

Woran ist bei der Therapie mit einem SGLT-2-Hemmer zu denken?

SGLT-2-Hemmer-assoziierte schwere diabetische Ketoazidose

Corinne Furrer^a, Martin Lang^b, Alexander Dullenkopf^c, Peter Wiesli^d

^a Innere Medizin; ^b Intensivstation; ^c Anästhesie; ^d Endokrinologie; Kantonsspital Frauenfeld

Hintergrund

Sodium dependent glucose co-transporter (SGLT)-2-Hemmer sind eine neue Klasse oraler Antidiabetika, welche die Rückresorption der glomerulär filtrierten Glukose im proximalen Tubulus hemmen und so zu einer vermehrten Ausscheidung von Glukose über den Harn führen. In der Schweiz sind aktuell drei SGLT-2-Hemmer zugelassen: Canagliflozin (Invokana[®], Vokanamet[®]), Dapagliflozin (Forxiga[®]) und Empagliflozin (Jardiance[®]). In der kürzlich publizierten EmpaReg-Studie wurde eine signifikante Senkung der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität durch eine Behandlung mit Empagliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko gezeigt [1].

Eine häufige, aber in der Regel ungefährliche Nebenwirkung der Therapie mit SGLT-2-Hemmern sind urogenitale Infekte. Eine potentiell lebensgefährliche Nebenwirkung der SGLT-2-Hemmer ist die diabetische Ketoazidose (DKA), die bei normalen oder nur leicht erhöhten Blutzuckerwerten auftreten kann. Wir berichten über eine Patientin mit Typ-2-Diabetes und einer sehr schweren DKA, die unter Therapie mit einem SGLT-2-Hemmer auftrat.

Fallbeschreibung

Anamnese

Eine 58-jährige Patientin mit einem seit 1996 bekanntem Diabetes mellitus Typ 2 stellte sich mit Allgemeinzustandsverschlechterung, Dyspnoe und Somnolenz auf der Notfallstation vor. Anamnestisch bestand seit fünf Tagen eine Gastroenteritis mit Nausea, Emesis und Diarrhoe, seit dem Vortag fiel eine massive Dyspnoe auf und es wurde eine verwaschene Sprache festgestellt. Der letzte selbst gemessene Blutzucker am Abend vor der Hospitalisation lag bei 11,5 mmol/l. Drei Monate vor der Hospitalisation wurde wegen einer Gewichtszunahme unter der bestehenden Insulintherapie das Basalinsulin (Lantus[®] 18E) und Gliclazid (Diamicron[®]) abgesetzt und neu Empagliflozin (Jardiance[®]) eingeführt; die Therapie mit Metformin wurde belassen. Die Patientin klagte schon kurz nach der Therapie-

umstellung über Müdigkeit, Polyurie, Polydipsie und Verschlechterung der Befindlichkeit bei sporadisch am Morgen gemessenen Blutzuckerwerten meist zwischen 8 und 10 mmol/l. Das Gewicht der Patientin hatte sich nach der Umstellung um 10 kg reduziert.

Befunde und Verlauf

Klinisch präsentierte sich die Patientin desorientiert, hypotherm (33 °C), hypoton (90/50 mm Hg), tachykard (106/min), tachydyspnoeisch (AF 35/min) mit Kussmaulatmung und einem Extrazellulärvolumen (EZV)-Defizit. Laboranalytisch präsentierte sich das Bild einer schweren metabolischen Azidose mit Hyperglykämie (Tab. 1) und einer akuten prärenalen Niereninsuffizienz. Ausserdem waren die Entzündungsparameter erhöht.

Bei positiven Ketonkörpern im Urin sowie erhöhtem Beta-Hydroxybutyrat im Plasma (Tab. 1) gingen wir von einer schweren diabetischen Ketoazidose aus. Eine Metformin-assoziierte Laktatazidose war aufgrund des nur leicht erhöhten Laktats unwahrscheinlich. Als Ursache der DKA postulierten wir die Therapie mit dem SGLT-2-Hemmer bei zusätzlicher Gastroenteritis. Die Anamnese mit Diarrhoe seit fünf Tagen, die initiale Hypothermie (und im Verlauf Fieber) sowie die erhöhten Entzündungsparameter waren mit einer alleinigen SGLT-2-Hemmer-assoziierten DKA nicht zu erklären. In den Blutkulturen sowie in der Urinkultur zeigte sich kein Bakterienwachstum. Eine Stuhlkultur konnte bei fehlender Diarrhoe während der Hospitalisation nicht abgenommen werden.

