

Anaesthesist 2013 · 62:644–655
 DOI 10.1007/s00101-013-2220-8
 Online publiziert: 8. August 2013
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Redaktion
 B. Zwißler, München

M. Rehm

Klinik für Anaesthesiologie, Klinikum der Universität München (LMU), München

Anwendungsbeschränkung für Hydroxyäthylstärke

Hintergründe und alternative Konzepte

„HES ist plötzlich out!“ Eine derartige, geradezu globale Entwicklung für hydroxyäthylstärkehaltige Infusionslösungen („hydroxyethyl starch“, HES) kommt für die meisten Anwender ausgesprochen überraschend; selbst zahlreiche Experten hatten dies nicht in dieser Form erwartet. Anästhesisten, Intensiv- und Notfallmedizinern ist damit eine Standardinfusionslösung, die einen festen Platz gerade in der Notfall- und in der perioperativen Therapie von Blutverlusten, auch in der Intensivmedizin innehatte, zumindest vorerst zwar nicht de jure (die Zulassung besteht weiterhin), aber doch de facto aus der Hand genommen worden. Viele fragen sich nun zu Recht, was genau die Hintergründe für diese hart – vielleicht sogar ungerecht – anmutende Empfehlung der Aufsichtsbehörden sind und welche alternativen Konzepte zur Verfügung stehen.

State of the Art

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) kam im Rahmen eines Risikobewertungsverfahrens in seiner Juni-Sitzung zu dem Schluss, dass der Nutzen von HES die Risiken nicht länger überwiegt und empfahl am 14.06.2013 ein Ruhen der entsprechenden Zulassungen. Bis zum Abschluss des Verfahrens, das noch einige Monate in Anspruch nehmen kann, empfiehlt das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) daher, von der

Anwendung von HES abzusehen (<http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2013/RI-hes2.html>).

Für die USA hat die Food and Drug Administration (FDA, <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm358271.htm>) die in **Infobox 1** zusammengefasste „boxed warning“ herausgegeben.

Eine „Black-box“-Warnung [auch „Black-label“-Warnung oder Boxed warning (gerahmte Warnung) genannt; der Name rührt von dem schwarzen Rahmen her, der den Text der Warnung umgibt] ist ein in den USA anerkannter Weg, um auf Beipackzetteln von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln vor schwerwiegenden Nebenwirkungen zu warnen.

In einer Stellungnahme der „Faculty of Intensive Care Medicine“, des „Royal College of Anaesthetists“, der „Intensive Care Society“ und des „College of Emergency Medicine“ wird die Bewertung des PRAC unterstützt, die entsprechenden Zulassungen für HES vorerst ruhen zu lassen (<http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON287028>). Die Österreichische Gesellschaft für Anesthesiologie, Reanimation und Intensivmedizin hat zudem ein Positionspapier verfasst ([20], http://www.oegari.at/web_files/dateiarchiv/473/Information%20Kompakt%20Fl%C3%BCssigkeits-%20und%20Volumentherapie%201.1.pdf). In Italien erfolgte durch die Agenzia Italiana del Farmaco ein einstweiliges Verbot für die Anwendung von HES (http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/HES%20DOC_finale.pdf).

Das Australian and New Zealand College of Anaesthetists hat gemeinsam mit

der New Zealand Society of Anaesthetists eine Stellungnahme verfasst, die u. a. Folgendes attestiert:

At this time, health professionals are advised not to use hydroxyethyl starch in patients with sepsis, renal failure including those requiring dialysis, severe liver failure, fluid overload, severe hyperchloraemia or hypernatraemia, patients with intracranial bleeding, and in patients with a known hypersensitivity to hydroxyethyl starch.

Infobox 1 Boxed warning

Recommendation

Patients should be aware of the risks associated with the use of HES solutions and discuss these risks with their healthcare provider (refer to the FDA Safety Communication for detailed recommendations for patients).

Recommendations for Health Professionals include the following:

- Do not use HES solutions in critically ill adult patients including those with sepsis, and those admitted to the ICU.
- Avoid use in patients with pre-existing renal dysfunction.
- Discontinue use of HES at the first sign of renal injury.
- Need for renal replacement therapy has been reported up to 90 days after HES administration. Continue to monitor renal function for at least 90 days in all patients.
- Avoid use in patients undergoing open heart surgery in association with cardiopulmonary bypass due to excess bleeding.
- Discontinue use of HES at the first sign of coagulopathy.

FDA Food and Drug Administration, HES „hydroxyethyl starch“, ICU „intensive care unit“.

M. Rehm

Anwendungsbeschränkung für Hydroxyäthylstärke. Hintergründe und alternative Konzepte**Zusammenfassung**

Hintergrund. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) kam im Rahmen eines Risikobewertungsverfahrens zu dem Schluss, dass der Nutzen von hydroxyäthylstärkehaltigen Infusionslösungen („hydroxyethyl starch“, HES) die Risiken nicht länger überwiegt und empfahl am 14.06.2013 ein Ruhen der entsprechenden Zulassungen. Bis zum Abschluss des Verfahrens, das noch einige Monate in Anspruch nehmen kann, empfiehlt das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) daher, von der Anwendung von HES abzusehen.

Ziel der Arbeit. Ziel dieses Beitrags ist es, die Datenlage möglichst objektiv und kompakt darzustellen und dem Leser die Grundlagen dafür zu liefern, sich am Ende ein eigenes Urteil bilden zu können. Zudem wird der Versuch unternommen, ein Konzept darzustellen, wie eine Infusionstherapie ohne HES gestaltet werden kann.

Material and Methoden. Anhand einer Literaturübersicht werden die Hintergründe dieser Entscheidung aufgeführt und die Nach-

vollziehbarkeit für die Intensivmedizin sowie die Notfall- und perioperative Medizin bewertet. Ferner wird ebenfalls basierend auf den Ergebnissen aktueller Studien ein Konzept der Infusionstherapie ohne Hydroxyäthylstärke erarbeitet.

Ergebnisse. Für Infusionsregimes ohne HES ist zu bedenken, dass Gelatine ein beachtliches Risiko an anaphylaktischen Reaktionen beinhaltet, die Übertragung der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (bovine spongiforme Enzephalopathie, BSE) nicht grundsätzlich ausgeschlossen ist und sich auch Hinweise fanden, dass Gelatine – wahrscheinlich ähnlich wie HES – die Nieren schädigen kann. Auch im Hinblick auf die Kosten-Nutzen Analyse der Infusionslösungen können bei Erwachsenen Blutverluste in einer Größenordnung von bis zu 1–1,5 l mit balancierten Kristalloiden ersetzt werden (Basistherapie; 4- bis 5-fache Menge im Vergleich zum Blutverlust). Bei größeren Blutverlusten könnten geringe Mengen hyperonkotische Albuminlösung (20%ig) oder alternativ 5%ige Albuminlösung eingesetzt werden. Hierbei scheint die 20%ige Albuminlösung gewisse Vorteile zu besitzen, da sie einen ho-

hen Volumeneffekt hat (rund 200%) und sich so günstiger auf die Flüssigkeitsbilanz auswirken kann als 5%ige Albuminlösung. Blutverluste über 2–3 l bedürfen in der Regel ohnehin der Gabe von Blutprodukten (z.B. „fresh frozen plasma“, FFP, und Erythrozytenkonzentrat, EK).

Schlussfolgerungen. Die HES-Lösungen der 3. Generation können nicht ohne Einschränkungen durch andere Kolloide ersetzt werden, und zukünftig werden Kristalloide in weiten Bereichen wieder verstärkt die Grundlage der Infusionstherapie bilden. Hierbei sollten bezüglich des Säure-Base-Haushalts balancierte Kristalloide den Vorzug erhalten. Insgesamt lehrt die Geschichte von HES eindrucksvoll, dass die Infusionstherapie, sei es nun in der Intensivmedizin, der perioperativen oder auch der Notfallmedizin, auf eine wissenschaftlich noch fundiertere Basis gestellt werden muss. Große prospektive Studien mit klinisch relevanten Endpunkten sind zwingend erforderlich.

Schlüsselwörter

Intensivbehandlung · Blutverlust · Flüssigkeitstherapie · Nieren · Empfehlungen

Limited applications for hydroxyethyl starch. Background and alternative concepts**Abstract**

Background. Within the framework of a risk assessment procedure the Committee for Risk Assessment of Pharmacovigilance (PRAC) of the European Medicines Agency (EMA) came to the conclusion that the benefits of hydroxyethyl starch infusion solutions (HES) no longer outweighed the risks and on 14 June 2013 recommended that approval should be suspended. Until the procedure has finally been concluded, which could last several months, the Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM) has recommended that HES should not be used.

Aim. The aim of this article is to present the data situation in the most objective and compact way and to ultimately give the reader the foundations in order to be able to form a personal opinion. In addition an attempt will be made to describe a concept how infusion therapy can be carried out without using hydroxyethyl starch (HES).

Material and methods. The background to this decision is given based on a review of the literature and the relevance for intensive

care, emergency and perioperative medicine is assessed. Furthermore, a concept of infusion therapy without hydroxyethyl starch is formulated also based on the results of current studies.

Results. For infusion regimens without HES it should be noted that gelatin represents a considerable risk for anaphylactic reactions, that transfer of the new variants of Creutzfeldt-Jacob disease (bovine spongiform encephalopathy BSE) cannot fundamentally be excluded and that some evidence has been found that gelatin can cause kidney injury, probably in a similar way to HES. With respect to the cost-benefit analysis of infusion solutions, blood loss in adults of approximately 1–1.5 l can be substituted by balanced crystalloids (basic therapy 4–5 times compared to the amount of blood lost). For larger blood losses small amounts of hyperoncotic albumin solution (20 %) or alternatively 5 % albumin solution can be used. The 20 % albumin solution seems to have some advantages because it has a higher vol-

ume effect (approximately 200 %) and can be more favourable for the fluid balance than 5 % albumin solution. Blood losses greater than 2–3 l normally also require administration of blood products (e.g. fresh frozen plasma FFP and erythrocyte concentrates EC).

