

## „Süß und Sauer“ Nebenwirkungen der modernen Diabetes-Behandlung

Katrin Ritzel

Medizinische Klinik Campus Innenstadt

Klinikum der LMU München

---

# Interessenskonflikte

- Honorare für Vortragstätigkeit: Ipsen, SYNLAB Holding

# Fallvorstellung: 71-jährige Patientin

---

- **Vorstellung in der Notaufnahme 08/2024:**

- Stolpersturz beim Einsteigen in den Bus, Schmerzen in der linken Hüfte

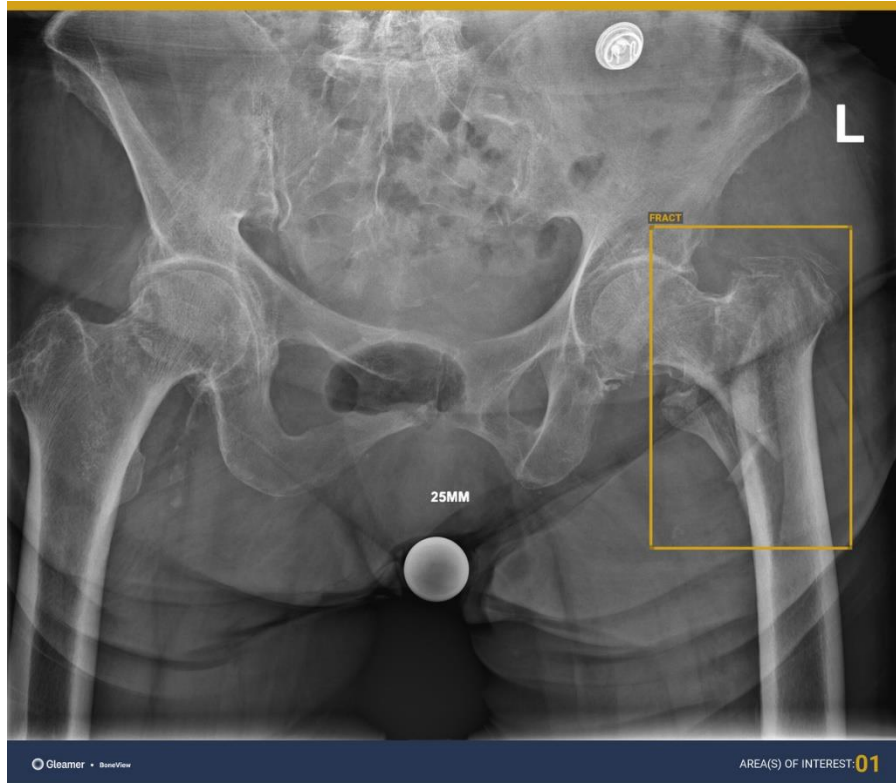
- **Vorerkrankungen:**

- Diabetes mellitus Typ 2 mit diabetischer Polyneuropathie und Nephropathie
- Adipositas
- Koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz

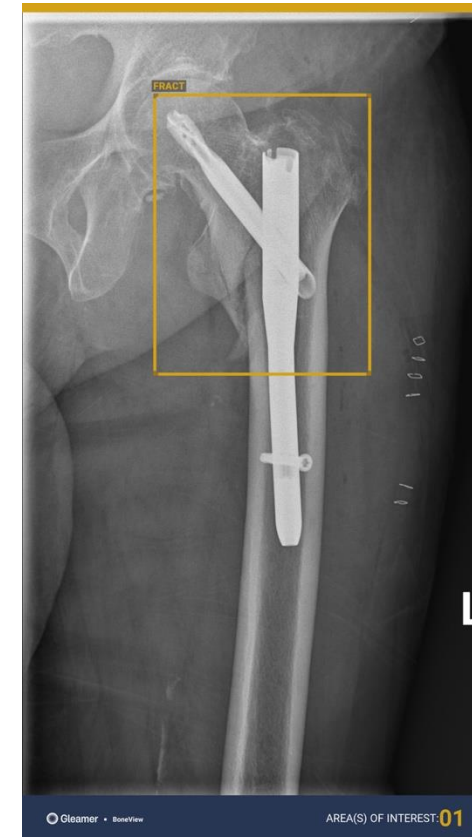
- **Diabetes-Therapie:**

- Metformin, Forxiga/Dapagliflozin, Dulaglutid (1,5 mg/Woche)
-

# Fallvorstellung:



Diagnose: Dislozierte pertrochantäre Femurfraktur links



Chirurgische Versorgung: Proximales Femurnagelsystem  
TFNA (Trochanteric Fixation Nail Advanced)

