

Anaesthesiologie 2024 · 73:336–339
<https://doi.org/10.1007/s00101-024-01406-4>
 Eingegangen: 15. Dezember 2023
 Überarbeitet: 19. Februar 2024
 Angenommen: 12. März 2024
 Online publiziert: 18. April 2024
 © The Author(s) 2024



Lebensbedrohliche euglykämische Ketoacidose unter Therapie mit Empagliflozin beim kardiochirurgischen Patienten: seltener Einzelfall oder zukünftig ein häufiges Problem?

H. Wachter¹ · C. von Loeffelholz¹ · D. O. Thomas-Rüddel¹ · S. Bargenda² · A. L. Birkenfeld^{3,4} · M. Bauer¹ · J. Ehler¹

¹ Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

² Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

³ Klinik für Diabetologie, Endokrinologie, Nephrologie, Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

⁴ Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD e.V.), Neuherberg, Deutschland

Anamnese

Ein 59-jähriger männlicher Patient stellte sich mit pektanginösen Beschwerden vor. Per Herzkatheteruntersuchung wurde bei schwerer koronarer Dreifäßerkrankung die Indikation zur kardiochirurgischen Versorgung gestellt. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) betrug 52 %, ohne regionale Wandbewegungsstörungen. Vorerkrankungen umfassten einen Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie und Dyslipidämie. Die Vormedikation bestand aus Aspirin, Atorvastatin, Bisoprolol, Empagliflozin, Irbesartan und Metformin. Die Versorgung erfolgte in Off-Pump-Coronary-Artery-Bypass(OPCAB)-Technik, drei koronare Bypässe wurden angelegt und der Patient im Fast-Track-Verfahren auf die Intermediate-Care-Station verlegt.

Untersuchungsbefund

Am ersten postoperativen Tag (POD) entwickelte er eine Schocksymptomatik mit Sinustachykardie (120–150/min), Tachypnoe mit vertiefter (Kußmaul-)Atmung (22–30/min), Kaltschweißigkeit, arterieller Hypotension mit Katechola-

minpflichtigkeit (max. 0,3 µg/kgKG und min Noradrenalin) sowie Somnolenz.

Diagnostik

Das 12-Kanal-EKG und das hochsensitive Troponin I waren postoperativ ohne Hinweise auf eine Ischämie, jedoch war echokardiographisch eine hyperdynamische Kreislagsituation mit Hypovolämie nachweisbar. Die Ventrikelfunktion zeigte sich ohne neue Wandbewegungsstörungen stabil; Rechtsherzbelastung und Perikardtamponade wurden ausgeschlossen. Sichere Hinweise für eine Infektion bzw. Sepsis ergaben sich aus den klinischen und apparativen Befunden (z. B. Röntgenuntersuchung des Thorax) nicht. Seit Operationsende auffällig war eine in den arteriellen Blutgasanalysen (BGA) nachweisbare metabolische Acidose (pH 7,24, Anionenlücke max. 15,0 mmol/l, **Tab. 1**). Diurese und Retentionsparameter waren normwertig; per Urinstreifentest waren Ketonkörper hochpositiv nachweisbar.

Therapie und Verlauf

Die echokardiographisch gesehene Hypovolämie wurde zunächst bedarfsgerecht



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 BGA-Kontrollen am Operationstag (OD) und 1. postoperativen Tag (1. POD), Standardbikarbonat (SBC), Base Excess (BE), CO ₂ -Partialdruck (pCO ₂), Serum-Kalium (K ⁺), Anionen-Gap (AG)									
Tag	OD				1. POD				
Uhrzeit	7:30	11:15	18:00	21:45	03:30	05:30	08:00	15:15	16:15
pH-Wert	7,40	7,23	7,24	7,23	7,25	7,24	7,24	7,28	7,31
SBC (mmol/l)	24,10	18,40	15,90	14,10	13,60	13,10	13,10	14,90	16,10
BE (mmol/l)	−0,20	−7,50	−10,90	−13,50	−14,20	−15,00	−15,00	−12,20	−10,5
pCO ₂ (kPa)	5,28	6,34	4,91	4,25	3,67	3,57	3,57	3,80	3,87
(mm Hg)	39,60	47,55	36,83	31,88	27,53	26,78	26,78	28,50	29,03
K ⁺ (mmol/l)	3,40	3,80	4,20	4,20	3,90	3,70	4,40	4,30	4,90
Glucose (mmol/l)	7,50	9,30	7,80	8,50	10,40	10,00	9,70	11,60	10,7
(mg/dl)	135	168	141	153	187	180	175	209	193
Lactat (mmol/l)	0,40	0,60	1,20	1,10	1,20	1,20	1,00	1,10	1,00
AG (mmol/l)	10,90	12,60	12,10	14,90	14,4	9,90	15,00	9,10	7,90