Auf der Intensivstation wurde die Patientin mit Volumen substituiert, und es erfolgte die Glukosesenkung mittels NovoRapid[®]-Perfusor, im Verlauf die Umstellung auf eine Basis-Bolus-Insulintherapie. Der SGLT-2-Hemmer und das Metformin wurden abgesetzt. Innerhalb von 24 Stunden zeigte sich eine Normalisierung der Azidose und der Nierenfunktion.

Diskussion

Schon kurz nach der Umstellung auf den SGLT-2-Hemmer klagte die Patientin über Polyurie, Polydipsie, Müdigkeit sowie eine Verschlechterung der Befindlichkeit



Corinne Furrer

Tabelle 1: Laborwerte bei Eintritt der Patientin.

| Arterielle Blutgasanalyse | | Normwerte |
|---|--|-----------------|
| pH | 6,79 | (7,37–7,45) |
| pCO ₂ | 0,9 kPa | (4,3–5,7) |
| pO ₂ | 32 kPa (FiO ₂ 44%, mit 6 l O ₂ über die Nasenbrille) | (9,5–13,9) |
| Sauerstoffsättigung | 98 % | |
| Bikarbonat | 1 mmol/l | (21–26) |
| Basenabweichung | –29,8 mmol/l | (–2,0 bis +3,0) |
| Natrium | 135 mmol/l | (135–148) |
| Kalium | 4,3 mmol/l | (3,5–4,5) |
| Chlorid | 110 mmol/l | (96–108) |
| Glukose | 35 mmol/l | (3,9–6,4) |
| Laktat | 2,8 mmol/l | (0,36–1,7) |
| Anionenlücke ausgerechnet = Na ⁺ – (Cl ⁻ + HCO ₃ ⁻) | 22 mmol/l | (<12) |
| Ketone im Urin | 15 mmol/l | |
| Beta-Hydroxybutyrat im Plasma (kapillär gemessen) | 3,7 mmol/l | (<0,6) |
| Kreatinin | 108 µmol/l | (44–80) |
| eGFR | 49 ml/min | (≥90) |

über mehrere Wochen hinweg. Eine DKA wurde vom behandelnden Arzt wahrscheinlich nicht in Betracht gezogen, weil die Blutzuckerwerte lediglich im hochnormalen Bereich lagen. Aufgrund der Glukosurie kann sich bei einer Behandlung mit SGLT-2-Hemmern aber eine Ketoazidose bei nur leicht erhöhten oder sogar normalen Blutzuckerwerten entwickeln («euglykämie diabetische Ketoazidose»). Die Diagnose kann nur durch eine Blutgasanalyse (BGA) und den Nachweis von Ketonkörpern im Blut oder Urin gestellt werden. Die Diabeteseinstellung war nach der Umstellung auf den SGLT-2-Hemmer wesentlich schlechter (HbA_{1c} 9,8% bei Eintritt), als dies aufgrund der ausschliesslich morgens gemessenen Blutzuckerwerte (meist zwischen 8 und 10 mmol/l) vermutet werden konnte. Die Blutzuckerwerte sollten nach einer Umstellung der Therapie auf einen SGLT-2-Hemmer mit regelmässigen Messungen zu unterschiedlichen Tageszeiten kontrolliert werden (das HbA_{1c} steigt bei einer Verschlechterung der Diabeteskontrolle verzögert an). Die schlechte Stoffwechselkontrolle war in unserem Fallbeispiel sicher mitverantwortlich für die Gewichtsabnahme von 10 kg, auch wenn eine gewisse Gewichtsabnahme nach der Umstellung von Insulin und Gliclazid auf einen SGLT-2-Hemmer zu erwarten war. Die ausgeprägte Gewichtsabnahme hätte aber als Hinweis für einen Insulinmangel gedeutet werden können. Retrospektiv können wir nicht ausschliessen, dass unsere Patientin bereits vor der Gastroenteritis unter einer ketoazidotischen

Stoffwechsellentgleisung litt, da die erwähnten Untersuchungen (BGA, Ketonkörperbestimmung) nicht durchgeführt wurden.

