



Prof. Dr. med.
Roger Lehmann
Zürich



Prof. Dr. med.
Jaques Philippe
Genf

DIABETES-SPRECHSTUNDE

Vignette 1 :

Diabetiker mit häufigen Stürzen und Schwindel

Ausgangssituation :

Ein 73-jähriger Mann, seit 18 Jahren Diabetiker, therapiert mit Metformin (1000 mg 1-0-1) und Daonil (5 mg 2-0-0) stürzt häufig und zeigt Schwindel.

Diagnostik:

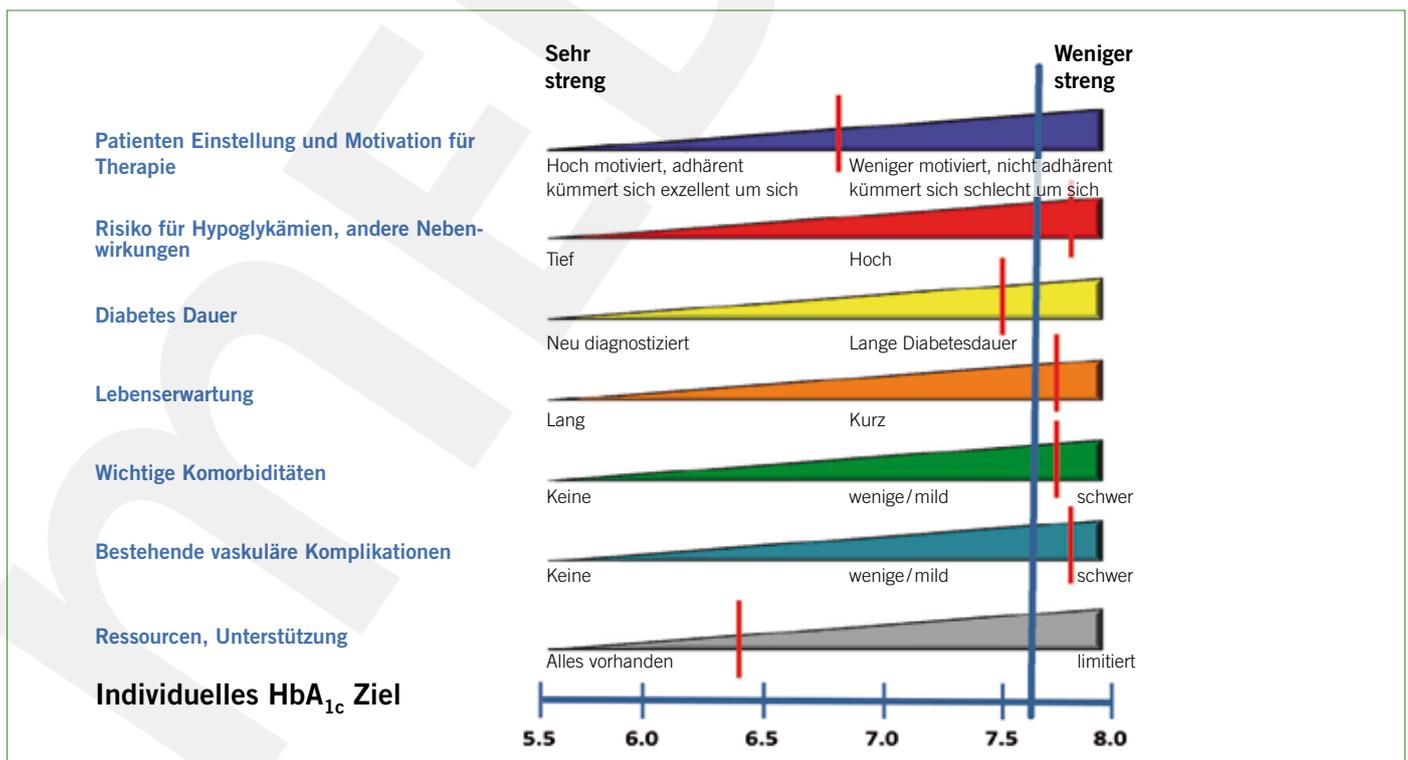
- Körperliche Untersuchung: Status: 172 cm, 80 kg KG, BMI 27.0, BD 159/88 mmHg, Puls 72, ASR -/-, Vibrationssinn 2/8 bds Unterschenkelödeme; bewegt sich ungern, schaut gern fern
- Familienanamnese: Mutter erkrankte mit 62 Jahren an Diabetes
- Vor 8 Jahren (Alter von 65 Jahren) Myokardinfarkt
- Zusätzliche Medikation: Aspirin Cardio (100 mg 1-0-0)
- Folgekomplikationen der Diabetes-Erkrankung: periphere Neuropathie und Mikroalbuminurie, Nephropathie (Kreatinin 125 µmol/l)
- Labor: HbA_{1c} 7.8%, Kreatinin 125 µmol/l, e-GFR 42 ml/min/1.73m², LDL-C 3.1 mM, HDL 0.8 mM, Triglyzeride 2.5 mM

