

Glukosekontrolle in der Intensivmedizin

Journal für Ernährungsmedizin 2011; 13 (3), 20-23

Homepage:

www.aerzteverlagshaus.at

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

MIT NACHRICHTEN DER



For personal use only.

Not to be reproduced without permission of Verlagshaus der Ärzte GmbH.

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig





GLUKOSEKONTROLLE IN DER INTENSIVMEDIZIN

Hyperglykämie ist ein häufig beobachtetes Phänomen bei kritisch kranken Patienten. In den letzten Jahren wurde eine überwältigende Menge an Daten publiziert, die den negativen Einfluss dieser Hyperglykämie auf sowohl Morbidität als auch Mortalität bei kritisch kranken Patienten zeigt. Unsere Studien waren darauf ausgerichtet, die Patientenversorgung auf der Intensivstation durch Optimierung der klinischen Durchführung der IIT zur Erreichung einer Glukosekontrolle zu verbessern.

Ulrike Holzinger

Nach Publikation der ersten Leuven-Studie, die zeigte, dass eine intensivste Insulintherapie (IIT) in beeindruckender Weise das Überleben bei chirurgischen Intensivpatienten verbesserte, versuchten viele Spitäler diese IIT auf ihren Intensivstationen zu etablieren (1). Aber in der täglichen Routine stellte sich die Durchführung der IIT, um eine adäquate Glukosekontrolle zu erreichen, als schwierig und mit vielen Hürden assoziiert heraus. Neben einer nicht unbeträchtlich erhöhten Arbeitsbelastung, verursachte die IIT auch potentiell für die Patienten gefährliche Nebenwirkungen in Form von Hypoglykämien. Rezenter große multizentrische Studien bestätigten das hohe Risiko für hypoglykämische Ereignisse, konnten allerdings den positiven Effekt der IIT auf das Überleben von kritisch kranken Patienten aus

der ersten Leuven-Studie nicht bestätigen (2,3). Schließlich führte in der letzten und größten multizentrischen Studie, mit einer Zahl von über 6000 eingeschlossenen Patienten, die IIT mit einem Blutzuckerziel zwischen 80 und 110 mg/dl sogar zu einer Verschlechterung des Überlebens (4). All diese Studien stellten die Vorteile der IIT und die Daten, die die Schädlichkeit der Hyperglykämie beim kritisch kranken Patienten gezeigt hatten, in Frage. Allerdings demonstrierten diese Studien auch, dass das größte Problem immer die Umsetzung der IIT, um eine adäquate Glukosekontrolle zu erreichen, darstellte. Daher hypothesierten wir in unseren Studien, dass eine erfolgreiche Einführung der IIT zu einer verbesserten Glukosekontrolle und somit einer Vermeidung von schädlichen Nebenwirkungen in Form von Hypoglykämien führen würde. Die erste Studie war eine



prospektive Beobachtungsstudie, in die 80 Intensivpatienten eingeschlossen wurden (5). Die Studienziele waren die Blutzuckerkontrolle und der Insulinverbrauch (jeder Blutzuckerwert und jede Insulinzufuhr pro Stunde und Tag wurden dokumentiert) vor und nach Einführung eines Maßnahmenpaketes zur Glukosekontrolle, welches sowohl Informationsveranstaltungen für ärztliches und Pflegepersonal, als auch einen Algorithmus zur Insulindosierung (zur Durchführung durch das Pflegepersonal) mit dem Blutzuckerziel 80-110 mg/dl beinhaltete. Weitere inkludierte Maßnahmen waren: eine Umprogrammierung des Patientendatenmanagementsystems um die Insulinzufuhr und die gemessenen Blutzuckerwerte auf derselben Übersicht anzuzeigen, ausschließliche intravenöse Insulinzufuhr, kontinuierliche Zufuhr der Kortikosteroidzufuhr über 24 Stunden und Anbringung des entwickelten Algorithmus bei jedem Patientenbett. Die Ergebnisse zeigten, dass die Einführung dieses Maßnahmenpaketes zu einem signifikanten Anstieg der Zeit, in der der Blutzucker der 44 Patienten nach Einführung des Paketes unter 110 mg/dl (8 % vs. 44 %; $p<0.001$) und unter 150 mg/dl (75 % vs. 96 %; $p<0.001$) war, verglichen mit den 36 beobachteten Patienten vor Einführung der

