

Polymorbidität im Alter und Niereninsuffizienz

Spezielsituationen in der Diabetestherapie

Die Ziele der Diabetestherapie hängen auch bei älteren Patienten prinzipiell von Faktoren ab wie der Dauer des Diabetes, den Komorbiditäten, bekannten makro- und mikrovaskulären Komplikationen und der geschätzten Lebenserwartung.

Les objectifs du traitement du diabète chez les patients âgés, en principe, dépendent aussi de facteurs tels que la durée du diabète, les comorbidités, des complications connues macro-et microvasculaires et de l'espérance de vie estimée.

Ältere Patienten mit Diabetes haben eine wesentlich höhere Morbidität und Mortalität verglichen mit Patienten der gleichen Altersgruppe ohne Diabetes. Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ist bei älteren Patienten mit Diabetes deutlich erhöht (1). Ausserdem haben ältere Patienten mit Diabetes wesentlich häufiger relevante Funktionseinschränkungen, ein höheres Risiko für Stürze, öfter Probleme wie Urininkontinenz, neuropathische Schmerzen, und mentale Probleme wie Depressionen und kognitive Einschränkungen. Zudem stellt sich oft das Problem der Polypharmazie (2,3).

Die ältere Patientengruppe ist bezüglich der klinischen Probleme und der funktionellen Aspekte äusserst heterogen, was natürlich auch die Diabetes-Therapie komplexer macht. Vielleicht mehr noch als bei jüngeren Patienten muss die Therapie bei älteren Patienten individuell massgeschneidert und der Gesamtsituation angepasst werden(3-5).

Individualisierte Diabetestherapie im Alter

Von Fall zu Fall wird der Stellenwert des Diabetes im Vergleich zu Komorbiditäten und der Grad einer vernünftigen Blutzuckerkontrolle verschieden sein. Einige Patienten sind in gutem Allgemeinzustand, „fit“, aktiv und selbstständig mit wenigen Komorbiditäten und Spät komplikationen, am anderen Ende des Spektrums stehen Patienten mit starken kognitiven und funktionellen Einschränkungen, welche sich nicht mehr selbstständig versorgen können.

Es existieren drei verschiedene Therapieziele beim Management des Diabetes mellitus:

1. Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen
2. Vermeidung von diabetesspezifischen Symptomen wie Polyurie, Polydipsie, Reduktion des Visus, Müdigkeit durch stark erhöhten Blutzucker
3. Vermeidung von Fusskomplikationen und Amputationen

Die Therapieziele hängen auch bei älteren Personen im Grundsatz von Faktoren ab wie der Dauer des Diabetes, den Komorbiditäten, bekannten makrovaskulären und mikrovaskulären Kompli-



Dr. med. Dr. sc. nat. Michel Hochuli
Zürich

kationen und der geschätzten Lebenserwartung. Ziele 2 und 3 sollten bei allen Patienten mit Diabetes mellitus angestrebt werden.

Wichtige weitere Faktoren, welche die Therapiestrategie im Alter beeinflussen, sind z.B. soziale Faktoren wie Isolation und Einsamkeit, Armut, die höhere Frequenz von depressiver Symptomatik und kognitive Einschränkungen, Pflegebedürftigkeit, Polypharmazie, Altersschwäche, und speziell auch Komorbiditäten, welche die Möglichkeit zur Blutzuckerselbstkontrolle und die Erkennung und Selbstbehandlung von Hypoglykämien erschweren (2,6).

Für ältere Personen in gutem Allgemeinzustand mit noch längerer Lebenserwartung und wenigen limitierenden zusätzlichen Komorbiditäten können im Prinzip die gleichen strengeren Therapieprinzipien und -Therapieziele wie bei jüngeren Personen gelten (Ziel 1), mit einem Ziel HbA1c um 7%, sofern die Therapie mit wenig Hypoglykämien umsetzbar ist. Weniger tiefe HbA1c Ziele (um 8%) können gelten für Patienten mit limitierter Lebenserwartung, ausgeprägten Komorbiditäten, fortgeschrittenen mikro- und makrovaskulären Komplikationen, sowie Tendenz zu Hypoglykämien. Eine allzu aggressive Senkung des HbA1c erhöht das Risiko für Hypoglykämien, welche gerade in einer polymorbiden Patientengruppe das Risiko der Therapie gegenüber dem potentiellen Benefit erhöhen. Für die Prioritätensetzung in der Diabetestherapie ist auch der Aspekt der Lebensqualität zentral, und dieser Punkt wird gerade beim älteren, polymorbiden Patienten mit limitierter Lebenserwartung für die Ausgestaltung und Komplexität der Diabetestherapie eine wichtige Rolle spielen (Ziel 2).

