

# Hydroxyethylstärke in der Intensivmedizin: Status quo und Perspektiven\*

## Hydroxyethyl starches in intensive care medicine: Status quo and perspectives

H. Van Aken<sup>1</sup>, N. Roewer<sup>2</sup>, G. Nöldge-Schomburg<sup>3</sup>, A.E. Goetz<sup>4</sup>, G. Marx<sup>5</sup> und K. Zacharowski<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. H. Van Aken)

<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Würzburg (Direktor: Prof. Dr. N. Roewer)

<sup>3</sup> Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Rostock (Direktorin: Prof. Dr. G. Nöldge-Schomburg)

<sup>4</sup> Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. A.E. Goetz)

<sup>5</sup> Klinik für Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Aachen (Direktor: Prof. Dr. G. Marx)

<sup>6</sup> Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main (Direktor: Prof. Dr. Dr. K. Zacharowski)

► **Zusammenfassung:** Die adäquate Infusionstherapie sollte bedarfsgerecht und unter Berücksichtigung physiologischer Grundprinzipien durchgeführt werden und sich an der verfügbaren Evidenz orientieren. Um eine Hypo- und Hypervolämie zu vermeiden, sollte der basale Flüssigkeitsbedarf durch eine kontinuierliche Infusion balancierter Kristalloide und der intravasale Volumenmangel durch ein geeignetes Kolloid ausgeglichen werden.

Die aktuelle Literatur verdeutlicht, dass hyperonkotische Kolloide nicht bei septischen Patienten eingesetzt werden sollten, da sie möglicherweise das Entstehen eines akuten Nierenversagens begünstigen können. In diesem Kontext ist es von Bedeutung, dass der Einsatz von 20%igem Humanalbumin bei Intensivpatienten mit Kreislaufversagen nicht nur mit einer vermehrten Rate an Nierenversagen assoziiert ist, sondern ebenfalls mit einer erhöhten Letalität. Aufgrund signifikanter physiko-chemischer Unterschiede zwischen den verschiedenen Hydroxyethylstärken (HES) ist ein Analogenschluss von einem hyperonkotischen Produkt der 2. Generation (z.B. 10% HES 200/0,5), wie es in der VISEP-Studie verwendet wurde, auf isoonkotische Präparate der 3. Generation (6% HES 130/0,4-0,42) nicht zulässig. Da es sich bei allen Infusionslösungen um Medikamente mit erwünschten, aber auch potenziell unerwünschten Arzneimittelwirkungen handelt, sollten sie korrekt, d.h. unter strenger Berücksichtigung der zugelassenen Maximaldosis und der (Kontra-) Indikationen eingesetzt werden. Da bis dato lediglich eine einzige Studie mit einer Drittgenerationsstärke (6% HES 130/0,4) bei septischen Patienten publiziert worden ist, die im Vergleich zu Humanalbumin ein positives Signal hinsichtlich Oxygenierung und APACHE II-Scores gab, sollte von einer Negativkampagne gegen HES per se Abstand genommen werden. Eine pauschale Ablehnung von HES für den Bereich der Intensivmedizin erscheint auf dem Boden der wissenschaftlichen Evidenz nicht gerechtfertigt.

► **Schlüsselwörter:** Hydroxyethylstärke – Gelatine – Albumin – Volumenersatz – Intensivmedizin.

► **Summary:** An adequate infusion therapy should take the patients' demands into account, and consider both physiological principles and the available evidence. To avoid hypo- and hypervolemia, basal fluid demands should be substituted by a continuous infusion of balanced crystalloids and intravascular volume deficits compensated by a suitable colloid.

The current literature strongly suggests that hyperoncotic colloids should not be given to septic patients, since they may foster the pathogenesis of an acute renal failure. In addition, the available evidence shows that the use of human albumin 20% in intensive care patients with cardiovascular failure may not only enhance the incidence of acute renal failure, but also increase mortality. Due to significant physico-chemical differences between the diverse hydroxyethyl starches (HES), they should not be regarded as one homogeneous group. Therefore, data obtained with a hyperoncotic product of the 2<sup>nd</sup> generation (e.g. 10% HES 200/0,5), such as used in the VISEP study, should not be extrapolated to isooncotic products of the 3<sup>rd</sup> generation (6% HES 130/0,4-0,42).

Since all i.v. infusion solutions are drugs with wanted, but also potential unwanted effects, they should be used correctly. In this regard, pharmacologically recommended maximum doses and (contra-) indications should be respected. Since only one single study with a 3<sup>rd</sup> generation starch (6% HES 130/0,4) in septic patients has been published and – notably – gives positive signals with regard to oxygenation and APACHE II scores as compared with human albumin, a negative campaign against HES per se should be stopped. In view of the current scientific evidence, a

\* Rechte vorbehalten

► global banishment of HES in intensive care medicine is not justified.

► **Keywords:** Hydroxyethyl Starch – Gelatine – Albumin - Volume Therapy - Intensive Care Medicine.

