

Schwerer Schockzustand mit kombinierter Laktat- und Ketoazidose bei einem Patienten nach Pankreas-Linksresektion unter Metformin- und Dapagliflozin-Dauertherapie

Severe condition of shock with combined lactic and ketoacidosis in a patient after left-sided pancreas resection under permanent therapy with metformin and dapagliflozin

D. Malicek¹ · S. Wagner¹ · S. Kaiser¹ · A. Khandoga² · D. Meininger¹

► **Zitierweise:** Malicek D, Wagner S, Kaiser S, Khandoga A, Meininger D: Schwerer Schockzustand mit kombinierter Laktat- und Ketoazidose bei einem Patienten nach Pankreas-Linksresektion unter Metformin- und Dapagliflozin-Dauertherapie. *Anästh Intensivmed* 2020;61:472–478.
DOI: 10.19224/ai2020.472

Zusammenfassung

Wir beschreiben den Fall eines 76-jährigen Patienten, bei dem es unter der Kombinationstherapie der oralen Antidiabetika Metformin und Dapagliflozin nach einer linksseitigen Pankreasteilresektion zu einem massiven Schockzustand mit kombinierter Laktat- und euglykämischer Ketoazidose gekommen ist. Nach einem kurzen Abriss zur Pharmakologie von Metformin und Gliflozinen werden die seltenen, aber lebensbedrohlichen Nebenwirkungen der Laktat- und euglykämischen Ketoazidose betrachtet. Zuletzt folgt eine Übersicht zum perioperativen Management von oralen Antidiabetika mit Fokus auf Metformin und SGLT-2-Inhibitoren.

Summary

We describe the case of a 76-year-old man under a combined therapy with the oral antidiabetic drugs metformin and dapagliflozin in which a massive shock with combined lactic and euglycaemic ketoacidosis occurred after left-sided pancreatic resection. After a brief outline of the pharmacology of metformin and the gliflozins, the rare but life-threatening side effects of lactic and euglycaemic ketoacidosis should be considered. Finally, there is an overview of the perioperative management of oral antidiabetic drugs with a focus on metformin and SGLT-2 inhibitors.

Fallbericht

Der 76-jährige Patient musste sich bei hochgradigem Verdacht auf Pankreas-schwanzkarzinom bereits etwa sechs Wochen vor dem berichteten Ereignis einer explorativen Laparotomie mit Probefreilegung des Pankreas unterziehen. Intraoperativ waren hierbei zwei hepatische Metastasen-suspekte Herde im Segment 3 tastbar, die in der initialen Bildgebung nicht sichtbar waren. Zur Verifizierung der hepatischen Metastasierung wurde nur eine atypische Lebersegmentresektion durchgeführt. Nach weiterer histopathologischer Aufarbeitung ergab sich der Verdacht auf ein synchrones bifokales primäres hepatozelluläres Karzinom (HCC). In einer erneuten Staging-Untersuchung ergaben sich keine Hinweise für weitere Leberherde, sodass die Indikation zur kurativen Pankreasresektion mit Lebernachresektion gestellt wurde.

An relevanten Vorerkrankungen waren bei dem 76-jährigen Patienten ein tablettspflichtiger Diabetes mellitus Typ 2, der mit Metformin und Dapagliflozin behandelt wurde, eine COPD im Stadium GOLD II/Stadium B mit Lungenemphysem und V.a. beginnende Lungenfibrose unter Heimsauerstofftherapie und Bedarfsmedikation mit Salbutamol sowie ein Schlafapnoe-Syndrom unter CPAP-Therapie dokumentiert. Im Rahmen der Narkosevoruntersuchung ließ sich folgender Patientenstatus erheben: guter Allgemeinzustand, adipöser Ernährungszustand, Patient kardiorespirato-

- 1 Klinik für Anästhesiologie, Main-Kinzig-Kliniken Gelnhausen (Direktor: Prof. Dr. D. Meininger)
- 2 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Main-Kinzig-Kliniken Gelnhausen (Direktor: Prof. Dr. A. Khandoga)

Schlüsselwörter

Laktatazidose – Metformin – euglykämische Ketoazidose – Gliflozine – SGLT-2-Inhibitoren – Orale Antidiabetika – Perioperatives Management

Keywords

Lactic acidosis – Metformin – Euglycaemic Ketoacidosis – Gliflozins – SGLT-2 Inhibitors – Oral Antidiabetic Drugs – Perioperative Management

risch ausreichend belastbar, SpO₂ unter Raumluft 94%, Blutdruck und Puls in Ruhe normwertig, Bilirubin, Transaminasen und INR im Normbereich. Für die geplante Laparotomie wurden eine Kombinationsanästhesie mit Anlage eines thorakalen Periduralkatheters, alternativ eines Lidocain-Perfusors zur perioperativen Schmerztherapie, sowie die Anlage eines zentralen Venenkatheters, die invasive Blutdruckmessung und die postoperative Übernahme auf die Intensivstation vorgesehen und der Patient entsprechend aufgeklärt. Die Dauermedikation mit Metformin wurde 48 Stunden präoperativ pausiert, Dapagliflozin sollte bis zum Vorabend der Operation eingenommen werden.

Bei dem Patienten wurden letztlich eine linksseitige Pankreasteilresektion mit Splenektomie sowie eine Resektion des Lebersegments III und eine Darm-Adhäsiolese durchgeführt. Bei frustraner PDK-Anlage wurde eine Allgemeinanästhesie in Kombination mit einem Lidocain-Perfusor zur perioperativen Analgesie durchgeführt. Der operative Verlauf gestaltete sich problemlos, der Patient war nur minimal katecholaminpflichtig und der Blutverlust mit ca. 900 ml überschaubar. Nach Ende der operativen Maßnahmen kam es noch vor der Extubation zu einer zunehmenden hämodynamischen Instabilität (Tab. 1). Bei fulminanter Verschlechterung wurde der Patient zum Ausschluss einer signifikanten Blutung oder Darmischämie umgehend relaparotomiert. Hier zeigten sich ein trockener Situs und ein gut durchbluteter Darm. Der Patient wurde bei weiterhin bestehender hämodynamischer Instabilität, zunehmender Schmalkomplex tachykardie und progredienter metabolischer Azidose kontrolliert beatmet und analgosediert auf die Intensivstation übernommen. Die Lidocain-Gabe wurde bei hämodynamischer Instabilität beendet. Bei steigendem Noradrenalinbedarf, Vorhofflattern mit 2:1-Überleitung um 135/min im EKG und zunehmender metabolischer Azidose bei zufriedenstellendem Gasaustausch (pO₂ 110 mmHg unter einer FiO₂ von 0,5, pCO₂ 45 mmHg) wurde bei schwerem Schockzustand zunächst

völlig unklarer Genese eine medikamentöse und elektrische Kardioversion durchgeführt, worunter es zu einer Konversion in eine Sinustachykardie um

110/min kam. In einer transthorakalen Echokardiographie zeigten sich bei erschweren Schallbedingungen eine hyperkontraktile LV- und RV-Globalfunk-

Tabelle 1

Labor-, Messwerte und weiterer Verlauf.

