

## Kommentar zur Stellungnahme des Präsidiums der DGAI zu den revidierten Sepsisleitlinien der DSG und der DIVI

([www.awmf.org](http://www.awmf.org) | Leitlinien Reg.-Nr.: 079/001)

Der Präsident der DGAI begrüßt in einem aktuellen Editorial in dieser Zeitschrift (Anästh Intensivmed 2010;51:200-201) die Debatte zur Infusionstherapie bei kritisch Kranken in der Intensivmedizin. Gleichzeitig weist er darauf hin, dass die folgende Aussage der Leitlinien:

*„Nach der gegenwärtigen Datenlage kann der Einsatz von niedermolekularen HAES-Lösungen und anderen künstlichen kolloidalen Lösungen bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock nicht empfohlen werden. Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V Expertenmeinung)“*

der DGAI nicht gerechtfertigt erscheine und abgelehnt werde.

Die revidierten Leitlinien wurden im Auftrag der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) unter der Mitwirkung von 16 Fachgesellschaften erstellt. Die Autoren dieses Briefes sind alle Mitglieder der DGAI und waren aktiv am Leitlinienerstellungsprozess beteiligt. Insgesamt wurden die Leitlinien von 29 Autoren erarbeitet. Die Aussagen zur Volumentherapie wurden einstimmig ohne Enthaltungen gefällt. Sie lauten des Weiteren wie folgt:

*„Nach der gegenwärtigen Datenlage kann der Einsatz von HAES-Lösungen (200/0.5 und 200/0.62) bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock nicht empfohlen werden. Empfehlung Grad A (Evidenzgrad Ia)“ und „Wir empfehlen zur hämodynamischen Stabilisierung einen Volumenersatz mit kristalloiden Lösungen. Empfehlung Grad B (Evidenzgrad Ib)“.*

Zu der Debatte, inwieweit HES-Präparationen der „dritten Generation“ als ausreichend sicher bewertet werden

können, liegen inzwischen kontroverse Stellungnahmen verschiedener Autorengruppen u.a. in der A&I (Boldt 2009; Hartog and Reinhart 2009; Van Aken, Jacob et al. 2009; Westphal, James et al. 2009; Hartog, Bauer et al. 2010) vor.

Die Tatsache, dass eine Fachgesellschaft explizit eine Aussage einer Leitlinie, die unter Einbeziehung der Fachgesellschaft und von Mitgliedern dieser Fachgesellschaft geschrieben wurde, ablehnt, mag manch einem Kollegen überraschend erscheinen. Wir sehen daher den Bedarf, die strittige Aussage eingehender zu erklären und unseren Kolleginnen und Kollegen der DGAI zu erläutern, warum die Experten der Leitlinienkommission zu dieser Bewertung gekommen sind. Wir tun dies unter Bezugnahme auf das Editorial des Präsidenten der DGAI und sehen uns hinsichtlich der getroffenen Empfehlungen zum Einsatz von HES Präparationen der „dritten Generation“ durch neuere Daten zusätzlich bestätigt. Wir teilen dabei die Aussage in dem Editorial:

*„Jeder Arzt muss unter Abwägung der vorliegenden Studienergebnisse seinem ärztlichen Gewissen folgend die Therapie für seine Patienten individualisiert gestalten. Diese Entscheidung und diese Verantwortung werden uns nicht abgenommen“.*

In dem Editorial wird auch auf die alleinigen Entscheidungsgrundlagen für oder gegen den Einsatz einer Substanz hingewiesen, an denen sich der Arzt im Sinne „der hippokratischen Tradition ärztlichen Handelns“ und des „Primum nil nocere...“ orientiert.

Es ist erstens das Abwägen der Frage: Schade ich meinem Patienten mehr, wenn ich ihm z.B. 6 % HES130/0.4 vor-enthalte, oder gefährde ich ihn dadurch,

### H.-G. Bone

Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Knappschafts Krankenhaus Recklinghausen

### F.M. Brunkhorst

Universitätsklinikum Jena der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie

### H. Forst

Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum Augsburg

### H. Gerlach

Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin, Vivantes Klinikum Neukölln

### M. Gründling

Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

### W. Krüger

Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum Konstanz

### J. Martin

Klinik für Anästhesiologie, Klinik am Eichert Göppingen

### A. Meier-Hellmann

Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, HELIOS Klinikum Erfurt GmbH

