigte sich eine makrozytäre, hypochrome Anämie mit einem Hämoglobin von 9,8 g/dl. Der Blutalkoholspiegel lag bei 0,12‰, im Urin liessen sich Ketonkörper nachweisen (Tab. 1).

Ein Computertomogramm des Abdomens war bis auf einen flüssigkeitsgefüllten Magen und eine Hepatosplenomegalie unauffällig. Ebenso kam ein konventionelles Röntgenbild des Thorax unauffällig zur Darstellung. Eine obere Panendoskopie ergab eine schwere Refluxösophagitis Grad D als Ursache für die Hämatemesis.

### Verlauf und Diagnose

Unter der Arbeitshypothese eines hypovolämischen und distributiven Schocks bestand die Primärtherapie in einer empirischen Antibiotikagabe, einer Kristalloid- und Vasopressortherapie sowie der Gabe eines hoch dosierten Protonenpumpenblockers. Zudem wurde aufgrund der schweren metabolischen Azidose eine kontinuierliche Nierenersatztherapie (kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse [CVVHD]) etabliert. Trotz rascher hämodynamischer Stabilisierung konnten wir nicht die gewünschte und erwartete Verbesserung der schweren metabolischen Laktatazidose beobachten.

Differenzialdiagnostisch erwogen wir daher eine alkoholische Ketoazidose als Ursache. Unsere Verdachtsdiagnose beruhte einerseits auf der typischen Ana-



Angela Meyer

Tabelle 1: Laborwerte bei Eintritt.

| Laborwerte                       |              | Normwerte        |
|----------------------------------|--------------|------------------|
| INR                              | 1,2 (<1,0)   | <1,0             |
| Hämoglobin                       | 9,80 g/dl    | 14,0–18,0 g/dl   |
| Leukozyten                       | 3,1 G/l      | 4,5–10,5 G/l     |
| Thrombozyten                     | 360 G/l      | 150–350 G/l      |
| Kreatinin                        | 150 µmol/l   | 58–110 µmol/l    |
| Natrium                          | 128 mmol/l   | 137–145 mmol/l   |
| Kalium                           | 3,8 mmol/l   | 3,5–5,2 mmol/l   |
| Ionisiertes Kalzium              | 1,13 mmol/l  | 1,15–1,29 mmol/l |
| Chlorid                          | 96 mmol/l    | 98–106 mmol/l    |
| Bilirubin gesamt                 | 52,1 µmol/l  | <22,0 µmol/l     |
| Phosphor (anorganisch)           | 0,56 mmol/l  | 0,81–1,45 mmol/l |
| Bilirubin direkt                 | 37,3 µmol/l  | <5,0 µmol/l      |
| ASAT (GOT)                       | 427 U/l      | <59 U/l          |
| ALAT (GPT)                       | 173 U/l      | <72 U/l          |
| GGT                              | 537 U/l      | 15–73 U/l        |
| Alkalische Phosphatase           | 140 U/l      | <115 U/l         |
| LDH                              | 140 U/l      | 120–246 U/l      |
| CRP                              | <5 mg/l      | <10 mg/l         |
| Glukose                          | 2,5 mmol/l   | 4,1–5,9 mmol/l   |
| Ethylalkohol                     | 0,12‰        | <0,10‰           |
| <b>Arterielle Blutgasanalyse</b> |              |                  |
| pH                               | 6,92         | 7,35–7,45        |
| pCO <sub>2</sub> (arteriell)     | 1,6 kPa      | 4,7–6,4 kPa      |
| pO <sub>2</sub> (arteriell)      | 27,0 kPa     | 11,1–14,4 kPa    |
| HCO <sub>3</sub>                 | 2,3 mmol/l   | 21–28 mmol/l     |
| Base Excess                      | –29,2 mmol/l | –2,7–2,5         |
| Laktat                           | 23 mmol/l    | 0,5–1,6 mmol/l   |
| <b>Urinstatus</b>                |              |                  |
| Spezifisches Gewicht             | 1,019        |                  |
| pH                               | 5            |                  |
| Leukozyten                       | Negativ      |                  |
| Nitrit                           | Negativ      |                  |
| Protein                          | (+)          |                  |
| Glukose                          | Negativ      |                  |
| Keton                            | +++          |                  |
| Urobilinogen                     | +            |                  |

INR: «international normalized ratio»; ASAT (GOT): Aspartat-Aminotransferase; ALAT (GPT): Alanin-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; LDH: Laktatdehydrogenase; CRP: C-reaktives Protein; pCO<sub>2</sub>: Kohlendioxidpartialdruck; pO<sub>2</sub>: Sauerstoffpartialdruck; HCO<sub>3</sub>: Bikarbonat.