OP-Ende	
BGA	pH 7,279 BE -3,6 mmol/l Glucose 179 mg/dl Lactat 1,5 mmol/l
Noradrenalin	0,1 µg/kg/min
Narkoseausleitung	
BGA	pH 7,230 BE -4,3 mmol/l Glucose 179 mg/dl Lactat 1,7 mmol/l
Noradrenalin	0,25 µg/kg/min
Aufnahme Intensivstation	
BGA	pH 7,230 BE -8,5 mmol/l Glucose 167 mg/dl Lactat 3,4 mmol/l
Noradrenalin	0,35 µg/kg/min
nach Erstversorgung (Kardioversion, forcierte Volumentherapie, Transfusion von EKs und FFPs, Pufferung, TTE und erweitertes hämodynamisches Monitoring)	
BGA	pH 7,225 BE -7,2 mmol/l Glucose 212 mg/dl Lactat 9,6 mmol/l
Noradrenalin	0,5 µg/kg/min
erweitertes hämodynamisches Monitoring	CI 3,5 L/min/m ² erhöhte SVV erniedrigter SVRI ScVO ₂ 79%
Nacht (unmittelbar vor Dialysebeginn und i.v.-Insulintherapie)	
BGA	pH 7,185 BE -12,3 mmol/l Glucose 240 mg/dl Lactat 12,1 mmol/l
U-Status und Ketone	Ketonurie 40 mg/dl Glukosurie > 1.000 mg/dl Ketone im Blut 2,8 mmol/l
weiterer Verlauf	
1. postoperativer Tag	Normalisierung der BGA (pH 7,427, BE 1,6 mmol/l, Glucose 161 mg/dl, Lactat 1,4 mmol/l)
2. postoperativer Tag	Beendigung der Noradrenalininfusion
3. postoperativer Tag	Beendigung der CVVHDF
6. postoperativer Tag	dilatative Tracheotomie und Weaning
16. postoperativer Tag	Dekanülierung
25. postoperativer Tag	Verlegung Normalstation
32. postoperativer Tag	Entlassung

tion, am ehesten bei Volumenmangel, sowie eine höhergradige TI ohne Hinweis auf akute Rechtsherzbelastung. Die bereits begonnene Flüssigkeits- und Volumentherapie wurde daraufhin noch weiter forciert. Sonographisch und radiologisch konnte ein relevanter Pneumothorax ausgeschlossen werden. Die hämodynamische Situation ließ sich auf niedrigem Niveau stabilisieren. Trotz massiver Volumenzufuhr mit Kristalloiden, Erythrozytenkonzentraten und FFP und mehrfacher Pufferung mit Natriumhydrogencarbonat zeigte sich eine zunehmende Laktatazidose. Ein Urinstatus ergab den Hinweis auf eine euglykämie diabetische Ketoazidose in Kombination mit einer Laktatazidose, am ehesten als Nebenwirkung einer antidiabetischen Vormedikation mit Metformin (48 h präoperativ pausiert) und Dapagliflozin (am Vorabend der OP pausiert). Eine intravenöse Insulintherapie wurde begonnen und bei nicht mehr zu beherrschender metabolischer Entgleisung noch in der Nacht des OP-Tages eine Heparin-CVVHDF-Behandlung initiiert. In der histopathologischen Untersuchung des OP-Präparates zeigte sich überraschenderweise ein neuroendokriner Tumor des Pankreas mit hepatischer Metastasierung, sodass retrospektiv auch eine akute endokrinologische Entgleisung aufgrund der Tumor-Manipulation denkbar ist, die zu dem Schockzustand beigetragen haben könnte. Tabelle 1 zeigt chronologisch die wesentlichen Laborparameter, Messwerte und den weiteren Verlauf.

Der Patient wurde postoperativ mit einem schweren distributiven Schock unklarer Genese auf die Intensivstation übernommen (vgl. hierzu die Arbeit von Standl et al. im Deutschen Ärzteblatt zur Einteilung und zielgerichteten Behandlung der Schockformen [1]).

Differenzialdiagnostisch waren eine Lokalanästhetikaintoxikation, ein anaphylaktischer Schock, eine akute Leberinsuffizienz durch die Leberresektion und eine unerwünschte Arzneimittelwirkung eines Medikamentes der Dauermedikation denkbar. Retrospektiv muss an dieser Stelle auch die Karzinoid-Krise er-

wähnt werden, da nach ausgiebiger pathologischer Aufarbeitung des OP-Präparates schließlich ein neuroendokriner Tumor des Pankreas mit hepatischer Metastasierung bestätigt wurde, was zum Aufnahmezeitpunkt jedoch unbekannt war.

Die intravenöse Gabe von Lidocain zur perioperativen Schmerztherapie stellt einen Off-Label-Use dar, ist jedoch weit verbreitet und kann eine Alternative bei nicht möglicher oder nicht erwünschter PDK-Anlage darstellen [2,3]. Eine Intoxikation mit Lokalanästhetika kann mit Herzrhythmusstörungen und einem Kreislaufzusammenbruch einhergehen [4], ähnlich wie im berichteten Fall. Eine intraoperative Dosierung von 1,5 mg/kg/h, die auch der Patient im vorliegenden Fall erhielt, wird in der Literatur als sicher angesehen [2]. Die Lidocain-Gabe wurde unmittelbar bei Übernahme des Patienten auf die Intensivstation beendet, eine Lipid-Rescue-Therapie wurde nicht durchgeführt.