### C. Penten

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

### M. Quintel

Zentrum Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Göttingen

### M. Ragaller

Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden

### K. Reinhart

Universitätsklinikum Jena der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie

### R. Rossaint

Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen

### F. Stueber

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Inselspital Bern

### N. Weiler

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel

dass ich ihm dieses vermeintlich sicherste, aber möglicherweise immer noch nebenwirkungsbelastete HES verabreiche? Unter diesem Gesichtspunkt gilt es, die vorhandene Literatur zu bewerten. Wir konnten ebenso wie die Cochrane Collaboration und andere Autorengruppen bisher in der Literatur keine Hinweise dafür finden, dass Kolloide im allgemeinen und HES-Präparationen im speziellen den kristalloiden Lösungen in Bezug auf Morbidität, Letalität und Kosteneffektivität überlegen sind (Perel and Roberts 2009; Dart, Mutter et al. 2010). Angesichts der derzeitigen Datenlage erscheint es schwierig, ein Argument zu finden, warum es einem Patienten schaden sollte, wenn man ihm 6 % HES130/0.4 vorenthält.

Es bleibt jedoch die zweite Frage: Wie sicher kann ich sein, dass HES der „dritten“ Generation wesentlich nebenwirkungsärmer ist als ältere HES-Präparationen? Dass HES dosisabhängig zu erhöhter Blutungsneigung, Nierenschädigung, Speicherung im RES mit Organschädigung und Juckreiz führen kann, ist in der Literatur zweifelsfrei belegt (Ginz, Gottschall et al. 1998; Haynes, Havidich et al. 2004; Bork 2005; Levi and Jonge 2007; Zarychanski, Turgeon et al. 2009; Dart, Mutter et al. 2010). Es gibt anhand klinischer und experimenteller Literatur inzwischen noch mehr deutliche Belege dafür, dass auch Stärkepräparationen der „dritten Generation“ sämtliche Nebenwirkungen hervorrufen können, die auch für andere HES-Lösungen beschrieben sind, und dass es allenfalls quantitative Unterschiede im Ausmaß der Schädigungen geben könnte (Schortgen, Girou et al. 2008; Schabinski, Oishi et al. 2009; Bayer, Sakr et al. 2010). Systematische Literaturrecherchen haben ebenfalls bisher keine Belege dafür finden können, dass niedermolekulare HES-Lösungen hinsichtlich ihrer negativen Auswirkungen auf die Nierenfunktion sicherer sind (Dart, Mutter et al. 2010).

In dem Editorial wird auch darauf hingewiesen dass *„(es) im Jahre 2010 ein Faktum (ist), dass die Zulassung eines Arzneimittels nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber existierenden Alternativen erfordert. Vielmehr ist es so, dass am Ende einer erfolgreichen Zulassung die Sicher-*

*heit und Wirksamkeit der zugelassenen Arznei bei bestimmungsgemäßem Gebrauch attestiert wird, unabhängig von präexistierenden Therapiealternativen“.*

Wie sich am Beispiel der Zulassung von 6 % HES130/0.4 für den Volumenersatz bei Hypovolämie in den USA zeigen lässt, gilt dies selbst für die FDA. 15 von 21 dort für die Zulassung von Voluven eingereichten Arbeiten waren nur klinische Studien aus dem chirurgischen oder intensivmedizinischen Bereich, und allein 4 davon waren Non-inferiority-Studien mit anderen HES-Präparationen als Vergleichslösung. Jedoch fordert die FDA im Gegensatz zu anderen Zulassungsbehörden eine Studie bei Patienten mit Sepsis. (<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/NewDrugApplicationsNDAs/UCM083393.pdf>).

Im Rahmen der Diskussion um die Sicherheit synthetischer Kolloide wird auch damit argumentiert, dass es sich bei diesen Substanzen um von den amtlichen Behörden zugelassene Substanzen handle (Van Aken, Roewer et al. 2010). Es sollte jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Zulassung für diese Substanzgruppen in den 1960er Jahren unter ganz anderen Zulassungsbedingungen als denen erfolgte, die heute für die Zulassung neuer Arzneimittelwirkstoffgruppen gültig sind. Gelatine ist in den 1970iger Jahren in den USA von den Zulassungsbehörden wegen Blutungskomplikationen vom Markt genommen worden. HES 200/0.6 wurde in Frankreich nach dem Auftreten von schweren Blutungskomplikationen bei Patienten mit Subarachnoidalblutungen vom Markt genommen, seither gelten dort kumulative Dosisbeschränkungen (Autrat-Leca, Jonville-Béra et al. 1999; Jonville-Béra, Autret-Leca et al. 2001). 2004 erfolgte durch die FDA eine Warnung, HES 450/0.7 bei herzchirurgischen Eingriffen einzusetzen (Haynes, Havidich et al. 2004).

