

# Volumenersatz beim kritisch Kranken – Glaube und Evidenz 2010\*

## Fluid therapy in the critically ill patient – Beliefs and hard evidence in 2010

C. Hartog, M. Bauer und K. Reinhart

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Jena (Direktor: Prof. Dr. K. Reinhart)

► **Zusammenfassung:** Meta-Analysen und neuere Ergebnisse aus großen Studien zeigen, dass Kristalloide und Kolloide in der Volumentherapie des kritisch kranken Patienten gleichermaßen effektiv sind. Dagegen kann die Anwendung synthetischer Kolloide, d.h. Gelatine, Dextran oder Hydroxyäthylstärke (HES) bei diesem Patientengut zu Koagulopathie und Nierenversagen führen. Bei HES kommt noch die langfristige Speicherung im Gewebe hinzu, die sich bei gefährdeten Patienten ungünstig auf Morbidität und Sterblichkeit auswirken kann. Diese unerwünschten Kolloidwirkungen sind dosisabhängig und werden erst nach einer gewissen Latenz erkennbar. Ein neueres HES 130/0,4 soll mit weniger Nebenwirkungen verbunden sein als ältere HES-Produkte, jedoch gibt es bei schwer kranken Patienten dazu noch keine aussagekräftigen Daten. Bisherige Hinweise sprechen eher für ein vergleichbares Risikoprofil.

Die Annahme, dass mindestens die 3-4fache Volumenmenge einer kristalloiden gegenüber einer kolloidalen Lösung für vergleichbare Volumenwirksamkeit benötigt wird, ist nicht länger haltbar. Bei kritisch Kranken führt bereits die ein- bis maximal zweifache Volumenmenge an Kristalloiden zum Erreichen vergleichbarer hämodynamischer Zielwerte. Damit entfällt ein wesentliches Argument zur angenommenen Überlegenheit der Kolloide.

Nach der derzeitigen Datenlage können Kristalloide und Humanalbumin als weitgehend sicher gelten. Bei Schädelhirnverletzten ist jedoch Humanalbumin mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Es gibt bisher keine Outcome-bezogenen Daten dafür, dass balancierte kristalloide Lösungen oder balancierte HES-Lösungen weniger klinisch relevante Nebenwirkungen aufweisen als Kochsalz-bezogene Produkte.

Da mit der Anwendung künstlicher Kolloide keine nachweisbare Verbesserung des klinischen Outcome verbunden ist, dagegen aber zunehmend unerwünschte Nebenwirkungen beobachtet werden, stellt sich die Frage, ob der Einsatz von künstlichen Kolloiden bei kritisch kranken Patienten noch empfohlen werden kann. Eine Neubewertung der Indikationsstellung und maximal zulässigen kumulativen Dosierung, die die Daten zur Sicherheit aus klinischen Studien mit ausreichender Beobachtungsdauer berücksichtigt, ist dringend angezeigt.

► **Schlüsselwörter:** Kristalloide – Kolloide – Risikoprofil – Volumentherapie – Intensivmedizin.

► **Summary:** Meta-analyses and recent large-scale studies have shown that resuscitation of critically ill patients with either crystalloids or colloids is equally effective. However, such synthetic colloids as gelatines, dextrans or hydroxyethyl starch (HES) are associated with inherent risks. These include impairment of coagulation, renal failure and, in the case of HES, uptake into tissue with long-term adverse effects on morbidity and mortality in susceptible patients. Adverse effects of colloids are dose-related and become evident only after a certain latency period. It has been suggested that a new HES 130/0.4 has fewer adverse effects than older products; however, no data are yet available for critically ill patients, and current evidence would seem to indicate a comparable risk profile.

The assumption that the volume of crystalloid needs to be at least three to four times that of colloid to achieve comparable volume effects is no longer tenable. In critically ill patients less than twice the crystalloid fluid volume achieved adequate resuscitation with comparable outcomes. This fact considerably undermines the notion that colloid is superior to crystalloid. Current best evidence shows that crystalloid solutions and albumin can be considered generally safe. In patients with brain injury, however, albumin is associated with increased mortality. To date there are no data from outcome-related clinical trials showing that balanced crystalloid or balanced HES solutions have fewer clinically relevant adverse effects than saline-based products.

Since the use of synthetic colloids in volume therapy does not result in improved clinical outcomes, and adverse effects are increasingly being reported, their administration to critically ill patients should be questioned. A reconsideration of their indication and cumulative dose limitation based on data from clinical studies of adequate duration is urgently needed.

► **Keywords:** Crystalloid Solutions – Colloid Solutions – Risk – Fluid Therapy – Critical Care.

\* Rechte vorbehalten

## ► Einführung

Die über ein halbes Jahrhundert währende Debatte zur Effektivität und Sicherheit von kristalloiden im Vergleich zu kolloidalen Volumenersatzlösungen wurde durch die VISEP-Studie und drei aktuelle Meta-Analysen, die die renalen Nebenwirkungen von HES zum Gegenstand haben, neu belebt. Die Autoren der Cochrane-Studiengruppe, die in höchstem Maße den Prinzipien der Evidenz-basierten Medizin verpflichtet sind, kommen 2009 in der jüngsten Analyse zu dem Thema „Kristalloide versus Kolloide“ zu dem Schluss: „Es gibt basierend auf randomisierten klinischen Studien keine Evidenz, dass Volumentherapie mit Kolloiden im Vergleich zu Kristalloiden bei Patienten mit Trauma, Verbrennungen oder nach Operationen das Mortalitätsrisiko verringert. Da Kolloide nicht mit einem verbesserten Überleben assoziiert sind, und da sie teurer sind als Kristalloide, ist es schwer, ihren fortlaufenden Gebrauch bei diesen Patienten außerhalb von klinischen Studien zu rechtfertigen.“ (Übers. durch die Verf.) [1].

Die fehlende Überlegenheit von kolloidalen Lösungen einerseits und die signifikant erhöhte Inzidenz von Nierenversagen unter Hydroxyäthylstärke (HES) bei Intensiv- und Sepsispatienten andererseits machen es nötig, die vielerorts gepflegte Praxis kritisch zu hinterfragen, HES als Hauptpfeiler des Volumenersatzes einzusetzen, selbst wenn HES in Form der sog. „Drittgenerationstärke“ HES 130/0,4 angewendet wird.

6% HES 130/0,4 ist in Deutschland und in vielen anderen Ländern auf der Intensivstation die am häufigsten verwendete kolloidale Volumenersatzlösung geworden, obwohl Nebenwirkungen älterer HES-Lösungen in randomisierten Studien [2,3] und Meta-Analysen [4-6] zu Tage getreten sind. Ein wesentliches Argument, das in der Vergangenheit und auch aktuell für die weitere Nutzung von HES ins Feld geführt wird, ist die Aussage, dass „HES (ist) nicht gleich HES“ ist und „moderne HES-Lösungen der dritten Generation die Kolloide mit dem besten Risiko/Nutzen-Profil (sind)“ [7,8]. In einem kürzlich erschienenen Editorial in dieser Zeitschrift [9] wird ein „Stufenkonzept“ der Volumentherapie vorgeschlagen, in dem „isoonkotische, balancierte Hydroxyäthylstärke (HES)-Präparate der dritten Generation“ einen zentralen Platz haben. Die Verfasser dieses Editorials beklagen zu Recht, dass es „vor dem Hintergrund des unaufhaltsamen Siegeszugs der Evidenz-basierten Medizin ... kaum noch vorstellbar (ist), dass die Infusionstherapie im Jahr 2009 immer noch von persönlichen Präferenzen des behandelnden Intensivmediziners abhängt.“ Gleichzeitig weisen sie auf die mangelhafte Datenlage hin und schreiben: „Wer nach der Evidenz der hier vor-

gestellten verlustorientierten Infusionsstrategie fragt und damit Outcome-bezogene Daten meint, der muss leider enttäuscht werden“ [9].

Die Sinnhaftigkeit des Einsatzes von HES auf der Intensivstation gründet sich auf die folgende Argumentationskette:

1. Kolloide sind Kristalloiden überlegen.
2. HES ist das beste synthetische Kolloid.
3. HES 130/0,4 hat das beste Nutzen/Risiko-Profil unter den HES-Lösungen.
4. HES ist ebenso effektiv und sicher wie Humanalbumin, aber billiger.

Die folgende Übersicht wird deshalb kritisch auf den Evidenzgrad dieser Argumente eingehen und auch zu sog. „balancierten“ Lösungen Stellung nehmen.

## Volumenwirksamkeit

Argument: Kolloide sind Kristalloiden überlegen

Begründung: Kolloide sind effektivere Plasmaexpander. Sie haben gegenüber Kristalloiden den 3-4fachen Volumeneffekt und führen deshalb zu einer rascheren hämodynamischen Stabilisierung bzw. Schocktherapie. Ihr Einsatz führt deshalb auch zu einer verringerten positiven Flüssigkeitsbilanz und weniger Ödembildung.

