

The logo consists of the letters 'AZ' in a stylized, white, serif font, set against a dark blue rectangular background.

STATE OF THE ART

Diabetes- therapie im Alter

Insulinkristalle

Bei älteren Patienten wird die Wahl der Medikamente vor allem durch Komorbiditäten wie etwa eine eingeschränkte Nierenfunktion limitiert. Die Therapie sollte individuell ausgewählt, effizient und auch realisierbar sein, wobei beim älteren Patienten die Praktikabilität und Sicherheit der Insulintherapie immer im Vordergrund stehen sollten.

Von Peter Fasching, Bettina Göbel et al.*



Einleitung

Diabetes mellitus ist eine weltweite Epidemie mit steigender Inzidenz. Im höheren Lebensalter liegt die Prävalenz bei 20 bis 25 Prozent. Aufgrund des bisherigen Fehlens eines flächendeckenden Diabetes-Vorsorge-Screenings ist die Dunkelziffer hoch. Erfreulicherweise wird seit neuestem die HbA_{1c}-Bestimmung auch im Sinn der Vorsorge beziehungsweise Erstdiagnose von der Krankenkasse erstattet. 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.

Ein weiteres Problem ist die limitierte Datenlage bei betagten und hochbetagten Menschen, bei denen bei der Erstellung eines Therapieplanes neben der Diabetesdauer auch funktionelle Einschränkungen und Komorbiditäten zu beachten sind.

In Hinblick auf Antidiabetika sind in den letzten Jahren etliche klinische Outcome-Studien publiziert worden, an denen auch zahlreiche geriatrische Patienten 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 Diabetes-therapie kritisiert. Jedoch konnte durch diese Studien eine bisher nie dagewesene randomisiert-kontrollierte Patientenpopulation mit hohem Risikoprofil ausgewertet werden. Hervorzuheben ist, dass für ältere Patienten keine Unterschiede in Bezug auf die kardiovaskuläre Sicherheit beziehungsweise den Benefit im Vergleich zu Jüngeren festgestellt werden konnten.

Diagnostik, Charakteristika und Therapie

Die in den Leitlinien für die Diabetes-Diagnostik angegebenen Blutzuckergrenzen gelten für alle Altersklassen. Hervorzuheben ist, dass beim geriatrischen Patienten oftmals nicht die Nüch-

tern-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.

Herausforderungen für die Therapie

In den Richtlinien der Fachgesellschaften wird eine „individualisierte“ Diabetes-Therapie gefordert. Für das Erreichen des entsprechenden Therapieziels sind neben der Ernährung orale Antidiabetika (OAD) und injizierbare Medikamente einzusetzen.

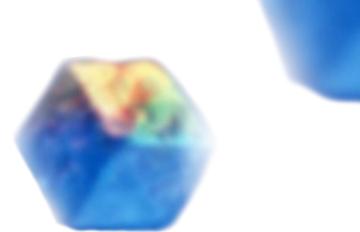
Ernährung

Ernährungstechnisch ist vor allem auf die Vermeidung einer Mangelernährung zu achten. Sollte bei Adipositas eine Gewichtsreduktion zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle und der Lebensqualität angestrebt werden, ist der Entwicklung einer Sarkopenie oder Osteoporose beziehungsweise der Reduktion von Muskelmasse durch körperliche Aktivität und adäquate Eiweißzufuhr vorzubeugen. Für hochbetagte Patienten liegt keine »

Tab. 1: Diabetes mellitus: Diagnose

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

¹ Bei zwei unterschiedlichen Tests mit positivem Ergebnis ist die Diagnose Diabetes gegeben. Quelle: Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis (Update 2019), Wien Klin Wochenschrift 131 (Suppl 1) S 8



- » wissenschaftliche Evidenz vor, dass es einen klinischen Langzeit-Benefit einer beabsichtigten Gewichtsreduktion gibt in Hinblick auf kardiovaskuläre Morbidität und Gesamtmortalität.

Polypharmazie

Aufgrund der häufig im Alter bestehenden Multimorbidität ist auf einfache Therapiekonzepte und mögliche Arzneimittelinteraktionen zu achten. Patienten mit Diabetes nehmen oft bei leitlinienkonformer Therapie fünf oder mehr Wirkstoffe ein. Die Medikamenten-Compliance kann beispielsweise durch Einmal-Einnahmemodalitäten und Kombinationspräparate erhöht werden.

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 aber auch Quetiapin und Risperidon), 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 Dosis (>2–3g/d) zu beobachten.

Hypoglykämie-Wahrnehmung

Die Hypoglykämie-Symptomatik ist bei älteren Menschen häufig weniger charakteristisch und führt mitunter zu einer verspäteten Korrektur. Neuroglykopenische Symptome wie beispielsweise Wortfindungsstörungen, Verwirrtheit, Desorientiertheit und Schläfrigkeit können im Vordergrund stehen und dazu führen, dass die Hypoglykämie mit Verzögerung wahrgenommen wird. Ebenso sollte auch bei unspezifischen Symptomkomplexen wie Schwindel, Schwäche oder Stürze an die Möglichkeit einer Unterzuckerung unter blutzuckersenkender Therapie gedacht werden. Die humorale Antwort auf niedrige Blutzuckerwerte ist unabhängig vom Alter jedoch gleich.