Das Risiko für Hypoglykämien mit der möglichen Folge z.B. eines Sturzes ist bei älteren Patienten deutlich erhöht. Hypoglykämiesymptome können bei älteren Patienten atypisch sein (oft stehen die neuroglykopenen Symptome wie Schwindel, Schwäche, kognitive Störungen, Verwirrung im Vordergrund), zudem ist die Hypoglykämiewahrnehmung vermindert. Patienten, welche Warnzeichen einer Hypoglykämie nicht mehr adequat wahrnehmen oder aufgrund kognitiver oder funktioneller Einschränkungen nicht mehr rechtzeitig handeln oder mit betreuenden Personen kommunizieren können sind besonders gefährdet für schwere Hypoglykämien.

Aeltere Patienten mit Diabetes haben ein deutlich erhöhtes Sturzrisiko, und dieses ist von wesentlicher Bedeutung für die Morbidität. Sturzereignisse sollten deshalb aktiv erfasst werden. Stürze sind durch verschiedene Faktoren bedingt wie z.B. Hypoglykämien, Einschränkungen der Propriozeption im Rahmen einer Polyneuropatia

TAB. 1 Ziele der antidiabetischen Therapie im Alter

- ▶ Therapie von Symptomen der Hyperglykämie
- ▶ Verhinderung eines ungewollten Gewichtsverlustes
- ▶ Verhinderung von Hypoglykämien und anderen unerwünschten Medikamentenwirkungen
- ▶ Abschätzung des kardiovaskulären Risikos als Screening und zur Festlegung der Therapiestrategien
- ▶ Frühzeitiges Erkennen von kognitiven Einschränkungen, einer Depression und funktionellen Einschränkungen
- ▶ Erhalt einer guten Lebensqualität und Wohlbefinden
- ▶ Erlernen von Fähigkeiten zum Blutzuckerselbstmanagement, sowie Möglichkeiten zur Veränderung des Lebensstils

adaptiert gemäss Sinclair AJ (2)

thie, orthostatischem Schwindel (medikamentös oder durch autonome Neuropathie), sowie möglichen Einschränkungen des Visus, und generell Einschränkungen des Gleichgewichtssinnes und der Koordination.

Kognitive Einschränkungen können wiederum zu verminderter Therapieadhärenz und schlechterer Glukosekontrolle führen, z.B. wegen erraticem Essverhalten und Medikamentengebrauch, und sind per se ein Risiko für Hypoglykämien. Bei einer Verschlechterung der Blutzuckereinstellung ist bei älteren Patienten deshalb auch an ein Fortschreiten kognitiver Einschränkungen zu denken.

Auch Depressionen sollten erkannt und adäquat behandelt werden, diese haben einen negativen Einfluss auf die Blutzuckerkontrolle, die Adhärenz und das Diabetesmanagement des Patienten.

Diabetes-Therapie bei älteren Patienten nicht vernachlässigen

Bei Personen mit limitierter Lebenserwartung stellt sich natürlich die Frage, inwieweit die Patienten von einer Therapie der Hyperglykämie noch einen Benefit erwarten können. Ausgeprägte Hyperglykämien beeinflussen die Kognition negativ, führen zu Müdigkeit und Sehstörungen, was wiederum das Risiko für Stürze erhöht. Eine Polyurie fördert die Dehydratation und kann eine Urininkontinenz unangenehmer werden lassen. Hyperglykämien können die Wundheilung verzögern sowie die Suszeptibilität für Infekte erhöhen. Es ist gut nachvollziehbar, dass eine Therapie der Hyperglykämie deshalb unabhängig vom Alter und der Lebenserwartung auch kurzfristig auf diese negativen Begleiterscheinungen günstig ist, allerdings wird sich ein positiver Effekt auch zeigen wenn die Blutzuckerspiegel nicht allzu aggressiv gesenkt werden, mit Werten um 10 mmol/l (Nierenschwelle für Glukosurie) wird man hier in gewissen Fällen zufrieden sein.

