

Pros und Cons zur Infusionstherapie bei kritisch kranken Patienten in der Intensivmedizin

Das Pro und Contra und die Diskussion darüber gehören zu den Grundgegebenheiten wissenschaftlichen Argumentierens. Über Jahrhunderte, vom Mittelalter bis in die Neuzeit, war die Disputatio, der öffentliche Wortkampf über ein feststehendes Thema, die übliche Methode zur Klärung wissenschaftlicher Streitfragen. Und auch heute erfreuen sich Pro- & Con-Sitzungen bei unseren Kongressen einer nach wie vor hohen Beliebtheit. Pointiert vorgetragene Argumente bleiben im Gedächtnis haften, fördern die eigene Urteilsbildung und regen das Gespräch im Kollegenkreis an.

Die Anästhesiologie ist eine – immer noch – relativ junge und lebendige medizinische Disziplin, für die in vielen Bereichen bei der Suche nach optimierten Therapien für unsere Patienten Forschungs- und Diskussionsbedarf besteht. Die nunmehr seit Jahrzehnten schwelende Kontroverse um kristalloide und kolloide Volumenersatzlösungen in der Volumentherapie des kritisch kranken Patienten wurde durch Studienergebnisse [1] nach Anwendung von älteren höhermolekularen und hyperonkotischen HES-Präparaten (10% HES 200/0,5) bei gleichzeitiger Verfügbarkeit von modernen isoonkotischen Präparaten (6% HES 130/0,4) der „Dritten Generation“ neu angefacht.

In dieser Ausgabe von A&I fassen nun zwei namhafte Gruppen unseres Fachgebietes – in ehrenvollem wissenschaftlichem Wettstreit – ihre unterschiedlichen Argumente und Konklusionen für das "Pro und Con" dieser Präparate in der intensivmedizinischen Arzneimitteltherapie zusammen. Der Schlussfolgerung der einen Gruppe, "Es gibt eine Reihe von Hinweisen, dass 'moderne' HES-Lösungen das gesamte Spektrum der HES-assoziierten Nebenwirkungen aufweisen....Der derzeitige breite Einsatz bei Intensivstationspatienten ist durch die aktuelle Studienlage nicht evidenzbasiert gestützt..." [2], steht das Fazit der anderen Gruppe gegenüber: "Eine pauschale Ablehnung von HES für den Bereich der Intensivmedizin erscheint zum gegenwärtigen Zeitpunkt auf dem Boden der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz nicht gerechtfertigt" [3]. Mancher Leser unserer Zeitschrift wird sich nun möglicherweise die Frage stellen, wie er mit diesen auf den ersten Blick widersprüchlich erscheinenden Statements bei seiner praktischen therapeutischen Arbeit auf der Intensivstation umgehen soll?

Folgt man dem Grundsatz "Primum nil nocere..." der hippokratischen Tradition ärztlichen Handelns könnte man prima vista die Schlussfolgerung der Con-Gruppe bevorzugen. Nähme man den Standpunkt ein, dass keine hinreichende Evidenz bei der Abwägung kristalloider vs. kolloidalen Volumentherapie zugunsten der einen oder anderen vorläge, so könnte je nach tatsächlicher Sachlage sowohl durch eine Therapie mit den Präparaten der 3. Generation als auch durch deren Vorenthaltung ein Schaden verursacht werden. Es gibt also keinen einfachen Rat. Jeder Arzt muss unter Abwägung der vorliegenden Studienergebnisse seinem ärztlichen Gewissen folgend die Therapie für seine Patienten individualisiert gestalten. Diese Entscheidung und diese Verantwortung werden uns nicht abgenommen.

Noch ist es im Jahre 2010 ein Faktum, dass die Zulassung eines Arzneimittels nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber existierenden Alternativen erfordert. Vielmehr ist es so, dass am Ende einer erfolgreichen Zulassung die Sicherheit und Wirksamkeit der zugelassenen Arznei bei bestimmungsgemäßem Gebrauch attestiert wird, unabhängig von präexistierenden Therapiealternativen. Den Nachweis dieser Eigenschaften "Sicherheit und Wirksamkeit" lässt sich die Gesellschaft viel Geld, vielleicht manchmal auch zuviel Geld kosten, einige hundert Millionen € pro NCE (New Chemical Entity). Es ist deshalb nicht vermessens, wenn man bei den uns zur Verfügung stehenden Medikamenten von einem Arzneimittelschatz spricht. Ein solcher will gehütet und gepflegt sein. Die in dieser A&I-Ausgabe publizierten beiden Übersichten kommen dieser Aufgabe nach, wenn auch mit unterschiedlichen Ansätzen. Die eine meint, der Verdacht des Risikos bei einem als wirksam und sicher zugelassenem Arzneimittel reiche aus, um bei Vorhandensein therapeutischer Alternativen seinen Verzicht zu fordern. Die andere meint, es bedürfe nicht des Verdachtens, sondern des Nachweises der Unsicherheit bei einem als wirksam und sicher zugelassenem Arzneimittel, um auf diese Therapiealternative zu verzichten. Nur weitere wissenschaftliche Untersuchungen können zusätzliche Gesichtspunkte und Argumente beitragen, v.a. im Hinblick auf die vermutete Schädigung der Nierentubuli, und uns einer Entscheidungsfindung auf der Grundlage der evidenzbasierten Medizin näherbringen. Solche Studien wurden ▶