Conclusions. The third generation HES solutions cannot be completely replaced by other colloids and in future crystalloids will more strongly again broadly form the basis for infusion therapy. In this aspect balanced crystalloids have priority with respect to the acid-base equilibrium. The history of HES has impressively shown that infusion therapy must be adjusted on a scientifically founded basis, whether in intensive care medicine, perioperative or emergency medicine. Large prospective studies with clinically relevant endpoints are urgently needed.

Keywords

Intensive care · Blood loss · Fluid therapy · Kidney · Recommendations

Health professionals should also be aware of the following:

Use of hydroxyethyl starch should be discontinued at the first sign of renal impairment. The need for dialysis has been reported up to 90 days after the use of hydroxyethyl starch.

Bleeding disorders, greater than those explained by dilutional effects of volume replacement, have been noted with the use of these products. Hydroxyethyl starch should be discontinued if a coagulopathy is detected.

Use in critically ill patients should only be considered if other therapies have failed, the lowest possible dose is chosen, and the benefits outweigh the risk.

Health professionals are asked to report any serious adverse events, including cases of renal impairment or bleeding disorders, associated with the use of hydroxyethyl starch to the HYPERLINK „<http://www.tga.gov.au/safety/ews-medicine-hydroxyethyl-starch-130709.htm>“TGA“.

Alternatives to starch-based colloid solutions for volume resuscitation include gelatin-based solutions, with shorter effect durations and a higher incidence of anaphylaxis, and albumin. Crystalloid or albumin should be used for fluid resuscitation in sepsis and probably in other patients at risk of renal impairment.

However, none of the published data relates to intraoperative use of starch solutions for volume expansion in limited quantities in low risk patients. At this stage, the decision to use starches for fluid resuscitation intraoperatively in such patients should remain with the informed anaesthetist. (http://anzca.informz.net/admin31/templates/Template_Html_Adv.asp?MFQID=2222616&test=t)

Die Reaktion der Hersteller von HES reichte bislang von Stellungnahmen zur Präzisierung der Indikationsstellung (und Unverständnis für die Empfehlung des BfArM) bis zum Rückruf der Produkte aus den Kliniken. Ganz aktuell haben die Präsidenten der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e. V. (DGAI), des Berufsverbands Deutscher Anästhesisten e. V. (BDA) und die Präsidentin der Deutschen Akademie für Anästhesiologische Fortbildung e. V. (DAAF) eine gemeinsame Stellungnah-

me erarbeitet, die in diesem Heft von *Der Anaesthetist* veröffentlicht wird.

Ziel dieses Beitrags ist es, möglichst objektiv und kompakt die Datenlage darzustellen und dem Leser die Grundlagen dafür zu liefern, sich am Ende ein eigenes Urteil bilden zu können. Zudem wird der Versuch unternommen, ein Konzept darzustellen, wie eine Infusionstherapie ohne HES gestaltet werden kann.

Hintergründe

Intensivmedizin

Blicken wir zunächst zurück: In der Vergangenheit gab es unzählige Kongressbeiträge in Hauptsitzungen oder Satellitensymposien, in denen zu den Infusionslösungen, Kristalloiden und Kolloiden wie HES oder Albumin oft mit großem Enthusiasmus sehr unterschiedliche Auffassungen und Behandlungsalgorithmen vorgetragen wurden. Häufig wurden ein und dieselben Studien, die Nutzen oder Risiken (insbesondere bei Patienten mit Sepsis) von HES untersuchten, ganz unterschiedlich interpretiert. Die vorgetragenen Meinungen schwankten zwischen „HES ist sicher“, „HES rettet Menschenleben“ bis hin zu „HES gefährdet Patientenleben“ [28, 32, 33, 40]. Selten wurde eine Debatte kontroverser, ambitionierter, aber auch emotionaler ausgetragen als diese in der Medizin. Zuhörer gingen oft mehr verwirrt und irritiert, denn orientiert aus diesen Sitzungen. Auch fand die Kontroverse zu HES breiten Einzug in die öffentlichen Printmedien, deren Publikationen ebenfalls oft mehr Irritationen hervorriefen als zur Aufklärung beitrugen (http://www.focus.de/gesundheit/arzt-klinik/medizin-skandal-um-infusion-tod-ausdem-tropf-infusionsmittel-ist-gefaehrlich_aid_1036711.html).

Insbesondere in der Laienpresse wurden die erfolgreiche Vermarktung und der damit verbundene sehr breite Einsatz von HES in der Notfall- und Intensivmedizin oftmals direkt mit dem „Fall Boldt“ in Verbindung gebracht – einem besonders eindrucksvollen Beispiel von wissenschaftlichem Fehlverhalten (Rückruf von nahezu 90 Publikationen, Aberkennung des Professorentitels etc., [78]). Für viele Kliniker erscheint die Entscheidung

der EMA gerade auch vor diesem Hintergrund, als wäre hier das Kind mit dem Bade ausgeschüttet worden, wodurch kaum mehr Spielraum bleibt für einen vernünftigen und differenzierten Einsatz von HES [23].

Die Zulassung von HES erfolgte in den späten 1960er Jahren, ohne dass Effektivität und Sicherheit durch große Phase-III-Studien evaluiert worden waren [49]. Danach wurde es millionenfach eingesetzt. Die Rohsubstanz wurde auf eindrucksvolle Weise verbessert, ganz im Sinne einer Fortentwicklung der Pharmakodynamik und -kinetik und damit auch der Verträglichkeit der Substanz. So gab es bei der Entwicklung von HES tatsächlich einen Generationenwechsel in Richtung eines niedrigeren Molekulargewichts und Substitutionsgrads. (Die molare Substitution bezeichnet den Anteil der Glukoseringe mit mindestens einer Hydroxyäthylgruppe, bezogen auf die Gesamtzahl der Glukoseringe. Eine Substitution von 0,5 bedeutet, dass 50% der Glukoseringe mit mindestens einer Hydroxyäthylgruppe substituiert sind.) Die 1. Generation hatte ein Molekulargewicht (MG) von rund 450.000 bei einer Substitution von 0,7, die 2. Generation eines von 200.000 mit einer Substitution von 0,62 oder 0,5, während die 3. Generation ein MG von lediglich 130.000 bei einer Substitution von 0,4 besitzt. Heute sind in balancierter und kochsalzbasierter Form überwiegend HES-Lösungen der 3. Generation (130.000/0,4 Maisstärke oder/0,42 Kartoffelstärke) im klinischen Einsatz. Durch Doppelindikatorblutvolumenmessungen wurde zweifelsfrei belegt, dass isoonkotische HES-Präparate einen rund 5-fach höheren Volumeneffekt als isotone Kristalloide haben [34, 38, 60, 61]. Hierfür müssen aber folgende beiden Bedingungen erfüllt sein [56, 63]:

- Verwendung von HES zum Ersatz von Blutverlusten und
- Existenz einer intakten Gefäßbarriere (endotheliale Glykokalyx).

Ist eine dieser Bedingungen nicht erfüllt, z. B. bei Verwendung von HES zum „volume loading“ oder bei Patienten mit eingeschränkter Gefäßbarriere (z. B. Sepsis), ist der Volumeneffekt deutlich geringer, und es tritt eine erhebliche Extravasation von

Flüssigkeit und HES-Molekülen auf [11, 12, 35, 37, 59, 62, 63]. Die Volumeneffekte von Kolloiden und Kristalloiden nähern sich dann aneinander an. Konsequenterweise betrug denn auch in der Studie Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE) das Verhältnis von Kolloid (Albumin) zu Kristalloid nur 1:1,7 (kein Unterschied im Outcome [19]), in der Studie Crystalloids Morbidity Associated with severe Sepsis sogar nur 1:1,2 (CRYSTMAS, HES 130.000/0,4, für das Erreichen hämodynamischer Stabilität, [24]). Beides waren Studien an Patienten mit Sepsis. Richtig angewendet erschien HES aber lange Zeit als ein nahezu ideales Volumenersatzmittel mit hohen Volumeneffekten und nur sehr geringen Nebenwirkungen, was den erfolgreichen Einzug in die Notfall- und die perioperative Medizin beförderte.

Erste Zweifel an der Bedenkenlosigkeit von HES ergaben sich aus Untersuchungen in der Intensivmedizin. Die zunächst meist diskutierten Arbeiten, die darauf hindeuteten, dass die Anwendung von HES zu Einschränkungen der Nierenfunktion führen kann, waren die sehr hochrangig publizierten Arbeiten von Schortgen et al. [68] und Brunkhorst et al. (Volumen- und Insulintherapie bei schwerer Sepsis und septischem Schock, VISEP, [10]) aus der Intensivmedizin. In beiden Studien wurde bei kritisch kranken Patienten (schwere Sepsis) HES der 2. Generation mit einem MG von 200.000 eingesetzt und entweder mit Gelatine [68] oder Kristalloid [10] verglichen. Insbesondere die VISEP-Studie erbrachte 2 wichtige Ergebnisse: Bei Anwendung von HES in septischen Patienten treten innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraums von 90 Tagen negative Effekte auf die Nieren zutage, und diese Effekte sind dosisabhängig. (Hier wurden auch hohe Dosen eingesetzt bis 50 ml/kgKG/Tag, [10, 64]). Zudem ergab eine Post-hoc-Analyse eine direkte Korrelation (Assoziation) zwischen der kumulativen HES-Dosis und der Rate an Todesfällen (90 Tage, [10]). Kritiker brachten vielerlei Argumente vor, weshalb die Studienprotokolle unangemessen gewesen seien, z. B. dass neben den HES-Gaben zu wenig kristalline Lösungen oder zu viel HES, insbesondere in Form veralteter Präparationen (2. Generation),

