

Diabetestherapie

In der Altersklasse der über 70-Jährigen kann von einer Prävalenz einer Glukosetoleranzstörung von bis zu 50 Prozent ausgegangen werden. Die Herausforderungen bei der Therapie sind vielfältig, die Betroffenen sind beispielsweise häufig mangelernährt, auch ist die Hypoglykämie-Symptomatik weniger charakteristisch. Mit gewissen Einschränkungen können prinzipiell alle verfügbaren oralen und parenteralen Antidiabetika angewendet werden. **Von Peter Fasching, Alexander Bräuer und Bettina Göbel***

Einleitung

Diabetes mellitus ist eine weltweite Epidemie mit steigender Inzidenz. Im höheren Lebensalter liegt die Prävalenz bei 20 bis 25 Prozent. Aufgrund einer nicht-flächendeckenden Diagnostik ist die Dunkelziffer hoch. In der Altersklasse der über 70-jährigen kann von einer Prävalenz einer Glukosetoleranzstörung von bis zu 50 Prozent ausgegangen werden. Der Anteil der autoimmun-bedingten Diabetesformen (Typ 1, LADA) ist in diesem Alter mit maximal fünf Prozent sehr gering.

Vor allem durch das starke Ansteigen von Risikofaktoren des metabolischen Syndroms (Übergewicht, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie etc.) in den Industrieländern und die steigende Lebenserwartung ist damit zu rechnen, dass sich die Zahl der von Diabetes mellitus Typ 2-Betroffenen verdoppelt bis vervierfacht.

Ein weiteres Problem ist die limitierte Datenlage bei betagten und hochbetagten Menschen. Diese stellen jedoch eine sehr heterogene Gruppe dar – in Abhängigkeit vom kalendarischen Alter, Komorbiditäten und Diabetesdauer. Generell werden in klinischen Zulassungsstudien kaum Patienten höheren Alters eingeschlossen. In Hinblick auf Antidiabetika sind in den letzten Jahren einige klinische Outcome-Studien publiziert worden, an

denen auch hochbetagte Menschen teilgenommen haben. Diese Studien wurden primär zum Nachweis der „kardiovaskulären Sicherheit“ durchgeführt und oft bezüglich ihrer Aussagekraft über die Effektivität des jeweiligen Präparates in der Diabetestherapie kritisiert. Jedoch konnte durch diese Studien eine bisher nie dagewesene randomisiert-kontrollierte Patientenpopulation mit einem hohen Risikoprofil ausgewertet werden. Insgesamt wurden solche Studien bis dato zu sieben auf dem Markt befindlichen Präparaten veröffentlicht. Von den 70.000 einbezogenen Patienten war fast die Hälfte (43 Prozent) der Teilnehmer betagt oder hochbetagt (siehe Tab. 1).

In all diesen Studien konnte die kardiovaskuläre Sicherheit des jeweiligen Präparates nachgewiesen werden. In der EMPA-REG Outcome-Studie konnte durch die Behandlung mit dem SGLT2-Inhibitor Empagliflozin in einer großen Gruppe von kardiovaskulär vorerkrankten Patienten mit Typ 2-Diabetes versus Placebo eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität um 32 Prozent, der kardiovaskulären Mortalität um 38 Prozent sowie der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz um 35 Prozent beobachtet werden. In der LEADER-Studie mit dem lang wirksamen GLP-1-Rezeptor-Antagonisten Liraglutide zeigte sich unter dem Prüfpräparat versus

Placebo in einer weitgehend vergleichbaren Patientengruppe eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität um 15 Prozent, jener der kardiovaskulären Mortalität um 22 Prozent, aber keinen Einfluss auf die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz.

Diagnostik, Charakteristika und Therapie

Die in den Leitlinien für die Diabetes-Diagnostik angegebenen Blutzuckergrenzen (siehe Tab. 2) gelten für alle Altersklassen. Hervorzuheben ist, dass beim geriatrischen Patienten oftmals nicht die Nüchtern-Glukosewerte pathologisch sind, sondern es vor allem durch eine postprandial verminderte Insulinausschüttung zu erhöhten Blutzuckerwerten nach den Mahlzeiten kommt. Somit kann die Diagnosestellung durch alleinige Nüchternblutzucker-Messungen verzögert sein.

Geriatrische Patienten stellen eine sehr heterogene Patientengruppe dar. Je nach Komorbiditäten und kognitiver Funktion können zwei Personen gleichen kalendarischen Alters ein völlig unterschiedliches „biologisches“ Alter aufweisen. Als Hilfestellung zur Festlegung von Therapie-schemata und Therapiezielen kann die Einteilung in drei Kategorien (siehe Tab. 3) vorgenommen werden.

im Alter

Abhängig vom Alter und von der Erkrankungsdauer haben Menschen, die an Diabetes mellitus leiden, unterschiedliche Folgeerkrankungen. Insgesamt ist in der geriatrischen Population die Rate an Amputationen, Visus-Einschränkungen und kardialen wie auch renalen Komplikationen am höchsten.

