

## Praxis der intraoperativen Infusionstherapie mit kolloidalen Lösungen

### Eine Bestandsaufnahme in 10 Kliniken des Rhein-Main-Gebietes

#### Zusammenfassung

Kolloidale Infusionslösungen werden mit einer erhöhten Morbidität im intensivmedizinischen Kontext in Verbindung gebracht. Hinsichtlich der anteiligen Verwendung von kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen existieren bisher lediglich Daten zur Intensivmedizin. In dieser prospektiven Beobachtungsstudie wurde die diesbezügliche intraoperative Praxis der Infusionstherapie an zehn Kliniken im Rhein-Main-Gebiet untersucht. Über einen Zeitraum von 13 Monaten (01.11.2011-01.12.2012) wurden Quantität und Qualität intraoperativ verabreichter Infusionslösungen erfasst. 10.100 operative Prozeduren wurden beobachtet, von welchen 9.103 in die Analyse einfließen. Die mittlere Absolutmenge infundierter Lösungen pro Patient betrug 1.102 ml. Dabei stellten 85,98% kristalloide, 11,59% Hydroxyethylstärke (HES) und 2,43% andere kolloidale Lösungen dar. In acht der zehn untersuchten Kliniken kamen während des Untersuchungszeitraums HES-Präparate zur Anwendung. Hierbei fällt eine recht heterogene Verteilung des prozentualen Anteils der HES-Lösungen an der Gesamtmenge der Infusionstherapie (0,06-25,88%) auf. Seit dem 11.10.2013 empfiehlt die EMA, HES Infusionslösungen nur noch in speziellen Situationen einzusetzen. Es bleibt abzuwarten, welchen Einfluss diese Empfehlung auf die Infusionspraxis zur Folge haben wird.

## Practice of intraoperative infusion therapy with colloidal solutions – a survey in 10 hospitals in the Rhine-Main-area

A. Koch<sup>1</sup> · V. Lischke<sup>2</sup> · K. Westphal<sup>3,4</sup> · P. Kessler<sup>5</sup> · M. Sold<sup>6</sup> · G. Neidhart<sup>7</sup> · H.-B. Hopf<sup>8</sup> · H. Roos<sup>9</sup> · D. Meininger<sup>9</sup> · M. Booke<sup>10</sup> · J. Meier<sup>11</sup> · K. Zacharowski<sup>1</sup> · B. Scheller<sup>1</sup>

#### Summary

Colloidal solutions are supposed to be associated with an increased morbidity in critically ill patients. Data reporting the respective usage of crystalloids and colloids only exist for patients at intensive care units. This prospective observational study investigates the current intraoperative practice of infusion therapy in ten hospitals in the Rhine-Main-area. The quantity and quality of intraoperatively applied infusion solutions were captured over a period of 13 months (from Nov. 1, 2011 to Dec. 1, 2012). 10100 surgical procedures were monitored, 9103 of which were included in the analysis. The mean absolute amount of infused fluids per patient was 1102ml. This amount was composed of 85.98% crystalloids, 11.59% hydroxyethyl starch (HES), and 2.43% other colloidal solutions. In eight out of ten hospitals investigated, solutions containing HES were applied. There was a remarkable heterogeneity in the relative distribution of HES-containing solutions within total infusion therapy (0.06%-25.88%). Since Oct. 11, 2013 the European Medicine Agency (EMA) recommends limiting the application of HES-containing infusion solutions to specific patient populations. It remains to be seen how this recommendation will affect the practice of infusion therapy.

- 1 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie – Universitätsklinikum Frankfurt/Main
- 2 Abteilung Anästhesie und operativen Intensivmedizin – Hochtaunus-Klinik Bad Homburg
- 3 Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin – St. Elisabethenkrankenhaus Frankfurt/Main
- 4 Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin – St. Marienkrankenhaus Frankfurt/Main
- 5 Abteilung für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerzmedizin – Orthopädische Universitätsklinik Frankfurt/Main
- 6 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie – Agaplesion Markus Krankenhaus Frankfurt/Main
- 7 Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie – Hospital zum heiligen Geist Frankfurt/Main
- 8 Fachabteilung für Anästhesie und Perioperative Medizin – Asklepios Klinik Langen
- 9 Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie der Main-Kinzig-Kliniken Gelnhausen/Schlüchtern
- 10 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie – Krankenhaus Bad Soden
- 11 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin – Universitätsklinikum Tübingen