Evidenz: Bei kritisch Kranken unterscheiden sich kolloidale Volumenersatzlösungen von kristalloiden Lösungen nicht in ihrer Auswirkung auf die Mortalität oder die Morbidität und allenfalls graduell hinsichtlich ihrer hämodynamischen Effekte. Neuere Studien zeigen, dass vergleichbare hämodynamische Zielwerte ohne wesentlichen Zeitunterschied mit Kristalloidmengen erzielt werden, die lediglich das 1,0–1,6fache der Kolloidmengen betragen. Randomisierte klinische Studien zeigen, dass der Volumenersatz mit kristalloiden Lösungen ähnlich auf den pulmonalen Gasaustausch wirkt wie Kolloide.

Hämodynamik:

Rasche und zielorientierte Flüssigkeitsgabe hat bei Patienten mit septischem Schock zu einer nahezu 15%igen Senkung der Mortalität geführt [10]. Obwohl die Volumentherapie in dieser Studie auf Kristalloiden basierte, bleibt offen, ob im septischen oder Volumenmangelschock Kristalloide oder Kolloide, d.h. Humanalbumin sowie die synthetischen Plasmaexpander HES, Gelatine und Dextran, überlegen sind.

Fast alle bisherigen klinischen Studien, die Kristalloide und Kolloide bei kritisch Kranken einem direkten Vergleich unterzogen, waren lediglich auf Untersuchungen von hämodynamischen Endpunkten angelegt und auch mit einer Größenordnung von 20-40 unter- ►

► suchten Patienten zu klein, um Outcome-Daten zu erheben. Über Jahre hinweg kamen Meta-Analysen, die auf diesen Studien basierten, immer wieder zu dem Ergebnis, dass Kristalloide und synthetische Kolloide in der Volumentherapie gleichermaßen effektiv sind [1,11,12]. Für Albumin gab es widersprüchliche Bewertungen hinsichtlich einer Beeinflussung der Sterblichkeit [13,14]. Erst in jüngerer Zeit wurden größere prospektive und teilweise geblindete randomisierte Studien bei kritisch kranken Erwachsenen und Kindern durchgeführt, die bestätigen, dass die Volumentherapie mit Albumin bzw. künstlichen Kolloiden gegenüber Kristalloiden keinen Überlebensvorteil oder verbessertes Outcome bietet [3,15-17].

Kolloide erhöhen im Vergleich zu Kristalloiden unmittelbar nach ihrer Anwendung den kolloidosmotischen Druck. Bei Patienten mit kapillärem Leck führten synthetische Kolloide und Albumin zu einem etwas höheren Herzzeitvolumen, während die Steigerung von ZVD und PCWP unter Kristalloid vergleichbar war [18]. Auch bei septischen Patienten, deren zentralvenöser Druck (ZVD), zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO<sub>2</sub>) oder mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) unter dem Zielwert lagen und die zielgerichtet entweder 10% HES 200/0,5 oder Ringerlaktat erhielten, normalisierten sich ScvO<sub>2</sub> und MAP in beiden Gruppen gleich schnell. Lediglich der ZVD ließ sich mit der hyperonkotischen Lösung schneller normalisieren [3].

Ob die Erhöhung des kolloid-osmotischen Drucks im Gefäßsystem für das Überleben kritisch Kranker eine Rolle spielt, ist bislang unklar. Kolloid-Befürworter gehen davon aus, dass Kolloide im Gefäß verbleiben und dadurch einen Flüssigkeitsaustritt ins Gewebe verringern, während Kristalloid-Befürworter annehmen, dass Kolloide ins Interstitium übertreten und dadurch ein Ödem verstärken können [19].

Bei Kindern mit Dengue-Schock-Syndrom, bei denen die synthetischen Kolloide Dextran 70 und HES 200/0,5 mit Ringerlaktat verglichen wurden, führten die Kolloide initial in den ersten 2 Stunden zu einer etwas rascheren kardiovaskulären Stabilisierung und größeren Verringerung des Hämatokritwertes (25 %, 22 % für Dextran, HES) als Ringerlaktat (9 %; P<0.001). Anschließend jedoch stieg der Hämatokrit in den Kolloidgruppen überdurchschnittlich stark an (5 % Anstieg unter Dextran oder HES, 0 % unter Ringerlaktat; P<0.001) [16]. Die Autoren erklären dies mit der erhöhten kapillaren Durchlässigkeit im Schock. Insgesamt war die Zeit, die bis zur endgültigen kardiovaskulären Stabilisierung benötigt wurde, in allen drei Gruppen vergleichbar. Auch experimentell zeigte sich, dass HES und andere kolloidale Lösungen unter Bedingungen eines „capillary leak“-Syndromes den Intravasalraum schnell verlassen [20].

Diese Beobachtungen stützen die Annahme, dass Kolloide zunächst eine Erhöhung des kolloid-osmotischen Drucks im Gefäß bewirken, danach jedoch rasch ins Gewebe austreten und Flüssigkeit mitnehmen. Für das Überleben scheint dieser vorübergehende Effekt kein wesentlicher Vorteil zu sein.

### Volumenverhältnis Kristalloid/Kolloid

Gemäß dem tradierten Lehrbuchwissen sind zum Erreichen vergleichbarer hämodynamischer Effekte die benötigten kristalloiden Volumina etwa drei- bis viermal größer als die kolloidalen. Neuere Ergebnisse sprechen jedoch dafür, dass dieses Paradigma im Falle der Kapillardurchlässigkeit korrigiert werden muss. Klinische Studien zeigen, dass Kristalloide bei kritisch Kranken in einer Menge gegeben werden müssen, die nur das 1,0 bis 1,6fache Volumen der kolloidalen Vergleichslösungen beträgt, um eine vergleichbare Volumenwirksamkeit zu erzielen (Abb. 1). Um eine jeweils vergleichbare hämodynamische Stabilisierung zu erzielen, wurde in der verblindeten SAFE-Studie mit insgesamt fast 7.000 Intensivpatienten am ersten Tag das 1,3fache und über die ersten 4 Tage das 1,4fache einer 0,9% Kochsalzlösung gegenüber 4% Humanalbumin gebraucht [15], bei 537 septischen Patienten in den ersten vier Tagen das 1,4fache Volumen an Ringerlaktat gegenüber 10% HES 200/0,5 [3], bei 60 Kindern im septischem Schock das 1,6fache Volumen an 3,5% Gelatine im Vergleich zu 0,9% NaCl [17] und im Dengue-Schock-Syndrom war mit gleichen Volumina (15 ml/kg) von HES 200, Dextran 70 oder Ringerlaktat die endgültige kardiovaskuläre Stabilisierung bei 383 Kindern in gleicher Zeit zu erzielen [16]. ►

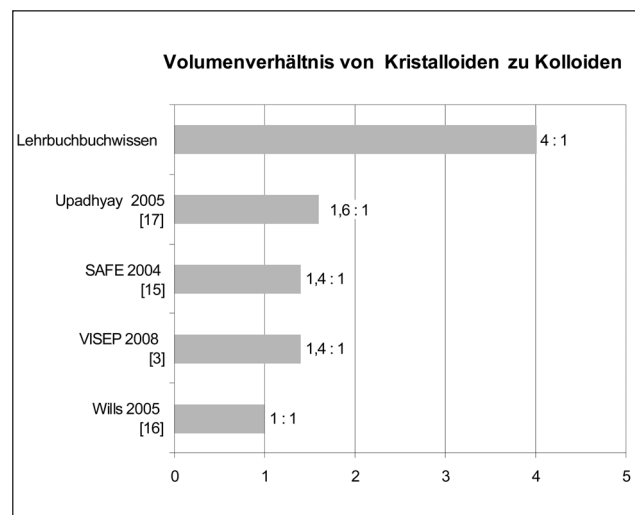


Abb. 1: Vergleich der benötigten Volumina an Kristalloiden oder Kolloiden zur Erzielung vergleichbarer hämodynamischer Zielparameter bei kritisch kranken Patienten.

► Eine neuere experimentelle Arbeit am Schweine-modell der unkontrollierten Leberblutung zeigt, dass im hämorrhagischen Schock HES 130/0,4 sogar mit einem größeren Volumen (1518 ml) als Ringerlaktat (RL, 1136 ml) verabreicht wurde und dennoch nur RL zu einer ausreichend langen kardiovaskulären Stabilisierung führte, was daran lag, dass es unter HES zu unstillbaren Blutungen kam [21].