Herausforderungen für die Therapie

In den Richtlinien der Fachgesellschaften wird eine „individualisierte“ Diabetes-Therapie gefordert. Entsprechend der in Tab. 3 angeführten Kategorien sind zum Erreichen des entsprechenden Therapieziels orale Antidiabetika (OAD) sowie injizierbare Medikamente einzusetzen. Die einmal tägliche Medikamenten-Einnahme und auch Kombinationspräparate können die Compliance der Betroffenen erhöhen. Bei der Wahl der Therapie sollte immer auch auf Nebenwirkungen geachtet werden, die möglicherweise die Lebensqualität beeinflussen wie zum Beispiel Hypoglykämien, gastrointestinale Nebenwirkungen, Gewichtsverlust etc.

Ernährung

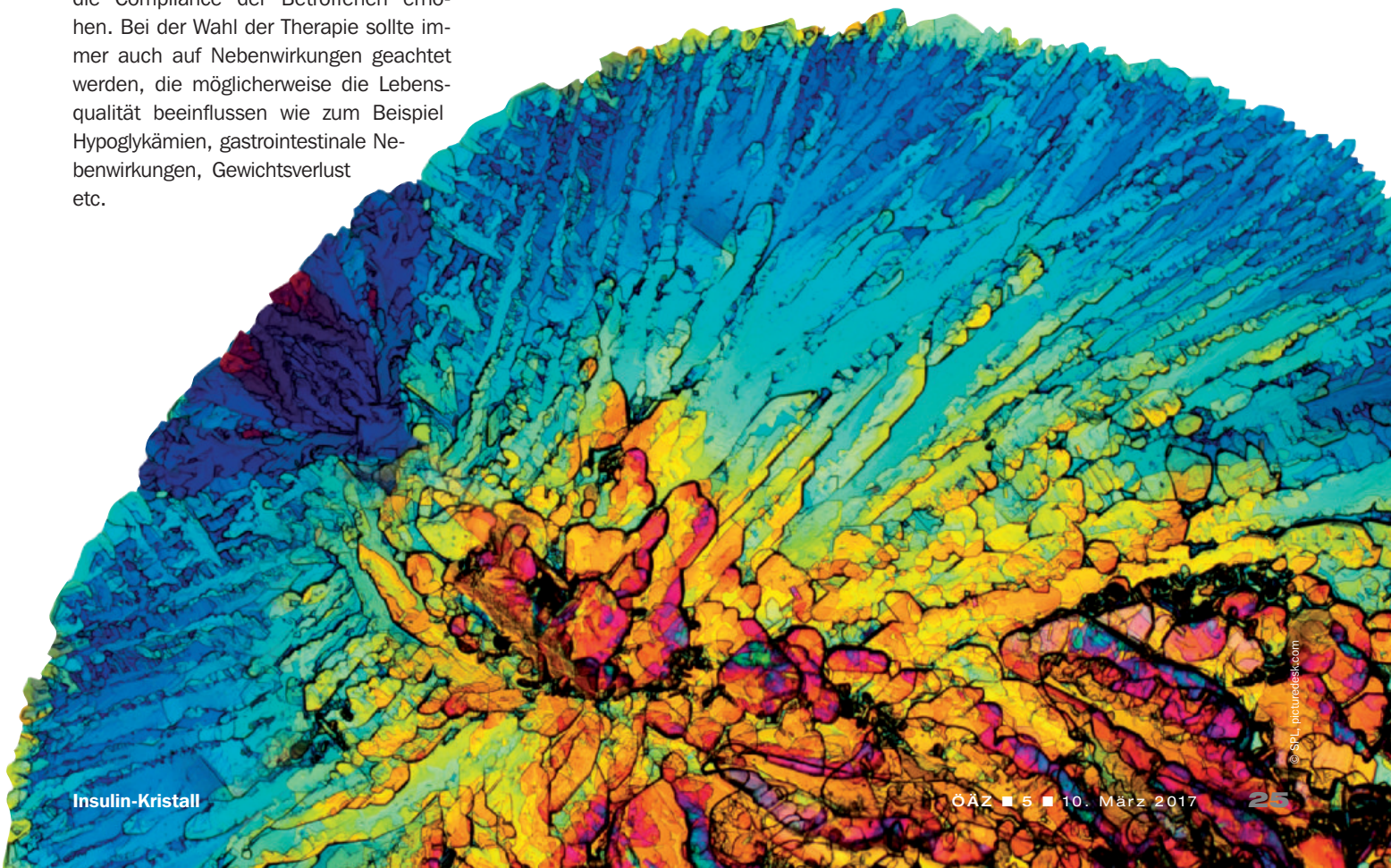
Geriatrische Patienten leiden überdurchschnittlich häufig an Mangelernährung. Dies ist einerseits durch eine verminderte Nahrungsaufnahme und andererseits durch hypokalorische Diäten („Diabetes-Diät“) bedingt. Eine Diät mit Minusbilanz soll nur zur gewollten Gewichtsreduktion bei adipösen Patienten eingesetzt werden. Die wissenschaftliche Evidenz für den klinischen Langzeit-Benefit einer iatrogen induzierten Gewichtsreduktion beispielsweise auf die kardiovaskuläre Morbidität und Gesamtmortalität liegt für über 70-Jährige derzeit aber nicht vor.

Liberalere Ernährungsregimes - nach individuellen Vorlieben - können bei mangelernährten Patienten zur Verbesserung der tatsächlichen Kalorienzufuhr und des

Ernährungszustandes führen, ohne dass eine Entgleisung der Stoffwechselsituation zu befürchten ist.

