



Prof. Dr. med.
Roger Lehmann
Zürich



Prof. Dr. med.
Jaques Philippe
Genf

DIABETES - SPRECHSTUNDE

Vignette 2:

Diabetes – Dyspnoe und Gewichtsverlust

Ausgangssituation:

78-jährige Patientin mit Diabetes Typ 2, arterieller Hypertonie und Dyslipidämie seit 12 Jahren. An chronischen Komplikationen besteht eine Retinopathie, eine Nephropathie mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 60 ml/min und eine periphere Polyneuropathie (Vibrationssinn 3/8 an der Basis der Grosszehen beidseits). In kardiovaskulärer Hinsicht hat die Patientin 2006 einen Vorderwandinfarkt erlitten. An kardiovaskulären Risikofaktoren bestehen neben der koronaren Herzkrankheit (Sekundärprävention) ein schlecht eingestellter Diabetes Typ 2, eine arterielle Hypertonie und eine schlecht kontrollierte Dyslipidämie sowie ein aktiver Nikotinkonsum von 40 Pack Years. Die Patientin hat in den letzten 6 Monaten 4 kg abgenommen. Sie lebt alleine Zuhause. Die aktuelle Therapie besteht aus Sitagliptin/Metformin (50/1000 mg:

2-mal/d), Glimperid (2 mg/d), Olmesartan (40 mg/d), Atorvastatin (20 mg/d), Aspirin Cardio (100 mg/d), Atenolol (50 mg/d).

Status:

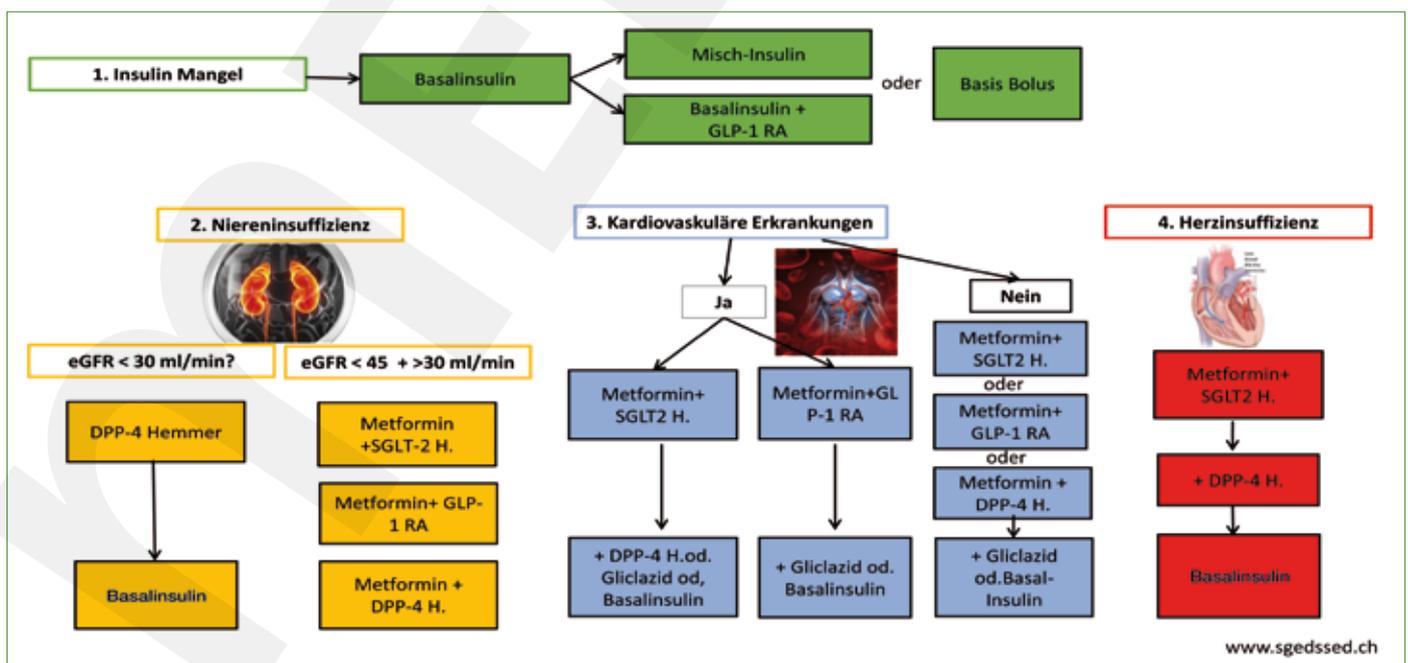
Blutdruck 152/92 mm Hg, Gewicht 78 kg bei 167 cm Grösse, Puls 88 pro Minute. Bei der Herzauskultation normale Herz-töne, 2/6 systolisches Ausströmungsgeräusch über der Aorta, normale Auskultation der Lungen. Periphere Pulse alle palpabel, kein Strömungsgeräusch, periphere Ödeme bis zur Mitte der Waden. Blutuntersuchungen: HbA_{1c} 9,6 %, GFR 60 ml/min, Mikroalbuminurie 280 mg/24 Stunden, Leberteste normal, LDL-Cholesterin 2,8 mmol/l.