Algorithmus zum Therapieentscheid:

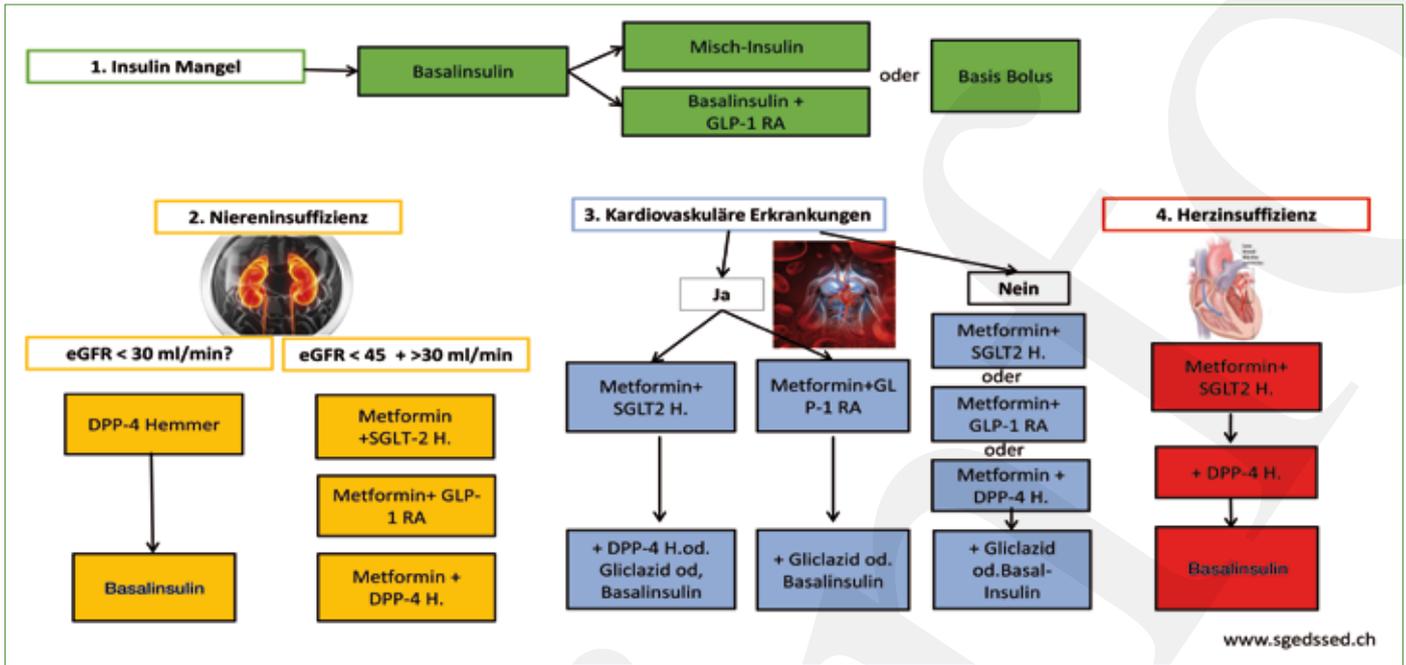
Frage: Individuelles HbA_{1c}-Therapieziel?

Antwort: HbA_{1c}: 7.6–7.7

Begründung: Ein individuelles auf den Patienten zugeschnittenes Therapieziel ist das Schlüsselement, wobei Hypoglykämien zu vermeiden und persönliche Faktoren, wie Alter, Komorbiditäten, Lebenserwartung, Dauer des Diabetes und Motivation des Patienten eine Rolle spielen (1)



SGED-SSed Leitlinien mit 4 Kernfragen zum Therapieentscheid (2)



Frage 1: Insulin-Mangel?