Hypoglykämie-Wahrnehmung

Die Hypoglykämie-Symptomatik ist bei älteren Menschen häufig weniger charakteristisch. Neuroglykopenische Symptome wie beispielsweise Wortfindungsstörungen, Verwirrtheit, Desorientiertheit und Schläfrigkeit können im Vordergrund stehen und dazu führen, dass die Hypoglykämie mit Verzögerung wahrgenommen wird. Die Korrektur der sinkenden Blutzuckerwerte erfolgt dann unter Umständen nicht rechtzeitig. Erschwert wird die Situation durch eine bestehende Demenz. Die humorale Antwort auf niedrige Blutzuckerwerte ist unabhängig vom Alter jedoch gleich. ▶▶



Kardiovaskuläre Outcomestudien: Anteil an älteren Patienten

Studie	Wirkstoff	Ältere Patienten		Patienten Charakteristika
		Altersgrenze (Jahre)	n (% Anteil an Gesamtpopulation)	
LEADER	Liraglutid	>60	7.019 (75)	CVE, CV-Risiko
ELIXA	Lixisenatid	>65	2.043 (34)	rezenter MCI
TECOS	Sitagliptin	>65/>75	7.735 (52)/2.004 (14)	CVE
SAVOR-TIMI	Saxagliptin	>75	2.330 (14)	CV-Risiko
EXAMINE	Alogliptin	>65	1.907 (35)	rezenter MCI, instabile AP
EMPA-REG	Empagliflozin	>65	3.127 (44)	CV-Risiko
ORIGIN	Insulin glargin	>63*	6.268 (50)*	CV-Risiko
Gesamtzahl	71.508		30.429 (43)	

*Daten nicht angegeben, berechnet anhand des medianen Alters, CVE: kardiovaskuläre Erkrankung, MCI: Myokardinfarkt, AP: Angina pectoris, CV-Risiko: kardiovaskuläres Risiko (KHK, cAVK, pAVK, Niereninsuffizienz, Hypertonie, Raucher)

Tab. 1

Diabetes mellitus: Diagnose

Diabetes mellitus	
Nicht nüchtern	≥ 200mg/dl und „klassische Symptome“ ODER ≥ 200mg/dl an zwei verschiedenen Tagen ¹
Nüchtern-Glukose (venös)	≥ 126mg/dl an zwei Tagen ¹
2h-Glukose nach 75g OGTT (venös)	≥ 200mg/dl an zwei Tagen ¹
HbA1c	≥ 6,5% (48 mmol/mol) an zwei Tagen ¹

¹ Bei zwei unterschiedlichen Tests mit positiven Ergebnis ist die Diagnose Diabetes gegeben.

Tab. 2

►► Bewohner von Pflegeheimen

Patienten in Pflegeeinrichtungen stellen eine besondere Patientengruppe dar, da sie einerseits beim Eintritt einen Wechsel in Bezug auf ihre medizinische Versorgung und andererseits eine Veränderung der Lebenssituation vollziehen.

Bei stabilen Patienten beziehungsweise „Go-go“-Patienten kann die vorbestehende Therapie beim Eintritt beibehalten werden. Diese Patienten führen meist ein selbstständiges Leben in der Pflegeeinrichtung („Appartement-Bewohner“) und bedürfen der geringsten ärztlichen Hilfe. Bei Personen mit längerer Diabetesdauer („Slow-gos“) oder nach einem Krankenhausaufenthalt ist die im Krankenhaus etablierte Therapie in den Folgewochen zu evaluieren, da aufgrund der geänderten Situation (abgeheilte Infektionskrankung, geänderte Essgewohnheiten etc.) oft eine Umstellung oder Anpassung

der Therapie notwendig ist. Bei palliativen Patienten oder „No-go“-Patienten (Patienten auf „Bettenstationen“) ist die Therapie so zu wählen, dass keine unerwünschten Nebenwirkungen (Therapiebedingte Hypoglykämien, Hypovolämie aufgrund persistierender Hyperglykämien etc.) entstehen. Diese Patienten bedürfen regelmäßiger Kontrollen durch den betreuenden Arzt, um die Therapie bei Verschlechterung des Zustandes (e.g. Absenken der Insulindosen bei reduzierter Nahrungsaufnahme,...) anpassen zu können.

Medikamentöse Therapie

Prinzipiell können mit gewissen Einschränkungen alle verfügbaren oralen und parenteralen Antidiabetika auch beim geriatrischen Patienten angewendet werden.

Biguanide

Metformin - als mittlerweile einziger Vertreter dieser Gruppe - kann aufgrund seines niedrigen Hypoglykämierisikos auch beim hochbetagten Patienten zum Einsatz kommen. Einschränkend ist hierbei die abnehmende Nierenfunktion des geriatrischen Patienten. Auch ist auf gastrointestinale Nebenwirkungen - vor allem bei Neueinstellung -, und die leichte Gewichtsabnahme unter Therapie zu achten. Die Therapie kann nach der neuesten Zulassungsänderung durch die Europäische Arzneimittelbehörde EMA im Februar 2017 bis zu einer GFR von 30ml/min in reduzierter Dosis beibehalten werden. Dabei soll die Tagesdosis von Metformin unter einer GFR von 60ml/min maximal 2.000mg betragen, unter einer GFR von 45ml/min maximal 1.000mg/Tag unter Berücksichtigung des Körpergewichtes. Darunter erhöht sich das Risiko für eine Laktatazidose. Regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktionsparameter sind beim geriatrischen Patienten obligat. Unter Metformintherapie wurde ein von der Dosis sowie von der Behandlungsdauer abhängiger Zusammenhang mit einem reduzierten Vitamin B₁₂-Spiegel beobachtet. Serumspiegelkontrollen sollten deswegen in Betracht gezogen werden. Bekannt ist, dass ein Vitamin B₁₂-Defizit sich negativ auf die Kognition und auf das Depressions-Risiko auswirken kann.

