

Kolloid ist nicht gleich Kolloid*

All colloids are not the same

M. Westphal, H. Van Aken, S. Rehberg und Ch. Ertmer

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. H. Van Aken)

► **Zusammenfassung:** Das Ziel der perioperativen Infusionstherapie ist die Aufrechterhaltung der intravasalen Normovolämie. Während Flüssigkeitsverluste gut durch Infusion balancierter Elektrolytlösungen ersetzt werden können, eignen sich isoonkotische Kolloide in balancierter Trägerlösung besonders gut dazu, einen intravasalen Volumemangel – bis zum Erreichen des individuellen Transfusionstriggers – auszugleichen. Studien der letzten Jahre haben jedoch verdeutlicht, dass Kolloid nicht gleich Kolloid ist, da jede Substanz durch ein spezifisches pharmakologisches Wirkprofil charakterisiert ist. Aufgrund der negativen Auswirkungen auf die Nierenfunktion und Blutgerinnung werden Dextrane heute in Deutschland nicht mehr verwendet. Bedenklich erscheint ebenfalls der Einsatz hyperonkotischer Kolloide, da in mehreren Studien, insbesondere bei Sepsispatienten, ein nephrotoxischer Effekt nachgewiesen werden konnte. Besonders problematisch sind in diesem Kontext hyperonkotische Albuminlösungen zu bewerten, da durch ihren Einsatz das Überleben von Intensivpatienten mit Kreislaufinsuffizienz negativ beeinflusst werden kann. Im Vergleich zur isoonkotischen Hydroxyethylstärke besitzt Gelatine eine kürzere Plasmahalbwertszeit und hat einen ca. 20 % geringeren Volumeneffekt. Aktuelle Studien veranschaulichen, dass die Hydroxyethylstärkelösungen der 3. Generation das beste Risiko-/Nutzen-Profil unter den Kolloiden besitzen. Um substanzspezifische unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu minimieren, sollten pharmazeutische Dosislimitierungen unbedingt berücksichtigt werden.

► **Schlüsselwörter:** Volumentherapie – Hydroxyethylstärke – Gelatine – Dextran – Albumin.

► **Summary:** The aim of perioperative infusion therapy is to maintain intravascular normovolaemia. Whereas fluid therapy may be well compensated through the infusion of balanced electrolyte solutions, isooncotic colloids in balanced carrier solutions can readily compensate intravascular volume loss, until the individual transfusion trigger is met. However, recent studies have shown that all colloids are not the same, since each product is characterized by a specific pharmacological profile. Because of their negative effects on renal function

and blood coagulation, dextrans are no longer used in Germany. The use of hyperoncotic colloids is likewise considered critical, since a number of studies have demonstrated a nephrotoxic effect of such solutions, especially in patients with sepsis. In this context, it is noteworthy that the use of hyperoncotic albumin has been reported to increase mortality in intensive care patients with shock. Compared with isooncotic hydroxyethyl starch, gelatine has a shorter plasma half-life and an approximately 20 % lower volume effect. A review of the current literature reveals that third-generation hydroxyethyl starch solutions have the best risk/benefit ratio among the colloids. Nevertheless, pharmacological dose limitations must be respected to minimize unwanted drug-specific side effects.

► **Keywords:** Volume Therapy – Hydroxyethyl Starch – Gelatine – Dextran – Albumin.

Die Identifikation und Behandlung der Hypovolämie stellt eine der häufigsten Herausforderungen in der perioperativen Medizin dar. Während die absolute Hypovolämie typischerweise aus Blutverlusten, Kapillarleck und/oder negativer Flüssigkeitsbilanz resultiert, ist die relative Hypovolämie gewöhnlich durch eine regionale oder systemische Vasodilatation bedingt [1]. Die aktuellen Leitlinien zur initialen hämodynamischen Stabilisierung bei Schockzuständen suggerieren, dass die Infusion von Kolloiden und Kristalloiden gleichermaßen effektiv ist. Da die Volumenverteilung von Kristalloiden jedoch wesentlich größer ist als von Kolloiden, müssen mehr Kristalloide verabreicht werden, um den gleichen hämodynamischen Endpunkt zu erzielen [2]. Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass die Behandlung mit ausschließlich kristalloiden Infusionslösungen das Entstehen von Ödemen begünstigt, so dass dieses Infusionsregime einer Kombinationsbehandlung mit Kristalloiden und Kolloiden möglicherweise unterlegen ist [2].