infundiert worden war [80]. Damit wurde auch die Übertragbarkeit der Ergebnisse der VISEP-Studie auf HES der 3. Generation stark angezweifelt. Für die Richtigkeit der These, dass HES der 3. Generation sicher bzw. sicherer als die früheren HES-Lösungen sei, gab es jedoch keine ausreichend validen Daten [15]. Im Jahr 2013 wurden dann 2 verblindete und randomisierte Studien mit hohen Patientenzahlen, ausreichend langen Beobachtungszeiträumen (90 Tage) und im Vergleich zur VISEP-Studie stetig abnehmenden HES-Dosierungen publiziert: die 6S-Studie (n=804; HES 130.000/0,42 in Ringeracetatlösung, bis zu 33 ml/kg Idealgewicht/Tag, vs. Ringeracetatlösung, [55]) und die Studie Crystalloid vs. Hydroxyethyl Starch Trial [CHEST, n=7000; HES 130.000/0,4 in Kochsalz(NaCl)-Lösung vs. Kochsalz, 526 ml±425 ml/Tag vs. 616±488 ml/Tag in 4 Tagen; rund 8 ml/kgKG/Tag, [50]]. In beiden Studien wurden kartoffel- und maisstärkebasierte HES-Lösungen der 3. Generation mit deutlich niedrigeren Dosen als den laut Herstellerangaben zugelassenen 50 ml/kgKG/Tag auf den Prüfstein gelegt [50, 55]. In der 6S-Studie, die Patienten mit schwerer Sepsis untersuchte, wurden für die HES-Gruppe eine erhöhte Rate an Nierenersatztherapie (innerhalb 90 Tagen: HES-Gruppe: 22%; 87 von 398 Patienten und Kristalloidgruppe: 16%; 65 von 400 Patienten; relatives Risiko 1,35; p=0,04; terminales Nierenversagen nach 90 Tagen: je 1 Patient/Gruppe) und eine höhere Letalität beschrieben (HES-Gruppe: 51%; 201 von 398 Patienten und Kristalloidgruppe: 43%; 172 von 400 Patienten; relatives Risiko 1,17; p=0,03; mediane kumulative Dosis: HES: 44 ml/kg Idealgewicht, Kristalloid: 47ml/kg Idealgewicht). In der CHEST-Studie – bei der nur noch rund ein Sechstel der laut Herstellerangaben zugelassenen Menge an HES zur Anwendung kam und zum Großteil auch postoperative Patienten ohne Sepsis (damit insgesamt geringere Letalität im Vergleich zu 6S) aufgenommen wurden – fanden sich im Gruppenvergleich in der HES-Gruppe wiederum eine erhöhte Rate an Nierenersatztherapie (HES-Gruppe: 7%; 235 von 3352 Patienten und Kristalloidgruppe: 5,8%; 196 von 3375 Patienten; relatives Risiko 1,21; p=0,04), aber kein Unterschied hinsicht-

lich der Letalität (HES-Gruppe: 18%; 597 von 3315 Patienten und Kristalloidgruppe: 17%; 566 von 3336 Patienten; p=0,26, [50]). Die RIFLE-Kriterien für „risk“ und „injury“ waren in der HES-Gruppe signifikant besser, das für „failure“ allenfalls tendenziell (p=0,12) schlechter als in der Kristalloidgruppe. Post-hoc-Analysen ergaben, dass in der HES-Gruppe die Serumkreatininkonzentrationen während der ersten 7 Tage nach Aufnahme in die Studie signifikant höher und die ausgeschiedenen Urinmengen signifikant geringer gewesen waren als in der NaCl-Gruppe (p=0,004 bzw. p=0,003).

In den letzten Monaten folgte nun geradezu eine Flut an Übersichtsarbeiten und Metaanalysen, einschließlich Updates von Metaanalysen, die HES-Lösungen – auch denen der 3. Generation – negative Auswirkungen auf die Nierenfunktion und teils auch auf das Outcome der Patienten attestierten [1, 6, 15, 21, 22, 26, 29, 31, 49, 52, 69, 74, 75, 82]. Den größten Anteil an den Ergebnissen dieser Analysen haben zweifellos die oben erwähnten 3 großen prospektiven, randomisierten Studien aus dem Bereich der Intensivmedizin (die letzten beiden sogar verblindet, [10, 50, 55]). Die in den Metaanalysen gezogene Schlussfolgerung war, HES eher nicht mehr in der Intensivmedizin bzw. bei kritisch Kranken zu verwenden. Die Empfehlung des BfArM, HES bis zur endgültigen Klärung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses klinisch nicht mehr einzusetzen, ist somit für den Bereich der Intensivmedizin nachvollziehbar.

Aber auch große, kontrollierte Studien haben natürlich Limitationen [10, 50, 55]. So erfolgte in jeder der oben genannten Untersuchungen innerhalb der ersten 24 h auch in den Kontrollgruppen eine HES-Gabe (<1000 ml/Patient). Denkbar ist somit, dass die Patienten in den HES-Kollektiven nach der initialen Stabilisierung (erste 24 h mit HES) auch dann noch HES erhielten, als diese eigentlich bereits keinen Volumenmangel mehr aufwiesen und somit auch kein Kolloid mehr benötigten, d. h. HES in zu großer Menge nicht indikationsgemäß eingesetzt wurde. Umgekehrt könnten die Patienten der Kristalloidgruppen gerade deshalb besser abgeschnitten haben, weil ihnen nach initial korrekt indizierter HES-Gabe eben kein

weiteres, nun unnötiges HES infundiert wurde [32, 33].

Dem kann wiederum entgegenggehalten werden, dass Patienten mit Sepsis, gerade auch mit schwerer Sepsis, häufig nicht mit der Einmalgabe von rund 700 ml HES zu stabilisieren sind, ohne dass im Verlauf weitere, sehr deutliche klinische Zeichen eines Volumenmangels auftreten („capillary leakage“) und insofern eine Fortführung der Therapie mit HES in den oben genannten Studien auch nach der initialen Phase als indiziert angesehen werden konnte, zumal HES nach Produktinformation nicht nur zur Therapie, sondern auch zur Prophylaxe der Hypovolämie zugelassen ist [50].

Kürzlich nun zeigte eine aktuelle Metaanalyse von Zarychanski et al. [82], dass – obwohl die Publikationen von Boldt formal nur 0,68% der gesamten HES-Literatur ausmachten [54] – eine inhaltliche Neubewertung ohne die zurückgezogenen Artikel die Ergebnisse zur Sicherheit von HES bezüglich des Auftretens von Nierenversagen und der Letalität negativ verändern können [1]. Von Befürwortern einer HES-Gabe, gerade für die Initialphase der Sepsis, wird hingegen oft die CRYSTMAS-Studie herangezogen [20, 24]. Dies ist eine doppelblinde, prospektive, randomisierte Studie mit ausreichend langem Beobachtungszeitraum (90 Tage, n=174), die bei septischen Patienten tatsächlich *keinen* signifikanten Unterschied im Nierenversagen im Vergleich zu Kochsalz darstellte, was zunächst als Beleg für die Sicherheit von HES (130.000/0,4) selbst bei Patienten mit schwerer Sepsis angesehen wurde [20, 24]. Einschränkend wurde jedoch aufgezeigt, dass die CHRYSTMAS-Studie nicht ausreichend „gepowert“ war, um einen Unterschied im Auftreten von Nierenversagen zweifelsfrei belegen zu können [30].

„Power“ oder Teststärke beschreibt in der Statistik die Wahrscheinlichkeit, beim Vergleich zweier Gruppen einen tatsächlich bestehenden Unterschied auch zu entdecken (und eben nicht zu übersehen). Je höher die Power, desto trennschärfer ein Test. In den meisten klinischen Studien wird heute eine Power von mindestens 0,80 angestrebt. Dies bedeutet konkret, dass die Wahrscheinlichkeit, einen eigentlich bestehenden, signifi-

kanten Unterschied zwischen 2 Gruppen zu übersehen 20% oder weniger beträgt (sog. Fehler des Typs II, $1,00 - 0,80 = 0,20$). Der Fehler Typ II nimmt ab, wenn Unterschiede zwischen 2 Gruppen groß sind, und er nimmt ab, wenn sehr viele Patienten in eine Studie aufgenommen werden. Hierbei gilt: Je kleiner der zu entdeckende Unterschied ist, desto mehr Patienten werden benötigt, um diesen Unterschied auch zu entdecken und eben nicht zu übersehen.

Zurück zur Thematik HES: Nierenversagen ist in der Intensivtherapie kritisch. Kranker zwar ein häufiges Ereignis, aber die Infusionstherapie ist im Rahmen der Therapie hier im wahrsten Sinne *nur ein Tropfen auf den heißen Stein*. Vieles andere beeinflusst Outcome und Organfunktionen der Patienten erheblich: die verschiedenen Grunderkrankungen, Ursachen, Auslöser, Lokalisationen und Verläufe einer Infektion, die entsprechend unterschiedlichen Therapien (konservativ und chirurgisch). Der Unterschied auf Wirkungen und Nebenwirkungen, den lediglich ein verändertes Infusionsregime verursacht, kann am Ende sehr klein sein und leicht im „Grundrauschen“ verborgen bleiben. Damit bedarf es unabdingbar großer Fallzahlen (einer ausreichenden Power, s. oben), um den hohen Anspruch „Sicherheit“ einer Infusionslösung auf diesem Gebiet überhaupt darstellen und bewerten zu können (gerade auch wenn – wie dies z. B. in der CHEST-Studie erfolgt ist – nur relativ geringe Dosen HES verabreicht werden, [50]).

Die CRYSTMAS-Studie kann nun aufgrund einer zu geringen Power für sich allein betrachtet nichts zur Sicherheit von HES aussagen [30]. Wie in einem Leserbrief zur Originalpublikation dargestellt wurde, entwickelten rein numerisch in der HES-Gruppe 24 von 98 Patienten (24,5%) ein Nierenversagen, in der Kochsalzgruppe 19 von 95 (20%). Nach 90 Tagen hatten mit 21 Patienten in der HES-Gruppe fast doppelt so viele wie in der Kochsalzgruppe (n=11) eine Nierenersatztherapie erhalten [30]; die Letalität betrug in der HES-Gruppe 40,4% (40 von 99 Patienten), in der Kochsalzgruppe 33,6% (32 von 95 Patienten). Diese numerischen Unterschiede waren nicht signifikant. Werden diese Daten jedoch – wie geschehen – in aktuel-

le Metaanalysen integriert, ergibt sich insgesamt ein negativer Effekt für HES [21, 26, 52, 74, 75, 82].