Maßnahmen. Trotz eines gesteigerten Insulinverbrauchs von 28 (15-48) IU/d vorher zu 35 (19-57) IU/d; ($p<0.001$) nachher, stieg die Rate an schweren Hypoglykämien ($<40\text{mg/dl}$) nicht an (16,6 % vs. 15,9 % der Patienten; $p=0,92$). Die Subgruppenanalyse der Patienten mit Diabetes mellitus zeigte, dass die Blutzuckerspiegel der Diabetiker sowohl vor und nach Einführung des Maßnahmenpaketes höher als bei den Patienten ohne Diabetes mellitus waren (138 (114-170) mg/dl vs. 131 (111-151) mg/dl; $p<0,001$ und 115 (94-142) mg/dl vs. 108 (94-125) mg/dl; $p<0,001$). Die Zeit des Blutzuckers unter 150 mg/dl (60 (48-79) % vs. 84 (66-93) %; $p=0,04$ und 93 (75-97) % vs. 99 (93-100) %; $p<0,01$) war jedoch sowohl vor als auch nach Einführung höher bei den Patienten ohne Diabetes, obwohl der Insulinverbrauch bei den Diabetikern größer war (33 (15-60) IU/d vs. 26 (15-42) IU/d; $p=0,04$ und 46 (24-73) IU/d vs. 30 (17-50) IU/d; $p<0,001$). Nur die Zeit des Blutzuckers unter 110 mg/dl war nur nach Einführung des Maßnahmenpaketes bei den Patienten ohne Diabetes signifikant höher (9 (3-17) % vs. 8 (4-19) %; $p=\text{ns}$ und 42 (19-46) % vs. 51 (30-66) %; $p=0,02$). Die Ergebnisse dieser Studie demonstrieren sowohl die Wichtigkeit der Bildung für alle

Berufsgruppen als auch die Wichtigkeit der Kooperation zwischen den verschiedenen Berufsgruppen, die auf der Intensivstation arbeiten um die Glukosekontrolle bei kritisch kranken Patienten zu verbessern. Es konnte außerdem die noch größere Schwierigkeit bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus eine Glukosekontrolle zu erreichen, gezeigt werden.

SUBKUTANES MESS-SYSTEM

Da das Bedürfnis nach einem kontinuierlichen Glukosemess-System bei kritisch kranken Patienten, um die IIT zu vereinfachen, immer größer wurde, evaluierten wir die Genauigkeit und Zuverlässigkeit eines subkutanen kontinuierlichen Blutzuckermess-Systems, unter intensivmedizinischen Bedingungen (6). Vor allem die subkutane Lokalisation des Mess-Sensors dieses Systems wurde mit Vorbehalt beim Intensivpatienten gesehen, obwohl das kontinuierliche Glukosemess-System (CGMS) bei ambulanten und stationären diabetischen Patienten schon etabliert war. Aufgrund der Lokalisation des CGMS-Sensors in der Subkutis war vor allem die Genauigkeit und Zuverlässigkeit bei kritisch kranken Patienten mit Schock und Vasopressortherapie fragwürdig, da vermutet wurde, dass unter diesen Umständen die gestörte Mikrozirkulation und die reduzierte Hautdurchblutung das Verhältnis zwischen Plasmaglukose und interstitieller Glukose ändern könnten und so die Leistung des subkutanen CGMS negativ beeinflussen könnten. 50 kritisch kranke Patienten, die eine IIT erhielten, wurden in diese prospektive Evaluationsstudie inkludiert. 234 Sensorglukose (SG)/Blutglukose(BG)-Paare von 27 Patienten mit Schock, die eine Noradrenalintherapie benötigten, wurden mit 502 SG/BG-Paaren von 23 Patienten ohne Schock oder Patienten nach Erholung von einem Schockgeschehen verglichen (nach Beendigung der Noradrenalintherapie). Für alle Werte zeigte die repeated measures Bland-Altman Analyse eine mittlere Differenz von 1,44 mg/dl (Limits of agreement: 22,68 und 25,74 mg/dl). Die mittlere relative Differenz betrug $0,5 \pm 10,7$ % (mean $\pm$ SD). Der Gesamtkorrelationskoeffizient zwischen arteriellen BG-Werten und SG-Werten war $r=0,93$. Es wurde außerdem eine multivariable lineare Regression mit random effects durchgeführt um den Einfluss verschiedenster Kovariaten (Noradrenalintherapie, Noradrenalinindosis, BMI, Blutzuckerspiegel, Schweregrad der Erkrankung) zu beurteilen. Weder die Noradrenalintherapie, noch die Noradrenalinindosis oder irgendeine andere