Diese physiologischen Besonderheiten sind auch bei der perioperativen Infusionstherapie von Bedeutung und sollten unbedingt beachtet werden. Obwohl das intraoperative Flüssigkeits-/Volumenmanagement eine substanzliche Auswirkung auf die postoperative

* Rechte vorbehalten

► Rekonvaleszenz hat, orientiert sich die gegenwärtige Praxis häufig (leider) an Expertenmeinungen anstelle von Grundprinzipien der evidenzbasierten Medizin. Dieses Problem ist wahrscheinlich dadurch bedingt, dass die optimale perioperative Infusionstherapie bis dato noch nicht suffizient definiert worden ist.

Um die Frage nach der „optimalen“ perioperativen Infusionsstrategie adäquat beantworten zu können, erscheint es elementar, zwischen Flüssigkeitsmanagement (= Substitution von Flüssigkeitsverlust und Therapie von Imbalancen im Flüssigkeitshaushalt) zum einen und Volumetherapie (= Ersatz von intravasculärem Volumendefizit) zum anderen zu unterscheiden [3]. Während Flüssigkeitsverluste am besten durch isotonische, isoionische, Elektrolyt-balancierte Kristalloide, die den Säure-Base-Haushalt nicht beeinflussen, ausgeglichen werden können, eignen sich Kolloide besonders gut dazu, eine intravasculäre Volumendepletion (bis zum Erreichen des individuellen Transfusionstriggers) zu kompensieren.

Die Rationale, Kolloide als Volumenersatz einzusetzen, ist darin begründet, dass isoonkotische Kolloide (in der Gegenwart einer Hypo- und Normovolämie) im Gefäßsystem verbleiben und einen Volumeneffekt von nahezu 100 % erzielen [4]. Es muss jedoch unbedingt berücksichtigt werden, dass es klinisch relevante Unterschiede zwischen den sich auf dem Markt befindlichen Kolloiden gibt.

Zahlreiche Studien haben in den letzten Jahren die Sicherheit und Effektivität des natürlichen Kolloids Humanalbumin untersucht. In diesem Kontext ist es von Bedeutung, dass Albumin und 0,9%iges Natriumchlorid (NaCl) klinisch gleichwertige Optionen in der Therapie des intravasculären Volumenmangels darstellen [5]. Vorsicht ist jedoch bei Vorhandensein traumatischer Hirnverletzungen geboten, da der Einsatz von Humanalbumin bei diesen Patienten die Letalität zu erhöhen scheint [6]. Die Autoren der SAFE (Saline versus Albumin Fluid Evaluation)-Studie schlussfolgerten, dass die Infusionstherapie unter Berücksichtigung der individuellen Präferenz des Arztes, der Verträglichkeit der Behandlung, der Sicherheit der Infusionslösung und der spezifischen Kosten durchgeführt werden sollte [5]. Da Albumin (zumindest in Europa) wesentlich teurer als synthetische Kolloide, wird Humanalbumin fast ausschließlich noch bei Patienten mit spezifischen Indikationen, wie z.B. Verbrennungen und hepatorenalem Syndrom, eingesetzt. Die klinischen Vor- und Nachteile von Humanalbumin sind schematisch in der **Abbildung 1** zusammengefasst.

Unter den synthetischen Kolloiden, haben die Dextrane das ungünstigste Risiko/Nutzen-Verhältnis

(**Abb. 2**). In diesem Kontext mehren sich die Hinweise, dass die Infusion von Dextranen mit einem bedeutsamen Risiko einer Anaphylaxie, eines Nierenversagens und Beeinträchtigungen der Blutgerinnung einhergeht. Während die Effekte von Gelatinelösungen auf die Nierenfunktion gegenwärtig unklar sind, limitieren das hohe anaphylaktische Potenzial und der verminderte Volumeneffekt gegenüber den Hydroxyethylstärke (HES)-Präparationen den klinischen Einsatz [3] (**Abb. 3**).

Bei der Verwendung von HES-Lösungen ist es essentiell, die unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften der verfügbaren Produkte zu kennen. Zunächst ist es wichtig zu berücksichtigen, dass ►