Eine Anaphylaxie im Rahmen einer Narkose wird häufig durch Antibiotika und Muskelrelaxanzien ausgelöst [5]. Insbesondere bei intravenös verabreichten Allergenen kann sich das typische Exanthem erst zeitverzögert entwickeln oder auch ganz fehlen und der Patient sich direkt mit einer kardiorespiratorischen Insuffizienz bis zum Herz-Kreislaufstillstand präsentieren (entsprechend Schweregrad III oder IV des anaphylaktischen Schocks) [6]. Anamnestisch waren bei dem Patienten aus dem Fallbericht keine Allergien bekannt und es wurden bereits in der Vergangenheit komplikationslose Narkosen durchgeführt (zuletzt sechs Wochen vor dem berichteten Ereignis). Auch erhielt der Patient gegen OP-Ende, als die Schocksymptomatik auftrat, keine Medikamente, die nicht schon zuvor zum Einsatz kamen. Eine Anaphylaxie erschien unwahrscheinlich, Adrenalin i.m. oder i.v. wurde nicht verabreicht.

In spezialisierten Zentren werden routinemäßig mitunter 80% des Leberparenchyms reseziert. Abhängig vom Resektionsausmaß sind Patienten vor allem durch intra- oder postoperative Blutungen sowie durch ein akutes Leberversa-

gen gefährdet, insbesondere wenn bereits präoperativ eine Leberparenchymschädigung besteht [7]. Im vorliegenden Fall wurde solitär das Lebersegment III reseziert, was nur einen verhältnismäßig kleinen Teil der gesamten Lebermasse ausmacht. Zudem lag bei dem Patienten präoperativ eine normale Leberfunktion vor (Bilirubin 0,52 mg/dl, AST 18 U/l, ALT 16 U/l, INR 1,1, CHE 6608 U/l). Laborchemisch zeigte sich bei Übernahme auf die Intensivstation eine für ein akutes Leberversagen typische Laktaterhöhung (3,4 mmol/l). Der (bei zuvor gesunden Leberparenchym) zu erwartende massive Anstieg von Bilirubin und Transaminasen, eine relevante Einschränkung der Blutgerinnung und eine Hypoglykämie als Ausdruck einer eingeschränkten Gluconeogenese fehlten jedoch (Bilirubin 0,48 mg/dl, AST 127 U/l, ALT 95 U/l, INR 1,2, CHE 4006 U/l, Glucose 167 mg/dl bei Übernahme) und blieben auch im weiteren Verlauf aus, sodass ein akutes Leberversagen als Folge einer Leberischämie durch die Lebersegmentresektion unwahrscheinlich war.

Der berichtete Fall erscheint auch aus onkologischer und pathologischer Sicht alles andere als gewöhnlich: Retrospektiv musste der initiale Verdacht auf ein hepatisch metastasiertes Pankreasschwanz-Karzinom nach den ersten pathologischen Untersuchungen zu Gunsten eines Pankreasschwanz-Karzinoms und synchronem bifokalen HCC verworfen werden. Nach ausgiebiger pathologischer Aufarbeitung wurde schließlich ein neuroendokriner Tumor des Pankreas mit hepatischer Metastasierung gefunden. Im perioperativen Umfeld sind vor allem bei extrapankreatischen neuroendokrinen Tumoren Fälle von massiver hämodynamischer Instabilität, anhaltenden tachykarden Rhythmusstörungen, Flush und Bronchokonstriktion beschrieben, die als Karzinoid-Krise bezeichnet werden und durch chirurgische Manipulation am Tumor oder auch durch Narkosemedikamente ausgelöst werden können [8–10]. Auch in dem hier beschriebenen hoch-komplexen Fall könnte eine solche Karzinoid-Krise einen Beitrag zu dem lebensbedrohlichen Zustand des Patienten geleistet haben.

Den entscheidenden Hinweis erbrachte schließlich eine Urinuntersuchung, in der eine starke Ketonurie und Glukosurie nachgewiesen wurde. Es ergab sich hierdurch der hochgradige Verdacht auf eine euglykämie diabetische Ketoazidose in Kombination mit einer Laktatazidose, die durch die oralen Antidiabetika Dapagliflozin und Metformin aus der Eigenmedikation des Patienten ausgelöst wurden. Gerade für SGLT2-Inhibitoren häufen sich die Fallberichte über euglykämie Ketoazidosen bei schwer erkrankten Patienten.

Pharmakologie, Fachinformation und die Welt der Pharmaforschung

Metformin stellt derzeit das orale Antidiabetikum der ersten Wahl bei Diabetes mellitus Typ 2 dar [11]. Aufgrund der antihyperglykämischen Wirkung und der Fähigkeit zur Senkung des HbA_{1c}, der langjährigen Erfahrung und der vergleichsweise niedrigen Kosten trifft man im klinischen Alltag auf zahlreiche Diabetes-Patienten, die mit Metformin als Mono- oder Kombinationstherapie behandelt werden. Trotz des Einsatzes von Metformin seit mittlerweile über 60 Jahren ist der exakte Wirkmechanismus noch immer nicht abschließend geklärt. Lange Zeit wurde angenommen, dass Metformin seinen antihyperglykämischen Effekt vor allem über seine Wirkung in der Leber entfaltet: Metformin reduziert über die Blockade der mitochondrialen Glycerol-3-Phosphat-Dehydrogenase und der mitochondrialen Atmungskette die NAD⁺- und die ATP-Produktion, was über verschiedene biochemische Feedbackmechanismen letztlich die Gluconeogenese und die Wirkung von Glucagon vermindert [12–15]. Neuere Untersuchungen kommen jedoch zu dem Ergebnis, dass Metformin seine Hauptwirkung im Gastrointestinaltrakt und nicht in der Leber entfaltet [12, 16–19]: In Enterozyten erhöht Metformin die intestinale Glukoseaufnahme und den anaeroben Glukosestoffwechsel, was zu einer erhöhten Laktatabgabe an die Leber führt [20]. Außerdem wer-

den die Ausschüttung von Glucagon-like-Peptide 1 [21], die Gallensäureexposition [22] und die Veränderung des intestinalen Mikrobioms [23,24] gefördert. Metformin zeigt insgesamt pleiotrope Effekte hinsichtlich Metabolismus, Inflammation, Kardioprotektion und auch antikanzerogene Wirkung [25–28].

