

Sepsis – von den Glukokortikoiden bis zum intensiven Insulin: enttäuschte Hoffnungen?

Andreas Bosshard, Bruno Regli

Universitätsklinik für Intensivmedizin, Inselspital, Bern

Quintessenz

- Die Anwendung von Glukokortikoiden und Insulin zur Mortalitätsreduktion bei septischen Patienten wird durch die aktuellen Studienergebnisse in Frage gestellt. Die Indikationen, Behandlungsziele und Therapiemethoden bedürfen noch der Präzisierung.
- Glukokortikoide werden beim septischen Schock nur noch empfohlen, wenn der Blutdruck ungenügend auf Flüssigkeitssubstitution und Vasopressoren reagiert (Empfehlung Surviving Sepsis Campaign 2008). Als ungünstiger Effekt erhöhen die Glukokortikoide die Infektrate.
- Intravenöses Insulin zur Blutzuckerkontrolle wird bei schwerer Sepsis, entgegen den Resultaten der neuesten Studien in den obenstehenden Richtlinien, nach wie vor empfohlen. Ziel ist es, mittels eines validierten Behandlungsprotokolls die Serum-Glukose unter 8 mmol/L zu halten. Die Intensive Insulintherapie erhöht das Risiko für Hypoglykämien.

Summary

Sepsis – from corticosteroids to intensive insulin: dashed hopes?

- *The use of insulin and corticosteroids to lower mortality in patients with sepsis has been called into question by current study results. The indications, treatment goals and therapeutic methods need to be more precisely defined.*
- *Hydrocortisone is recommended in septic shock patients only if blood pressure responds poorly to fluid resuscitation and vasopressor therapy (recommendation of Surviving Sepsis Campaign 2008). A negative side effect of steroids is a higher incidence of infections.*
- *For patients with severe sepsis IV insulin to control blood glucose levels is still recommended, in contrast to the latest study results. The goal is to maintain blood sugar levels below 8 mmol/L by means of validated treatment protocols. Intensive insulin therapy increases the risk of hypoglycaemia.*

Einführung


Sepsis wird definiert als systemische Entzündungsreaktion mit einer infektiösen Ursache. In der schweren Sepsis kommen Organversagen dazu, und der septische Schock ist zusätzlich gekennzeichnet durch eine therapierefraktäre Hypotonie. Die schwere Sepsis hat bei steigendem Durchschnittsalter der Bevölkerung, vermehrtem Einsatz von invasiven Techniken und immunsuppressiven Therapien eine zunehmende Inzidenz. Die Mortalität der schweren Sepsis ist


hoch. Rund ein Drittel der Patienten verstirbt. Dank der Fortschritte in supportiven Techniken und neuen pharmakologischen Therapien können Patienten gerettet werden. Einige randomisierte kontrollierte klinische Studien konnten durch spezifische Massnahmen eine Verbesserung des Überlebens aufzeigen. Dazu gehören das verminderte Atemzugvolumen bei Patienten mit ARDS, die «early goal-directed therapy» bei Patienten mit Sepsis, für ein ausgewähltes Patientenkollektiv aktiviertes Protein C und bis dato der Einsatz von Glukokortikoiden und Insulin.

Der vorliegende Artikel befasst sich mit zwei Teilaspekten der neuen Guidelines für das Management der schweren Sepsis und des Septischen Schocks: dem Einsatz der Glukokortikoide und der Insulintherapie. Beleuchtet werden die Pathophysiologie der Sepsis, gefolgt von den entsprechenden neuen Therapieempfehlungen.

Pathophysiologie

Glukokortikoide

Cortisol (Hydrocortison) hat als Stresshormon umfangreiche Wirkungen auf eine systemische Entzündungsreaktion und wird andererseits auch von ihr beeinflusst (Abb. 1 ) .