Insulinsekretagoga

Sulfonylharnstoffe (SH) und Glinide sollten aufgrund der erhöhten Hypoglykämie-Wahrscheinlichkeit im hohen Alter mit Vorsicht verordnet werden. Gliclazid MR dürfte ein niedrigeres Hypoglykämie-Risiko als Glimperid aufweisen. Bei schwerer Niereninsuffizienz ebenso wie bei Leberinsuffizienz wird die Therapie dennoch aufgrund der Gefahr prolongierter Hypoglykämien nicht empfohlen.

Thiazolidinedione

Prinzipiell wäre vor allem bei Patienten mit hoher Insulinresistenz Pioglitazon eine sinnvolle Option, noch dazu wo es von Seiten der Nierenfunktion keine Einschränkungen gibt. Da jedoch eine Herzinsuffizienz (NYHA I-IV) als Kontra-

indikation gilt und eine erhöhte Frakturrate bei postmenopausalen Frauen festgestellt wurde, beschränkt sich diese Therapieoption nach sorgfältiger Nutzen/Risikoabklärung im geriatrischen Bereich nur auf eine kleines Patientenkollektiv. Auf ein möglicherweise erhöhtes Karzinom-Risiko (Prostata- und Pankreas-Karzinom, Mamma-Karzinom bei Frauen abhängig von der kumulativen Dosis, scheinbar nicht signifikant für Blasen-Karzinom) sollte hingewiesen werden. Hypoglykämien treten unter Monotherapie nur äußerst selten auf.

DPP-IV-Hemmer

DPP-IV-Hemmer - Gliptine genannt - sind aufgrund ihres fehlenden Hypoglykämierisikos und günstigen Nebenwirkungsprofils sinnvoll für geriatrische Patienten. Bis auf Linagliptin ist bei allen anderen Wirkstoffen eine Anpassung der Dosierung entsprechend der GFR vorzunehmen (siehe Tab. 4). Die kardiovaskuläre Sicherheit konnte für die Substanzen in Endpunktstudien gezeigt werden (siehe Tab. 1), wobei abhängig vom Wirkstoff ab NYHA III die Therapie nur mit Vorsicht eingesetzt werden sollte beziehungsweise nicht empfohlen wird. Die Ursache für eine erhöhte Rate an Hospitalisationen aufgrund einer Herzinsuffizienz unter Saxagliptin wird derzeit weiter untersucht. Bei dieser Patientengruppe ist bei der Anwendung besondere Vorsicht geboten. Das Pankreatitis-Risiko scheint unter DPP-IV-Hemmer-Therapie erhöht; die Pa-

tienten sollten über mögliche Symptome aufgeklärt werden.

SGLT2-Hemmer

Die sogenannten Gliflozine stellen die neueste Gruppe der oralen Antidiabetika dar. Durch ihren Wirkmechanismus wird ein bis dato als Krankheitssymptom gesehener Effekt des Diabetes mellitus therapeutisch genutzt. Durch die Glukosurie sind auch die häufigsten Nebenwirkungen bedingt (genitale Pilzinfekte, Harnwegsinfekte), welche jedoch durch ausreichende Körperhygiene meist vermieden werden können. Im geriatrischen Bereich sollte neben den genannten Nebenwirkungen auch auf den Volumen-depletierenden Effekt durch die osmotische Diurese besonders geachtet werden. Als Folge kann es zur Reduktion des Blutdruckes und des Flüssigkeitsstatus des Patienten kommen.

Auf die Möglichkeit des Auftretens einer diabetischen Ketoazidose mit teilweise untypischem Krankheitsbild und nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel ist hinzuweisen. Der Mechanismus der Ketoazidose-Entwicklung unter SGLT2-Hemmern ist noch nicht geklärt; ein Insulinmangel (relativ und absolut wie zum Beispiel erhöhter Bedarf aufgrund eines Infektes) dürfte ein Risikofaktor sein. Um die azidotische Entgleisung nicht zu übersehen, wird empfohlen, bei Verdacht entweder Ketonkörper im Blut (messbar mit spezi-

ellen Messstreifen und den Messgeräten Freestyle PrecisionNeo® oder GlucoMenLX®) oder im Harn (mittels Urin-Teststreifen) zu messen und den Patienten im Falle eines positiven Nachweises sofort in ein Krankenhaus zu überweisen.

Für Empagliflozin gibt es sehr positive Ergebnisse aus der kardiovaskulären Sicherheitsstudie (EMPA-REG), in der die Gesamtmortalität in der Interventionsgruppe um 32 Prozent reduziert werden konnte. Auch zeigte sich, dass das Auftreten einer sich neu manifestierenden Nephropathie um 39 Prozent gesenkt wurde.