Neuere Studien belegen zudem, dass die Gabe von kristalloiden im Vergleich zu kolloidalen Lösungen bei Patienten mit Kapillarleck (ALI bzw. Sepsis) nicht, wie häufig befürchtet, zu Unterschieden im Hinblick auf Lungenwasser bzw. pulmonalen SOFA-Score führt [3,22,23]. Interessanterweise war die Flüssigkeitsbilanz in der VISEP-Studie in der Kristalloidgruppe nur am ersten Studientag um ca. 1,5 l größer als in der Kolloidgruppe und im weiteren Verlauf waren die beiden Gruppen identisch [3].

## Sicherheitsaspekte

Argument: HES ist das beste synthetische Kolloid, und HES 130/0,4 hat das beste Nutzen/Risiko-Profil unter den HES-Lösungen.

Begründung: Unter den synthetischen Kolloiden wird HES nicht nur der vergleichbar größte Volumeneffekt und die größte Sicherheit, sondern auch ein besonders günstiger Einfluß auf die Mikrozirkulation, Rheologie und die Sekretion von Inflammationsmediatoren zugeschrieben. Die Drittgenerationsstärke HES 130/0,4 hat keine wesentlichen Nebenwirkungen auf Gerinnung und Nierenfunktion mehr.

Evidenz: Weder für den Nachweis von mehr Effektivität/Nutzen gegenüber anderen synthetischen Kolloiden noch für eine erhöhte Sicherheit von HES-Lösungen der „dritten Generation“ gibt es bisher ausreichend Daten. Klinische Studien, die zur Sicherheit von HES 130/0,4 herangezogen werden, haben erhebliche methodische Mängel.

Seit Jahrzehnten sind Gerinnungshemmung, Gewebsspeicherung und anaphylaktoide Reaktionen als prinzipielle Nebenwirkungen aller synthetischen Kolloide bekannt, sie waren in ihrer klinischen Relevanz jedoch umstritten. Mittlerweile muss als erwiesen gelten, dass „ältere“ HES-Lösungen bei kritisch Kranken zu Nierenversagen und Gerinnungsstörungen führen können. Auch Dextrane und Gelatine können nierenschädlich und gerinnungshemmend wirken. Der Mechanismus des Nierenversagens bei kritisch Kranken ist unklar, möglicherweise besteht aufgrund des kapillären Lecks ein erhöhtes Risiko für renale Nebenwirkungen.

Vergleich der Sterblichkeit nach Gabe synthetischer Kolloide

2008 erschien eine Cochrane Meta-Analyse zum Vergleich unterschiedlicher Kolloidlösungen als Volumenersatz auf die Sterblichkeit. Aufgrund der wenigen vorhandenen Studien mit ausreichender Qualität konnte nur ein Vergleich zwischen HES und Gelatine gezogen werden, der ein relatives Risiko von 1,00 (95 % KI 0,8-1,25) und somit keinen Unterschied ergab [24].

Mängel bisheriger klinischer Studien zur Sicherheit von HES 130/0,4

Die Wirkung von HES 130/0,4 auf die Nierenfunktion wurde bislang nur im perioperativen Bereich in kleineren Studien und mit niedrigen Dosierungen untersucht. Die jüngste Cochrane Meta-Analyse vom Januar 2010 zum Nierenversagen bei kritisch Kranken nach Gabe von HES untersuchte auch, ob es Unterschiede zwischen der Verwendung von niedrig molekularem HES 130/0,4 im Vergleich zu höher molekularen HES-Lösungen gab. Die Autoren erfragten dazu teilweise auch nicht-veröffentlichte Kreatininwerte von den Studienverantwortlichen. Die Analyse von 7 randomisierten Studien ergab keinen Unterschied der RIFLE-Kriterien bzw. Kreatininwerte. Alle Studien stammen aus dem perioperativen Bereich und hatten nur geringe Patientenzahlen. Die Autoren schlussfolgern: „Es gibt nicht genügend klinische Daten für die Annahme, dass die gegenüber älteren HES-Produkten verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften von 6% HES 130/0,4 zu einem verbesserten renalen Outcome führen.“ (Übers. durch die Verf.) [6].

Auch in der o.g. Meta-Analyse der kanadischen Studiengruppe heisst es dazu: „...bislang fehlen publizierte Daten aus großen, randomisierten kontrollierten Studien bei kritisch Kranken mit ausreichender methodischer Qualität, um die Effektivität oder die Sicherheit dieses Präparats nachzuweisen....Bis die Ergebnisse aus solchen Studien vorliegen, empfehlen wir, Stärkelösungen in der akuten Volumentherapie kritisch Kranker, insbesondere bei schwerer Sepsis oder septischem Schock, nicht einzusetzen.“ (Übers. durch die Verf.) [4].

Die Nebenwirkungen von HES, die besonders bei kritisch Kranken in den letzten Jahren aufgefallen sind, betreffen nicht nur Nierenfunktionsstörungen mit einer erhöhten Inzidenz von Nierenversagen und Nierenersatztherapie [2,3,25], sondern auch Blutungen [26,27], die bereits zu Einschränkungen oder Rücknahme der Marktzulassung in Frankreich und USA geführt haben [28], und Gewebsspeicherung mit der Symptomatik eines hartnäckigen Pruritus aufgrund von Speiche-

► rung in kutanen Nervenfasern [29] bis zur Entwicklung einer lysosomalen Speicherkrankheit oder „foamy macrophage syndrome“ [30,31]. Diese Effekte können erst nach einer längeren Beobachtungsdauer zu Tage treten. In der einzigen größeren randomisierten Studie über HES bei kritisch Kranken, die nach 90 Tagen ein Follow-up erhob, fand sich ein Trend zur erhöhten Sterblichkeit nach HES (41,0 % vs. 33,9 %,  $P = 0,09$ ) [3].

Dem gegenüber steht die Vermutung, dass diese Nebenwirkungen nur für ältere Lösungen und höhere Dosierungen gelten. Jedoch können die bisher vorgelegten Studien die Zweifel an der Sicherheit neuerer HES-Lösungen nicht ausräumen.

Beispiel dafür sind die klinischen Studien, die vom Hersteller für die Zulassung von Voluven (HES 130/0,4) in den USA bei der FDA eingereicht wurden. Das Zulassungsdokument ist öffentlich einsehbar [32]. Grundlage waren 21 klinische Studien, die lediglich die Nicht-Unterlegenheit von HES 130/0,4 gegenüber anderen Volumenersatzlösungen bei Patienten mit geringem Risiko oder bei Freiwilligen untersuchten. Patienten mit kardialen, renalen oder Lebererkrankungen, Diabetes, schweren Infektionen oder Gerinnungsstörungen waren ausgeschlossen. Die mittlere Studiendauer betrug 2 Tage, die mittlere kumulative Dosis betrug 41,9 ml/kg KG und lag damit unter einer empfohlenen Tageshöchstdosis für HES 130/0,4 (50 ml/kg). Vergleichslösungen waren andere synthetische Kolloide, entweder „ältere“ HES-Präparate oder Gelatinelösungen und nur in geringem Maße Humanalbumin oder Kristalloide [32]. Es sei daran erinnert, dass das synthetische Kolloid Gelatine ebenfalls nierschädlich wirken kann [33] und z.B. im Vergleich zu HES 200/0,6 bei Patienten mit Aortenaneurysmachirurgie [34] zu einer vergleichbaren Einschränkung der Nierenfunktion geführt hat.

Diese Einschränkungen gelten auch für weitere, in den letzten Jahren publizierte Studien bei chirurgischen Patienten, die auf klinisch wenig aussagekräftige Surrogatparameter wie Basenüberschuss, IL-6-Sekretion oder Volumeneffekte ausgelegt waren und meist ungeeignete Vergleichslösungen und geringe kumulative Dosen mit durchschnittlich weniger als 50 ml/kg verwendeten [35-40]. Die Beobachtungsdauer betrug 24-48 Stunden, lediglich in zwei Studien wurde die Nierenfunktion nach 60 Tagen erfragt [36,37]. Auch von drei größeren und auf den Nachweis von Blutungs- oder Drainageverlusten bei chirurgischen Patienten angelegten Studien [41-43] sind zwei leider wenig aussagefähig, da sie HES 130/0,4 mit Gelatine vergleichen, dessen Gabe ebenfalls ein erhöhtes Blutungsrisiko bedingen kann (s.u.).

Ein Vergleich gepoolter Originaldaten zeigte kürzlich, dass Blutverluste in chirurgischen Studien nach HES

130/0,4 geringfügig, aber statistisch signifikant geringer waren als nach HES 200/0,5. Jedoch waren die zugrunde gelegten Studien mit einer Ausnahme explorativ oder lediglich auf unmittelbare Volumeneffekte fokussiert. Die einzige größere kardiochirurgische Studie, die auf den Vergleich der Blutverluste über die Thoraxdrainage ausgerichtet war [44], zeigte jedoch vergleichbare Blutverluste, wodurch sich auch in der gepoolten Analyse bei kardiochirurgischen Patienten kein signifikanter Unterschied der Blutverluste nach HES 130/0,4 oder HES 200/0,5 ergab [45].