Bei einem frisch diagnostizierten Diabetes kann je nach Krankheitsdauer eine Reduktion von mikrovaskulären Komplikationen (Retinopathie, Nephropathie) im Durchschnitt erst nach einer mehrjährigen konsequenten Therapie des Typ 2 Diabetes erwartet werden, wohingehend der Benefit durch eine konsequente Blutdrucktherapie (und wsh. auch Lipidsenkung) früher ersichtlich ist. Diese Überlegungen sollten aber nicht dazu verleiten, die Therapie eines Diabetes beim älteren Patienten zu vernachlässigen. Bei vielen älteren hospitalisierten Patienten ohne bekannten Diabetes

werden zu oft erhöhte Blutzuckerwerte nicht beachtet und keine konsequente Diagnostik (die Diagnosekriterien sind die gleichen wie bei jüngeren Patienten) und Therapie eingeleitet.

Eine Zusammenstellung von Zielen der Diabetestherapie im Alter findet sich in Tabelle 1 (2).

Das Screening auf Komplikationen des Diabetes folgt ähnlichen Prinzipien wie bei jüngeren Patienten, mit speziellem Fokus auf Probleme, welche zu funktionellen Einschränkungen führen. Die Fussuntersuchung sollte öfter als bei jüngeren Patienten erfolgen, da eine schwere Polyneuropathie mit Komplikationen am Fuss bei älteren Patienten deutlich häufiger ist, auch fällt älteren Leuten die Selbstpflege der Füsse schwieriger und die Wahrnehmung solcher Probleme ist oft eingeschränkt.

Medikamentöse antidiabetische Therapie im Alter und bei Niereninsuffizienz

Im Prinzip können zur Therapie des Diabetes des polymorbiden älteren Patienten die gleichen Substanzen wie auch bei jüngeren Patienten verwendet werden. Die Vermeidung von Hypoglykämien verdient besondere Beachtung. Oft genug schränkt eine schwerere Niereninsuffizienz (Clearance <30 ml/min) die zur Verfügung stehenden Optionen ein.

Insulin kann zur Behandlung des Diabetes immer eingesetzt werden. Wegen einer verminderten Clearance/Abbau kann bei schwerer Niereninsuffizienz eine Dosisreduktion erforderlich werden. Die Ausgestaltung der Insulintherapie hängt wie oben beschrieben von den gefassten Blutzuckerzielen, und der Selbstständigkeit des Patienten ab. Bei guter Selbstständigkeit ist auch beim älteren Patienten eine Therapie mit schnellwirksamen Insulinanaloga zu den Mahlzeiten (evtl auch nur zu einzelnen Mahlzeiten mit dem grössten Blutzuckerausschlag) sowie einem langwirksamen Insulinanalog einer unflexiblen und die Gefahr von Hypoglykämien bergenden Mischinsulintherapie vorzuziehen.

Metformin ist eine sichere Therapiemöglichkeit ohne Gefahr von Hypoglykämien, wenn Kontraindikationen wie z.B. Niereninsuffizienz beachtet werden. Metformin wird unverändert im Urin ausgeschieden und darf bei schwerer Niereninsuffizienz wegen der Gefahr der Akkumulation und Laktatazidose nicht eingesetzt werden. Bei einer Clearance zwischen 30 und 50 ml/min darf das Medikament nur bei bekannt stabiler, und regelmässig kontrollierter Nierenfunktion verabreicht werden, wobei der Patient instruiert werden sollte, im Falle einer Krankheit (z.B. bei Fieber, Durchfall oder Erbrechen) das Medikament bis zur Besserung der Symptome, resp. dem Vorliegen einer Kreatininmessung zu pausieren.

Sulfonylharnstoffe wie Glibenclamid oder Glimepirid mit langwirksamen aktiven Metaboliten bergen allgemein und besonders bei Niereninsuffizienz ein Risiko für anhaltende Hypoglykämien. In dieser Situation sollten nur Präparate eingesetzt werden, die in der Leber zu vorwiegend inaktiven, schliesslich renal ausgeschiedenen Metaboliten umgewandelt werden, wie z.B. Gliclazid, die Dosis sollte allerdings vorsichtig und unter guter Kontrolle gesteigert werden. Zu beachten ist auch, dass Sulfonylharnstoffe eine starke Proteinbindung haben (v.a. Albumin) und deswegen im Falle einer Überdosierung nur schwer dialysierbar sind. Repaglinide kann bei Niereninsuffizienz bis hin zur Dialyse in reduzierter Dosis eingesetzt werden.

