

Praktische Empfehlungen zum Diabetes-Management bei Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19-Erkrankung

Hintergrund

Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen stellen eine der häufigsten Komorbiditäten bei Menschen mit einer Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 dar. Patienten mit vorbestehendem Diabetes und insbesondere weiteren Begleiterkrankungen des Metabolischen Syndroms (Arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie, viszerale Adipositas, NAFLD) scheinen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf einschließlich ARDS und Multiorganversagen bei Covid-19 Erkrankung zu haben. Ob es sich hierbei um eine bloße Assoziation oder um kausale Zusammenhänge handelt, ist für das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 derzeit nicht geklärt. Signalwege über das Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2) könnten einen spezifischen Einfluss haben, da das Coronavirus-Spike Protein den ACE2 Rezeptor für den Zelleintritt nutzt (1). ACE2 bewirkt in der Lunge eine Degradierung von Angiotensin II zu Angiotensin 1-7, welches in Zell- und Tiermodellen antiinflammatorische und antifibrotische Effekte gezeigt hat (2). Einzelne Arbeiten deuten zudem auf eine mögliche Beziehung zwischen Coronavirus-Infektionen, ACE2-Expression und Glukosestoffwechsel hin (3-5,12). Gegenwärtig gibt es keine klinischen Daten aus denen man einen solchen Zusammenhang bei einer Covid-19 Erkrankung ableiten könnte.

Aufgrund der Häufigkeit von Diabetes mellitus als Komorbidität bei Covid-19 wollen wir im Folgenden nochmals auf einige prinzipielle Handlungsempfehlungen bei Diabetes und Covid-19 hinweisen.

Die vorliegenden Empfehlungen beziehen sich auf Erwachsene. Für Kinder und Jugendliche gelten die Behandlungsstrategien und Dosisangaben, die in der DDG-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter" festgelegt sind.

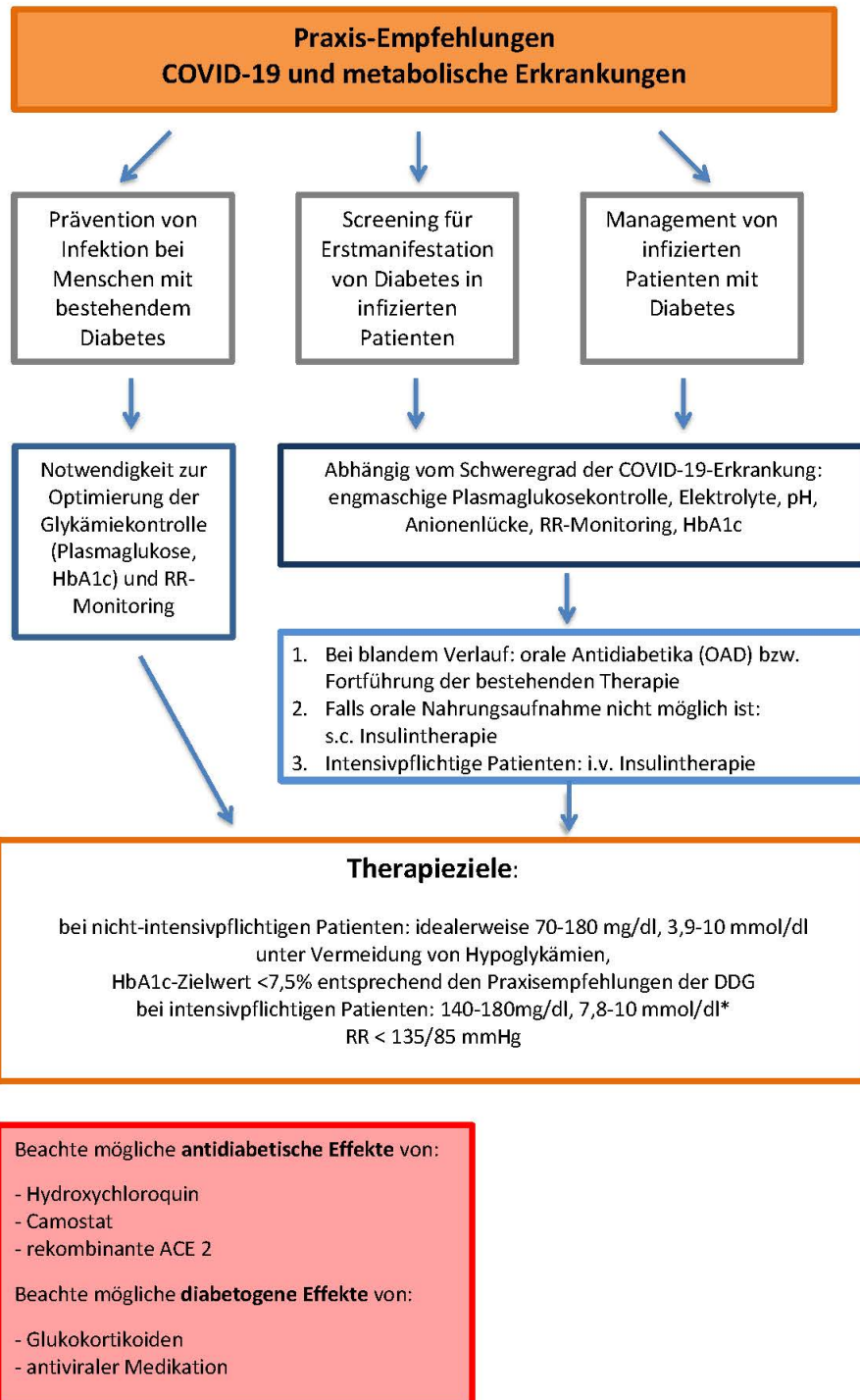
Links zu den Empfehlungen:

https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien

Wir verweisen darüber hinaus auf die Praxisempfehlungen und Leitlinien der DDG <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/praxisempfehlungen>

Flussdiagramm Diabetes-Screening und Management von Patienten mit COVID-19

(modifiziert nach Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm B. et al. *Endocrine and Metabolic Link to Corona Virus Infection. Nature Reviews Endocrinology, in press*)



*In den meisten Studien werden Blutglukosewerte zwischen 140 und 180 mg/dl (7,8 und 10 mmol/l) als ausreichend sicher angesehen, um einerseits hyperglykämiebedingte Komplikationen zu vermeiden und um andererseits auch die Hypoglykämierate möglichst gering zu

halten. Es wird empfohlen, eine antihyperglykämische Therapie bei Blutglukosewerten ab 180 mg/dl (10 mmol/l) zu beginnen bzw. zu intensivieren. Bei Werten unter 110 mg/dl (6,1 mmol/l) sollen hingegen blutglukoseerhöhende Maßnahmen ergriffen werden. Diese Empfehlung zur Blutglukoseeinstellung auf Intensivstation finden sich auch in internationalen Guidelines (6) sowie in der Leitlinie zur „Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis“ wieder (7).

Patienten mit Diabetes mellitus und blandem Verlauf von Covid-19, die nicht stationär therapiert werden müssen, sollten im telefonischen Kontakt mit der diabetologischen Schwerpunktpraxis bzw. ambulanten spezialisierten Versorgungseinrichtung stehen, insbesondere bei Insulintherapie oder mit potentiell problematischer OAD Therapie. Frauen mit einem Gestationsdiabetes, Menschen mit Typ 1-Diabetes und Patienten mit Komorbiditäten und Covid-19-Erkrankung sollten telefonisch oder telemedizinisch (z.B. per Videosprechstunde) engmaschig kontrolliert und begleitet werden.

Patienten mit vorbestehendem Diabetes mellitus sollten als Primärpräventionsmaßnahme für jegliche Infektion einschließlich SARS-CoV-2 ihre metabolische Kontrolle optimieren.

Infizierte Patienten ohne vorbekannten Diabetes mellitus sollten durch Glukosemonitoring oder HbA1c-Bestimmung bezüglich einer Neumanifestation getestet werden.