Antwort: Für die Festlegung des Therapieziels bei dieser Patientin bestehen keine Daten der evidenzbasierten Medizin aber Beobachtungsdaten; wegen ihrem Alter, der Krankheitskomplikationen und deren Therapie ist die Patientin als fragil zu beurteilen. Deshalb ist es wichtig, Hypoglykämien zu vermeiden und wenn möglich das Gewicht mässiggradig zu reduzieren. Ein Ziel-HbA_{1c} von 7,5 % scheint vernünftig zu sein.

Algorithmus zum Therapieentscheid:

Frage: Individuelles HbA_{1c}-Therapieziel?

SGED-SSed Leitlinien mit 4 Kernfragen zum Therapieentscheid



Frage 1: Insulin-Mangel?

Welches sind die möglichen Ursachen für den Gewichtsverlust?

- Das Auftreten einer Herzinsuffizienz
- Schlecht kontrollierter Diabetes mit Glukosurie
- Eine Hyperthyreose
- Die Veränderung der Nierenfunktion

Antwort 1: Der schlecht kontrollierte Diabetes mit Glukosurie und eine Hyperthyreose

Begründung: Die wahrscheinlichste Ursache für den Gewichtsverlust von 4 kg bei unserer Patientin ist ein schlecht kontrollierter Diabetes mit Glukosurie. Diese Patientin kann durch die Glukosurie ca. 400 kcal das heisst ca. 100 g Glukose pro Tag verlieren. Trotzdem sind andere Diagnosen möglich, wie eine Hyperthyreose auf Basis einer Knotenstruma bei einer Patientin von 78 Jahren. Weiter muss man an die Möglichkeit einer Depression denken, da die Patientin alleine lebt, oder an einen Tumor.

Frage: Welche Diagnosen liegen der Dyspnoe zu Grunde?

- Das Übergewicht
- Eine koronare Herzkrankheit mit Herzinsuffizienz
- Eine arterielle Hypertonie mit Herzinsuffizienz
- Eine Niereninsuffizienz

Antwort: Die Adipositas, eine koronare Herzkrankheit und eine arterielle Hypertonie, beide mit Herzinsuffizienz

Begründung: Mögliche Diagnosen für die Dyspnoe sind bei dieser Patientin die Adipositas, eine koronare Herzkrankheit mit Herzinsuffizienz, dies umso mehr als die Patientin vor gut 10 Jahren einen Vorderwandinfarkt erlitten hat. Im Übrigen ist der arterielle Blutdruck schlecht kontrolliert und kann zur Herzinsuffizienz beitragen. Obwohl die Patientin eine auf 60 ml/min reduzierte GFR hat, leistet dieser Grad einer veränderten Nierenfunktion keinen Beitrag an die Dyspnoe.

Frage 2: Nierenfunktion?

Welches Stadium der chronischen Niereninsuffizienz ist mit einer GFR von 60 ml/min bei dieser Patientin erreicht?

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

Antwort 2: Stadium 2

Begründung: Diese Patientin hat eine glomerulären Filtrationsrate von 60 ml/min, was einem Stadium 2 chronischer Niereninsuffizienz entspricht.

Frage 3: Kardiovaskuläre Krankheit?

Wie hoch ist das kardiovaskuläre Risiko bei dieser Patientin?

