

# VOLUMENERSATZ IM SCHOCK

**Allgemeine Definition des Schocks:** Missverhältnis zwischen O<sub>2</sub>-Angebot und O<sub>2</sub>-Bedarf als Folge einer Minderdurchblutung vitaler Organe.

Nach einer unterschiedlich langen körpereigenen Kompensationsphase geht der primär reversible Schock infolge sekundärer metabolischer Veränderungen in den irreversiblen Schock über.

**Pathophysiologie:** Die ausreichende Pumpfunktion des Herzens in Zusammenhang mit einem adäquaten zirkulierenden Blutvolumen nebst entsprechendem Widerstand im peripheren Gefäßsystem sind die treibenden Kräfte des funktionierenden Kreislaufs. Je nach zugrunde liegender Störung einer dieser Komponenten unterscheidet man die verschiedenen Schockformen.

Die **akute, reversible** Phase des Schocks hat eine hämodynamische Komponente, der **chronische** bzw. der septische Schock eine inflammatorische; d.h. die rasche initiale Volumentherapie beugt der Entwicklung des MOF vor.

Entscheidend für die Reversibilität des Schockgeschehens ist das, was sich im Bereich der **Mikrozirkulation** abspielt:

- Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens
- Umverteilung der Durchblutung in der Endstrombahn:  
Strömungsgeschwindigkeit ↓  
Veränderte Fließeigenschaft (Viskosität ↑)  
Mediatorenfreisetzung (Komplementfaktoren, Kinine, Fibrinolyseprodukte, Thromboxan A<sub>2</sub>, Leukotrien B<sub>4</sub>, Endotoxin)  
⇒ Margination und Adhäsion aktivierter Granulozyten am Gefäßendothel
- zusammen mit Erhöhung des hydraulischen Widerstandes, hypoxie-bedingter Endothelzellschwellung und Mediatorenfreisetzung durch die Granulozyten selbst  
⇒ Abnahme der für Sauerstoffaustausch zur Verfügung stehender Kapillaroberfläche

Besonders empfindlich für Minderperfusion: A.mesenterica sup. (Überwiegen der  $\alpha$ -Rezeptoren!) – Zusammenbruch der gastrointestinalen Mukosabarriere – MOF!

## SCHOCKFORMEN

### 1. Kardiogener Schock

Ätiologie: MCI, CMP, Arrhythmie, Klappenfehler, Herzbeutel tamponade, Herzruptur

Außer bei beiden letztgenannten, wo neben der kardialen Dysfunktion auch der Verlust an zirkulierendem Blutvolumen in Betracht kommt, spielt der Volumenersatz eine untergeordnete Rolle, bzw. ist eine äußerst vorsichtige Volumensubstitution maßgeblich.

Volumenersatzmittel der Wahl sind Kristalloide.

Ausnahme: Beim Rechtsherzinfarkt (relativ selten, und auch nicht ganz leicht zu diagnostizieren) ist das Herz von einer ausreichenden Volumensubstitution abhängig (Verminderung der Vorlast!).

## 2. Anaphylaktischer Schock

IgE-vermittelte immunologische Reaktion vom Soforttyp, bei der es durch Mediatorenausschüttung (Histamin) zu peripherer Vasodilatation und gesteigerter Kapillarpermeabilität kommt.

Typische Auslöser: Insektengifte, Arzneimittel (Aspirin!), Nahrungsmittel, etc.

Die primäre Therapie besteht in der medikamentösen Durchbrechung der Mediatorenkaskade (Antihistaminika, Glucokortikoide – cave: Wirkeintritt erst nach 20-30 min!) bzw. falls erforderlich auch in der Gabe von Katecholaminen, allerdings besteht vom pathophysiologischen Mechanismus her auch ein (relatives) Volumendefizit.

Volumenersatzmittel: Kolloide und Kristalloide gleichwertig, cave: ev. kardiale Vorerkrankung!