mittels kristalloidem Volumenersatz behandelt. Bei anhaltender Tachykardie wurde eine Frequenzkontrolle mittels i.v. verabreichtem Metoprolol versucht, die allerdings nicht zur klinischen Besserung führte. Aufgrund der Klinik und Medikation lag der Verdacht einer empagliflozininduzierten euglykämischen Ketoacidose (Blutzucker 9,7 mmol/l; 175 mg/dl) nahe. Empagliflozin war 24 h präoperativ zuletzt eingenommen worden. Therapeutisch wurde kontinuierlich Insulin (0,1 IE/kgKG und h) unter parenteraler Glucosesubstitution i.v. appliziert, Kalium und Phosphat wurden substituiert. Das Monitoring erfolgte via stündlicher BGA. Die Kreislaufparameter und das Vigilanzniveau normalisierten sich daraufhin zügig; die metabolische Störung war innerhalb von 20 h regredient (**Tab. 1**).

Diskussion

Sodiumglucosekotretransporter-2-Inhibitoren (SGLT-2-Hemmer) sind zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen, aufgrund günstiger Beeinflussung klinischer Diabetesendpunkte auch primär [1, 2]. Seit 2021 ist Empagliflozin für die Herzinsuffizienztherapie ohne Diabetes verfügbar, seit 2023 auch bei leicht reduzierter Ejektionsfraktion (EF) [3, 4]. SGLT-2-Hemmer inhibieren den Natrium-2-Glucose-Kotransport im distalen Tubulus, was renale Glucoseverluste triggert und somit insulinunabhängig die Serumglucose senkt sowie zu osmotischer Diurese führt (**Abb. 1**). Die reduzierte Insulinausschüttung erhöht den Glukagonspiegel,

mit der Folge gesteigerter Lipolyse und Ketogenese [5].

Triggerfaktoren, z. B. ein durch ein operationstraumainduziertes Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), können unter SGLT-2-Hemmern via veränderter Glukagon-Insulin-Ratio euglykämische Ketoacidosen induzieren, wovon die Food and Drug Administration bereits 2015 warnte [6–8]. Die perioperative Nahrungskarenz reduziert die Insulin- und erhöht die Glukagonspiegel, was sich im Falle reduzierter Insulingaben potenziert, zugleich steigt die renale Ketontkörperrückresorption (**Abb. 1**). Die exakte Pathophysiologie der euglykämischen Ketoacidose ist bisher nicht geklärt [9].

Die Diagnosestellung erfolgt meist verspätet. Die Serumglucose liegt häufig bei < 250 mg/dl (13,9 mmol/l), im vorliegenden Fall sogar bei < 180 mg/dl (10 mmol/l) [10]. Urinketone sind aufgrund erhöhter renaler Rückresorption (**Abb. 1**) nicht regelhaft erhöht [10]. Der Nachweis von Serum-β-Hydroxybutyrat und metabolischer Acidose mit Anionenlücke repräsentiert eine diagnostische Alternative [11].

Haupttherapieziel ist der zügige Ausgleich der metabolischen Acidose, inklusive Anionenlücke < 12 mmol/l [11]. Die i.v.-Insulingabe dient der Balancierung der Insulin-Glukagon-Ratio; sie hemmt Lipolyse und Ketogenese [12]. Zur Hypoglykämievermeidung ist die parallele Glucosesubstitution indiziert, bei langjährigem Diabetes besteht die Gefahr einer relativen Hypoglykämie [13]. Engmaschiges Monitoring mit stündlichen BGA-Kontrollen ist obligat, Blutzuckerzie-

le von 140–200 mg/dl (7,7–11,0 mmol/l) sind akzeptabel, bei Diabetikern auf Basis der aktuellen internationalen Datenlage auch < 215 mg/dl (< 11,9 mmol/l) sowie laut aktueller Vorgabe der DIVI sogar < 250 mg/dl (< 13,9 mmol/l) [12, 14].