Laut Fachinformation wird der Therapiestart mit Dapagliflozin ab einem Alter ≥ 75 Jahren und bei Empagliflozin ≥ 85 Jahren aufgrund begrenzter klinischer Erfahrungen nicht empfohlen. Generell sind SGLT2-Inhibitoren unter einer GFR von 45ml/min nicht zugelassen. Das Auftreten eines akuten Nierenversagens wurde in Fallserien vor allem bei renal vorerkrankten, dehydrierten, hypotensiven Patienten mit zusätzlicher Therapie wie RAS-Blockade und/oder Diuretikatherapie beobachtet. Nach Absetzen der SGLT2-Therapie und Rehydrierung erholte sich die Nierenfunktion wieder. Generell sollten bei vulnerablen Patienten SGLT2-Inhibitoren sowie Metformin und RAS-Blocker bei akuten schweren Erkrankungen beziehungsweise größeren Operationen („sick days“) unter entsprechender klinischer Kontrolle pausiert werden. ►►

Graduierung für therapeutisches Vorgehen

Kategorien	Go-go	Slow-go	No-go
Allgemeinkriterien	Kalendarisch ältere, gesunde Patienten ohne funktionelle Einschränkungen	Hilfsbedürftige, multimorbide Patienten mit funktionellen Einschränkungen	Patienten mit schwersten funktionellen Einschränkungen und geriatrischen Syndromen
Probleme		Sehbehinderungen, veränderte Feinmotorik, kognitive Defizite	Dementielle Zustandsbilder, geringe Lebenserwartung, ausgeprägte Spätfolgen
HbA1c	6,5-7,5%	7-8%	8-8,5%
Nüchternzielwert	90-130mg/dl	90-150mg/dl	100-180mg/dl
Ziele	Vermeidung von Hypo- und Hyperglykämien, sowie Folgeerkrankungen	Vermeiden von Verschlechterung bestehender/Auftreten neuer Spätschäden; Vermeiden von extremen Blutzuckerwerten	Vermeidung von symptomatischen Hyperglykämien („Koma-Prophylaxe“)

Tab. 3

► GLP1-Analoga

Vor allem beim adipösen Patienten sind GLP-Analoga aufgrund der gewichtsreduzierenden Wirkung eine effiziente Lösung. Einschränkend hierbei sind die vor allem zu Therapiebeginn auftretenden Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen. Auch ist diese Substanzklasse mit hohen Kosten verbunden und bis auf aktuell zwei Präparate (Exenatid einmal wöchentlich; Liraglutid einmal täglich) nur als Einzelbewilligung seitens der Krankenkasse erhältlich. Alle Präparate müssen subkutan verabreicht werden; abhängig vom jeweiligen Wirkstoff ist die Therapie an die unterschiedlichen Stadien der Niereninsuffizienz anzupassen. Für Liraglutide konnte im Rahmen der LEADER-Studie eine signifikant niedrigere Rate an kardiovaskulären Ereignissen bei Typ 2-Diabetikern im Vergleich zu Placebo beobachtet werden.

Insulin

Als effektivstes Antidiabetikum ist Insulin in der Diabetes-Therapie nicht wegzudenken. Besonders bei sehr alten Patienten mit langer Diabetes-Dauer und Multimorbidität ist es oft die letzte Alternative. Einschränkend ist hierbei jedoch die hohe Hypoglykämie-Inzidenz, die nicht nur die Lebensqualität einschränkt, sondern auch eine erhöhte Mortalität mit sich bringen kann. Auch ist für eine erfolgreiche Insulintherapie die Mitarbeit, Schulung und Compliance des Patienten von Nöten, da beispielsweise auf regelmäßige Mahlzeiten, Wechsel der Pen-Nadeln, Blutzuckermessung, Schwenken des Insulins etc. geachtet werden muss. Vor allem für ältere Personen ist dies oftmals schwierig, da nicht nur Visus und taktile Sensibilität (Einstellen der Insulindosis), sondern auch die kognitive Funktion (Interpretation der Messwerte) mitunter eingeschränkt sind. In diesem Fall sollte die Insulintherapie mit den Gegebenheiten des sozialen Umfeldes abgestimmt werden.

Es gibt verschiedene Therapieregime (Basalinsulin unterstützte orale Therapie - BOT, Mischinsulin unterstützte orale Therapie - MOT, konventionelle (Misch-) Insulintherapie - KIT, intensiviert-konventionelle (meist Basis-Bolus) Insulinthera-

pie - ICT, Funktionelle (Basis-Bolus oder Pumpen) Insulintherapie - FIT, auf die in diesem Beitrag nicht weiter eingegangen werden kann. Für den Betroffenen ist die individuell effizienteste, realisierbare Therapie auszuwählen, wobei beim betagten Patienten Praktikabilität (= Einfachheit) und Sicherheit der Insulintherapie im Vordergrund stehen.

α-Glukosidasehemmer

Acarbose wäre aufgrund des niedrigen Hypoglykämie-Risikos ein attraktives Mittel im Bereich der geriatrischen Diabetes-Behandlung. Jedoch stellen gastrointestinale Nebenwirkungen und die mehrmals tägliche Einnahme eher limitierende Faktoren für die Anwendung dar.