## Einleitung

Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass eine positive Flüssigkeitsbilanz im Sinne einer unsachgemäßen „Überinfusion“ nicht nur mit einer erhöhten perioperativen Morbidität, sondern bei Intensivpatienten sogar mit einer gesteigerten Letalität assoziiert ist [1-3]. Die „adäquate“ Infusionstherapie stellt deshalb eine tägliche Herausforderung klinisch tätiger Ärzte dar. Sie sollte bedarfsgerecht und unter Berücksichtigung physiologischer Grundprinzipien durchgeführt werden und sich an der verfügbaren Evidenz orientieren. Um eine Hypo- und Hypervolämie zu vermeiden, sollte der basale Flüssigkeitsbedarf durch eine kontinuierliche Infusion balancierter Kristalloide und der intravasale Volumenmangel durch ein geeignetes Kolloid ausgeglichen werden [4].

Obwohl Humanalbumin über viele Jahre als „Goldstandard“ in der Volumentherapie galt, konnte in der SAFE-Studie an nahezu 7.000 Intensivpatienten lediglich gezeigt werden, dass isoonkotisches Humanalbumin im Mittel so sicher wie Natriumchlorid (NaCl) 0,9% ist [5]. In der Subgruppe von Patienten mit Schädelhirntrauma war die Gabe von Albumin jedoch mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert [6]. Ebenso wurde berichtet, dass Albumin im Vergleich zu NaCl 0,9% bei Intensivpatienten zu einer statistisch signifikanten Beeinträchtigung der Blutgerinnung führt [7]. Während der Einsatz hyperonkotischer sowie im Plasma akkumulierender Kolloide wiederholt mit der Entstehung von Nierenschädigungen einher ging [8-10], wurde die Behandlung mit Humanalbumin 20% sogar mit einer gesteigerten Letalität assoziiert [11]. Nach bisherigem Kenntnisstand gelten die isoonkotischen Hydroxethylstärkepräparate (HES) der dritten Generation (6% HES 130/0,4) aufgrund klinischer und pharmakologischer Überlegungen als sicherste Präparate der HES-Familie. Unter anderem aufgrund des relevanten Preisunterschieds im Vergleich zu den Albuminlösungen, stellen sie daher für viele Kliniker die Kolloide der ersten Wahl dar.

## HES ist nicht gleich HES

Auch wenn von einigen Autoren behauptet wird, dass sich die verschiedenen HES-Produkte nicht voneinander unterscheiden würden [12,13], so spricht die verfügbare Evidenz dagegen [14-17]. Die Modifikation der physiko-chemischen Eigenschaften (mittleres Mo-

lekulargewicht [Mw], molare Substitution [MS], C2/C6-Verhältnis der hydroxyethylierten C-Atome) hat dazu geführt, das Sicherheitsspektrum bei unveränderter Wirksamkeit zu optimieren, was schließlich zur FDA-Zulassung von 6% HES 130/0,4 geführt hat<sup>1</sup>. Durch das verbesserte Sicherheitsprofil ist die zugelassene Maximaldosierung im Vergleich zu älteren HES-Lösungen deutlich höher (50 ml/kg/Tag über mehrere Tage vs. 20-33 ml/kg/Tag).

Während die Zufuhr älterer HES-Lösungen (insbesondere wegen der höheren MS) mit einer Akkumulation im Plasma und in verschiedenen Geweben einhergeht, kommt es nach Gabe von modernen Tetrastärken (MS = 0,4) wegen einer gegenüber Hestärke (MS = 0,7) um den Faktor 20-30 und gegenüber Pentastärke (MS = 0,5) um den Faktor 5-6 höheren Gesamtkörperclearance zu keiner Plasmaakkumulation und einer deutlich verminderten Gewebespeicherung [18,19]. Weiterhin werden durch moderne HES-Lösungen Gerinnungsparameter (im Gegensatz zu älteren Präparaten) kaum über den Hämodilutionseffekt hinaus beeinflusst [15,16,20]. Die klinische Bedeutung wird anhand einer Metaanalyse von „gepoolten“ Einzelpatientendaten (n = 449) aus sieben relevanten klinischen Studien verdeutlicht. Beim Vergleich von 6% HES 130/0,4 mit 6% HES 200/0,5 wurde bestätigt, dass der perioperative Blutverlust sowie der Transfusionsbedarf bei Verwendung von Tetrastärke signifikant geringer war als nach Gabe von Pentastärke [21]. Unabhängig davon liegen zahlreiche Belege für die sichere Anwendung von HES der dritten Generation in verschiedenen Indikationsgebieten vor. Diese umfassen hochsensitive Populationen, wie z.B. ältere Patienten, Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen und/oder präexistenter Nierenschädigung sowie pädiatrische Patienten [22-27].