Kovariate hatten einen Einfluss auf die Beziehung zwischen SG und arterieller BG. Entsprechend den ISO-Kriterien waren 94,2 % der gesammelten Datenpunkte genau ($< 15\text{mg/dl}$ Abweichung für Glukosewerte $< 75\text{mg/dl}$ und $< 20\%$ Abweichung für Glukosewerte $\geq 75\text{mg/dl}$). Eine sogenannte "Insulin titration grid" Analyse (ein Werkzeug um die klinische Anwendbarkeit durch Darstellung der vorgeschlagenen Maßnahme anhand eines Insulin Algorithmus basierend auf einem bestimmten Glukosewert) zeigte, dass 98,6 % der SG-Werte zu einer akzeptablen Therapieentscheidung führen würden. Nur 0,7 % der Daten würden zu einer nicht akzeptablen Therapie führen und weitere 0,7 % würden zu einer massiven Abweichung der Therapie entsprechend eines Algorithmus zur Insulindosierung führen. Kein einziger SG-Wert würde zu einer lebensbedrohlichen Therapieentscheidung entsprechend eines Algorithmus führen. Zusammenfassend, waren die Genauigkeit und Zuverlässigkeit des subkutanen CGMS auch bei kritisch kranken Patienten mit Vasopressorenbedarf (Noradrenalin wurde bis zu einer Maximaldosis von $0,833\text{ }\mu\text{g/kg KG/min}$ verwendet) hoch und wurden nicht durch eine der getesteten Kovariaten beeinflusst.

STUDIE MIT REALTIME-CGMS

Basierend auf dieser Evaluationsstudie und der Weiterentwicklung des CGMS in ein Realtime-CGMS hypothesierten wir, dass mit Hilfe dieses Realtime-CGMS die

Glukosekontrolle verbessert und das Risiko für schwere Hypoglykämien reduziert werden könnte. Es wurde daraufhin eine prospektive randomisierte, kontrollierte Studie durchgeführt, um zu evaluieren ob eine IIT gesteuert nach Realtime-Glukosewerten, die kontinuierlich subkutan gemessen wurden einen Einfluss auf die Glukosekontrolle bei Intensivpatienten hat (7). In dieser Studie wurden 124 mechanisch beatmete Patienten entweder in die Interventionsgruppe: Real-time Glukosemonitoring (CGM) ($n=63$; IIT nach Real time Glukosewerten, Glukosewerte alle 5 Minuten verfügbar) oder in die Kontrollgruppe: selektive arterielle Blutglukosemessungen entsprechend den Vorgaben eines Algorithmus (geblindetes CGM; $n=61$) für 72 Stunden randomisiert. Die Insulininfusionsraten wurden entsprechend den Vorgaben des gleichen Algorithmus gewählt. Die Endpunkte waren der Prozentanteil der Zeit, in der die Glukosewerte der Patienten $< 110\text{ mg/dl}$ waren, die mittleren Sensorglukosewerte der Patienten und als Sicherheitsaspekt die Rate der schweren Hypoglykämien unter 40mg/dl . Die Ergebnisse zeigten, dass IIT nach Real-time CGM weder zu einem höheren Prozentanteil an Zeit der Glukosewerte $< 110\text{ mg/dl}$ ($59,0 \pm 20,4\%$ vs. $55,0 \pm 18,0\%$; $p=0,245$) verglichen mit der Kontrollgruppe führte noch zu niedrigeren mittleren Sensorglukosewerten der Patienten ($105,8 \pm 18,1\text{ mg/dl}$ vs. $110,6 \pm 10,4\text{ mg/dl}$; $p=0,076$). Jedoch konnte die Rate der schweren Hypoglykämien ($< 40\text{mg/dl}$) in der Interventionsgruppe (Real-time CGM) signifikant reduziert werden ($1,6\%$

vs. $11,5\%$ der Patienten; $p=0,031$). Das relative Risiko eine schwere Hypoglykämie zu erleiden, wurde um 86% (95% CI $21-98\%$) reduziert. Das entspricht einer absoluten Risikoreduktion um $9,9\%$ ($1,2-18,6$) und einer „Number needed to treat“ (NNT) von $10,1$ ($5,4 - 83,3$). In der Kontrollgruppe zeichnete das geblindete CGM zwei nicht erkannte hypoglykämische Ereignisse auf, welche durch die punktuellen arteriellen Blutzuckerkontrollen nicht erfasst worden waren. Die Subgruppenanalyse enthüllte einen signifikanten Vorteil des Real-time CGM bezüglich des primären Endpunktes (Prozentanteil der Zeit der Glukose $< 110\text{mg/dl}$) für Patienten mit einem SOFA score > 11 ($64,4\%$ vs. $54,7\%$, $p=0,025$) und für Patienten mit einer positiven Flüssigkeitsbilanz $> 6000\text{ml}$ während der Studienperiode ($62,7\%$ vs. $51,9\%$, $p=0,031$). Auf der einen Seite zeigen unsere Ergebnisse, dass die am schwersten kranken Patienten am meisten von einer Real-time CGM unterstützen IIT profitieren, auf der anderen Seite, dass das Real-time CGM ein wertvolles Werkzeug ist die Patientensicherheit, durch die Reduktion schwerer Hypoglykämien, zu erhöhen. Hauptursache dafür, dass durch das Real-time CGM in der Interventionsgruppe keine signifikante Verbesserung der Glukosekontrolle erreicht werden konnte, dürfte die Verwendung desselben Algorithmus zur Steuerung der Insulinzufuhr in beiden Gruppen gewesen sein. Dieser Algorithmus war nicht an die Glukosedatenfrequenz und -menge, die durch das Real-time CGM zur Verfügung gestellt wurde, adaptiert und konnte somit