Polypharmazie und Blutzucker

Das höhere Lebensalter begünstigt die Polypharmazie (Einnahme > fünf Einzelwirkstoffen) und somit das Auftreten von Neben- und Wechselwirkungen. Besonders Diabetiker neigen dazu, fünf oder mehr einzelne Medikamente einzunehmen (Orale Antidiabetika, Antihypertensiva, Statine, ASS, etc.). Potentiell Blutzucker-verändernde Effekte sind für zahlreiche Medikamente bekannt. Diabetogene Wirkungen wurden in unterschiedlichem Ausmaß unter anderem für Glukokortikoiden, Thiazide, Theophyllin, atypische Neuroleptika (vor allem Olanzapin, Clozapin), trizyklische Antidepressiva, Antikonvulsiva (wie zum Beispiel Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin, Valproinsäure) und Statine beschrieben. Eine gegensätzliche Wirkung ist bei ACE-Hemmern, nicht-selektiven Betablockern und Acetylsalicylsäure in hoher Dosierung (>2-3g/d) zu beobachten.

In einer rezenten Studie aus Großbritannien konnte gezeigt werden, dass durch multidisziplinäre Patientenvisiten und Medikamentenreduktionen potentiell schädliche Medikamentenkombinationen entdeckt und Polypharmazie bei vielen Patienten vermieden werden kann. Aufgenommen in die Studie wurden 826 geriatrische Patienten (Medianalter 86 Jahre) aus Pflegeeinrichtungen. Medikamente

wurden in Wirkstoffgruppen unterteilt und ihre Indikation hinterfragt sowie Wechselwirkungen überprüft. Am häufigsten konnte eine Substanz aufgrund einer fehlenden Indikation abgesetzt werden.

Diabetes und Kognition

Aus zahlreichen Studien ist bekannt, dass Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein fast doppelt so hohes Risiko für eine Demenz haben und möglicherweise früher an kognitiven Einschränkungen leiden. Eine erhöhte Inzidenz konnte für die Multi-Infarkt-Demenz, M. Alzheimer und Mischformen gezeigt werden. Das Risiko, dass ein „Mild Cognitive Impairment“ in eine Alzheimer-Demenz übergeht, erscheint beim Diabetes mellitus Typ 2 erhöht. Zwischen Diabetes-Dauer, Stoffwechselkontrolle und kognitiver Dysfunktion besteht eine signifikante Korrelation.

Die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und Demenz sind noch nicht vollständig geklärt, obwohl die Assoziation der beiden Erkrankungen schon mehr als 15 Jahre bekannt ist. In einer Autopsie-Studie wurde bei Diabetes-Patienten eine höhere Insulthäufigkeit, vor allem ausgedehnte und subcorticale Infarkte, festgestellt, jedoch keine Assoziation mit typischen neuropathologischen Veränderungen im Rahmen einer Alzheimer-Erkrankung. Dieses Ergebnis unterstützt die These einer subcorticalen vaskulären Pathologie als Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz beim Diabetiker. Aber auch Störungen des neuronalen Stoffwechsels wie zum Beispiel durch erhöhten oxidativen Stress im Rahmen der Hyperglykämie und auch eine genetische Prädisposition dürften mitverantwortlich sein.

Ebenso spielen Hypoglykämien in Hinblick auf das Demenz-Risiko beim Typ 2-Diabetiker eine Rolle. In einer retrospektiven longitudinalen Kohortenstudie wurde zuletzt erneut der Zusammenhang gezeigt. Abhängig von der Anzahl der hypoglykämischen Episoden stieg das Demenzrisiko um 26 Prozent bei einem Ereignis und um 50 Prozent bei einem mehrfachen Vorkommen.

Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz

	Bis Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Stadium V
	Nierenerkrankung mit normaler Nierenfunktion	Leichte Niereninsuffizienz (NI)	Mittelschwere NI	Schwere NI	Terminale NI bis Hämodialyse
GFR (ml/min)	≥ 90	89 – 60	59 – 30	29 – 15	14 – 0
Metformin ¹	max. 3.000mg/d		max. 2.000mg/d	max. 1.000mg/d	
Dapagliflozin ²	1x 10mg				
Canagliflozin ³	1x 100-300mg		1x 100mg	45	
Empagliflozin ⁴	1x 10-25mg		1x 10mg	45	
Sitagliptin ⁵	1x 100mg		1x 50mg	1x 25mg	
Saxagliptin ⁶	1x 5mg		1x 2,5mg		
Linagliptin ⁷	1x 5mg				
Alogliptin ⁸	1x 25mg		1x 12,5mg	1x 6,25mg nobox	
Vildagliptin ⁹	2x 50mg			1x 50mg	

50

- 1) Glucophage Fachinformation, Stand Dez. 2016. 2) Forxiga Fachinformation, Stand Mai 2016. 3) Invokana Fachinformation, Stand Mai 2016. 4) Jardiance Fachinformation, Stand Dez. 2016. 5) Januvia Fachinformation, Stand März 2016. 6) Onglyza Fachinformation, Stand Juni 2016. 7) Trajenta Fachinformation, Stand Mai 2016. 8) Vipidia Fachinformation, Stand Feb. 2016. 9) Galvus Fachinformation, Stand Mai 2015.

