



Foto: bilderbox.com

# Antidiabetika bei älteren, multimorbiden Patienten

## Therapieziele, Behandlungsstrategien und antidiabetische Substanzen

### UNIV.-PROF. DR. WERNER SCHERBAUM

Direktor der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

### INHALT

Therapieziele  
Behandlungsstrategien  
Fazit für die Praxis

### LECTURE BOARD

OA Dr. Helmut Brath  
Gesundheitszentrum Süd, Wien

Univ.-Prof. Dr. Monika Lechleitner  
Ärztliche Direktorin Landeskrankenhaus Hochzirl, Tirol

### ÄRZTLICHER FORTBILDUNGSANBIETER

Ärztchammer für Niederösterreich, Wipplingerstraße 2, 1010 Wien

### REDAKTIONELLE BEARBEITUNG

Mag. Ingo Schlager

Eine Literaturliste ist auf Anfrage bei der Redaktion erhältlich.  
Der Originalartikel ist erschienen in „Der Diabetologe“, Ausgabe 2/2017

© Springer Verlags GmbH 2018

 Springer Medizin

## Punkte sammeln auf... SpringerMedizin.at


Das DFP-E-learning ist Teil des Diplom-Fortbildungs-Programms (DFP) der Österreichischen Ärztekammer und ermöglicht qualitätsgesicherte Fortbildung durch das Studium von Fachartikeln nach den Richtlinien des DFPs.

### DFP-Punkte online, per Post, Fax oder E-Mail

Der Multiple-Choice-Fragebogen des DFP kann bis zum **25. März 2019** eingereicht werden:

- Online: Für eingeloggte User steht der Beitrag und der Fragebogen unter [www.springermedizin.at](http://www.springermedizin.at) zur Verfügung.
- per Post: Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien
- per Fax: +43 1 330 24 26
- per E-Mail (eingescannter Test) an: [susanna.hinterberger@springer.at](mailto:susanna.hinterberger@springer.at)

### Approbation

Diese Fortbildungseinheit wird mit 2 DFP-Punkten  approbiert. Die Fortbildungspunkte werden rasch und unkompliziert mit Ihrer ÖÄK-Nummer elektronisch verbucht.

### Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH  
Springer Medizin  
Susanna Hinterberger  
[susanna.hinterberger@springer.at](mailto:susanna.hinterberger@springer.at)  
[SpringerMedizin.at](http://SpringerMedizin.at)

# Antidiabetika bei älteren, multimorbiden Patienten

## Therapieziele, Behandlungsstrategien und antidiabetische Substanzen

Mit steigendem Lebensalter und zunehmendem Grad an Gebrechlichkeit und Multimorbidität vergrößert sich die Diskrepanz zwischen der traditionellen, auf einzelne Krankheiten fokussierten und der ganzheitlichen Medizin. Dies trifft insbesondere auch für multimorbide Menschen mit Diabetes mellitus zu. Anstelle einer auf die einzelnen Krankheiten abzielenden Behandlung und krankheitsspezifischen Leitlinien (Disease-Management) muss dann ein patientenzentrierter Ansatz gewählt werden, wobei die Behandlung auf wesentliche Elemente zu priorisieren ist.

Im höheren Lebensalter sind übergeordnete Aspekte wie die Lebensfreude und Lebensqualität bei weitem wichtiger als einzelne Parameter wie Blutdruck, Cholesterin- oder Blutzuckerwerte, auch unter Berücksichtigung der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse und der allgemeinen Sterblichkeit. Diese Beziehung ist sogar unabhängig von demografischen Faktoren, zugrundeliegenden Krankheiten, Depression, Raucherstatus und körperlicher Aktivität. Daher muss eine unnötige Belastung der älteren Patienten durch die Behandlung unbedingt vermieden werden.

Manche Wissenschaftler behaupten, dass im höheren Lebensalter evidenzbasierte Medizin (EBM) nur eine untergeordnete Rolle spielt. Das ist mitnichten der Fall. Im höheren Lebensalter und bei Multimorbidität ändert sich nur die Gewichtung der einzelnen Komponenten der EBM:

1. aus klinischen Studien, speziell prospektiven randomisierten plazebokontrollierten Studien, gewonnene Erkenntnisse,
2. Kenntnisse und Erfahrung des behandelnden Arztes und
3. Möglichkeiten und Wünsche des Patienten.

Bei der Behandlung älterer und alter Patienten spielen die Punkte 2 und 3 eine dominierende Rolle. Die Therapie muss dann individuell nach den Bedürfnissen des Patienten ausgerichtet werden. Daher gibt es auch für die antihyperglykämische Pharmakotherapie bei geriatrischen und multimorbiden Patienten kein allgemeingültiges Rezept, sondern es zählen vornehmlich die Kenntnisse und die Erfahrung des betreuenden Arztes. Die allgemeinen Kriterien für die Beurteilung der Behandlung solcher Patienten sind in Tab. 1 aufgeführt.

Im vorliegenden Beitrag sollen die Therapieziele und die bei diesen Patienten zu verwendenden Substanzen und Behandlungsregime für die Blutzuckereinstellung diskutiert werden.

