

## ÜBERSICHTSARBEIT

# Volumentherapie mit Hydroxyethylstärke beim kritisch Kranken: Eine Neubewertung

Christiane S. Hartog, Tobias Welte, Peter Schlattmann, Konrad Reinhart

## ZUSAMMENFASSUNG

**Einleitung:** Hydroxyethylstärke (HES) wird als Volumenersatz bei Patienten weltweit jährlich millionenfach eingesetzt, jedoch zeigten sich Nebenwirkungen, die das Überleben der Patienten negativ beeinflussen. Aktuelle klinische Studien zum modernen HES 130 und Metaanalysen erlauben die Neubewertung des Nutzen-Risiko-Profiles.

**Methoden:** Basierend auf einer selektiven Literaturrecherche mit dem Schwerpunkt auf Arbeiten zu HES 130/0.4 und HES 130/0.42 bei Sepsis, Trauma und in der Intensivmedizin werden die Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) dargestellt und aktualisierte Metaanalysen und Reviews diskutiert. Ferner wurde eine eigene Metaanalyse zu HES 130 im Vergleich zu Kristalloiden oder Albumin in der Intensivmedizin, bei Sepsis und Trauma erstellt.

**Ergebnisse:** Sieben RCTs mit insgesamt 7 838 Sepsis-, Trauma- und intensivmedizinisch behandelten Patienten wurden ausgewertet. HES 130 war jeweils assoziiert mit höheren kumulativen Risiken für den Tod des Patienten (relatives Risiko [RR]: 1,10; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 1,01–1,20), die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens (RR: 1,26; 95%-KI: 1,08–1,46) und einen Transfusionsbedarf (RR: 1,22; 95%-KI: 1,08–1,37). Ein patientenrelevanter Nutzen zeigte sich nicht. Vier aktuelle Metaanalysen mit mehr als 10 000 Patienten bestätigten die Sicherheitsbedenken für HES im Allgemeinen und für niedermolekulares HES 130 bei intensivmedizinisch behandelten Patienten. Die Sicherheit von 6 % HES 130 im unmittelbar perioperativen Einsatz ist unzureichend belegt.

**Diskussion:** Die Volumentherapie mit HES bei kritisch Kranken kann wegen Sicherheitsbedenken nicht empfohlen werden. Auch im perioperativen Bereich fehlt infolge unzureichender Studien der Nachweis der Überlegenheit, Kosteneffektivität und Sicherheit von HES.

### ► Zitierweise

Hartog CS, Welte T, Schlattmann P, Reinhart K: Fluid replacement with hydroxyethyl starch in critical care—a reassessment. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(26): 443–50. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0443

Eine der häufigsten therapeutischen Maßnahmen in der Notfall- und Intensivmedizin sowie in der perioperativen Phase ist die täglich millionenfach angewendete Volumentherapie (1). Bereits geringfügige Unterschiede einzelner Volumenersatzlösungen in Risiken, Nutzen und Kosten können deshalb insgesamt erhebliche Auswirkungen haben (2). Kolloidale Lösungen in Form von HES (Hydroxyethylstärke), Humanalbumin oder Gelatine werden in vielen Ländern bevorzugt. Die modernen HES-Lösungen (6 % HES 130/0.4 beziehungsweise 130/0.42) sind in Deutschland und weltweit im Bereich der Intensivmedizin die am häufigsten eingesetzten kolloidalen Volumenersatzlösungen (2).

Obwohl kristalloide Lösungen weniger kosten, werden kolloidale Lösungen häufig bevorzugt, um eine schnellere und volumeneffizientere hämodynamische Stabilisierung zu erzielen (3, 4). Jedoch fehlten lange Zeit belastbare klinische Daten zur Sicherheit und zum klinischen Nutzen von Volumenersatzmitteln, weil alle heute gebräuchlichen kolloidalen und kristalloiden Volumenersatzmittel einschließlich der HES-Präparationen bereits auf dem Markt waren, bevor in den 1970er Jahren geregelte Zulassungsverfahren für Arzneimittel Gesetzeskraft bekamen (5).

Metaanalysen der Cochrane Collaboration und anderer Gruppen (4, 6–8) wiesen ohne Ausnahme darauf hin, dass sich das Überleben von Patienten durch den Einsatz von Kolloiden nicht verbesserte. Für HES sind – ähnlich wie für andere synthetische Kolloide – eine Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen bekannt wie erhöhte Blutungsneigung, Nierenschädigung, Gewebespeicherung im retikuloendothelialen System mit Organschädigung von Leber, Lunge, Milz und Knochenmark sowie therapieresistentem Juckreiz (9). In der Vergangenheit wurde das Auftreten einer erhöhten Inzidenz von Niereninsuffizienz (10–12) oder Blutungskomplikationen unter HES auf die Verwendung älterer HES-Lösungen mit höherem oder mittlerem Molekulargewicht (450 oder 200 kD), höherem molarem Substitutionsgrad (der Anteil von hydroxylierten Glukoseeinheiten bezogen auf die Gesamtzahl der Glukoseeinheit in der Lösung) von 0,5–0,7 oder mit der Überschreitung der täglich erlaubten Höchstdosis in Verbindung gebracht. Moderne HES-Lösungen der sogenannten dritten Generation mit mittlerem Molekulargewicht

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Jena und Integriertes Behandlungs- und Forschungszentrum (IFB) Sepsis und Sepsisfolgen, Universitätsklinikum Jena: PD Dr. med. Hartog, Prof. Dr. med. Reinhart

Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover: Prof. Dr. med. Welte

Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation, Universitätsklinikum Jena: Prof. Dr. med. MSc Schlattmann

von nur 130 kD und einem molaren Substitutionsgrad um 0,4 galten als sicherer (13).