Was ist die wahrscheinlichste Diagnose für Stürze und Schwindel bei diesem Patienten?

- Zerebrovaskuläre Insuffizienz
- Hypotonie-Episodes
- M. Menière
- Alter
- Kognitive Funktionen
- Diverse Komorbiditäten
- Glibenclamid
- Aortenstenose
- HbA_{1c}-Wert und rezidivierende Hypoglykämien
- Medikamentöse Interaktion
- Niereninsuffizienz

Antwort 1: Rezidivierende Hypoglykämien

Begründung:

- Haupt-Risikofaktoren für Hypoglykämien bei älteren Patienten sind langwirksame Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimperid) und Insulintherapie
- Ältere Patienten haben höheres Risiko von Komplikationen durch Hypoglykämien, wie z.B. Stürze und Verletzungen, kognitive Einschränkung, Depression, reduzierte Lebensqualität
- Symptome können unterschiedlich sein im Vergleich zu Jüngeren: Verschwommenes Sehen, Instabilität beim Gehen, aber oft reduzierte Symptome durch autonome Neuropathie oder reduzierte kognitive Funktion (Stille Hypoglykämie)
- Andere Faktoren für Hypoglykämie ausser Alter sind multiple Komorbiditäten, Niereninsuffizienz, Medikamente, seltene Blutzuckermessung, Auslassen von Mahlzeiten (3)

Das Hypoglykämie-Risiko steigt mit dem Grad der Niereneinschränkung, so dass mehr als 60% der Patienten mit einer GFR von 30–44 Hypoglykämien entwickeln (4)

Frage 2: Nierenfunktion?

Welches Stadium der chronischen Niereninsuffizienz ist mit einer e-GFR von 42 ml/min bei diesem Patienten erreicht?

- Stadium 1
- Stadium 2
- Stadium 3a
- Stadium 3b
- Stadium 4
- Stadium 5

Antwort 2: Stadium 3b

Begründung:

Ein Stadium 3b entspricht einer mässigen Niereninsuffizienz mit/ohne nachgewiesenen anderen Einschränkungen der Nierenfunktion (5)

Frage 3: Kardiovaskuläres Risiko?

Frage 3A: Wie hoch ist das kardiovaskuläre Risiko aufgrund der Nierensituation (e-GFR von 42 ml/min) unabhängig vom Alter?

- Nur gering erhöht
- Mässig erhöhtes Risiko
- Stark erhöhtes Risiko
- Sehr stark erhöhtes Risiko

Antwort 3A: Sehr stark erhöhtes Risiko, gemäss KDIGO 2012 CKD Klassifikation mit GFR Kategorien und Albuminurie/Kreatinin Verhältnis (4)

Frage 3B: Welche vorgeschlagenen Massnahmen müssen bei einer geschätzten GFR von 42 ml/min nicht unternommen werden?

- Metformin muss abgesetzt werden
- Metformin sollte nicht mehr neu verschrieben werden
- Gebrauch von Metformin ist möglich, aber mit Vorsichtsmassnahmen
- Die Dosis von Metformin sollte halbiert werden
- Es sollten keine oralen Antidiabetika eingesetzt werden
- DPP-4 Hemmer können eingesetzt werden

Frage 3C: Muss an der aktuellen Therapie (Metformin 1000mg 1-0-1 und Glibenclamid (Daonil/Euglucon) 5mg 1-0-1 bei diesem Patienten etwas verändert werden? Welches ist die beste Antwort?

- Nein, da HbA_{1c} von 7.8% diesem Alter adäquat ist
- Metformin- und Glibenclamid-Dosis muss halbiert werden
- Glibenclamid muss abgesetzt werden
- Ersatz von Glibenclamid durch DPP-4 Hemmer
- Ersatz von Glibenclamid durch Pioglitazon

Antwort 3B: Es muss weder Metformin abgesetzt werden, noch muss auf orale Antidiabetika verzichtet werden.