**Tab. 1: Wesentliche Beurteilungskriterien bei der Behandlung älterer, gebrechlicher und multimorbider Diabetiker**

Die Lebensqualität berücksichtigen
Übereinstimmung mit der sozialen Situation herstellen
Prioritäten bei der Behandlung setzen
Abwägung von Vorteilen und Risiken der Behandlung
Durch die Behandlung verursachte Belastung minimieren
Unnötige Medikamente absetzen – Beachtung von Arzneimittelinteraktionen (Polypharmazie)
Behandlungsziele besprechen und festlegen
Vereinfachung von Behandlungsregimen
Integrierte Versorgung anstreben

### Therapieziele

#### Blutglukose- und HbA<sub>1c</sub>-Werte:

In unserem Beitrag soll speziell die medikamentöse antihyperglykämische Therapie bei alten Patienten beleuchtet werden.

Im höheren Lebensalter (in der Regel bei Patienten über 75 Jahren), insbesondere bei Multimorbidität, Gebrechlichkeit und einer geringen weiteren Lebenserwartung gelten höhere Zielwerte der Blutglukoseeinstellung als bei jungen Menschen. Allerdings sollten auch bei alten Menschen zu hohe Blutzuckerwerte vermieden werden, weil sie hyperglykämische Symptome wie Müdigkeit, geistige Verlangsamung und allgemeine Leistungsschwäche verursachen. Zudem verursacht die Hyperglykämie eine Polyurie, die gerade bei älteren Menschen zur Dehydratation mit Exsikkose führen kann und auf diese Weise nicht nur die Nierenfunktion verschlechtert, sondern auch die Insulinwirkung akut vermindert und im schlimmsten Fall zu einem lebensgefährlichen hyperglykämischen Koma führen kann.

Sehr wichtig ist es aber auch, die Blutzuckerwerte bei alten und multimorbiden Diabetespatienten nicht zu tief einzustellen. In zahlreichen Studien wurde inzwischen gezeigt, dass eine zu strenge Blutzuckereinstellung mit erheblichen Risiken für schwere Hypoglykämien und auch einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht. Dies wurde beim Typ-2-Diabetes in den 3 randomisierten plazebokontrollierten prospektiven Interventionsstudien ACCORD, ADVANCE und VADT eindrucksvoll belegt.

#### Zielkorridore statt Zielwerte:

Die o.g. Daten führten zu der Erkenntnis, dass es insbesondere im höheren Lebensalter wichtig ist, auch untere Grenzwerte für die Blutzuckereinstellung zu definieren, sodass bei der Therapie-

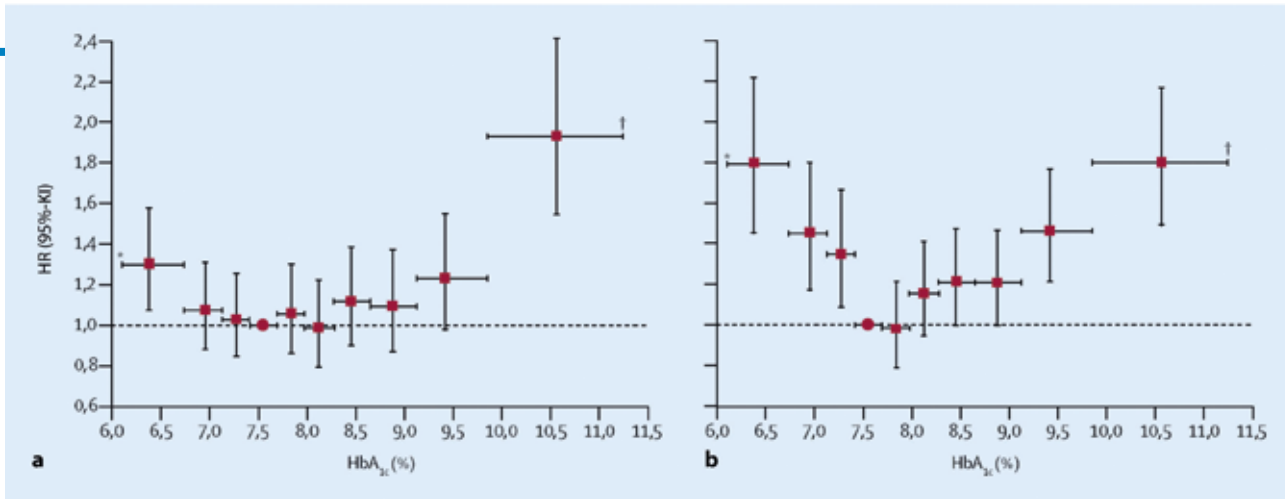


Abb. 1: Überleben in Abhängigkeit von der Höhe des HbA<sub>1c</sub>-Werts; Ergebnisse der Daten von Hausarztpraxen in Großbritannien; a unter oralen Antidiabetika, b unter Insulintherapie.