Während die Diskussion vor 2011 aufgrund des Fehlens ausreichender klinischer Daten zu HES 130 (14, 15) kontrovers geprägt war, gibt es nun mehrere neue, qualitativ hochwertige Studien zu den modernen 6-%-HES-130-Lösungen in der Intensivmedizin (16) und bei Sepsispatienten (17), deren Daten in aktuelle Metaanalysen eingehen (18–20). Die Daten haben eine internationale Debatte zur Sicherheit von HES ausgelöst (3), die auch von den Medien aufgegriffen wird. Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) und die European Medical Agency (EMA) haben eine Neubewertung des Nutzen-Risiko-Profiles von HES eingeleitet beziehungsweise vorgenommen (21, 22). Das für Arzneimittelsicherheit zuständige Expertenkomitee der EMA (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee [PRAC]) kam, auf Basis einer Analyse der vorliegenden Evidenz des Nutzens und Risikos von Infusionslösungen, die HES enthalten, zu der Schlussfolgerung, dass der Nutzen das Risiko nicht länger aufwiegt. Das Komitee empfiehlt deshalb der EMA, die entsprechenden Marktzulassungen zu widerrufen (Pressemitteilung der EMA vom 14. 6. 2013).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die wesentlichen klinischen Studien und Metaanalysen, die dieser Empfehlung zugrundeliegen, zu diskutieren.

## Methode

Die zugrundeliegende selektive Literaturrecherche fokussierte auf Studien zu HES 130 sowie systematischen Reviews und Metaanalysen zu HES im Bereich Sepsis, Trauma und Intensivmedizin, die nach der Publikation der großen Studien von Myburgh (16) und Perner (17) durchgeführt beziehungsweise entsprechend aktualisiert worden sind. Die Recherche stützte sich dabei auf die eigene Literaturdatenbank. Diese basiert auf mehreren systematischen Literaturrecherchen für systematische Analysen und internationalen Konsensusempfehlungen (23) und wurde zudem durch eine Suche in PubMed zu „Hydroxyethyl starch“ 2012–2013 sowie anhand von Referenzlisten der 2013 publizierten Metaanalysen aktualisiert. Stichtag für den Einschluss von Veröffentlichungen in die vorliegende Arbeit war der 1. 3. 2013.

Um die publizierte Evidenz für den HES-Anwender bezogen auf geeignete Vergleichslösungen und klinisch relevante Endpunkte zusammenzufassen, wurde eine eigene Metaanalyse durchgeführt. Sie berücksichtigte deshalb alle randomisierten kontrollierten Studien (RCT), die

- bei intensivmedizinisch behandelten, Sepsis- und Traumapatienten durchgeführt wurden
- HES 130/0.4 beziehungsweise HES 130/0.42 mit kristalloiden Lösungen oder Humanalbumin verglichen
- die oben angegebene Volumentherapie über mehr als 24 Stunden einsetzten
- über patientenrelevante Ergebnisse berichteten.

Die Metaanalyse wurde mit dem Statistikprogramm R (24) und dem Zusatzpaket meta (25) durchgeführt. Die Studien wurden mit der Mantel-Haenszel Methode in einem Modell mit festen Effekten zusammengefasst. Zuvor wurde ein Test auf Heterogenität durchgeführt und das Heterogenitätsmaß I-Quadrat berechnet.

## Ergebnisse

Sieben RCTs mit insgesamt 7 838 intensivmedizinisch betreuten, Trauma- oder Sepsispatienten (16, 17, 26–30) (Tabelle 1) und 8 Metaanalysen (Tabelle 2) wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Die zwei größten Studien („CHEST“ und „6S“) werden näher beschrieben.

### CHEST-Studie

In dieser doppelblinden Studie (16) bei 7 000 Intensivpatienten wurde 6 % HES 130/0.4 mit 0,9 % NaCl verglichen. Die 90-Tage-Sterblichkeit war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (18 % versus 17 %). Unter HES waren signifikant häufiger Nierenersatzverfahren (7 % versus 5,8 %;  $p = 0,04$ ) notwendig und der Verbrauch an Blutprodukten war signifikant höher ( $78 \pm 250$  mL versus  $60 \pm 190$  mL,  $p < 0,001$ ). Unerwünschte Ereignisse kamen insgesamt signifikant häufiger in der HES-Gruppe (5,3 versus 2,8 %;  $p < 0,001$ ) vor, darunter trat Pruritus in der HES-Gruppe etwa doppelt so häufig auf (4 % versus 2,2 %).

In der CHEST-Studie (16) gab es Effekte von HES, die positiv gedeutet werden könnten. Dies betrifft eine schnellere Kreislaufstabilisierung – bei Verwendung eines Scores, der die Dosierung von Vasopressoren widerspiegelt – und die Erzielung eines signifikant höheren zentralen Venendrucks im Vergleich zur NaCl-Gruppe. Die Normalisierung des Serumlaktatwertes, der als indirekter Marker für die Schwere des Kreislaufversagens gilt, erfolgte jedoch in beiden Gruppen gleich schnell, auch Herzfrequenz und Blutdruck verhielten sich gleich. Die genannten positiven hämodynamischen Effekte fanden keinen Niederschlag in patienten- beziehungsweise kostenrelevanten Faktoren wie der Beatmungsdauer, der Zeit an der Dialyse sowie der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation oder im Krankenhaus (16). In der HES-Gruppe war weniger häufig ein neues kardiovaskuläres Organversagen zu verzeichnen, dagegen war die Inzidenz von Lebersversagen erhöht. Ob diese Effekte für Patienten relevant waren, ist zweifelhaft.