Derzeit wartet die Fachwelt gespannt auf die Ergebnisse von 2 weiteren, z. T. bereits abgeschlossenen Studien. Bei der CRYSTAL-Studie handelt es sich um eine im Dezember 2002 gestartete, prospektive (aber nichtverblindete) multinationale Studie, in der ein Therapieregime mit Kristalloid unabhängig von der Art der Lösung (Kontrollgruppe) mit einem kolloidbasierten Therapieregime (ebenfalls unabhängig von der Art des Kolloids; einschließlich Albumin) verglichen wird. Erste Ergebnisse der CRYSTAL-Studie wurden bereits auf Kongressen präsentiert und zeigen ein verbessertes Outcome unter Kolloid im Vergleich zu Kristalloiden (laut einer Präsentation vorläufiger Daten – Quelle: ISICEM März 2013: Intensivpatienten; n=2857; 90-Tage-Letalität: 30,7% vs. 34,2% p=0,04). Laut „clinicaltrials.gov“ ist die Rekrutierung in dieser Studie aktuell jedoch noch nicht abgeschlossen (Stand 19.07.2013; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00318942?term=colloid&rank=2>). Da in der Kolloidgruppe unterschiedliche HES-, Gelatine- und Albuminlösungen enthalten sind, wird die spezifische Aussagekraft dieser Studie für HES der 3. Generation womöglich eingeschränkt sein.

Ergebnisse der BASES Studie (doppelblind, kontrolliert HES 130.000/0,4 vs. NaCl-Lösung, Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock; n=241) hinsichtlich Nierenersatztherapie als sekundärem Endpunkt sind zwar formal noch nicht als eigenständige Arbeit publiziert, fanden jedoch bereits Einzug in eine ganz aktuelle Metaanalyse von Haase et al. [26] und können dieser entnommen werden. Demnach wurde in BASES der sekundäre Endpunkt „Nierenersatztherapie“ in der HES-Gruppe bei 28 von 117 Patienten (23,9%) erreicht und in der NaCl-Gruppe bei 23 von 124 Patienten (18,5%).

Fazit. Die einzige Möglichkeit, die „Sicherheit“ von HES zu demonstrieren, ist die Durchführung großer kontrollierter Studien mit ausreichender Fallzahl (Power, möglichst auch verblindet) und langer Beobachtungsdauer. Diese Daten liegen für HES aus mehreren Studien für den

Bereich der Intensivmedizin mittlerweile vor und weisen relativ konsistent auf das nephrotoxische Potenzial von HES hin. Trotz aller methodischen Einschränkungen kann davon ausgegangen werden, dass diese Daten für die Aufsichtsbehörden der Anlass waren, ein Moratorium bezüglich der Anwendung von HES auszurufen. Die negativen Effekte von HES (auch die der älteren Generationen) auf die Nieren im Bereich der Intensivmedizin werden von den Aufsichtsbehörden hierbei als ein „Klasseneffekt“ gewertet. Dies bedeutet, dass nun – ähnlich einer Beweislastumkehr – für andere Indikationen (z. B. perioperative Volumensubstitution) der aktive Nachweis erbracht werden muss, dass HES in diesen Bereichen keine negativen Auswirkungen hat.

Notfall- und perioperative Medizin

Wie sieht es nun hier mit der Datenlage aus, in einem Einsatzgebiet also, in dem HES gemäß seiner eigentlichen Indikation verwendet wird, als 5-mal so effektives Volumenersatzmittel im Vergleich zu Kristalloiden?

Betrachtet man auf diesem Gebiet die vorhandenen Studien, kommt man zu dem Ergebnis, dass es hier überraschend wenig wirklich aussagekräftige Daten gibt. In der Studie Fluids in Resuscitation of Severe Trauma (FIRST) wurde bei 67 Patienten mit penetrierendem Trauma und bei 42 Patienten mit stumpfem Trauma als initialer Volumenersatz 0,9%ige Kochsalzlösung mit HES 130.000/0,4 prospektiv randomisiert doppelblind verglichen (Beobachtungszeitraum 30 Tage, [39]). Bei penetrierendem Trauma wurde in der Kolloidgruppe signifikant *weniger* Flüssigkeit ($5,1 \pm 2,7$ l vs. $7,4 \pm 4,3$ l) benötigt; die Laktat Spiegel und sogar die Inzidenz an Nierenversagen waren signifikant *geringer* im Vergleich zum Kristalloid (HES-Gruppe; Risk $n=1$, Injury: $n=0$, Dialyse: $n=0$ vs. Kristalloidgruppe: Risk $n=6$, Injury: $n=5$, Dialyse: $n=2$). Zwar wurde angesichts der niedrigen Fallzahl in der Studie angezweifelt, ob die Power für die Beurteilung des Kriteriums „akutes Nierenversagen“ hoch genug war, um die positive Auswirkung bezüglich des Nierenversagens zweifelsfrei zu sichern [65]. Bei allen Einschränkungen der Studie lässt sich je-

doch festhalten, dass HES in dieser Studie keine negativen Effekte hinsichtlich der Nierenfunktion aufwies. Bei den stumpfen Traumata gab es keine Unterschiede in der Infusionsmenge; allerdings waren in der Kolloidgruppe die Verletzungsschwere (Injury Severity Score: 29,5 vs. 18) und die Transfusionsmenge (2943 ± 1628 ml vs. 1473 ± 1071 ml) signifikant höher als in der Kristalloidgruppe. Es starben sowohl beim penetrierenden als auch beim stumpfen Trauma je 6 Patienten in der HES-Gruppe und je 3 in der Kristalloidgruppe [18]. Dies war auch ein Kritikpunkt an der Studie, da die bereits initial Verstorbenen natürlich gar kein Nierenversagen mehr entwickeln konnten (HES-Gruppen gesamt: $n=8$, Kristalloidgruppen gesamt: $n=3$, [18]). Laut Antwort auf den Leserbrief ergab aber selbst der Vergleich der initial Überlebenden ganz ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des Nierenversagens. Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom fanden Feldheiser et al. [17] im Vergleich von HES 130.000/0,4 mit einer balancierten kristallinen Lösung (doppelblind, kontrolliert) bei Anwendung im Sinne einer zielorientierten („goal directed“) Therapie, dass in der HES-Gruppe das Schlagvolumen mit weniger Infusionsmenge signifikant besser aufrechterhalten werden konnte ($p=0,012$). Zudem wurden in der HES-Gruppe weniger Einheiten „fresh frozen plasma“ (FFP, 6,0 vs. 3,5 E, $p=0,035$) transfundiert. Nach 90 Tagen fanden sich hier keine Zeichen einer vermehrten Nierenschädigung durch HES. Allerdings ist dieser Befund, ebenso wie die höhere Todesrate in der HES-Gruppe (5 vs. 0 in der Kristalloidgruppe, $p=0,051$), kaum verwertbar, da auch diese als Pilotstudie geplante Untersuchung im Hinblick auf Nierenversagen und Outcome der Patienten mit insgesamt $n=50$ deutlich „underpowered“ war. Dies gilt auch für die kürzlich publizierte türkische Studie von Gurbuz et al. [25] aus der Kardiochirurgie. Damit wird das Grundproblem der Studien in der Notfallmedizin und der perioperativen Phase deutlich: Sie weisen meist eine zu geringe Fallzahl auf und haben zu kurze Beobachtungszeiträume. Sie können somit weder die „Sicherheit“ von HES noch eine potenzielle Gefährdung durch HES hinsichtlich Nierenfunktion und Outcome

zweifelsfrei demonstrieren [18, 65]. Große, verblindete, randomisierte Studien in der Qualität und Aussagekraft z. B. der Studien SAFE (Albumin, [19]) oder der CHEST ([50]; jeweils rund 7000 Patienten) existieren bisher auf diesem Gebiet leider nicht.

Die Cochrane Collaboration ist eine internationale gemeinnützige Organisation mit dem Ziel, aktuelle medizinische Informationen und Evidenz zu therapeutischen Fragen allgemein verfügbar zu machen. Ziel ist es, durch die Erstellung, Aktualisierung und Verbreitung systematischer Übersichtsarbeiten („systematic reviews“) allen Akteuren im Gesundheitswesen zu ermöglichen, Entscheidungen zu erleichtern sowie Patienten aufzuklären und zu beraten. Die 2013 durch die Cochrane Collaboration veröffentlichte Analyse randomisierter kontrollierter Studien, die *Kolloid vs. Kristalloid* bei kritisch kranken Patienten im Hinblick auf das Outcome verglichen hatten, erbrachte folgende Ergebnisse: *Albumin oder Plasmaproteinfraction*: 24 Studien, 9920 Patienten: „risk ratio“ (RR): 1,00, 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) 0,92–1,09; *HES*: 25 Studien, 9147 Patienten, RR: 1,10, 95%-KI 1,02–1,19; *Gelatine*: 11 Studien, 506 Patienten, RR: 0,91, 95%-KI 0,49–1,72 und *Dextran*: 9 Studien, 834 Patienten: RR: 1,24, 95%-KI 0,94–1,65). Die Autoren kamen zu folgenden Schlüssen:

- Es gibt keine Evidenz dafür, dass der Volumenersatz („resuscitation“) mit Kolloiden im Vergleich zu Kristalloiden die Letalität bei Patienten mit Trauma, Verbrennungen oder nach Operation senkt.
- Die Verwendung von HES (nicht differenziert nach Generation) könnte die Letalität sogar erhöhen (relatives Letalitätsrisiko 1,1).

Da Kolloide nicht mit einer Verbesserung im Überleben assoziiert waren und deutlich teurer als Kristalloide sind, warfen die Autoren der Cochrane-Analyse die Frage auf, ob die anhaltende Anwendung von HES in der klinischen Routine gerechtfertigt werden kann [53].

Die bislang fehlende Evidenz für einen günstigen Effekt von HES auf das Outcome kann aber wiederum nicht bedeuten, dass basale physiologische Prinzi-

pen nicht mehr gelten. („Absence of evidence is not evidence of absence.“) So ist es unter physiologischen Gesichtspunkten trotzdem sehr gut möglich oder sogar wahrscheinlich, dass HES – in Bereichen der präklinischen Situation und/oder des OP – Vorteile gegenüber Kristalloiden hat, sofern es ausschließlich beim akuten Blutverlust eingesetzt wird (und dies angemessen in einem 1 zu 1 Verhältnis, HES vs. Blutverlust). Immerhin muss in dieser Situation 5-mal so viel Kristalloid infundiert werden, um die gleichen Volumeneffekte zu erzielen [34]. Dies führt unweigerlich zu einer positiven Flüssigkeitsbilanz, die das Outcome ebenfalls negativ beeinflussen kann [9, 12, 35]. Zudem gestaltet sich ein adäquater Volumenersatz mit Kristalloiden naturgemäß langsamer als mit HES. Hypovolämien, die ebenfalls Nierenversagen verursachen können, sind so häufiger zu erwarten. Allerdings fehlen zum Beleg einer Überlegenheit von HES hinsichtlich des Outcome der Patienten bis heute die Ergebnisse einer prospektiven, kontrollierten Studie mit ausreichender Patientenzahl und ausreichend langem Nachbeobachtungszeitraum [53].