#### Schlüsselwörter

Operation – Infusionslösungen – Kristalloide – Kolloidale

#### Keywords

Surgery – Infusion Therapy – Crystalloid – Colloid

## Einleitung

Bei Infusionslösungen, die intraoperativ Verwendung finden, werden Kristalloide von Kolloidalen unterschieden. Während kristalloide Lösungen aus Wasser, Elektrolyten und ggf. organischen Anionen bestehen, zeichnen sich kolloidale Lösungen durch den Zusatz von Makromolekülen aus. Zur Verfügung stehen hierbei Präparationen mit Hydroxyethylstärke (HES), Dextrane (in Deutschland nicht zugelassen), Gelatine oder humanem Albumin. Mutmaßlich haben Aspekte wie (angenommen günstiges) Nebenwirkungsprofil, Verfügbarkeit und Kosten dazu geführt, dass HES Ende des vorausgegangenen Jahrzehnts die in der Intensivmedizin weltweit am häufigsten eingesetzte kolloidale Infusionslösung darstellte [1]. Unlängst wurde durch die European Medicines Agency (EMA) eine Einschränkung bezüglich der Anwendung von HES empfohlen (<http://www.ema.europa.eu>, EMA/606303/2013). So wurden häufigere Notwendigkeit von Nierenersatzverfahren, erhöhte Letalität und gesteigerter Transfusionsbedarf mit der Anwendung von HES assoziiert [2-5].

Im unmittelbar perioperativen Kontext ist die Datenlage weniger belastbar [6,7]. Unabhängig davon existieren unseres Wissens bisher keine Daten bezüglich der quantitativen intraoperativen Anwendung von HES. Mit der vorliegenden Untersuchung sollte die diesbezügliche Infusionspraxis an 10 Kliniken des Rhein-Main-Gebietes evaluiert werden. Analysiert wurden die Anteile von kristalloiden Infusionen, HES-Infusionen sowie anderen kolloidalen Infusionen am mittleren Gesamtvolumen der Infusionstherapie pro Patient.

## Methoden

Diese prospektive Beobachtungsstudie wurde durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Frankfurt am Main (Beschluss 362/11) genehmigt und an 10 Kliniken des Rhein-Main-Gebietes durchgeführt. Neben zwei Universitätskliniken nahmen drei Kliniken der Regel- und fünf Kliniken der Schwerpunktversorgung teil. Im Zeitraum 01.11.2011 - 01.12.2012 wurden durch die anästhesiologisch betreuenden Ärztinnen und Ärzte folgende Variablen erfasst: Klinik, Eingriffsdatum, Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Art und Dauer des

operativen Eingriffs, intraoperativ verabreichtes Volumen und verabreichte Art von kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen, Blutprodukten sowie Angaben zur Ausscheidung (Urin, Sekrete und Blut). Es folgte ein Übertrag der Daten in eine für die Studie programmierte elektronische Datenbank (DBM Wissenschaft GmbH, Mühlhausen). Die Datenanalyse wurde mit MATLAB® (The Mathworks, Natick, USA, Version R2012a), die graphische Darstellung mit Microsoft® Office Excel 2003 durchgeführt. Die Datendarstellung erfolgt für die demographischen Daten als Median (Minimum, Maximum), für die Infusionsmengen als Median und relative Verteilung [%].

## Ergebnisse

10.100 Bögen wurden erfasst, von diesen waren 9.103 Bögen vollständig im Sinne der Beantwortung oben genannter Fragestellung. Die Demographie der eingeschlossenen Patienten wird in Tabelle 1 dargestellt. Die mittlere Absolutmenge infundierter Lösungen pro Patient betrug 1.102 ml. Dabei stellten 85,98% kristalloide, 11,59% HES- und 2,43% andere kolloidale Lösungen dar. Die ent-

**Tabelle 1**

Demographie der eingeschlossenen Patienten.