Die Fachinformation zu Metformin-haltigen Arzneimitteln beschreibt als mögliche Nebenwirkung die Laktatazidose (LA), insbesondere bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion, kardiorespiratorischer Erkrankungen oder Sepsis. Das Auftreten einer LA unter Metformin-Therapie wird als „sehr seltene“ Nebenwirkung angegeben [29], was nach den Empfehlungen zur Gestaltung von Packungsbeilagen nach § 11 des Arzneimittelgesetzes für Humanarzneimittel durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte einer Häufigkeit von weniger als 1 von 10.000 Behandelten (<0,01%) entspricht [30].

Anders als Metformin stellen die Gliflozine eine noch recht neue Medikamentengruppe unter den oralen Antidiabetika (OAD) dar. Die blutzuckersenkende Wirkung der Gliflozine beruht auf einer Hemmung des „Sodium dependent glucose transporter 2“ (SGLT2) im proximalen Tubulus, der für etwa 90% der renalen Glukoseabsorption verantwortlich ist [31]. Hierdurch kommt es zu einer Glukosurie und Natriurese mit osmotischer Diurese und Inhibition des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Der antidiabetische Effekt der Gliflozine ist dabei unabhängig von Insulinwirkung oder -resistenz. Auch für die SGLT2-Inhibitoren konnten in der jüngeren Vergangenheit pleiotrope Effekte nachgewiesen werden. Neben der Senkung des Blutzuckers ist auch eine Senkung des Blutdrucks, der Harnsäure und des Gewichts nachgewiesen [32]. Lange Zeit konnte den Gliflozinen lediglich eine signifikante Senkung von HbA_{1c}, Gewicht und Blutdruck im Vergleich zu Placebo durch die Zulassungsstudien bescheinigt werden. Die Ergebnisse der neueren Studien scheinen bislang noch keinen Eingang in die einschlägigen

Empfehlungen der Fachgesellschaften gefunden zu haben. Lediglich der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschreibt einen „Zusatznutzen für Empagliflozin in Kombinationstherapie bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen“ und berücksichtigt damit erstmals die Ergebnisse der EMPA-REG Outcome Study von 2015 zu Empagliflozin. Die Nationale Versorgungsleitlinie zur Therapie des Typ-2-Diabetes ist im Februar 2015 letztmalig überarbeitet worden und am 01.08.2018 abgelaufen. Betrachtet man die neueren Studienergebnisse (EMPA-REG, CANVAS, EMPRISE, CREDENCE, DECLARE-TIMI-58 und DAPA-HF) [33], dürften die Gliflozine deutlich an Bedeutung gewinnen, was auch die jüngste Zulassungserweiterung von Dapagliflozin [34] bzw. die Neuzulassung von Sotagliflozin [35] widerspiegeln (Tab. 2): Schwere kardiale Komplikationen, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, renale Endpunkte, kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität konnten z.T. auch bei Nicht-Diabetikern signifikant reduziert werden und auch bei Typ-1-Diabetikern scheinen Gliflozine zusätzlich zu Insulin eine Therapieoption zu sein. Die vielversprechenden Studienergebnisse dürfen jedoch nicht zu einer unreflektierten Verordnungspraxis verleiten, da Gliflozine unter gewissen Umständen zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen können. Im November 2012 wurde mit Dapagliflozin der erste SGLT2-Hemmer in Europa zugelassen. Im Mai 2015 veröffentlichte die Food and Drug Administration (FDA) erstmals eine Warnmeldung zum Auftreten von diabetischen Ketoazidosen (DKA) unter SGLT2-Hemmern [36], in Deutschland folgte der erste Rote-Hand-Brief im Juli 2015. Laut Fachinformation können unter der Therapie mit SGLT2-Inhibitoren in „seltenen“ Fällen diabetische Ketoazidosen – oft nur mit mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel (<250 mg/dl) – auftreten [37]. „Selten“ entspricht hier der Häufigkeit von weniger als 1 von 1.000 Behandelten (<0,1%). Beinahe alle Patienten, bei denen es zu einer DKA gekommen war, befanden sich in einem katabolen Zustand, wie etwa in der

perioperativen Situation, nach einem Myokardinfarkt, bei einem Infekt oder ähnlichem [11]. Interessant ist auch die Tatsache, dass die DEPICT-1-Studie, die Phase-III-Studie, die letztlich zur Zulassung von Dapagliflozin zur Behandlung von Typ-1-Diabetikern führte, zwar eine Verbesserung der Blutzuckerkontrolle und der Gewichtsreduktion zeigen, gleichzeitig aber auch ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer DKA nachweisen konnte [34].

Laktat- und Ketoazidose unter OAD

Laktat ist das primäre Endprodukt der Glykolyse und fällt unter physiologischen Bedingungen mit etwa 1.500 mmol/l pro Tag im Organismus eines gesunden Erwachsenen an. Über die Gluconeogenese wird Laktat in der Leber „recycelt“ (sog. Cori-Zyklus). Eine Hyperlaktatämie tritt dann auf, wenn die Laktatproduktion (i. d. R. durch die anaerobe Glykolyse) die Laktatverwertung übersteigt, und führt gleichzeitig über einen vermehrten Anfall saurer Valenzen zu einer Azidose. Nach Cohen und Woods können zwei Typen der Laktatazidose unterschieden werden [43]: Typ A als Folge einer lokalen oder systemischen Hypoxie und Typ B als Folge eines gestörten Laktat-Metabolismus ohne Hypoxie (z.B. durch Medikamente, die die oxidative Phosphorylierung hemmen oder durch Thiaminmangel). Laborchemisch finden sich folgende Auffälligkeiten: pH < 7,35, Serum-Bikarbonat < 20 mmol/l, eine vergrößerte Anionenlücke > 11 mmol/l als Ausdruck einer sogenannten Additionsazidose und eine Serum-Laktatkonzentration oberhalb des Normbereichs, der je nach bestimmtem Labor unterschiedlich sein kann [44,45].