► übrigens auch in den sogenannten Post-marketing commitments der FDA im Zusammenhang mit der Zulassung für Voluven® gefordert: „Completion of a multiple-dose, randomized, controlled trial (RCT) to be conducted in subjects with severe sepsis with or without renal dysfunction“ [4]. Sobald die Ergebnisse dieser derzeit durchgeföhrten RCTs (CHEST, CRYST-MAS, BaSES) vorliegen, wird man auch verlässliche Leitlinienempfehlungen im Hinblick auf die supportive Volumentherapie herausgeben können. Diese Tatsache hat die DGAI veranlasst, bei den aktuellen S2k-Leitlinien Nr. 079/001 „Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis“ eine abweichende Stellung zu beziehen: „Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) sieht keine Berechtigung für die Empfehlung: „Nach der gegenwärtigen Datenlage kann der Einsatz von niedermolekularen HAES-Lösungen und anderen künstlichen kolloidalen Lösungen bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock nicht empfohlen werden.“ und lehnt diese ab“ [5].

Abschließend bleibt zu konstatieren, dass beide Autoren-Gruppen – und das ist ihr Verdienst - unser Augenmerk wieder auf die Tatsache gelenkt haben, dass auch die Volumentherapie eine Therapie mit Arzneimitteln ist - mit Arzneimitteln, die zugleich erwünschte und unerwünschte Wirkungen haben, für die es eine Indikation gibt und für deren Einsatz der Gesetzgeber eine Aufklärung und Einwilligung des Patienten sowie eine Beobachtung und ggf. behördliche Meldung von unerwünschten Nebenwirkungen vorgesehen hat. Der systematische Einsatz dieses sog. Spontan-Meldesystems könnte zweierlei bewirken: die reflektierte, indizierte und individuelle Verordnung der Volumentherapie und deren Erfolgskontrolle im Routineeinsatz außerhalb der etwas künstlichen und aufwendigen Bedingungen einer klinischen Prüfung von Arzneimitteln in Phase IV.

Was die Einwilligung des Patienten angeht, übernimmt der Intensivmediziner eine ganz besondere Verantwortung, muss er doch in der speziellen Situation einer akuten Sepsis, deren supportive Therapie keinen Zeitaufschub duldet, dem mutmaßlichen Willen des – nicht einwilligungsfähigen – Patienten nachkommen. Damit hat ein anderer hippokratischer Grundsatz „*Salus aegroti suprema lex*“ oder in der heutigen Version „*voluntas aegroti suprema lex*“ in der ärztlichen Individualentscheidung wiederum den höchsten Stellenwert.

In diesem Sinne empfehle ich die beiden gründlich erarbeiteten Übersichtsbeiträge zur Infusionstherapie bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation, sehr verehrte Leserinnen und Leser der A&I, Ihrer geschätzten Aufmerksamkeit. Sollten Sie in dieser Diskussion Argumente vermissen, so lassen Sie mich das bitte wissen.

Literatur

1. Brunkhorst FM, Engel C, Bloss F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-139.
2. Hartog C, Bauer M, Reinhart K. Volumenersatz beim kritisch Kranken 2010 – Glaube und Evidenz. *Anästh Intensivmed* 2010;51:219-231.
3. Van Aken H, Roewer N, Nöldge-Schomburg G, Goetz AE, Marx G, Zacharowski K. Hydroxyethylstärke in der Intensivmedizin: Status quo und Perspektiven. *Anästh Intensivmed* 2010;51:211-218.
4. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/NewDrugApplicationsNDAs/ucm083364.htm> accessed on 21 March 2010.
5. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/079-001.pdf> accessed on 21 March 2010.

Prof. Dr. Dr. h.c. Jürgen Schüttler
Gesamtschriftleiter A&I