Der grösste Anteil des Cortisols ist proteingebunden. Das Cortisolbinding-Globulin (CBG = Transcortin) bindet mit hoher Affinität rund 70% und Albumin mit geringerer Affinität etwa 20% des Cortisols (Abb. 2 ) [1]. Physiologisch wirksam ist das freie Cortisol. Kritische Kranke weisen eine um den Faktor 2–3 erhöhte Gesamt-Cortisolkonzentration und eine bis 10-fache Erhöhung des freien Cortisols auf [2]. Sowohl das CBG wie auch das Albumin sind in der Sepsis häufig vermindert. Dadurch kann die Gesamtkonzentration verändert werden, ohne Beeinträchtigung der freien Cortisolkonzentration. Es ist folglich besonders in der Sepsis unzulässig, von der Gesamtcortisol-Konzentration auf die freie Konzentration zu schliessen. Cortisol bindet an den Glukokortikoid-Rezeptor (GR), und letzterer wirkt im Zellkern als Transkriptionsfaktor. Auf diese Weise werden Gene aktiviert oder durch Interaktion mit anderen Transkriptionsfaktoren deren Expression gehemmt. Dies

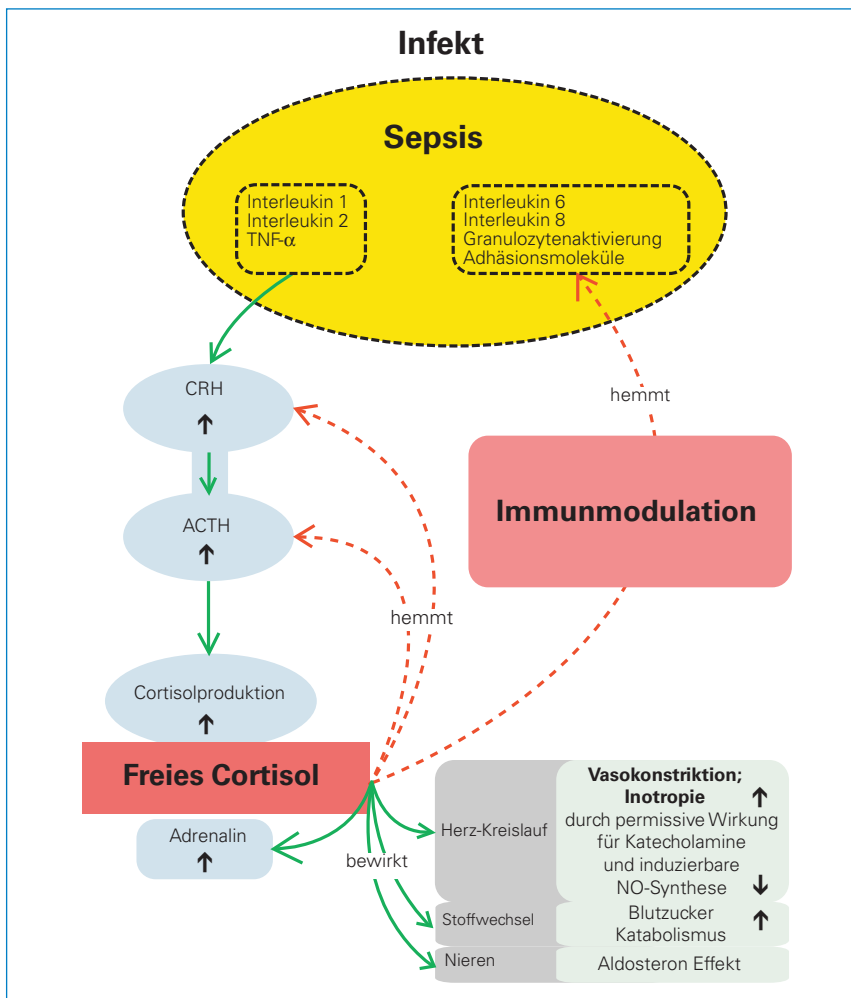


Abbildung 1
Wirkung des Cortisol in der Sepsis. In Rot (gestrichelte Linien) die hemmenden Einflüsse auf die vorwiegend proinflammatorischen Interleukine und die negative Rückkopplung. In Grün (durchgezogene Linien) die aktivierenden Einflüsse auf Metabolismus und Kreislauf.