Wie oben beschrieben führt Metformin über den erhöhten anaeroben Glukosestoffwechsel in Enterozyten zu einer erhöhten Laktatabgabe an die Leber, blockiert dort aber gleichzeitig die mitochondriale Glycerol-3-Phosphat-Dehydrogenase und die mitochondriale Atmungskette, wodurch die Gluconeogenese und die Laktatutilisation gehemmt

werden [12–15]. Hieraus resultiert jedoch i. d. R. noch kein messbarer Laktatanstieg im Blut. Dies geschieht erst beim Auftreten eines Nierenversagens oder anderer schwerer Erkrankungen mit hypoxischen Zuständen, die zur Akkumulation von Laktat oder Metformin im Blut führen [46]. Die Mortalitätsrate der Metformin-assoziierten Laktatazidose ist mit ca. 30% sehr hoch, wobei die Letalität nicht von der Höhe der Laktat- oder Metforminspiegel abhängig ist [47,48]. Klinisch zeigen sich die unspezifischen Symptome der metabolischen Azidose wie Muskelkrämpfe, Verdauungsstörungen, Abdominalschmerzen und Asthenie, zur respiratorischen Kompensation liegt eventuell auch eine Kußmaul-Atmung vor [46].

Die American Diabetes Association definiert die diabetische Ketoazidose anhand folgender Laborwerte: pH < 7,3, Serum-Bikarbonat < 18 mmol/l, Ketonämie oder Ketonurie, Anionenlücke > 10 mmol/l und Plasma-Glukose > 250 mg/dl [49]. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DGG) hat diese Definition in ihrem „Positionspapier zur Therapie des Diabetes mellitus im Krankenhaus“ übernommen [46]. Eine Hyperglykämie, eine Ketonämie und eine Ketonurie liegen dabei immer vor. Anhand von Bewusstsein, pH und HCO_3^- werden drei Schweregrade unterschieden, die in Tabelle 3 dargestellt sind.

Die DKA ist die Folge eines absoluten Insulinmangels und nicht selten die

Tabelle 2

Übersicht der in Europa zugelassenen Gliflozine.

Gliflozine		
Wirkstoff	Handelsname	Bemerkungen
Dapagliflozin	Forxiga® (Monopräparat) Xigduo® (Kombination mit Metformin)	Forxiga® ist seit Januar 2019 auch für die Behandlung übergewichtiger Typ-1-Diabetiker zusätzlich zu Insulin zugelassen [38].
Canagliflozin	Invokana® (Monopräparat) Vokanamet® (Kombination mit Metformin)	Invokana® wurde 2014 und Vokanamet® 2015 in Deutschland vom Markt genommen, da dem Präparat vom G-BA kein Zusatznutzen zuerkannt wurde [39,40].
Empagliflozin	Jardiance® (Monopräparat) Glyxambi® (Kombination mit Linagliptin) Synjardy® (Kombination mit Metformin)	Synjardy® wurde 2016 in Deutschland vom Markt genommen, da dem Präparat vom G-BA kein Zusatznutzen zuerkannt wurde [41].
Ertugliflozin	Steglujan® (Kombination mit Sitagliptin)	
Sotagliflozin	Zynquista® (Monopräparat)	Der duale SGLT1/2-Inhibitor ist in Europa seit April 2019 für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 zusätzlich zu Insulin zugelassen [35]; die FDA lehnte in den USA den Zulassungsantrag aufgrund des erhöhten Ketoazidose-risikos ab [42].

Tabelle 3

Schweregrade der DKA.

	milde DKA	mittelgradige DKA	schwere DKA
Bewusstsein	wach	somnolent	komatös
pH	7,25–7,30	7,00–7,24	< 7,00
HCO_3^- [mmol/L]	15–18	10–15	< 10

Erstmanifestation eines Diabetes mellitus Typ 1. Pathophysiologisch führt der absolute Insulinmangel zu einem Überwiegen kataboler Hormone wie Glukagon, Adrenalin und Cortisol. In der Folge kommt es durch überschießende Glukoneogenese, Glykogenolyse und gestörte Glukoseverwertung zu einem starken Anstieg der Blutglukosekonzentration. Die Hyperglykämie führt dann zu einer Glukosurie mit Polyurie und Dehydratation. Außer dem Glukosestoffwechsel sind auch Protein- und Lipidmetabolismus betroffen: Die katabolen Hormone führen auch hier zu einer vermehrten Freisetzung von Aminosäuren, die weiter zu Glukose verstoffwechselt werden. Durch die gesteigerte Lipolyse fallen auch vermehrt freie Fettsäuren an, die in der Leber zu Ketonkörpern oxidiert und ins Blut abgegeben werden mit hieraus resultierender Ketonämie und metabolischer Azidose. Die DKA präsentiert sich neben der bereits genannten Laborkonstellation klinisch durch Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Dehydratation, zunehmende Müdigkeit und aufgrund der Ketonämie häufig auch durch Übelkeit, Erbrechen und abdominelle Schmerzen bis hin zum Bild eines akuten Abdomens, was nicht selten als chirurgisch interventionspflichtiger Befund fehlinterpretiert wird [46,49]. Die DKA als Folge von SGLT-2-Inhibitoren beruht auf einem ähnlichen Pathomechanismus: Die Glukosurie führt zu einer verminderten Insulinfreisetzung, was im Rahmen von exazerbierten katabolen Zuständen wie Operationen oder schweren Erkrankungen wiederum zu einem Überwiegen der „Stresshormone“ führen kann. Daneben scheinen SGLT-2-Inhibitoren auch durch eine direkte Beeinflussung pankreatischer α -Zellen zu einer vermehrten Glukagon-Freisetzung zu führen [50]. Die Folgen sind durch die oben beschriebenen Mechanismen die gleichen wie bei der „klassischen“ DKA: Glukoneogenese, Glykogenolyse und Ketogenese. Es gibt jedoch zwei wesentliche Unterschiede: Durch die vermehrte Glukosurie bestehen oftmals eine Normoglykämie oder allenfalls nur leicht erhöhte Blutgluko-

sewerte [51–53] (in einem aktuellen Review von Diaz-Ramos et al. wird ein Median-Wert von 211–328 mg/dl angegeben [54]). Außerdem wird von SGLT-2-Hemmern die renale Rückresorption von Ketonkörpern verstärkt, wodurch zum einen die Ketonämie verstärkt wird, zum anderen aber die charakteristische Ketonurie fehlen kann [53]. Diese Konstellation führt in über 50% der Fälle zu einer Verzögerung der richtigen Diagnose [55]. Nicht zuletzt deshalb weist die DKA als Nebenwirkung von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleich zur klassischen DKA eine höhere Sterblichkeitsrate auf [56,57].