Ganz aktuell (mit dem Druck dieses Beitrags) erschien nun eine weitere Cochrane-Analyse zu der Frage „HES versus andere Flüssigkeitstherapien – Effekte auf die Nierenfunktion“. Hier wurden nun 42 Studien (11.399 Patienten) analysiert, darunter 8 Studien (3899 Patienten) mit Sepsis oder Verbrennungen, 11 Studien (5911 Patienten) ohne Sepsis (hier 4 Studien aus der Kardiochirurgie, 2 Studien aus der Gefäßchirurgie, 4 Studien aus nichttherapeutischen Operationen, je eine aus der Notfall- und der Intensivmedizin). Zwar ist das Ergebnis dieser Analyse hinsichtlich der Urinausscheidung und dem kreatininbasierten Kriterium „RIFLE risk“ für HES eher günstig, in der Summe jedoch fand sich im HES-Kollektiv eine signifikante Zunahme der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (RR 1,31; 95%-KI: 1,16–1,49) und der Anzahl an Nierenversagen (durch die jeweiligen Autoren definiert; RR 1,59, 95%-KI: 1,26–2,00) im Vergleich zur Kontrolle. Die aus dieser Analyse gezogenen Schlussfolgerungen der Autoren lauten, dass HES das Risiko für Nie-

renversagen und Nierenersatztherapie in allen Patientenpopulationen steigern könne; eine sichere Dosis für irgendeine HES-Lösung wäre noch nicht bestimmt. In den meisten klinischen Situationen sei es wahrscheinlich, dass diese Risiken den Nutzen überwiegen, wodurch alternative Therapien zum Volumenersatz angewendet werden sollten [83].

Möchte man HES präklinisch und perioperativ weitereinssetzen, müssen 2 weitere potenzielle Nebenwirkungen bedacht werden: Pruritus, der mit einer Speicherung von HES im Gewebe verbunden ist, und das mögliche Auftreten von größeren Blutverlusten bzw. Transfusionsmengen [39, 51, 81] – dies wiederum erklärt sich durch die höheren Perfusionsdrücke (höherer Volumeneffekt) und etwas stärker negative Auswirkungen von HES auf die Blutgerinnung im Vergleich zu kristallinen Lösungen [77]. Die Daten zur Inzidenz von Pruritus stammen häufig aus Untersuchungen nach HES-Applikation zur Volumenexpansion oder Hörsturztherapie. Hierbei werden große Mengen an HES nicht zum Volumenersatz, sondern zur Dilution des Blutes verabreicht, wodurch große Mengen an HES das Gefäßbett verlassen können. Ein HES-assoziiertes Pruritus erscheint, falls er auftritt, meist erst Wochen oder Monate nach HES-Applikation. Er kann sehr ausgeprägt sein, die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussen und 12 bis 24 Monate anhalten (Schlafstörungen, Störung der täglichen Routine, mentale Beeinträchtigung, [62]). Die Entwicklung eines Pruritus scheint in gewissem Umfang dosisabhängig zu sein. Abhängig von der kumulativen Dosis kann eine Anreicherung in Schwann-Zellen, myelinisierten und nichtmyelinisierten Nervenfasern, endoneuralen und perineuralen Zellen, in Makrophagen, aber auch in basalen Keratinozyten der Haut stattfinden [48, 70]. Die berichtete Häufigkeit von Pruritus nach HES-Applikation betrug im Mittel rund $29 \pm 23\%$ und ist unabhängig von der HES-Generation (Streuweite: 0–86%, [8]). Auch in der CHEST-Studie trat in der HES-Gruppe Pruritus fast doppelt so häufig auf wie in der Kontrolle (4,0 vs. 2,2%, [50]). Messungen der Plasmakonzentrationen haben ergeben, dass nach Einmalgabe von

HES-Präparaten der 3. Generation innerhalb von 24 h im Intravasalraum praktisch keine HES mehr messbar ist [73]. Da für die HES-Elimination die renale Ausscheidung quantitativ den entscheidenden Mechanismus darstellt, kann für die Beurteilung der HES-Elimination die renale Wiederfindungsrate verwendet werden. Diese beträgt lediglich 70% der infundierten Substratmenge im Urin nach 10 Tagen bei HES 130.000 [62]. Die Anreicherung von HES in weiteren Organen (neben der Haut) ist also möglich und kann mit speziellen immunoelektronenmikroskopischen Methoden auch nachgewiesen werden. Eine HES-Anreicherung fand sich in Kupfer-Zellen der Leber [14], in Makrophagen des Knochenmarks [13, 67], der Haut, der Duodenalmukosa, der Leber, des Peritoneums, der Dura mater sowie im Aszites [2, 62]. Bei niereninsuffizienten Patienten scheint die intrazelluläre Spaltung von HES eine höhere Bedeutung zu besitzen als die intravasale Hydrolyse [45]. Prinzipiell scheint es sich bei der Speicherung von HES im Gewebe um ein transientes, interindividuell verschieden ausgeprägtes Phänomen zu handeln, das aber lange Zeit bestehen bleiben kann und sicherlich dosis- und zeitabhängig ist. Hiervon sind HES-Präparate der 3. Generation mindestens in gleicher Weise, wahrscheinlich sogar stärker betroffen [6].

Es bleibt trotzdem zu hoffen, dass für die Notfall- und die perioperative Medizin HES als effektives Volumenersatzmittel erhalten bleibt, da in der Situation, in der ein Patient durch einen akuten Volumenverlust vital gefährdet ist, die Vorteile des raschen, effektiven Volumenersatzes die Nachteile überwiegen können. Dies sollte gerade beim nichtkritisch Kranken mit intakter Gefäßbarriere, der akut einen größeren Blutverlust erleidet und so vital bedroht ist, der Fall sein. Aktuelle Metaanalysen verheißen hier durchaus Hoffnung; das Grundproblem der fehlenden wirklich validen Datenbasis können aber auch sie nicht befriedigend lösen [47, 72]: So fließen in diese Analysen z. B. häufig Studien mit unzureichend langen Beobachtungszeiträumen (z. B. nur 72 h oder 5 Tage) und/oder lediglich kleinen Fallzahlen ein. Zudem erhielten die Patienten dieser Studien in jeweiligen Ver-

gleichsgruppen keineswegs ausschließlich Kristalloide, wie man es für eine angemessene Kontrollgruppe aus heutiger Sicht fordern würde. Vielmehr wurde hier in hohem Umfang HES der 3. Generation mit älteren HES-Generationen (z. B. 200.000), Gelatine oder sogar modifizierten Hämoglobinlösungen verglichen. Dies sind Substanzen, bei denen überhaupt nicht ausgeschlossen ist, dass sie nicht selbst nephrotoxische Eigenschaften besitzen.

Fazit. Auch auf diesem Gebiet besteht die einzige Möglichkeit, die „Sicherheit“ von HES tatsächlich zu demonstrieren, in der Durchführung großer kontrollierter Studien mit ausreichender Power und langen Beobachtungszeiträumen. Generell ist das Auftreten von Nierenversagen gerade in bzw. nach der perioperativen Phase eher selten, sodass Studien hier ebenfalls hohe Fallzahlen benötigen, damit sie hohe Aussagekraft bekommen können. Allerdings fehlen diese Studien bis heute, sodass der Nachweis, dass HES in der Notfall- und der perioperativen Medizin tatsächlich sicher ist, bisher nicht zweifelsfrei erbracht wurde. Diese spärliche Datenlage ist sicherlich auch Hintergrund für die generelle Empfehlungen der Präsidenten von DGAI, BDA und DAAE, den Einsatz von HES in jedem Einzelfall kritisch abzuwägen und auf Patienten mit akut vitalbedrohlichen, anderweitig nicht beherrschbaren Blut- und Volumenverlusten zu beschränken (s. Werner et al. in diesem Heft).

Infusionstherapie ohne Hydroxyäthylstärke

Bisher wird empfohlen, Blutverluste und intraoperative Proteinverluste mit Kolloid zu ersetzen [12, 41]. Dies ist vom pathophysiologischen Aspekt her völlig schlüssig, da hierbei Blut (das immer auch erhebliche Mengen an Protein enthält) durch kolloidosmotisch wirksame Substanzen ersetzt wird. Wenn es nun kein HES mehr gibt – wie sehen die Alternativen aus? Gibt es ein „revival“ für Gelatine, Dextran oder gar Albumin?

Dextrane sind aufgrund ihres ausgeprägten Nebenwirkungsprofils (Blutgerinnung, Allergie) in Deutschland nicht

mehr erhältlich und sicherlich keine sinnvolle Alternative [53, 62]. In einem Positionspapier der Faculty of Intensive Care Medicine, des Royal College of Anaesthetists, der Intensive Care Society und des College of Emergency Medicine (20.06.2013; <http://www.rcoa.ac.uk/news-and-bulletin/rcoa-news-and-statements/risk-benefit-of-hes-solutions-questioned-ema>) wird zum Volumenersatz (Resuscitation) neben Kristalloid und Albumin auch Gelatine empfohlen, aber auch auf dessen Nebenwirkungen aufmerksam gemacht [16]. Gelatine verursacht im Vergleich aller Kolloide die höchste Rate an allergischen Reaktionen [27]. Bei der im Vergleich zu HES 5,9-mal und im Vergleich zu Albumin 12,4-mal höheren Inzidenz von allergischen Reaktionen erscheint der Einsatz von Gelatinelösungen besonders auch bei kritisch kranken Patienten problembehaftet (z. B. koronare Herzkrankheit, KHK, [3, 43]). Aufgrund des bovinen Rohmaterials kann zudem bei Gelatine eine Kontamination mit dem Erreger der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden. Selbst eine chemisch sehr aggressive Herstellung kann die Prionen zwar massiv verringern, jedoch nicht vollständig eliminieren. In der Ära vor den ersten Fällen von boviner spongiformer Enzephalopathie (BSE) in Deutschland wurde das theoretische Risiko einer BSE-Transmission durch Gelatine mit $<1:1.000.000$ errechnet [42]. Dies macht wiederum die Anwendung insbesondere bei jungen Patienten, die noch eine hohe Lebenserwartung haben, schwierig. In den USA sind Gelatinelösungen nicht mehr zugelassen; in Deutschland wird anhaltend eine Chargendokumentationspflicht diskutiert [62].