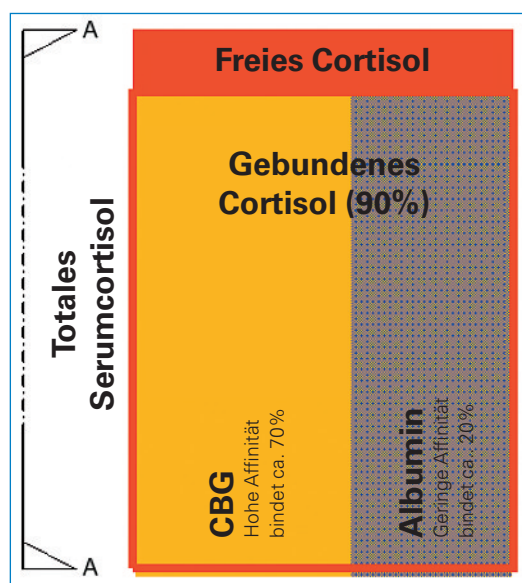


Abbildung 2
Bindungsverhältnisse des Cortisol. 90% sind proteingebunden und 10% sind frei und physiologisch verfügbar. Das Cortisol-Binding-Globulin (CBG) hat die grösste Affinität zum Cortisol und bindet den grössten Teil.

führt zur Synthese von Proteinen und Enzymen, welche metabolische (z.B. Gluconeogenese) und inflammatorische (z.B. Phospholipase A2) Wirkungen haben. In der Sepsis stimulieren Interleukine und der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) die hypothalamische Sekretion des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH) und erhöhen damit die Serumcortisolspiegel. Das Freie Cortisol hemmt die proinflammatorischen Interleukine IL-6 und IL-8, die Granulozytenaktivierung sowie Adhäsionsmoleküle für Granulozyten am Endothel und übernimmt mit diesen Feedbackmechanismen eine wichtige immunmodulierende Aufgabe. Cortisol wirkt vasoaktiv, da es die Katecholaminsynthese im Nebennierenmark fördert. Zudem erhöht es die Katecholaminsensibilität der Gefässe. Die in der Sepsis stimulierte induzierbare NO-Synthetase und die Prostaglandinsynthese werden zusätzlich gehemmt, was sich vasokonstringierend und entzündungshemmend auswirkt [3]. Noch ist unklar, welche freien Cortisol-Spiegel in der Sepsis einem physiologischen Bedarf entsprechen und ab welchem Schwellenwert eine überschüssige Reaktion vorliegt. Hamrahan et al. haben diese Fragestellung bei allgemein kritisch Kranken untersucht [2]. Die Substitutionstherapie bei einer absoluten Nebenniereninsuffizienz ist unbestritten notwendig, und die hochdosierte Glukokortikoidtherapie ist ebenso eindeutig schädlich. Der Bereich dazwischen bleibt weiter zu evaluieren.

Blutzucker

In der Sepsis ist der anabole Metabolismus durch tiefe Insulinspiegel und erhöhte Spiegel der Gegenregulationshormone Cortisol, Glukagon und Wachstumshormon inaktiviert. Das Wachstumshormon wird mit erhöhter pulsatiler Frequenz und in erhöhter Konzentration im Serum nachgewiesen. Es stimuliert die Glukoneogenese, die Glykogenolyse und im Fettgewebe die Lipolyse. Damit trägt es zur Hyperglykämie bei. Glukagon als Gegenregulator des Insulins ist ebenfalls erhöht und trägt über die stimulierte Glykogenolyse und Glukoneogenese auch zur Hyperglykämie bei (Abb. 3). Als zusätzlicher Faktor bewirken IL-1 und TNF- α peripher eine Insulinresistenz. So ist bekannt, dass TNF- α die Expression des Insulinrezeptors vermindert [4].

Als weiterer Faktor wird die Sekretion von Insulin durch Adrenalin supprimiert. Gehirn und Erythrozyten verfügen über den Glukose-Transporter 1 (GLUT 1), welcher insulinunabhängig eine basale Glukoseaufnahme in die Zellen gewährleistet. Die Leber und das Pankreas weisen das Isoenzym Glukosetransporter 2 (GLUT 2) auf, was die entsprechenden Zellen für Glukose frei permeabel macht. GLUT-2 stimuliert die Glukose induzierte Regulation des Insulins im Pankreas. Der Glukose-Transporter 4 (GLUT 4) befindet sich in allen insulinabhängigen Geweben wie Skelettmuskel, Herzmuskel und Fettgewebe. Ohne

Insulin sind diese Zellen nicht in der Lage Glukose aufzunehmen, was folglich in der Sepsis zur Hyperglykämie beiträgt [4].