Therapieziele

Die Therapieziele orientieren sich beim geriatrischen Diabetespatienten an den funktionellen Beeinträchtigungen beziehungsweise dem „biologischen“ Alter. Bei aktiven, selbstständigen Patienten mit wenigen Begleiterkrankungen und einer mehrjährigen Lebenserwartung sollte unter Vermeidung von Hypoglykämien ein HbA_{1c}-Wert zwischen 6,5–7,5% beziehungsweise ein Nüchtern-Blutzucker von 100–130 mg/dl angestrebt werden.

Ein HbA_{1c}-Ziel von ≤8% gilt es bei funktionell leicht abhängigen Patienten zu erreichen. Dazu zählen sehr alte, multimorbide oder kognitiv leicht eingeschränkte Patienten. Bei einer stark begrenzten Lebenserwartung, bestehender Pflegeabhängigkeit oder starken kognitiven Einschränkungen geht es in erster Linie darum, Akutkomplikationen, die die Lebensqualität einschränken, zu vermeiden (siehe Tabelle Zielkorridore für ältere Menschen mit Diabetes). HbA_{1c}-Werte > 8% sind mit einer erhöhten Rate an Infektionen, Hospitalisierungen und Mortalität assoziiert. Bei einer chronischen Hyperglykämie mit Glukosurie, diese tritt bei Übersteigen der Nierenschwelle bei einer Glukose von circa 180 mg/dl auf, drohen unter anderem auch Dehydratation mit Blutdrucksenkung und kognitive Verschlechterung.

Die ermittelten HbA_{1c}-Werte sollten in Hinblick auf mögliche Einflussfaktoren interpretiert werden. Bei einem verkürzten Erythrozytenüberleben, wie dies beispielweise bei Blutungsanämien, hämolytischen Anämien, chronischer Dialyse oder Erythropoetin-Therapie der Fall ist, werden verminderte HbA_{1c}-Werte gemessen. Den gegenteiligen Effekt, also falsch hohe HbA_{1c}-Werte, kann man bei einem erhöhten Durchschnittsalter der Erythrozyten beispielsweise bei einem Eisenmangel oder Vitamin B₁₂-Mangel beobachten. Bei vermuteten Störfaktoren kann die Messung eines Blutzuckertagesprofils über die Stoffwechsellage Aufschluss geben.

Medikamentöse Therapie

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

Antidiabetika

Metformin

Metformin kann aufgrund seines niedrigen Hypoglykämierisikos auch beim hochbetagten Patienten zum Einsatz kommen. Einschränkend ist hierbei die abnehmende Nierenfunktion des geriatrischen Patienten. Auf gastrointestinale Nebenwirkungen – vor allem bei Neueinstellung – und die leichte Gewichtsabnahme unter Therapie ist zu achten. Es empfiehlt sich eine einschleichende Aufdosierung. Typische Dosierungen beim geriatrischen Patienten sollen 1.000 mg/Tag aufgeteilt auf zwei Einzeldosen nicht überschreiten. Die Therapie kann bis zu einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 30 ml/min in reduzierter Dosis beibehalten werden. Dabei soll die Tagesdosis von Metformin unter einer GFR von 60 ml/min maximal 2.000 mg betragen, unter einer GFR von 45 ml/min maximal 1.000 mg/Tag – unter Berücksichtigung des Körpergewichtes. Darunter erhöht sich das Risiko für eine Laktatazidose. Regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktionsparameter zumindest alle drei bis sechs Monate sind beim geriatrischen Patienten obligat. Zusätzlich sollte unter Metfor-

mintherapie gelegentlich der Vitamin B₁₂-Spiegel kontrolliert werden: Defizite können sich negativ auf die Kognition und das Depressionsrisiko auswirken.

Basierend auf dem Update der Österreichischen Diabetes Gesellschaft 1/2021 zur antihyperglykämischen Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 wird als Ergänzung zur Metformin-Therapie nicht nur bei bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen, sondern auch bei einem hohen Risiko für atherosklerotische, kardiovaskuläre Erkrankungen die Therapie mit einem GLP1-Analogen oder SGLT2-Hemmer mit nachgewiesenem kardiovaskulären Benefit (Liraglutid, Dulaglutid, Semaglutid s.c., Empagliflozin, Dapagliflozin, Canagliflozin) empfohlen. Bei einer bestehenden Herzinsuffizienz sollte einem SGLT2-Hemmer Vorzug gegeben werden.

Als hohes kardiovaskuläres Risiko wird ein Alter ≥ 55 Jahre in Kombination mit dem Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie oder >50 Prozent Stenose der Koronarien, Carotiden oder Beinarterien oder eine nicht diabetische Nierenerkrankung mit einer eGFR < 60 ml/min mit Albuminurie oder eine Albuminurie angesehen.

SGLT2-Hemmer

Die Medikamentengruppe der SGLT2-Hemmer ist in den letzten Jahren durch positive Ergebnisse aus kardiovaskulären Sicherheitsstudien, Studien zur Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz in den Mittelpunkt des Interesses geraten. Zusätzlich weisen SGLT2-Hemmer eine hohe Sicherheit in Bezug auf »