Bei **Diabetes und schweren Verläufen von Covid-19** insbesondere solchen mit Krankenhausaufenthalt wird initial und passager vielfach Insulin zum Einsatz kommen, da hier am wenigsten Komplikationen (z.B. Laktatazidose, Ketoazidose) und Medikamenteninteraktionen (u.a. auch mit experimenteller antiviraler Therapie wie Hydroxychloroquin, Lopinavir/Ritonavir, Remdesivir etc.) zu erwarten sind. Andere antidiabetische Therapie-Optionen sollten kritisch hinsichtlich sog. „Sick Day Rules“ überprüft und angepasst werden. Dies gilt insbesondere für SGLT2-Inhibitoren zur Vermeidung einer atypischen Ketoazidose und für Metformin hinsichtlich einer Laktatazidose. Sulfonylharnstoffe sollten wegen der Gefahr von Hypoglykämien bei Kumulation aufgrund einer (transienten) Niereninsuffizienz ebenfalls pausiert werden.

Praktische Empfehlungen zum Umgang mit SGLT2-Inhibitoren bei akuten Infektionskrankheiten:

Pausieren bei

- Fieber >38,5°C.
- eingeschränkter Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme und/oder Insulinmangel (dabei Überprüfung des Säure-/Basenhaushaltes, der Ketone im Serum und der Nierenfunktion)

Wiederaufnahme der Therapie erst

- bei Fieberfreiheit,
- ausreichender Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme
- eGFR >60 ml/min/1,73kg/m²
- ausgeglichenem Säure/Basenhaushalt und nicht erhöhter Ketone im Serum.

Bei einer vorbestehenden **Dapagliflozin Therapie bei Typ 1 Diabetes mellitus** soll diese generell bei akuten Infektionskrankheiten - einschließlich Covid-19 - pausiert werden. Ein Wiederansetzen sollte erst nach vollständiger Genesung und nach vorheriger Evaluation durch einen Diabetologen erfolgen.

Praktische Empfehlungen zum Umgang mit Metformin bei akuten Infektionskrankheiten:

- Pausieren bei Fieber $>38,5^{\circ}\text{C}$,
- engmaschige Überprüfung der Nierenfunktion. Falls $\text{eGFR } 30\text{-}60 \text{ ml/min/1,73kg/m}^2$ reduzierte Dosis von max. 1000 mg/Tag möglich, bei $\text{eGFR } <30 \text{ ml/min/1,73kg/m}^2$ ist Metformin kontraindiziert!
- Überprüfung des Säure-/Basenhaushalts und des Laktats im Serum bei vorheriger Metformin-Einnahme und fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder passagerem Nierenversagen
- Wiederaufnahme der Therapie erst bei Fieberfreiheit, ausreichender Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme, $\text{eGFR } >30 \text{ ml/min/1,73kg/m}^2$ und Ausschluss einer Hypoxämie.

DPP4-Inhibitoren müssen während der Covid-19 Erkrankung nicht pausiert werden, wenn die orale Medikamenteneinnahme möglich ist und eine ausreichende antihyperglykämische Wirkung zu erwarten ist. Der Einsatz kann gemäß Fachinformation fortgeführt werden.

Pioglitazon sollte während der Covid-19 Erkrankung pausiert werden, da im Rahmen der Infektion mit SARS-CoV-2 sowohl eine Niereninsuffizienz, als auch eine Herzinsuffizienz mit der Gefahr einer vermehrten Flüssigkeitsretention und –einlagerung besteht.

GLP-1-Rezeptoragonisten können formal gemäß Fachinformation und unter Berücksichtigung der Nierenfunktion weiter eingesetzt werden. Bei schweren Verläufen der Covid-19 Erkrankung ist eine Pausierung zu Gunsten einer Insulintherapie zu diskutieren.

Bei schweren Verlaufsformen der COVID-19 Erkrankung sollte bei Notwendigkeit einer **intensivmedizinischen Therapie die Indikation zur i.v. Insulintherapie großzügig gestellt werden**, da hierdurch meist eine optimale Steuerbarkeit der Glykämiekontrolle gewährleistet ist und Resorptionsstörungen aus dem subkutanen Gewebe umgangen werden können.

