

Hypovolämie und Volumenersatztherapie

Moderne HES-Präparate dürfen nicht mit alten HES-Präparationen gleichgesetzt werden

Reto Stocker

Hypovolämie ist eine wichtige vermeidbare Ursache für Organversagen und Tod. Trotz intensiver Forschungstätigkeit gibt es noch immer eine lebhaft diskutierte Diskussion um die perioperative Volumenersatztherapie. Dabei wird häufig die Tatsache völlig ausser Acht gelassen, dass nicht alle Lösungen über einen Leisten geschlagen werden dürfen. Sie unterscheiden sich vielmehr in hohem Masse bezüglich ihrer In-vitro- und In-vivo-Eigenschaften. So sind bedauerlicherweise moderne HES-Lösungen, die einem idealen Kolloid zur Volumenersatztherapie sehr nahe kommen, zu Unrecht in Verruf geraten, weil in Studien alte, hyperonkotische HES-Präparate verwendet und deren negative Effekte fälschlicherweise auf alle HES-Lösungen übertragen wurden.

Die Frage der optimalen Volumenersatztherapie ist seit Jahren Gegenstand intensiver Forschung und kontroverser Diskussionen, zumal alle zurzeit verfügbaren Lösungen grundsätzlich unerwünschte Nebenwirkungen haben können. Zudem hat sich in den letzten Jahren mehr und mehr gezeigt, dass Flüssigkeitsüberladung per se, insbesondere mit kristalloiden Lösungen und vor allem mit normaler Kochsalzlösung, schädlich für die Patienten ist (1–6). Andererseits bestätigte sich aber, dass auch ein ungenügender Volumenersatz für den Patienten deletär ist (7–11).

Aus diesem Grund wurde in mehreren Studien insbesondere der gezielte Volumenersatz untersucht. Dabei wird das Ausmass der Volumenersatztherapie beispielsweise mithilfe der Sauerstoffaufnahme, der Pulsdruckvariation oder transösophagealer Dopplermessung überwacht. Dieser Ansatz scheint der Volumenersatztherapie «nach Kochbuch» überlegen zu sein, obgleich diese Strategie zu höheren Flüssigkeitsmengen führte, vor allem durch die

Zugabe von Kolloiden (11, 12). Darüber hinaus führte das Monitoring der Flüssigkeitsresponse mit dem Ziel einer optimierten Gewebepfusion zu einem früheren Volumenersatz (z. B. intraoperativ); auch hierfür wurden vorwiegend Kolloide verwendet.

Diese Studien sowie die Tatsache, dass zum Beispiel Modelle zur Flüssigkeitsresponse bei

“Es gibt für die Anwendung sowohl von Kolloiden als auch von Kristalloiden gute Gründe, weshalb sie nebeneinander verabreicht werden sollen.”

grösseren chirurgischen Eingriffen am Abdomen zeigten, dass eine ausreichende Füllung der intravaskulären Räume mit Kristalloiden allein gar nicht möglich ist, führten schliesslich zu der logischen Konklusion, die ebenso lange wie fruchtlose Debatte «Kolloide versus Kristalloide» zu beenden: Es gibt für die Anwendung sowohl von Kolloiden als auch von Kristalloiden gute Gründe, weshalb sie nebeneinander verabreicht werden sollen. Nun stellt sich natürlich die Frage, welches Kolloid zu verwenden ist.

Leider orientiert sich die Klassifikation der Kolloide in erster Linie nach dem Ursprung des Kolloids und viel weniger nach den physikalisch-chemischen Eigenschaften der jeweiligen Lösung. Dies führte zu einer neuen, irrationalen Auseinandersetzung zwischen den Befürwortern von Gelatine, Albumin oder HES (Hydroxyäthylstärke). Bedauerlicherweise wurde dieser «Krieg» kürzlich durch eine unglückselige Studie noch weiter angefacht. Hier hatte man eine alte, hyperonkotische HES-Lösung bei septischen Patienten eingesetzt, was zu einer erhöhten Rate an Nierenversagen führte (15). Das schlechte Abschneiden dieser veralteten HES-Lösung war freilich schon früher gezeigt worden und deshalb zu erwarten gewesen, und es darf nicht auf moderne HES-Präparate übertragen werden. Nachdem basierend auf verschiedensten Studien kaum mehr Indikationen für die Verwendung von Albumin und Dextran existieren und Gelatinepräparate aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit und der potenziellen Risiken keine echte Alternative darstellen, bleiben le-

diglich Lösungen auf der Basis von Hydroxyäthylstärke (HES) für eine breite Anwendung übrig. Hier gilt jedoch: HES ist nicht gleich HES.