Tab. 2: Publierte kardiovaskuläre Outcome-Studien*

Studie	Präparat	Geriatrische Patienten		Patientencharakteristika
		Altersgrenze (Jahre)	n (% Anteil an Gesamtpopulation)	
DPP-IV-Hemmer				
TECOS	Sitagliptin	$>65/>75$	7.735(52)/2004(14)	CVE
SAVOR-TIMI	Saxagliptin	>75	2.330 (14)	CV-Risiko
EXAMINE	Alogliptin	>65	1.907 (35)	rezenter MCI, instabile AP
CARMELINA	Linagliptin	$>65,8^{**}$	3.490 (50)	CVE, CV-Risiko
SGLT2-Hemmer				
EMPA-REG	Empagliflozin	>65	3.127 (44)	CV-Risiko
DECLARE-TIMI	Dapagliflozin	>65	7.907 (46)	CVE, CV-Risiko
VERTIS-CV	Ertugliflozin	$>64,4^{**}$	4.123 (50)	CVE
GLP1-Analoga				
LEADER	Liraglutid	>60	7.019 (75)	CVE, CV-Risiko
ELIXA	Lixisenatid	>65	2.043 (34)	rezenter MCI
REWIND	Dulaglutid	>65	4.464 (47)	CVE, CV-Risiko
PIONEER 6	Semaglutid oral	>65 >75	1.848 (58,1) 410 (12,9)	CVE, CV-Risiko
EXSCEL	Exenatid	>65 ≥ 75	5.938, (40,1) 1.250 (8,4)	CVE, CV-Risiko
Insuline				
ORIGIN	Insulin glargin	$>63^{**}$	6.268 (50)**	CV-Risiko
DEVOTE	Insulin degludec	>65	3.955 (51,7)	CV-Risiko
Gesamtzahl	139.722		65.818 (47,1)	

*und Anteil an geriatrischen Patienten; CVE: kardiovaskuläre Erkrankung; MCI: Myokardinfarkt; AP: Angina pectoris; CV-Risiko: kardiovaskuläres Risiko (KHK, cAVK, pAVK, Niereninsuffizienz, Hypertonie, Raucher); **Daten nicht angegeben, berechnet anhand des medianen Alters. Quelle: Literatur bei den Verfassern

- » Hypoglykämien auf. Für die Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus sind Dapa-, Empa-, Cana- und Ertugliflozin in Europa zugelassen, wobei für die ersten drei genannten Wirkstoffe in Studien ein kardiovaskulärer Benefit gezeigt werden konnte.

In Studien zur kardiovaskulären Sicherheit bei Diabetes konnte der primäre kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt (MACE = Tod aus kardiovaskulärer Ursache, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall) durch Empagliflozin und Canagliflozin signifikant reduziert werden. Dapagliflozin zeigte eine signifikante Verminderung beim primären kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz.

Bei der sekundären Endpunktauswertung war bei sämtlichen für die Behandlung des Diabetes Typ 2 zugelassenen SGLT2-Hemmer eine signifikante Verminderung der Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz zu verzeichnen. Bis auf Ertugliflozin punktet die anderen SGLT2-Hemmer auch mit renoprotektiven Effekten im Sinne der Progression der diabetischen Nephropathie.

Durch den Wirkmechanismus der Glukosurie sind auch die häufigsten Nebenwirkungen bedingt.

Die nephrologischen Einschränkungen bei der Therapie des Diabetes mellitus basieren unter anderem auf einer von der Nierenfunktion abhängigen glykämischen Wirksamkeit. Inwieweit die Studienergebnisse zur Reduktion der Progression der chronischen Niereninsuffizienz bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus in den Zulassungstext aller SGLT2-Hemmer bei Diabetes mellitus Einzug finden, bleibt abzuwarten.

Durch den Wirkmechanismus der Glukosurie sind auch die häufigsten Nebenwirkungen bedingt (genitale Pilzinfekte, Harnwegsinfekte), welche jedoch durch ausreichende Körperhygiene meist vermieden werden können.

Auf die Möglichkeit des Auftretens einer euglykämischen Ketoazidose mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel (mitunter Blutzucker < 250 mg/dl) ist hinzuweisen. Das Risiko steigt bei einem absoluten oder relativen Insulinmangel zum Beispiel im Rahmen eines Infektes. Der Patient sollte angewiesen werden, bei Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, körperlicher Schwäche oder Atembeschwerden ärztliche Hilfe aufzusuchen. Ketonkörper können im Blut mit speziellen Geräten oder im Harn mittels Urin-Teststreifen gemessen werden. Bei einem positiven Nachweis ist der Patient in ein Krankenhaus zu überwiesen.

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 und damit zu einer Einschränkung der Nierenfunktion und kognitiven Fähigkeiten kommen.

Generell sollten bei vulnerablen Patienten SGLT2-Hemmer sowie Metformin und RAAS-Blocker bei akuten schweren Erkrankungen, Diarrhoe und Exsikkose beziehungsweise Operationen („sick days“) unter entsprechender klinischer Kontrolle pausiert werden.

GLP-1-Analoga

Auch diese Wirkstoffklasse ist in den letzten Jahren mit Daten zur kardiovaskulären Sicherheit verstärkt in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Aus Studien gibt es für Lira-, Dula- und Semaglutid s.c. Hinweise auf eine kardio- und nephroprotektive Wirkung und neutrale Effekte hinsichtlich Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Als sekundärer Endpunkt konnte bei Liraglutid die Mortalitätsrate und bei Dulaglutid und Semaglutid s.c. das ischämische Insultrisiko reduziert werden.

Die Hypoglykämiegefährdung ohne zusätzliche blutzuckersenkende Begleittherapie ist als äußerst gering einzuschätzen. Die gewichtsreduzierende Wirkung von GLP-1-Analoga ist bei älteren Menschen nicht immer erwünscht. Zusätzlich sind vor allem zu Therapiebeginn gelegentlich auftretende gastrointestinale Nebenwirkungen limitierend. Die derzeit von der Krankenkasse nach chefärztlicher Bewilligung erstatteten Präparate müssen subkutan verabreicht werden. Dafür sind neben motorischen und visuellen Fähigkeiten auch kognitive Voraussetzungen notwendig. Einmal wöchentliche Gaben sind dafür geeignet, dass pflegende Personen diese Therapie übernehmen können. Mit der oralen Formulierung von Semaglutid steht erstmals ein GLP-1-Analogen in Tablettenform zur Verfügung, wenngleich dieses in Österreich derzeit noch nicht erhältlich ist.