## Volumeneffekte von isoonkotischen Kolloiden

Basierend auf physiologischen Konzepten und im Einklang mit Daten aus der operativen Medizin, beträgt der intravasale Volumeneffekt von Kristalloid zu isoonkotischem Kolloid ca. 1:5 [28]. Dieses Verhältnis wurde in intensivmedizinischen Studien bisher nicht detalliert untersucht und bedarf einer differenzierten Analyse. In diesem Kontext ist es von erheblicher Bedeutung, dass die Wirkung von Kristalloiden und Kolloiden hinsichtlich ihres Volumeneffekts nur dann als äquivalent bezeichnet werden darf, wenn tatsächlich vergleichbare hämodynamische Ziele erreicht werden und diese Ziele vor dem Hintergrund einer Evidenz-

<sup>1</sup> <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Blood-BloodProducts/ApprovedProducts/NewDrugApplications/UCM083393.pdf> - Accessed 09 Feb 2010

► basierten Medizin als Parameter geeignet sind, einen Volumenmangel zu detektieren bzw. die Volumentherapie zu steuern. Das Dilemma der meisten intensivmedizinischen Studien der letzten Jahre – auch das der VISEP-Studie [9] – liegt jedoch darin begründet, dass hämodynamische Zielvariablen definiert wurden, die zur Steuerung der Volumentherapie nicht geeignet sind. Seit nahezu einem Jahrzehnt ist bekannt, dass der Volumenstatus mit Hilfe sog. statischer Surrogatparameter der kardialen Vorlast (zentraler Venendruck (ZVD) und pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP)) nicht zuverlässig beurteilt werden kann [29]. Dies wurde unter anderem von Michard et al. für septische Patienten mit eingeschränkter kardialer Pumpfunktion nachgewiesen [30]. Dynamische Parameter (wie Schlagvolumenvariation oder Pulsdruckvariation) und volumetrische Variablen (globales enddiastolische Volumen) scheinen diesbezüglich sensitiver und geeigneter zu sein [30-32].

Ferner gilt es zu beachten, dass der Volumeneffekt eines isoonkotischen Kolloids kontextsenstiv ist. Während er bei euvolämen Individuen ca. 100 % beträgt, ist in der Gegenwart einer Hypervolämie lediglich mit einem 40%igen Effekt zu rechnen [33]. Ursächlich hierfür ist eine Verletzung der endothelialen Glykocalyx, die ein Austreten von Flüssigkeit vom intravasalen Kompartiment in das Interstitium – und somit die Entstehung eines perivaskulären Ödems – begünstigt [33]. In diesem Zusammenhang ist es von Bedeutung, dass eine systemische Inflammation per se zu einer Beeinträchtigung der endothelialen Barrierefunktion führt, die durch eine „Überinfusion“ agraviert werden kann. Es ist somit naheliegend, dass eine Volumentherapie, die sich an unzuverlässigen Parametern orientiert, eine vaskuläre Barrierestörung fördert und konsekutiv den gewünschten Volumeneffekt vermissen lässt.

### Limitierungen der VISEP-Studie

Die Verwendung von Kolloiden in der Intensivmedizin dient der schnellen und sicheren Stabilisierung der Hämodynamik kritisch kranker Patienten, insbesondere in Gegenwart eines Schocks. Rivers et al. haben eindrücklich demonstriert, dass die zielgerichtete hämodynamische Stabilisierung von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock innerhalb der ersten sechs Stunden Outcome-relevant ist [34]. Aufgrund des Studienprotokolls erlaubt die VISEP-Studie jedoch keinen Erkenntniszugewinn für diese entscheidende Phase der Therapie bei Patienten im septischen Schock [9]. Wurde die Diagnose der schweren Sepsis/des septischen Schocks auf der Normalstation gestellt, konnten entsprechende Patienten innerhalb von 24 h eingeschlossen werden, während für Intensivpatienten ein 12-stündiges Ein-

schlussfenster festgelegt wurde. In diesem Zeitraum wurden den Patienten maximal 1.000 ml an artifiziellen Kolloiden – darunter auch HES-Lösungen – verabreicht. Tatsächlich erhielten 160/275 Patienten der Ringerlaktat-Gruppe neben kristalloidem Volumenersatz im 12-stündigen Zeitraum vor Studieneinschluss im Median 700 ml (IQR: 500-1.000) sowie 155/262 der Patienten der HES-Gruppe 979 ml (IQR: 500-1.000) Kolloide, inklusive HES und Gelatine. Dieser Umstand führte dazu, dass über 80 % der Patienten bereits hämodynamisch stabilisiert in die Studie aufgenommen wurden ( $MAD > 65 \text{ mmHg}$ ,  $ScvO_2 > 70 \%$ ,  $ZVD > 8 \text{ mmHg}$ ). Die nach Rivers entscheidenden sechs Stunden für die hämodynamische Stabilisierung waren vor Studieneinschluss also bereits vergangen. Bei den verbleibenden 100 Patienten (ca. 50 in jeder Gruppe) konnte durch die Verwendung der 10% HES 200/0,5-Lösung eine signifikant schnellere hämodynamische Stabilisierung erreicht werden. Der Umstand, dass weniger als 20 % der Patienten nach Studieneinschluss eine Stabilisierung überhaupt benötigten, erklärt auch, warum das Volumenverhältnis von Kolloid zu Kristalloid überraschend niedrig war.