# Fallvorstellung: Intra-operative Komplikationen

Labor während der Operation:

Uhrzeit	pH	pCO <sub>2</sub> mmHg	BE mmol/l	Anionen Gap	Lactat mmol/l	Ketone Urin	Glukose mg/dl
21:43	7.227	37.4	-12	14,2	0.7	++	127
22:37	7.121	42.4	-14.2		0.8	++	
01:48	7.334	37.5	-7.3			+	

**Euglykämie diabetische Ketoazidose (EDKA) unter SGLT2-I**

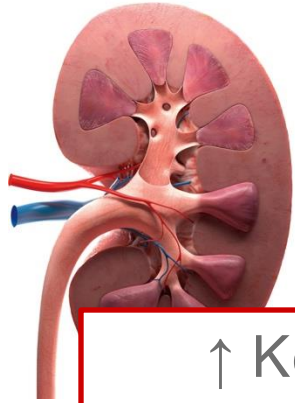
=> intravenöse Flüssigkeitsverabreichung, niedrigdosiertes Insulin zusammen mit einer Glukose 10%-Infusion

# Warum kommt es zur Ketoazidose unter SGLT-2 I

**SGLT-2 Inhibitoren**



- ⇒ Akute Krankheit, Op
- ⇒ Nahrungskarenz
- ⇒ Unterbrechung einer Insulintherapie

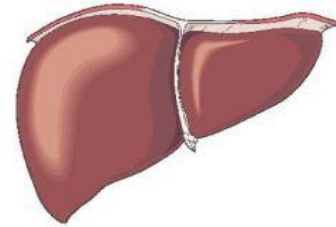


↑ Ketonkörper  
Rückresorption

Glukosemangel  
Insulinmangel



gesteigerte  
Glukagonsekretion



**Lipolyse**

**Ketogenese**

**Ketonkörper**

⇒ Glukosurie

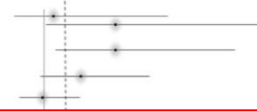
⇒ Osmotische Diurese

⇒ Volumenverlust

**Ketoazidose**

# Wie häufig kommt es unter SGLT2-I zur Ketoazidose?

	Number of DKA events/number of patients (%)		Weight	Hazard ratio (95% CI)
	SGLT2i	Active comparator		
Wang et al. <sup>68</sup>	16/27,515 (0.06)	11/27,515 (0.04)	1.8%	1.13 (0.43-3.00)
Ueda et al. <sup>51</sup>	19/17,213 (0.11)	11/17,213 (0.06)	2.6%	2.14 (1.01 to 4.52)
Pasternak et al. <sup>50</sup>	27/20,983 (0.13)	16/20,983 (0.08)	3.2%	2.14 (1.17 to 4.09)
Fralick et al. <sup>59</sup>	32/9,964 (0.32)	23/9,964 (0.23)	3.7%	1.58 (0.92-2.70)
Kim et al. <sup>66</sup>	34/56,325 (0.06)	29/56,325 (0.05)	4.0%	0.96 (0.58 to 1.57)



- Meta-Analyse von 14 Studien mit 2.9 Mio. Patienten

- Risiko für Ketoazidose bei Patienten mit Diabetes ist um 33 % erhöht, wenn sie SGLT2-I einnehmen
- SGLT2-I assoziierte Ketoazidose tritt mit einer Häufigkeit von 2–8 Fällen pro 1000 Patientenjahren auf

- Dapagliflozin (Forxiga, Xigduo), Empagliflozin (Jardiance), Ertugliflozin (Steglatro)
- **Behandlung:** Volumen, Kalium, Human-Insulin (i.v.) und Glukose-Infusion ab  $\text{Glc} < 300 \text{ mg/dl}$ , NaBicarbonat (nur bei  $\text{pH} < 7.0$ )

## Fokus Prävention!


### Identifikation von Risikosituationen:

Risikosituation	Maßnahme
Geplante chirurgische Eingriffe	Pausieren mindestens 3 Tage (= 5 HWZ) prä-op.
Akute Erkrankung (Infekt, Infarkt, Dehydratation)	Bis zur Genesung pausieren
(Low Carb)-Diät	Pausieren
Insulintherapie pausiert/beendet	Pausieren