Konsequentes Absetzen der SGLT-2-Inhibitoren 48–72 h vor elektiven Eingriffen ist empfohlen; die Wiederaufnahme der Therapie erfolgt nach kaloriendeckender oraler Nahrungsaufnahme [15].

Aufgrund erweiterter Zulassung für die Herzinsuffizienztherapie ist in der perioperativen Herzchirurgie eine Zunahme an Fällen zu erwarten [16]. Diabetische Ketoacidosen gehen mit erhöhter Mortalität einher, im Zusammenhang mit SGLT-2-Inhibitoren bisher nur vereinzelt [17]. Unter Intensivtherapiebedingungen mit Insulingaben und liberalen Blutglucosezielen ist die Prognose gut; wichtig ist die zeitnahe Diagnosestellung [11]. In der klinischen Routine ist das zeitnahe Pausieren der SGLT-2-Hemmer präoperativ häufig noch erschwert, da Patienten vor Elektiveingriffen teilweise erst kurz vor dem Operationstermin stationär einbestellt werden und das Zeitfenster von 48–72 h zum Absetzen bereits verstrichen ist. Als Konsequenz werden die klinikexternen Zuweiser kardiochirurgischer Patienten am Universitätsklinikum Jena nun systematisch hinsichtlich zeitgerechter Terminierung der SGLT-2-Therapie instruiert.