Dass Gelatine histopathologische Veränderungen an den Nieren wie eine Vakuolisierung von Tubuluszellen verursachen kann, zeigten bereits tierexperimentelle Arbeiten („osmotic nephrosis like lesions“, [62]). Eine neuere Untersuchung fand heraus, dass bei kritisch kranken Patienten eine kumulative Gelatinedosis >33 ml/kgKG – ebenso wie bei HES – mit einer höheren Inzidenz an Nierenversagen assoziiert ist [66]. Auch in einer prospektiv sequenziellen Untersuchung waren die Infusion von HES und Gelatine unab-

hängige Risikofaktoren für das Entstehen eines akuten Nierenversagens [4, 5]. Leider werden diese Befunde selbst in aktuellen Empfehlungen zur Infusionstherapie nicht immer dargestellt [20]. Große, kontrollierte, möglichst auch verblindete Studien zur perioperativen Anwendung von Gelatine gibt es nicht. So kommt auch eine aktuelle Metaanalyse zu dem Schluss, dass über die Sicherheit von Gelatine keine validen Aussagen getroffen werden können [71]. Nach den Erfahrungen mit HES kann man dies eher als Nachteil denn als Vorteil werten.

Die oben aufgezeigten Ergebnisse der Cochrane Collaboration aus 2013 [53] zusammen mit den Ergebnissen der SAFE-Studie (Patienten mit Sepsis, $n=6997$, Albumin- vs. Kochsalzlösung [19]), kein Unterschied im Outcome der Patienten und der Inzidenz von Nierenersatzverfahren) sprechen dafür, dass Albumin als „sicher“ gelten kann. In der SAFE-Studie hatte die Applikation von Albumin lediglich in der Subgruppe der Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma ungünstige Effekte hinsichtlich der Letalität. Ursächlich hierfür könnte eine geringgradige Hypotonizität der verwendeten Präparate sein. Nun ist Albumin aber zu teuer (bezüglich der Preisentwicklung sind die Prognosen auch eher ungünstig), als dass es HES im OP „1:1“ ersetzen könnte. Lieferengpässe wären die Folge. Aufgrund fehlender nebenwirkungsarmer und gleichzeitig wirtschaftlich adäquater Alternativen erscheint es daher in der gegenwärtigen Situation sinnvoll zu sein, den Einsatz von Kolloid ganz allgemein, aber besonders auch im OP zu reduzieren. Dies erfolgt ganz im Sinne der vorhandenen Datenlage [53].

Kristalloide Lösungen stellen die Basis der Infusionstherapie dar. Bei internistisch gesunden erwachsenen Patienten kann man – trotz Nüchternheit – zunächst davon ausgehen, dass diese zu Beginn der OP normovolämisch sind. Ein Blutdruckabfall bei Narkosebeginn oder Induktion einer Leitungsanästhesie ist eher Ausdruck einer Vasodilatation als der eines Volumenmangels und bedarf eher der Applikation eines Vasopressors (z. B. 0,05–0,2 mg/h Noradrenalin) denn eines Volumenbolus. Generell wird man in Zukunft wohl eher geneigt sein, leicht-

te Hypovolämien zu akzeptieren bzw. mit geringen Mengen an Katecholaminen abzufangen als bisher. Blutverluste bis zu 1–1,5 l können und sollten deshalb auch mit der 4- bis 5-fachen Menge an Kristalloiden ersetzt werden. Balancierte Kristalloide sind hier zu empfehlen, da sie klare Vorteile gegenüber NaCl-Lösungen mit hohem Chloridanteil haben [7, 46, 57, 79]. Auf diese Weise werden sehr viele Patienten wahrscheinlich perioperativ, vielfach auch präklinisch, überhaupt kein Kolloid benötigen. Auch HES der 3. Generation bleibt nur relativ kurze Zeit im Blut (24 h), sodass die Aufrechterhaltung der Normovolämie des Patienten nach Blutverlusten, bei denen kein Fremdblut bzw. FFP appliziert werden musste, wahrscheinlich in hohem Umfang durch Umverteilung interstitieller Flüssigkeit und interstitieller Proteine erfolgte [44]. Diese Umverteilung geschieht bei reiner Kristalloidgabe wahrscheinlich sogar rascher; eine positive Flüssigkeitsbilanz dürfte durch eine vermehrte Urinausscheidung bald ausgeglichen werden. Bei Blutverlusten über 1,5 l oder bei zusätzlichen ausgeprägten intraoperativen Proteinverlusten (z. B. Ovarialkarzinom, [58]) ist ohne Zweifel der Einsatz eines Kolloids notwendig. Hier wäre eine 20%ige Albuminlösung aufgrund ihrer höheren Konzentration vorteilhaft, da wegen des höheren Volumeneffekts die Entstehung einer positiven Flüssigkeitsbilanz günstiger beeinflusst werden kann. Eine 5%ige Albuminlösung hat einen Volumeneffekt von rund 85% (und nicht 100%), da Albumin mit 50 g/l in geringem Umfang hypoonkotisch ist [60, 61]. Auf den ersten Blick würde man erwarten, dass 20%ige Albuminlösung einen 4-mal höheren Volumeneffekt hat, der somit bei rund 340% liegen müsste. Doppelindikatorblutvolumenmessungen zeigten hingegen nach einer normovolämischen Hämodilution mit Kristalloid (Ringer-Laktat-Lösung: Volumeneffekt 20%), dass 20%ige Albuminlösung einen Volumeneffekt von rund 200% bewirkt ($185 \pm 63\%$, [34]). Damit ist der Volumeneffekt im Vergleich zu der 5%igen Lösung tatsächlich nur rund um den Faktor 2,2 höher. Dies liegt sehr wahrscheinlich auch daran, dass stark hyperonkotische Lösungen in einer Situation, in der (wie z. B. in der Blutvolumenstudie, [34]) nicht

simultan auch Kristalloide infundiert werden, rund die Hälfte ihres Volumeneffekts aus dem Interstitium beziehen. (Die andere Hälfte wird mit der in der Albuminflasche befindlichen Flüssigkeit zugegeben.) Dies kann naturgemäß weniger effektiv sein, als wenn mit dem Albumin unmittelbar ausreichend Flüssigkeit mitinfundiert wird, wie dies bei der 5%igen Albuminlösung der Fall ist. Hier ist keine Rekrutierung von Flüssigkeit aus dem Interstitium erforderlich. Ob eine sehr rasche Gabe an Kristalloid, wie sie in der Blutvolumenstudie bei der normovolämischen Hämodilution erfolgte, die Gefäßbarriere (Glykokalyx) negativ beeinflusst, kann ebenfalls nicht vollständig ausgeschlossen werden [34].

Nach großzügiger Kristalloidgabe hat also 20%ige Albuminlösung einen hohen Volumeneffekt (rund 200%), da die durch Kristalloide verursachten interstitiellen Ödeme teils wieder rekrutiert werden können [34]. Jacob et al. [36] konnten zudem zeigen, dass 20%ige Albuminlösung auch im Sinne der „small volume resuscitation“ sicher eingesetzt werden kann. Negative Effekte auf die Nieren sind – im Gegensatz zu HES – bei hyperonkotischer Albuminlösung nicht zu erwarten [76]; dies gilt gerade bei einer vorab großzügigen Gabe von Kristalloiden. Neben der eher günstigen Beeinflussung der Flüssigkeitsbilanz liegt wahrscheinlich ein weiterer wichtiger Vorteil von 20%iger Albuminlösung jedoch darin, dass es vom Anwender wegen seiner kleinvolumigen Darreichungsform (z. B. 100 ml) stärker als Medikament und weniger als Flüssigkeitsersatz wahrgenommen wird (stärkerer Arzneimittelcharakter). Die Gefahr eines 1:1-Austausches von HES gegen Albuminlösungen dürfte dadurch geringer ausfallen, und so dürften auch Kosten gespart werden. Dies wäre bei der hauptsächlichlichen Verabreichung von Albumin in seiner 5%-Darreichungsform vermutlich weniger der Fall.

Fallen nun größere Blutverluste an, wird aufgrund der Dilution sowie des Verlusts von Gerinnungs- und Blutkomponenten die Gabe von FFP und Erythrozytenkonzentraten (EK) ohnehin indiziert sein. Bei elektiven, nichtdringlichen Operationen mit erwartet hohem Blutverlust rückt so möglicherweise die vie-

lerorts geradezu in Vergessenheit geratene präoperative Eigenblutspende wieder vermehrt in den Fokus. Hier erhält man neben patienteneigenen Erythrozyten mit den eigenen FFP auch ein geeignetes Kolloid.