Perioperativer Umgang mit OAD

Generell soll perioperativ trotz Nüchternheit eine Normoglykämie aufrechterhalten werden. Orale Antidiabetika sollten im Allgemeinen nur verabreicht werden, wenn auch die orale Nahrungsaufnahme möglich ist. Die Indikation zur passageren Insulintherapie ist eher großzügig zu stellen. Aufgrund der Gefahr einer Laktatazidose wird für Metformin in der Fachinformation ein Absetzen 48 Stunden vor einem operativen Eingriff empfohlen [58]. Der Wiederbeginn der Metformintherapie sollte erst bei normaler Nierenfunktion und sicherer oraler Nahrungsaufnahme erfolgen. Im perioperativen Bereich scheint das Risiko einer Laktatazidose eher gering zu sein [59] und zum Teil wird bei Nierengesunden die Fortführung der Metformintherapie empfohlen, da es hierunter Hinweise auf ein verbessertes Outcome gibt [60]. Die aktuelle Leitlinie zur Präoperativen Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nicht herz-thoraxchirurgischen Eingriffen empfiehlt letztlich eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung und die Beachtung von Kontraindikationen wie z.B. eine Niereninsuffizienz. Vor der Gabe von Röntgenkontrastmittel sollte Metformin jedoch immer 24–48 Stunden zuvor abgesetzt werden [61].

Bemerkenswert ist an dieser Stelle, dass sich die vorhandene Literatur nur sehr vage zu SGLT-2-Hemmern äußert oder

dieses Thema völlig ausklammert. Die SGLT-2-Hemmer werden oftmals unter dem Sammelbegriff der „übrigen oralen Antidiabetika“ subsumiert, bei denen – im Gegensatz zu Metformin und je nach Quelle auch Sulfonylharnstoffen – das Pausieren nach der letzten Mahlzeit ausreichen soll [61–67].

Nach den Fallberichten von normoglykämischen Ketoazidosen unter SGLT-2-Hemmern wurde von den Herstellern zwar auf die Notwendigkeit des Absetzens der SGLT-2-Inhibitoren bei akuten Erkrankungen und größeren chirurgischen Eingriffen hingewiesen, in den Fachinformationen findet sich jedoch keine Angabe für die genaue Zeitdauer der Einnahmepause [37,68]. Landgraf et al. weisen in der DDG-Praxisempfehlung zur Therapie des Typ-2-Diabetes explizit auf das Risiko der DKA unter SGLT-2-Inhibitoren hin, wobei sich „beinahe alle [diese] Patienten [...] in einem katabolen Zustand (Operationen, Myokardinfarkt, schwere Infektionen, langes Fasten, übermäßige körperliche Belastung) [befanden]“. Die simultane Therapie mit Metformin und einem SGLT-2-Inhibitor scheint zudem das Risiko für Ketoazidosen zu erhöhen [69]. Die Autoren empfehlen in Anlehnung an die amerikanischen Fachgesellschaften SGLT-2-Inhibitoren „24 Stunden vor einer größeren elektiven Operation“ und bei Notfällen unmittelbar zu pausieren [11]. Schreiner und Kehl empfehlen in einer 2019 veröffentlichten Übersichtsarbeit ein 48-stündiges präoperatives Pausieren der Medikamenteneinnahme [68]. Und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft verweist schließlich in ihrem Artikel „Atypische diabetische Ketoazidosen im Zusammenhang mit SGLT-2-Hemmern“ aus dem Deutschen Ärzteblatt vom September 2018 auf die Publikationen von Milder und Goldenberg, die aufgrund der Halbwertszeit von Gliflozinen sogar eine präoperative Pause von drei Tagen vor großen chirurgischen Eingriffen empfeh-

len [51,70,71]. Dass das Absetzen von SGLT-2-Inhibitoren nur am OP-Tag – wie von den meisten Lehrbüchern und Leitlinien empfohlen – nicht ausreicht und auch eine 24-stündige Pause das Auftreten einer Ketoazidose nicht sicher verhindern kann, zeigt eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit von Thiruvankatarajan et al. [72]. Die genannten Publikationen zeigen, dass dringend eine Überarbeitung der bestehenden Leitlinien zum perioperativen Management von SGLT-2-Inhibitoren nötig ist, ein Problem, das auch international keineswegs zufriedenstellend gelöst ist [73,74]. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) empfiehlt weiterhin, die Fachinformation zu ergänzen: Die Behandlung von Patienten unter Dauertherapie mit SGLT-2-Inhibitoren, die aufgrund eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Erkrankung hospitalisiert werden müssen, soll nicht nur unterbrochen, sondern auch die Ketonkörperkonzentration (vorzugsweise im Blut) überwacht werden. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn die Ketonkörperkonzentration normal ist und sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat [75].

Abkürzungen

ALT:	Alanin-Aminotransferase
AST:	Aspartat-Aminotransferase
ATP:	Adenosintriphosphat
BE:	Base Excess
CHE:	Cholinesterase
CI:	Cardiac Index
COPD:	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPAP:	Continuous Positive Airway Pressure
CVVHDF:	Kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration
DDG:	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DKA:	diabetische Ketoazidose
EMA:	Europäische Arzneimittel-Agentur
FDA:	Food and Drug Administration
GBA:	Gemeinsamer Bundesausschuss
GOLD:	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HCC:	hepatozelluläres Karzinom
INR:	International Normalized Ratio
LA:	Laktatazidose
LV:	linker Ventrikel
NAD⁺:	Nicotinamidadenindinukleotid
OAD:	orale Antidiabetika
RV:	rechter Ventrikel
ScVO₂:	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SGLT-2:	Sodium dependent glucose transporter 2
SVRI:	systemischer Widerstandsindex
SVV:	Schlagvolumenvariabilität
TI:	Trikuspidalklappeninsuffizienz

Literatur

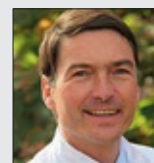
Das Literaturverzeichnis findet sich online unter [ai-online.info](https://www.aionline.info) in der open access verfügbaren PDF-Version des Artikels.