Die kontinuierliche Glukosemessung eröffnet völlig neue Einblicke in die Glukoseregulation des Intensivpatienten.

diese Daten nicht optimal verwerten. Alle unsere Studien waren darauf ausgerichtet, die Patientenversorgung auf der Intensivstation durch Optimierung der klinischen Durchführung der IIT zur Erreichung einer Glukosekontrolle zu verbessern. Die erste Studie zeigte die Wichtigkeit von Information und Bildung sowie der Kooperation zwischen den verschiedenen, auf der Intensivstation arbeitenden, Berufsgruppen, neben dem Faktum, dass die Einführung eines ganzen Paketes, welches mehrere Maßnahmen inkludiert, nötig ist um eine Verbesserung der Glukosekontrolle zu erreichen. Die zweite Studie evaluierte die Genauigkeit und Zuverlässigkeit eines subkutanen CGMS und stellt somit die Voraussetzung dar, um dieses Gerät in weiteren Studien bei Intensivpatienten zu verwenden. Basierend auf der zweiten Studie, führten wir schließlich eine randomisierte kontrollierte Studie durch, um den Effekt der Real-time Glukosemessung auf die IIT zu evaluieren, welcher sich als Erhöhung der Patientensicherheit durch Reduktion der schweren Hypoglykämien herausstellte.

Priv. Doz. Dr. Ulrike Holzinger
Medizinische Universität Wien
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Abteilung für Gastroenterologie und
Hepatologie
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
Tel: 01040400 4741
Email: ulrike.holzinger@meduniwien.ac.at

RESÜMEE

Die Glukosekontrolle bei Intensivpatienten ist ein intensiv beforschtes Gebiet in der Intensivmedizin. Ständig werden neue Daten und Erkenntnisse publiziert. Mittlerweile ist klar, dass ähnlich wie bei der Blutdruckeinstellung verschiedene Patientengruppen verschiedenen Blutzuckerziele benötigen werden, wenn auch prospektive Daten zu diesem Thema noch ausstehend sind. Außerdem scheinen schon Blutzuckerwerte unter 80mg/dl negative Effekte auf das Überleben der Intensivpatienten zu haben, sodass eine effiziente Glukosekontrolle zur Vermeidung von auch milden Hypoglykämien noch wichtiger werden wird. Durch die Entwicklung von speziell für Intensivpatienten adaptierter kontinuierlicher Glukosemessgeräte erhofft man sich diese hocheffiziente Glukosekontrolle leichter durchführen zu können. Auf jeden Fall eröffnet die kontinuierliche Glukosemessung völlig neue Einblicke in die Glukoseregulation des Intensivpatienten und bietet mit Parametern wie Glukosevariabilität (reflektiert die exogene Glukoseregulation) und Glukosekomplexität (reflektiert die endogene Glukoseregulation) ein spannendes Gebiet für zukünftige Studien und Therapieansätze.

LITERATUR

- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–1367
- Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S et al. A prospective randomised multicentre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med.* 2009 Oct;35(10):1738-48.
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive insulin therapy and penta-starch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008 Jan 10;358(2):125-39.
- NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283–1297
- Holzinger U, Feldbacher M, Bachlechner A et al. Improvement of glucose control in the intensive care unit: an interdisciplinary collaboration study. *Am J Crit Care.* 2008 Mar;17(2):150-6.
- Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R et al. Impact of shock requiring norepinephrine on the accuracy and reliability of subcutaneous continuous glucose monitoring. *Intensive Care Med.* 2009 Aug;35(8):1383-9.
- Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R et al. Real-time continuous glucose monitoring in critically ill patients: a prospective randomized trial. *Diabetes Care.* 2010 Mar;33(3):467-72