DPP-IV-Hemmer (Gliptine)

DPP-IV-Hemmer sind aufgrund ihres fehlenden Hypoglykämie-Risikos und günstigen Nebenwirkungsprofils für geriatrische Patienten gut geeignet. Im Gegensatz zu GLP-1-Analoga und SGLT2-Hemmer ist diese Substanzklasse gewichtsneutral. Bis auf Linagliptin ist bei allen anderen Gliptinen eine Anpassung der Dosierung entsprechend der GFR vorzunehmen.

Die kardiovaskuläre Sicherheit konnte für die Substanzen in Endpunktstudien gezeigt werden. Aufgrund einer erhöhten Hospitalisierungsrate in der SAVOR-TIMI-53-Studie kann die Anwendung von Saxagliptin bei bestehender Herzinsuffizienz nicht empfohlen werden.

len werden. Sitagliptin, Linagliptin und Alogliptin erwiesen sich hinsichtlich Herzinsuffizienz in Outcome-Studien neutral.

Das Pankreatitis-Risiko scheint unter DPPIV-Hemmer-Therapie gering erhöht, wenngleich sich dies in einer Metaanalyse von rund 1,3 Millionen Patienten aus Beobachtungsstudien nicht widerspiegelte.

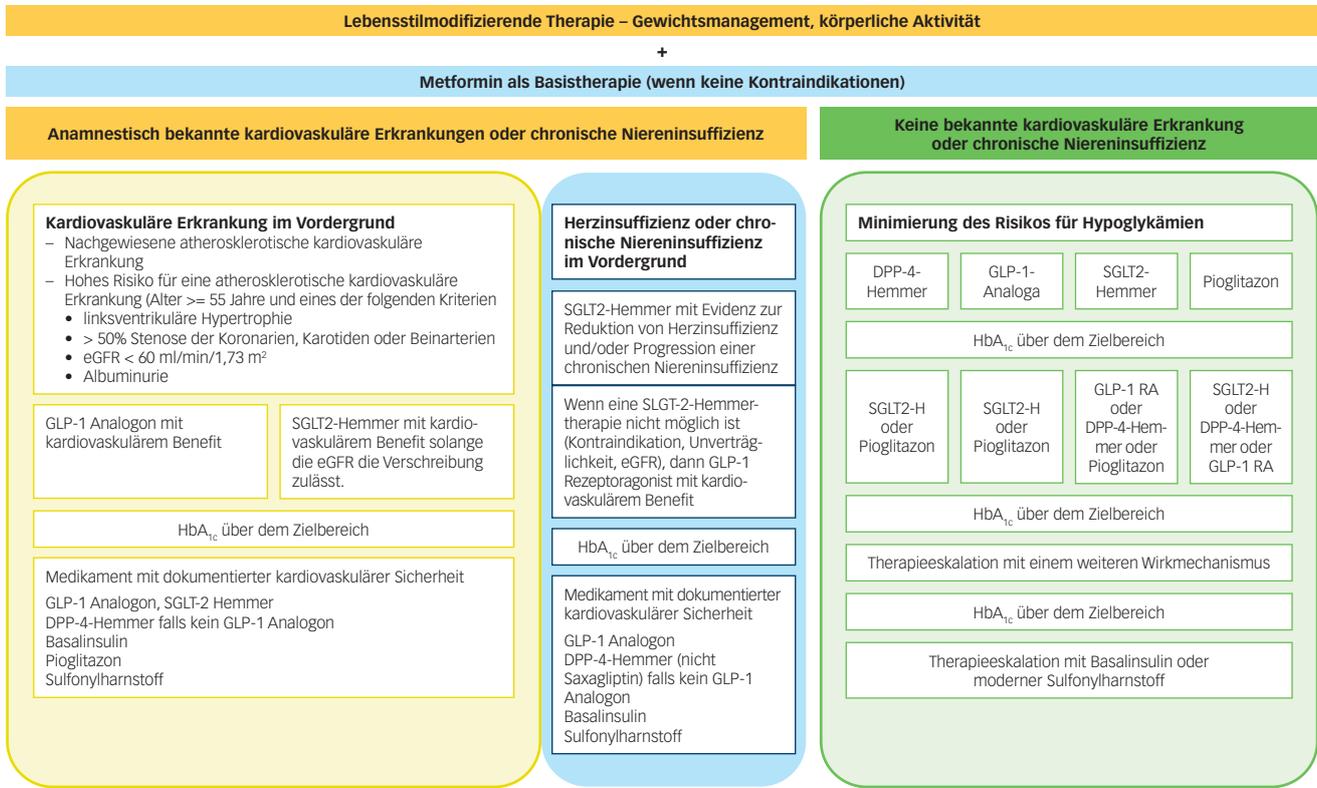
Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten. Zu Beginn der Therapie sollte über die Symptome einer Bauchspeicheldrüsenentzündung aufgeklärt werden. Nach Markteinführung der DPPIV-Hemmer trat sehr selten ein bullöses Pemphigoid unter der Therapie auf. Wenn ein Patient unter DPPIV-Hemmer-Therapie Blasen oder Erosionen entwickelt und ein bullöses Pemphigoid vermutet wird, ist die Medikation unverzüglich abzusetzen.