## Patientenschulung: Sick Day Rules

> DE    🔍 Suche    Startseite    Kongresse & Tagungen    News    Mitglied werden    Login    Kontakt



Endokrinologie    **Diabetologie**    Weiter- und Fortbildung    Politik & Tarife    Forschung & Grants    Über uns

SGED SSED | Diabetologie | Sick Day Rules Card

Die Einnahme der auf der Rückseite markierten Medikamente ist bei Auftreten von folgenden Symptomen zu pausieren:

Fieber  
mehrfaches Erbrechen oder Durchfall  
Bauchschmerzen  
ausgeprägtes Krankheitsgefühl


Die Einnahme soll auch bei Fasten (>24 Std.) oder bei begonnener, kohlenhydratarmer Diät unterbrochen werden.


SGLT2-Hemmer: \_\_\_\_\_


andere: \_\_\_\_\_


Nehmen Sie diese Medikamente erst wieder ein, wenn Sie sich gesund fühlen und Sie zwei Tage wieder normal gegessen und getrunken haben.


Kontaktieren Sie im Zweifelsfall Ihre behandelnde Ärztin/Ihren behandelnden Arzt!

 [Begleitschreiben](#)

 [Download Einzelvorlage](#)

 [Download Mehrfachvorlage](#)

 [Scarica il modello singolo in italiano](#)

 [Scarica il modello multiplo in italiano](#)

[Plastikkarten bestellen](#)

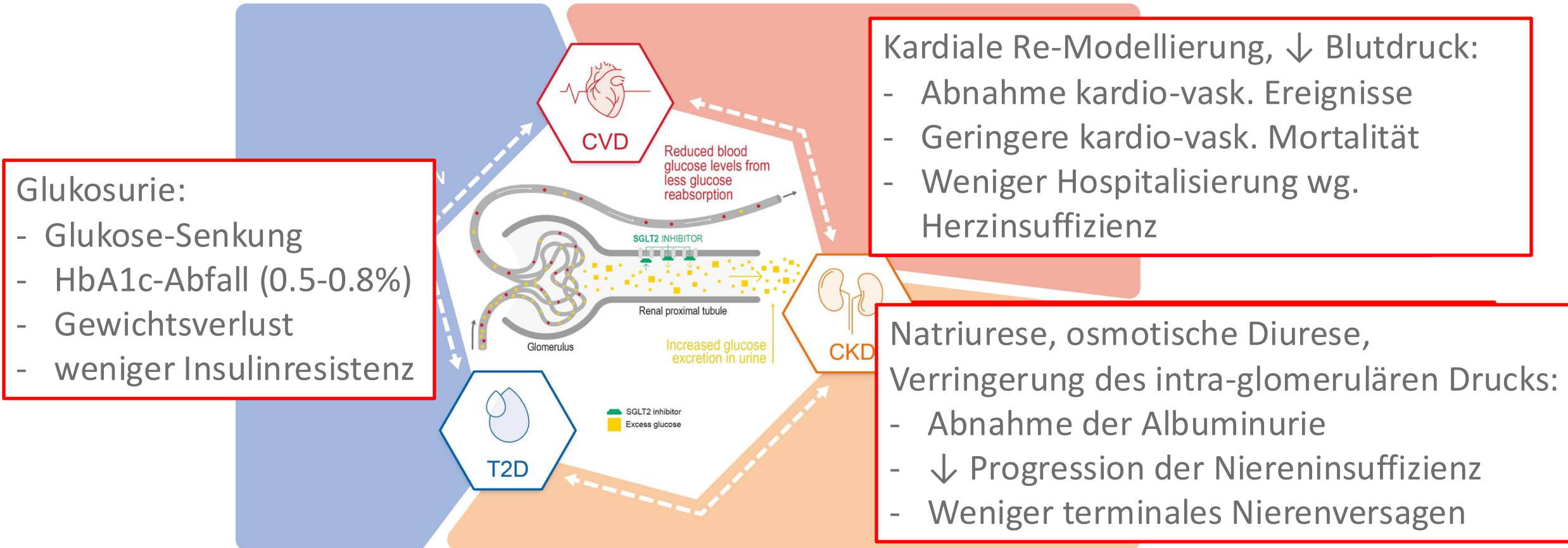
*Bitte beachten Sie, dass wir aus Kostengründen nicht ins Ausland versenden.*