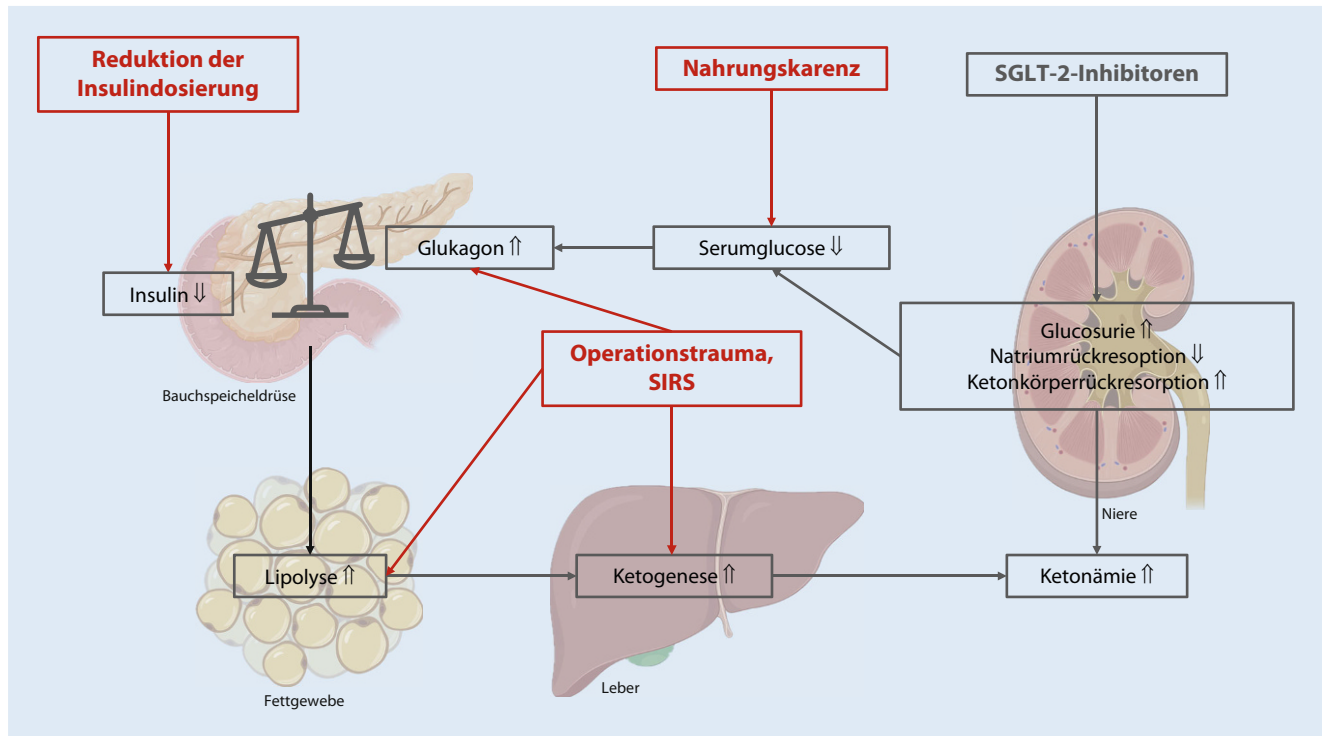


Abb. 1 ▲ Wirkmechanismus der SGLT-2-Inhibitoren sowie Triggerfaktoren einer euglykämischen Ketoacidose (rot). SIRS Systemic Inflammatory Response Syndrome. (Created with BioRender.com)

Fazit für die Praxis

- SGLT-2-Inhibitoren sollten 48–72 h präoperativ abgesetzt werden („sick day rules“).
- Die antidiabetische Therapie erfolgt bedarfsweise mit Insulin.
- Bei indikationsgerechtem Einsatz der SGLT-2-Inhibitoren (Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus) muss mit einer zunehmenden perioperativen Häufigkeit euglykämischer Ketoacidosen gerechnet werden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. habil. J. Ehler
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin,
Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1, 07749 Jena, Deutschland
johannes.ehler@med.uni-jena.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. von Loeffelholz gibt an Forschungsunterstützung von Astra Zeneca und Boehringer Ingelheim, Honorare von Fresenius-Kabi und Colloquium Nephrologicum Thüringen e. V. sowie Reisekostenerstattung von Fresenius-Kabi erhalten zu haben.

A. L. Birkenfeld gibt an Forschungsunterstützung von Astra Zeneca und Boehringer Ingelheim, Honorare von AstraZeneca, Bayer, Daiichi Sankyo, Novo Nordisk (gezahlt an Universität Tübingen) sowie Reisekostenerstattung von Astra Zeneca, Bayer erhalten zu haben und ist Mitglied im Beirat von Bayer und Novo Nordisk. D. O. Thomas-Rüddel gibt an für das Manuskript über das integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum „Center for Sepsis Control and Care“ vom Bundesministerium für Bildung und Forschung Unterstützung erhalten zu haben. H. Wachter, S. Bargenda, M. Bauer, J. Ehler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patient/-innen zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern/Vertreterinnen eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative

Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. S3-Leitlinie Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes, AWMF-Register-Nr. nvl-001.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Matthews M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. (2015) Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373(22):2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
3. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Schnaidt S, Zannad F (2021) Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-reduced trial. *Circulation* 143(4):326–336. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783> (Erratum in: *Circulation*. 2021 Jan 26;143(4):e30. PMID: 33081531)
4. Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, Haran Burri, Javed Butler, Jelena Čelutkienė, Ovidiu Chioncel, John G F Cleland, Maria Generosa Crespo-Leiro, Dimitrios Farmakis,



Reanimationsdialog 2024

Köln, 20.09.2024 - 21.09.2024

Herzliche Einladung zum 6. GRC-Reanimationsdialog von Freitag, den 20.09.2024 bis Samstag, den 21.09.2024 in das Hotel Hyatt Regency in Köln einladen.

Der 2-tägige Kongress widmet sich wie immer wichtigen Themen der Reanimationsversorgung und lädt zu einem interdisziplinären Dialog zwischen allen Beteiligten, Organisationen und Personen ein, die sich mit den verschiedenen Aspekten der Wiederbelebung befassen.

Programm

Das Programm finden Sie auf unsere Homepage www.grc-org.de.