Welche ökonomischen Konsequenzen wird der Verzicht auf HES in den Kliniken und Abteilungen haben? Trotz der Einsparung an Kolloid wird die dargestellte Infusionstherapie unter Verzicht auf HES ohne Zweifel teurer werden. So werden viele Patienten mit erhöhtem Risiko perioperativer Blutverluste großvolumigere bzw. zahlenmäßig mehr Zugänge benötigen, um einen zeitgerechten 5:1-Ersatz von Blutverlusten durch Kristalloide sicherzustellen. Die vermehrte Zufuhr von externer Flüssigkeit wird einen noch konsequenteren Einsatz von Infusionssystemen zur Folge haben müssen. Und nicht zuletzt: Albumin ist mehrfach teurer als HES. So kosten 100 ml einer 20%igen Humanalbumin(HA)-Lösung etwa EUR 45,20, 500 ml 5%ige HA-Lösung etwa EUR 56,50, dagegen 500 ml 6%ige HES-Lösung (130.000/0,4) lediglich etwa EUR 4,40. Demgegenüber sind Betrachtungen zum Einsparvolumen durch die ohne HES womöglich seltener anfallenden Nierenersatztherapien derzeit auch mangels aussagekräftiger Daten eher theoretischer Natur. Letztlich werden die Krankenhäuser in Vorleistung gehen müssen, in der Hoffnung, dass in einem 2. Schritt die Krankenkassen die entstehenden, der Verbesserung der Patientensicherheit dienenden Mehrkosten mittragen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass HES der 3. Generation nicht ohne Einschränkungen durch andere Kolloide ersetzt werden kann und Kristalloide zukünftig in weiten Bereichen wieder verstärkt die Grundlage der Infusionstherapie bilden werden. Hierbei sollten bezüglich des Säure-Base-Haushalts *balancierte Kristalloide* den Vorzug erhalten. Insgesamt lehrt uns die Geschichte von HES eindrucksvoll, dass die Infusionstherapie, sei es nun in der Intensivmedizin, der perioperativen oder auch der Notfallmedizin, auf eine wissenschaftlich noch fundiertere Basis gestellt werden muss. Große prospektive Studien mit klinisch relevanten Endpunkten sind hierbei zwin-

gend erforderlich und müssen die entsprechende Förderung erhalten.

Fazit für die Praxis

- In der Intensivmedizin fanden sich in großen kontrollierten Studien wiederholt Hinweise, dass HES nephrotische Effekte haben kann. In der Notfall- und in der perioperativen Medizin fehlen bislang große kontrollierte Studien, die zweifelsfrei belegen könnten, dass dieser Effekt hier nicht auftritt.
- Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA kam somit im Rahmen eines Risikobewertungsverfahrens zu dem Schluss, dass der Nutzen von HES die Risiken nicht länger überwiegt und empfahl am 14.06.2013 ein Ruhen der entsprechenden Zulassungen. Bis zum Abschluss des Verfahrens empfiehlt das BfArM, von der Anwendung von HES abzusehen.
- Die Empfehlungen der Präsidenten von DGAI, BDA und DAAF lauten aktuell, den Einsatz von HES in jedem Einzelfall kritisch abzuwägen und auf Patienten mit akut vitalbedrohlichen, anderweitig nichtbeherrschbaren Blut- und Volumenverlusten zu beschränken.
- Für Infusionsregimes ohne HES ist zu beachten: Gelatine hat ein beachtliches Risiko für anaphylaktische Reaktionen, einen im Vergleich zu HES eher geringen Volumeneffekt, die Übertragung der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (BSE) ist hier nicht vollständig ausgeschlossen, es fanden sich Hinweise, dass – neben HES – auch Gelatine die Nieren schädigen kann.
- Sinnvoll erscheint zunächst die Anwendung einer Basistherapie mit Kristalloiden: In einer Größenordnung von bis zu 1–1,5 l können bei Erwachsenen Blutverluste mit Kristalloiden ersetzt werden (4- bis 5-fache Menge im Vergleich zum Blutverlust). Viele Patienten benötigen so wahrscheinlich gar keine Kolloide (Ausnahme: Operationen mit hohen Proteinverlusten; z. B. Ovarialkarzinom).

- Bei größeren Blutverlusten können geringe Mengen hyperonkotischer Albuminlösung eingesetzt werden (20%ig, mit rund 200% Volumeneffekt). Blutverluste über 2–3 l bedürfen in der Regel der Gabe von Blutprodukten (z. B. FFP und Erythrozytenkonzentrat).

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Rehm

Klinik für Anaesthesiologie,
Klinikum der Universität München (LMU)
Marchioninstr. 15, 81377 München
markus.rehm@med.uni-muenchen.de

Einhaltung der ethischen Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Rehm leitet aktuell 2 klinische Studien, von denen eine von CSL Behring, eine von Fresenius Kabi unterstützt wird. Er hat in den letzten 2 Jahren von CSL Behring und Fresenius Kabi Reisekosten und Honorare für Vorträge erhalten.

Das vorliegende Manuskript enthält keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Antonelli M, Sandroni C (2013) Hydroxyethyl starch for intravenous volume replacement: more harm than benefit. *JAMA* 309:723–724
2. Auwerda JJ, Wilson JH, Sonneveld P (2002) Foamy macrophage syndrome due to hydroxyethyl starch replacement: a severe side effect in plasmapheresis. *Ann Intern Med* 137:1013–1014
3. Barron ME, Wilkes MM, Narvickis RJ (2004) A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg* 139:552–563
4. Bayer O, Reinhart K, Sakr Y et al (2011) Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: a prospective sequential comparison. *Crit Care Med* 39:1335–1342
5. Bayer O, Reinhart K, Kohl M et al (2012) 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* 40:2543–2551
6. Bellmann R, Feistritz C, Wiedermann CJ (2012) Effect of molecular weight and substitution on tissue uptake of hydroxyethyl starch: a meta-analysis of clinical studies. *Clin Pharmacokinet* 51:225–236
7. Boniatti MM, Cardoso PR, Castilho RK, Vieira SR (2011) Is hyperchloremia associated with mortality in critically ill patients? A prospective cohort study. *J Crit Care* 26:175–179
8. Bork K (2005) Pruritus precipitated by hydroxyethyl starch: a review. *Br J Dermatol* 152:3–12
9. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA et al (2011) Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 39:259–265

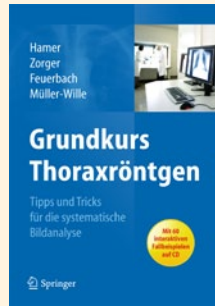
10. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358:125–139
11. Chappell D, Jacob M, Becker BF et al (2008) Expedition Glykokalyx – ein neu entdecktes „Great Barrier Reef“. *Anaesthesist* 57:959–969
12. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K et al (2008) A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 109:723–740
13. Chappell D, Bruchelt W, Schenk W et al (2008) Development of spontaneous subdural hematoma and bone marrow depression after hydroxyethyl starch administration. *J Pediatr* 153:579–581
14. Christidis C, Mal F, Ramos J et al (2001) Worsening of hepatic dysfunction as a consequence of repeated hydroxyethylstarch infusions. *J Hepatol* 35:726–732
15. Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, Taback SP (2010) Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD007594
16. Faculty of Intensive Care Medicine, the Royal College of Anaesthetists, the Intensive Care Society and the College of Emergency Medicine. Risk benefit of HES solutions questioned by EMA. <http://www.rcoa.ac.uk/news-and-bulletin/rcoa-news-and-statements/risk-benefit-of-hes-solutions-questioned-ema>
17. Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T et al (2013) Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *Br J Anaesth* 110:231–240
18. Finfer S (2012) Hydroxyethyl starch in patients with trauma. *Br J Anaesth* 108:159–160
19. Finfer S, Bellomo R, Boyce N et al (2004) A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350:2247–2256
20. Fries D, Hasibeder W, Kozek-Langenecker S et al (o J) Information Kompakt: Flüssigkeits- und Volumentherapie. http://www.oegari.at/web_files/dateiarhiv/473/Information%20Kompakt%20F%3%BCssigkeits-%20und%20Volumentherapie%201.1.pdf
21. Gattas DJ, Dan A, Myburgh J et al (2013) 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* 39:558–568
22. Gattas DJ, Dan A, Myburgh J et al (2012) Fluid resuscitation with 6 % hydroxyethyl starch (130/0.4) in acutely ill patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 114:159–169
23. Grocott MP, Gan TJ (2011) Fluid resuscitation, post Boldt: throwing out the baby with the bathwater? *Br J Hosp Med (Lond)* 72:306–307
24. Guidet B, Martinet O, Boulain T et al (2012) Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6 % hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9 % NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care* 16:R94
25. Gurbuz HA, Durukan AB, Salman N et al (2013) Hydroxyethyl starch 6 %, 130/0.4 vs. a balanced crystalloid solution in cardiopulmonary bypass priming: a randomized, prospective study. *J Cardiothorac Surg* 8:71
26. Haase N, Perner A, Hennings LI et al (2013) 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* 346:f839