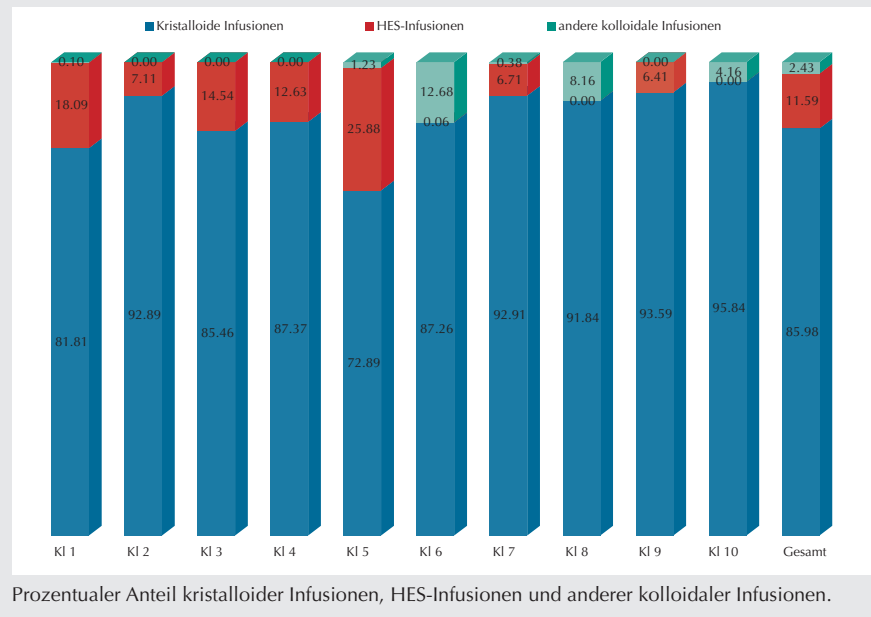
Klinik	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Gesamt
N	2.979	577	183	702	116	1.246	674	1.087	1.481	58	9.103
Männliches Geschlecht (%)	1.695 (57)	255 (44)	103 (56)	279 (40)	40 (35)	455 (37)	187 (28)	388 (36)	661 (45)	24 (41)	4.087 (45)
Alter (Jahre) Median (Spannweite)	51 (0-98)	59 (0-98)	64 (0-93)	53 (0-99)	67 (5-89)	56 (1-98)	55 (11-96)	55 (0-100)	60 (0-96)	58 (3-94)	56 (0-100)

**Tabelle 2**

Infusionsmenge gesamt [Median] und relative Verteilung [%] verschiedener Infusionslösungen.

Klinik	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Gesamt
<b>Infusionsmenge (ml)</b>											
Median	1.284	770	862	860	2.439	1.015	883	640	1.022	1.244	1.102
<b>Infusionsmenge (%)</b>											
Kristalloide	81.81	92.89	85.46	87.37	72.89	87.26	92.91	91.84	93.59	95.84	85.98
HES	18.09	7.11	14.54	12.63	25.88	0.06	6.71	0.00	6.41	0.00	11.59
Sonstige Kolloidale	0.10	0.00	0.00	0.00	1.23	12.68	0.38	8.16	0.00	4.16	2.43

Abbildung 1



sprechenden Verteilungen nach Kliniken ist Tabelle 2 und Abbildung 1 zu entnehmen. Kliniken, in welchen HES-Präparate (darunter 10% HES 200, 6% HES 130, in 0,9% NaCl oder in balancierter Lösung mit Acetat und/oder Malat) zur Anwendung kamen, verwendeten diese sehr homogen, d.h. die Verabreichung verschiedener HES-Präparationen innerhalb einer Klinik war praktisch nicht zu beobachten (Daten nicht aufgeführt).

## Diskussion

Die Ergebnisse demonstrieren eine Praxis, für welche unangefochtene Evidenz weiter aussteht. Zwar konnte die Überlegenheit von HES gegenüber kristalloiden Infusionen hinsichtlich einer schnelleren und effektiveren hämodynamischen Stabilisierung im Rahmen intraoperativer Anwendung demonstriert werden [8-10], randomisierte kontrollierte Studien mit suffizienter Teststärke, die in diesem Zusammenhang einen für das Outcome relevanten Effekt demonstrieren, existieren bisher nicht. Untersuchungen im Rahmen präemptiver Volumentherapie vor Spinalanästhesien zeigen uneinheitliche Ergebnisse bezüglich hämodynamischer Vorteile von HES gegenüber kristalloiden Infusionen [11-13]. Aktu-

