

## Therapie der schweren Sepsis: Intensivierte Insulin- Therapie und HES-Lösungen vermehren die Komplikationen

Der Wert der intensivierten Insulintherapie bei schwerer Sepsis wird kontrovers diskutiert. Diese Patienten haben meist unter der Therapie eine Hyperglykämie. In einer älteren Studie mit kritisch-kranken chirurgischen Patienten, in der auch solche mit schwerer Sepsis eingeschlossen waren, ging durch eine intensivierte Insulintherapie, mit der Glukosewerte zwischen 80 und 110 mg/dl aufrecht erhalten wurden, die Letalität im Krankenhaus von 10,9% auf 7,2% zurück (1). Diese Reduktion fand sich allerdings nur in einer Subgruppe von Patienten, die nach kardiochirurgischen Eingriffen eine schwere Sepsis mit multiplem Organversagen infolge eines lokalisierten septischen Streuherds entwickelten und außerdem kurz nach der Operation höher konzentrierte Glukoselösungen (8-12 g/h) erhalten hatten. Trotz dieser Einschränkung und der Ergebnisse einer späteren Studie der selben Arbeitsgruppe (2), in der gefährliche Hypoglykämien unter dieser Therapie auftraten, wurde die intensivierte Insulintherapie bei schwerer Sepsis weltweit angewendet. Jetzt hat eine deutsche Multicenterstudie die Wirkungen der intensivierten mit der konventionellen Insulintherapie bei schwerer Sepsis systematisch verglichen. Darüber hinaus wurde auch der Wert niedrig-molekularer Hydroxyethylstärke (HES) im Vergleich zu einer modifizierten Ringer-Laktat-Lösung als Volumensubstitution bei Patienten mit septischem Schock geprüft (3).

Die Studie war randomisiert und prospektiv. Patienten mit schwerer Sepsis bekamen entweder die intensivierte Insulintherapie (Zielglukosewerte: zwischen 80 und 110 mg/dl) oder wurden konventionell kontinuierlich mit Insulin substituiert (50 IU Actrapid® in 50 ml 0,9%iger Kochsalzlösung über eine Infusionspumpe bei Glukosewerten > 200 mg/dl). Diese Insulinsubstitution wurde so dosiert, dass Blutzuckerwerte zwischen 180 und 200 mg/dl erreicht wurden.

Patienten mit septischem Schock wurden entweder mit Ringer-Lösung oder mit 10%iger HES-Lösung (200/0,5) volumensubstituiert. Patienten, die in den letzten 24 h vor der Randomisierung schon mehr als 1000 ml HES bekommen hatten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Nach der Auswertung von 537 Patienten wurde die Studie aus Sicherheitsgründen abgebrochen. Der mediane Glukosewert war in der intensiviert behandelten Gruppe niedriger als in der konventionell behandelten (112 mg/dl vs. 151 mg/dl; p 0,001). Nach 28 Tagen gab es zwar keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Tod und multiplem Organversagen zwischen den beiden Gruppen, jedoch waren schwere Hypoglykämien (Blutzucker 40 mg/dl) in der intensiviert behandelten Gruppe deutlich häufiger als in der konventionell behandelten (17% vs. 4,1%; p 0,001). Auch wenn kein Patient an den Folgen einer Hypoglykämie starb, so wurden sie in der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie häufiger als in der konventionell behandelten Gruppe als lebensbedrohlich eingestuft und verlängerten den Krankenhausaufenthalt.

Vor der Randomisierung wurde überprüft, ob die basalen Charakteristika der Patienten mit septischem Schock ähnlich waren. Sie durften sich auch hinsichtlich der Volumensubstitution in den letzten 12 Stunden vor der Randomisierung nicht unterscheiden. Patienten, die mit HES substituiert wurden, erlitten – nicht unerwartet (s. 4) – häufiger ein akutes Nierenversagen und mussten häufiger mit einem Nierenersatzverfahren behandelt werden als Patienten, die Ringer-Lösung erhalten hatten. Die Studie musste abgebrochen werden, nachdem bei der Auswertung am Tag 90 in der HES-Gruppe häufiger akutes Nierenversagen und Todesfälle festgestellt wurden. Dabei waren höhere kumulative Dosen von HES auch mit höherer Letalität am Tag 90 assoziiert. Auch die bekannte Blutungsneigung unter HES-Therapie wurde in dieser Studie bestätigt.

Fazit: Bei schwerer Sepsis hat eine intensivierete Insulintherapie keine Vorteile, sondern führt häufiger zu lebensbedrohlichen Hypoglykämien. Eine Volumensubstitution bei septischem Schock mit 10%iger niedrig-molekularer Hydroxyethylstärke (HES 200/0,5) ist gefährlich, da sie in der empfohlenen Dosierung häufiger akutes Nierenversagen verursacht. Höhere kumulative Dosen von HES sind mit häufigeren Todesfällen assoziiert. Solange keine Langzeitstudien mit adäquaten Patientenzahlen vorliegen, in denen Vorteile und Sicherheit der HES belegt werden, sollten diese Lösungen nicht gegeben werden.

#### **Literatur**

1. van den Berghe, G., et al.: N. Engl. J. Med. 2001, **345**, 1359. [Link zur Quelle](#)
2. van den Berghe, G., et al.: N. Engl. J. Med. 2006, **354**, 449. [Link zur Quelle](#)
3. Brunkhorst, F., et al. (VISEP = **V**olume substitution and **I**nsulin therapy in severe **SE**Psis): N. Engl. J. Med. 2008, **358**, 125. [Link zur Quelle](#)
4. AMB 1993, **27**, 14.