## 3. Septischer Schock

Durch Bakterienendo- oder exotoxine ausgelöste hochgradige periphere Vasodilatation und kapilläre Permeabilitätssteigerung. Kriterien: Leukozytose/-penie, Tachykardie, Tachypnoe, erhöhte Körpertemperatur  $>38.5^{\circ}\text{C}$ . Der septische Schock ist im Gegensatz zum anaphylaktischen Schock mit einer wesentlich höheren Letalität assoziiert ( $\Rightarrow$  MOF).

## 4. Volumenmangelschock

Abnahme des venösen Blutrückstroms zum Herzen infolge relativen oder absoluten Volumenmangels, klassischerweise als hämorrhagischer Schock, bei Verbrennung, Hitzschlag, Dehydrierung (bsp. gastrointestinal bei Emesis, Diarrhoe).

### 4.1. Hämorrhagischer Schock

Bereits nach 20min im Schock kommt es zu einer Immunsuppression (Leukozyten $\downarrow$ ).

Die Ischämietoleranz einzelner Organe beträgt allgemein rund 60min, Gehirn weniger!

Je nach Ausmaß des Blutverlustes unterscheidet man

- mild: bis 15% des BV, ohne Therapie toleriert
- moderat: bis 30% des BV, regionale Hypoperfusion, regionale Azidose
- schwer: bis 40% des BV, regionaler Kreislaufstillstand, Schockindex 1 (HF = syst. BP)
- kritisch:  $>40\%$  des BV, Schockindex 2 (HF = 2x syst. BP); ev. Somnolenz, Arrhythmien

**Reperfusionsschaden:** während Ischämie Bildung von Xanthinen (Endprodukte der anaeroben Glykolyse), durch Reperfusion kommt es zur Oxidation dieser Xanthine  $\rightarrow$  freie O<sub>2</sub>-Radikale  $\rightarrow$  Hydroxyl-Radikale (basisch! – Problem: unser Körper ist nicht konzipiert für Elimination von Laugen)  $\rightarrow$  Endothelzellschädigung  $\rightarrow$  Ödeme ; Migration von Leukozyten, Monozyten, ..., diese setzen weitere Mediatoren frei (innerhalb 10min);  $\rightarrow$  ARDS, DIC, MOF!

## SUBSTITUTIONSLÖSUNGEN

### 1. Kristalloide

Wässrige Elektrolytlösungen mit nichtmetabolisierbaren (Chlorid) oder metabolisierbaren (Laktat, Malat, Aspartat,...) Anionen. Zur Volumentherapie kommen lediglich Vollelektrolytlösungen mit einem Na-Gehalt von über 120 mmol/l zum Einsatz.

Vollelektrolytlösung: Na+ >120mmol/l  
2/3-Lösung: Na+ 91-120mmol/l  
Halbelektrolytlösung: Na+ 61-90mmol/l  
1/3-Lösung: Na+ <60mmol/l

Kristalloide verteilen sich auf den Extra- und Intrazellulärraum, wobei höchstens 1/3 intravasal verbleibt, d.h. der gewünschte Volumeneffekt beträgt ebenfalls nur 1/3! Die effektive Wirkdauer ist kurz und beträgt etwa eine Stunde.

Infusionslösung	Kationen				Anionen	
	Na+	K+	Ca <sup>++</sup>	Mg <sup>++</sup>	Cl-	mA-
NaCl 0.9%	154				154	
Ringer-Laktat	130	5	1	1	112	27
Ringer-Lösung	147	4	2.3		156	
Sterofundin G5	140	4	2.5			45
Elomel isoton	140	5	2,5	1.5	108	45

**NaCl 0.9%:** insofern „physiologisch“, da Plasma-isoton (Osmo 308), aber unphysiologisch, was Na- und speziell Cl-Konzentration betrifft (hyperchlorämische Acidose).