elle Metaanalysen fokussieren daher auf die Sicherheit der Anwendung von HES-Präparaten. Eine Metaanalyse aus 17 randomisierten Studien mit insgesamt 1.230 perioperativen Patienten konnte keine signifikanten Effekte von HES auf die Nierenfunktion demonstrieren [6]. Eine weitere Auswertung mit höheren kumulativen Patientenzahlen unterstützt dieses Ergebnis [7]. Allerdings leidet die Qualität oben genannter Metaanalysen unter einer hohen Heterogenität der Primärstudien. Publierte Daten, die bei der Einschätzung des Nutzen-Risiko-Profiles herangezogen werden könnten, sind oft durch kleine Teststärke hinsichtlich Outcome sowie heterogener Verwendung unterschiedlicher HES-Präparate charakterisiert. Die Zulassungszahlen letzterer sind seit Markteinführung 1970 stetig gestiegen. HES-Infusionen unterscheiden sich – in unterschiedlichen Konstellationen – durch Konzentration, Molekülgröße, Molekülbeschaffenheit (Substitutionsgrad), Trägerlösung (0,9% NaCl/balancierte Elektrolytlösung in unterschiedlicher Zusammenstellung) und Herstellungsprozess (Mais-/Kartoffelstärke). Darüber hinaus unterliegen auch die jeweiligen Kontrollsubstanzen einer großen Heterogenität. Kristalloide und weitere kolloidale Infusionslösun-

gen (wie Gelafundin, Dextrane oder Albumin) stehen ebenfalls jeweils in unterschiedlichen Konzentrationen, Zusammensetzungen, Molekülgrößen etc. zur Verfügung. Letztlich stehen prospektiv randomisierte kontrollierte Studien zur abschließenden Beurteilung des intraoperativen Nutzen-Risiko-Profiles von HES derzeit aus.

Ob und zu welchem Anteil HES-Präparate in einer Klinik Verwendung finden, hängt von verschiedenen Einflussgrößen ab. Änderungen der wissenschaftlichen Evidenz beeinflussen die klinische Praxis der HES-Therapie. Auf deutschen kardiochirurgischen Intensivstationen wurde 2008 gegenüber 2005 deutlich weniger HES zugunsten von Kristalloid zur Volumentherapie verordnet [14]. Ursächlich für diese Beobachtung könnte eine unmittelbar vor der zweiten Stichprobe hochrangig publizierte Studie sein, welche bei Patienten mit schwerer Sepsis einen negativen Zusammenhang zwischen einer HES-Therapie und Nierenversagen sowie Transfusionsbedarf zeigte [15].

Die zur Infusions- bzw. Volumentherapie eingesetzten Substanzen und deren Anteile unterliegen geographischen Gegebenheiten. In den USA und in Australien spielen HES-Präparate in der klinischen Praxis praktisch keine Rolle. Als kolloidale Lösungen kommen hier in der Intensivmedizin Albumin bzw. Albumin- und Gelatine-Präparate zum Einsatz [1]. Auch innerhalb Deutschlands gibt es, persönlicher Kommunikation zufolge, große geographische Unterschiede. Den Autoren sind einige weitere Kliniken bekannt, welche HES nicht mehr in ihrem Bestand führen.

Zusätzlich spielen wohl auch historisch und geografisch gewachsene Verkaufsstrukturen eine nicht zu unterschätzende Rolle. Dafür spricht auch die beobachtete Verwendung eines quasi klinikspezifischen HES-Präparates, welches über den Beobachtungszeitraum in den jeweiligen Kliniken konstant zur Anwendung kam.

Die hier untersuchten Kliniken stehen weder betriebswirtschaftlich (z.B. Einkaufsgemeinschaft) noch hinsichtlich klinischer Standards in Kontakt. In acht

der zehn untersuchten Kliniken kamen während des Untersuchungszeitraums HES-Präparate zur Anwendung, darunter in einer in verschwindend geringem Umfang (0,06%; Klinik 6). Unter den übrigen sieben Kliniken fällt eine recht heterogene Verteilung des prozentualen Anteils der HES-Lösungen an der Gesamtmenge der Infusionstherapie (6,41-25,88%) auf. Dies könnte durch Unterschiede der Patientenpopulationen, der operativen Disziplinen, aber auch durch unterschiedliche klinikinterne Ausbildungskonzepte und Standards erklärbar sein. Unabhängig davon bleibt festzuhalten, dass HES-Infusionen in der überwiegenden Anzahl der untersuchten Kliniken Verwendung fanden. Seit dem 11. Oktober 2013 empfiehlt die EMA, HES-Infusionslösungen nur noch in speziellen Situationen einzusetzen. Es bleibt abzuwarten, welchen Einfluss diese Empfehlung auf die Infusionspraxis zur Folge haben wird.

