

Positionspapier

Therapie der Hyperglykämie bei erwachsenen, kritisch kranken Patienten

Martin Clodi¹, Michael Resl¹, Heidemarie Abrahamian², Bernhard Föger³, Raimund Weitgasser⁴

¹ Klinische Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

² Internistisches Zentrum, Otto-Wagner-Spital, SMZ Baumgartner Höhe der Stadt Wien

³ Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Bregenz

⁴ Abteilung für Innere Medizin, Diakonissen-Krankenhaus Salzburg

Diese Leitlinie wurde für die Therapie von Erwachsenen, kritisch kranken Patienten erstellt. Die Graduierung der Evidenz erfolgte entsprechend den Empfehlungen des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (revidierte Edition Jänner 2008).

Bei akut kranken Patienten kommt es häufig zum Auftreten einer Hyperglykämie, welche die Mortalitätsrate unabhängig von einem vorbekannten Diabetes mellitus erhöht. Generell bewirkt die Hyperglykämie eine Vielzahl an Komplikationen wie beispielsweise eine erhöhte kardiovaskuläre Ereignisrate oder eine erhöhte Inzidenz von Thrombosen. Weiters wirkt die Hyperglykämie proinflammatorisch und verzögert die Wundheilung¹.

Die Dekompensation eines bereits vorhandenen Diabetes ist die häufigste Ursache für das Auftreten von Hyperglykämien bei kritisch kranken Patienten. Generell werden 3 unterschiedliche Ätiologien in der Literatur beschrieben.

- Patienten mit bereits bekanntem Diabetes
- Patienten mit noch unerkanntem Diabetes
- krankheitsassoziierte Hyperglykämie, welche nach Entlassung nicht mehr nachweisbar ist.

Eine Unterscheidung der beschriebenen Ätiologien kann mit Hilfe der Anamnese bzw. des HbA_{1c}-Wertes erfolgen, wobei bei einem HbA_{1c}-Wert > 6,5 % mit hoher Sicherheit von einem primär unerkannten Diabetes auszugehen ist².

Aus heutiger Sicht ist nicht eindeutig geklärt, ob die Hyperglykämie während eines Aufenthaltes auf der Intensivstation immer als Prädiabetes zu werten ist, da nur ein geringer Anteil dieser Patienten nach Entlassung tatsächlich einen manifesten Diabetes mellitus entwickelt. Dennoch ist nach vollständiger Genesung eine formelle Diagnostik erforderlich.

In Analogie zu den aktuellen Konsensus-Statements der American Diabetes Association und der Endocrine Society sollte eine Insulintherapie bei kritisch kranken Patienten ab

Blutglukosewerten ≥ 180 mg/dl initiiert werden. Nach Beginn der Insulintherapie liegt der Glukosezielbereich zwischen 140 mg/dl und 180 mg/dl. Basierend auf der heute verfügbaren Datenlage gilt die kontinuierliche Insulininfusion nach wie vor als Mittel der Wahl für die optimale Blutzuckertherapie². Für die Auswahl des Insulins (Human- oder Analoginsulin) gibt es derzeit keine konklusiven Daten, welche vorteilhafte Effekte einer Therapie mit Analoginsulinen im Vergleich zu Humaninsulinen belegen.

Die wissenschaftliche Evidenz für diese Empfehlungen wurde innerhalb der letzten Jahre durch zahlreiche große Studien und Metaanalysen geschaffen³⁻⁵. Dennoch wird die Qualität der Daten, darunter auch die der *NICE-SUGAR*-Studie und der „Van den Berghe“-Studien in einer Empfehlung des American College of Physicians als mittelmäßig eingestuft⁴. Dieser Empfehlung zu Folge existiert bis heute keine einzige Arbeit, deren Evidenz als hochwertig zu beurteilen wäre.

Im Rahmen der *NICE-SUGAR*-Studie (6.104 Patienten), welche zu den aktuellsten und auch größten Studien zählt, wurden die Effekte unterschiedlicher Blutzuckerzielwerte auf Mortalität untersucht. Am Beginn der Studie wurden die Patienten in eine intensiviertere Therapiegruppe (81–108 mg/dl) und in eine Standardtherapiegruppe (144–180 mg/dl) randomisiert. Die Patienten der intensivierten Therapiegruppe hatten verglichen mit den Patienten der Standardgruppe eine signifikant höhere 90-Tage-Mortalitätsrate (27,5 % vs. 24,9 %). Dieser Effekt war unabhängig von der Art der Intensivstation (intern oder chirurgisch). Die Frequenz schwerer Hypoglykämien war in der intensivierten Therapiegruppe (6,8 %) signifikant höher als in der Vergleichsgruppe (0,5 %). Die genauen Ursachen für die gesteigerte Mortalität in der intensivierten Therapiegruppe sind allerdings unklar⁶.