Die Hyperglykämie hat zusammen mit freien Fettsäuren neben den metabolischen Auswirkungen auch einen Einfluss auf das Immunsystem. Sie wirkt deutlich proinflammatorisch. Aus Tierversuchen ist bekannt, dass die Hyperglykämie das Rollen, die Adhäsion und die Transmigration der Leukozyten durch Expression von Adhäsionsmolekülen fördert [5]. Diese Effekte sind durch Insulin reversibel. Insulin wirkt der Adhäsion auch über eine Stimulation der endothelialen NO-Synthetase entgegen. Die Hyperglykämie beeinflusst auch proinflammatorischen Zytokine, so haben Patienten mit Diabetes mellitus erhöhte TNF- α - und IL-6-Spiegel. Insulin hat hier wiederum einen inhibitorischen Effekt auf die proinflammatorischen Zytokine: Es vermag die Anzahl TNF- α -Rezeptoren auf Makrophagen und IL-6-Freisetzung zu reduzieren [5].

Diskussion

Glukokortikoide

In den alten Richtlinien der Surviving Sepsis Campaign 2004 wurde bei septischen Patienten, die *trotz Volumenersatz oder Vasopressoren* hypoton blieben, empfohlen, intravenös 200–300 mg Hydrocortison pro Tag zu verabreichen. Die Empfehlung basierte auf einer randomisierten französischen Multizenterstudie mit 300 Patienten [6] sowie zwei kleineren ebenfalls randomisierten Singlezenterstudien mit jeweils 40 Patienten. In den aktualisierten Richtlinien von 2008 werden Glukokortikoide nur noch empfohlen, falls der Blutdruck auf *Flüssigkeitssubstitution* und *Vasopressoren* ungenügend anspricht.

Die neue Empfehlung beruht hauptsächlich auf der randomisierten Europäischen Multizenterstudie «CORTICUS» mit rund 500 Patienten [7]. Die therapeutische Gruppe erhielt 200 mg Hydrocortison pro Tag während 5 Tagen, gefolgt von einer Dosisreduktion über weitere 6 Tage. Die Therapie hatte weder einen Einfluss auf die Mortalität noch auf die Reversionshäufigkeit des Schockzustandes. Die Resultate waren unabhängig von einem pathologischen ACTH-Test. Hydrocortison bewirkte einzig, dass ein Schockzustand schneller beendet wurde: 3,3 Tage in der Hydrocortisolgruppe (95% CI, 2,9–3,9) vs. 5,8 Tage (95% CI, 5,2–6,9) in der Kontrollgruppe. Als negativer Effekt der Glukokortikoidtherapie erhöhte sich die Infektrate. Die Beatmungsdauer sowie die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation bzw. im Spital blieben für beide Gruppen identisch. Hat die CORTICUS-Studie also Ernüchterung gebracht?

Glukokortikoide bringen unter den Studienbedingungen keinen Überlebensvorteil. Es fällt aber auf, dass in einer Subgruppe mit besonders schwerer Entzündungsreaktion Glukokortikoide einen günstigen Effekt haben. Patienten mit einem septischen Schock von über 30 Stunden Dauer profitierten von Glukokortikoiden mit einer tendenziell tieferen Mortalität von 44% vs. 56% (statistisch nicht signifikant).

CORTICUS unterschied sich von der französischen Multizenterstudie in wesentlichen Punkten (vgl. Tabelle 1 [↩](#)):

In der CORTICUS-Studie wies die Hälfte der Patienten einen pathologischen ACTH-Test auf, in der französischen Multizenterstudie waren es 77%. In die CORTICUS-Studie wurden Patienten ohne Vasopressoren eingeschlossen, im Gegensatz hierzu qualifizierten in der französischen Multizenterstudie nur Patienten mit Hypotonie und Vasopressoren [6]. Einschluss der Patienten war bei CORTICUS bis 72 Stunden nach Beginn des Schocks möglich, in der französischen Multizenterstudie war der Einschluss nur bis 8 Stunden möglich. Die Therapie mit Hydrocortison dauerte doppelt so lange im Vergleich zur französischen Multizenterstudie, und der Anteil der