Unterschiede zwischen verschiedenen HES-Lösungen

HES-Lösungen können aufgrund verschiedener Kriterien klassifiziert werden:

- mittleres Molekulargewicht (150 kDa bis zirka 700 kDa)
- Substitutionsgrad der HES-Moleküle (0,4–0,62)
- Konzentration der gelösten HES-Moleküle in der Stammlösung (6–10%)
- Lösungstypus (Natriumchlorid oder «balanced solutions»)
- Rohstoff, aus welchem sie gewonnen wurden (Mais, Kartoffeln).

Es ist seit Langem bekannt und wissenschaftlich erwiesen, dass grosse HES-Moleküle und Moleküle mit hohem Substitutionsgrad deutliche Effekte auf Blutgerinnung und Nierenfunktion haben können, insbesondere wenn sie in hohen Konzentrationen, im Übermass

“Es bestehen substantielle Unterschiede zwischen den verschiedenen Stärkepräparationen für die Volumenersatztherapie: HES ist nicht gleich HES.”

oder ohne eine begleitende, adäquate Menge an Kristalloiden verabreicht werden (14, 15). Trotzdem wurden in mehreren Studien in den letzten Jahren ältere, hoch konzentrierte HES-Lösungen mit höherem Molekulargewicht und höherem Substitutionsgrad eingesetzt. Man ignorierte dabei fundamental wichtige Erkenntnisse der Volumenersatztherapie und negierte einen erheblichen Bias bezüglich Patientenauswahl und Verstössen gegen das Behandlungsprotokoll (15, 15).

Falsche Konklusionen aufgrund mangelhafter Studien

Obwohl die entsprechenden Studienleiter im Bereich der Sepsisforschung durchaus anerkannt sind, ist eine Konklusion der VISEP-



Prof. Reto Stocker

Studie, dass HES bei septischen Patienten nicht verwendet werden sollte, falsch. Die angebliche Beobachtung einer erhöhten Inzidenz an Nierenversagen in dieser Studie übersieht, dass eine alte, hyperonkotische HES-Lösung (HES 10% 200/0,5) im Sinne des Verstosses gegen das Behandlungsprotokoll beträchtlich überdosiert wurde. Zudem ignoriert diese Konklusion die Tatsache, dass heute überwiegend moderne, isoonkotische HES Lösungen mit niedrigerem Molekulargewicht und Substitutionsgrad (z.B. 6% HES 150/0,4) angewendet werden, welche sich bezüglich ihrer In-vitro- und In-vivo-Eigenschaften gegenüber der in der VISEP-Studie verwendeten Lösung in hohem Masse unterscheiden.

HES ≠ HES

Es gibt bis heute keine Evidenz dafür, dass die modernen HES-Lösungen der neuen Generation (HES 150/0,4) unerwünschte Nebenwirkungen auf die Nierenfunktion (vorausgesetzt, dass ausreichend Kristalloide gegeben werden) oder auf die Blutgerinnung in vivo haben. Gerinnungsstörungen, wie sie in In-vitro-Hämodilutions-Studien gezeigt wurden, beruhen in erster Linie auf der Verdünnung von Gerinnungsfaktoren. Diese Gerinnungsstörungen sind aus diesem Grund nicht unerwartet. In vielen Fällen sind sie sogar nicht unerwünscht, da sie einer durch Akut-Phase-Proteine indu-

“Die meisten der unerwünschten Nebenwirkungen treten nur bei den alten Lösungen mit mittlerem bis hohem Molekulargewicht und/oder höherem Substitutionsgrad auf.”

zierten Hyperkoagulation nach einem grösseren chirurgischen Eingriff oder einem Trauma entgegenwirken können.

Folglich ist der Terminus «HES» völlig unzureichend, denn es bestehen substantielle Unterschiede zwischen den verschiedenen Stärkepräparationen für die Volumenersatztherapie. Neben den bereits erwähnten, relevantesten Unterschieden im mittleren Molekulargewicht, dem Substitutionsgrad und der Konzentration gibt es weitere Unterschiede hinsichtlich der Rohstoffe, aus denen die Stärkemoleküle gewonnen werden. Die grosse Mehrzahl der Studien mit den modernen HES-150kDa-Präparationen erfolgte mit Stärke, die aus Mais («waxy maize») gewonnen wurde.