Anmeldung

Anmeldung für den GRC-Reanimationsdialog 2024 über die Website <https://eveno.com/116729534> oder diesen QR-Code



- Martine Gilard, Stephane Heymans, Arno W Hoes, Tiny Jaarsma, Ewa A Jankowska, Mitja Lainscak, Carolyn S P Lam, Alexander R Lyon, John J V McMurray, Alexandre Mebazaa, Richard Mindham, Claudio Muneretto, Massimo Francesco Piepoli, Susanna Price, Giuseppe M C Rosano, Frank Ruschitzka, Anne Kathrine Skibelund, ESC Scientific Document Group, 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, European Heart Journal, Volume 44, Issue 37, 1 October 2023, Pages 3627–3639, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
5. Mosley JF 2nd, Smith L, Everton E, Fellner C (2015) Sodium-glucose linked transporter 2 (SGLT2) inhibitors in the management of type-2 diabetes: a drug class overview. *PT* 40(7):451–462
 6. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sglt2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious>. Zugegriffen: 15. Nov. 2023
 7. Thiruvenkatarajan V, Meyer EJ, Nanjappa N, Van Wijk RM, Jesudason D (2019) Perioperative diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: a systematic review. *Br J Anaesth* 123(1):27–36. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.028>
 8. Sitina M, Lukes M, Sramek V (2023) Empagliflozin-associated postoperative mixed metabolic acidosis. Case report and review of pathogenesis. *BMC Endocr Disord* 23(1):81–14
 9. Kampmeyer D, Sayk F (2021) Euglykämie Ketoazidose – ein Kolibri, der zur Taube werden könnte. *Dtsch Med Wochenschr* 146(19):1265–1269
 10. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, Yale JF (2016) SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther* 38(12):2654–2664.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.002>
 11. Großmann S, Hoffmann U, Girlich C (2021) Bewusstseinsstörung, Tachypnoe und Tachykardie bei einem 71-jährigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. *Internist* 62:672–678
 12. Elke G, Hartl WH, Adolph M, Angstwurm M, Brunkhorst FM, Edel A, Heer G, Felbinger TW, Goeters C, Hill A, Kreyman KG, Mayer K, Ockenga J, Petros S, Rümelin A, Schaller SJ, Schneider A, Stoppe C, Weimann A (2023) Laborchemisches und kalorimetrisches monitoring der medizinischen Ernährungstherapie auf der Intensiv- und intermediate care station: Zweites Positionspapier der Sektion Metabolismus und Ernährung der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) [laboratory and calorimetric monitoring of medical nutrition therapy in intensive and intermediate care units: second position paper of the section metabolism and nutrition of the German interdisciplinary association for intensive care and emergency medicine (DIVI)]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. <https://doi.org/10.1007/s00063-023-01001-2>
 13. Schwartz MW, Krinsley JS, Faber CL, Hirsch IB, Brownlee M (2023) Brain glucose sensing and the problem of relative hypoglycemia. *Diabetes Care* 46(2):237–244. <https://doi.org/10.2337/dc22-1445>
 14. Gunst J, Debaveye Y, Güiza F, Dubois J, De Bruyn A, Dauwe D, De Troy E, Casaer MP, De Vlieger G, Haghebaert R, Jacobs B, Meyfroidt G, Ingels C, Muller J, Vlasselaers D, Desmet L, Mebis L, Wouters PJ, Stessel B, Gebeles L, Vandenbrande J, Brands M, Gruyters I, Geerts E, De Pauw I, Vermassen J, Peperstraete H, Hoste E, De Waele JJ, Herck I, Depuydt P, Wilmer A, Hermans G, Benoit DD, Van den Berghe G, the TGC-Fast Collaborators (2023) Tight Blood-Glucose Control without Early Parenteral Nutrition in the ICU. *N Engl J Med* 389(37754283):1180–1190. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304855>
 15. Murugesan KB, Balakrishnan S, Arul A, Ramalingam S, Srinivasan M (2022) A retrospective analysis of the incidence, outcome and factors associated with the occurrence of euglycemic ketoacidosis in diabetic patients on sodium glucose co-transporter—2 inhibitors undergoing cardiac surgery. *Ann Card Anaesth* 25(4):460–465. https://doi.org/10.4103/aca.aca_47_21
 16. Märtensson J, Cutuli SL, Osawa EA, Yanase F, Toh L, Cioccarli L, Luethi N, Maeda A, Bellomo R (2023) Sodium glucose co-transporter-2 inhibitors in intensive care unit patients with type 2 diabetes: a pilot case control study. *Crit Care* 27(1):189. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04481-y>
 17. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP (2018) Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: an updated review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 20(1):25–33. <https://doi.org/10.1111/dom.13012>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.