Auch eine europäische multizentrische Beobachtungsstudie kann nicht als Beweis für die Sicherheit von HES dienen, obwohl die Autoren darin schlussfolgern, dass HES nicht mit vermehrter Nierenersatztherapie assoziiert ist [46]. Es wurde nicht nach verschiedenen HES-Präparaten differenziert, und die kumulative HES-Dosis betrug über 14 Tage weniger als 15 ml/kg [46].

Für den Nachweis, dass HES 130/0,4 unbedenklich ist, sind Studien mit ausreichend hoher Dosierung und Studiendauer zum Erkennen der Langzeitfolgen erforderlich, die eine große Zahl von intensivmedizinischen Patienten mit erhöhtem Risiko einschließen, d.h. septische Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, wie dies auch von der FDA im Sinne einer Post-Zulassungsverpflichtung für Voluven (HES 130/0,4) gefordert wird. Deshalb darf man gespannt sein auf die Ergebnisse zweier größerer Multicenterstudien, die gerade angelaufen sind: die CHEST-Studie der australisch-neuseeländischen Studiengruppe ANZICS zum Vergleich von HES 130/0,4 mit 0,9% NaCl bei ca. 7.000 intensivmedizinischen Patienten (clinical trials.gov NCT00935168) und eine Studie der Scandinavian Critical Care Trials Group zum Vergleich von HES 130/0,4 mit Ringerlaktat bei 800 Patienten mit schwerer Sepsis (clinical trials.gov NCT00962156).

Hinweise aus nicht-randomisierten oder experimentellen Studien über die Sicherheit von HES 130/0,4

### Nierenfunktion

Die Mechanismen, die zur kolloid-induzierten Nierenfunktionsstörung führen, sind nicht geklärt. Man vermutet neben einem Hyperviskositätssyndrom durch hyperonkotischen Urin auch die zelluläre Schädigung durch pinozytische Aufnahme der Makromoleküle in die proximalen Tubuluszellen („osmotische Nephrosen“) [47].

Nach Umstellung des Standardkolloids von HES 6% 130/0,4 auf 4% Gelatine war die Inzidenz von Nierenversagen bei 205 Patienten mit schwerer Sepsis vergleichbar (43,2 % bzw. 40,2 %), sie stieg jedoch an ►

► mit steigender kumulativer Dosierung sowohl von HES wie auch von Gelatine (51,4 % bzw. 50,9 %). Kumulativ erhielten die Patienten während des im Median 13-tägigen Aufenthaltes auf der Intensivstation 56,3 ml/kg HES (also lediglich etwa eine Tageshöchstdosis) und 50,4 ml/kg Gelatine [48].

Über zwei Jahre persistierendes Nierenversagen mit osmotischer Nephrose und interstitiellen Schaumzellen wurde bei einem zuvor nierengesunden Patienten beobachtet, der wegen eines septischen Schocks innerhalb von fünf Tagen Volumentherapie mit HES 130/0,4 in einer kumulativen Dosis von lediglich 81 ml/kg erhalten hatte [49].

Bei transplantierten Nieren wurde beobachtet, dass der Beginn der Transplantatfunktion in vergleichbarem Ausmaß verzögert war, wenn die Spender Volumentherapie mit HES 130/0,4 oder mit HES 200/0,62 erhielten [50], das bei septischen Patienten als nephrotoxisch bekannt geworden ist [2]. In der isoliert perfundierten Schweineniere führte HES 130/0,4 ebenso wie HES 200/0,5 im Vergleich mit Kristalloiden zu einer stark eingeschränkten Diurese und Natriumexkretion [51]. Auch im Rattenmodell der abdominalen Sepsis führten HES 130/0,4 und 4% Gelatine, nicht jedoch Kristalloide, zu Nierenversagen mit signifikanten morphologischen Veränderungen [52].

In diesem Zusammenhang ist es interessant, dass in Deutschland in einem jüngst veröffentlichten internationalen Register zum Management von Patienten mit schwerer Sepsis [53] die mit 33,4 % höchste Rate an Nierenersatztherapie gemessen wurde, während in den sieben nicht-europäischen Vergleichsländern die Rate an Nierenersatztherapie zwischen 11,7 % und 25,9 % rangierte. Hinsichtlich der Sterblichkeit lag Deutschland mit 36,3 % unter dem Durchschnitt der Sterblichkeit des Gesamtkollektivs mit 39,2 %. Die Art des Volumenersatzes wurde in den einzelnen Ländern in diesem Register nicht erfasst. Aber aus zahlreichen Erhebungen ist bekannt, dass HES in Deutschland das am häufigsten verwendete Volumenersatzmittel ist, während in den nicht-europäischen Vergleichsländern dieses Registers (Nord- und Südamerika sowie Asien) der Einsatz von Kristalloiden und Humanalbumin häufiger ist und HES dagegen weniger häufig eingesetzt wird [54].

Auch in der repräsentativen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerkes SepNet fand sich mit 41,4 % eine im internationalen Vergleich extrem hohe Inzidenz von akutem Nierenversagen auf den Intensivstationen [55].

### **Koagulopathie und Thrombozytenaktivierung**

HES und andere synthetische Kolloide können zu einem sekundären von-Willebrand-Syndrom mit verlängerten Blutungszeiten [56] und zu einer reduzierten Thrombozytenzahl [3] führen. Nach Volumenthe-

rapie mit HES 130/0,4 und HES 200/0,5 wurden in zwei Studien mit 120 bzw. 20 kardiochirurgischen Patienten vergleichbare Blutverluste gefunden [44,57]. Die Ex-vivo-Gerinnselbildung und -festigkeit war in randomisierten kontrollierten Studien bei 45 herzchirurgischen Patienten im Vergleich zu Humanalbumin [58] und ebenso bei 80 chirurgischen Patienten im Vergleich zu 0,9% NaCl [59] unter HES 130/0,4 wie unter HES 200/0,5 gleichermaßen deutlich beeinträchtigt.

Nach Gabe von HES 130/0,4 wurde eine stärker beeinträchtigte Gerinnselbildung und -festigkeit und geringere Thrombozytenzahl als nach balanciertem hochmolekularem HES 450/0,7 in der anhepatischen Phase der Lebertransplantation in einer Studie mit 74 Patienten beobachtet [60]. Die Thrombozytenfunktion war nach Gabe von 10 ml/kg HES 130/0,4 und HES 200/0,5 stärker beeinträchtigt als nach Ringerlaktat, auch wenn es graduelle Unterschiede zwischen den HES-Lösungen gab [61]. Verglichen mit 0,9% NaCl verringerte HES 130/0,4 ex vivo die Festigkeit des Blutgerinnsels und erhöhte die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten- und -Monozyten-Konjugaten als Ausdruck einer gesteigerten pro-inflammatorischen Thrombozytenaktivität [62].

Im Schweinemodell der unkontrollierten Leberblutung führte die Gabe von 1,5 L HES 130/0,4 dazu, dass 4 von 7 Schweinen verbluteten, während nach Gabe von 1,1 L Ringerlaktat die Blutung bei 6 von 7 Schweinen sistierte [21].

### **Gewebsspeicherung**

Dosisabhängige Gewebsspeicherung ist ein Kennzeichen aller synthetischen Kolloide und Teil des regulären Abbauwegs. Größere Moleküle werden ins RES und teilweise auch in Gewebszellen aufgenommen und dort durch lysosomale Enzyme abgebaut. Die intrazelluläre Spaltung durch saure Hydrolasen im Gewebe hat für den Abbau von HES größere Bedeutung als die intravasale Spaltung durch das Enzym  $\alpha$ -Amylase, weil die Amylaseaktivität im intravasalen Raum nicht ausreichend ist. Bei Gesunden wird die ins Gewebe aufgenommene Menge als „Erfassungsdefizit“ definiert, da dieses HES weder im Kreislauf noch im Urin nachzuweisen ist; es beträgt bei Gelatine 25-30 %, bei Dextran um 50 % und bei HES 35-60 % [63]. Wie hoch jedoch das Erfassungsdefizit für HES 130/0,4 ist, wurde bisher nicht untersucht. Man weiß jedoch, dass HES 130/0,4 ebenfalls gespeichert wird und Pruritus verursacht. Bei autologen Blutspendern trat Pruritus nach HES 130/0,4 sogar häufiger auf als nach HES 200/0,5 [64].