Pioglitazon

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) aufgrund der möglichen Flüssigkeitsretention als Kontraindikation gilt und eine erhöhte Frakturrate bei postmenopausalen Frauen festgestellt wurde, beschränkt sich diese Therapieoption nach sorgfältiger Nutzen-/Risikoabklärung im geriatrischen Bereich nur auf ein kleines Patientenkollektiv. Zusätzlich dürfte ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Makulaödems bestehen. »



Abb. 1: Leitlinien-gerechte Stufentherapie des Diabetes mellitus Typ 2



Bei Neudiagnose sollte bei einem HbA_{1c} > 9,0 Prozent (75 mmol/mol) eine Kombinationstherapie begonnen werden. Transfer in ein Krankenhaus bzw. zu einem Spezialisten bei symptomatischer Hyperglykämie/metabolischer Dekompensation.

Quelle: Leitlinien für die Praxis (www.oedg.org)

» **Insulinsekretagoga**

Sulfonylharnstoffe (SH) und Glinide sollten aufgrund der erhöhten Hypoglykämie-Wahrscheinlichkeit und Hypoglykämierisiko 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 prologierter Hypoglykämien nicht empfohlen.

Insulin

Bei Auftreten eines Insulinmangels und der unzureichenden Wirkung von anderen Antidiabetika ist auch bei betagten Patienten die Notwendigkeit einer Insulintherapie gegeben. Im geriatrischen Setting sollten bei der Wahl des Regimes der Insulintherapie die Möglichkeiten des Patienten und des betreuenden Umfeldes berücksichtigt werden. Zur Evaluierung der kognitiven und motorischen Fähigkeiten als Voraussetzung für

die Durchführung einer Insulinapplikation kann beispielsweise ein Geldzähltest in Erwägung gezogen werden.

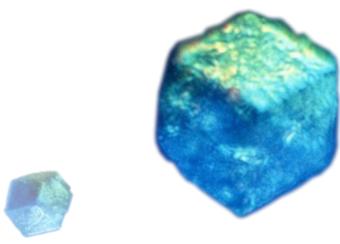
Als Einstieg in die Insulintherapie bieten sich Basalinsuline meist in Kombination mit oralen Antidiabetika an. Ultralang wirksame Basalinsuline (wie zum Beispiel: Insulin Glargin U 300, Insulin Degludec) haben nicht nur den Vorteil von weniger Hypoglykämien aufgrund von flacheren Wirkungsprofilen gegenüber Basalinsulinen der 1. Generation, sondern punkten auch mit der einmal täglichen Verabreichung mit etwas flexiblen Injektionszeiten.

Bei unzureichender Blutzuckerkontrolle kann in weiterer Folge eine konventionelle Insulintherapie mit Mischinsulin erforderlich werden. Hier sind bei geriatrischen Patienten Präparate mit einem niedrigen Anteil an rasch wirksamem Insulin (25/75, 30/70) zu bevorzugen. Alternativ kann auch eine Basis-Bolus-Therapie mit initial einmal täglicher Gabe eines prandialen Insulins zur größten Tageshauptmahlzeit angedacht werden.

Tab. 3: Zielkorridore für ältere Menschen mit Diabetes mellitus

Patientengruppe	Begründung	HbA1c	Blutglukose vor den Mahlzeiten	Blutdruck	Lipide
Funktionell unabhängige Patienten: Wenig Begleiterkrankungen, kognitiv nicht eingeschränkt	Lebenserwartung >15 Jahre Vorteile einer intensiven Therapie können erlebt werden	6,5–7,5	100–130mg/dl	Über 80 Jahre: <150 mm Hg 65–80 Jahre: <140a mm Hg	Statin beginnen wenn nicht kontraindiziert oder nicht toleriert, Zielwert-orientierter Ansatz
Funktionell leicht abhängige Patienten: Sehr alte oder multimorbide oder kognitiv leicht eingeschränkte Patienten	Lebenserwartung <15 Jahre Vorteile einer intensiven Therapie können nicht erlebt werden. Erhöhtes Hypoglykämie- und Sturzrisiko	≤8,0	100–150mg/dl	<150 mm Hg	Statin beginnen wenn nicht kontraindiziert oder nicht toleriert, Zielwert-orientierter Ansatz
Funktionell stark abhängige Patienten: Pflegeabhängige oder kognitiv stark eingeschränkte Patienten oder End of life	Begrenzte Lebenserwartung	≤8,5	100–180mg/dl	Individuelle Therapieentscheidung, die den Gesamtkontext des Patienten einbezieht (da keine Zielwertvidenz)	Wahrscheinlichkeit eines Nutzen durch eine Statintherapie abschätzen (eher bei Sekundär- als bei Primärprävention zu erwarten)
Vordergründig ist die Vermeidung von Hypoglykämien Niedrigere HbA _{1c} -bzw. präprandiale Werte sollten nur bei Therapien ohne Hypoglykämierisiko angestrebt werden					

Quelle: Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis, Geriatrische Aspekte bei Diabetes mellitus (Update 2019), Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1] S 238



Sollte der gewünschte Therapieeffekt nicht eintreten, kann das Konzept durch eine zwei bis drei Mal tägliche Insulingabe bei den Mahlzeiten weiter intensiviert werden.