# Weitere unerwünschte Wirkungen von SGLT2-I

- Hypoglykämien in Kombination mit z.B. Insulin
- Hypovolämie, Dehydratation, Hypotonie ( ⚠ bei Frailty)
- Knochenbrüche?
- Harnwegsinfektionen (4-10%)
- Genitalinfektion, sehr selten mit Abszedierung, nekrotisierenden Faszitis im Perineum (Fournier Gangrän)



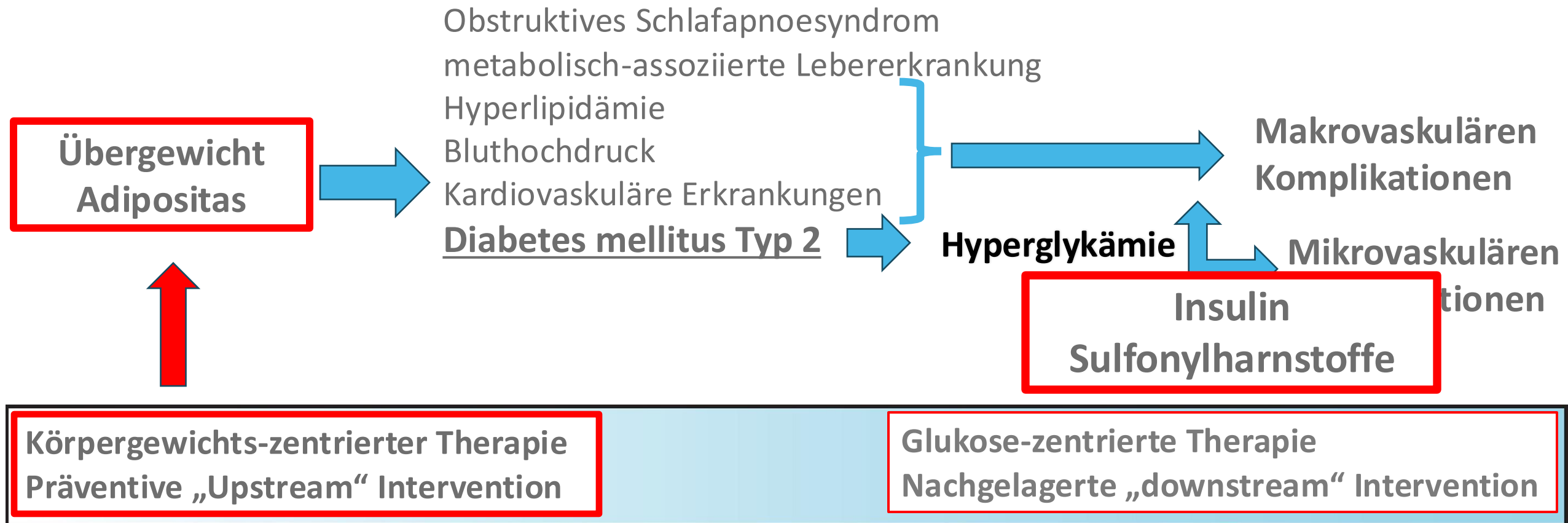
# Vorteile der Behandlung mit SGLT2-I überwiegen