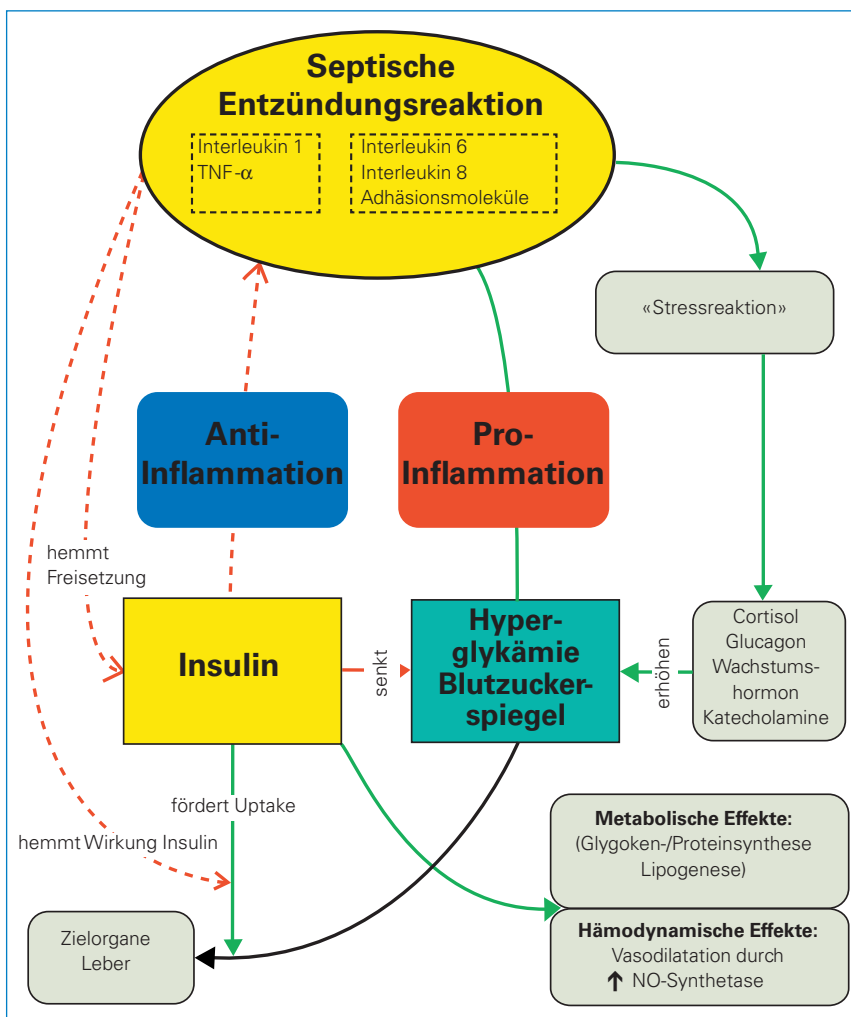


Abbildung 3

Insulin wirkt antiinflammatorisch, die Hyperglykämie wirkt pro-inflammatorisch.

Rot (gestrichelte Linien): hemmende Einflüsse; grün (durchgezogene Linien): fördernde Effekte.

medizinischen Patienten war geringer. Gemessen an SAPS-Score war das Kollektiv weniger krank.

Methodologisch ist bei beiden Studien die Anwendung von Etomidate zu bemängeln. Dieses Hypnotikum führt bekanntlich zu einer Hemmung der 11-Beta-Hydroxylase und Cortisol-Synthese und damit möglicherweise zu einer Verzerrung der Untersuchungsergebnisse.

Sepsis und Kreislaufprobleme allein stellen keine Indikation für Glukokortikoide dar. Angewendet beim schwersten septischen Schock scheint ein

positiver Effekt aber vorhanden zu sein. Glukokortikoide in zu hoher Dosierung, zum falschen Zeitpunkt oder zu lange angewendet, haben das Potential, wesentlich zu schaden. Zu den unerwünschten Wirkungen zählen die erhöhte Infektrate, der katabole Metabolismus, die Hyperglykämie, die pathologische Wundheilung, die Critical-illness-Polyneuro- und Myopathie sowie Psychosen.

Methodisch müssen wir uns fragen, ob wir über die richtigen diagnostischen Kriterien für die Indikation von Glukokortikoiden verfügen? Der

Tabelle 1. Vergleich der beiden bedeutendsten Glukokortikoidstudien der letzten Jahre.