Entgegen dieser Ergebnisse konnte eine Studie von Van den Berghe und Kollegen eine Reduktion der Mortalität durch eine intensiviertere Blutzuckertherapie bei Patienten, einer chirurgischen Intensivstation darstellen⁷. In dieser Studie

wurden Blutzuckerwerte zwischen 80 mg/dl und 110 mg/dl angestrebt.

Eine rezent durchgeführte Metaanalyse von Griesdale und Kollegen, welche die Daten aller wichtigen Studien beinhaltet, konnte eine relative Mortalitätsreduktion von 7 %, bewirkt durch eine intensivierete Insulintherapie, zeigen³. Die meisten Studien haben belegt, dass eine intensivierete Therapie das Risiko für schwere Hypoglykämien deutlich erhöht. Entsprechend dieser Metaanalyse und den Daten von Van den Berghe et al. profitieren gerade Patienten chirurgischer Intensivstationen am meisten von einer strikten Blutglukosekontrolle (relatives Risiko = 0,63). Bei Patienten internistischer Intensivstationen lag das relative Risiko bei 1,0. Somit konnten weder vorteilhafte noch negative Effekte dargestellt werden (*Evidenzlevel A*).

In jedem Fall sollte ein Blutzuckerwert von 110 mg/dl nicht unterschritten werden² (*Evidenzlevel A*). Dies gilt besonders deshalb, weil gerade bei intensivpflichtigen Patienten zahlreiche Risikofaktoren für das Auftreten von Hypoglykämien vorliegen. Zu diesen Faktoren gehören ein reduzierter Ernährungszustand, Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz, Leber- und Niereninsuffizienz, Malignome, Infektionen oder Sepsis. Weiter können Hypoglykämien durch plötzliche Reduktion von hohen Glukokortikoidtherapiedosen, Übelkeit und Erbrechen und Modifikationen der enteralen und parenteralen Therapie getriggert werden (z. B. Pausierung der kontinuierlichen, enteralen Ernährung bzw. vor Interventionen wie Gastroskopie oder Extubationsversuch).

Anstatt nur behandelt, sollten Hypoglykämien bereits vor ihrem Auftreten antizipiert werden und eine Modifikation der Therapie noch vor Beginn der Episode erfolgen. Regelmäßige Blutglukosekontrollen sollten bei oraler Ernährung alle 4 bis 6 Stunden erfolgen. Wird ein Patient mittels kontinuierlicher Insulinsubstitution behandelt, sollte die Blutglukose je nach Blutzuckerspiegel, Insulindosis und Stabilität des Verlaufs alle 30 Minuten bis 3 Stunden gemessen werden.

Empfehlungen:

- Initiierung einer kontinuierlichen, intravenösen Insulintherapie bei Blutzuckerwerten um 180 mg/dl (venöses Plasma) (**Evidenzlevel A**).
- Unter der Insulintherapie sollten Blutglukosewerte zwischen 140 mg/dl und 180 mg/dl angestrebt werden (**Evidenzlevel A**).
- In bestimmten Kollektiven (chirurgische Intensivstation, elektive Eingriffe) sollten Blutzuckerwerte zwischen 110–140 mg/dl angestrebt werden (**Evidenzlevel C**).
- Die intravenöse Insulintherapie gilt als Mittel der Wahl bei kritisch kranken Patienten.
- Regelmäßige Kontrollen der Blutzuckerwerte; besonders bei Patienten mit hohem Risiko für Hyperglykämie (**Evidenzlevel B**)
 - Parenterale Ernährung
 - Glukokortikoidtherapie
 - Immunsuppressive Medikamente
 - Octreotid
- HbA_{1c}-Bestimmung (bei Aufnahme)
- Formelle Glukosedagnostik nach Transfer oder Entlassung
- Rasches, effektives Management von Hypoglykämien

¹ Ellahham S, Insulin therapy in critically ill patients. *Vasc Health Risk Manag* 6:1089-1101, 2010

² American Diabetes Association, Standards of medical care in diabetes 2011. *Diabetes Care* 34(Suppl 1):S11-S61, 2011-11-15

³ Griesdale DE et al., Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 80:821-827, 2009

⁴ Qaseem A et al., Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 154:260-267, 2011

⁵ Wiener RS et al., Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 300:933-944, 2008

⁶ Finfer S et al., Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360:1283-1297, 2009

⁷ Van den Berghe G, Insulin therapy for the critically ill patient. *Clin Cornerstone* 5:56-63, 2003