Die VISEP-Studie zeigte in der Post-hoc-Analyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen kumulativer HES 200/0,5 (10%)-Dosis und der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, aber damit auch zwischen der Schwere des Schocks und der Gabe eines Kolloids. Interessant ist in diesem Kontext auch, dass in der SOAP-Studie, einer europaweiten Observationsstudie an 3.147 Intensivpatienten, der Einsatz von Penta- und Tetrastärke bei den 822 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock keinen Risikofaktor für die Entwicklung einer akuten Nierenfunktionsstörung darstellte [42]. Im Unterschied zur VISEP-Studie (21 Tage Studiendauer) wurde in dieser Observationsstudie deutlich, dass HES klinisch hauptsächlich in den ersten zwei Tagen zur hämodynamischen Stabilisierung appliziert wurde, wobei insgesamt deutlich weniger HES verabreicht wurde, nämlich 13 ml/kg KG versus 70,4 ml/kg KG in der VISEP-Studie. Einschränkend sei erwähnt, dass in der SOAP-Studie nicht zwischen verschiedenen HES-Lösungen differenziert wurde.

Die Surviving Sepsis Campaign hat in der Revision ihrer Guidelines 2008 die Formulierung zur Infusionstherapie nicht wesentlich geändert [35], da in der Zwischenzeit keine neuen Studien zur Volumentherapie für die frühe Phase der Stabilisierung von Patienten im septischen Schock publiziert wurden.

Die VISEP-Studie wird zu Recht wegen mehrerer relevanter Probleme kritisiert [37-41]. Bedeutsam ist, dass die „HES-Gruppe“ mit einer hyperonkotischen Lösung (10% HES 200/0,5) und z.T. deutlicher Überschreitung der empfohlenen Maximaldosis (20 ▶

► ml/kg/Tag) behandelt wurde, obwohl bereits seit 1987 bekannt ist, dass ein erhöhter onkotischer Druck zu einem akuten Nierenversagen führen kann [8]. Auch in einer aktuellen Observationsstudie an 822 intensivmedizinischen Patienten wurde eine Assoziation von hyperonkotischem Volumenersatz (insbesondere für die 20%ige Albuminlösung) mit Nierendysfunktion bzw. Nierenversagen beschrieben [11].

Problematisch ist ebenfalls, dass in der VISEP-Studie eine kochsalzbasierte HES-Lösung mit einer stark alkalisierenden Kristalloid-Lösung (Laktat 45 mmol/l) verglichen wurde [9]. Leider wurden keine den Säure-Basenhaushalt betreffenden Daten publiziert, obwohl sich dieser bedeutsam auf die Nierenfunktion auswirken kann. Zur Klärung der Differentialeffekte einer Therapie mit einer balancierten HES-Lösung, die sich an geeigneten (dynamischen und volumetrischen) kardiovaskulären Parametern orientiert, sind klinische Studien dringend erforderlich.

Zusammenfassend wurde in der VISEP-Studie ein NaCl-basiertes, hyperonkotisches, im Plasma und Gewebe akkumulierendes Kolloid verabreicht. Die Ergebnisse der VISEP-Studie unterstreichen, dass bei Intensivpatienten die Verwendung von hyperonkotischen Lösungen negative Auswirkungen auf die Nierenfunktion haben kann und daher die Tageshöchstdosierungen und pharmakologischen Charakteristika des jeweiligen Produkts unbedingt zu beachten sind. Da das Studienprotokoll der VISEP-Studie keine Aussage über die Verwendung von HES oder anderen Kolloiden in der Initialtherapie des septischen Schocks erlaubt, können diese Daten nicht als wissenschaftliche Rechtfertigung verwendet werden, um alle HES-Lösungen aus der Intensivmedizin zu verbannen.

### 6% HES 130/0,4 in der Sepsis

Dass mit Kolloiden auch positive Effekte erzielt werden können, zeigt exemplarisch die Arbeit von Palumbo et al. [43]. Verglichen mit Albumin wurde hier bei septischen Patienten eine signifikante Verbesserung der untersuchten kardiorespiratorischen Parameter festgestellt. Dadurch konnten die Oxygenierung sowie der APACHE II-Score in der HES 130/0,4-Gruppe bedeutsam verbessert werden.

Bis dato liegen zu 6% HES 130/0,4 aus randomisierten klinischen Studien keinerlei negative Daten zur Nierenfunktion vor. Im Vergleich zu diversen Kontrollen (neben Kolloiden wie Albumin auch Gelatine oder Kristalloid) wurde auch bei chirurgischen Patienten bislang über keine Verschlechterung der Nierenfunktion berichtet. Dies trifft auch auf die Hochdosistherapie bei Intensivpatienten nach Schädel-Hirn-Trauma zu [44].