Empfohlene Massnahmen:

GFR <45 - > 30 ml/min: Metformin sollte nicht neu verschrieben werden, wird es bereits angewendet, ist die Dosis zu halbieren und der Patient eng zu überwachen.
SGLT-2 Hemmer und GLP-1 RA haben nephroprotektive Wirkung. (4)

Antwort 3C: Ersatz von Glibenclamid durch DPP-4 Hemmer

Begründung:

Ein HbA_{1c} von 7.8% wäre OK, aber aufgrund von Hypoglykämien muss Therapie geändert werden.
Glibenclamid muss abgesetzt werden, bei älteren Patienten mit chron. Niereninsuffizienz und bei Risiko für Hypoglykämien, besser ist es jedoch durch DPP-4 Hemmer zu ersetzen, da diese keine Hypoglykämien verursachen und bis zur Dialyse verwendet werden können. Eine Alternative wären GLP-1 RA (erst ab BMI 28 oder SGLT-2 Hemmer. Glibenclamid durch Pioglitazon zu ersetzen, ist kontraindiziert wegen der möglichen Herzinsuffizienz des Patienten.

Frage 4: Herzinsuffizienz?

Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein 72-jähriger Patient ohne bekannte Herzinsuffizienz, dennoch eine Herzinsuffizienz hat?

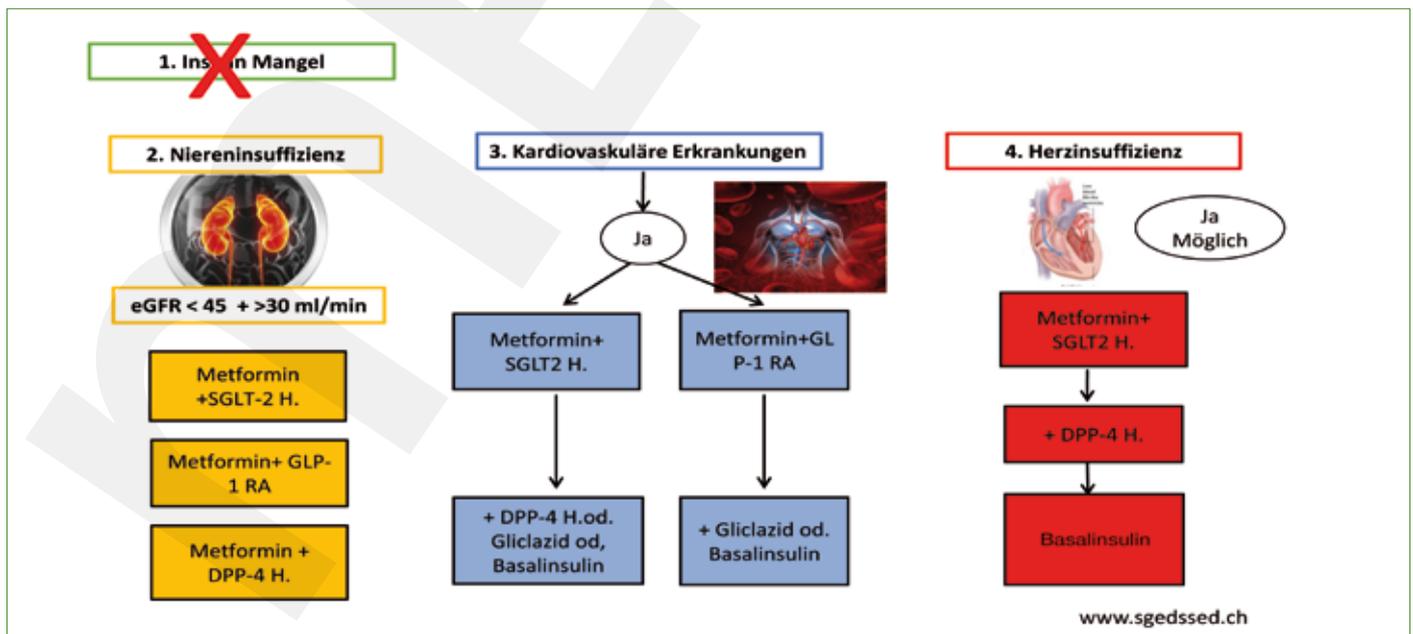
- 5%
- 10%
- 25%
- 40%
- 50%

Antwort: 25%

Begründung:

Patienten mit Typ-2-Diabetes ohne bekannte Herzinsuffizienz weisen eine hohe Prävalenz für Herzinsuffizienz auf, die mit dem Alter ansteigt.
Diastolische Dysfunktionen treten 5x häufiger auf als systolische Dysfunktionen. Ein Viertel aller Patienten mit Typ-2-Diabetes über 60 Jahren sind herzinsuffizient. (6)

Zusammenfassung des Therapieentscheides



Die 4 Kernfragen des SGED-Algorithmus

Frage 1: Insulinmangel?

nein, nicht dekompensiert (HbA_{1c} 7.8%)

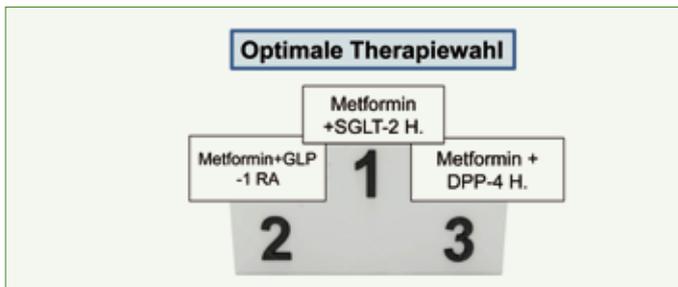
Frage 2: Niereninsuffizienz?

e-GFR < 30 ml/min: nein, aber < 45 ml/min

Frage 3: Maladie cardiovasculaire? ja

Frage 4: Herzinsuffizienz?

nicht bekannt, aber möglich, insbesondere, da St. nach Herzinfarkt und hohes Alter und lange Diabetesdauer



Kommentar

Die glykämische Kontrolle dieses 73-jährigen Patienten, seit 18 Jahren Diabetiker und mit 2×1000 mg Metformin und 10 mg Glibenclamid (Daonil®) täglich behandelt, ist mit einem HbA_{1c} von 7,8 % nicht optimal. An Diabetes-assoziierten Komplikationen liegen Niereninsuffizienz mit Mikroalbuminurie, periphere Neuropathie und wahrscheinlich eine Retinopathie, aufgrund der häufigen Assoziation mit Nephropathie, vor.

Dieser Patient weist ein sehr hohes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen auf, da er über den Diabetes hinaus eine Niereninsuffizienz mit Mikroalbuminurie mit mindestens teilweise sekundärer arterieller Hypertonie, Übergewicht und ein gewisses Alter aufweist. Die antidiabetische Behandlung muss individuell erfolgen und in diesem Fall das Alter, die Niereninsuffizienz und das hohe kardiovaskuläre Risiko berücksichtigen. Aufgrund der Niereninsuffizienz muss Glibenclamid abgesetzt werden und die Metformin-Dosis auf 2×500 mg pro Tag reduziert werden. Metformin wird nicht durch die Leber metabolisiert und unverändert renal ausgeschieden; dementsprechend ist im Falle einer verminderten Nierenfunktion eine Dosisanpassung notwendig. 2×500 mg Metformin pro Tag entsprechen unter diesen Umständen 2×1000 mg pro Tag bei einer normaler Nierenfunktion. Bei veränderter Nierenfunktion und hohem kardiovaskulären Risiko ist die Zugabe eines Gliflozins eine gute Wahl, insbesondere in Anbetracht der Anamnese eines Herzinfarktes im Alter von 65 Jahren. Die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer diastolischen und/oder systolischen Herzinsuffizienz beträgt hier über 50%. Die Behandlung mit dem Gliflozin Empagliflozin führt, wie die EMPA-REG Outcome® Studie zeigte, zu einer Reduktion der kardiovaskulären Mortalität, der totalen Mortalität und des Hospitalisationsrisikos infolge Herzinsuffizienz. Ferner hat Empagliflozin gezeigt, dass es die Progredienz der Niereninsuffizienz verlangsamt und kann demzufolge eigentlich als renaler und kardialer Schutzfaktor betrachtet werden.

Auch wenn die Wirkung der Gliflozine auf den Blutzucker mit der Reduktion der Nierenfunktion abnimmt, ist ihre Anwendung bei diesem Patienten dennoch in Betracht zu ziehen.