Auf den ersten Blick paradox erscheint auch der Effekt von HES auf sogenannte RIFLE-Kriterien (31). Das Akronym steht für „risk“ (Risiko), „injury“ (Schädigung), „failure“ (Organversagen), „loss“ (Verlust der Nierenfunktion) und „end-stage renal disease“ (terminales Nierenversagen). Paradoxerweise erfüllten in der CHEST-Studie jeweils mehr Patienten der NaCl-Gruppe Kriterien der frühen Risk- und Injury-Kategorie. Dies erklärt sich da-

**TABELLE 1**

**Charakteristik von klinischen Studien mit HES 130**

Autor	Jahr	N	Setting	multi- zen- trisch	doppel- blind	Popula- tion	HES	Kontrolle	Sterb- lichkeit ange- geben	Nieren- ersatz- verfahren angegeben	Trans- fusion angegeben	Pruritus angegeben
Myburgh (16)	2012	7000	ITS	ja	ja	Intensiv- patienten	HES 130/0.4	0,9 % NaCl	90 Tage	ja	ja	ja
Perner (17)	2012	804	ITS	ja	ja	schwere Sepsis	HES 130/0.42	Ringer- Azetat	90 Tage	ja	ja	nein
James (26)	2011	115	ITS	nein	ja	Trauma	HES 130/0.4	0,9 % NaCl	90 Tage	ja	nein	ja
Guidet (27)	2012	196	ITS	ja	ja	schwere Sepsis	HES 130/0.4	0,9 % NaCl	90 Tage	ja	ja	ja
Dolecek (28)	2009	56	ITS	nein	nein	schwere Sepsis	HES 130/0.4	20 % Albumin	28 Tage	nein	nein	nein
Dubin (29)	2010	25	ITS	ja	nein	septischer Schock	HES 130/0.4	0,9 % NaCl	ITS*	nein	ja	nein
Palumbo (30)	2006	20	ITS	nein	nein	schwere Sepsis	HES 130/0.4	20 % Albumin	ITS*	nein	nein	nein

Einschlusskriterien für die Auswahl der Studien: Randomisierte kontrollierte Studien mit intensivmedizinisch behandelten, Trauma- oder Sepsispatienten, in denen eine Volumentherapie über mindestens 24 Stunden entweder mit HES 130 oder mit Kristalloiden oder Albumin durchgeführt wurde.  
\*Die ITS-Sterblichkeit bezieht sich auf die Liegedauer auf der Intensivstation (ITS) und ist daher variabel. HES, Hydroxyethylstärke

durch, dass der RIFLE-Score anhand der Veränderung von sowohl Kreatininwerten als auch der Urinausscheidung errechnet wird (31). In der CHEST-Studie waren die Kreatininwerte in der HES-Gruppe über die ersten 6 Tage signifikant höher und die Urinausscheidung signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe (16).

**6S-Studie**

Die 6S-Studie (17) mit circa 800 Sepsispatienten untersuchte 6 % HES 130/0.42 im Vergleich zu Ringerazetat. In der HES-Gruppe starben signifikant mehr Patienten nach 90 Tagen (51 % versus 43 %;  $p = 0,03$ ) und die Notwendigkeit zur Nierenersatztherapie trat häufiger auf (22 % versus 16 %,  $p = 0,04$ ). Mehr Patienten in der HES-Gruppe erhielten Blutprodukte (RR: 1,20; 95-%-KI: 1,07–1,36;  $p = 0,002$ ). Die kumulative Dosis betrug 44 mL/kg Körpergewicht (KG) über die gesamte Studienperiode und lag somit noch unterhalb der vom Hersteller empfohlenen maximalen Tagesdosis von 50 mL/kg KG.

**Eigene Metaanalyse**

Die eigene Metaanalyse (7 RCTs, 7 838 intensivmedizinisch behandelte, Trauma- oder Sepsispatienten) zeigt signifikant erhöhte Risiken für den Tod des Patienten (RR: 1,10; 95-%-KI: 1,01–1,19;  $N = 7 838$ ), die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (RR: 1,26; 95-%-KI: 1,08–1,46;  $N = 7 830$ ) und einen Transfusionsbedarf (RR: 1,22; 95-%-KI: 1,08–1,37;  $N = 972$ ; Modell mit festen Effekten) in den HES-130-Gruppen (Tabelle 3).

**Aktuelle weitere Metaanalysen**

Die Metaanalysen sind in Tabelle 2 dargestellt. Einige dieser Metaanalysen werden detaillierter diskutiert.

**Metaanalysen bei gemischten Populationen –**

Zarychanski (18) schloss 38 RCTs ein, in denen akut erkrankte („critically ill“) erwachsene Patienten im Notfall- oder intensivmedizinischen Bereich und mit Volumenbedarf entweder eine HES-Lösung unterschiedlichen Molekulargewichts und Substitutionsgrads oder andere Volumenersatzlösungen (Kristalloiden, Gelatine oder Humanalbumin) erhalten hatten. Die Mehrheit der Studien war heterogen und hatte ein großes oder schwer zu definierendes Risiko einer Beeinflussung des Ergebnisses durch diese Unausgewogenheit (Studienbias).

Hinsichtlich des Sterberisikos waren die Daten von 10 880 Patienten auswertbar, es zeigte sich ein knapp erhöhtes Letalitätsrisiko in der HES-Gruppe. Nach Ausschluss von 7 Studien eines deutschen Autors mit insgesamt 590 Patienten, dessen weitere Arbeiten wegen wissenschaftlichen Fehlverhaltens zurückgezogen werden mussten, war die Assoziation zwischen der Gabe von HES und der Sterblichkeit für die verbleibenden 10 290 Patienten deutlich statistisch signifikant (RR: 1,09; 95-%-KI: 1,02–1,17). Ein signifikanter Zusammenhang bestand auch zwischen der Notwendigkeit für ein Nierenersatzverfahren und der Verwendung von HES bei 9 258 Patienten (RR: 1,32; 95-% -KI: 1,15–1,50; [Tabelle 2]). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass HES aufgrund von ernststen Sicherheitsproblemen nicht eingesetzt werden sollte (18).