### Aktuelle Metaanalysen

Die kürzlich publizierte Cochrane-Metaanalyse, die HES mit anderen Volumenersatzlösungen bezüglich der Nierenfunktion vergleicht [45], liefert keine neuen Antworten zum Thema HES und Sepsis und ist deshalb nicht geeignet, als neue Evidenz hierzu ins Feld geführt zu werden.

Insgesamt ist dies seit 2008 nun die dritte Metaanalyse zum Thema HES und Niere. Die 2008 von Wiedermann publizierte Arbeit war lediglich eine qualitative Analyse, da die zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Daten nicht quantitativ zusammengefasst werden konnten [46]. Graphisch dargestellt wurden lediglich die Ergebnisse der VISEP-Studie, die bei flüchtigem Lesen ein Metaanalyse-Ergebnis suggerieren können. Zarychanski et al. publizierten eine echte Metaanalyse für Intensivpatienten [47]. Darin wurden alle Studien zu HES-Produkten der ersten und zweiten Generation berücksichtigt, jedoch nicht die Untersuchung, die mit 6% HES 130/0,4 durchgeführt wurde [42]. Die Ergebnisse der Zarychanski-Metaanalyse waren ebenfalls massiv von der VISEP-Studie dominiert (71 % für die Nierenersatztherapie, ~76 % für schwere Sepsis/septischer Schock) und zeigten für die Patientenpopulation, die mit den alten HES-Produkten behandelt wurde, eine erhöhte Rate an Nierenersatztherapieverfahren mit einer Odds Ratio von 1,90 (95 %-Konfidenzintervall: 1,22-2,96) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies hatte jedoch keinen Einfluss auf die Letalität.

Demgegenüber ergibt sich aus der neuesten Cochrane-Analyse ein noch differenzierteres Bild. Die Autoren weisen u.a. auf Schwächen zahlreicher Studien hin, beispielsweise die fehlende Verblindung, was auch für die VISEP-Studie [9] zutrifft. Eine signifikant höhere Rate an Nierenersatzverfahren wurde lediglich in der Subgruppe der Sepsis-Patienten detektiert (RR: 1,59 (1,20-2,10)). Über drei Viertel der Patienten (522/702) dieser Subgruppenanalyse stammen jedoch erneut aus der VISEP-Studie, die, wie auch die anderen inkludierten Sepsis-Studien, mit älteren HES-Produkten durchgeführt wurde. Bei den nicht-septischen, mit HES behandelten Patienten zeigt sich hingegen ein Trend zu weniger Nierenersatztherapien im Vergleich zur Kontrolle (RR: 0,44 (0,14-1,38)). Bezuglich des von den Autoren individuell definierten Nierenversagens zeigt sich erneut nur für die Sepsis-Subgruppe ein signifikanter Unterschied (RR: 1,55 (1,22-1,96) vs. RR 1,13 (0,57-2,25) bei Nicht-Sepsisstudien). Bedeutsam ist, dass sich bei den Nicht-Sepsisstudien unter HES-Therapie ein positiver Trend bezüglich des Serumkreatinins von Tag 5-8 nachweisen ließ. Hervorzuheben ist, dass es für die derzeit propagierten und anerkannten RIFLE-Kriterien zur Beurteilung der Nierenfunktion (risk (R), injury (I), failure (F), sustain-

► ned loss (L), end stage status (E) für die Gesamtzahl der auswertbaren Studien (inklusive Sepsis!) keine signifikanten Unterschiede gab. Leider erhielten die Cochrane-Autoren offensichtlich keine auswertbaren Daten aus der VISEP-Studie.

Eine naheliegende Erklärungsmöglichkeit für die positiven HES-Effekte bei den Nicht-Sepsispatienten ist (neben Dosierung und Studiendesign), dass in dieser Subgruppe zahlreiche Studien mit HES 130/0,4-0,42 inkludiert wurden, was bei vorangegangenen Metaanalysen nicht der Fall war. Allerdings haben es die Cochrane-Autoren versäumt, Subgruppen der verwendeten HES-Lösungen zu bilden, räumen aber auf S. 25 ein: "(...) observed differences in septic and non-septic patients may be a consequence of other differences between the studies besides patient population such as duration of follow-up, **comparison fluid or type or dose and duration of HES therapy.**"

Dass in der Cochrane-Metaanalyse hinsichtlich der renalen Effekte verschiedener HES-Generationen kein Unterschied gezeigt werden konnte, verwundert bei näherer Betrachtung nicht, da für diese Aussage nicht alle inkludierten Studien nach verwendeter HES-Type gruppiert wurden, sondern nur solche Studien herangezogen wurden, bei denen innerhalb einer Studie verschiedene HES-Produkte verglichen wurden. In diesen Untersuchungen wurden die älteren HES-Präparate im Gegensatz zur VISEP-Studie jedoch so appliziert, dass keine Nierenfunktionsstörung zu erwarten war (keine Überdosierung, Beachtung der Kontraindikationen). Positive pharmakologische Charakteristika der Tetrastärke werden von den Autoren zwar kurz erwähnt, bei ihren Schlussfolgerungen aber nicht angemessen berücksichtigt.