Antihypertensive Therapie: Zielblutdruck $<135/80 \text{ mmHg}$ unter antihypertensiver Therapie

Da das SARS-CoV-2 Virus über den ACE2 Rezeptor in die Zellen eindringt, wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der Einnahme von RAS-Blockern (hierdurch Erhöhung der ACE2 Expression?) und der Entwicklung einer schweren Covid-19 Erkrankung einschließlich ARDS diskutiert (8,9). Für solche hypothetischen Überlegungen liegt jedoch keine klinische Evidenz vor, so dass – auch aufgrund der wissenschaftlich belegten positiven Effekte von RAS-Blockern auf das CV- und renale System - derzeit **KEIN Absetzen einer bestehenden RAS-Inhibitoren-Therapie** empfohlen wird. Entsprechend aktueller Evidenz sollten Patienten somit das bestehende antihypertensive Behandlungsregime beibehalten, einschließlich ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptor-Blocker (10,11).

Statintherapie:

Beibehaltung ggf. bestehender Therapie mit Statinen. Im Rahmen der Covid-19 Erkrankung finden sich häufig auch erhöhte CK-Werte. Es sollte deshalb auch die CK im Serum bei bestehender Statintherapie (insbesondere bei schwereren Covid-19 Verläufen) bestimmt werden. Bei CK-Anstieg sollte das Statin pausiert werden.

Beachtung der potentiell antidiabetischen und diabetogen wirksamen Effekte von Medikamenten, die bei COVID-19 Erkrankung zum Einsatz kommen könnten (siehe Flussdiagramm)

Berücksichtigung von Medikamenteninteraktionen:

Insbesondere beim (experimentellen) Einsatz von antiviraler Begleitmedikation (Hydroxychloroquin, Lopinavir/Ritonavir, Remdesivir, Tocilizumab) sollten Medikamenteninteraktionen mit antidiabetischen Substanzen berücksichtigt werden. Die DDG empfiehlt hier auch, sich über die Covid19-Druginteraction-Plattform der University of Liverpool zu informieren:

<https://www.covid19-druginteractions.org/>

Blutglukosemanagement bei i.v. Insulintherapie auf Intensiv- oder Überwachungsstationen:

Insulinperfusortherapie modifiziert nach Yale Protokoll (*modifiziert nach: Shetty S et al. Endocr Pr 2012;18(3):363–370*)

Anwendung:

- lebensbedrohlich Erkrankte auf der Intensivstation mit Hyperglykämie, nicht bei hyperosmolarem Koma oder bei diabetischer Ketoazidose oder bei Blutglukose (BG) > 500 mg/dl (27,7 mmol/l)
- nicht anwendbar bei Patienten, die orale Kost aufnehmen.

Füllung des Insulinperfusors: 1IE/ml Normalinsulin, z. B. 50 IE ad 50 ml NaCl 0,9%

Blutglukose Zielwerte:

- Zielwert: 140 mg/dl (7,8 mmol/l)-180 mg/dl (10 mmol/l)
- Beginn mit Insulin: Blutglukose > 180 mg/dl (10 mmol/l)
- niedrige Zielwerte im Einzelfall sinnvoll

Tabelle 1: Blutglukose Zielwerte			
Zu niedrig	In einzelnen Pat.	Zielwert	Zu hoch
<110 mg/dl (6,1 mmol/l)	110 mg/dl (6,1 mmol/l) - 140 mg/dl (7,8 mmol/l)	140 mg/dl (7,8 mmol/l)- 180 mg/dl (10 mmol/l)	> 180 mg/dl (10 mmol/l)

Durchführung:

Initial erhält der Patient einen Bolus. Die Einheitenzahl ist identisch mit der Start-Dosis der ersten Stunde. Beispiel: Blutglukose = **271** mg/dl (15,0 mmol/l) / 100 = **2,7** Einheiten als Bolus und **2,7** Einheiten über die erste Stunde.