=> Moderne Diabetestherapie

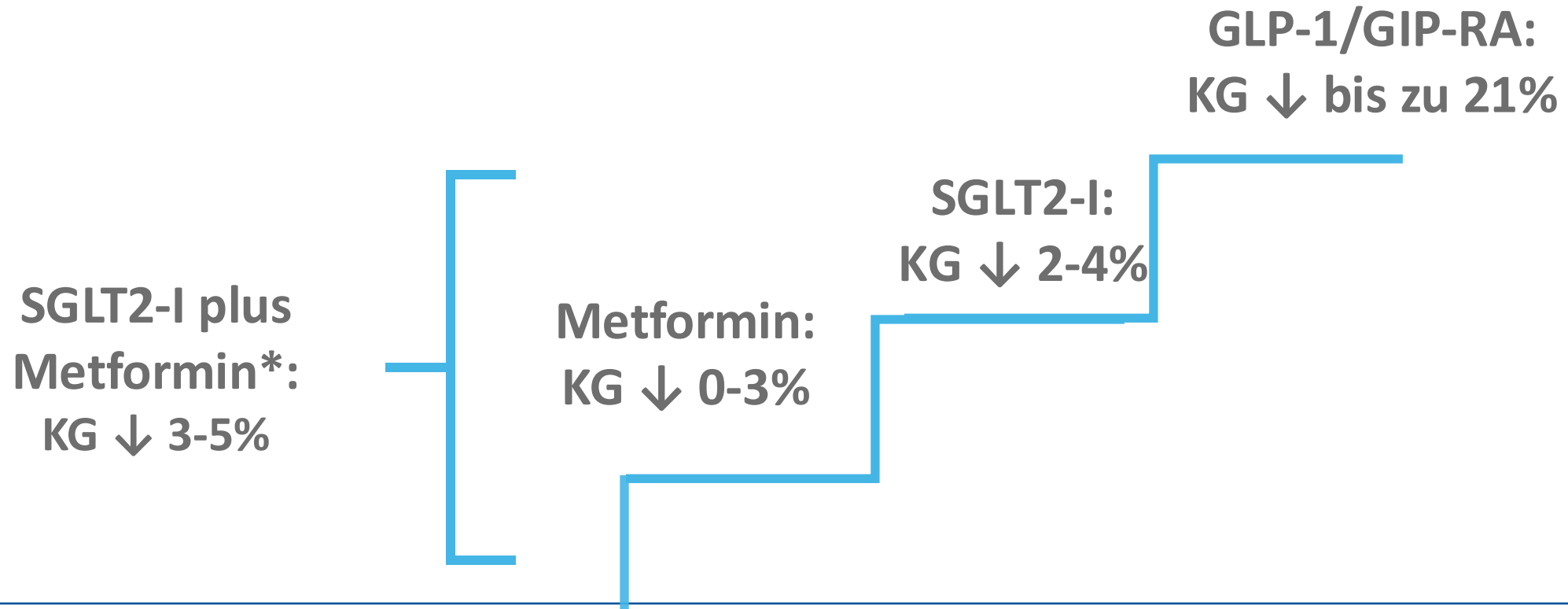
# Ziele der modernen Diabetestherapie

=> „Upstream“ Intervention



# => „Upstream“ Intervention

## Gewichtsreduktion plus Glukosesenkung



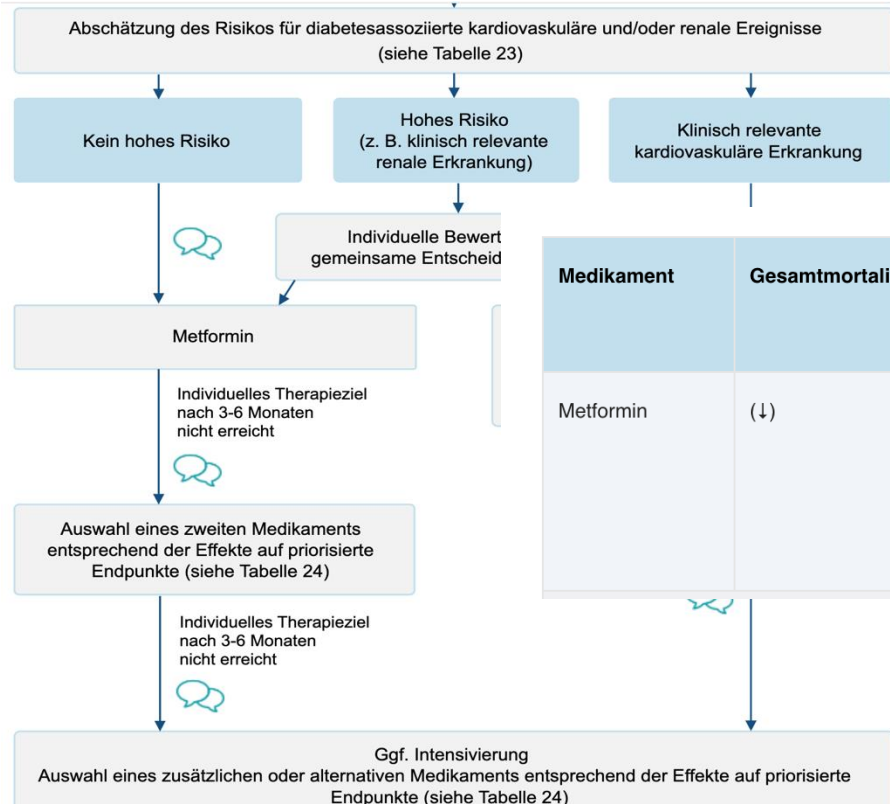
## Ausschnitt Nationale Versorgungsleitlinie