Insgesamt ist zu konstatieren, dass die vorliegende Cochrane-Metaanalyse keine Verschlechterung der Datenlage für die gegenwärtig in der Klinik verwendeten HES-Produkte darstellt. Im Gegenteil: Die multiple Analyse der immer wieder selben Daten (VISEP-Studie) darf nicht mit einer veränderten Evidenzlage verwechselt werden. Da eine Metaanalyse primär Hypothesen-generierend sein sollte, ist die Wertigkeit nicht mit einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie gleichzusetzen. Eine angemessene Schlussfolgerung der Metaanalyse bezüglich der Auswirkungen von HES auf die Nierenfunktion sieht wie folgt aus: "Medical practitioners should consider the potential for adverse kidney effects, ... This risk should be weighed along with the other potential adverse effects and benefits of HES against the risks and benefits of alternative fluid resuscitation products."

Zusammenfassend enthalten auch die jüngst veröffentlichten Metaanalysen keine Daten, die auf eine Nierenschädigung durch moderne HES-Lösungen

(HES 130/0,4-0,42) hinweisen, so dass sich auch daraus keinerlei Negativempfehlung für die Intensivmedizin ableiten lässt.

### Aktuelle randomisierte, kontrollierte Studien zu 6% HES 130/0,4-0,42

Die Effekte von HES 130/0,4-0,42 vs. Kristalloid werden derzeit in mehreren großen klinischen Studien untersucht. Aufgrund der deutlichen pharmakologischen Unterschiede zwischen der veralteten Pentastärke (10% HES 200/0,5) und der modernen Tetrastärke (6% HES 130/0,4-0,42) und dem deutlichen Hinweis auf eine verbesserte renale Sicherheit der Drittgenerationsstärke bei systemischer Inflammation [48] konnte die multizentrische CRYSTMAS-Studie auf guter pharmakologischer Grundlage initiiert werden. Diese Untersuchung wird mit dem Ziel durchgeführt, die Wirksamkeit und Sicherheit von 6% HES 130/0,4 im Vergleich zu NaCl 0,9% in septischen Patienten mit besonderem Augenmerk auf Organfunktion (SOFA-Score) und Nierenfunktionsparameter zu evaluieren<sup>2</sup>. Im selben Indikationsgebiet untersucht die BaSES-Studie gegenwärtig, ob eine Therapie mit HES und Ringerlaktat im Vergleich zu 0,9% NaCl Vorteile hinsichtlich der Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation, im Krankenhaus und hinsichtlich der Patientensterblichkeit bringt<sup>3</sup>. Die sogenannte 6S-Studie (Scandinavian Starch for Severe Sepsis/Septic Shock Trial) hat das Ziel, balanciertes 6% HES 130/0,42 vs. Kristalloid (Ringeracetat) zu vergleichen, um bei septischen Patienten etwaige Unterschiede in Sterblichkeit und Rate an schweren Nierenfunktionsstörungen zu detektieren<sup>4</sup>. Die CHEST-Studie untersucht an insgesamt 7.000 Intensivpatienten, ob die Volumentherapie mit 6% HES 130/0,4 vs. NaCl 0,9% (bei Verwendung der Trägerlösung als Kontrolle und in Analogie zur SAFE-Studie) einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 90 Tagen hat<sup>5</sup>. Bereits jetzt (und ohne Vorliegen neuer relevanter Daten) die Ergebnisse dieser laufenden Studien vorwegzunehmen und auf eine effektive Therapieoption zu verzichten, kann nicht im Interesse unserer Patienten sein. Ebenso ist es medizinisch-wissenschaftlich, aber auch pharmako-ökonomisch problematisch, ohne Vorliegen neuer prospektiv erhobener Daten einen verstärkten Einsatz von Albumin in der Sepsis zu propagieren.