Die systematische Literaturrecherche im Kontext der jüngsten Metaanalysen hat des weiteren ergeben, dass es für Patienten im Intensiv- und Notfallbereich nur eine Studie gibt, die die Minimalanforderung für eine derartige Analyse erfüllt, und bei der 6 % HES 130/0.4

mit einer Vergleichssubstanz verglichen wurde (Zarychanski, Turgeon et al. 2009). Einschlusskriterien in diese Metaanalyse waren randomisierte kontrollierte Studien bei Patienten mit der Indikation für Volumengabe bei akuter Hypovolämie und Kristalloiden, Albumin, Gelatine oder Dextran als Vergleichslösung.

Wir sollten uns deshalb im Klaren darüber sein, auf welcher Datengrundlage 6 % HES 130/0.4 derzeit im Intensivbereich eingesetzt wird. Für Gelatine ist die Datenlage nicht viel besser.

Synthetische Kolloide sind seit mehr als einem halben Jahrhundert auf dem Markt, und HES-Präparationen der „dritten Generation“ gibt es seit nahezu 20 Jahren. Es ist deshalb erfreulich, dass endlich Studien mit bis zu 7.000 Patienten angelaufen sind, die hoffentlich zu definitiven Antworten auf die noch offenen Fragen führen werden. In der einzigen Studie, in der bisher 6 % HES 130/0.4 bei Sepsispatienten untersucht wurde, sind lediglich bei je 10 Patienten die hämodynamischen Effekte von HES mit denen von 20 %igem Humanalbumin verglichen worden (Palumbo, Servillo et al. 2006). Diese Studie alleine reicht nicht aus, um die Sicherheit oder gar die Überlegenheit von 6% HES 130/0.4 zu belegen (Van Aken, Roewer et al. 2010).

Aufgrund dieser Datenlage sind wir in den revidierten Leitlinien hinsichtlich des Volumenersatzes bei Patienten mit schwerer Sepsis zu den oben zitierten Empfehlungen gekommen. Wir sehen uns mit dieser Empfehlung in vollem Einklang mit den Grundkriterien ärztlichen Handelns, wie sie auch vom Präsidenten der DGAI zu Recht betont wurden. Wir sind uns bewusst, dass Leitlinienempfehlungen dem Arzt am Krankenbett die letzte Entscheidung über sein Therapieverhalten nicht abnehmen können.

## Literatur

1. Autrat-Leca E, Jonville-Béra A, et al. Commission de Pharmacovigilance de l’AFSSaPS: Décisions: La durée maximale de traitement par Elohes. Actualités en Pharmacologie Clinique 1999;47 <http://membres.lycos.fr/crpv/Avril-Juil%2099.pdf> as assessed by January 2006 (Avril-Juillet).