mnese, andererseits auf der Laborkonstellation mit nachgewiesener Ketonurie, metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke und überproportional erhöhtem Laktat sowie niedriger Blutglukose. Entsprechend ergänzten wir die Therapie um eine kontinuierliche Infusion mit Glucose-5%-Lösung (1000 ml/24 Stunden) und hoch dosierter parenteraler Thiamingabe (3× 300 mg i.v./Tag). Zusätzlich erfolgte die kontrollierte Substitution von Magnesium, Phosphat und Kalium. Die Glucose-5%-Dauerinfusion wurde nach 24 Stunden auf eine totale parenterale Ernährung umgestellt. Unter dieser Behandlung kam es

zu einer raschen und anhaltenden Korrektur der metabolischen Parameter.

Eine Sepsis als Ursache des Schockzustandes war bei wiederholt niedrigen Entzündungswerten, fehlendem Erregernachweis in Blut- und Urinkulturen sowie fehlenden klinischen und radiologischen Hinweisen auf einen Infektfokus unwahrscheinlich. Die Hypotonie mit initial hohem Noradrenalinbedarf (max. 36 µg/min) sahen wir als Folge des hypovolämischen Schocks und der Azidose. Nach adäquater Volumensubstitution und hämodynamischer und metabolischer Stabilisierung registrierten wir ein Wiedereinsetzen der Diurese, sodass die Nierenersatztherapie nach 72 Stunden sistiert werden konnte. Die ausgeprägte Refluxösophagitis Grad D heilte unter den hoch dosierten Protonenpumpenblockern aus. Symptome eines Alkoholentzugsdelirs konnten mit Benzodiazepinen behandelt werden. Zur Prävention einer hepatischen Enzephalopathie wurde Lactulose eingesetzt und auf regelmässigen Stuhlgang geachtet. Unter dieser Therapie konnte der Patient nach 19 Tagen auf die Normalstation verlegt und nach insgesamt einem Monat in die Rehabilitation entlassen werden.

## Diskussion

Eine metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke und erhöhtem Laktat ist bei kritisch kranken Patientinnen und Patienten häufig. Die Differenzialdiagnose umfasst den Schock, eine Sepsis, ein akutes Nierenversagen, eine Ketoazidose, eine Alkoholintoxikation, eine Intoxikation mit toxischem Alkohol wie Methanol oder Ethylenglykol wie auch eine Salicylatintoxikation (Tab. 2). Bei den Ketoazidosen unterscheidet man die diabetische Ketoazidose, die Nüchtern-Ketose, die in der Regel nur mild ausgeprägt ist, und die alkoholische Ketoazidose. Seit einer Warnung der «Food and Drug Administration» (FDA) im Jahre 2015 ist ebenfalls an die euglykämische diabetische Ketoazidose im Zusammenhang mit der Einnahme von «Sodium-Glucose-Co-Transporter-2»-(SGLT-2)-Inhibitoren zu denken [1].