Korrespondenz-adresse

Dr. med.
David Malicek



Prof. Dr. med.
Dirk Meininger



Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie
Main-Kinzig-Kliniken gGmbH
Herzbachweg 14
63571 Gelnhausen, Deutschland
Tel.: 06051 87-2297
E-Mail:
Dirk.Meininger@mkkliniken.de
david.malicek@gmx.de
ORCID-ID: 0000-0002-2639-6248 (D. Malicek)
ORCID-ID: 0000-0001-8623-8041 (D. Meininger)

Literatur

- Standl T, Annecke T, Cascorbi I, Heller AR, Sabashnikov A, Teske W: The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. *Deutsches Arzteblatt international* 2018;115:757–768
- Herminghaus A, Wachowiak M, Wilhelm W, Gottschalk A, Eggert K: Intravenös verabreichtes Lidocain zur perioperativen Schmerztherapie. *Anaesthesist* 2011;60:152–160
- Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, Lauzier F, Zarychanski R, Moore L, et al: Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anesth* 2011;58:22–37
- Ahrens J, Leffler A: Update zu Pharmakologie und Wirkung von Lokalanästhetika. *Anaesthesist* 2014;63:376–386
- Pfützner W, Wulf H: Perioperative Anaphylaxie auf Arzneimittel. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2017;52:704–715
- Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Duda D, Fischer J, et al: Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis: S2 Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Society for Psychosomatic Medicine (DGPM), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE) and the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB). *Allergo journal international* 2014;23:96–112
- Bruns CJ: Komplikationen in der Leberchirurgie. *Chirurg* 2015;86:112–113
- Wang R, Zheng-Pywell R, Chen HA, Bibb JA, Chen H, Rose JB: Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. *Clinical medicine insights. Endocrinology and diabetes* 2019;12:1179551419884058
- Condron ME, Jameson NE, Limbach KE, Bingham AE, Sera VA, Anderson RB, et al: A prospective study of the pathophysiology of carcinoid crisis. *Surgery* 2019;165:158–165
- Binas D, Schubert AK, Wiese D, Wulf H, Wiesmann T: Perioperatives Management bei Patienten mit Karzinoidsyndrom/Neuroendokriner Neoplasie. *Anästhesiol Intensivmed* 2020;61:16–24
- Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein H et al: Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2019;14:S167–S187
- Rena G, Hardie DG, Pearson ER: The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017;60:1577–1585
- Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang X-M, Braddock DT, Albright RA, et al: Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature* 2014;510:542–546
- Owen MR, Doran E, Halestrap AP: Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *The Biochemical journal* 2000;348(3):607–614
- Miller RA, Chu Q, Xie J, Foretz M, Viollet B, Birnbaum MJ: Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature* 2013;494:256–260
- Minamii T, Nogami M, Ogawa W: Mechanisms of metformin action: In and out of the gut. *Journal of diabetes investigation* 2018;9:701–703
- Song R: Mechanism of Metformin: A Tale of Two Sites. *Diabetes care* 2016;39:187–189
- McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER: Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia* 2016;59:426–435
- Buse JB, DeFronzo RA, Rosenstock J, Kim T, Burns C, Skare S, et al: The Primary Glucose-Lowering Effect of Metformin Resides in the Gut, Not the Circulation: Results From Short-term Pharmacokinetic and 12-Week Dose-Ranging Studies. *Diabetes care* 2016;39:198–205
- Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JHB: Metformin and the intestine. *Diabetologia* 2008;51:1552–1553
- Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, Pierazzuoli E, et al: Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes care* 2001;24:489–494
- Scarpello JH, Hodgson E, Howlett HC: Effect of metformin on bile salt circulation and intestinal motility in type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association* 1998;15:651–656
- Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, et al: Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature* 2015;528:262–266
- Lee H, Ko G: Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. *Applied and environmental microbiology* 2014;80:5935–5943
- Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ: Impact of metformin on cardiovascular disease: A meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017;60:1620–1629
- Heckman-Stoddard BM, DeCensi A, Sahasrabudhe VV, Ford LG: Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence. *Diabetologia* 2017;60:1639–1647
- Mallik R, Chowdhury TA: Metformin in cancer. *Diabetes research and clinical practice* 2018;143:409–419
- Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B: Metformin: From mechanisms of action to therapies. *Cell metabolism* 2014;20:953–966
- Merck. Glucophage® 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten 2019
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bekanntmachung von Empfehlungen zur Gestaltung von Packungsbeilagen nach § 11 des Arzneimittelgesetzes (AMG) für Humanarzneimittel (gemäß § 77 Absatz 1 AMG) und zu den Anforderungen von § 22 Absatz 7 Satz 2 AMG (Überprüfung der Verständlichkeit von Packungsbeilagen). https://www.bfarm.de/SharedDocs/Bekanntmachungen/DE/Arzneimittel/natVerf/bm-zul-20150414-packungsbeilagen_2015-pdf.pdf;jsessionid=75F63FB6FCD4BCE479F8E7FE9C589F95.2_cid344?__blob=publicationFile&v=4 (Zugriffsdatum: 04.01.2020)
- Moses RG, Colagiuri S, Pollock C: SGLT2 inhibitors: New medicines for addressing unmet needs in type 2 diabetes. *The Australasian medical journal* 2014;7:405–415
- Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI: Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation* 2016;134:752–772