TABELLE 2

Aktuelle Metaanalysen und systematische Reviews

Autor	Population	Setting	HES	Vergleich	Anzahl Studien	Anzahl Patienten	Sterblichkeit* <sup>1</sup>	Nierenersatztherapie* <sup>1</sup>	Transfusion* <sup>1</sup>
Perel 2013* <sup>2</sup> (4)	kritisch Kranke mit Hypovolämie, einschließlich Patienten mit Trauma, Verbrennungen, chirurgischen Eingriffen und Sepsis	Intensivstation (ITS), operativ, Notfallmedizin	alle HES-Lösungen	isotone oder hypertone Kristalloide	25	9 147	RR: 1,10 (1,02–1,19) N = 9 147	k.A.	k.A.
Haase 2013 (19)	Sepsis	ITS	HES 130	Kristalloide oder Albumin	9	3 456	RR: 1,04 (0,89–1,22) N = 3 414	RR: 1,36 (1,08–1,72) N = 1 311	RR: 1,29 (1,13–1,48) N = 973
Patel 2013* <sup>2, 3</sup> (20)	Sepsis	ITS	HES 130/0.4 (Maisstärke) und HES 130/0.42 (Kartoffelstärke)	Nicht-HES-Lösungen	6	3 033	RR: 1,13 (1,02–1,25) N = 2 913		
Zarychanski 2013* <sup>2</sup> (18)	kritisch Kranke	ITS, Notfallmedizin	alle HES-Lösungen	Kristalloide, Albumin oder Gelatine	31	10 290	RR: 1,09 (1,02–1,17) N = 10 290	RR: 1,32 (1,15–1,50) N = 9 258	RR: 1,42 (1,15–1,74) N = 1 482
Gattas 2013 (32)	akut Kranke mit Hypovolämie	ITS, perioperativ, operativ	HES 130	Kristalloide, Albumin, Gelatine, Dextran oder HES-Lösungen	35	10 391	RR: 1,08 (1,00–1,17) N = 9 411	RR: 1,25 (1,08–1,44) N = 8 496	k.A.
Wiedermann 2013 (e8)	akut Kranke mit Hypovolämie	ITS, perioperativ, operativ	HES 130	Kristalloide, Albumin, Gelatine, Dextran oder HES-Lösungen	15	8 580	RR: 1,10 (1,02–1,19) N = 8 580	k.A.	k.A.
Martin 2013 (36)	chirurgische Patienten	perioperativ	HES 130/0.4 (Maisstärke)	Kristalloide, Albumin, Gelatine, Dextran oder HES-Lösungen außer HES 130	17	1 230	k.A.	Risikoreduktion* <sup>4</sup> -0,003 (-0,028–0,022) N = 531	k.A.
van der Linden 2013 (35)	chirurgische Patienten, Trauma und gesunde Freiwillige	perioperativ	HES 130	Kristalloide, Albumin, Gelatine, Dextran, HES und MP4OX* <sup>5</sup>	59	4 529	OR: 0,51 (0,24–1,05) N = 1 918	OR: 0,60 (0,23–1,53) N = 790	OR: 0,73 (0,61–0,87) N = 2 151

Einschlusskriterien für die Auswahl der Studien: Alle neueren Metaanalysen und systematischen Reviews zu Hydroxyethylstärke (HES) 130, die nach der Publikation der großen Studien von Myburgh (16) und Perner (17) durchgeführt bzw. entsprechend aktualisiert wurden.

\*<sup>1</sup> dargestellt als kumulierte Effekte,

\*<sup>2</sup> Ergebnisse dieser beiden Metaanalysen berücksichtigten Studien eines Autors, dessen Werk aufgrund von Wissenschaftsbetrug teilweise zurückgezogen und insgesamt angezweifelt wird.

In der Metaanalyse von Perel et al. ergibt sich durch den Ausschluss dieser Studien kein Unterschied. Werden in der Metaanalyse von Patel 7 Studien dieses Autors mit 590 Patienten eingeschlossen, ergibt sich ein nur knapp signifikantes relatives Risiko zu sterben (RR: 1,07; 95%-KI: 1,00–1,14; n = 38 Studien; 10 880 Patienten).