Quelle: Erstellt nach einem Vortrag von Univ. Prof. Dr. Peter Fasching; Angaben ohne Gewähr

Tab. 4

Für die Abschätzung des Zehn-Jahres-Risikos wurde ein Diabetes-spezifischer Demenz-Risikoscore (DSDRS „diabetic specific dementia risk score“; „The Lancet Diabetes & Endocrinology“, 2013,1: p.183, „Risk score for prediction of 10 year dementia risk in individuals with type 2 diabetes: a cohort study“) entwickelt. Dafür wurden fast 30.000 Patienten-Daten aus einem Diabetes-Register analysiert. In die Risiko-Stratifizierung fanden Lebensalter, Ausbildung, mikrovaskuläre Erkrankungen, diabetisches Fußsyndrom, cerebro- und kardiovaskuläre Er-

krankungen, akute Stoffwechselentgleisungen und Depression Eingang.

Antidiabetische Therapie bei Demenz

Bei Patienten mit Diabetes mellitus und kognitiven Einschränkungen sollte - wie prinzipiell bei jedem Diabetes-Patienten - ein individuelles Therapieziel vereinbart werden. Bei einer schweren Demenz wird man das Ziel höher festlegen (bis HbA1c von 8,5%), um Hypoglykämien und daraus resultierende Komplikationen (wie

zum Beispiel Stürze) zu vermeiden. Eine dauerhafte Hyperglykämie über 180mg/dl ist aber auch in diesem Fall aufgrund der Glukosurie mit Exsikkose-Gefährdung und damit assoziierten Symptomen (beispielsweise Delir) nicht zu empfehlen.

Diabetes und Knochen

Mit zunehmendem Lebensalter steigt das Risiko für Frakturen. Einerseits ist dies durch die altersbedingte Reduktion der Knochenmasse bedingt, andererseits nehmen auch Sturzereignisse durch funk- ►►

► tionale Einschränkungen zu. Beim Diabetiker spielen Neuropathien, Vaskulopathien und Retinopathien eine besondere Rolle.

Typ 2-Diabetiker weisen in der herkömmlichen Knochendichtemessung mittels DXA (Dual-X-Ray-Absorptiometry) zwar einen höheren T-Score als gleichaltrige Nicht-Diabetiker auf, jedoch ist das Frakturrisiko bei Diabetikern durch die Beeinträchtigung der Knochenqualität höher. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Knochendichte (gemessen in g/cm^2) bei T2DM stärker abnimmt als bei Nicht-Diabetikern.

Daher sollte besonders beim geriatrischen Patienten eine Risikovermehrung durch die antidiabetische Therapie vermieden werden. Für Glitazone ist durch die Aktivierung von PPAR- γ ein negativer Einfluss auf den Knochenstoffwechsel bekannt. Für DPP-IV-Hemmer und SGLT2-Blocker konnte bisher kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Die therapeutischen Ansätze einer manifesten Osteoporose sind gleich denen von Nicht-Diabetikern. Der etwas frühere Einsatz der medikamentösen Osteoporose-Therapie – abhängig vom T-Score – wird in der aktuellen DVO-Osteoporose-Leitlinie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 mit Glitazon-Einnahme, jedoch nicht generell bei Diabetes mellitus Typ 2 empfohlen.

Diabetes und Nierenfunktion

Es ist bekannt, dass im Alter die Nierenfunktion bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern abnimmt. Bei älteren Menschen besteht außerdem ein Zusammenhang zwischen Sarkopenie und reduzierten Kreatininwerten im Serum, weshalb ein normales Kreatinin eine Niereninsuffizienz nicht ausschließt. Aus diesem Grund ist eine pauschale Einschätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) mittels geäußelter Formeln (zum Beispiel MDRD) nur bedingt anwendbar. Bei Personen über 70 Jahren kann mit der BIS1-Formel und der BIS2-Formel – diese unter Einbeziehung von Cystatin C – die Nierenfunktion besser eingeschätzt werden.

Für die meisten oralen Antidiabetika gibt es vorgeschriebene Dosisreduktionen bei reduzierter GFR (siehe Tab. 4). Als besonders problematisch sind Metformin und Sulfonylharnstoffe zu sehen, wobei die untere GFR-Grenze für Ersteres in den letzten Jahren herabgesetzt wurde. Obwohl nicht direkt nephrotoxisch, besteht unter der Therapie mit Biguaniden ein erhöhtes Risiko für Laktatazidosen. Für Zweitere besteht bei eingeschränkter Nierenfunktion die Gefahr der Akkumulation und somit das Risiko für häufigere und vor allem prolongierte Hypoglykämien.

Zusammenfassung

Geriatrische Patienten mit Diabetes stellen eine heterogene Gruppe von Personen dar mit der Notwendigkeit einer individuellen Behandlung abhängig vom vereinbarten Therapieziel unter besonderer Berücksichtigung der Lebensqualität. Im Alter ist das Einhalten einer strikten „Diabetes-Diät“ aufgrund der eventuellen Verschlechterung des Ernährungszustandes kontraindiziert. Multidisziplinäre Teams können bei der Vermeidung einer Polypharmazie hilfreich sein. ◀◀

Literatur bei den Verfassern

*) **Univ. Prof. Dr. Peter Fasching, Dr. Alexander Bräuer, Dr. Bettina Göbel**, 5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital Wien, Montleartstraße 37, 1160 Wien; Tel.: 01/49 150/2508; E-Mail: peter.fasching@wienkav.at

Lecture Board

Priv. Doz. Dr. Joakim Huber, Franziskus Spital Wien/Innere Medizin, Geriatrie
Univ. Prof. Dr. Monika Lechleitner, Landeskrankenhaus Hochzirl/Innere Medizin

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital Wien

DFP-Literaturstudium

WISSEN ÖFFNET
HORIZONTE

www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium

Österreichische
Ärztezeitung
Die Zeitschrift der Ärztinnen und Ärzte

DFP-Literaturstudium: Diabetestherapie im Alter

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer ist es möglich, durch das Literaturstudium in der ÖÄZ Punkte für das DFP zu erwerben.