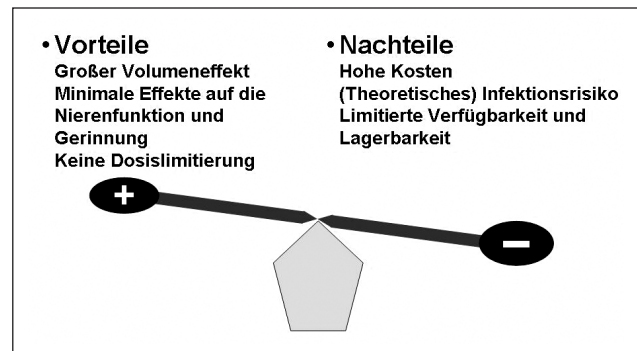


Abb. 1: Albumin

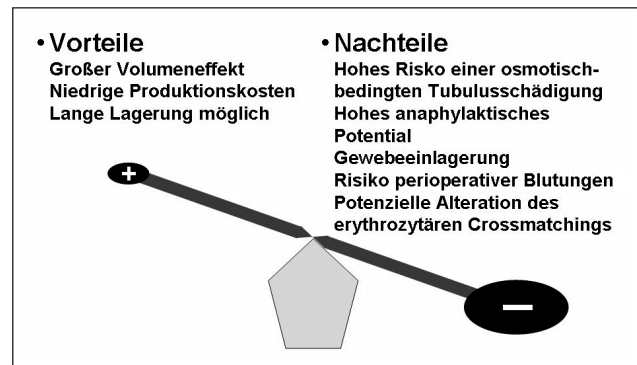


Abb. 2: Dextrane

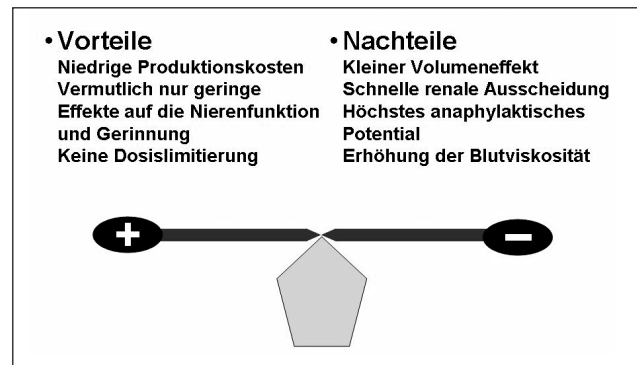


Abb. 3: Gelatine

► Amylopektin (das Rohmaterial für die HES-Produktion) entweder aus Wachsmais- oder Kartoffelstärke gewonnen werden kann, wobei letztere visköser und weniger erforscht ist als Wachsmaisstärkebasierte Produkte. Die viel verzweigte physikochemische Struktur sorgt dafür, dass HES das erste Kolloid mit einer globulären Struktur darstellt und somit der Konfiguration des natürlichen Humanalbumins ähnelt. Dies erklärt auch, warum die Viskosität von HES bedeutsam niedriger ist als von Dextranen oder Gelatine-Präparationen, auch wenn es nicht die niedrige Viskosität von Humanalbumin erreicht.

Das mittlere Molekulargewicht von HES-Lösungen variiert zwischen 70 kD und 670 kD. Die durchschnittliche Anzahl der Hydroxyethylgruppen pro Glukose-Subeinheit wird durch die molare Substitution spezifiziert und beträgt zwischen 0,4 (Tetrastärke = 3. Generation) und 0,7 (Hetastärke = 1. Generation). In der "HES-Nomenklatur" steht die Konzentration an erster Stelle und wird von dem mittleren Molekulargewicht und der molaren Substitution gefolgt. Eine Lösung mit der Aufschrift 6% HES 130/0,4 spezifiziert somit eine 6%ige HES-Lösung mit einem mittleren *in vitro* Molekulargewicht von 130 kD mit durchschnittlich 4 Hydroxyethyl-Residuen pro 10 Glukosemolekülen [3].

Moderne HES-Präparationen der 3. Generation haben unter den synthetischen Kolloiden das niedrigste Risiko von anaphylaktischen Reaktionen (Abb. 4). Während es zunehmend mehr Hinweise darauf gibt, dass ältere HES-Präparationen (Hetastärke, Hexastärke und Pentastärke) die Nierenfunktion und Hämostase negativ beeinflussen können – insbesondere, wenn pharmazeutische Dosislimitierungen überschritten werden – (Abb. 5), wurden derart unerwünschte Arzneimittelwirkungen bis dato nicht im Zusammenhang mit modernen Tetrastärken (im Vergleich zu Gelatine und Humanalbumin) berichtet. Da hyperonkotische Kolloide per se (insbesondere 20%iges Humanalbumin) potenziell schädigende Effekte auf die Nierenfunktion von Patienten mit

Kreislaufversagen ausüben, sollten diese Plasmaexpander nur sehr restriktiv und mit großer Vorsicht eingesetzt werden, zumal sichere Alternativen zur Verfügung stehen [7]. In der kürzlich publizierten VISEP-Studie wurde berichtet, dass der Einsatz einer hyperonkotischen Pentastärke mit einem Molekulargewicht von 200 kDa (10% HES 200/0.5) dosisabhängig die Nierenfunktion von Patienten mit schwerer Sepsis beeinträchtigte. In diesem Kontext gilt es aber zu berücksichtigen, dass die maximal erlaubte Tagesdosis dieser Substanz (20 ml/kg/d) bei mehr als 38 % der Studienpatienten bedeutsam überschritten wurde. Aus einer Post-hoc-Analyse ging hervor, dass in der Subgruppe von Patienten mit bedeutsamer Dosisüberschreitung („High-Dose HES“) eine erhöhte 90-Tage-Sterblichkeit im Vergleich zu der korrekt behandelten Gruppe („Low-Dose HES“) zu verzeichnen war (57,6 vs. 30,9 %, $p < 0,001$) [8]. Hier scheint die Beobachtung von Paracelsus „Dosis sola venum facit“ (Allein die Menge macht das Gift) immer noch von Bedeutung zu sein.