Bei Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung nimmt der Anteil, der im Gewebe gespeichert wird, zu. Bei teil- oder totalnephrektomierten Ratten war die ►

► Serumelimination von HES kaum oder nur gering verzögert, während die Speicherung von HES in den Organen mit abnehmender Nierenfunktion deutlich zunahm [63]. Dies lässt erwarten, dass kritisch Kranke mit kapillärem Leck und eingeschränkter Nierenfunktion vermehrt HES-Moleküle einlagern. In der Tat zeigte die Obduktion von 12 Patienten mit akutem Lungenversagen, die im Multiorganversagen gestorben waren, HES-Infiltrate in Niere, Leber, Lunge, Milz, Pankreas, Lymphgewebe und intestinaler Mukosa, wobei die Nieren konstant die höchste Konzentration an gespeichertem HES enthielten (bis zu 26,4 mg/g). Diese Patienten hatten im Mittel eine kumulative Dosis von 134,6 ml/kg HES 200/0,5 über  $41 \pm 22$  Tage erhalten [65]. Nach kumulativen HES-Dosen von 250 bis 400 ml/kg aufgrund von Plasmapherese oder Intensivbehandlung wurden ausgeprägte Gewebsinfiltrate mit Schaumzellen und schwerem Gewichtsverlust, Organomegalie, Aszites, Myelofibrose und Polyneuropathie [66] bzw. Thrombozytopenie und Leberversagen [31] beobachtet. Radioaktiv markiertes HES 130/0,4 wurde bei der Ratte in geringerem Maß gespeichert als HES 200/0,5, jedoch war die Niere in gleichem Ausmaße betroffen [67].

### Übersterblichkeit durch HES in höherer Dosierung?

Die o.g. Speicherphänomene, die durch höhere kumulative Dosen und bei eingeschränkter Nierenfunktion zusätzlich verstärkt werden, sind der wahrscheinliche Grund dafür, dass bei septischen Patienten nach HES im Vergleich zu Kristalloid ein Trend zur erhöhten 90-Tage-Sterblichkeit beobachtet wurde. Diese 90-Tage-Sterblichkeit war dosisabhängig; sie betrug 30,9 % bei einer kumulativen HES-Dosis von 48,3 ml/kg und 57,9 % bei einer kumulativen HES-Dosis von 136,0 ml/kg [3]. In Anbetracht der langfristigen Speicherung von HES bei Risikopatienten ist mit großer Wahrscheinlichkeit die höhere Gesamtdosis und weniger die in der Hochdosisgruppe gelegentliche Überschreitung der vorgesehenen Tageshöchstdosis für die erhöhte Sterblichkeit verantwortlich.

Es sei hier daran erinnert, dass es zwar Tageshöchstdosen, aber keine Begrenzung der kumulativen Dosis seitens der Hersteller oder der Zulassungsbehörden gibt. Eine Ausnahme stellt die Regelung in Frankreich dar. Dort gibt es eine kumulative Dosisbegrenzung für HES 200/0,6 (4 Tage bzw. 80 ml/kg), nachdem schwere Blutungskomplikationen beobachtet wurden [68].

Ein Trend zur erhöhten Sterblichkeit bei Patienten mit schwerer Sepsis nach HES gegenüber Vergleichslösungen (Kristalloide, Albumin, Dextran oder Gelatine)

wurde auch in zwei kürzlich erschienen Meta-Analysen beobachtet [4,5]. Hingegen war das Risiko für Krankenhaussterblichkeit bei ca. 20.000 herzchirurgischen Patienten anhand einer Analyse von Entlassungsdaten nach Gabe von Albumin im Vergleich zu synthetischen Kolloiden wie HES oder Dextran verringert [OR 0.80; 95 % KI, 0.67-0,96] [69]. Bei Patienten mit Subarachnoidalblutung fand sich beim Vergleich prospektiv gesammelter Daten ein ungünstigeres neurologisches Langzeitergebnis für diejenigen, die synthetische Kolloide (4% Gelatine oder HES 200/0,5) anstatt Kristalloide erhalten hatten. Das Risiko für ein ungünstiges Langzeitergebnis korrelierte linear mit der Kolloiddosis und nahm umgekehrt linear mit der Kristalloiddosis ab [70].

Deshalb wird vor dem Einsatz von HES bei kritisch Kranken gewarnt bzw. wird dieser kontrovers diskutiert [7,71-74].

Auch die synthetischen Kolloide Gelatine und Dextran sind mit Koagulopathien und Nephrotoxizität assoziiert

Bereits bei der Einführung von HES vor etwa 50 Jahren war bekannt, dass alle bekannten synthetischen Kolloide das inhärente Risiko von anaphylaktoiden Reaktionen, Koagulopathie und Gewebsspeicherung besitzen [75,76]. Gelatinelösungen wurden bereits 1978 in den USA aufgrund höherer Blutviskosität, beeinträchtigter Gerinnselbildung und verlängerter Blutungszeit als Plasmaersatz vom Markt genommen [77]. Gelatine beeinträchtigt die Plättchenfunktion und die Blutgerinnung über die Erniedrigung des von-Willebrand-Faktors und des Faktors VIII:c [78]. Bei Patienten mit Hirnblutung führte 4% Gelatine – ebenso wie 6% HES 200/0,5 – zu einem vermehrten Transfusionsbedarf, erhöhten Inflammationsmarkern und reduzierter zerebraler Autoregulation. Das Risiko eines ungünstigen klinischen Outcome war bei synthetischer Kolloidgabe (Gelatine oder HES) dosisabhängig erhöht (OR 2.53/L/Tag,  $p = 0.025$ ) [70].

Auf das Gelatine-assoziierte Risiko von Nierenversagen wurde weiter oben bereits hingewiesen [33, 48,52]. Möglicherweise ist die potentiell schädliche Nebenwirkung von Gelatine auf die Nierenfunktion in der Vergangenheit deshalb verborgen geblieben, weil Gelatine in Studien meist als Vergleichsubstanz zu HES eingesetzt wurde.

Auch Dextrane können osmotische Nephrosen auslösen [79], zu akutem Nierenversagen führen und die Hämostase durch anti-thrombozytäre und fibrinolytische Wirkung beeinflussen [56]. Postoperativ können sie darüber hinaus zu Lungenödem und akutem Lungenversagen oder zu kardialen Komplikationen beitragen, möglicherweise aufgrund direkter Toxizität ►

- ▶ und/oder Volumenüberlastung [80]. Dextrane werden jedoch in Deutschland kaum noch zur Flüssigkeitstherapie eingesetzt [81].

## Humanalbumin

Argument: HES ist ebenso effektiv und sicher wie Humanalbumin, aber billiger.

Evidenz: Während die Effektivität von HES und Humanalbumin im Hinblick auf die Kreislauf- bzw. Volumeneffekte vergleichbar ist, trifft die Aussage zur Sicherheit von HES -wie oben ausgeführt- nicht zu. Der Einsatz von Humanalbumin ist sicher, wenn man es nicht bei Patienten mit Schädelhirntrauma einsetzt. Die Sicherheit synthetischer Kolloide ist bei Patienten mit SHT nicht adäquat untersucht und muss bezweifelt werden. Während HES bei Sepsis eindeutig schädlich ist, gibt es bei Sepsis, schwerer Malaria und spontaner bakterieller Peritonitis Hinweise auf einen positiven Einfluß durch Humanalbumin.

Über schwerwiegende Nebenwirkungen von Humanalbumin wurde über viele Jahre der Anwendung selten berichtet; allerdings ist Albumin beträchtlich teurer als Kristalloide oder synthetische Kolloide [56]. Nach einer vieldiskutierten Meta-Analyse, die auch von der Laienpresse aufgegriffen wurde und ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko bei intensivmedizinischen Patienten nahelegte, ging der Albumin-Verbrauch weltweit stark zurück. Negative Effekte von Albumin konnten jedoch durch nachfolgende Meta-Analysen nicht bestätigt werden. In der großen Interventionsstudie SAFE (Saline versus Albumin Fluid Evaluation) erhielten annähernd 7.000 intensivmedizinische Patienten mit Volumenmangel eine verblindete Volumentherapie mit entweder 4% Humanalbumin oder physiologischer Kochsalzlösung. Es fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich der primären Endpunkte 28-Tage-Sterblichkeit, Verweildauer auf ITS oder im Krankenhaus, Anzahl von Organversagen oder Dauer der maschinellen Beatmung [15].

In der Subgruppe von 603 Patienten mit schwerer Sepsis gab es einen Trend zur Verringerung der Sterblichkeitsrate unter Humanalbumin (30,7 % vs. 35,3 %,  $P=0,09$ ). Inzwischen gibt es weitere Studien, die die Hypothese überprüfen, ob Humanalbumin bei der Sepsis die Überlebensrate verbessert. Eine Meta-Analyse zeigt, dass Albumin bei Kindern mit schwerer Malaria mit einem deutlich geringeren Mortalitätsrisiko einhergeht als andere Vergleichslösungen [OR 0,19 (95 % KI 0,06-0,59)] [82]. Bei Patienten mit spontaner bakterieller Peritonitis auf dem Boden einer Leberzirrhose war die Volumentherapie mit Humanalbumin mit

einer geringeren Inzidenz von Nierenversagen und reduzierter Sterblichkeit assoziiert [83].