Tab. 2: Zielbereiche von HbA<sub>1c</sub> und Blutglukose bei alten, gebrechlichen und multimorbiden Patientena

Charakteristika der Patienten	HbA <sub>1c</sub> -Zielbereich <sup>b</sup>	Blutglukosewert nüchtern bzw. vor dem Essen	Blutglukosespiegel vor dem Schlafengehen
Gesund, evtl. wenige Gesundheitsstörungen, kognitiv unauffällig, normaler funktionaler Status	7–7,5 % (53–58 mmol/mol)	90–130 mg/dl (5,0–7,2 mmol/l)	90–150 mg/dl (5,0–8,3 mmol/l)
Multiple chronische Erkrankungen <sup>c</sup> oder >2 Handicaps, leichte oder moderate kognitive Einschränkung	7,5–8 % (58–64 mmol/mol)	90–150 mg/dl (5,0–8,3 mmol/l)	100–180 mg/dl (5,6–10,0 mmol/l)
Schlechter Gesundheitszustand, chronische Erkrankung im Endstadium, moderate bis schwere kognitive Einschränkung, >2 Handicaps	8–8,5 % (64–69 mmol/mol)	100–180 mg/dl (5,6–10,0 mmol/l)	110–200 mg/dl (6,1–11,1 mmol/l)

a) Nach den Empfehlungen der ADA, jedoch ergänzt

b) Im Gegensatz zu den Angaben in der entsprechenden Tabelle der ADA wurden hier auch Empfehlungen für untere Grenzwerte des HbA<sub>1c</sub> angegeben

c) Als chronische Erkrankungen gelten hier z. B. Arthritis, Krebserkrankungen, Herzinsuffizienz, Depression, Lungenemphysem, epileptische Anfälle, Inkontinenz, schwere Niereninsuffizienz, Herzinfarkt oder Schlaganfall

kontrolle Zielkorridore statt Zielwerte zu beachten sind. Exemplarisch seien hierzu die Daten aus Hausarztpraxen in Großbritannien mit knapp 48.000 Patienten mit Typ-2-Diabetes angeführt. Bei einem anfänglichen Alter von über 50 Jahren ergab sich, dass die Gesamtsterblichkeit über einen Beobachtungszeitraum von 22 Jahren am niedrigsten war, wenn der HbA<sub>1c</sub>-Wert unter oralen Antidiabetika in einem Bereich zwischen 7,0 und 8,0% eingestellt war. Bei insulinbehandelten Patienten mit Typ-2-Diabetes lag der optimale HbA<sub>1c</sub>-Korridor sogar in dem engen Fenster zwischen 7,5 und 7,8%. Bei sowohl niedrigeren als auch höheren HbA<sub>1c</sub>-Werten kam es zu einem zunehmenden Anstieg der Gesamtsterblichkeit (Abb. 1).

In einem allgemeinen Sinne wurden die für die Intensität der Blutzuckersenkung individuell zu berücksichtigenden Aspekte sehr anschaulich von Inzucchi et al. im Jahre 2012 erstmals publiziert und 2018 aktualisiert. Dabei können die HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte überwiegend dem Arzt als Richtschnur dienen. Für die Steuerung durch den Patienten und seine direkten Betreuer jedoch

sind die Angaben zu den Blutglukosezielwerten wichtiger. Postprandiale Werte sind dabei in der Regel kaum hilfreich. Am aussagekräftigsten sind die Nüchternblutzuckerkonzentrationen bzw. ein Wert vor dem Mittag- oder Abendessen sowie die Blutglukosespiegel vor dem Zubettgehen. Diese Zielbereiche speziell für Patienten im höheren Lebensalter mit schweren Begleit- bzw. Grunderkrankungen und Handicaps werden nach der klinischen Beurteilung festgelegt und sind in Tab. 2 entsprechend den Empfehlungen der Amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) aufgeführt.

Trotz dieser Erkenntnisse werden bei noch zu vielen geriatrischen Patienten zu tiefe HbA<sub>1c</sub>-Werte anvisiert. Eine Untersuchung in den USA aus dem Jahr 2015 bei knapp 1300 Menschen mit Typ-2-Diabetes zeigte, dass auch multimorbide Patienten im Alter von über 65 Jahren oft auf HbA<sub>1c</sub>-Werte von unter 7% eingestellt waren (Abb. 2), viele davon mit Sulfonylharnstoffen. Trotz der ungenügenden Datenlage hierzu ist zu vermuten, dass die Verhältnisse in Mitteleuropa ähnlich sind.

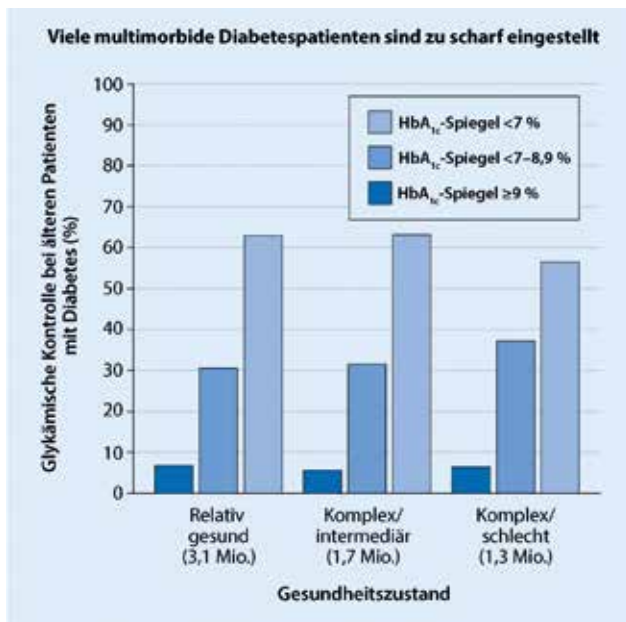


Abb. 2: HbA<sub>1c</sub>-Werte bei älteren Menschen mit Diabetes in den USA bei verschiedene Gesundheitskategorien, weitere Erläuterungen s. Text,

## Behandlungsstrategien

Die in Tab. 1 unter „Wesentliche Beurteilungskriterien der Behandlung geriatrischer und multimorbider Diabetespatienten“ aufgelisteten zentralen Elemente der Behandlung sowie die in Tab. 1 angegebenen Zielbereiche für HbA<sub>1c</sub> und Blutglukose beziehen sich sowohl auf Menschen mit Typ-1- als auch auf Personen mit Typ-2-Diabetes und anderen Diabetes-Typen.