Diese unterscheidet sich von der Kartoffelstärke hinsichtlich einiger physikalisch-chemischer Eigenschaften, zum Beispiel in Substitutionsgrad und -muster, Amylosegehalt und Phosphorsäureveresterung. Obgleich die klinische Relevanz dieser Unterschiede noch nicht geklärt ist, muss man betonen, dass man die Resultate von mehr als 80 klinischen Studien, in welchen HES 150/0,4 (Voluven®) bezüglich Blutgerinnung, Niereninsuffizienz, Gewebespeicherung und vieler weiterer klinisch relevanter Parameter geprüft wurde, nicht einfach unbesehen auf andere Präparate aus verschiedenen anderen Rohstoffen übertragen darf.

Zusammenfassung

- Es gibt mehr und mehr Evidenz dafür, dass der zielgerichtete Gebrauch von Kolloiden zusammen mit niedrigeren Mengen an Kristalloiden das Resultat einer Volumenersatztherapie verbessert.
- Unterschiedliche Hydroxyäthylstärke-Lösungen haben unterschiedliche physiko-chemische und pharmakokinetische Eigenschaften.
- Aus diesem Grund ist es falsch, moderne Stärkelösungen pauschal als «HES» zu klassifizieren, da die meisten der unerwünschten Nebenwirkungen nur bei den alten Lösungen mit mittlerem bis hohem Molekulargewicht und/oder höherem Substitutionsgrad auftreten.
- Moderne HES-Präparationen haben ein mittleres Molekulargewicht von 150 kDa und einen Substitutionsgrad zwischen 0,4 und 0,42%.
- Kartoffelstärke ist nicht bioäquivalent mit Wachsmaisstärke.

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer modernen 6%-150/0,4-Hydroxyäthylstärke-Lösung bei der Volumenersatztherapie wurde klar gezeigt. Ihr Gebrauch in der täglichen, klinischen Routine ist evidenzbasiert und beweist, dass damit ein annähernd ideales Kolloid für die Volumenersatztherapie zur Verfügung steht. ♦

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Reto Stocker
Abteilungsleiter
Dept. Chirurgie, Abt. Chirurgische Intensivmedizin
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
E-Mail: reto.stocker@usz.ch

Potenzielle Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Brandstrup B. et al.: Effects of Intravenous Fluid Restriction on Postoperative Complications: Comparison of Two Perioperative Fluid Regimens. A Randomized Assessor-Blinded Multicenter Trial. *Ann Surg* 2005; 238: 641–648.
2. Nisanevich V. et al.: Effect of intraoperative fluid management on outcome after intra-abdominal surgery. *Anesthesiology* 2005; 105: 25–32.
3. Raeburn C.D. et al.: The abdominal compartment syndrome is a morbid complication of post injury damage control surgery. *Am J Surg* 2001; 182: 542–546.
4. Biffi W.L. et al.: Secondary abdominal compartment syndrome is a highly lethal event. *Am J Surg* 2001; 182: 645–648.
5. Balogh Z. et al.: Supra-normal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome. *Arch Surg* 2005; 138: 637–645.
6. Maxwell R.A.: Secondary abdominal compartment syndrome: an underappreciated manifestation of severe hemorrhagic shock. *J Trauma* 1999; 47: 995–999.
7. Holte K. et al.: Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study. *BJA Advance Access* 2007; 1–9.
8. Mythen M.G., Webb A.R.: Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg* 1995; 130: 423–429.
9. Hamilton M.A., Mythen M.G., Ackland G.L.: Less is not more: a lack of evidence for intraoperative fluid restriction improving outcome after major elective gastrointestinal surgery. *Anesth Analg* 2006; 102: 970–971.
10. Grocott M. et al.: Perioperative Fluid Management and Clinical Outcomes in Adults. *Anesth Analg* 2005; 100: 1095–1106.
11. Donati A. et al.: Goal-Directed Intraoperative Therapy Reduces Morbidity and Length of Hospital Stay in High-Risk Surgical Patients. *Chest* 2007; 132: 1817–1824.
12. Lopes M.R. et al.: Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Critical Care* 2007; 11: R100.
13. Brunkhorst F.M. et al.: Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125–139.
14. Cittanova M.L. et al.: Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996; 348: 1620.
15. Schortgen F. et al.: Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001; 357: 911.