Nach der Lektüre des State of the Art-Artikels beantworten Sie bitte die Multiple choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind. **Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, damit zwei DFP-Fachpunkte im Rahmen des Literaturstudiums anerkannt werden.**

Schicken Sie diese Seite bis **12. Mai 2017** entweder per Post oder Fax an:
Verlagshaus der Ärzte GmbH z. H. Frau Claudia Chromy,
1010 Wien, Nibelungengasse 13, Fax: **01/512 44 86/55**



auch online unter:
www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium

1) Für die Diagnose eines Diabetes mellitus beim betagten Patienten trifft Folgendes zu: (eine Antwort richtig)

- a) Die einmalige Messung eines venösen Blutzuckers > 200 mg/dl ohne klassische Symptome reicht für die Diagnose aus.
- b) Die HbA1c-Werte zur Diagnostik sind laut den aktuellen Leitlinien altersabhängig.
- c) Es werden fast alle Krankheitsfälle erfasst; von einer hohen Dunkelziffer ist nicht auszugehen.
- d) Für junge Erwachsene und ältere Patienten gelten die gleichen Diagnosekriterien.

2) Die bekannte Diabetes mellitus-Prävalenz bei über 75-Jährigen beträgt rund: (eine Antwort richtig)

- a) ein Prozent
- b) sieben Prozent
- c) zwölf Prozent
- d) 25 Prozent

3) Geriatrische Patienten stellen eine heterogene Gruppe von Patienten dar. Für die Therapieziele trifft Folgendes zu: (eine Antwort richtig)

- a) Alle geriatrischen Patienten sind nicht anders zu behandeln als junge Patienten. Der HbA1c muss auf jeden Fall unter 7,0% gesenkt werden.
- b) Bei multimorbiden geriatrischen Patienten ist die Blutzucker-einstellung nicht relevant. Somit sollen auch keine Therapieziele angestrebt werden.
- c) Bei multimorbiden geriatrischen Patienten ist die Blutzucker-einstellung so durchzuführen, dass extreme Blutzuckerwerte vermieden werden.
- d) Beim Eintritt in eine Pflegeeinrichtung sollen alle Patienten die selbe Insulin-Einstellung erhalten, um so die Komplexität für das Pflegepersonal zu reduzieren.

4) Hypoglykämien beim geriatrischen Patienten... (eine Antwort richtig)

- a) ... äußern sich immer durch autonome Symptome wie zum Beispiel Zittern und Schwitzen; neuroglykopenische Veränderungen sind selten.
- b) ... werden mit einem erhöhten Demenzrisiko in Zusammenhang gebracht.
- c) ... können durch Leitlinien-gerechte Medikamenten-Verschreibungen vollständig verhindert werden.
- d) ... treten bei jeder Medikamentenklasse ungefähr gleich häufig auf.

5) Unter einer Therapie mit SGLT2-Hemmern (Gliflozinen) kann es als schwerwiegende Nebenwirkung zu Ketoazidosen kommen. Bei Verdacht empfiehlt sich: (zwei Antworten richtig)

- a) die Durchsicht der Blutzuckeraufzeichnungen des Patienten. Bei Werten unter 300mg/dl ist eine Ketoazidose ausgeschlossen.
- b) eine sofortige Überweisung in ein Krankenhaus.
- c) den Patienten auf die Wichtigkeit einer ausreichenden Körperhygiene aufmerksam zu machen.
- d) die Messung von Ketonkörpern (mittels Messgerät oder Urinstreifen).

6) Geriatrische Patienten haben häufig eine reduzierte Nierenfunktion. Folgende Aspekte ergeben sich für die Therapie: (zwei Antworten richtig)

- a) Metformin kann in allen Stadien der Niereninsuffizienz gefahrlos eingesetzt werden; Laktatazidosen wurden nur bei Dialysepatienten berichtet.
- b) Unter Therapie mit Sulfonylharnstoffen kann es aufgrund der reduzierten renalen Elimination mit Akkumulation biologisch aktiver Metaboliten zu prolongierten Hypoglykämien kommen.
- c) GLP-Analoga dürfen bei einer GFR < 60 ml/min nicht mehr eingesetzt werden.
- d) Eine genaue Evaluierung der Nierenfunktion ist mittels 24h-Harn-Untersuchung und Bestimmung der Kreatininclearance möglich. Speziell auf ältere Menschen abgestimmte Berechnungsformeln (zum Beispiel BIS-Formeln) scheinen zur Einschätzung der GFR (glomerulären Filtrationsrate) geeignet.

Bitte deutlich in Blockbuchstaben ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!

Name:

Meine ÖÄK-Arztnummer:

							-		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

Adresse:

E-Mail-Adresse:

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für

- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto. Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- < 30 31-40 41-50 51-60 > 60
-