Die im Folgenden dargestellten Behandlungsstrategien und Bewertungen der Antidiabetika (bis auf Insulin) beziehen sich auf Menschen mit Typ-2-Diabetes.

### Wertung einzelner Antidiabetika

Im Folgenden sollen die Vor- und Nachteile der alleinigen oder kombinierten Anwendung verschiedener Antidiabetika bei älteren und multimorbiden Menschen mit Diabetes besprochen werden. Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass Hypoglykämien im höheren Lebensalter lebensgefährlich sein können und dass auch Antidiabetika, die in der Monotherapie keine Hypoglykämie hervorrufen, eine solche bei Zugabe zu anderen Antidiabetika durchaus verursachen können.

Grundsätzlich ist anzumerken, dass beim Klientel der älteren und multimorbiden Betroffenen subjektiv empfundene Nebenwirkungen, die sich z. B. in einer Appetitstörung oder Übelkeit

zeigen, besonders ungünstig sind, weil sie nicht nur die Lebensqualität beeinträchtigen, sondern auch das im höheren Alter so wichtige Essverhalten negativ beeinflussen.

Es soll an dieser Stelle auch ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass viele Medikamente, die ältere Patienten z. B. bei Gelenksbeschwerden oder aus anderen Gründen einnehmen, mit Antidiabetika interagieren oder die Nierenfunktion negativ beeinflussen und auf diese Weise zu einer verminderten Elimination bestimmter Antidiabetika und einer verstärkten Wirkung derselben führen können, wodurch derartige Kombinationen ggf. toxisch sind. Dies gilt z. B. für NSAR, die viele Patienten auch ohne Wissen des betreuenden Arztes bei Bedarf einnehmen. Medikamenten mit geringerem Interaktionspotential ist deswegen der Verzug zu geben.

### Metformin:

Metformin wird von allen wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften als Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes angegeben. Bei älteren und multimorbiden Menschen gibt es aber zahlreiche Einschränkungen dieser Empfehlung. Limitierend sind zum einen die bei solchen Menschen nicht trivialen potenziellen Nebenwirkungen wie Völlegefühl, Übelkeit und Geschmacksstörungen und zum anderen eine eingeschränkte Nierenfunktion und die Möglichkeit eines Vitamin B 12 Mangels.

Während ursprünglich eine Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> als Kontraindikation für die Anwendung von Metformin galt, ist das Medikament neuerdings unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen und mit einer niedrigeren Tageshöchstdosis (2-mal 500 mg/Tag) auch bei einer eGFR zwischen 45 und 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> erlaubt. Letzteres sollte jedoch nur dann praktiziert werden, wenn die Nierenfunktion stabil ist und keine anderen Erkrankungen vorliegen, die das Risiko für eine Laktatazidose erhöhen. Dabei muss man sich aber bewusst sein, dass sich bei älteren Menschen z. B. im Rahmen einer Durchfallerkrankung mit Exsikkose, der Einnahme von NSAR oder der Einleitung einer Therapie mit Diuretika die Nierenfunktion sehr rasch verschlechtern kann.

In einer Arbeit aus Taiwan wurde gezeigt, dass in solchen Fällen das Risiko für das Auftreten einer lebensgefährlichen Laktatazidose deutlich erhöht ist. Bei der Analyse der Daten von mehr als 12.000 Patienten mit Typ-2-Diabetes und schwer eingeschränkter Nierenfunktion erwies sich die Behandlung mit Metformin als hochsignifikanter, unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte

Gesamt mortalität. Diese war dosisabhängig: Je höher die Metformindosis (bei schwerer Niereninsuffizienz), desto höher war die Mortalität. Metformin ist daher kein gutes Medikament für Hochbetagte.

### **Sulfonylharnstoffpräparate (SHS):**

SHS sind neben Metformin die in Mitteleuropa am häufigsten verwendeten oralen Antidiabetika. Sie stimulieren die Insulinsekretion und können bei alleiniger Anwendung und auch in Kombination mit anderen Antidiabetika Hypoglykämien und damit Stürze und andere unerwünschte Ereignisse verursachen. Die meisten gängigen SHS haben eine lange biologische Halbwertszeit, sodass schon das Auslassen einer Hauptmahlzeit eine Hypoglykämie auslösen kann.

Zudem werden die meisten SHS und deren Metaboliten über die Nieren ausgeschieden und akkumulieren deshalb bei Niereninsuffizienz, weshalb in derartigen Fällen die Dosis reduziert oder das Präparat abgesetzt werden muss. Darüber hinaus interagieren SHS mit zahlreichen Arzneimitteln, was in der Folge zu einer Wirkungssteigerung oder -minderung des SHS-Präparats führt. Daher kann es bei der Verabreichung zusätzlicher Medikamente zu erheblichen und zunächst nicht erklärlchen Veränderungen der Blutzuckereinstellung kommen.