Da die Bildung von Ketonkörpern durch Insulin gehemmt und durch Glukagon stimuliert wird, ist davon auszugehen, dass Faktoren, die mit einer schlechten Insulinsekretion und/oder einer Stimulation der Glukagonsekretion assoziiert sind, die Entwicklung einer DKA begünstigen. SGLT-2-Hemmer führen direkt zu einer Stimulation der Glukagonsekretion der α -Zellen im Inselzellapparat. Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist von einer fehlenden oder eingeschränkten Insulinsekretion auszugehen. In einer kürzlich publizierten Studie stellte sich heraus, dass 6 von 12 Patienten (mit einem vermeintlichen Typ-2-Diabetes) mit einer DKA retrospektiv erhöhte Inselzellantikörper hatten, also an einem autoimmunen Diabetes (latenten Autoimmundiabetes bei Erwachsenen, LADA) bzw. Typ-1-Diabetes litten [2]. Auch beim beschriebenen Fall waren die nachträglich bestimmten anti-GAD-Antikörper positiv (424 E/ml, Norm <10). Aufgrund der positiven Familienanamnese der Patientin (Mutter Diabetes), des metabolischen Syndroms (arterielle Hypertonie und Dyslipidämie) sowie der guten Einstellung mit oralen Antidiabetika während 18 Jahren wurde bisher ein Typ-2-Diabetes vermutet. Retrospektiv muss aber aufgrund der positiven anti-GAD-Antikörper (Inselzellantikörper und anti-IA2 waren negativ) von einem Typ-1-Diabetes mit einer eingeschränkten Insulinsekretion ausgegangen werden (C-Peptid 683 pmol/l bei einem Blutzucker von 11 mmol/l). SGLT-2-Hemmer sind für die Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes zum heutigen Zeitpunkt nicht zugelassen. Diese Medikamentenklasse sollte also nur bei Typ-2-Diabetes eingesetzt werden. Ein normales Körpergewicht (BMI bei unserer Patientin 25,3 kg/m²) oder eine lange Diabetesdauer (bei unserer Patientin 19 Jahre) kann klinisch ebenfalls auf eine potentiell eingeschränkte Insulinsekretion hinweisen. Werden solche Patienten mit einem SGLT-2-Hemmer behandelt, muss auf die Symptome einer DKA geachtet werden. In unserem Fallbeispiel wurden zudem die bestehende Insulintherapie und der Sulfonylharnstoff (Stimulation Insulinsekretion) bei Beginn der Therapie mit dem SGLT-2-Hemmer abgesetzt. Auch dies sind Faktoren, welche die Entstehung einer DKA begünstigen können. Klagt ein Patient über Symptome, die mit einer DKA vereinbar sind, muss eine Blutgasanalyse oder eine Bestimmung der Ketonkörper im Blut oder Urin durchgeführt werden. Es ist zu beachten, dass erhöhte Ketonkörper auch ohne DKA auftreten können (z.B. nach Fasten, kohlenhydratarmer Ernährung, exzessiver sportlicher Betätigung usw.). Negative Ketonkörper

schliessen hingegen das Vorliegen einer DKA weitgehend aus. Bei einer kohlenhydratarmen Ernährung («ketogene Diät») oder bei längerem Fasten wird empfohlen, den SGLT-2-Hemmer zu pausieren. Auch bei einer Gastroenteritis oder Dehydratation aus anderen Gründen muss die Therapie mit einem SGLT-2-Hemmer pausiert werden. Unsere Patientin hatte die Therapie trotz der Gastroenteritis weiter eingenommen. Intensivmedizinisch bemerkenswert ist an dem von uns geschilderten Fall zudem die Ausprägung der metabolischen Azidose mit einem initialen pH-Wert von 6,79 trotz einer respiratorischen Kompensation durch eine Hyperventilation bis zu einem PCO_2 von 0,9 kPa. Die relativ junge Patientin in sonst gutem Gesundheitszustand war in der Lage, die hierfür erforderliche Atemarbeit zu leisten, und benötigte keine Atemunterstützung bis zur Normalisierung der Azidose. Dies ist bei solchen Werten nicht bei allen Patienten zu erwarten. Es muss vor allem auch bei der Pufferung mit Natrium-Bicarbonat bedacht werden, dass das in