2. Bayer O, Sakr Y, et al. Fluid therapy change from synthetic colloids to only crystalloids in patients with severe sepsis. *Crit Care* 2010;14 (Suppl1):P500.
3. Boldt J. [Volume replacement in critically ill intensive-care patients. No classic review]. *Anaesthesist* 1998;47(9): 778-85.
4. Boldt J. [Hydroxyethylstarch (HES)]. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116(5-6): 159-169.
5. Boldt J. PRO: hydroxyethylstarch can be safely used in the intensive care patient-the renal debate. *Intensive Care Med* 2009;35(8):1331-1336.
6. Bork K. Pruritus precipitated by hydroxyethyl starch: a review. *Br J Dermatol* 2005;152(1):3-12.
7. Dart AB, Mutter TC, et al. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007594.
8. Ginz H F, Gottschall V, et al. [Excessive tissue storage of colloids in the reticulo-endothelial system]. *Anaesthesist* 1998;47(4): 330-334.
9. Hartog C, Bauer M et al. Volumenersatz beim kritisch Kranken – Glaube und Evidenz 2010. *Anästh Intensivmed* 2010;51:219-23.
10. Hartog C, Reinhart K. CONTRA: Hydroxyethyl starch solutions are unsafe in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009;35(8) 1337-1342.
11. Haynes GR, Havidich JE, et al. Why the Food and Drug Administration changed the warning label for hetastarch. *Anesthesiology* 2004;101(2):560-561.
12. Jonville-Bera AP, Autret-Leca E, et al. Acquired type I von Willebrand's disease associated with highly substituted hydroxyethyl starch. *N Engl J Med* 2001; 345(8):622-623.
13. Kozek-Langenecker SA. Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. *Anesthesiology* 2005;103(3):654-660.
14. Levi M, Jonge E. Clinical relevance of the effects of plasma expanders on coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2007;33(8):810-815.
15. Palumbo D, Servillo G, et al. The effects of hydroxyethyl starch solution in critically ill patients. *Minerva Anestesiol* 2006;72(7-8):655-664.
16. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD000567.
17. Schabinski F, Oishi J, 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(9):1539-1547.
18. Schortgen F, Girou E, et al. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med* 2008;34(12):2157-2168.
19. Schüttler J. Pros und Cons zur Infusionstherapie bei kritisch kranken Patienten in der Intensivmedizin. *Anästh Intensivmed* 2010;51:200-201.
20. Van Aken, H., M. Jacob, et al. (2009). „Infusion therapy in anaesthesiology and intensive care medicine: yesterday, today and tomorrow. [Infusionstherapie in der Anaesthesiologie und Intensivmedizin: Gestern, heute und morgen].“ *Anaesth Intensivmed* 50: 338-345.
21. Van Aken H, Roewer N et al. Hydroxyethylstärke in der Intensivmedizin: Status quo und Perspektiven. *Anästh Intensivmed* 2010;51:211-218.
22. Westphal M, James MF, et al. Hydroxyethyl Starches: Different Products - Different Effects. *Anesthesiology* 2009;111:187-202.
23. Zarychanski R, Turgeon AF, 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(4):E196-209.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med.  
Andreas Meier-Hellmann**

Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin  
und Schmerztherapie  
HELIOS Klinikum Erfurt GmbH  
Nordhäuser Straße 74  
99089 Erfurt, Deutschland  
Tel.: 0361 781-6076  
Fax: 0361 781-2052  
E-Mail: andreas.meier-hellmann@  
helios-kliniken.de

### Stellungnahme zum Leserbrief von A. Meier-Hellmann et al.

Der vorstehende Leserbrief wird den Lesern der A&I zur Kenntnis gebracht, weil sich hier die an der Abfassung der revidierten „Sepsisleitlinien“ beteiligten Autoren unter anderem auch als Mitglieder unserer Fachgesellschaft zu Wort gemeldet haben und ihre Gründe für die Formulierung bestimmter Leitlinienempfehlungen zum Einsatz von HES-Lösungen der dritten Generation näher erläutern. Für den Gesamtschriftleiter und Präsidenten der DGAI ist dies ein Gebot der Fairness im wissenschaftlichen Diskurs unter Kollegen. Dieser Leserbrief ist ein erneuter Beleg für das Dilemma in der Infusionstherapie bei schwerstkranken septischen Patienten auf der Intensivstation, auf das in dem Editorial in der Aprilausgabe dieser Zeitschrift hingewiesen wurde. Auch in diesem Leserbrief wird im entscheidenden Satz ohne Wenn und Aber darauf hingewiesen, dass es angesichts des derzeitigen Fehlens aussagekräftiger Studienergebnisse erfreulich sei, „dass endlich Studien mit bis zu 7.000 Patienten ange laufen sind, die hoffentlich zu definitiven Antworten auf die noch offenen Fragen führen werden.“ Bis die Ergebnisse dieser und möglicherweise in der Folge noch weiterer Studien vorliegen und zu neuen Algorithmen für die Infusionstherapie bei der Intensivtherapie septischer Patienten führen können, ist jeder mit der Behandlung dieser schwerstkranken Patienten befasste Arzt verpflichtet, seine Therapieentscheidungen - orientiert an den Prinzipien ärztlichen Handelns - nach bestem Wissen und Gewissen zu treffen. Diskussionen wie diese können uns dabei Anregung und Orientierung geben, allerdings die letztendliche Therapieentscheidung liegt in jedem Fall allein beim behandelnden Arzt.

**Prof. Dr. Dr. h.c. Jürgen Schüttler**, Gesamtschriftleiter A&I, Präsident der DGAI