Benötigt werden drei Werte:

- aktuelle Blutglukose (BG);
- Blutglukosewert vor einer Stunde, Differenz zum aktuellen Blutglukosewert;
- Perfusorinfusionsrate

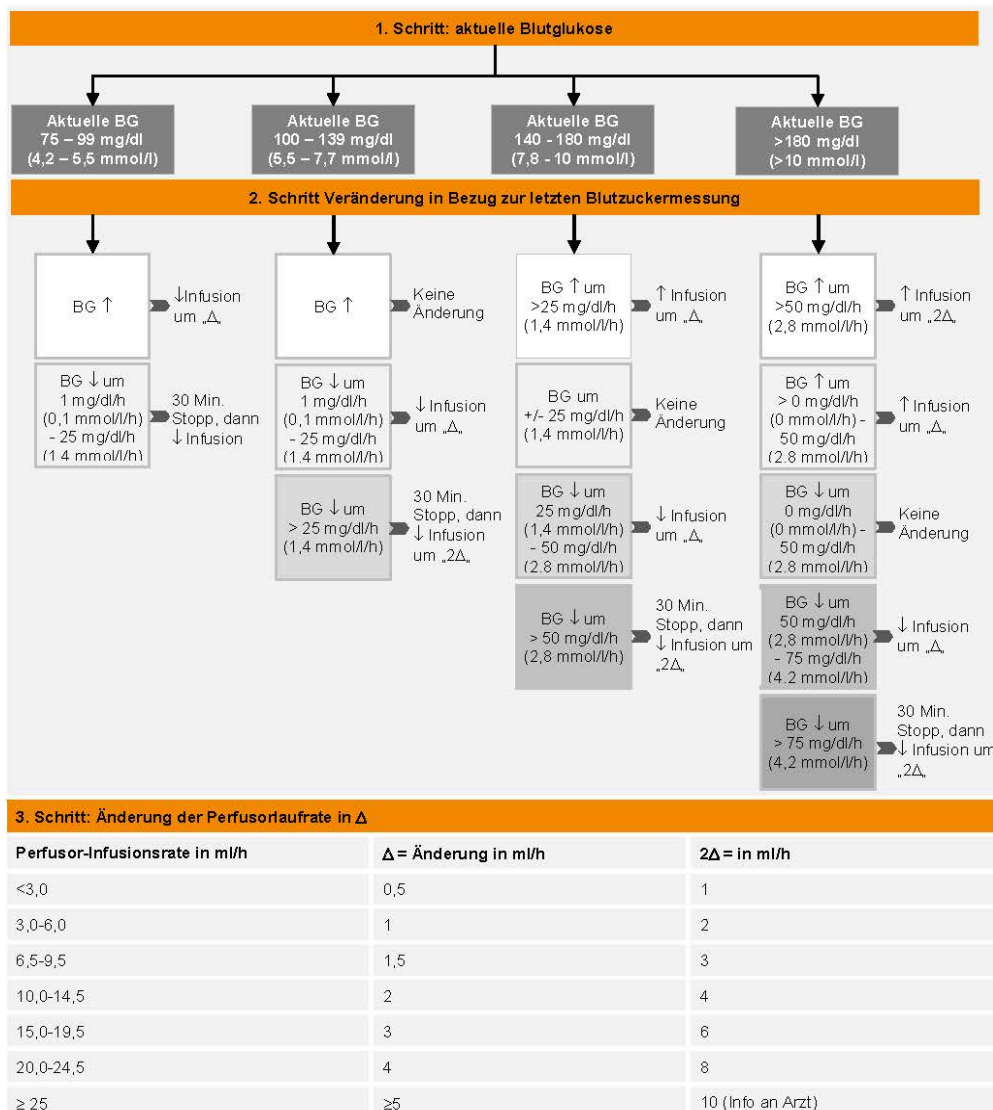
Bei Blutglukose < 75 mg/dl (4,2 mmol/l) Anweisung aus Tabelle 2 folgen. Bei Blutglukose >75 mg/dl (4,2 mmol/l) siehe Anweisung aus Abbildung 1.