\*<sup>3</sup> Primäre Fragestellung war die 90-Tage-Sterblichkeit

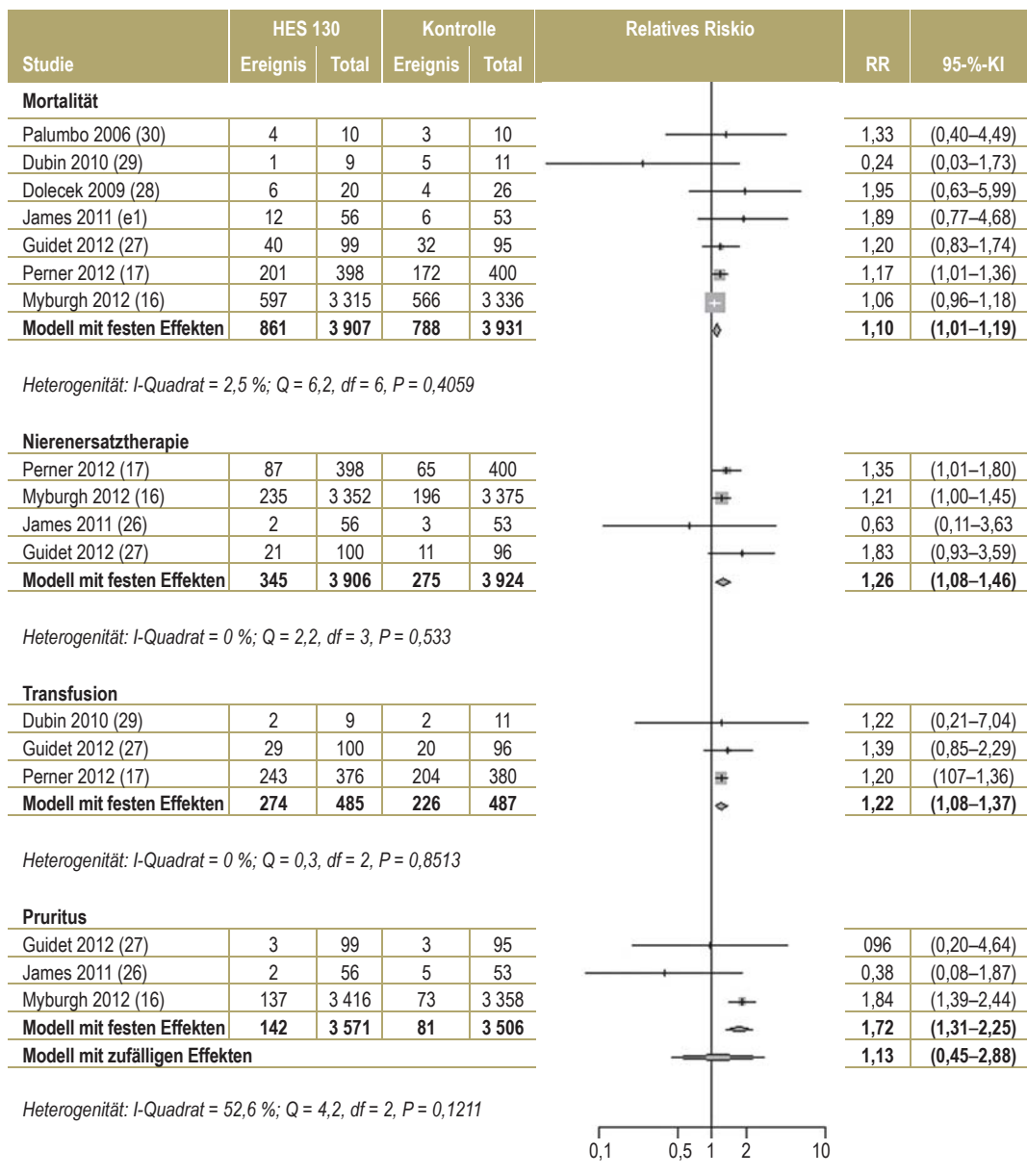
\*<sup>4</sup> Risikoreduktion = üblicherweise die Differenz zwischen den Risiken für ein Ereignis zwischen zwei Gruppen. Eine Risikoreduktion von -0,003 (-0,028–0,022) bedeutet einen absoluten Unterschied in der Häufigkeit des Ereignisses von 0,3 % zugunsten von HES. Das 95 %-Konfidenzintervall für die Studien überdeckt den Effekt einer Reduktion um 2,8 % und einer Zunahme um 2,2 %. Die Autoren machen keine Angabe dazu, ob tatsächlich eine absolute Risikodifferenz ermittelt wurde.

\*<sup>5</sup> MP4OX ist ein hämoglobinbasierter Blutersatz, der weltweit nur in Südafrika und Russland zugelassen ist.

RR, relatives Risiko; OR, Odds Ratio; 95 %-Konfidenzintervall in Klammern; N, Gesamtzahl eingeschlossener Patienten; k.A., keine Angabe.

**TABELLE 3**

**Metaanalyse  
Studien zu HES 130/0.4 oder HES 130/0.42 im Vergleich zu kristalloiden Lösungen oder Humanalbumin bei intensivmedizinisch behandelten, Sepsis- oder Traumapatienten**



Die Zusammenstellung von Ergebnissen aus Studien zu HES 130 im Vergleich zu nichtsynthetischen Kolloiden zeigt, dass patientenrelevante Endpunkte wie Sterblichkeit, Notwendigkeit für Nierenersatztherapie oder Bedarf für die Transfusion allogener Blutprodukte signifikant höher sind. Für Pruritus wurde aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Studien (I-Quadrat 52,6 %) auch ein Modell mit zufälligen Effekten angewendet, wodurch das Ergebnis nicht mehr signifikant ist. Die Studien sind in *Tabelle 1* detailliert beschrieben. Mit Ausnahme der kleinen Studien von Dolecek und Palumbo wurden nur Kristalloide als Vergleichslösungen eingesetzt. Der Anteil von Studien, die Albumin verwendet haben, ist mit 0,8 % (66 von insgesamt 7 838 Patienten) äußerst gering. RR, relatives Risiko; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; HES, Hydroxyethylstärke

Gattas (32) bewertete 35 Studien mit HES 130 (*Tabelle 2*). Bemerkenswert ist, dass 22 der 35 ausgewerteten Studien aus dem perioperativen oder operativen Bereich stammten. Die drei größten dieser Studien waren homogen, hatten wenig Risiko für einen Studienbias und schlossen insgesamt 77 % aller Patienten ein. In der HES-Gruppe waren die kumulierten Risi-

ken sowohl für den Tod des Patienten als auch für die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie signifikant höher, obwohl in 14 von den 25 für die kumulative Analyse berücksichtigten Studien andere synthetische Kolloide als Vergleichslösungen dienten wie zum Beispiel höhermolekulare HES-Lösungen (n = 11) oder Gelatine (n = 5), die potenziell nierenschädigend

sind (32). Für Gelatine wurde klinisch und tierexperimentell ein im Vergleich zu Kristalloiden höheres Maß an Nierenschädigung beobachtet, das mit dem von HES 130 vergleichbar ist (33, 34).

**Metaanalysen mit HES 130 bei Sepsis** – Haase (19) verglich den Einfluss von HES 130/0.4 beziehungsweise 130/0.42 mit Kristalloiden. Bei Berücksichtigung aller Studien mit Angaben zur Sterblichkeit ( $n = 8$ ; 3 414 Patienten) ließ sich keine statistisch signifikante Assoziation zwischen HES und dem Sterberisiko zeigen (Tabelle 2). In Studien mit geringem Risiko für einen Bias ( $n = 3$ ) fand sich ein erhöhtes Sterberisiko 1,11 (95%-KI: 1,00–1,23). Die Notwendigkeit für ein Nierenersatzverfahren und die Transfusionshäufigkeit waren in der HES-Gruppe signifikant erhöht (19).