Die noch nicht allzu lange zugelassenen ultraschnell wirksamen Insulinanaloga (Insulin Aspart plus Nicotinamid als Resorptionsverstärker, Insulin Lispro plus Citrat und Treprostinil als Resorptionsverstärker) können als Insulin zu den Mahlzeiten aufgrund der schnelleren Insulinabsorption eine interessante Option darstellen. Durch die Möglichkeit der Anwendung bis 20 Minuten nach Beginn einer Mahlzeit kann bei älteren Patienten mit wechselndem Appetit und unvorhersehbaren Essensmengen die Insulindosis angepasst werden.

Andererseits ist auch darauf zu achten, die Insulintherapie rechtzeitig zu deeskalieren, sofern es zu einer dauerhaften Zunahme der funktionellen Beeinträchtigungen oder zum Neuauftreten von Erkrankungen kommt, die die Lebensdauer einschränken.

Zusammenfassend sollte die individuell effizienteste und realisierbare Therapie ausgewählt werden, wobei beim betagten Patienten Praktikabilität (= Einfachheit) und Sicherheit der Insulintherapie im Vordergrund stehen.

Bei Visus-Einschränkungen können auf den Insulin-Pen aufsteckbare Lupen für den Patienten eine Erleichterung bringen. Die Verwendung von Insulin-Fertigpens ohne Notwendigkeit eines Patronenwechsels bietet sich bei Patienten mit motorischen Beeinträchtigungen an.

Therapiekontrolle

Einsatz moderner Technologien

Künftig wird auch die Gewebszuckermessung mittels Flash Glukose Messung (iscCGM = intermittent scanning continuous glucose monitoring) oder kontinuierlicher Glukoseüberwachung (rtCGM) in der Geriatrie mehr Anwendung finden. Ein Sensorfilament unter der Haut misst fortlaufend die Gewebsglukose und meldet die Werte entweder nach Scannen des Sensors oder automatisch kontinuierlich an ein Empfängergerät beziehungsweise Mobiltelefon. Derzeit werden die Kosten nur bei der Notwendigkeit von mindestens sechsmal täglichen Blutzuckerkontrollen im Rahmen einer Insulinpumpentherapie, einer funktionellen oder Basis-Bolus-Insulintherapie von der Krankenkasse übernommen. Ein Nutzungsanstieg ist durch das mit der Technologie älter werdende Patienten Klientel zu erwarten. Ebenso können die alternativen Mess-Systeme privat erworben werden und erleichtern etwa bei Patienten mit Demenz oder feinmotorischen Einschränkungen ohne blutige Zuckermessungen die Therapiekontrolle. Einige Systeme bieten bereits neben einem kontinuierlichen Glukosemonitoring auch eine Alarmfunktion bei Werten außerhalb des Therapieziels und können daher hilfreich bei der Vermeidung von Hypoglykämien sein.

Durch den Einsatz eines CGM-Systems konnte beispielsweise bei > 60-jährigen Patienten mit Typ 1- oder Typ 2-Diabetes unter Insulintherapie nach 24 Wochen im Gegensatz zur konventionellen Blutzuckermessung eine stärkere HbA_{1c}-Senkung und geringere Glukosevariabilität erzielt werden (DIAMOND Trial). Ebenso wurde eine sehr hohe Patientenzufriedenheit angegeben. Eine signifikante Senkung der Zeit im hypoglykämischen Bereich (< 70mg/dl) wurde bei über 60-jährigen Typ 1-Diabetikern über 24 Wochen in einer randomisierten Studie mit 203 Teilnehmern gezeigt.

Diabetes und Lipide

Neben Diabetes ist das LDL-Cholesterin (LDL-C) ein weiterer wichtiger beeinflussbarer Risikofaktor für das Entstehen von atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen (ASCVD). Dennoch nimmt der Einsatz von Statinen mit zunehmendem Alter – in den ESC-Leitlinien definiert als ≥ 65 Jahren – einerseits infolge mangelnder Compliance, andererseits jedoch auch aufgrund des Verschreibungsverhaltens ab. In der 2019 publizierten Metaanalyse der Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration zeigte sich jedoch die Evidenz eines Benefits der Statin-Therapie bei über 75-jährigen Patienten. Die relative Reduktion von schwerwiegenden vaskulären Ereignissen war altersunabhängig. Jedoch zeigte sich ein geringerer Benefit bei älteren Patienten ohne diagnostizierte arterielle Verschlusskrankheit. Daten bezüglich eines Benefits einer primärpräventiven Statintherapie bei älteren Patienten (≥ 70 Jahre) wird die australische STAREE-Studie (STAtin therapy for Reducing Events in the Elderly) voraussichtlich Ende 2023 bringen.

Somit sind auch bei geriatrischen Patienten prinzipiell die allgemein laut ESC-Leitlinie (The Task Force for the management of dyslipidaemias, Eur Heart J, 2020) geltenden LDL- Zielwerte bei Diabetes anzustreben. Bei einem sehr hohen beziehungsweise hohen Risiko bedeutet dies neben einer mindestens 50-prozentigen Reduktion des LDL-C-Ausgangswert ein LDL-C-Ziel von < 55 mg/dl beziehungsweise < 70 mg/dl. In Analogie zur antidiabetischen Therapie ist bei ausgeprägter Multimorbidität, fortgeschrittener Demenz und stark eingeschränkter Lebenserwartung die Indikation individuell zu evaluieren.