Tabelle 2: Aktuelle Blutglukose < 75 mg/dl (4,2 mmol/l)	
Blutglukose	Maßnahmen
< 50 mg/dl (2,8 mmol/l)	STOPP Insulinperfusor, 250 ml Glukose 10 % (25 g) i.v. BG-Kontrolle nach 15 Minuten BG > 120 mg (6,7 mmol/l) nach 1 Stunde erneuter Start des Insulinperfusors mit 50 % der vorher gelaufenen Infusionsrate
50-74 mg/dl (2,8-4,1 mmol/l)	STOPP Insulinperfusor, 120 ml Glukose 10 % (12 g) i.v. BG-Kontrolle nach 15 Minuten BG > 120 mg (6,7 mmol/l) nach 1 Stunde erneuter Start des Insulinperfusors mit 75 % der vorher gelaufenen Infusionsrate

Kontrollintervalle:

Stündlich bis 3x im Zielbereich ⇒ dann alle 2 h bis Blutglukose über 12 h stabil ⇒ dann alle 4 h

Bei Blutglukose ≥ 75 mg/dl (4,2 mmol/l) siehe Anweisung aus Abbildung 1:



Umstellung von Insulinperfusor auf s.c. Insulintherapie:

Die Insulintherapie **muss** 1-2 Stunden überlappend erfolgen. Dabei können die Patienten mit vorbestehender Insulintherapie diese wieder aufnehmen.

Die anderen Patienten sollten eine intensivierete Insulintherapie beginnen:

- initiale Umstellung auf subkutane Insulingabe Gesamtdosis: 0,6 E/kg/Tag (Beispiel: 80 kg = 48 Einheiten)
- je 25 % morgens und zur Nacht als NPH-Insulin (Beispiel: je 12 Einheiten) oder
- 45 % als eines langwirkenden Insulinanalogons zu einem beliebigen, aber fixen Zeitpunkt (Beispiel: 22 Einheiten).

Zu den Mahlzeiten kurzwirkendes Insulinanalogon oder Normalinsulin im Verhältnis

2,0-1,0-1,5 E/KHE, wenn das Zählen der KHE auf der Station möglich ist.

Ansonsten die Gesamtdosis dividiert durch 10 = Mittagsdosis (Beispiel 5 Einheiten), morgens die doppelte Dosis (Beispiel 10 Einheiten) und abends die 1,5 fache Dosis (Beispiel 8 Einheiten).

Zusätzlich jeweils ein Korrekturinsulin mit Angabe des Zielwertes (Beispiel 140 mg/dl (7,8 mmol/l)) und einer Korrekturregel (Beispiel 1 Einheit Insulin senkt den Blutglukosewert um ca. 40 mg/dl (2 mmol/l)).

Literaturhinweise:

1. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020.
2. Simões e Silva AC, Silveira KD, Ferreira AJ, Teixeira MM. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis. *Br J Pharmacol*. 2013 Jun;169(3):477-92. doi: 10.1111/bph.12159.
3. Bindom SM, Lazartigues E. The sweeter side of ACE2: physiological evidence for a role in diabetes. *Molecular and cellular endocrinology* 2009; **302**(2): 193-202.
4. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler MJ. Characterization of ACE and ACE2 Expression within Different Organs of the NOD Mouse. *International journal of molecular sciences* 2017; **18**(3).
5. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta diabetologica* 2010; **47**(3): 193-9.
6. Kavanagh BP, McCowen KC. Clinical practice. Glycemic control in the ICU. *N Engl J Med* 2010; 363 (26): 2540 – 2546
7. Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). 15. Februar 2010
Im Internet: https://sepsis-hilfe.org/fileadmin/user_upload/pdf/leitlinien_s-2k_sepsis.pdf
8. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;in press. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5
9. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for Covid-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;in press. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8
10. Wendt R, Beige J, Lübbert C. Covid-19, Der Einfluss der Antihypertonika. *Dtsch Arztebl* 2020; 117(13): A-664 / B-565
11. Danser AHJL, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic. *Hypertension*. 2020; 75:00-00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082
12. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link of coronavirus infection. *Nature Reviews Endocrinology* 1-2, *Comments and Opinion* 2. April, 2020

Für die DDG erstellt durch (alphabetische Reihenfolge):

Stefan Bornstein, Baptist Gallwitz, Monika Kellerer, Barbara Ludwig, Dirk Müller-Wieland, Andreas Neu, Hans-Martin Reuter, Michael Roden, Jochen Seufert