DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 47, S. 25; Ausgabe 04 / 2013

Volumenersatz mit Hydroxyethylstärke wird nicht mehr empfohlen

Zusammenfassung: Deutschland hat im November 2012 auf europäischer Ebene ein Bewertungsverfahren zum Risiko von Hydroxyethylstärke (HES) enthaltenden Infusionslösungen initiiert. Das BfArM empfiehlt, bis eine Entscheidung aus diesem Verfahren vorliegt, HES bei Patienten mit schwerer Sepsis nicht mehr anzuwenden. Auch bei anderen intensivmedizinischen Patienten sollten wegen des Risikosignals aus einer aktuellen Metaanalyse und der CHEST-Studie kristalloide Lösungen gegenüber HES bevorzugt werden, bis alle vorliegenden Daten evaluiert sind. Einfache Salzlösungen scheinen ebenso wirksam, aber nebenwirkungsärmer zu sein und sind preiswerter.

Im Jahr 2008 haben wir über eine randomisierte kontrollierte Untersuchung von Patienten mit schwerer Sepsis berichtet, in der u.a. Ergebnisse von Volumensubstitution mit kristallinen Lösungen verglichen wurden mit Lösungen von Hydroxyethylstärke (HES 200/0,5 = Molekulargewicht in kDa/Substitutionsrate Hydroxyethyl an Glukose). Die in der Universität Jena organisierte und im N. Engl. J. Med. veröffentlichte Studie musste nach Einschluss von 537 Patienten abgebrochen werden, denn bei den mit HES behandelten Patienten traten deutlich häufiger renale Komplikationen auf, die auch Nierenersatztherapie notwendig machten (1).

In den folgenden Jahren wurden Infusionslösungen mit kleineren Stärkemolekülen (HES 130/0,38-0,45) verwandt, ohne dass Vorzüge dieser niedermolekularen Lösungen überzeugend nachgewiesen worden wären. Im Gegenteil, die dänische 6S-Studie aus dem vergangenen Jahr (798 Patienten mit schwerer Sepsis) ergab eine höhere Letalität und häufigere Dialysepflichtigkeit nach 90 Tagen in der Gruppe, die 6%ige HES 130/0,42 statt Ringer-Azetat-Lösung erhalten hatte (2). Eine aktuelle, sorgfältige Metaanalyse derselben Arbeitsgruppe aus Dänemark gibt jetzt mehr Sicherheit (3). Eingeschlossen wurden neun nach prädefinierten Kriterien ausgewählte, randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT), in denen insgesamt 3.456 bedrohlich-kranke Patienten mit Sepsis behandelt worden waren. Alle Patienten hatten zur Volumensubstitution entweder HES 130/0,38-0,45 erhalten oder Salzlösungen oder Humanalbumin. Endpunkte waren: Letalität innerhalb von 28 Tagen, akute Niereninsuffizienz (ohne Dialysepflichtigkeit), Nierenersatztherapie am Ende der Nachbeobachtung oder eine Transfusionsindikation. Insgesamt hatte der Volumenersatz mit HES 130 /0,38-0,45 keinen negativen Einfluss auf die Letalität (s. Tab. 1). Wurden allerdings nach prädefinierten Kriterien nur die 3.016 Patienten aus Studien mit guter methodischer Qualität ausgewertet, war die Letalität in der HES-Gruppe höher, Niereninsuffizienz und Nierenersatztherapie häufiger, und mehr Patienten mussten transfundiert werden als in den Vergleichsgruppen.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Dieser Befund kommt nicht völlig überraschend. Schon unter den höhermolekularen HES-Lösungen waren im Vergleich mit kristallinen Lösungen oder Albumin bei Patienten mit Sepsis Nierenkomplikationen häufiger gesehen worden (1). Aber diese Risiken gibt es nicht nur bei Sepsis, sondern offenbar bei allen kritisch kranken Patienten, bei denen die Volumensubstitution mit niedermolekularer HES 130/0,38-0,45 erfolgt. Das zeigt aktuell eine zweite Metaanalyse aus Kanada (4). Berücksichtigt wurden 38 Studien an Intensivpatienten mit unterschiedlichen Diagnosen. Die Befunde von insgesamt 11.880 (!) Patienten wurden eingeschlossen und ganz ähnlich ausgewertet wie bei den Sepsis-Patienten. Auch hier wurde mit einer speziellen Methode, dem „Cochrane collaboration's risk of bias-Instrument" (5), nach fünf potenziellen Möglichkeiten einer Verfälschung der Ergebnisse gesucht und berücksichtigt. Endpunkte waren Letalität, akute Niereninsuffizienz und Nierenersatztherapie. Das größte Gewicht in dieser Metaanalyse hatten die 7.000 Patienten aus der australischen CHEST-Studie (6). Sie wurde besonders sorgfältig geplant. Die Ergebnisse der Metaanalyse insgesamt sind in Tab. 2 wiedergegeben.