Diabetes und Blutdruck

Antihypertensive Therapien reduzieren auch bei älteren und sehr alten Patienten (definiert laut ESC als ≥ 65 -jährig respektive ≥ 80 -jährig) die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Jedoch gilt, dass besonders bei älteren Patienten nicht strikt nach Zielwert therapiert werden sollte, sondern individuell nach Risiko und Nutzen für die einzelnen Patienten. Bei älteren Patienten wird die Wahl der Medikamente in erster Linie durch Komorbiditäten wie eingeschränkte Nierenfunktion, Neigung zu orthostatischer Hypotonie (bei Diabetikern auch infolge der autonomen Neuropathie) und Frailty sowie durch Polypharmazie mit Potential zu unerwünschten Arzneimittelinteraktionen bestimmt. »

Tab. 4: Antidiabetika: Dosierungsempfehlung bei Diabetes mellitus Typ 2

Substanz/ GFR ml/min(CKD)	≥ 60 (2)	59-45 (3a)	44-30 (3b)	29-15 (4)	<15 (5)
Insulin				1);75%	1);50%
Biguanide					
Metformin	max. 3000mg	max. 2000mg	max. 1000mg		
DPPIV-Hemmer					
Sitagliptin	100mg		50mg	25mg	25mg
Vildagliptin	50mg BID	50mg QD a)	50mg QD	50mg QD	50mg QD
Saxagliptin	5mg		2,5mg	2,5mg	
Alogliptin	25mg	12,5mg a)	12,5mg	6,25mg	6,25mg
Linagliptin	5mg				
GLP-1-Analoga					
Exenatid					
Liraglutid					
Lixisenatid					
Dulaglutid					
Semaglutid s.c					
Semaglutid p.o.					
SGLT2-Hemmer					
Dapagliflozin	10mg	10mg	10mg b)		
Empagliflozin	2); max. 25mg/d	max. 10mg/d	max. 10mg/d		
Canagliflozin	2); max. 300mg/d	max. 100mg/d	max. 100mg/d	3); max. 100mg/d	3); max. 100mg/d
Ertugliflozin	2); max. 15mg/d	max. 15mg/d	3); max. 15mg/d		
			keine Dosisreduktion	Dosisreduktion	nicht anwendbar

Es gilt zu beachten, dass bei anderen Indikationen (Herzinsuffizienz, diabetische Nephropathie) andere GFR-Grenzen gelten können.

QD: einmal täglich

BID: zweimal täglich

1) Dosisreduktion nur bei Therapiestart und bei akuter Nierenfunktionsverschlechterung

2) Tages-Höchstosis bei Patienten, die die Anfangsdosis vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen

3) keine Neueinstellung in diesem CKD-Stadium

a) ab GFR 50ml/min

b) bis GFR 25ml/min

Erstellt auf Basis aktueller Fachinformationen, Angaben ohne Gewähr.

» Diabetes und Thrombozytenaggregationshemmer

Basierend auf dem Leitlinien-Update der ÖDG 2021 (siehe dazu auch www.oedg.at) besteht eine klare Indikation zur Thrombozytenaggregationshemmung bei Patienten mit klinisch manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Für Patienten mit hohem oder sehr hohem Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung in der Primärprävention (zum Beispiel bei Bestehen eines Endorganschadens im Sinn einer Albuminurie, Retinopathie, Neuropathie oder bei multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren) kann eine Thrombozytenaggregationshemmung erwogen werden. Auf ein altersabhängiges Blutungsrisiko unter Acetylsalicylsäure ist hinzuweisen. Ergänzend ist bei allen Patienten über 65 Jahren unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern eine Therapie mit Antazida indiziert.

Diabetes und Knochen

Mit zunehmendem Lebensalter steigt das Risiko für Frakturen. Einerseits ist dies durch die altersbedingte Reduktion der Knochenmasse bedingt, andererseits nehmen auch Sturzeignisse durch funktionelle Einschränkungen zu. Beim Diabetiker spielen hier Neuropathien, Vaskulopathien und Retinopathien eine besondere Rolle. Patienten mit Typ 2-Diabetes weisen in der herkömmlichen Knochendichtemessung mittels DXA (Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometrie) zwar einen höheren T-Score als gleichaltrige Stoffwechself gesunde 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 Typ 2-Diabetikern stärker abnimmt als bei Nicht-Diabetikern. Zur Hilfe gezogen werden kann der sogenannte Trabecular bone score (TBS), eine Computer-unterstützte Berechnung der Knochenqualität. Diese gibt auch bei anscheinend gutem T-Score Auskunft, ob eine Osteoporose vermutet werden kann oder nicht.

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-Hemmer konnte bisher kein Zusammenhang nachgewiesen werden.

Diabetes und Demenz

Das Demenz-Risiko ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 erhöht. Neben einer schlechten glykämischen Kontrolle sind auch häufige Hypoglykämien mit einem kognitiven Abbau assoziiert. Da es ebenso im Rahmen von Depressionen zu Veränderungen der Gedächtnisleistung kommen kann, sollte bei Auffälligkeiten ein entsprechendes psychiatrisches Screening erfolgen.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus und kognitiven Einschränkungen sollte – wie prinzipiell bei jedem Diabetes-Patienten – ein individuelles Therapieziel vereinbart und auf möglichst einfache Therapiekonzepte geachtet werden. Bei einer schweren Demenz wird man das Ziel höher festlegen (bis HbA_{1c} von 8,5%), um Hypoglykämien und daraus resultierende Komplikationen (wie zum

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

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 mittels geläufiger Formeln (zum Beispiel MDRD) nur bedingt anwendbar. Eine bessere Annäherung bietet möglicherweise die CKD-EPI-Formel. 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. Als besonders problematisch sind Metformin und Sulfonylharnstoffe zu sehen, wobei die untere GFR-Grenze für Metformin in den letzten Jahren herabgesetzt wurde. Obwohl nicht direkt nephrotoxisch, besteht unter der Therapie mit Biguaniden ein erhöhtes Risiko für Laktat-Azidosen. Für Sulfonylharnstoffe besteht bei eingeschränkter Nierenfunktion die Gefahr der Akkumulation und somit das Risiko für häufigere und vor allem prolongierte Hypoglykämien.