## Fazit

**Mit dieser Beobachtungsstudie beschreiben wir die intraoperative Infusionspraxis an 10 Kliniken des Rhein-Main-Gebietes hinsichtlich der anteiligen Verwendung von HES-Infusionen bzw. anderer kolloidaler Infusionslösungen. Im Gegensatz zur Intensivmedizin sind bisher keine diesbezüglichen Daten veröffentlicht. Es zeigten sich sehr heterogene Ergebnisse zwischen den Kliniken. Während in zwei Kliniken keinerlei HES-Präparate Verwendung fanden, wurden diese in anderen Kliniken mit einem Anteil von bis zu 25,88% infundiert. Diese Bestandsaufnahme wurde vor der einschränkenden Indikationsempfehlung der EMA, veröffentlicht im Oktober 2013, durchgeführt. Es ist zu erwarten, dass zukünftig eine interhospital-homogenere und insgesamt niedrigere anteilige Verwendung von HES-Präparaten im intraoperativen Kontext zu verzeichnen sein wird.**

## Danksagung

Die Autoren bedanken sich für die freundliche Unterstützung und Kooperation aller anästhesiologischer Ärztinnen und Ärzte der teilnehmenden Kliniken.

## Interessenkonflikt

Die Autoren A. Koch, V. Lischke, K. Westphal, M. Sold, G. Neidhart, H.-B. Hopf, H. Roos, D. Meininger, J. Meier, B. Scheller erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Prof. P. Kessler erklärt, Vortragshonorare von B. Braun Melsungen AG, Pfizer und Bayer erhalten zu haben.

Prof. M. Booke erklärt, Honorare von Fresenius AG und B. Braun Melsungen AG erhalten zu haben.

Prof. K. Zacharowski erklärt, Vortragshonorare von B. Braun Melsungen AG, Fresenius Kabi, CSL Behring und Baxter erhalten zu haben.

## Literatur

- Finfer S, Liu B, Taylor C, Bellomo R, Billot L, Cook D, et al: Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care* 2010;14(5):R185
- Hartog CS, Welte T, Schlattmann P, Reinhart K: Volumentherapie mit Hydroxyethylstärke beim kritisch Kranken: Eine Neubewertung. *Dtsch Arztebl International* 2013;110(26):443-50
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367(20):1901-11
- Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, et al: Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367(2):124-34
- Haase N, Perner A, Hennings LI, Siegemund M, Lauridsen B, Wetterslev M, et al: Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2013;346:f839
- Martin C, Jacob M, Vicaut E, Guidet B, Van AH, Kurz A: Effect of waxy maize-derived hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function in surgical patients. *Anesthesiology* 2013;118(2):387-94
- Van Der Linden P, James M, Mythen M, Weiskopf RB: Safety of modern starches used during surgery. *Anesth Analg* 2013;116(1):35-48
- Lindroos AC, Niiya T, Silvasti-Lundell M, Randell T, Hernesniemi J, Niemi TT: Stroke volume-directed administration of hydroxyethyl starch or Ringer's acetate in sitting position during craniotomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57(6):729-36
- Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, Jones A, Fotopoulou C, Sehoul J, et al: Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *Br J Anaesth* 2013;110(2):231-40
- Zhang J, Qiao H, He Z, Wang Y, Che X, Liang W: Intraoperative fluid management in open gastrointestinal surgery: goal-directed versus restrictive. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67(10):1149-55
- Hasan AB, Mondal MK, Badruddoza NM, Bhowmick DK, Islam MS, Akhtaruzzaman KM, et al: Comparison of three fluid regimens for preloading in elective caesarean section under spinal anaesthesia. *Mymensingh Med J* 2012;21(3):533-40
- Ueyama H, He YL, Tanigami H, Mashimo T, Yoshiya I: Effects of crystalloid and colloid preload on blood volume in the parturient undergoing spinal anesthesia for elective Cesarean section. *Anesthesiology* 1999;91(6):1571-76
- Tamilselvan P, Fernando R, Bray J, Sodhi M, Columb M: The effects of crystalloid and colloid preload on cardiac output in the parturient undergoing planned cesarean delivery under spinal anesthesia: a randomized trial. *Anesth Analg* 2009;109(6):1916-21
- Kastrup M, Carl M, Spies C, Sander M, Markewitz A, Schirmer U: Clinical impact of the publication of S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57(2):206-213
- 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(2):125-39.

## Korrespondenzadresse

Dr. med.  
Alexander Koch



Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie  
Universitätsklinikum Frankfurt  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt/Main, Deutschland  
Tel.: 069 6301-5998  
Fax: 069 6301-5881  
E-Mail: alexander.koch@kgu.de