Es ist zu empfehlen, bei älteren und multimorbiden Patienten das von der Leber metabolisierte und zu 95% über die Gallenwege ausgeschiedene SHS Gliquidon oder das ebenfalls in der Leber abgebaute Gliclazid, dessen Metaboliten über die Nieren ausgeschieden werden zu verordnen. Gliquidon darf bis zu einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ohne Dosisreduktion und auch darunter mit reduzierter Dosis verschrieben werden. Auch Gliclazid kann bei älteren Patienten mit Niereninsuffizienz verabreicht werden, wobei jeweils mit einer niedrigen Dosis (30 mg Gliclazid morgens) begonnen wird und diese ggf. in Abständen von mindestens 2 Wochen erhöht werden darf.

In einigen Studien wurde ein häufigeres Auftreten von Hypoglykämien bei der Anwendung von SHS im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika beobachtet, wenn ein HbA<sub>1c</sub>-Wert von unter 7% angestrebt wurde. Bei sorgfältiger Beachtung der Kontraindikationen und Einschränkungen und insbesondere bei höher gesteckten HbA<sub>1c</sub>-Zielwerten ist die Anwendung von SHS jedoch auch im höheren Lebensalter unproblematisch.

Bei einer Metaanalyse von 40 randomisierten klinischen Studien fand sich für SHS der zweiten Generation im Vergleich zu ande-

ren oralen Antidiabetika kein erhöhtes Risiko für makrovaskuläre Ereignisse oder die Gesamt mortalität. In großen Beobachtungsstudien schnitt Gliclazid so gut ab wie Metformin, obwohl davon ausgegangen werden kann, dass viele Risikopatienten von einer Behandlung mit Letzterem ausgeschlossen waren. Die positiven Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von Gliclazid und dessen Ausnahmestellung unter den SHS-Präparaten wurden in einer systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse randomisierter Studien bestätigt. Nach diesen Daten sollte Gliclazid bei älteren Menschen mit Typ-2-Diabetes gegenüber anderen SHS der Vorzug gegeben werden.

### **Glinide:**

Repaglinid und Nateglinid stimulieren, ähnlich wie SHS, die Insulinsekretion auch unabhängig vom aktuellen Blutglukosespiegel und können Hypoglykämien auslösen. Allerdings haben sie nur eine kurze Wirkdauer und sind deshalb besser steuerbar als die meisten SHS. Eine Strategie ist z. B. die Einnahme nur vor den Hauptmahlzeiten. Auch dürfen Glinide bis zu einer eGFR von 30 ml/min in der üblichen und bei einer GFR <30 ml/min mit reduzierter Dosis verabreicht werden. Daher stellen sie für Diabetespatienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz geeignete orale Antidiabetika dar.

In einer großen Beobachtungsstudie wurden für Repaglinid sehr günstige Ergebnisse bezüglich des langfristigen kardiovaskulären und des Mortalitätsrisikos gezeigt, die bei Patienten ohne vorausgegangenen Myokardinfarkt mindestens genauso gut ausfielen wie bei Patienten unter Metforminbehandlung. Zudem weist die Repaglinidbehandlung erheblich geringere Risiken auf als die Insulintherapie.

### **Glitazone (Thiazolidindione, Sensitizer):**

Thiazolidindione erhöhen die Herzinsuffizienzrate und können zu einer Flüssigkeitsretention führen. Sie sind daher bei jedem Grad der Herzinsuffizienz kontraindiziert und damit für die Behandlung vieler älterer und multimorbider Diabetespatienten nicht geeignet.

### **α-Glukosidase-Hemmer:**

Aufgrund ihrer geringen Wirksamkeit und der häufigen subjektiv unangenehmen Nebenwirkungen (Flatulenz) stellen α-Glukosidase-Hemmer trotz des fehlenden Risikos für Hypoglykämien keine gute Option für die Behandlung des Typ-2-Diabetes bei betagten oder multimorbiden Patienten dar. Stehen bei diesen Acarbose oder Miglitol neben vielen anderen Arznei-

mitteln auf dem Medikationsplan, sind sie bevorzugte Kandidaten für die Streichung und damit Reduktion der Medikamentenanzahl.

#### **DPP-4-Hemmer:**

DPP4-Hemmer haben den Vorteil, dass sie als Monotherapie verabreicht, ähnlich wie Metformin, GLP-1-Agonisten oder SGLT-2-Hemmer, keine Hypoglykämien verursachen. Sie sind daher prinzipiell für die Senkung des Glukosespiegels beim Typ-2-Diabetes geeignete Substanzen, speziell auch bei alten Menschen.

Leider wurde in den bisherigen Studien keine Senkung des kardiovaskulären Risikos unter der Therapie mit DPP4-Hemmern nachgewiesen. Unter Saxagliptin wurde sogar eine leichte Zunahme der Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz registriert. Dennoch werden diese Substanzen beispielsweise in Deutschland als Option empfohlen, wenn Metformin kontraindiziert ist, nicht vertragen wird oder nicht ausreicht, um die glykämischen Ziele zu erreichen. Die Dosis muss bei Niereninsuffizienz angepasst werden: Bei einer eGFR von 60–30 ml/min müssen Saxagliptin auf eine Dosis von 2,5 mg/Tag und Sitagliptin auf 50 mg/Tag reduziert werden. Bei höhergradiger Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit dürfen nur noch Sitagliptin mit einer Dosis von 25 mg/Tag und Vildagliptin mit einer Dosis von 50 mg/dl verabreicht werden. Vildagliptin wird nur sehr gering hepatisch metabolisiert und hat somit nur ein sehr geringes Interaktionspotential mit anderen Medikamenten.