Wegen fehlender Gefahr von Hypoglykämien scheint der Einsatz von DPP-IV Hemmern oder GLP-1 Analoga besonders auch

bei älteren Patienten attraktiv. Sitagliptin ist der einzige DPP-IV Hemmer, der auch bei schwerer Niereninsuffizienz und Dialyse zugelassen ist (reduzierte Dosis von 25mg/d). GLP-1 Agonisten sollten bei schwerer Niereninsuffizienz nicht eingesetzt werden (limitierte Erfahrung, Zunahme der Nebenwirkungen).

Pioglitazone kann im Prinzip aus pharmakologischen Überlegungen bei Niereninsuffizienz in unveränderter Dosis gegeben werden, da keine Akkumulation erfolgt. Allerdings haben viele Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz auch kardiale Erkrankungen, weswegen gerade wegen der Tendenz der Thiazolidinedione zu vermehrter Flüssigkeitsretention, Oedemen und Herzinsuffizienz (besonders in Kombination mit Insulin) ein zurückhaltender Einsatz dieser Substanz in diesem Setting angezeigt ist. Zudem ist wegen der besonders bei Frauen bekannten Zunahme des Frakturrisikos der Einsatz dieser Substanz bei älteren Patienten mit Osteoporose gut abzuwägen.

Dr. med. Dr. sc. nat. Michel Hochuli

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung
 Universitätsspital Zürich, 8091 Zürich
 Michel.Hochuli@usz.ch

Literatur:

1. Bethel MA, Sloan FA, Belsky D, Feinglos MN. Longitudinal incidence and prevalence of adverse outcomes of diabetes mellitus in elderly patients. Arch Intern Med 2007; 167(9):921-927.
2. Sinclair AJ. Special considerations in older adults with diabetes: meeting the challenge. Diabetes Spectrum 2006;(19):229-233.
3. Sinclair AJ, European Diabetes Working Party for Older People 2001-2004. Clinical Guidelines for Typ 2 Diabetes Mellitus; http://instituteofdiabetes.org/wp-content/themes/IDOP/other/diabetes_guidelines_for_older_people.pdf. 2004. Ref Type: Data File

4. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus 15. J Am Geriatr Soc 2003; 51(5 Suppl Guidelines):S265-S280.
5. Abbatecola AM, Paolisso G. Diabetes care targets in older persons. Diabetes Res Clin Pract 2009; 86 Suppl 1:S35-S40.
6. Sinclair AJ. Diabetes in old age--changing concepts in the secondary care arena. J R Coll Physicians Lond 2000; 34(3):240-244.

Take-Home Message

- ◆ Die Diabetestherapie wird bei älteren, polymorbiden Patienten vielleicht mehr noch als bei jüngeren Patienten individualisiert gestaltet.
- ◆ Wichtige Therapieziele in jedem Alter sind Verhinderung von Symptomen der Hyperglykämie, Verhinderung eines ungewollten Gewichtsverlustes, Vermeidung von Hypoglykämien und Erhalt einer guten Lebensqualität und Wohlbefinden.
- ◆ Weniger tiefe HbA1c Ziele (um 8%) gelten für Patienten mit limitierter Lebenserwartung, ausgeprägten Komorbiditäten/Altersschwäche, fortgeschrittenen mikro- und makrovaskulären Komplikationen, sowie Tendenz zu Hypoglykämien.
- ◆ Ältere Patienten haben erhöhtes Risiko schwerer Hypoglykämien.
- ◆ Kognitive Einschränkungen, eine Depression und funktionelle Einschränkungen sind häufig, haben einen Einfluss auf die Therapie und sollten frühzeitig erkannt werden.
- ◆ Mögliche Therapien des Diabetes bei schwerer Niereninsuffizienz (Clearance <30 ml/min) sind Insulin, oder unter entsprechender Dosisanpassung DPP-IV Hemmer (Sitagliptin), Glinide oder Sulfonylharnstoffe mit inaktiven Metaboliten wie Gliclazid, und mit gewissen Einschränkungen (z.B. Herzinsuffizienz, Osteoporose) Pioglitazon.