Top 10 in Bezug auf Verbrauch 2023: Diabetesmittel (Antidiabetika)



## Verordnung von Antidiabetika (GKV, DDD in Mio.)

Medikament	Gesamt mortalität	Kardiovaskuläre Endpunkte	Mikrovaskuläre Endpunkte <sup>1</sup>	Renale Endpunkte	Hypoglykämien	HbA1c, Gewicht	Anmerkungen/Ausgewählte Sicherheitshinweise
Metformin	(↓)	(↓)	(0)	(0)	↔	HbA1c ↓↓ Gewicht: ↔	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risiko der Laktatazidose</li> <li>• bei Krankheit ("sick days") pausieren</li> </ul>



Quelle: IGES-Berechnungen nach NVI (Insight Health)

# Metformin und Laktatazidose?

---

## 80-jähriger Patient mit schwerer Dyspnoe (Atemfrequenz ca. 50/min):

- Seit 5 Tagen Gastroenteritis mit massiven Durchfällen und Erbrechen
- Vorerkrankungen:
  - Diabetes mellitus Typ 2, Metformin (2000 mg/Tag)

### Art. BGA:

⇒ pH 6,93, pCO<sub>2</sub> 10 mmHg, **Laktat 11,2 mmol/l**, Kreatinin 7,57 mg/dl, Harnstoff 228 mg/dl

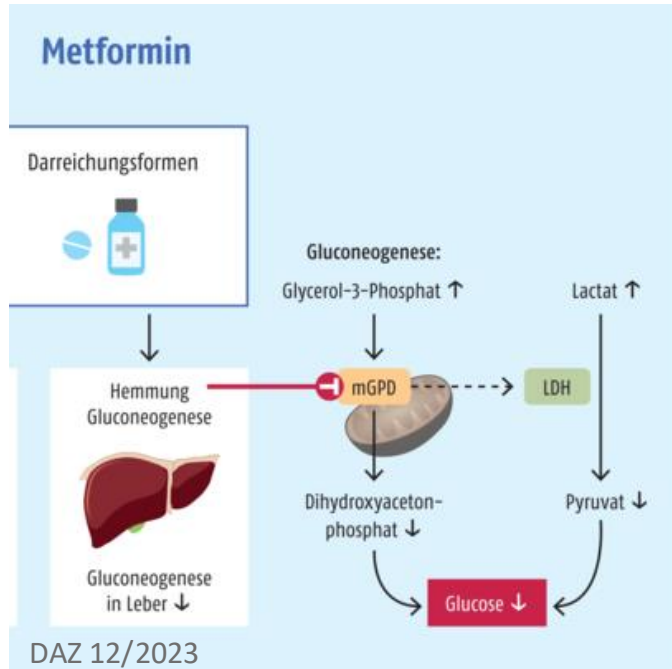
### Therapie:

Intubation, Beatmung, Kreislaufstabilisation, Hämodialyse  
7 Tage Intensivstation

---

# Metformin-assoziierte Laktatazidose (MALA): Wie entsteht eine MALA?

- Metformin hemmt in der Leber die Glukoneogenese (Umbau von **Laktat**=> **Pyruvat**=> **Glukose**)
- Reduzierte renale Ausscheidung (Niereninsuffizienz): kann zu **Akkumulation von Metformin** führen
- Zusätzlich **erhöhte Laktatproduktion** durch Gewebehypoxie: Schock, exzessiver Alkoholkonsum, Respiratorische Insuffizienz, Sepsis etc.



⇒ Laktatazidose  
Welche Rolle spielt Metformin?