Die Komorbiditäten des Patienten:

Der arterielle Bluthochdruck und die Niereninsuffizienz des Patienten müssen behandelt werden. Ferner befindet sich der Patient in Sekundärprävention und weist eine gemischte Dyslipidämie auf mit LDL-Cholesterin und erhöhten Triglyzerid-Werten und reduziertem HDL-Cholesterin. Der Patient muss mit Statinen therapiert werden.

Take Home Message

- ◆ Ca. 25% der Patienten mit Typ 2 Diabetes haben eine chronische Niereninsuffizienz (Stadium 3-5)
- ◆ Niereninsuffizienz = eine der wichtigsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Hypoglykämien
- ◆ Ca. 25% der Patienten mit Typ 2 Diabetes haben eine systolische oder diastolische Herzinsuffizienz (HFREF und HFPEF, letztere ist 4x häufiger)
- ◆ Bei CKD 3b (e-GFR 30-45 ml/min) können noch 4 Medikamente eingesetzt werden: SGLT-2 Hemmer und GLP-1 RA sind nephroprotektiv, Metformin in halber Dosis und DPP-4 Hemmer (wobei DPP-4 Hemmer nicht mit GLP-1 RA kombiniert werden sollen und GLP-1 RA erst ab einem BMI > 28 rückerstattet werden)

Bleibt die glykämische Kontrolle immer noch ungenügend, kann ein Gliptin (Sitagliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Alogliptin) ergänzt werden, wobei bei Niereninsuffizienz einzig die Dosierung von Linagliptin nicht angepasst werden muss.

Eine Alternative zu dieser Therapie ist, sowohl Glibenclamid als auch Metformin abzusetzen, und eine Behandlung mit einem Basalinsulin zu beginnen, entweder mit Insulin Glargin U100 bzw. U300 oder aber mit Insulin Degludec®. Bei Bedarf kann mit einem Gliptin ergänzt werden.

Das therapeutische Ziel bei diesem Patienten ist sicher ein HbA_{1c} zwischen 7 und 8% und ein minimales Hypoglykämie-Risiko in Anbetracht seiner Komorbiditäten. An Risikofaktoren für eine Hypoglykämie sind sein Alter, die Niereninsuffizienz sowie die kardiovaskulären Komorbiditäten zu erwähnen.

Es ist auch unerlässlich, die Ödeme der Beine zu behandeln, um das Risiko für Läsionen im Bereich der Füße zu minimieren. Denn dieser Patient weist aufgrund einer schweren Neuropathie und einer wahrscheinlichen, aber noch abzuklärenden Arteriopathie ein erhöhtes Risiko auf. Eine aggressive Behandlung seiner arteriellen Hypertonie ist notwendig, um die Progredienz der Niereninsuffizienz zu verlangsamen und die Risiken einer Herzinsuffizienz und anderer kardiovaskulärer Komplikationen zu verringern. Ferner muss bei einem Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko die Dyslipidämie im Rahmen der Sekundärprävention – mit Statinen – therapiert werden. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Therapie dieses Patienten nicht optimal ist. Eine angepasste antidiabetische Therapie und die Behandlung der Hypertonie und Hypercholesterinämie sollten bei diesem Patienten zu einer verbesserten Lebensqualität mit weniger Stürzen und Schwindelepisoden führen. Dies sollte ihm zusätzlich mehr körperliche Aktivität in grösserer Sicherheit ermöglichen.

Prof. Dr. med. Roger Lehmann
Roger.Lehmann@usz.ch

Prof. Dr. med. Jacques Philippe
Jacques.Philippe@hcuge.ch

🇨🇭 Literatur am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Literatur:

1. Inzucchi SE et al. Diabetes Care. 2012;35(6):1364-79
2. Empfehlungen der SGED/SSED: Massnahmen zur Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus. http://sgedssed.ch/fileadmin/files/6_empfehlungen_fachpersonen/61_richtlinien_fachaerzte/SGED_Empfehlung_BZ-Kontrolle_T2DM_Finale_Version_12_korr_17.10.16.pdf
3. Lecomte P. Diabetes Metab 2005;31:5S105-5S111
4. Lamine F et al. Swiss Med Wkly 2016;146:w14282
5. CG73 Chronic kidney disease: NICE guideline. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12069/42117/42117.pdf>. Accessed: 9 Aug 2011
6. Boonman-de Winter LJ et al. Diabetologica 2012;55(8):2154-62