<sup>2</sup> NCT00464204 (CRYSTMAS). <http://clinicaltrials.gov>  
- Accessed 09 Feb 2010

<sup>3</sup> NCT00273728 (BaSES). <http://clinicaltrials.gov>  
- Accessed 09 Feb 2010

<sup>4</sup> NCT00962156 (6S). <http://clinicaltrials.gov>  
- Accessed 09 Feb 2010

<sup>5</sup> NCT00935168 (CHEST). <http://clinicaltrials.gov>  
- Accessed 09 Feb 2010

## Fazit

Die kritische Beurteilung der verfügbaren Literatur verdeutlicht, dass hyperonkotische Kolloide (bis zum Vorliegen überzeugender Daten) nicht bei septischen Patienten eingesetzt werden sollten, da sie möglicherweise die Entstehung eines akuten Nierenversagens begünstigen können. Die verfügbare Evidenz zeigt, dass der Einsatz von 20%igem Humanalbumin nicht nur mit einer vermehrten Rate an Nierenversagen assoziiert ist, sondern ebenfalls mit einer erhöhten Letalität. Aufgrund physiko-chemischer Unterschiede zwischen den verschiedenen HES-Produkten ist ein Analogschluss von hyperonkotischen Produkten der 2. Generation (z.B. 10% HES 200/0,5) auf isoonkotische Präparate nicht zulässig. Darüber hinaus dürfen Daten für im Plasma akkumulierende Stärken (HES 450/0,7 >HES 200/0,62 >HES 200/0,5) nicht unkritisch auf Stärken der 3. Generation (HES 130/0,4) übertragen werden, die nicht mehr im Plasma akkumulieren und eine wesentlich höhere Gesamtkörperclearance aufweisen [49]. Da es sich bei allen Infusionslösungen um Medikamente mit erwünschten, aber auch potenziell unerwünschten Arzneimittelwirkungen handelt und das Dictum „primum non nocere“ unverändert gilt, sollten diese Lösungen korrekt, d.h. unter strenger Berücksichtigung der zugelassenen Maximaldosis und der (Kontra-) Indikationen eingesetzt werden. Da bis zum heutigen Zeitpunkt lediglich eine einzige Studie mit einer Drittgenerationsstärke (6% HES 130/0,4) in septischen Patienten publiziert worden ist, die im Vergleich zu Humanalbumin ein positives Signal hinsichtlich Oxygenierung und APACHE II-Scores gab, sollte von einer Negativkampagne gegen HES per se Abstand genommen werden. Eine pauschale Ablehnung von HES für den Bereich der Intensivmedizin erscheint zum gegenwärtigen Zeitpunkt auf dem Boden der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz nicht gerechtfertigt. Zudem sollten sich in Zukunft die Ziele der Infusionstherapie an geeigneten funktionellen Parametern orientieren, die in der peripheren und intensivmedizinischen Forschung ihre Zuverlässigkeit gezeigt haben.

## Literatur

1. Payen D, De Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008;12:R74.
2. Klein MB, Hayden D, Elson C, Nathens AB, Gamelli RL, et al. The association between fluid administration and outcome following major burn: a multicenter study. *Ann Surg* 2007;245:622-628.
3. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest* 2005;128:3098-108.
4. Van Aken H, Jacob M, Westphal M, Zwissler B. Infusionstherapie in der Anästhesiologie und Intensivmedizin: Gestern, heute und morgen. *Anästh Intensivmed* 2009;50:338-345.
5. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh 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.
6. SAFE Study Investigators. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007;357:874-884.
7. Bellomo R, Morimatsu H, Presneill J, French C, Cole L, et al. SAFE Study Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Effects of saline or albumin resuscitation on standard coagulation tests. *Crit Care Resusc* 2009;11:250-256.
8. Moran M; Kapsner C. Acute renal failure associated with elevated plasma oncotic pressure. *N Engl J Med* 1987;317:150-153.
9. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-139.
10. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001;357:911-916.
11. Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L; CRYCO Study Group. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med* 2008;34:2157-2168.
12. Hartog C, Reinhart K. Contra: Hydroxyethyl starch solutions are unsafe in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009;35:1337-1342.
13. Hartog C, Reinhart K. Modern starches are not safer than old ones. *Anesth Analg* 2009;109:1346.
14. Gallandat Huet RC, Siemons AW, Baus D, van Rooyen-Buitjen WT, Haagenaars JA, et al. A novel hydroxyethyl starch (Voluven) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2000;47:1207-1215.
15. Jungheinrich C, Sauermann W, Bepperling F, Vogt NH. Volume efficacy and reduced influence on measures of coagulation using hydroxyethyl starch 130/0,4 (6%) with an optimised in vivo molecular weight in orthopaedic surgery: a randomised, double-blind study. *Drugs R D* 2004;5:1-9.
16. Gandhi SD, Weiskopf RB, Jungheinrich C, Koorn R, Miller D, et al. Volume replacement therapy during major orthopedic surgery using Voluven (hydroxyethyl starch 130/0,4) or hetastarch. *Anesthesiology* 2007;106:1120-1127.
17. Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, et al. Hydroxyethyl starches. Different products - different effects. *Anesthesiology* 2009;111:187-202.
18. Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, Opitz J. Hydroxyethyl starch (HES) [130/0,4], a new HES specification: pharmacokinetics and safety after multiple infusions of 10% solution in healthy volunteers. *Drugs R D* 2003;4:149-157.
19. Leuschner J, Opitz J, Winkler A, Scharpf R, Bepperling F. Tissue Storage of (14)C-Labelled Hydroxyethyl Starch (HES) 130/0,4 and HES 200/0,5 after Repeated Intravenous Administration to Rats. *Drugs R D* 2003;4:331-338.
20. Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P. Voluven, a lower substituted novel Hydroxyethyl Starch (HES 130/0,4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0,5. *Anesth Analg* 2001;92:855-862.
21. Kozek-Langenecker SA, Jungheinrich C, Sauermann W, van der Linden P. The effects of hydroxyethyl starch 130/0,4 (6%) on blood loss and use of blood products in major surgery: A pooled analysis of randomized clinical trials. *Anesth Analg* 2008;107:382-390.
22. Kumle B, Boldt J, Piper S, Schmidt C, Suttnar S, Salopek S. The influence of different intravascular volume replacement regimens on renal function in the elderly. *Anesth Analg* 1999;89:1124-1130.
23. Boldt J, Ducke M, Kumle B, Papsdorf M, Zurmeyer EL. Influence of different volume replacement strategies on inflammation and endothelial activation in the elderly undergoing major abdominal surgery. *Intensive Care Med* 2004;30:416-422.
24. Boldt J, Schöllhorn T, Mayer J, Piper S, Suttnar S. The value of an albumin-based intravascular volume replacement strategy