der Folge entstehende CO_2 abgeatmet werden muss und sich die Atemarbeit potentiell erhöht. In ähnlicher Weise ist bei einer nötig werdenden Intubation daran zu denken, dass es durch eine längere Apnoephase und/oder ein unzureichend eingestelltes Atemminutenvolumen über das ansteigende PCO_2 im Blut zu einer weiteren Verstärkung der Azidose kommen kann.

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
- 2 Erondü N, Desai M, Ways K and Meininger G. Diabetic Ketoacidosis and Related Events in the Canagliflozin Type 2 Diabetes Clinical Program. *Diabetes Care.* 2015;38:1680–6.
- 3 Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie. Thalmann S, Wiesli P, Christ E. Hinweis: Euglykämische diabetische Ketoazidose unter der Therapie mit SGLT-2-Hemmer. Abrufbar unter <http://www.sgedssed.ch/informationen-fuer-fachpersonen/informationen-zu-material-und-medikamenten/> (abgerufen am 13.11.2015).

Das Wichtigste für die Praxis

- Bei Symptomen einer Ketoazidose (Allgemeinzustandsverschlechterung, Nausea, Emesis, Bauchschmerzen, Polydipsie, Polyurie und Kurzatmigkeit/Kussmaulatemung) muss bei Behandlung mit einem SGLT-2-Hemmer an eine diabetische Ketoazidose (DKA) gedacht werden, auch wenn der Blutzucker normal oder nur leicht erhöht ist.
- Um die DKA zu diagnostizieren, muss eine Blutgasanalyse durchgeführt und Ketonkörper im Urin oder Blut bestimmt werden. Erhöhte Ketonkörper alleine genügen nicht zur Diagnosestellung einer DKA, da diese auch aus anderen Gründen (Fasten, Sport usw.) erhöht sein können. Negative Ketonkörper schliessen hingegen das Vorliegen einer DKA weitgehend aus.
- Die Therapie der DKA besteht in der Volumen- und eventuell auch Elektrolytsubstitution sowie in der Glukosesenkung mit einer Insulininfusion. Falls der Blutzucker initial normal oder nur leicht erhöht ist, muss zusätzlich zum Insulin auch Glukose infundiert werden.
- Bei Behandlung mit einem SGLT-2-Hemmer muss, speziell bei potentiell eingeschränkter Insulinsekretion (erhöhte Inselzellantikörper, pankreopriver Diabetes, lange Diabetesdauer, tiefer BMI, Absetzen von Insulin oder Sulfonylharnstoffen), auf die Symptome einer DKA geachtet bzw. ein SGLT-2-Hemmer zurückhaltend eingesetzt werden. Bei Nahrungskarenz, längerem Fasten, kohlenhydratarmer Ernährung oder einer Gastroenteritis müssen SGLT-2-Hemmer vorübergehend pausiert werden. Auch bei extremer körperlicher Betätigung oder übermässigem Alkoholkonsum sollte die Therapie mit einem SGLT-2-Hemmer pausiert werden.
- Präoperativ sollten SGLT-2-Hemmer bei mittelgrossen oder grösseren Eingriffen drei Tage vor der Operation abgesetzt werden. Bei der Verschreibung eines SGLT-2-Hemmers müssen Patienten auf diese Massnahmen hingewiesen und entsprechend instruiert werden. Wir verweisen auf das Merkblatt der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie [3].
- Unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln müssen der Swissmedic gemeldet werden. SGLT-2-Hemmer sind für die Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes zum heutigen Zeitpunkt nicht zugelassen.

Korrespondenz:
Corinne Furrer, med. pract.
Kantonsspital Frauenfeld
Pfaffenholzstrasse 4
CH-8501 Frauenfeld
[corinne.furrer5\[at\]gmail.com](mailto:corinne.furrer5[at]gmail.com)