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

Antwort 3: Sehr stark erhöhtes Risiko

Begründung: Das kardiovaskuläre Risiko bei dieser Patientin ist sehr stark erhöht in Anbetracht ihres Alters, des Diabetes Typ 2 von relativ langer Dauer, der mikroangiopathischen Komplikationen und insbesondere der Veränderung der Nierenfunktion mit einer Mikroalbuminurie, einer Dyslipidämie und des vorangegangenen Tabakkonsums. Dementsprechend ist eine maximale Prävention notwendig mit einem Ziel-LDL-Cholesterin unter 1,8 mmol/l.

Frage 4: Herzinsuffizienz?

Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass bei dieser Patientin eine Herzinsuffizienz besteht?

- 5 %
- 10 %
- 25 %
- 50 %
- 90 %

Antwort 4: 50%

Begründung: Das Risiko für eine Herzinsuffizienz ist bei dieser Patientin beträchtlich, weil sie eine koronare Herzkrankheit hat mit St.n. anteriorem Myokardinfarkt vor gut 10 Jahren sowie weitere nicht kontrollierte Risikofaktoren. Man kann deshalb das Risiko für eine diastolische oder systolische Herzinsuffizienz auf mindestens 50 % einschätzen. Eine Behandlung mit einem Diuretikum wäre absolut indiziert sowohl als Behandlung der arteriellen Hypertonie wie auch der wahrscheinlichen Herzinsuffizienz. Eine Behandlung mit einem Glibflosin kann die Situation bezüglich Hypertonie wie auch bezüglich Dyspnoe verbessern, sofern letztere Folge einer Herzinsuffizienz ist.

Zusammenfassung des Therapieentscheides

Frage 1:
Insulinmangel?

Ja (HbA_{1c} 9.6%)

Frage 2:
Nierenfunktion?

Stadium 2 (GFR: 60 ml/min)

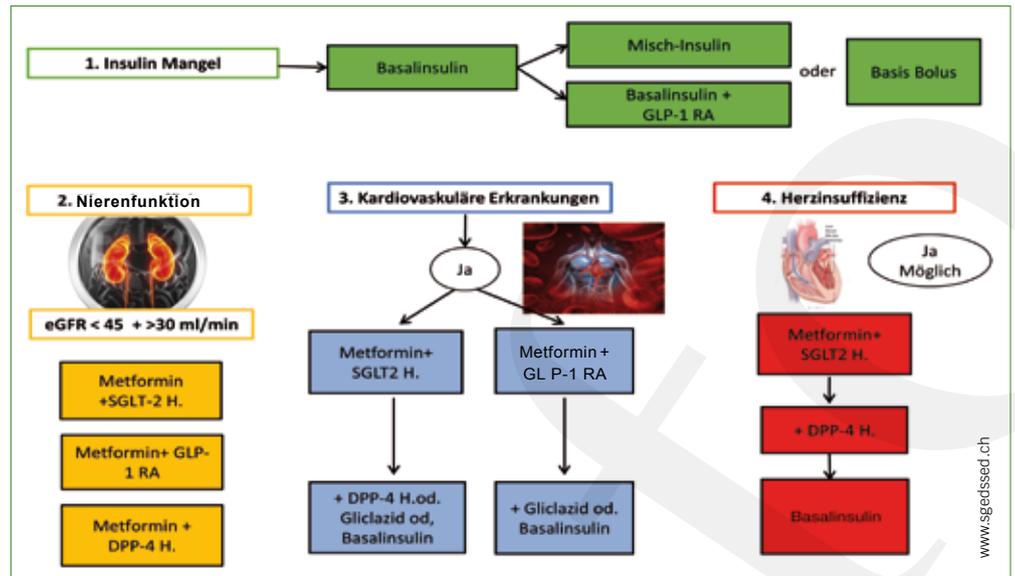
Frage 3:
Kardiovaskuläre Krankheit?

Ja

Frage 4:
Herzinsuffizienz?

Möglich bei St. n. Herzinfarkt,
Alter und der langen Dauer des
Diabetes

Zusammenfassung des Therapieentscheides



Welche antidiabetische Therapie sollte dieser Patientin verschrieben werden?

- Basales Insulin ?
- SGLT2 Inhibitor (Gliflozin) ?
- Absetzen von Metformin
- Glimepirid auf 4 mg/d erhöhen ?