Zusammenfassung

Geriatrische Patienten mit Diabetes mellitus stellen eine individuelle Gruppe von Personen dar, bei denen eine individuelle Behandlung notwendig ist – in Abhängigkeit vom vereinbarten Therapieziel unter besonderer Berücksichtigung der Lebensqualität. Im Alter ist das Einhalten einer strikten „Diabetes-Diät“ aufgrund der eventuellen Verschlechterung des Ernährungszustandes nicht zu empfehlen. Multidisziplinäre Teams können bei der Vermeidung einer Polypharmazie hilfreich sein. ☉

Literatur bei den Verfassern

***Univ. Prof. Dr. Peter Fasching, Dr. Bettina Göbel, Dr. Alexander Bräuer, Dr. Alfa Wenkstetten-Holub, Klinik Ottakring Wien, 5. Medizinische Abteilung, Montleartstraße 37, 1160 Wien; Tel. 01/49 150/2508; E-Mail: peter.fasching@gesundheitsverbund.at**

Lecture Board

Univ. Prof. Dr. Monika Lechleitner, Landeskrankenhaus Hochzirl-Natters, Standort Hochzirl, Abteilung für Innere Medizin
Priv. Doz. Dr. Joakim Huber, Franziskusspital der Elisabethinen und Hartmann Schwestern Wien, Abteilung Innere Medizin

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

5. Medizinische Abteilung, Klinik Ottakring Wien

Diabetestherapie im Alter



Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, um zwei DFP-Punkte im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer zu erwerben. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.



www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium

E-Mail: dfp@aerzteverlagshaus.at

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

Name:

.....

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

Ich willige in die Zusendung von Werbematerial per Post oder E-Mail über die Produkte der Verlagshaus der Ärzte GmbH ein. Diese Einwilligung kann ich jederzeit mittels E-Mail an office@aerzteverlagshaus.at widerrufen. Informationen zum Datenschutz finden Sie auf Seite 62 oder unter www.aerztezeitung.at/kontakt/impressum

1) Für die Insulintherapie bei betagten Patienten sollte (eine Antwort richtig):	
a)	Mischinsulin mit einem hohen Anteil eines kurzwirksamen Insulins gewählt werden.
b)	auf die Praktikabilität des Insulintherapieregimes geachtet werden.
c)	ein ultralang wirksames Basalinsulin aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos gemieden werden.
d)	man die oralen Antidiabetika bei Insulintherapie immer beenden.
2) Folgende Aussagen treffen in Bezug auf eine Ketoazidose unter SGLT2-Hemmern zu (zwei Antworten richtig):	
a)	Es handelt sich um eine harmlose Nebenwirkung.
b)	Eine Ketoazidose tritt nur bei stark erhöhten Blutzuckerwerten auf.
c)	Die Messung von Ketonkörpern z.B. mittels Urinstreifen ist sinnvoll.
d)	Bei rezidivierenden Harnwegsinfekten sollte der SGLT2-Hemmer abgesetzt werden.
3) Mit abnehmender Nierenfunktion ergeben sich folgende Aspekte (zwei Antworten richtig):	
a)	Metformin kann in allen Niereninsuffizienzstadien gefahrlos eingesetzt werden.
b)	Regelmäßige Kreatininkontrollen sollten erfolgen.
c)	SGLT2-Hemmer können die Progression einer Nephropathie verzögern.
d)	Bei Sarkopenie ist mit einem falsch hohen Kreatininwert zu rechnen, eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
4) Welche Aussagen zur Diabetestherapie im Alter treffen zu (zwei Antworten richtig):	
a)	Auch bei hochbetagten Patienten ist eine gewichtsreduzierende Diabetikerkost die Basis der Therapie.
b)	Bei Herzinsuffizienz sollte einem SGLT2-Hemmer der Vorzug gegeben werden.
c)	Bei allen DPPIV-Hemmern muss die Dosis nicht an die Nierenfunktion angepasst werden.
d)	GLP-1-Analoga führen zu einer im Alter nicht immer erwünschten Gewichtsreduktion.
5) Welche Aussagen zur Blutdrucktherapie bei betagten Diabetespatienten treffen zu? (zwei Antworten richtig):	
a)	Eine antihypertensive Therapie ist bei über 80-Jährigen nicht sinnvoll.
b)	Auch bei älteren Patienten sollte strikt nach Zielwert therapiert werden.
c)	Antihypertensive Therapie reduziert bei älteren Patienten die kardiovaskuläre Morbidität.
d)	Bei einem funktionell unabhängigen, 81-jährigen Patienten mit wenigen Begleiterkrankungen liegt der Zielblutdruck systolisch < 150 mmHg.
6) Eine klare Indikation zur Thrombozytenaggregationshemmung bei einem älteren Diabetespatienten besteht (eine Antwort richtig):	
a)	ab einem Alter von 65 Jahren
b)	bei einem zusätzlichen Risikofaktor
c)	bei klinisch manifester kardiovaskulärer Erkrankung
d)	niemals
e)	bei Albuminurie