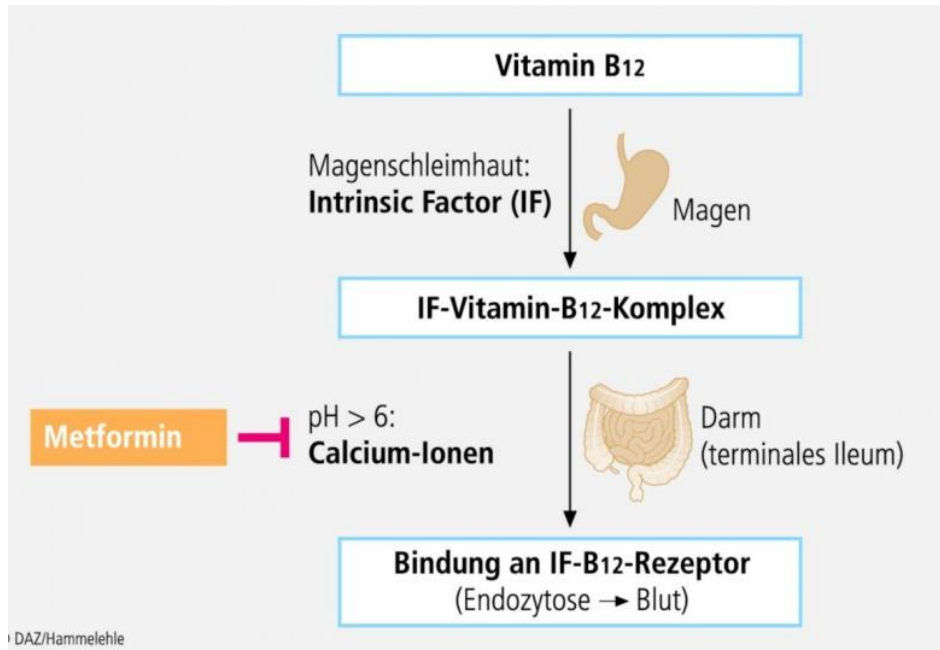


# Welche Rolle spielt Metformin?

- Case-Control Studie (Diabetes Care): 50.048 Typ-2-Diabetiker :
  - ⇒ Metformin: 3,3 Fällen von Laktatazidose pro 100.000 Personenjahre
  - ⇒ Sulfonylharnstoffe: 4,8 Fällen

- Daten aus prospektiven Studien, Kohortenstudien und einem Cochrane Review: Metformin erhöht das Risiko einer Laktatazidose, **wenn es richtig eingesetzt wird**, nicht!
- Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion, ab eGFR < 30 ml/min nicht mehr einsetzen

# Metformin und Vitamin B12-Mangel



DAZ 1/2009 S. 72 - 73

- Risiko steigt mit zunehmender Dosis, Behandlungsdauer und bei Risikofaktoren für einen Vitamin-B12-Mangel.
- Wird ein Vitamin-B12-Mangel vermutet (Makrozytose, Neuropathie oder Risikofaktoren: Vegetarier, Gastritis) sollte der Vitamin-B12-Spiegel im Serum überwacht werden.
- Ein Ausgleich sollte ggf. gemäß aktuellen Leitlinien erfolgen

## Nurse's death linked to approved weight-loss drug

8 November 2024

Share ↵ Save +

Catriona MacPhee and James Cheyne  
BBC Disclosure



- 58-jährige, adipöse Krankenschwester injizierte sich in den zwei Wochen vor ihrem Tod zwei niedrig-dosierte Injektionen von Tirzepatid (Zepbound).
- Sterbeurkunde: Multiorganversagen, septischer Schock und Pankreatitis als unmittelbare Todesursache, „Einnahme von verschriebenem Tirzepatid“ wurde als **beitragender Faktor** erwähnt

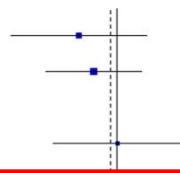
# Was machen GLP-1 RA mit der Bauchspeicheldrüse?

Mögliche Mechanismen für Pankreatitis unter GLP-1 RA:

- ⇒ Hyperplasie des exokrinen Pankreas  
Azinuszellhypertrophie
- ⇒ Pankreasgefäßschäden
- ⇒ erhöhtes Risiko von Gallensteinen durch  
schnellen Gewichtsverlust



# GLP-1 RA und Pankreatitis

Study	Semaglutida		Placebo		Odds Ratio	OR	95%-CI	Weight
	Pancreatitis	n	Pancreatitis	n				
PIONEER-1	0	525	0	178		0.2	[0.0; 4.1]	4.4%
PIONEER-4	0	285	1	142		0.2	[0.0; 4.1]	4.4%
PIONEER-5	0	163	0	161		0.3	[0.0; 3.2]	6.6%
PIONEER-6	1	1591	3	1592		0.3	[0.0; 3.2]	6.6%
PIONEER-8	0	546	0	184		0.0%		0.0%
PIONEER-9	0	146	0	49		0.0%		0.0%
OASIS-1	0	334	0	333		0.0%		0.0%
Davies et al.	2	350	0	71		1.0	[0.0; 21.6]	1.8%
SUSTAIN-1	0	258	0	129		0.0%		0.0%
SUSTAIN-5								
SUSTAIN-6								
SUSTAIN-9								
Davies et al.								
STEP-1								
STEP-2								
STEP-3								
STEP-4								
STEP-5								
STEP-6								
STEP-HFpEF								
STEP-Teens								
SELECT								