Optimale Therapie

SGLT2 Inhibitor (Empagliflozin) und basales Insulin ?

Prof. Dr. med. Roger Lehmann, Roger.Lehmann@usz.ch
Prof. Dr. med. Jacques Philippe, Jacques.Philippe@hcuge.ch

+ **Interessekonflikte:** JP: Forschungsförderung durch Novo Nordisk, Teilnahme an Advisory Boards und Referentenhonorare von Novo Nordisk, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, und Johnson & Johnson RL: Teilnahme an Advisory Boards und Referentenhonorare von Novo Nordisk, Sanofi, MSD, Boehringer Ingelheim, Servier und AstraZeneca

Literatur:

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

EMPA REG OUTCOME-Studie: Zinman B et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-2128

LEADER-Studie: Marso SP et al. liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:311-322

Kommentar

Diese Patientin von 78 Jahren hat zahlreiche Komplikationen des vor 12 Jahren diagnostizierten Diabetes Typ 2 mit mehreren schlecht kontrollierten kardiovaskulären Risikofaktoren. Das bedeutendste Risiko ist sicher kardiovaskulärer Natur in Anbetracht eines Vorderwandinfarktes 2006. Es ist deshalb unabdingbar, dass die medikamentöse Behandlung optimiert wird und dass eventuell kardiologische Untersuchungen (Belastungstest mit Szintigraphie oder andere) gemacht werden, zumal die Patientin an einer peripheren Polyneuropathie leidet und dadurch riskiert, bezüglich anginöser Beschwerden asymptomatisch zu bleiben. Unter den zu optimierenden Behandlungen muss die antidiabetische Behandlung erwähnt werden, zu welcher aufgrund der Resultate der EMPA REG OUTCOME®-Studie eine Verordnung von Empagliflozin

Begründung: Die aktuelle antidiabetische Behandlung dieser Patientin ist inadäquat. Auf der einen Seite ist der Diabetes schlecht kontrolliert und auf der anderen Seite begünstigt das Glimepirid eine Gewichtszunahme. Die Behandlung sollte geändert und angepasst werden, anfänglich durch eine Kombination Metformin und SGLT2 Inhibitor (Empagliflozin gemäss der EMPA-REG OUTCOME®-Studie) speziell bei einer adipösen Patientin unter Sekundärprävention. Eine Behandlung mit einem Basalinsulin sollte ebenfalls begonnen werden, um den katabolen Zustand der Patientin zu beheben. Zu einem späteren Zeitpunkt, wenn die Patientin bezüglich Lebensstil rehabilitiert ist, könnte das Basalinsulin durch eine Behandlung mit einem DPP-4I oder einem GLP-1 Analog ersetzt werden. Die Behandlung mit dem DPP-4I ist einfacher und im Allgemeinen gut verträglich; die Behandlung mit einem GLP-1 Analog ist indes effektiver aber bedingt tägliche oder wöchentliche Injektionen; immerhin kann Liraglutid gemäss der LEADER-Studie die Mortalität reduzieren und einer Verschlechterung der Nierenfunktion vorbeugen, während DPP-4I bezüglich Mortalität neutral sind. Wichtig zu bemerken ist allerdings die Tatsache, dass die Kombination eines GLP-1 Analoges und eines SGLT2I in der Schweiz noch nicht kassenpflichtig ist. Auf alle Fälle kann Glimepirid abgesetzt werden.

notwendig ist; zusätzlich ist eine Behandlung mit einem Basalinsulin notwendig um den katabolen Zustand der Patientin zu unterbrechen. Eine effizientere Behandlung der arteriellen Hypertonie mit einem Diuretikum und Amlodipin kombiniert mit einem Inhibitor des Renin-Angiotensin-Systems (ARB oder ACE-Hemmer) scheint durchaus angemessen zu sein.

Schlussendlich muss bei der lipidsenkenden Behandlung ein Ziel-LDL-Cholesterin von unter 1,8 mmol/l anvisiert werden. Dementsprechend ist eine Verdoppelung der Dosierung von Atorvastatin auf 40 mg/d und ev. eine Kombination mit Ezetimibe 10 mg/d als erster Schritt sinnvoll. Werden die therapeutischen Ziele nicht erreicht, sollte der Einsatz eines wirksameren Statins, wie dem Rosuvastatin, in Erwägung gezogen werden.