Unterscheidungsmerkmale der beiden wichtigsten Glukokortikoidstudien		
	Französische Studie [6]	Europäische Studie (CORTICUS) [7]
Patienten	rund 300	rund 500
Studienlaufzeit	1995 bis 1999	2002 bis 2005
Einschlusskriterien	septischer Schock, trotz Volumen und Katecholaminen hypoton (Syst. <90 mm Hg) für >1 h	septischer Schock, trotz Volumen oder/± Katecholaminen hypoton (Syst. <90 mm Hg) für >1 h
Zeitintervall bis Einschluss	8 h	72 h
Intervention	Hydrocortison 4× 50 mg i.v. und Fludrocortison 0,05 mg /Tag per os	Hydrocortison 4× 50 mg i.v.
Interventionsdauer	7 Tage	5 Tage, gefolgt von Dosisreduktion über 6 Tage
Anteil medizinische Patienten	60%	35%
SAPS II (Cortisol vs. Plazebo)	60 vs. 57	49 vs. 48
Anteil NON-Responder auf ACTH-Test	77%	53%
ICU-Mortalität Non-Responder	signifikant	nicht signifikant
Spitalmortalität Non-Responder	knapp signifikant	nicht signifikant
Superinfektionsunterschied Cortisol vs. Plazebo	nicht signifikant	signifikant

ICU: Intensive Care Unit

Tabelle 2. Vergleich der zwei bedeutendsten klinischen Insulin-Studien.

Unterscheidungsmerkmale der beiden wichtigsten Insulin-Studien		
	Belgische Singlezenterstudie (Van den Berghe) [8]	Deutsche Multizenterstudie (Brunkhorst) [10]
Ziel	Mortalität, Morbidität	Mortalität nach 28 Tagen, Organverlust-Score
Anzahl Patienten	1548	488 (frühzeitig abgebrochen)
Studienlaufzeit	2000–2001	2003–2005
Einschlusskriterien	intubierte Patienten: 63% herzchirurgisch, 7% thoraxchirurgisch, 7% viszeralchirurgisch	schwere Sepsis oder septischer Schock, weniger als 24 h vor oder 12 h nach Eintritt auf IB.
Intervention	200–300 g Glukosezufuhr i.v./d (!), Insulininfusion mit BZ-Ziel 4,4–6 mmol/L (Intensivtherapie) vs. 10–11 mmol/L (konventionell)	Insulin-Perfusor mit Behandlungsbeginn 6 mmol/L und BZ-Ziel 4,4 mmol/L. vs. Behandlungsbeginn 11 mmol/L und BZ-Ziel 10 mmol/L
Glukosemessung	arteriell. Radiometer	arteriell + kapillär. Hemocue
Mortalität	Reduktion der Mortalität um 32%	keine Reduktion der Mortalität
Morbidität unter intensivem Insulin	Kürzerer IB-Aufenthalt, kürzere Beatmungszeit, kürzere Nierenersatzverfahren; weniger Hyperbilirubinämie, weniger Bakteriämien, weniger Polyneuropathie	keine positiven Auswirkungen bezüglich Rate Nierenersatzverfahren oder Beatmungstage signifikant mehr Hypoglykämien

IB: Intensivbehandlungsstation; BZ: Blutzucker


ACTH-Stimulationstest mit Bestimmung des Gesamtcortisols sollte nicht mehr routinemässig benützt werden, um Patienten für eine Glukokortikoidbehandlung zu identifizieren. Ist der Blutdruck zu pragmatisch? Sind Herz-Minuten-Volumen, die Lactatkonzentration, die periphere Perfusion, Interleukine oder freie Cortisolwerte bessere Parameter für die Indikationsstellung? Um diese Fragen zu beantworten brauchen wir weitere Untersuchungen. Alle grossen Studien haben bisher das Gesamtcortisol gemessen. Das freie, physiologisch aktive Cortisol ist heute noch schwierig zu bestimmen, es repräsentierte aber den physiologischen Cortisolstatus möglicherweise besser.

Es bleiben somit die Fragen offen, welcher diagnostische Parameter verwendet werden soll, welche Dosis adäquat, welche Dauer notwendig ist.