#### **GLP-1-Agonisten:**

Die Behandlung mit diesen Substanzen ist insbesondere in der Anfangsphase oft mit signifikanten gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden, was in bis zu 15 % der Fälle zu Behandlungsabbrüchen, meist schon in den ersten Wochen, führt. Daher sind diese Medikamente in der Regel keine gute Option für die Neueinstellung des Diabetes bei Hochbetagten.

Obiges trifft jedoch nicht allgemein für ältere und multimorbide Patienten mit Typ-2-Diabetes zu: Für Liraglutid wurde in der über 5 Jahre laufenden LEADER-Studie bei mehr als 9000



Foto: bilderbox.com

Patienten und für das 1 mal wöchentlich zu verabreichende Semaglutid in der über 2 Jahre laufenden SUSTAIN-6-Studie bei mehr als 3000 Patienten gezeigt, dass diese Substanzen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (anfänglicher HbA<sub>1c</sub>-Wert: 8,7 %), einem mittleren Lebensalter von 64 bzw. 65 Jahren und einem sehr hohen Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall nicht nur den HbA<sub>1c</sub>-Wert senken, sondern auch einen protektiven Einfluss auf das künftige Auftreten von Schlaganfällen und Herzinfarkten haben, die Progression einer Nephropathie hemmen, jedoch zu einer leichten Verschlechterung der Retinopathie führen. Die betreffenden Patienten wurden zusätzlich häufig mit Diuretika, zu einem weit überwiegenden Teil auch mit verschiedenen Antihypertensiva und alle mit einem Statin und Plättchenaggregationshemmern behandelt. Obwohl es sich bei diesen Untersuchungen nicht um Langzeitstudien handelt, sind diese Daten dennoch ermutigend, zumal sie an multimorbiden und älteren Diabetespatienten erhoben wurden, die die GLP-1-Agonisten zusammen mit anderen Medikamenten über Jahre hinweg tolerierten.

GLP-1-Agonisten können also auch im höheren Lebensalter und bei multimorbiden Patienten mit Erfolg eingesetzt werden. Wenn bereits mit solchen Medikamenten behandelt wird und diese gut vertragen werden, gibt es keinen Grund, GLP-1-Agonisten wegen zunehmendem Alter oder wegen Multimorbidität abzusetzen, zumal sie (bei Monotherapie) nicht mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden sind.



### **SGLT-2-Inhibitoren:**

Der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren bei älteren und multimorbiden Patienten mit Typ-2-Diabetes muss nach Publikation der Daten von EMPA-REG OUTCOME neu bewertet werden. Ihnen zufolge reduziert Empagliflozin (und wahrscheinlich auch die anderen zugelassenen SGLT-2-Hemmer) auch bei älteren und multimorbiden Patienten nicht nur den HbA<sub>1c</sub>-Wert, sondern auch das Risiko für

Herzinfarkt, kardiovaskuläre Todesfälle und allgemeine Mortalität. Die Patienten waren zu Beginn der Studie im Mittel 64 Jahre alt, hatten mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren und standen unter einer Polypharmakotherapie: So wurden zu Beginn der Studie in 74% der Fälle zusätzlich Metformin, in 43% Sulfonylharnstoffe, in 48% Insulin, in 95% verschiedene Antihypertensiva (80% ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Blocker, 64%  $\beta$ -Blocker, 42% Diuretika, 34% Kalziumkanalblocker), in 80% der Fälle Lipidsenker und in 83% ASS, dazu noch andere Medikamente eingenommen. Die zweite wichtige Beobachtung in dieser Studie in unserem Kontext ist die Hemmung der Progression einer diabetischen Nephropathie durch Empagliflozin. Die sekundären Endpunkte beinhalteten neben einem Neuauftreten oder einer Verschlechterung einer Nephropathie die Progression zur Makroproteinurie, die Verdopplung des Serumkreatininspiegels, die Progression zur Dialysepflichtigkeit oder Tod aufgrund renaler Ursachen. In die Studie wurden Patienten bis zu einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eingeschlossen, und auch bei ihnen zeigte sich ein positiver Effekt, sodass man konstatieren kann, dass SGLT-2-Hemmer auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz wirksam und vorteilhaft sind. Dies gilt insbesondere auch vor dem Hintergrund der inzwischen besser aufgeklärten nephroprotektiven Wirkung von Empagliflozin.

Wegen der begrenzten Datenlage kann der Einsatz von SGLT-2-Hemmern trotz obiger Beobachtungen bei Patienten ab dem 85. Lebensjahr nicht empfohlen werden. Bei Patienten über 75

Jahren müssen mögliche Nebenwirkungen aufgrund des vermehrten Flüssigkeitsverlusts unter diesen Substanzen berücksichtigt werden. Bei alten und pflegebedürftigen Patienten ist unter dem Einsatz von SGLT-2-Hemmern auf eine sorgfältige Genitalhygiene zu achten, da sonst insbesondere bei Frauen mit einer Genitalmykose zu rechnen ist.

### **Insulintherapie im hohen Lebensalter:**

Die Datenlage zur Behandlung alter, gebrechlicher und multimorbider Diabetespatienten mit Insulin ist äußerst schlecht, zumal die untersuchten Populationen sehr heterogen sind. Daher können diesbezüglich nur allgemeine Konsensempfehlungen gegeben werden; die individuelle Behandlung basiert im Wesentlichen auf der Expertise des Arztes unter Berücksichtigung der speziellen Charakteristika des Patienten.

Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes, die Zeit ihres Lebens eine intensiviertere Insulintherapie, insbesondere mit einer selbstgesteuerten Anpassung der Dosis des präprandial verabreichten Insulins und anderen Elementen der ICT, durchführten, ist es für den betreuenden Arzt wichtig, den Zeitpunkt für eine Vereinfachung des Therapieregimes – wenn diese komplexe Behandlung die Patienten zu überfordern beginnt – nicht zu verpassen. Meist ist im hohen Alter ein 2 Spritzen-Regime mit einem Mischinsulin vor dem Frühstück und vor dem Abendessen angemessen, was auch von den betreuenden Personen einfacher zu handhaben ist.

Wenn bei älteren, gebrechlichen und multimorbiden Menschen mit Typ-2-Diabetes und „anderen Diabetestypen“ orale Antidiabetika nicht mehr ausreichen, um die glykämischen Zielwerte zu erreichen, muss rechtzeitig mit Insulin behandelt werden, um hyperglykämischen Symptomen vorzubeugen. Damit wird auch einer katabolen Stoffwechselsituation entgegengewirkt, die das geriatrische Syndrom verstärkt und u.a. zu einem ungewollten Gewichtsverlust, Muskelabbau, Beeinträchtigung des Gehvermögens und einer Verschlechterung kognitiver Funktionen führt. Bei alten und sehr alten Menschen mit hohen Blutzuckerwerten kommt es nach Einführung einer Insulintherapie oft zur dramatischen Verbesserung dieser Symptome.

Unter ambulanten Bedingungen ist in der Regel eine konventionelle Insulintherapie mit einem 2 Spritzen-Regime am besten geeignet: Mischinsulin mit 25–30% Normalinsulin (Altinsulin) oder ultrakurz wirksamem Insulin und 75 bzw. 70% NPH-Insulin, meist 2/3 der Tagesdosis vor dem Frühstück und 1/3 vor dem Abendessen. Der Einstieg sollte mit einer niedrigen

Insulindosis (z. B. 8 E vor dem Frühstück, 4 E vor dem Abendessen) erfolgen und unter Beachtung der in Tab. 2 angegebenen Zielkorridore der Blutglukosewerte alle 2–3 Tage angepasst werden, bis der Zielbereich erreicht ist. In den ersten 2 Wochen der Einstellung sollten täglich mindestens die Nüchternblutglukose- und die Blutzuckerwerte vor dem Schlafengehen kontrolliert werden; später sind Blutzuckerkontrollen in größeren Abständen ausreichend.

Je nach Betreuungssituation und Vorbehandlung kann auch eine kombinierte Insulintherapie, angezeigt sein: eine MOT (Mischinsulinunterstützter oraler Therapie) oder eine BOT (basisunterstützte orale Therapie) als Einstieg in die Insulintherapie. In der Praxis wird ambulant eher mit einer BOT begonnen. Wenn nächtliche Hypoglykämien auftreten, darf und soll auf moderne langwirksame Insulinanaloge umgestellt werden. Lantus, Toujeo und Degludec sind dann von der Erstattungssituation gleich berechtigt.

In der ambulanten Pflege ist dabei die Verabreichung eines lang wirksamen Insulinanalog oft von Vorteil, ggf. auch das sehr lang wirksame Insulin Degludec, bei dem auch 1 Tag ohne Insulininjektion überbrückt werden kann. Wichtig ist natürlich bei jeder Form der Insulintherapie, die regelmäßige Nahrungszufuhr sicherzustellen. HbA<sub>1c</sub>-Kontrolle sollten alle 3 Monate erfolgen. Unter stationären Bedingungen sollte bei alten und multimorbiden Menschen mit Typ-2-Diabetes der Einstieg in die Insulintherapie prinzipiell

### Resümee

Bei jeder signifikanten Veränderung der klinischen Situation muss bei älteren und multimorbiden Diabetespatienten auch die antihyperglykämische Therapie überprüft und neu beurteilt werden.

### Fazit für die Praxis

- Bei älteren, multimorbiden und gebrechlichen Diabetespatienten müssen die Therapieziele an den individuellen Gegebenheiten ausgerichtet werden.
- Die glykämischen Zielwerte sollten so festgelegt werden, dass sowohl hyperglykämische Symptome als auch Hypoglykämien sicher vermieden werden.
- Die Zielkorridore für die HbA<sub>1c</sub>- und Blutglukosespiegel beinhalten sowohl obere als auch untere alters- und morbiditätsbezogene Grenzwerte.

## Fragebogen

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungsprogramms ist es möglich, durch das E-learning Punkte zu erwerben. Nach der Lektüre des DFP-Artikels beantworten Sie bitte die Multiple-Choice-Fragen des nebenstehenden Fragebogens. Eine Frage gilt dann als richtig beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten angekreuzt sind. Bei positiver Bewertung (66 Prozent der Fragen) werden Ihnen 2 DFP-Fachpunkte zuerkannt. Einsendeschluss ist der **24. März 2019**.