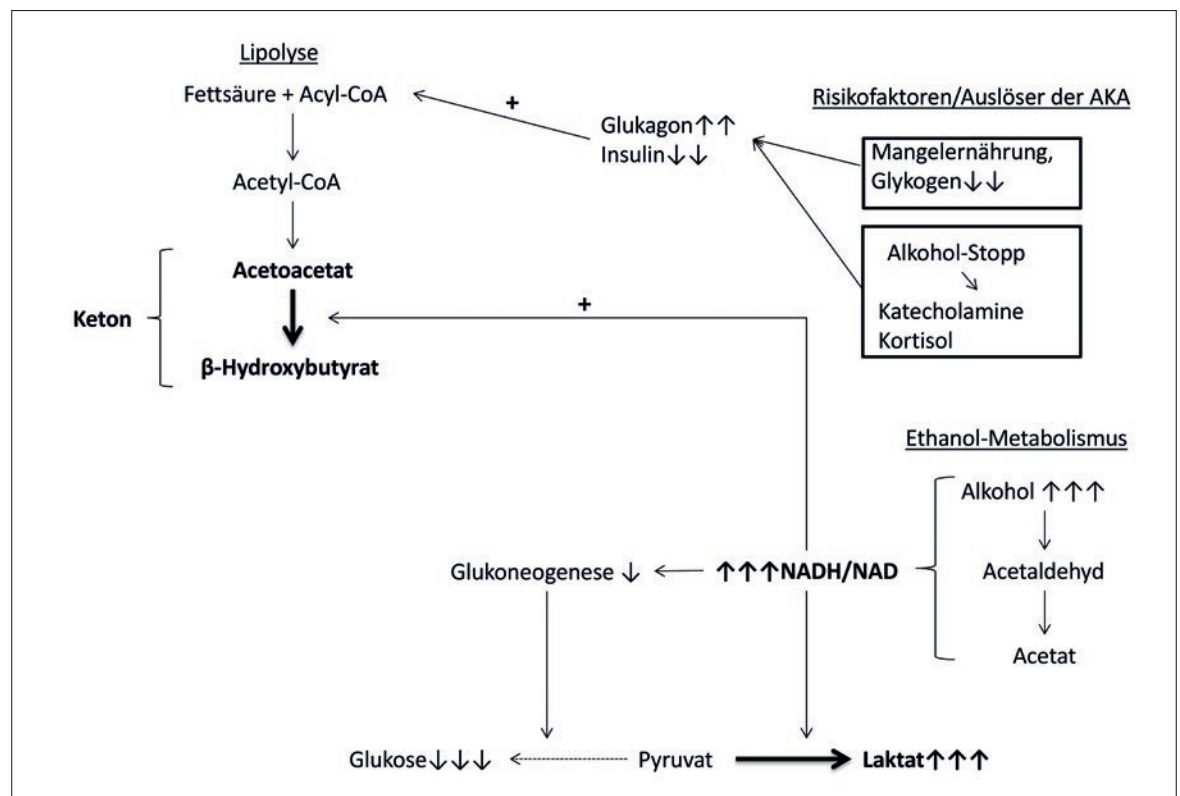
Die AKA, obwohl bereits 1940 erstmals beschrieben, ist eine wenig bekannte Entität, die bei korrekter Diagnostik jedoch zielgerichtet behandelt werden kann. Sie entsteht in der Regel bei unterernährten Patientinnen und Patienten mit chronischem Alkoholkonsum, deren hepatische Glykogenspeicher entsprechend entleert sind nach einem Alkoholexzess («binge drinking»). Solange der Patient Alkohol konsumiert, wird Ethanol zu Acetat metabolisiert, das zusammen mit dem aus Oxidation von Fettsäuren entstandenen Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA) zu Acetacetat umge-

**Tabelle 2:** Differenzialdiagnosen der metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (adaptiert nach [2]).

|                                        | Serumglukose   | Laktat                | Serum-Bikarbonat | Ketonkörper im Urin |
|----------------------------------------|----------------|-----------------------|------------------|---------------------|
| <b>Ketoazidose</b>                     |                |                       |                  |                     |
| Diabetes mellitus                      | ↑              | Normal                | ↓                | ↑                   |
| Alkohol                                | Normal / ↓     | ↑                     | ↓                | ↑                   |
| Hunger                                 | Normal / ↓     | Normal                | ↓                | ↑                   |
| <b>Laktatazidose</b>                   |                |                       |                  |                     |
| – Anaerobe Stoffwechsellaage (Hypoxie) | Normal / ↓ / ↑ | ↑                     | ↓                | Normal              |
| – Sepsis                               |                |                       |                  |                     |
| – Niereninsuffizienz                   |                |                       |                  |                     |
| – Leberinsuffizienz                    |                |                       |                  |                     |
| <b>Intoxikationen</b>                  |                |                       |                  |                     |
| Salicylate                             | Normal         | ↑                     | ↓                | ↓                   |
| Methanol                               | Normal         | ↑                     | ↓                | ↓                   |
| Ethylenglykol                          | Normal         | ↑ (evtl. falsch hoch) | ↓                | ↓                   |
| Metformin                              | Normal / ↓     | ↑                     | ↓                | Normal              |
| <b>Schwere Niereninsuffizienz</b>      | Normal / ↓ / ↑ | Normal                | ↓                | Normal              |

wandelt wird. Acetat und Acetyl-CoA hemmen dabei die periphere Lipolyse. Mit Sistieren der Alkoholaufnahme kommt es zur vermehrten Freisetzung von antiinsulinären Hormonen (Cortisol, Katecholamine) und durch die persistierend niedrige Kalorienaufnahme zu einer Hungerreaktion mit niedrigen Insu-

lin- und hohen Glukagonspiegeln. Dieser Mechanismus fördert die periphere Lipolyse. Zusätzlich entsteht durch die Alkoholdehydrogenase beim Abbau des Alkohols viel NADH (Nicotinamidadenindinukleotid). Dieser Redox-Shift zugunsten des NADH fördert den Umbau von Acetacetat zu  $\beta$ -Hydroxybutyrat und wei-