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass die modernen HES-Präparate der 3. Generation unter den Kolloiden das beste Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil besitzen und sich somit für den perioperativen Volumenersatz am besten eignen. Die modernen HES-Lösungen sind durch einen hohen Volumeneffekt, ein niedriges anaphylaktisches Potential und eine gut kalkulierbare Pharmakokinetik charakterisiert (Abb. 4). Aus physiologischer Sicht stellt der Gebrauch einer isoonkotischen HES-Präparation in einer isotonischen, pH-neutralen und Elektrolyt-balancierten Trägerlösung die rationalste Lösung dar. Da jedoch der Einfluss balancierter Lösungen auf die Morbidität und Letalität noch nicht hinreichend untersucht worden ist, sind prospektive, randomisierte Untersuchungen notwendig, um die Validität dieser theoretischen Vorteile kritisch zu evaluieren. Um substanzspezifische unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu minimieren, sollten pharmazeutische Dosislimitierungen unbedingt berück- ►

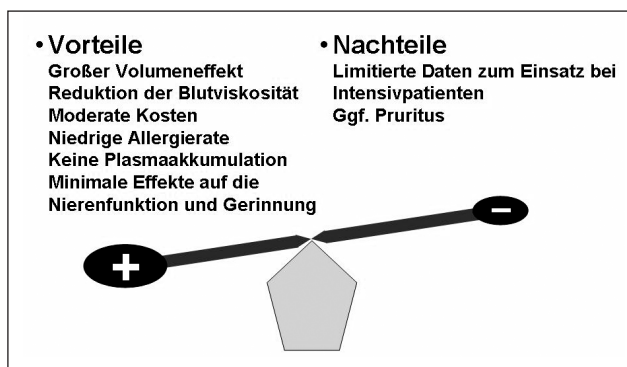


Abb. 4: Moderne HES-Lösungen der 3. Generation

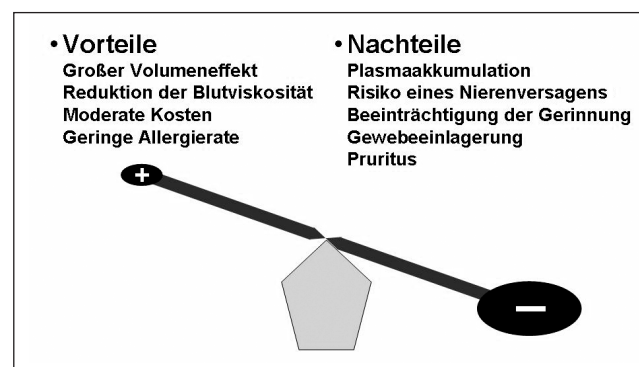


Abb. 5: „Alte“ HES-Lösungen: Heta-, Hexa- und Pentastärken

► sichtig werden, denn es gelten nach wie vor Hippokrates' Worte „Primum non nocere“ (Primär keinen Schaden zufügen).

Literatur

1. **Schadt JC, Ludbrook J.** Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals. *Am J Physiol* 1991; 260: H305-H318.
2. **Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al.** Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327.
3. **Ertmer C, Rehberg S, Van Aken H, Westphal M.** Physiologische Grundlagen der perioperativen Flüssigkeitstherapie. *Intensivmed up2date* 2009; 4: 9-20.
4. **Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M.** A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008; 109: 723-740.
5. **SAFE study investigators;** Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Australian Red Cross Blood Service; George Institute for International Health, **Myburg J, Cooper DJ, Finfer S, Bellomo R, Norton R, Bishop N, et al.** Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007; 357: 874-884.
6. **Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburg J, Norton R.** SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for

fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-2256

7. **Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L.** for the CRYCO Study Group. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med.* 2008 Aug 7 (Epub ahead of print).

8. **Brunkhorst FM; Engel C, Bloos F, et al.** Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *New Engl J Med* 2008; 358: 125-139.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Martin Westphal
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33
48149 Münster
Deutschland
Tel.: +49-251 8347255
Fax: +49-251 8348667
E-Mail: martin.westphal@gmx.net