- **Online:** Sie haben die Möglichkeit, den Fragebogen unter [www.springermedizin.at](http://www.springermedizin.at) herunterzuladen oder unter E-Learning auf der Website der Österreichischen Akademie der Ärzte [www.meindfp.at](http://www.meindfp.at) auszufüllen.
- Per Post oder Fax an die Redaktion von Springer Medizin Wien (z. Hd. Susanna Hinterberger), Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien, Fax: 01/330 24 26
- Per E-Mail (eingescannter Test) an: [susanna.hinterberger@springer.at](mailto:susanna.hinterberger@springer.at)

- Bei der Auswahl und Dosierung der antihyperglykämischen Medikamente sind Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und Komorbiditäten, insbesondere die Niereninsuffizienz, zu beachten.
- Wenn orale Antidiabetika nicht ausreichen, um die therapeutischen Zielwerte zu erreichen, sollte auch bei älteren und multimorbiden Patienten mit Typ-2-Diabetes eine Insulintherapie eingeleitet werden.
- Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollte zum richtigen Zeitpunkt von einer intensivierten Insulintherapie auf ein weniger anspruchsvolles Behandlungsregime umgestellt werden.

**UNIV.-PROF. DR. W. A. SCHERBAUM**

Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Mail: [scherbaum@uni-duesseldorf.de](mailto:scherbaum@uni-duesseldorf.de)

© Springer Verlag



# Fragebogen

zum DFP-E-Learning

Foto: bilderbox.com

## 1. Zu den wesentlichen Beurteilungskriterien bei der Behandlung älterer, gebrechlicher und multimorbider Diabetiker zählt... (3 richtige Antworten)

- a. Striktes Anstreben eines HbA<sub>1c</sub>-Wertes von unter 7,0 %
- b. Unnötige Medikamente absetzen
- c. Behandlungsziele besprechen und festlegen
- d. Vereinfachung von Behandlungsregimen

## 2. Wodurch wird der Einsatz von Metformin bei älteren und multimorbiden Menschen limitiert? (2 richtige Antworten)

- a. Durch die Gefahr, die der Einsatz von Metformin für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion darstellt.
- b. Wegen potenzieller Nebenwirkungen wie Völlegefühl, Übelkeit und Geschmacksstörungen.
- c. Weil unter Metformin das Hypoglykämie-Risiko bei älteren Patienten sehr hoch ist.
- d. Weil unter Metformin das Thrombose-Risiko bei älteren Patienten sehr hoch ist.

## 3. Wie hoch liegt bei älteren Diabetikern mit multiple chronischen Erkrankungen und leichten oder moderaten kognitiven Einschränkung der HbA<sub>1c</sub>-Zielbereich? (1 richtige Antwort)

- a. bei unter 6,5 Prozent
- b. bei 6,5 – 7 Prozent
- c. bei 7,5 – 8 Prozent
- d. bei 8,5 – 9 Prozent

## 4. Welche Aussagen treffen für den Einsatz von Sulfonylharnstoff (SHS)-Präparaten bei älteren und multimorbiden Patienten zu? (3 richtige Antworten)

- a. Die meisten SHS werden über die Nieren ausgeschieden und akkumulieren deshalb bei Niereninsuffizienz.
- b. Bei älteren und multimorbiden Patienten bildet Gliclazid eine gute Option.
- c. Bei älteren und multimorbiden Patienten darf keinesfalls Gliclazid verordnet werden.

- d. SHS können bei alleiniger Anwendung und auch in Kombination mit anderen Antidiabetika Hypoglykämien auslösen.

## 5. Was ist beim Einsatz von GLP-1-Agonisten bei älteren und multimorbiden Patienten zu berücksichtigen? (2 richtige Antworten)

- a. Die Behandlung mit GLP-1-Agonisten ist insbesondere in der Anfangsphase oft mit signifikanten gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden.
- b. GLP-1-Agonisten erhöhen das Thrombose-Risiko und sind daher für ältere Patienten nicht geeignet.
- c. GLP-1-Agonisten stimulieren die Insulinsekretion und können Hypoglykämien und andere unerwünschte Ereignisse verursachen.
- d. GLP-1-Agonisten können auch im höheren Lebensalter und bei multimorbiden Patienten mit Erfolg eingesetzt werden.

## 6. Welche Aussagen treffen bezügl. einer Insulintherapie von älteren und multimorbiden Patienten zu? (3 richtige Antworten)

- a. Wenn mit oralen Antidiabetika die therapeutischen Zielwerte nicht erreicht werden erreichen, sollte auch bei älteren und multimorbiden Patienten mit Typ-2-Diabetes eine Insulintherapie eingeleitet werden.
- b. Bei alten und sehr alten Menschen mit hohen Blutzuckerwerten kommt es nach Einführung einer Insulintherapie oft zur dramatischen Verbesserung des geriatrischen Syndroms.
- c. Bei alten und sehr alten Menschen mit hohen Blutzuckerwerten kommt es nach Einführung einer Insulintherapie oft zur dramatischen Verschlechterung des geriatrischen Syndroms.
- d. Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollte zum richtigen Zeitpunkt von einer intensivierten Insulintherapie auf ein weniger anspruchsvolles Behandlungsregime umgestellt werden.

Absender (bitte gut leserlich ausfüllen):

ÖÄK-Nummer: \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_

Zutreffendes bitte ankreuzen:

Adresse: \_\_\_\_\_

Frau     Herr

Ich besitze ein gültiges ÖÄK-Diplom

Ort/PLZ: \_\_\_\_\_

Altersgruppe:  < 30     31 – 40     41 – 50

Telefon: \_\_\_\_\_

51 – 60     > 60