Patel (20) wertete sechs RCTs mit insgesamt 3 033 Sepsispatienten aus. Verglichen wurden 6%-HES-130/0.4- oder -130/0.42-Lösungen mit Nicht-HES-Lösungen (Tabelle 2). Die Autoren konnten vorbehaltlich kleiner Fallzahlen keine Unterschiede zwischen kartoffel- und maisbasierter Stärke erkennen.

**Neue systematische Reviews bei chirurgisch behandelten Patienten** – Für chirurgisch therapierte Patientenkollektive fehlen große Multicenterstudien mit Langzeitbeobachtungen. Deshalb wurden nach der Veröffentlichung der beiden großen intensivmedizinisch ausgerichteten Studien von Perner und Myburgh (16, 17) zwei neue Reviews erstellt, die sich auf chirurgisch behandelte Patienten konzentrierten (35, 36). Eine frühere systematische Literaturübersicht zu HES 130 aus 2011, die auch Studien mit chirurgisch therapierten Patienten mit einschloss, kam zu dem Ergebnis, dass die meisten Untersuchungen in diesem Bereich durch kurze Beobachtungszeiten von bis zu 24 Stunden und durch Vergleiche mit anderen HES-Lösungen limitiert sind (15). Es ist bekannt, dass die Unterschiede in der Sterblichkeit zwischen HES- und Kristalloidgruppen erst nach mindestens 20 Tagen erkennbar werden (12, 16); die statistische Signifikanz ist nach 90 Tagen am größten (17).

Die Analyse von van der Linden (35) (Tabelle 2) weist schwere Mängel auf (37). Zwei Drittel der Studien verwendeten ungeeignete Kontrolllösungen, darunter experimentelle Hämoglobinlösungen, die wegen gravierender Nebenwirkungen einschließlich einer Übersterblichkeit keine Marktzulassung erhalten haben (38). Für die Berechnung der kumulativen Letalität wurden die Daten von 19 verstorbenen Patienten nicht berücksichtigt, obwohl einer der Koautoren der Metaanalyse Erstautor jener Traumastudie war (26). Diese Limitationen könnten erklären, warum die Odds Ratios für Sterblichkeit, Nierenersatztherapie und Transfusion im Trend zugunsten von HES 130 liegen (35).

In einer kürzlich veröffentlichten Studie, die erstmals im perioperativen Bereich die 90-Tage-Sterblichkeit erfasste und in die genannte Metaanalyse nicht einging, waren 5 von 24 Patienten in der HES-

130-Gruppe im Vergleich zu 0 von 24 Patienten in der Kristalloid-Gruppe gestorben (39).

Die Schlussfolgerung von van der Linden, der Einsatz von HES 130 in der unmittelbar postoperativen Phase sei nicht mit unerwünschten Nebenwirkungen von HES assoziiert und die Durchführung von großen randomisierten Studien zur Klärung der Sicherheit dieser Substanz deshalb nicht erforderlich (35), steht im Widerspruch zu anderen Metaanalysen, die Studien aus dem operativen und intensivmedizinischen Bereich enthalten (18, 32).

Eine weitere Metaanalyse von Martin (36) bewertete 17 Studien, in denen chirurgisch behandelte Patienten maisbasierte 6 % HES 130/0.4 im Vergleich zu kristalloiden oder kolloidalen Nicht-HES-Lösungen erhielten. Die Autoren fanden weder signifikante Unterschiede für den maximal erreichten Kreatininwert noch für den Bedarf an Nierenersatzverfahren oder die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation beziehungsweise im Krankenhaus. Sie schlussfolgerten deshalb, dass es für chirurgisch behandelte Patienten keine Evidenz für Nebenwirkungen nach maisbasierter 6 % HES 130/0.4 gibt. Die Hälfte der Studien verwendete jedoch ungeeignete Kontrolllösungen (9). Zudem gibt es auch im perioperativen Bereich Hinweise auf einen vermehrten Bedarf an Nierenersatzverfahren (40), vermehrte Blutungskomplikationen (26) und Trends zu einer erhöhten 90-Tage-Sterblichkeit nach HES 130 (39, e1). Die Annahme, dass es klinisch relevante Unterschiede im Risikoprofil zwischen Mais- und Kartoffelstärke-basierten HES-Lösungen gibt, lässt sich aus der bisherigen Datenlage nicht ableiten (20). Bei Patienten mit vergleichbar schwerer Sepsis lag das relative Risiko für die 90-Tage-Sterblichkeit mit 1,20 (95%-KI: 0,83–1,74) nach Maisstärke (27) und 1,17 (95%-KI: 1,1–1,36) nach Kartoffelstärke (17) in der gleichen Größenordnung (20).

## Resümee

Die aktuellen Studien und Metaanalysen bestätigen die Empfehlungen nationaler und internationaler Sepsisleitlinien (e2, e3) und der Task Force der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) (23) sowie die Stellungnahmen der National Institutes for Health and Clinical Excellence (e4) und der Cochrane Gruppe zum Einsatz von Kolloiden (4).

Aus klinischen Studien und den Metaanalysen, die die vorhandenen Studien aus allen Indikationsgebieten umfassen, lassen sich für HES weder patientenrelevante Vorteile noch Einsparungen beim Verbrauch von Ressourcen – im Sinne von Krankenhausaufenthaltsdauer oder anderer kostenrelevanter Behandlungsfaktoren – nachweisen. Gegen die verbreitete Annahme, dass die modernen niedermolekularen HES-Lösungen mit einem geringeren Risiko für Nierenschädigung assoziiert sind als ältere HES-Lösungen (13), sprechen die neuen RCTs von Perner et al. (17) und Myburgh et al. (16) sowie mehrere Metaanalysen (19, 20, 32).