Fixed effect model  
Heterogeneity:  $I^2 = 0$

Auf der anderen Seite:

Analyse von Case series und Meldungen an

## Fazit:

1. Wachsam bleiben und auf weitere „Real World Data“ warten
2. Indikationsgerechte Verschreibung
3. Aufklärung der Patienten (Vigilanz bei Warnzeichen)

Met  
Sem  
Sich  
Risiko einer akuten Pankreatitis verbunden

- In der modernen Diabetestherapie werden wirksame Medikamente zur Kontrolle von Körpergewicht und Glukosestoffwechsel eingesetzt
  - Diese Medikamente sind bei indikationsgerechter Verschreibung und Berücksichtigung von Risiken und Kontra-Indikationen sicher
  - Die Schulung von Patienten zur Prävention und Erkennung möglicher Nebenwirkungen ist ein wichtiger Baustein der Behandlung
-

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

# Metformin: Kardiovaskulärer Benefit

## UKPDS Studie: Aktuellster post-Trial Follow up Juli 2024

Frühe, intensive Blutzuckerkontrolle mit Metformin ergab eine 31% Reduktion des Risikos für Myokardinfarkt und eine Reduktion des relativen Mortalitätsrisikos um 20%

THE LANCET

This journal Journals Publish Clinical Global health Multimedia Events About

ARTICLES · Volume 404, Issue 10448, P145-155, July 13, 2024 · Open Access [Download Full Issue](#)

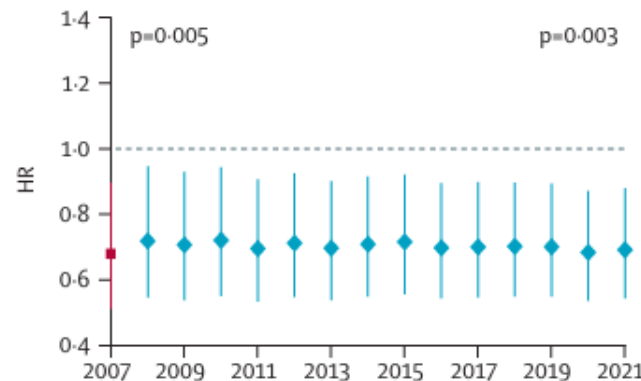
Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91)

[Prof Amanda I Adler, MD<sup>a,b,t</sup>](#) · [Ruth L Coleman, MSc<sup>a,b,t</sup>](#) · [Jose Leal, DPhil<sup>b,c</sup>](#) · [Prof William N Whiteley, PhD<sup>c,d,e,f</sup>](#) · [Prof Philip Clarke, PhD<sup>b,c</sup>](#) · [Prof Rury R Holman, FMedSci<sup>a,g</sup>](#)

Stichtag September 2021:

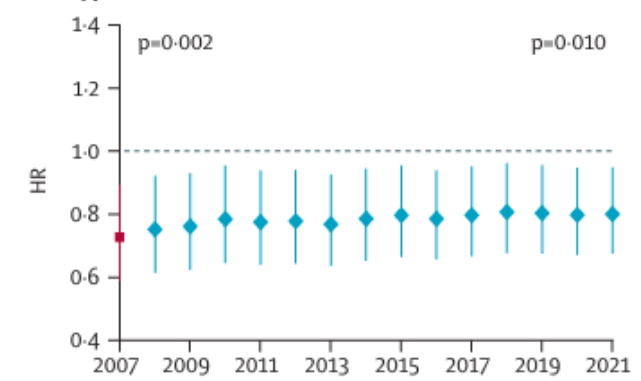
- 1525 Teilnehmer
- 79,9 Jahre alt

### Myokardinfarkt



	2007	2009	2011	2013	2015	2017	2019	2021
Conventional therapy	126	128	137	144	148	153	159	164
Metformin	81	86	92	98	104	105	111	114

### All cause mortality



	2007	2009	2011	2013	2015	2017	2019	2021
Conventional therapy	217	229	246	260	270	280	290	301
Metformin	152	169	186	196	212	221	233	243