Bei der Berücksichtigung aller eingeschlossenen Patienten ist die Letalität in der HES-Gruppe im Vergleich zum Volumenersatz mit Salz-, Gelatine- oder Albuminlösungen nicht wesentlich höher. Werden aber sieben Studien, an denen der Autor J. Boldt aus Ludwigshafen beteiligt war, nicht mit ausgewertet, ergibt sich eine signifikant höhere Sterblichkeit unter HES, speziell auch die Zahl der Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhalten mussten. Dem Anästhesisten sind international Fälschungen in seinen Publikationen zugunsten von HES nachgewiesen worden. Alle von ihm nach 1999 veröffentlichten Arbeiten und die darauf fußende Sekundärliteratur wurden zurückgezogen (7, 8) und deshalb in der Metaanalyse nicht mehr berücksichtigt. Die Publikationen aus der Zeit zuvor mussten dem Protokoll gemäß aber zunächst in der Auswertung bleiben.

Ein Teil der infundierten HES wird nicht metabolisiert, sondern als toxischer Fremdkörper in Niere, Leber und Knochenmark eingelagert. Das könnte ein vom Molekulargewicht der HES weitgehend unabhängiger Gruppeneffekt sein. Er macht die unerwünschten Wirkungen plausibel.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichteten kürzlich, dass von Deutschland ein offizielles Risikobewertungsverfahren für HES bei der europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency = EMA) initiiert wurde, weil vermehrt renale Komplikationen bekannt geworden sind (9, 10). Das bedeutet: das Verhältnis von Nutzen zu Risiko HES enthaltender Infusionslösungen wird völlig neu bewertet und dann entschieden, ob die Marktzulassung in der EU erhalten bleibt, verändert, suspendiert oder entzogen wird.

Literatur

1. Brunkhorst,F., et al. (VISEP = **V**olume substitution and **I**nsulin therapy insevere **SEP**sis): N. Engl. J. Med. 2008, **358**, 125 Link zur Quelle . AMB2008, **42**, 55. Link zur Quelle
2. Perner, A.,et al. (6S = **S**candinavian **S**tarch for **S**evere **S**epsis/**S**eptic**S**hock): N. Engl. J. Med. 2012, **367**, 124. Link zur Quelle Erratum: N. Engl. J.Med. 2012, **367**, 481.
3. Haase, N., et al.: BMJ 2013, **346**,f839. Link zur Quelle
4. Zarychanski, R.,et al.: JAMA 2013, **309**, 678. Link zur Quelle
5. Higgins, J.P.,et al.: BMJ 2011, **343**, d5928. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

6. Myburgh, J.A., et al. (CHEST = **C**rystalloidversus **H**ydroxy**E**thyl **S**tarch **T**rial):N. Engl. J. Med. 2012, **367**, 1901. Link zur Quelle
7. Deutsches Ärzteblatt2010, **107**, A2419. Link zur Quelle
8. Zylka-Menhorn, V.: http://www.aerzteblatt.de/archiv/… Link zur Quelle
9. http://www.ema.europa.eu/ … Link zur Quelle
10. http://www.pei.de/ … /bulletin-zur-arzneimittelsicherheit/… Link zur Quelle
11. Hoste, E.A.J., et al.:Crit. Care 2006, **10**, R73. Link zur Quelle

Tabelle 2
Infusion von Hydroxyethylstärke verglichen mit kristalloiden oder Albumin- oder Gelatinelösungen bei Patienten mit verschiedenen Diagnosen (nach 4)

Endpunkt	Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)
Letalität I[1]	1,07 (1,00-1,14)
Letalität II[2]	1,09 (1,02-1,17)
Akute Niereninsuffizienz[3]	1,27 (1,09-1,47)
Dialyse	1,32 (1,15-1,50)

[1] = Letalität in allen Studien; [2] = Letalität ohne Berücksichtigung der sieben Boldt-Studien mit 590 Patienten (s. Text); [3] = Patienten mit akuter Niereninsuffizienz, Definition nach den RIFLE-Kriterien = Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage, keine Dialyse (vgl. 11)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.