**KERNAUSSAGEN**

- Aussagekräftige klinische Studien und Metaanalysen liefern keine Hinweise auf einen patientenrelevanten Nutzen von HES-Lösungen im Vergleich zu alternativen Volumenersatzlösungen.
- HES 130 ist bei Intensiv- und Sepsispatienten mit einer erhöhten Sterblichkeit, einem vermehrten Bedarf an Nierenersatzverfahren und einem gesteigerten Transfusionsbedarf assoziiert.
- Aufgrund der wenig aussagekräftigen Studienlage im chirurgischen und unmittelbar postoperativen Bereich sind Sicherheit, Nutzen und Kosteneffektivität von HES 130 in dieser Indikation nicht ausreichend belegt.
- Da auch Zweifel an der Sicherheit von anderen künstlichen Kolloiden wie Gelatine besteht, sollten entsprechend internationaler Konsensusempfehlungen primär Kristalloide für die Volumentherapie bei kritisch Kranken eingesetzt werden.
- Bei schwerer Sepsis und Patienten mit Leberversagen kann gemäß internationalen Konsensusempfehlungen der Einsatz von Humanalbumin erwogen werden.

Ebenso muss bezweifelt werden, dass der Einsatz von HES bei chirurgisch behandelten Patienten sicher ist. Es gibt keine Studien in diesem Bereich, die einen patientenrelevanten Vorteil für HES zeigen, jedoch auch hier Studien mit deutlichen Hinweisen für HES-spezifische Nebenwirkungen, wie zum Beispiel negative Effekte von HES auf Gerinnung (e5), Nierenfunktion (32) oder Speicherung (e6), 90-Tage-Sterblichkeit (39) beziehungsweise Juckreiz bei Patienten mit Hörsturz (e7). Gattas et al. (32) bezweifeln, dass es – zumindest in der von ihnen untersuchten Studienpopulation – einen in ihrer Analyse nicht beobachteten Nutzen geben könnte, der die beobachteten Risiken aufwiegen würde. Sie raten deshalb vom Einsatz von HES ab.

Lange bekannte patientenrelevante Nebenwirkungen von HES-Lösungen der älteren Generation sind jetzt auch für die modernen balancierten und unbalancierten HES-13-Lösungen aus Mais- und Kartoffelstärke gezeigt. Aus Patientenperspektive darf bezweifelt werden, dass der in der CHEST-Studie phasenweise geringere Bedarf an Vasopressoren den erhöhten Einsatz an Nierenersatzverfahren und Blutprodukten unter HES kompensiert.

Für die Verwendung von HES 130 bei chirurgisch behandelten oder Traumpatienten gibt es weder ausreichend Evidenz für Sicherheit noch Hinweise für einen klinisch relevanten Nutzen. Es fehlen aussagekräftige Studien im chirurgischen Bereich; neuere Metaanalysen haben methodische Mängel.

Darüber hinaus kann von einer nicht bewiesenen Evidenz für Schaden nicht auf das tatsächliche Fehlen einer Evidenz für Schaden durch HES geschlos-

sen werden. Da viele der Studien ungeeignete Kontrolllösungen verwenden, wurde in den Empfehlungen der Task Force der ESICM (23) darauf hingewiesen, dass bei Studien zur Überprüfung der Sicherheit und Effektivität von synthetischen Kolloiden kristalloide Lösungen oder Humanalbumin als Kontrollflüssigkeiten verwendet werden sollten, da diese Substanzen selbst keine spezifischen Effekte auf die Niere aufweisen. Aufgrund der nachgewiesenen Nebenwirkungen in anderen Indikationen obliegt es den zuständigen Behörden, Ethikkommissionen und firmenunabhängigen Fachgremien zu entscheiden, inwieweit adäquate Studien im perioperativen Bereich ethisch noch zu rechtfertigen sind, da auch hier mit Kristalloiden Alternativen zu Kolloiden zur Verfügung stehen.

**Interessenkonflikt**

Prof. Reinhart hat in der Vergangenheit bis 2006 finanzielle Unterstützung für die Durchführung der VISEP-Studie und bis 2008 „speaker fees“ von der B. Braun Melsungen AG erhalten.

Prof. Welte hat finanzielle Unterstützung (Drittmittel) für die Durchführung der VISEP-Studie von der B. Braun Melsungen AG bekommen.

PD Dr. Hartog und Prof. Schlattmann erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

**Förderung**

Das Integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) „Sepsis und Sepsisfolgen“ wird teilweise durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) mit dem Förderkennzeichen: 01 E0 1002 unterstützt.

**Manuskriptdaten**

eingereicht: 15. 3. 2013, revidierte Fassung angenommen: 3. 6. 2013

**LITERATUR**

1. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, et al.: An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008; 372: 139–44.
2. Finfer S, Liu B, Taylor C, et al.: Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care* 2010; 14: R185.
3. Shaw AD, Kellum JA: The Risk of AKI in Patients Treated with Intravenous Solutions Containing Hydroxyethyl Starch. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 497–503.
4. Perel P, Roberts I, Ker K: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD000567.
5. Hartog CS, Reinhart K: Volumenersatztherapie mit HES. *Dtsch Apoth Ztg* 2011; 151: 567–81.
6. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, et al.: Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999; 27: 200–10.
7. Schierhout G, Roberts I: Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998; 316: 961–4.
8. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, et al.: Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD001208
9. Groeneveld AB, Navickis RJ, Wilkes MM: Update on the comparative safety of colloids: a systematic review of clinical studies. *Ann Surg* 2011; 253: 470–83.
10. Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, et al.: Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996; 348: 1620–2.


11. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al.: Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001; 357: 911–6.
12. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al.: Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125–39.
13. Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S, et al.: Hydroxyethyl starches: different products—different effects. *Anesthesiology* 2009; 111: 187–202.
14. Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, et al.: Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD007594.
15. Hartog CS, Kohl M, Reinhart K: A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: safety not adequately addressed. *Anesth Analg* 2011; 112: 635–45.
16. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al.: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367: 1901–11.
17. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al.: Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367: 124–34.
18. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al.: Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309: 678–88.
19. Haase N, Perner A, Hennings LI, 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. doi: 10.1136/bmj.f839.
20. Patel A, Waheed U, Brett SJ: Randomised trials of 6 % tetra-starch (hydroxyethyl starch 130/0.4 or 0.42) for severe sepsis reporting mortality: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013; 39: 811–22.
21. Solutions for infusion containing hydroxyethyl starch. 2012 Available from: [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl\\_starch-containing\\_solutions/human\\_referral\\_prac\\_000012.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch-containing_solutions/human_referral_prac_000012.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f). Last accessed on 8th June 2013.
22. Food and Drug Administration (FDA) Public Workshop – Risks and Benefits of Hydroxyethyl Starch Solutions. September 6, 2012 Available from: [www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/NewsEvents/WorkshopsMeetingsConferences/ucm313370.htm](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/NewsEvents/WorkshopsMeetingsConferences/ucm313370.htm). Last accessed on 8th June 2013.
23. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, et al.: Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38: 368–83.
24. R Core Team: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. [www.R-project.org/](http://www.R-project.org/). Last accessed on 1st March 2013.
25. Schwarzer G. meta: Meta-analysis with R. R package version 2.1–2. 2012. <http://CRAN.R-project.org/package=meta>. Last accessed on 1st March 2013.
26. James MF, Michell WL, Joubert IA, et al.: Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *Br J Anaesth* 2011; 107: 693–702.
27. Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al.: Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6 % hydroxyethylstarch 130/0.4 versus 0.9 % NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Critical Care* 2012; 16: R94.
28. Dolecek M, Svoboda P, Kantorova I, et al.: Therapeutic influence of 20 % albumin versus 6 % hydroxyethylstarch on extravascular lung water in septic patients: a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 1622–8.
29. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al.: Comparison of 6 % hydroxyethyl starch 130/0.4 and saline solution for resuscitation of the microcirculation during the early goal-directed therapy of septic patients. *J Crit Care* 2010; 25: 659. e651–8.
30. Palumbo D, Servillo G, D'Amato L, et al.: The effects of hydroxyethyl starch solution in critically ill patients. *Minerva Anestesiol* 2006; 72: 655–64.
31. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C: The concept of acute kidney injury and the RIFLE criteria. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 10–6.
32. Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, et al.: Fluid resuscitation with 6 % hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2013; 39: 558–68.
33. Bayer O, Reinhart K, Kohl M, et al.: Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: A prospective sequential analysis. *Crit Care Med* 2012; 40: 2543–51.
34. Schick MA, Isbary TJ, Schlegel N, et al.: The impact of crystalloid and colloid infusion on the kidney in rodent sepsis. *Intensive Care Med* 2010; 36: 541–8.
35. van Der Linden P, James M, Mythen M, et al.: Review article: safety of modern starches used during surgery. *Anesth Analg* 2013; 116: 35–48.
36. Martin C, Jacob M, Vicaut E, et al.: Effect of waxy maize-derived hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function in surgical patients. *Anesthesiology* 2013; 118: 387–94.
37. Hartog CS, Takala J, Reinhart K: Safety of modern starches used during surgery—misleading conclusions. *Anesth Analg* 2013; [in press].
38. Natanson C, Kern SJ, Lurie P, et al.: Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 299: 2304–12.
39. Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, et al.: Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *Br J Anaesth* 2013; 110: 231–40.
40. Bayer O, Reinhart K, Hartog C, et al.: Peri-operative fluid therapy with tetra-starch and gelatin in cardiac surgery—a prospective sequential analysis. *Crit Care Med* 2013; [in press].

**Anschrift für die Verfasser**

Prof. Dr. med. Konrad Reinhart  
 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
 Universitätsklinikum Jena  
 Erlanger Allee 101  
 07747 Jena  
[konrad.reinhart@med.uni-jena.de](mailto:konrad.reinhart@med.uni-jena.de)

**Zitierweise**

Hartog CS, Welte T, Schlattmann P, Reinhart K: Fluid replacement with hydroxyethyl starch in critical care—a reassessment. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(26): 443–50. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0443

 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:  
[www.aerzteblatt.de/lit2613](http://www.aerzteblatt.de/lit2613)

The English version of this article is available online:  
[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)

## ÜBERSICHTSARBEIT

# Volumentherapie mit Hydroxyethylstärke beim kritisch Kranken: eine Neubewertung

Christiane S. Hartog, Tobias Welte, Peter Schlattmann, Konrad Reinhart

## eLITERATUR

- e1. James MFM, Michell WL, Joubert IA, et al.: Re: Hydroxyethyl starch in patients with trauma, author's reply. In: *Br J Anaesth* 2012; 108: 322–4.
- e2. Evidence-based colloid use in the critically ill: American Thoracic Society Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1247–59.
- e3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al.: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165–228.
- e4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. In: QIPP (Quality, Innovation, Productivity and Prevention)—NHS Evidence. The UK Cochrane Centre and NICE 2011; [www.evidence.nhs.uk/search?q=colloids&am=\[%22srn%22%3A\[%22%20qipp%20%22\]\]&fs=qippcat.Category\\_CochraneQIPP](http://www.evidence.nhs.uk/search?q=colloids&am=[%22srn%22%3A[%22%20qipp%20%22]]&fs=qippcat.Category_CochraneQIPP). Last accessed on 8th June 2013.
- e5. Hartog CS, Reuter D, Loesche W, et al.: Influence of hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 on hemostasis as measured by viscoelastic device analysis: a systematic review. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1725–37.
- e6. Bellmann R, Feistritz C, Wiedermann CJ: Effect of molecular weight and substitution on tissue uptake of hydroxyethyl starch: a meta-analysis of clinical studies. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51: 225–36.
- e7. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration (FDA): NDA REVIEW MEMO (MID-CYCLE). [www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/NewDrugApplicationsNDAs/UCM083393.pdf](http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/NewDrugApplicationsNDAs/UCM083393.pdf). Last accessed on 20 November 2010.
- e8. Wiedermann C, Joannidis M: Increased mortality after infusion of "modern" hydroxyethyl starch. *Swiss Med Wkly* 2013; 143: w13747.