27. Harper NJ, Dixon T, Dugué P et al (2009) Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia* 64:199–211
28. Hartog C (2013) Kommentar zum Beitrag „Sind synthetische Kolloide noch indiziert?“ von Jacob M und Chappell D. *Intensiv News MEDICOM*. <http://www.medicom.cc/medicom-de/inhalte/intensiv-news/entries/IN213/Kommentar-zum-Beitrag-Sind-synthetische-Kolloide-noch-indiziert.php>
29. Hartog CS, Brunkhorst FM, Engel C et al (2011) Are renal adverse effects of hydroxyethyl starches merely a consequence of their incorrect use? *Wien Klin Wochenschr* 123:145–155
30. Hartog CS, Reinhart K (2012) CRYSTMAS study adds to concerns about renal safety and increased mortality in sepsis patients. *Crit Care* 16:454
31. Hartog CS, Welte T, Schlattmann P, Reinhart K (2013) Volumetherapie mit Hydroxyäthylstärke beim kritisch kranken: eine Neubewertung. *Dtsch Arztebl* 26:451–459
32. Jacob M, Chappell D (2013) Nach VISEP, CHEST, 6S und... Sind synthetische Kolloide noch indiziert? JA – wir benötigen weiterhin künstliche Kolloide, wenn... *Intensiv News MEDICOM*. <http://www.medicom.cc/medicom-de/inhalte/intensiv-news/entries/IN113/Pro-Nach-VISEP-CHEST-6S-und-Sind-synthetische-Kolloide-noch-indiziert.php>
33. Jacob M, Chappell D (2013) Ein Plädoyer für die Ehrlichkeit – Antwort auf den Kommentar von PD Hartog und Prof. Reinhart. *Intensiv News MEDICOM*. <http://www.medicom.cc/medicom-de/inhalte/intensiv-news/entries/IN313/7-Ein-Plaedoyer-fuer-die-Ehrlichkeit.php>
34. Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K et al (2012) The intravascular volume effect of Ringer's lactate is below 20 %: a prospective study in humans. *Crit Care* 16:R86
35. Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K et al (2007) Determinants of insensible fluid loss. Perspiration, protein shift and endothelial glycocalyx. *Anaesthesist* 56:747–758, 760–764
36. Jacob M, Chappell D, Conzen P et al (2008) Small-volume resuscitation with hyperoncotic albumin: a systematic review of randomized clinical trials. *Crit Care* 12:R34
37. Jacob M, Chappell D, Rehm M (2007) Clinical update: perioperative fluid management. *Lancet* 369:1984–1986
38. Jacob M, Rehm M, Orth V et al (2003) Exact measurement of the volume effect of 6 % hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven) during acute preoperative normovolemic hemodilution. *Anaesthesist* 52:896–904
39. James MF, Michell WL, Joubert IA et al (2011) 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* 107:693–702
40. Joannidis M (2013) Nach VISEP, CHEST, 6S und... Sind synthetische Kolloide noch indiziert? NEIN – wir brauchen keine künstlichen Kolloide mehr! *Intensiv News MEDICOM*. <http://www.medicom.cc/medicom-at/inhalte/intensiv-news/entries/IN113/Contra-Nach-VISEP-CHEST-6S.php>
41. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P et al (2013) Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 30:270–382
42. Laubenthal H (1997) BSE und Heparin- bzw. Gelatinpräparate. *Anaesthesist* 46:253–254
43. Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L (1994) Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French prospective multicentre enquiry. *Ann Fr Anaesth Réanim* 13:301–310
44. Levick JR (2004) Revision of the Starling principle: new views of tissue fluid balance. *J Physiol* 557:704
45. Lukasewitz P, Kroh U, Löwenstein O et al (1998) Quantitative Untersuchungen zur Gewebespeicherung von mittelmolekularer Hydroxyäthylstärke 200/0,5 bei Patienten mit Multiorganversagen. *Anaesth Intensivmed* 5:42–46
46. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera D et al (2013) Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. *Anesth Analg* 17:412–421
47. Martin C, Jacob M, Vicaut E et al (2013) Effect of Waxy Maize-derived hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function in surgical patients. *Anesthesiology* 118:387–394
48. Metzke D, Reimann S, Szepfalusi Z et al (1997) Persistent pruritus after hydroxyethyl starch infusion therapy: a result of long-term storage in cutaneous nerves. *Br J Dermatol* 136:553–559
49. Mayor S (2013) Exclusion of suspect data raises question mark over safety of common plasma substitute. *BMJ* 346:f1132
50. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R et al (2012) Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 367:1901–1911
51. Navickis RJ, Haynes GR, Wilkes MM (2012) Effect of hydroxyethyl starch on bleeding after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 144:223–230
52. Patel A, Waheed U, Brett SJ (2013) 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* 39:811–822
53. Perel P, Roberts I, Ker K (2013) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000567
54. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (2011) Muss der klinische Einsatz moderner Hydroxyethylstärke-Lösungen gegenwärtig neu bewertet werden? Stellungnahme des Präsidiums der DGAI vom 21.02.2011. *Anaesth Intensivmed* 52:172–173
55. Perner A, Haase N, Guttormsen AB et al (2012) Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 367:124–134
56. Pries AR, Secomb TW, Gaetgens P (2000) The endothelial surface layer. *Pflugers Arch* 440:653–666
57. Rehm M, Conzen PF, Peter K, Finsterer U (2004) The Stewart model. „Modern“ approach to the interpretation of the acid-base metabolism. *Anaesthesist* 53:347–357
58. Rehm M, Haller M, Brechtelsbauer H et al (1998) Extra protein loss not caused by surgical bleeding in patients with ovarian cancer. *Acta Anaesthesiol Scand* 42:39–46
59. Rehm M, Haller M, Orth V et al (2001) Changes in blood volume and hematocrit during acute preoperative volume loading with 5 % albumin or 6 % hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. *Anesthesiology* 95:849–856
60. Rehm M, Orth V, Kreimeier U et al (2000) Changes in intravascular volume during acute normovolemic hemodilution and intraoperative retransfusion in patients with radical hysterectomy. *Anesthesiology* 92:657–664
61. Rehm M, Orth VH, Kreimeier U et al (2001) Changes in blood volume during acute normovolemic hemodilution with 5 % albumin or 6 % hydroxyethylstarch and intraoperative retransfusion. *Anaesthesist* 50:569–579
62. Rehm M, Paptistella M, Dieterich H-J (2013) Volumenersatzlösungen. In: Roissaint, Werner, Zwißler (Hrsg) 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
63. Rehm M, Zahler S, Lotsch M et al (2004) Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6 % hydroxyethyl starch or 5 % albumin solutions in the coronary vascular bed. *Anesthesiology* 100:1211–1223
64. Reinhart K, Brunkhorst FM, Engel C et al (2008) Study protocol of the VISEP study. Response of the SepNet study group. *Anesthesist* 57:723–728
65. Reinhart K, Hartog CS (2012) Hydroxyethyl starch in patients with trauma. *Br J Anaesth* 108:321–322
66. Schabinski F, Oishi J, Tuche F et al (2009) 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* 35:1539–1547
67. Schmidt-Hieber M, Loddenkemper C, Schwartz S et al (2006) Hydrops lysosomal generalisatus – an underestimated side effect of hydroxyethyl starch therapy? *Eur J Haematol* 77:83–85
68. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F et al (2001) Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 357:911–916
69. Shaw AD, Kellum JA (2013) The risk of AKI in patients treated with intravenous solutions containing hydroxyethyl starch. *Clin J Am Soc Nephrol* 8:497–503
70. Ständer S, Szepfalusi Z, Bohle B (2001) Differential storage of hydroxyethyl starch (HES) in the skin: an immunoelectron-microscopical longterm study. *Cell Tissue Res* 304:261–269
71. Thomas-Rueddel DO, Vlasakov V, Reinhart K et al (2012) Safety of gelatin for volume resuscitation – a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 38:1134–1142
72. Van Der Linden P, James M, Mythen M, Weiskopf RB (2013) Safety of modern starches used during surgery. *Anesth Analg* 116:35–48
73. Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G et al (1998) Pharmacokinetics and tolerability of a new Hydroxyethyl Starch (HES) specification [HES (130/0.4)] after single-dose infusion of 6 % or 10 % solutions in healthy volunteers. *Clin Drug Investig* 16:151–160
74. Wiedermann CJ, Joannidis M (2013) Increased mortality after infusion of „modern“ hydroxyethyl starch. *Swiss Med Wkly* 143:w13747
75. Wiedermann CJ, Joannidis M (2012) Mortality after hydroxyethyl starch 130/0.4 infusion: an updated meta-analysis of randomized trials. *Swiss Med Wkly* 142:w1365
76. Wiedermann CJ, Dünzendorfer S, Gaion LU et al (2010) Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 14:R191
77. Winstedt D, Hanna J, Schött U (2013) Albumin-induced coagulopathy is less severe and more effectively reversed with fibrinogen concentrate than is synthetic colloid-induced coagulopathy. *Scand J Clin Lab Invest* 73:161–169
78. Wise J (2013) Boldt: the great pretender. *BMJ* 346:f1738

79. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C et al (2012) Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 308:1566–1572
80. Zander R, Boldt J, Engelmann L et al (2007) Studienprotokoll der VISEP-Studie. Eine kritische Stellungnahme. *Anaesthesist* 56:71–77
81. Zampieri FG, Ranzani OT, Morato PF et al (2013) Effect of intraoperative HES 6 % 130/0.4 on the need for blood transfusion after major oncologic surgery: a propensity-matched analysis. *Clinics (Sao Paulo)* 68:501–509
82. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF et al (2013) 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* 309:678–688
83. Mutter TC, Ruth CA, Dart AB (2013) Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD007594

Hamer, Zorger, Feuerbach, Müller-Wille **Grundkurs Thoraxröntgen: Tipps und Tricks für die systematische Bildanalyse**

Heidelberg: Springer Verlag 2013, 316 S., 597 Abb., (ISBN 978-3-642-17790-3), 49,00 EUR



Dieses Buch erhebt den Anspruch (und erfüllt ihn auch!), die systematische Interpretation der häufigsten radiologische Untersuchung, der Thoraxübersichtsaufnahme, zu vermitteln.

Es verzichtet bewusst auf die Besprechung von Krankheitsbildern, bei denen die konventionelle Aufnahme keine Rolle spielt und fokussiert stattdessen auf die Informationen, die bei optimaler Befundung dem Thoraxübersichtsbild zu entnehmen sind. Zunächst werden auf etwa 30 Seiten die Voraussetzungen für die Beurteilung vorgestellt (Technik, Bildqualität, Systematik der Bildanalyse) anschließend erfolgt auf ca. 40 Seiten die systematische Darstellung des Normalbefundes und anschließend auf ca. 200 Seiten die Analyse pathologischer Befunde jeweils getrennt nach den Kapiteln: Mediastinum, Hilus, Lunge und Atemwege, Pleura, Zwerchfell, Oberbauch, Skelett und Weichteile.

Herausragend sind die Illustrationen mit einer Kombination von Originalaufnahmen, graphisch bearbeiteten Originalaufnahmen, brillanten Schemazeichnungen und CT-Aufnahmen zur Korrelation in der jeweiligen passenden Ebene, dies in exzellenter Bildqualität und mit einer großen Zahl farbiger Aufnahmen.

Ein weiteres Highlight sind die Übungsbeispiele: 15 Fälle im Buch und 45 weitere Fälle auf der beiliegenden CD-ROM erlauben dem Leser, seine Kenntnisse an unbekanntem Fällen zu erproben, die Auflösung folgt didaktisch geschickt wiederum mit Schemazeichnungen und CT-Korrelation. Das Stichwortverzeichnis ist mit 3 Seiten relativ knapp aber für ein Buch mit diesem Konzept völlig ausreichend.

Das Buch ist somit jedem Anfänger in der Interpretation von Thoraxröntgenaufnahmen sehr zu empfehlen. Da auch die Grundlagen der Untersuchungstechnik und technisch bedingter Effekte abgedeckt werden, ist es auch insbesondere für Nicht-Radiologen geeignet, die diese Kenntnisse aus ihrer Ausbildung nicht mitbringen.

Das Preis-Leistungs-Verhältnis ist insbesondere angesichts der exzellenten Bildqualität absolut angemessen.

S. Diederich (Düsseldorf)