**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der Pathophysiologie der alkoholischen Ketoazidose [4].

Der Ethanol-Metabolismus erhöht das Redox-Potenzial durch Bildung von NADH (Nicotinamidadenindinukleotid), was zur Hemmung der Glukoneogenese, vermehrten Umwandlung von Pyruvat zu Laktat und vermehrter Umwandlung von Acetoacetat zu  $\beta$ -Hydroxybutyrat führt. Durch sinkende Alkoholspiegel kommt es zur Freisetzung antiinsulinärer Hormone und durch Hungerreaktion zu niedrigen Insulinspiegeln und somit zur Steigerung der Lipolyse.

Korrespondenz:  
Dr. med. Bernd Yuen  
Interdisziplinäre Intensiv-  
station  
Spital Bülach  
Spitalstrasse 24  
CH-8180 Bülach  
bernd.yuen[at]  
spitalbuelach.ch

ter die Konversion von Pyruvat zu Laktat und hemmt die Glukoneogenese, was die Entwicklung einer Hypoglykämie begünstigt (Abb. 1). Somit entsteht die metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (Ketoazidose) und normo- bis hypoglykämischen Glukosespiegeln bei depletiertem Glykogenspeicher [3–5]. Selten kommen auch erhöhte Glukosespiegel vor, die eine AKA somit nicht ausschliessen lassen [4]. Aufgrund einer ausgeprägten Dehydratation oder, wie in unserem Fall, durch einen zusätzlichen gastrointestinalen Blutverlust, kann es zu einer deutlichen Aggravierung der AKA mit Entwicklung eines lebensbedrohlichen Schocks und der Gefahr des plötzlichen Herztods kommen [6].

Entscheidend bei der Therapie sind daher die rasche Korrektur der Hypovolämie mit Kristalloidlösungen sowie die Verabreichung von Glucose 5% und Thiamin, nebst der Substitution von Magnesium, Kalium und Phosphat. Durch die Gabe von Glukose steigt die Insulin- und fällt die Glukagonsekretion, was zu einer Abnahme der Ketonkörperproduktion und Zunahme des Ketonkörpermetabolismus führt. Durch die Gabe von Thiamin wird die Aufnahme von Pyruvat in den Citratzyklus begünstigt. Mit der zusätzlichen Verabreichung von Glukoselösung zur Kristalloidsubstitution wird eine deutlich raschere Korrektur der AKA erreicht, wie die Untersuchung von Miller et al. zeigen konnte [3–4].

#### Informed Consent

Die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis des Patienten.

#### Disclosure Statement

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

#### Literatur

- 1 Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 Inhibitors: a systematic review of diabetic ketoacidosis and related risk factors in the primary literature. *Pharmacotherapy*. 2017;37(2):187–94.
- 2 Emmett M, Szerlip H. Approach to the adult with metabolic acidosis. 2021 UpToDate®, Onlineversion 13.0.
- 3 Allison MG, McCurdy MT. Alcoholic metabolic emergencies. *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32(2):293–301.
- 4 Wrenn KD, Slovis CM, Minion GE, Rutkowski R. The syndrome of alcoholic ketoacidosis. *Am J Med*. 1991;91(2):119–28.
- 5 Miller PD, Heinig RE, Waterhouse C. Treatment of alcoholic acidosis: the role of dextrose and phosphorus. *Arch Intern Med*. 1978;138(1):67–72.
- 6 Yanagawa Y, Sakamoto T, Okada Y. Six cases of sudden cardiac arrest in alcoholic ketoacidosis. *Intern Med*. 2008;47(2):113–7.

### Das Wichtigste für die Praxis

- Bei einer alkoholischen Ketoazidose (AKA) präsentiert sich klassischerweise eine alkoholranke Person mit Bauchschmerzen, Nausea und Erbrechen nach einer Phase eines Alkoholexzesses mit verminderter Nahrungsaufnahme.
- Es besteht eine metabolische Laktatazidose mit Anionenlücke und normalen bis niedrigen Blutzuckerwerten bei positivem Ketonkörpernachweis im Urinstix.
- Therapeutisch sind die Korrektur der Hypovolämie und die Unterbrechung der Ketogenese durch die Gabe von Glukoselösung und Thiamin wie auch die Substitution von Kalium, Magnesium und Phosphat zentral.