Blutzucker

In den alten Richtlinien der Surviving Sepsis Campaign 2004 wurde empfohlen, bei schwer septischen Patienten den Blutzucker mittels kontinuierlicher Glukose- und Insulingabe unter 8,3 mmol/L zu halten. Die Empfehlung basierte auf einer grossen belgischen Singlezenterstudie mit postoperativen, vorwiegend herzchirurgischen Patienten [8]. Die relative Spitalmortalität konnte um beträchtliche 43% gesenkt, die Beatmungsdauer und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation verkürzt werden. Es wurden weniger Nierenersatzverfahren notwendig und weniger Bluttransfusionen durchgeführt. Die Erkenntnisse versprochen mit einer relativ einfachen Massnahme einen durchschlagenden Erfolg. Die Übertragung und Anwendung der Therapieerkenntnisse eines herzchirurgischen Studienkollektivs auf Patienten mit einer Sepsis war jedoch spekulativ.

Dieselbe belgische Gruppe führte eine weitere Studie bei einem internistischen Patientenkollektiv durch. Erstaunlicherweise war nun die Mortalität in der Gruppe der intensiven Insulintherapie nicht signifikant geringer, jedoch konnten die Beatmungsdauer, die Inzidenz für Niereninsuffizienz und die Dauer des Intensivstation- und Spitalaufenthalts reduziert werden [9]. Interessanterweise sank jedoch ab einer Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation von ≥ 3 Tagen die Spitalmortalität signifikant. Als unerwünschter Effekt wurden vermehrt Hypoglykämien festgestellt. Die intensivierete Insulintherapie für Patienten einer medizinischen Intensivstation wurde damit bei kurzer Aufenthaltsdauer ernsthaft in Frage gestellt.

Im Januar 2008 veröffentlichten Brunkhorst et al. im *New England Journal of Medicine* eine deutsche Multizenterstudie mit ausschliesslich septischen Patienten (vgl. Tabelle 2 ) , bei denen die intensive Insulintherapie die Mortalität ebenfalls nicht senkte [10]. Es kam jedoch vermehrt zu

Hypoglykämien, weshalb die Studie vorzeitig abgebrochen wurde. Unabhängig davon wurden vor kurzem zwei weitere Studien vorzeitig beendet, weil bei Patienten mit der intensiven Insulintherapie deutlich mehr Hypoglykämien vorkamen als in der Kontrollgruppe (GluControl-Study; ACCORD-Study). Die intensivierete Insulintherapie brachte dabei auch keine Reduktion der 28-Tage-Mortalität.

Diese Resultate zeigen deutlich, dass die intensive Insulintherapie das Risiko für Hypoglykämien erhöht. Die Gruppe um Greet van den Berghe konnte mittels Posthoc-Datenanalyse ihrer beiden Studien die Hypoglykämie als eigenständigen Mortalitäts-Risikofaktor ausmachen. Ob dadurch ein potentieller Überlebensvorteil wegfällt, bleibt spekulativ. Wichtig könnte der Zeitpunkt des Therapiebeginns sein: Honiden et al. stellten fest, dass ein frühzeitiger Therapiebeginn mit Insulin innerhalb von 24 Stunden mit einem besserem Outcome assoziiert war. Es handelte sich nicht selektiv um septische Patienten, sondern um Patienten einer medizinischen Intensivstation.

Das Protokoll der Insulinverabreichung hat auch Einfluss auf die Blutzuckereinstellung. Strategien mit Insulin-Boli erreichen schneller eine Normoglykämie, weisen jedoch auch ein erhöhtes Hypoglykämierisiko auf. Protokolle, welche die Richtung und Geschwindigkeit der Blutzucker-Veränderung berücksichtigen, bewähren sich besonders bei Patienten mit einer Insulin-Resistenz.

Unbeantwortet ist die Frage nach dem anzustrebenden Zielwert des Blutzuckers. Finney et al. fanden eine Assoziation zwischen erhöhter Mortalität und Blutzucker ab einer Serumglukose von über 8–10 mmol/L und in einer anderen Studie wurde ein Schwellenwert von 8,4 mmol/L errechnet, wobei dieser erst ab einer Dauer von mehr 30 Tagen zum Tragen kam.