33. Seufert J, Laubner K: Outcome-Studien zu SGLT-2-Inhibitoren. *Der Internist* 2019;60:903–911
34. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Tschöpe D, Thorén F, et al: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes: The DEPICT-1 52-Week Study. *Diabetes care* 2018;41:2552–2559
35. Pharmazeutische Zeitung: Sotagliflozin für Typ-1-Diabetes zugelassen. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/sotagliflozin-fuer-typ-1-diabetes-zugelassen/> (Zugriffsdatum: 04.01.2020)
36. Deutsches Ärzteblatt: Diabetes: Ketoazidose durch SGLT2-Inhibitoren. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/62855> (Zugriffsdatum: 04.01.2020)
37. AstraZeneca: Forxiga® 10 mg Filmtabletten: Fachinformation 2019
38. Pharmazeutische Zeitung: Dapagliflozin für Typ-1-Diabetiker empfohlen. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/dapagliflozin-fuer-typ-1-diabetiker-empfohlen/> (Zugriffsdatum: 04.01.2020)
39. Pharmazeutische Zeitung: Vertriebsstopp: Kein Canagliflozin für deutsche Diabetiker. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/2014-09/vertriebsstopp-kein-canagliflozin-fuer-deutsche-diabetiker/> (Zugriffsdatum: 18.02.2020)
40. Pharmazeutische Zeitung: Diabetes: Janssen nimmt Vokanamet vom Markt. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/2015-02/diabetes-janssen-nimmt-vokanamet-vom-markt/> (Zugriffsdatum: 18.02.2020)
41. Deutsche Apotheker Zeitung: Aus für Synjardy in Deutschland. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/11/16/aus-fuer-synjardy-in-deutschland> (Zugriffsdatum: 18.02.2020)
42. Pharmazeutische Zeitung: EMA und FDA sind uneins. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ema-und-fda-sind-uneins/> (Zugriffsdatum: 18.02.2020)
43. Cohen RD, Woods HF: Lactic acidosis revisited. *Diabetes* 1983;32:181–191
44. Kraut JA, Madias NE: Lactic acidosis. *N Engl J Med* 2014;371:2309–2319
45. Luft FC: Lactic acidosis update for critical care clinicians. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2001;12 Suppl 17:S15–9
46. Dreyer et al: Positionspapier der Deutschen Diabetes Gesellschaft zur Therapie des Diabetes mellitus im Krankenhaus; 2017. https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisempfehlungen/2017/Positionspapier_der_DDG_zur_Therapie_des_DM_im_Krankenhaus_2._revidierte_Fassung_Dreyer_2017_SV_30052017.pdf (Zugriffsdatum: 26.11.2019)
47. Renda F, Mura P, Finco G, Ferrazin F, Pani L, Landoni G: Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10 year survey and a systematic literature review. *European review for medical and pharmacological sciences* 2013;17 Suppl 1:45–49
48. Friesecke S, Abel P, Roser M, Felix SB, Runge S: Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Critical care (London, England)* 2010;14:R226
49. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN: Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes care* 2009;32:1335–1343
50. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, Queniat G, Moerman E, Thévenet J, et al: Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nature medicine* 2015;21:512–517
51. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, et al: SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clinical therapeutics* 2016;38:2654–2664
52. Singh AK: Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and euglycemic ketoacidosis: Wisdom of hindsight. *Indian journal of endocrinology and metabolism* 2015;19:722–730
53. Taylor SI, Blau JE, Rother KI: SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015;100:2849–2852
54. Diaz-Ramos A, Eilbert W, Marquez D: Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor use: A case report and review of the literature. *International journal of emergency medicine* 2019;12:27
55. Dizon S, Keely EJ, Malcolm J, Arnaout A: Insights Into the Recognition and Management of SGLT2-Inhibitor-Associated Ketoacidosis: It's Not Just Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. *Canadian journal of diabetes* 2017;41:499–503
56. Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A: SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: Data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetologia* 2017;60:1385–1389
57. Benoit SR, Zhang Y, Geiss LS, Gregg EW, Albright A: Trends in Diabetic Ketoacidosis Hospitalizations and In-Hospital Mortality - United States, 2000–2014. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2018;67:362–365
58. ABZ Pharma: Metformin AbZ 500 mg / 850 mg / 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation 2017
59. Duncan AI, Koch CG, Xu M, Manlapaz M, Batdorf B, Pitas G, et al: Recent Metformin Ingestion Does Not Increase In-Hospital Morbidity or Mortality After Cardiac Surgery. *Anesthesia & Analgesia* 2007;104:42–50
60. Aldam P, Levy N, Hall GM: Perioperative management of diabetic patients: New controversies. *Br J Anaesth* 2014;113:906–909
61. Geldner G, Karst J, Wappler F, Zwissler B, Kalbe P, Obertacke U et al: Präoperative Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nicht herz-thoraxchirurgischen Eingriffen. Gemeinsame Empfehlung der DGA, DGCH und DGIM. *Anästh Intensivmed* 2017;58:349–364
62. Bischoff M, Graf BM, Redel A: Perioperativer Umgang mit Begleitmedikation. *Anästh Intensivmed* 2019:560–571
63. Larsen R: Anästhesie. 11. Auflage. Philadelphia: Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG 2018
64. Wilhelm W (Hrsg.): Praxis der Anästhesiologie: Konkret - kompakt - leitlinienorientiert. Berlin, Heidelberg: Springer 2018
65. Rossaint R, Werner C, Zwißler B (Hrsg.): Die Anästhesiologie: Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin. 4. Auflage. Springer Reference Medizin. Berlin: Springer 2018
66. Striebel HW: Die Anästhesie. 4. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme 2019
67. Butterworth JF: Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology. A Lange medical book. New York: McGraw-Hill 2018
68. Schreiner JM: Welche Medikamente sollen vor Anästhesien abgesetzt werden? Arzneiverordnung in der Praxis 2019;46:39–44
69. Donnan K, Segar L: SGLT2 inhibitors and metformin: Dual antihyperglycemic therapy and the risk of metabolic acidosis in type 2 diabetes. *European journal of pharmacology* 2019;846:23–29
70. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Atypische diabetische Ketoazidosen im Zusammenhang mit SGLT-2-Hemmern (Gliflozine) („Aus der

UAW-Datenbank“). Deutsches Ärzteblatt 2018;115:A1671-A1672. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2018/201809211.pdf> (Zugriffsdatum: 04.01.2020)

71. Milder DA, Milder TY, Kam PCA: Sodium-glucose co-transporter type-2 inhibitors: Pharmacology and peri-operative considerations. *Anaesthesia* 2018;73:1008–1018
72. Thiruvengkatarajan V, Meyer EJ, Nanjappa N, van Wijk RM, Jesudason D: Perioperative diabetic ketoacidosis

associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: A systematic review. *Br J Anaesth* 2019;123:27–36

73. Lane S, Paskar D, Hamed S, Goffi A: When Guidelines Fail: Euglycemic Diabetic Ketoacidosis After Bariatric Surgery in a Patient Taking a Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor: A Case Report. *A&A practice* 2018;11:46–48
74. Bardia A, Wai M, Fontes ML: Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: An overview and perioperative implications.

Current opinion in anaesthesiology 2019;32:80–85

75. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Drug Safety Mail 2019-64. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2019-64.html> (Zugriffsdatum: 04.01.2020).