Bei Traumapatienten gab es einen Trend zur erhöhten Sterblichkeit in der Albumingruppe ( $N=1186$ , 13,6 % vs. 10,0 %, 95 % KI 0,99 – 1,86,  $P=0,06$ ). Dies betraf vor allem Patienten mit Schädelhirntrauma. Eine daraufhin durchgeführte detaillierte Analyse des Langzeitverlaufs von 460 Patienten aus diesem Kollektiv bestätigte nach 24 Monaten eine signifikant höhere Mortalität in der Albumingruppe (33,2 % vs. 20,4 %,  $P<0,001$ ) [84].

## Balancierte Elektrolytlösungen

Argument: Der routinemäßige Einsatz von physiologischer Kochsalzlösung gilt als obsolet, deshalb wird der Einsatz von balancierten Elektrolytlösungen und balanciertem HES der „dritten Generation“ empfohlen.

Evidenz: Von allen Kristalloiden ist 0,9 % NaCl in randomisierten kontrollierten Studien am besten untersucht und ohne Hinweis auf Outcome-relevante Nebenwirkungen. Es gibt bisher keine Outcome-bezogenen Daten dafür, dass balancierte kristalloide Lösungen sicherer als kochsalzbasierte Lösungen sind oder balancierte HES-Lösungen weniger Nachteile als kochsalzbasierte HES-Lösungen aufweisen.

Generell sind Kristalloide sicher in der Anwendung, weniger kostspielig und verursachen keine zusätzliche Koagulopathie über den Effekt der Hämodilution hinaus. Jedoch gibt es einige unerwünschte Nebenwirkungen, die auch mit diesen Substanzen verbunden sind.

Lösungen auf Kochsalzbasis (einschließlich Kolloide in Kochsalzlösung) können die Entwicklung einer hyperchlorämischen Azidose begünstigen, die aber gewöhnlich selbstlimitierend ist. Bei chirurgischen Patienten führte die Volumentherapie mit physiologischer Kochsalzlösung im Vergleich zu Ringerlaktat zu einem erhöhten Bedarf an Bikarbonat, Flüssigkeitsvolumina und Blutprodukten jedoch ohne Auswirkung auf die Liegedauer auf der Intensivstation, im Krankenhaus oder die Anzahl der unerwünschten Ereignisse (adverse events) [85]. Auch die mehrfach geäußerte Empfehlung, HES-Stärke in „balancierter“ Trägerlösung habe weniger renale Nebenwirkungen als herkömmliche HES-Lösungen, ist nur eine Vermutung. Auf die unzureichende Datenlage hat auch die neueste Cochrane Meta-Analyse von 2010 hingewiesen [6].

Im Rahmen der größten, je durchgeführten klinischen Studie zum Volumenersatz, die von der hochangesehenen und der Evidenz-basierten Medizin ver-



► pflichteten Studiengruppe ANZICS durchgeführt wurde, erhielten zwei Gruppen mit je nahezu 3.500 intensivmedizinischen Patienten verblindet entweder 0,9% NaCl oder 4% Humanalbumin. Es traten keine Unterschiede in den berichteten „adverse events“ auf [15]. Es sei hier auch darauf hingewiesen, dass in der von der ANZICS-Studiengruppe angekündigten CHEST-Studie HES 130/0,4 ebenfalls mit 0,9% NaCl verglichen wird.

Eine positive Flüssigkeitsbilanz nach größeren elektiven Eingriffen kann mit zunehmender Morbidität und Sterblichkeit verbunden sein [86]. Jedoch sind positive Flüssigkeitsbilanzen aufgrund der pathophysiologischen Veränderungen oft nicht zu vermeiden. Wie beim Einsatz von kolloidalen Volumenersatzlösungen kann es auch bei der Therapie mit Kristalloiden zu einer Hypervolämie mit Flüssigkeitsüberladung kommen.

Die Gefahren der Hypervolämie sind besonders gut bei Patienten mit aggressiver Kristalloid-Zufuhr nach schwerem Trauma untersucht, bei denen es zu Komplikationen wie ARDS und bei begleitendem Schädelhirntrauma zum Hirnödem kommen kann [87,88]. In jüngerer Zeit hat das sekundäre abdominale Kompartmentsyndrom (ACS) vermehrt Beachtung erfahren, z.B. als Begleiterscheinung von exzessiver Kristalloid-Zufuhr bei hämorrhagischem Schock ohne abdominelles Trauma [89,90]. Eine Kohortenstudie von Patienten mit schweren Verletzungen der Extremitäten ohne Bauchtrauma aus dem Trauma-Register des American College of Surgeons zeigte, dass Patienten, die ein sekundäres ACS entwickelten, im Operationssaal signifikant mehr Volumen an Kristalloiden erhielten (9,9 L vs. 2,7 L) bei häufigerem Einsatz von „rapid infusion“-Systemen (12,5 % vs. 0,0 %) [91]. Auf der anderen Seite zeigte eine prospektive Studie, die physiologische Kochsalzlösung, 4% Gelatinelösung, 6% HES 200/0,5 und 5% Humanalbumin bei 67 ITS-Patienten mit akutem Lungenversagen nach kardiochirurgischen oder größeren gefäßchirurgischen Eingriffen verglich, dass die Art der Flüssigkeitszufuhr keinen Einfluss auf die pulmonale Permeabilität oder die Entwicklung eines Lungenödems hatte [23]. Auch in der VISEP-Studie fand sich kein Unterschied hinsichtlich des pulmonalen Gasaustausches zwischen den beiden Gruppen [3]. Bei Patienten mit akutem Lungenversagen führte die Gabe von 0,9% NaCl verglichen mit kolloidalen Lösungen (Humanalbumin, Gelatine bzw. HES 130/0,4) nicht zu einer Zunahme der Kapillarpermeabilität oder zur Entwicklung eines Lungenödems [22].

Der Beweis, dass Acetat-basierte balancierte HES-Lösungen nebenwirkungsärmer gegenüber kochsalzbasierten Lösungen oder Ringerlaktat sind, steht aus. Aus tierexperimentellen Arbeiten mit hämorrhagischen Schockmodellen und aus klinischen Studien mit Ace-

tat-basierten Dialysatlösungen ist jedoch bekannt, dass diese Lösungen mit einer Erniedrigung des Herzzeitvolumens und des peripheren Gefäßwiderstandes einhergehen können [92,93].

## Schlussfolgerung

Die Hypothese, dass kolloidale Volumenexpander im allgemeinen und HES-Lösungen im besonderen hinsichtlich Sicherheit und Effektivität bei der Volumentherapie kritisch kranker Patienten kristalloiden Lösungen überlegen seien, kann auf der Basis der derzeitigen Studienlage nicht verifiziert werden. Die Annahme, dass kolloidale Lösungen in vielfach geringeren Mengen verabreicht werden können und deshalb zu weniger Organdysfunktion und einer deutlich geringeren Ödembildung führen, lässt sich durch klinische Studien nicht bestätigen. Damit entfällt ein zentrales Argument für die Überlegenheit von Kolloiden. Für HES-Lösungen sind bei kritisch Kranken aus dem Intensiv- und Notaufnahmehereich gravierende Nebenwirkungen mit guter Datenlage belegt. Mit Ausnahme von Schädel-Hirnverletzten gilt der Einsatz von Humanalbumin als sicher, jedoch gibt es hier ebenfalls keinen eindeutigen Behandlungsvorteil. Patienten mit Sepsis profitieren möglicherweise von Humanalbumin, ein deutlicher Beweis hierfür steht jedoch noch aus. Auch für Gelatine und Dextrane, die aufgrund bekannter Nebenwirkungen in vielen Ländern zunehmend weniger bzw. kaum noch eingesetzt werden, gibt es keine Belege für die Überlegenheit gegenüber Kristalloiden.

Ob HES-Lösungen der „dritten Generation“ sicherer sind, ist bei kritisch Kranken bislang unbewiesen und ist nach den wenigen bisher bekannten Daten für den Intensivbereich und für Sepsispatienten anzuzweifeln. Es gibt eine Reihe von Hinweisen, dass „moderne“ HES-Lösungen das gesamte Spektrum der HES-assoziierten Nebenwirkungen aufweisen.