- in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2006;103:191-199.
- 25. Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, Bepperling F, Baron JF.** The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%, 500ml) in mild-to-severe renal impairment. *Anesth Analg* 2002;95:544-551.
- 26. Standl T, Lochbuehler H, Galli C, Reich A, Dietrich G, Hagemann H.** HES 130/0.4 (Voluven®) or human albumin in children younger than 2 yr undergoing non-cardiac surgery. A prospective, randomized, open label, multicentre trial. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:437-445.
- 27. Hanart C, Khalife M, De Villé A, Otte F, De Hert S, Van der Linden P.** Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: Albumin versus hydroxyethyl starch 130/0.4. *Crit Care Med* 2009;37:696-701.
- 28. Lang K, Boldt J, Suttner S, Haisch G.** Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001;93:405-409.
- 29. Michard F, Teboul JL.** Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002;121:2000-2008.
- 30. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, et al.** Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;162:134-138.
- 31. Reuter DA, Goetz AE, Peter K.** Einschätzung der Volumenreagibilität beim beatmeten Patienten. *Anaesthesist* 2003;52:1005-1007,1010-1013.
- 32. Goepfert MS, Reuter DA, Akyol D, Lamm P, Kilger E, Goetz AE.** Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 2007;33:96-103.
- 33. Jacob M, Chappell D, Rehm M.** Clinical update: Perioperative fluid management. *Lancet* 2007;369:1984-1986.
- 34. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, et al.** Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.
- 35. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, et al.** Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
- 36. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M.** A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008;109:723-740.
- 37. Lacherade JC, Outin H, De Jonghe B.** Insulin and pentastarch for severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:2071-2072.
- 38. Bracco D, Schiricker T, Carvalho G.** Insulin and pentastarch for severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:2072.
- 39. Muller L, Jaber S, Lefrant JY.** Insulin and pentastarch for severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:2072-2073.
- 40. Van den Berghe G, Wilmer A, Bouillon R.** Insulin and pentastarch for severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:2073.
- 41. Ellger B, van den Heuvel I, Poelaert J.** Insulin and pentastarch for severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:2073-2074.
- 42. Sakr Y, Payen D, Reinhart K, Sipmann FS, Zavala E, et al.** Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2007;98:216-224.
- 43. Palumbo D, Servillo G, D'Amato L, Volpe ML, Capogrosso G, et al.** The effects of hydroxyethyl starch solution in critically ill patients. *Minerva Anestesiol* 2006;72:655-664.
- 44. Neff TA, Doelberg M, Jungheinrich C, Sauerland A, Spahn DR, Stocker R.** Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with severe head injury. *Anesth Analg* 2003;96:1453-1459.
- 45. Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, Taback SP.** Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: Effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20(1):CD007594.
- 46. Wiedermann CJ.** Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis. *BMC Emerg Med* 2008;8:1.
- 47. Zarychanski R, Turgeon AF, Fergusson DA, Cook, DJ, Hébert P, Bagshaw, SM et al.** Renal outcomes and mortality following hydroxyethyl starch resuscitation of critically ill patients: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Open Medicine* 2009; 3:E196-E209. <http://www.openmedicine.ca/article/view/291/276> - Accessed 09 Feb 2010.
- 48. Ertmer C, Koehler G, Rehberg S, Morelli A, Lange M, et al.** Renal effects of saline-based 10% pentastarch versus 6% tetra-starch infusion in ovine endotoxemic shock. *Anesthesiology* 2010,in press.
- 49. Jungheinrich C, Neff TA.** Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:681-699.

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hugo Van Aken, FRCA, FANZCA  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
und operative Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Straße 33  
48149 Münster, Deutschland  
Tel: 0251 83 47252  
Fax: 0251 83 88704  
E-Mail: hva@uni-muenster.de