Zusammenfassend müssen wir ernüchert feststellen, dass von der anfänglichen Euphorie bezüglich Mortalität der intensivierten Insulintherapie bei der Sepsis nicht viel übrig geblieben ist. Das Patientenkollektiv, die Methodik, das Insulin-Protokoll und die Kalorienzufuhr spielen bezüglich Outcome aber vermutlich eine Rolle.

Zusammenfassung und Ausblick

Die Guidelines der Surviving Sepsis Campaign sind ins Wanken gekommen. Die erhoffte Mortalitätsreduktion unter intensiver Insulintherapie konnte mindestens bei septischen Patienten nicht bestätigt werden. Aktuell wurden sogar Studien zur intensiven Insulintherapie aufgrund tendenziell erhöhter Mortalität und gehäufte Hypoglykämien gestoppt. Unterschiedliche Patientenkollektive, Protokolle oder Studien-Designs könnten wie bei den Steroid-Studien für die Unterschiede verantwortlich gemacht werden.

Beim Einsatz der Glukokortikoide wie auch der intensiven Insulintherapie mit ihren immunmodulierenden Effekten zeigt sich einmal mehr, wie komplex die Entzündungskaskade abläuft. Biologische Systeme sind charakterisiert durch unzählige Vernetzungen, Verstärkungs- und Feedbackmechanismen. Es ist unmöglich, diese nachzuahmen. Wir können nur Versuchen, das System wieder ins Gleichgewicht zu bringen.

Ein möglicher positiver Effekt der intensiven Insulintherapie oder der Steroidverabreichung darf – ob aller Kritik – nicht untergehen. Können bei gleichbleibender Mortalität die Beatmungsdauer, die Intensivstations- und Spitalaufenthaltsdauer gesenkt werden, so ist damit auch ein erstrebenswerter Fortschritt erzielt.

Indikation, das effizienteste und sicherste Verabreichungsprotokoll und reproduzierbare Mess-

methode sind weiter zu klären. Die zu beantwortenden Fragen sind nach wie vor: Wann ist wieviel genug? wie lange? und ob überhaupt. Es ist nicht ausgeschlossen, dass verlaufsadaptierte Glukokortikoid-Anwendungsprotokolle uns neue Hoffnung machen werden.

Einen nächsten Wissensgewinn bezüglich Insulinanwendung kann von der laufenden Studie NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation) mit geplanten 6000 Patienten erwartet werden. Sie soll Aufschluss über das anzustrebende Blutzuckerziel geben: Es werden zwei Gruppen, eine intensiv therapierte mit einem Blutzuckerziel von 4,5–6 mmol/L und eine Kontrollgruppe mit einem Blutzuckerziel von 8–10 mmol/L verglichen.

Die Akten sind noch nicht geschlossen.

Literatur

- 1 Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I. Patterns of corticosteroid-binding globulin and free cortisol index during septic shock and multitrauma. *Intensive Care Med.* 2001;27:1584–91.
- 2 Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurement of Serum Free Cortisol in Critically Ill Patients. *New Engl J Med.* 2004;350(16):1629–38.
- 3 Kaufmann I, Briegel J, Schliephake F, Hoelzl A, Chouker A, Hummel T, et al. Stress doses of hydrocortisone in septic shock: beneficial effects on opsonization-dependent neutrophil functions. *Intensive Care Med.* 2008;34:344–9.
- 4 Marik P, Raghaven M. Stress-Hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med.* 2004;30:748–56.
- 5 Andersen S, Gjedsted J, Christiansen C, Tonnesen E. The roles of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis. *J Leukoc Biol.* 2004;75:413–21.
- 6 Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of Treatment With Low Doses of Hydrocortisone and Fludrocortisone on Mortality in Patients With Septic Shock. *JAMA.* 2002;288(7):862–71.
- 7 Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2008;358(2):111–24.
- 8 Van den Berghe G, Wouters PJ, Weekers F, Verwaest C, Bruynincks F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359–67.
- 9 Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I et al. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354(5):449–61.
- 10 Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358:125–39.

Weitere Literatur beim Korrespondenzautor.

Korrespondenz:

Dr. med. Andreas Bosshard
 Universitätsklinik
 für Intensivmedizin
 Inselspital
 CH-3010 Bern
andreas.bosshard@insel.ch