Da mit Kristalloiden – und bei speziellen Indikationen ggf. mit Humanalbumin – weit sicherere Alternativen für den Volumenersatz bei kritisch Kranken zur Verfügung stehen, halten wir es angesichts der Datenlage für dringend geboten, das Nutzen-Risiko-Profil von HES durch die Fachgesellschaften entsprechend den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin neu zu bewerten. Dies gilt vor allem für kumulative Dosierung und Indikationsstellung. Der derzeitige breite Einsatz bei Intensivstationspatienten ist durch die aktuelle Studienlage nicht Evidenz-basiert gestützt und ist deshalb insbesondere bei Patienten mit schwerer Sepsis in Frage zu stellen.

### Interessenkonflikte:

Die vorliegende Arbeit wurde ohne externe finanzielle Unterstützung erstellt. K. Reinhart erhielt in der Vergangenheit Vortragshonorare von B. Braun GmbH, Melsungen. M. Bauer und C. Hartog geben keine Interessenkonflikte an.

### Literatur

1. **Perel P, Roberts I.** Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD000567.
2. **Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, et al.** Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001;357:911-916.
3. **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;358:125-139.
4. **Zarychanski R, Turgeon AF, Fergusson DA, Cook DJ, Hebert 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 Med* 2009;3:E196-209.
5. **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.
6. **Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, Taback SP.** Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD007594.
7. **Boldt J.** PRO: hydroxyethylstarch can be safely used in the intensive care patient - the renal debate. *Intensive Care Med* 2009;35:1331-1336.
8. **Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, Van Aken H.** Hydroxyethyl Starches: Different Products - Different Effects. *Anesthesiology* 2009;111:187-202.
9. **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.
10. **Rivers EP, Nguyen HB, Huang DT, Donnino M.** Early goal-directed therapy. *Crit Care Med* 2004;32:314-315
11. **Alderson P, Schierhout G, Roberts I, Bunn F.** Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000567.
12. **Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chinnock P, Ker K, Schierhout G.** Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000567.
13. **Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials.** *Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers.* *BMJ* 1998;317:235-240.
14. **Wilkes MM, Navickis RJ.** Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;135:149-164.
15. **Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R.** A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-2256.
16. **Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, Dong TH, Tran TN, Le TT et al.** Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:877-889.
17. **Upadhyay M, Singhi S, Murlidharan J, Kaur N, Majumdar S.** Randomized evaluation of fluid resuscitation with crystalloid (saline) and colloid (polymer from degraded gelatin in saline) in pediatric septic shock. *Indian Pediatr* 2005;42:223-231.
18. **Verheij J, van Lingen A, Beishuizen A, Christiaans HM, de Jong JR, Girbes AR et al.** Cardiac response is greater for colloid than saline fluid loading after cardiac or vascular surgery. *Intensive Care Med* 2006;32:1030-1038.
19. **Moss GS, Gould SA.** Plasma expanders. An update. *Am J Surg* 1988;155:425-434.
20. **Hitosugi T, Saito T, Suzuki S, Kubota I, Shoda E, Shimizu T et al.** Hydroxyethyl starch: the effect of molecular weight and degree of substitution on intravascular retention in vivo. *Anesth Analg* 2007;105:724-728.
21. **Zaar M, Lauritzen B, Secher NH, Krantz T, Nielsen HB, Madssen PL, et al.** Initial administration of hydroxyethyl starch vs lactated Ringer after liver trauma in the pig. *Br J Anaesth* 2009;102:221-226.
22. **van der Heijden M, Verheij J, van Nieuw Amerongen GP, Groeneveld AB.** Crystalloid or colloid fluid loading and pulmonary permeability, edema, and injury in septic and nonseptic critically ill patients with hypovolemia. *Crit Care Med* 2009;37:1275-1281.
23. **Verheij J, van Lingen A, Raijmakers PG, Rijsburger ER, Veerman DP, Wisselink W, et al.** Effect of fluid loading with saline or colloids on pulmonary permeability, oedema and lung injury score after cardiac and major vascular surgery. *Br J Anaesth* 2006;96:21-30.
24. **Bunn F, Trivedi D, Ashraf S.** Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD001319.
25. **Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P.** Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996;348:1620-1622.
26. **Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ.** Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 2001;72:527-33; discussion 34.
27. **Jonville-Bera AP, Autret-Leca E, Gruel Y.** Acquired type I von Willebrand's disease associated with highly substituted hydroxyethyl starch. *N Engl J Med* 2001;345:622-623.
28. **Haynes GR, Havidich JE, Payne KJ.** Why the Food and Drug Administration changed the warning label for hetastarch. *Anesthesiology* 2004;101:560-561.
29. **Stander S, Evers S, Metz D, Schmelz M.** Neurophysiological evidence for altered sensory function caused by storage of hydroxyethyl starch in cutaneous nerve fibres. *Br J Dermatol* 2005;152:1085-1086.
30. **Auwerda JJ, Wilson JH, Sonneveld P.** Foamy macrophage syndrome due to hydroxyethyl starch replacement: a severe side effect in plasmapheresis. *Ann Intern Med* 2002;137:1013-1014.
31. **Schmidt-Hieber M, Loddenkemper C, Schwartz S, Arntz G, Thiel E, Notter M.** Hydrops lysosomal generalisatus - an underestimated side effect of hydroxyethyl starch therapy? *Eur J Haematol* 2006;77:83-85.
32. **FDA. NDA REVIEW MEMO (MID-CYCLE).** US Department of Health and Human Services, Public health service, Food and Drug Administration. 2007. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/NewDrugApplicationsNDA/UCM083393.pdf>. accessed on 13th November, 2009.
33. **Davidson IJ.** Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:721-738.
34. **Mahmood A, Gosling P, Vohra RK.** Randomized clinical trial comparing the effects on renal function of hydroxyethyl starch or gelatine during aortic aneurysm surgery. *Br J Surg* 2007;94:427-433.
35. **Boldt J, Brosch C, Rohm K, Papsdorf M, Mengistu A.** Comparison of the effects of gelatin and a modern hydroxyethyl starch solution on renal function and inflammatory response in elderly cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 2008;100:457-464.
36. **Boldt J, Brosch C, Dücke M, Papsdorf M, Lehmann A.** Influence of volume therapy with a modern hydroxyethylstarch preparation on kidney function in cardiac surgery patients with compromised renal function: a comparison with human albumin. *Crit Care Med* 2007;35:2740-2746.
37. **Boldt J, Brosch C, Rohm K, Lehmann A, Mengistu A, Suttner S.** Is albumin administration in hypoalbuminemic elderly cardiac surgery patients of benefit with regard to inflammation, endothelial activation, and long-term kidney function? *Anesth Analg* 2008;107:1496-1503.
38. **Boldt J, Suttner S, Brosch C, Lehmann A, Mengistu A.** Influence on coagulation of a potato-derived hydroxyethylstarch (HES 130/0.42) and a maize-derived hydroxyethylstarch (HES 130/0.4) in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2009;102:191-197.
39. **Boldt J, Schollhorn T, Munchbach J, Papsdorf M.** A total balanced volume replacement strategy using a new balanced ▶

- hydroxyethyl starch preparation (6% HES 130/0.42) in patients undergoing major abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24:267-275.
40. **Gandhi SD, Weiskopf RB, Jungheinrich C, Koorn R, Miller D, Shangraw RE, et al.** Volume replacement therapy during major orthopedic surgery using Voluven (hydroxyethyl starch 130/0.4) or hetastarch. *Anesthesiology* 2007;106:1120-1127.
41. **Ooi JS, Ramzisham AR, Zamrin MD.** Is 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 safe in coronary artery bypass graft surgery? *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009;17:368-372.
42. **Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A, et al.** Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg* 2007;105:905-917.
43. **Van der Linden PJ, De Hert SG, Deraedt D, Cromheecke S, De Decker K, De Paep R, et al.** Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus modified fluid gelatin for volume expansion in cardiac surgery patients: the effects on perioperative bleeding and transfusion needs. *Anesth Analg* 2005;101:629-634, table of contents.
44. **Kasper SM, Meinert P, Kampe S, Gorg C, Geisen C, Mehlhorn U, et al.** Large-dose hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery compared with hydroxyethyl starch 200/0.5 at recommended doses. *Anesthesiology* 2003;99:42-47.
45. **Kozek-Langenecker SA, Jungheinrich C, Saueremann 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.
46. **Sakr Y, Payen D, Reinhart K, Sipmann FS, Zavala E, Bewley J, et al.** Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2007;98:216-224.
47. **Schortgen F, Brochard L.** Colloid-induced kidney injury: experimental evidence may help to understand mechanisms. *Crit Care* 2009;13:130.
48. **Schabinski F, Oishi J, Tuche F, Luy A, Sakr Y, Bredle D, et al.** Effects of a predominantly hydroxyethyl starch (HES)-based and a predominantly non HES-based fluid therapy on renal function in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 2009;35:1539-1547.
49. **Hagne C, Schwarz A, Gaspert A, Giambarba C, Keusch G.** HAES in septic shock – sword of Damocles? *Schweiz Med Forum* 2009;9:304-306.
50. **Blasco V, Leone M, Antonini F, Geissler A, Albanese J, Martin C.** Comparison of the novel hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6 in brain-dead donor resuscitation on renal function after transplantation. *Br J Anaesth* 2008;100:504-508.
51. **Huter L, Simon TP, Weinmann L, Schuerholz T, Reinhart K, Wolf G, et al.** Hydroxyethylstarch impairs renal function and induces interstitial proliferation, macrophage infiltration and tubular damage in an isolated renal perfusion model. *Crit Care* 2009;13:R23.
52. **Schick MA, Isbary TJ, Schlegel N, Brugger J, Waschke J, Muellenbach R, et al.** The impact of crystalloid and colloid infusion on the kidney in rodent sepsis. *Intensive Care Med* 2009.
53. **Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, Dobb G, Levy M, Martin G, et al.** Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Infection* 2009;37:222-232.
54. **Schortgen F, Deye N, Brochard L.** Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey. *Intensive Care Med* 2004;30:2222-2229.
55. **Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, et al.** Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:904-909.
56. **Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ.** A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg* 2004;139:552-563.
57. **Boldt J, Lehmann A, Rompert R, Haisch G, Isgro F.** Volume therapy with a new hydroxyethyl starch solution in cardiac surgical patients before cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14:264-268.
58. **Schramko AA, Suojaranta-Ylinen RT, Kuitunen AH, Kukkonen SI, Niemi TT.** Rapidly degradable hydroxyethyl starch solutions impair blood coagulation after cardiac surgery: a prospective randomized trial. *Anesth Analg* 2009;108:30-36.
59. **Jamnicki M, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn DR.** Compromised blood coagulation: an in vitro comparison of hydroxyethyl starch 130/0.4 and hydroxyethyl starch 200/0.5 using thrombelastography. *Anesth Analg* 1998;87:989-993.
60. **Ahn HJ, Yang M, Gwak MS, Koo MS, Bang SR, Kim GS, et al.** Coagulation and biochemical effects of balanced salt-based high molecular weight vs saline-based low molecular weight hydroxyethyl starch solutions during the anhepatic period of liver transplantation. *Anaesthesia* 2008;63:235-242.
61. **Scharbert G, Deusch E, Kress HG, Greher M, Gustorff B, Kozek-Langenecker SA.** Inhibition of platelet function by hydroxyethyl starch solutions in chronic pain patients undergoing peridural anesthesia. *Anesth Analg* 2004;99:823-827, table of contents.
62. **Sossdorf M, Marx S, Schaarschmidt B, Otto GP, Claus RA, Reinhart K, et al.** HES130/0.4 impairs haemostasis and stimulates pro-inflammatory blood platelet function. *Crit Care* in press.
63. **Förster H.** Biochemische Grundlagen zur Verwendung von polymeren Kohlehydraten als Plasmaersatz. *Beitr Anaesth Intensivmed* 1988;26:27-42.
64. **Kasper SM, Stromich A, Kampe S, Radbruch L.** Evaluation of a new hydroxyethyl starch solution (HES 130/0.4) in patients undergoing preoperative autologous blood donation. *J Clin Anesth* 2001;13:486-490.
65. **Lukasewitz P, Kroh U, Löwenstein O, Krämer M, Lennartz H.** Quantitative Untersuchungen zur Gewebsspeicherung von mittel-molekularem Hydroxyethylstärke 200/0,5 bei Patienten mit Multiorganversagen. *J Anästhesi Intensivbehandl* 1998;3. Quartal:42-46.
66. **Auwerda JJ, Leebeek FW, Wilson JH, van Diggelen OP, Lam KH, Sonneveld P.** Acquired lysosomal storage caused by frequent plasmapheresis procedures with hydroxyethyl starch. *Transfusion* 2006;46:1705-1711.
67. **Leuschner J, Opitz J, Winkler A, Scharpf R, Bepperling F.** Tissue storage of <sup>14</sup>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.
68. **Blanloeil Y, Trossaert M, Rigal JC, Rozec B.** [Effects of plasma substitutes on hemostasis]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21:648-667.
69. **Sedrakyan A, Gondek K, Paltiel D, Eleftheriades JA.** Volume expansion with albumin decreases mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Chest* 2003;123:1853-1857.
70. **Tseng MY, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ.** Effects of fluid therapy following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective clinical study. *Br J Neurosurg* 2008;22:257-268.
71. **Boldt J.** Pro: use of colloids in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21:453-456.
72. **Haynes GR.** Fluid management in cardiac surgery: is one hydroxyethyl starch solution safer than another? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:916-917.
73. **Hartog C, Reinhart K.** CONTRA: Hydroxyethyl starch solutions are unsafe in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009;35:1337-1342.
74. **Green RS, Hall RI.** Con: starches are not preferable to albumin during cardiac surgery: a contrary opinion. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:485-491.
75. **Lee WH, Jr., Cooper N, Weidner MG, Jr., Murner ES.** Clinical evaluation of a new plasma expander hydroxyethyl starch. *J Trauma* 1968;8:381-393.
76. **Thompson WL, Jr.** Hydroxyethyl starch. *Prog Clin Biol Res* 1978;19:283-92.
77. **Departement of health and human services, Food and Drug Administration, 21 CFR Part 216 [Docket No. 98N-0655] List of Drug Products That Have Been Withdrawn or Removed From the Market for Reasons of Safety or Effectiveness Federal Register: October 8, 1998 (Volume 63, Number 195) pages 54082-54089. [www.document]http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/100898b.txt (accessed on 3 February 2009).**
78. **Levi M, Jonge E.** Clinical relevance of the effects of plasma expanders on coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:810-815.
79. **Dickenmann M, Oettl T, Mihatsch MJ.** Osmotic nephrosis: ►

► acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. *Am J Kidney Dis* 2008;51:491-503.

**80. Disa JJ, Polvora VP, Pusic AL, Singh B, Cordeiro PG.** Dextran-related complications in head and neck microsurgery: do the benefits outweigh the risks? A prospective randomized analysis. *Plast Reconstr Surg* 2003;112:1534-1539.

**81. Hartog C, Bloos F, Brunkhorst F, Bogatsch H, Engel C, Reinhardt K, et al.** Current practice of volume therapy in patients with severe sepsis - results from a national sepsis prevalence study. Abstract, 3rd International Congress "Sepsis and Multiorgan Dysfunction", September 9-12, Weimar. *Infection* 2009;37 (Suppl. 3):54.

**82. Akech S, Gwer S, Idro R, Fegan G, Eziefula AC, Newton CR, et al.** Volume expansion with albumin compared to gelofusine in children with severe malaria: results of a controlled trial. *PLoS Clin Trials* 2006;1:e21.

**83. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L et al.** Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-409.

**84. Myburgh 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.

**85. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR.** Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg* 2001;93:817-822.

**86. Lobo DN, Macafee DA, Allison SP.** How perioperative fluid balance influences postoperative outcomes. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20:439-455.

**87. Feinstein AJ, Patel MB, Sanui M, Cohn SM, Majetschak M, Proctor KG.** Resuscitation with pressors after traumatic brain injury. *J Am Coll Surg* 2005;201:536-545.

**88. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al.** Comparison of two fluid-man-

agement strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-2575.

**89. Balogh Z, McKinley BA, Cocanour CS, Kozar RA, Valdivia A, Sailors RM, et al.** Supranormal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome. *Arch Surg* 2003;138:637-642; discussion 42-43.

**90. O'Mara MS, Slater H, Goldfarb IW, Caushaj PF.** A prospective, randomized evaluation of intra-abdominal pressures with crystalloid and colloid resuscitation in burn patients. *J Trauma* 2005;58:1011-1018.

**91. Madigan MC, Kemp CD, Johnson JC, Cotton BA.** Secondary abdominal compartment syndrome after severe extremity injury: are early, aggressive fluid resuscitation strategies to blame? *J Trauma* 2008;64:280-285.

**92. Frey L, Kesel K, Pruckner S, Pacheco A, Welte M, Messmer K.** Is sodium acetate dextran superior to sodium chloride dextran for small volume resuscitation from traumatic hemorrhagic shock? *Anesth Analg* 1994;79:517-524.

**93. Heering P, Ivens K, Thumer O, Morgera S, Heintzen M, Passlick-Deetjen J, et al.** The use of different buffers during continuous hemofiltration in critically ill patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 1999;25:1244-1251.

## Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Konrad Reinhart  
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Jena  
Erlanger Allee 101  
07747 Jena, Deutschland  
Tel.: 03641 93231 01  
Fax: 03641 93231 02  
E-Mail: konrad.reinhart@med.uni-jena.de