**Ringer-Lösung:** Osmo 320.

**Ringer-Laktat:** ist hypoton (Osmo 279), ca. 110ml freies Wasser pro 1000ml – insofern schlecht bei gestörter BHS und verminderter intracerebraler Compliance (sprich ICP↑).

**Elomel iso**

### 2. Kolloide

Kolloide sind in Kochsalz gelöste Protein- oder Kohlenhydratpräparationen, die sich im Vergleich zu den Kristalloiden durch einen höheren Volumeneffekt, bedingt durch den zusätzlich ausgeübten kolloidosmotischen oder onkotischen Druck und eine längere Verweildauer im Plasma auszeichnen.

## 2.1. Humanalbumin (HA)

Menschliches Eiweiß, besteht aus 585 Aminosäuren, **monodisperse** Lösung; HA macht im Plasma rund 80% des KOD aus und dient daneben als Transportprotein. Physiologischer Abbau in der Leber, unverändertes HA wird in Haut- und Muskelgewebe zu AS und Peptiden abgebaut und für die Proteinsynthese wieder verwendet.

Der Volumeneffekt der 5%igen Lösung ist 1:1, der 20%igen Lösung 4:1. Die Wirkdauer beträgt 24-36 Stunden, die HWZ liegt bei 19 Tagen.

- Notfallmedizin: Glasflaschen – Gefahr Glasbruch, ungünstig wegen Stauraum, keine Druckinfusion möglich (per se schon nicht wegen empfohlener Infusionsgeschwindigkeit von max. 3-5 ml/min); Stabilität zwischen 5-25 °C;
- perioperativ: prinzipiell hämodynamische Stabilisierung mit weniger Volumen, weniger interstitielles Ödem, vgl. mit Kristalloiden; Senkung der Blut- und Plasnaviskosität; seltene Indikation: Neonaten, Schwangere, vor oder während einer Transplantation zur Volumentherapie; Massivblutung > 30% (?).
- ISV: Im septischen Schock (HES kontraindiziert)  
vorteilhaft bei Leberzirrhose mit spontaner bakterieller Peritonitis –  
weniger Nierenversagen.

Zur Substitutionstherapie bei Eiweissmangel ist festzuhalten, dass eine Hypalbuminämie normalerweise eine physiologische „Down-Regulation“ zugunsten von Akut-Phase-Proteinen bedeutet (Albumin = „negatives Akut-Phase-Protein“). Es gibt keine verbindliche Untergrenze, ab wann HA doch substituiert werden soll. Entscheidung über Gabe von HA auch mit Hilfe des KOD.

## 2.2 Gelatine

Kollagenabbauprodukt, wird aus Bändern, Sehnen und Knorpel von Rindern gewonnen, in Peptide gespalten, mittels unterschiedlicher Vernetzungsmittel zu Polypeptidmolekülen quervernetzt. Sinn dieser Modifizierung: Senkung des Gelschmelzpunktes auf 0°C.

Sehr heterogenes Gemisch, das mittlere MW beträgt **30 kD**. Volumeneffekt (80-100%) und Wirkdauer (2-3-4 Stunden) sind geringer als bei den übrigen Kolloiden.

Vorteile wie übrige Kolloide: Rheologie, Mikrozirkulation. Verstärkte Ery-Aggregation, aber in der Endstrombahn ist die Plasnaviskosität wichtiger! Geringerer Einfluss auf Blutgerinnung, keine NW auf Niere.

NW: harnstoff-vernetzte Gelatine – hoher Ca-Gehalt – nicht gemeinsam mit Fremdblut applizieren! Ad BSE: Inzidenz der Kreuzfeld-Jacob-Erkrankung nicht höher als die natürliche Inzidenz (bsp. durch Nahrungsmittel)!

## 2.3. Hydroxyethylstärke

Polysaccharide, die aus Pflanzen (Mais, Kartoffel) gewonnen werden, chemische Struktur sehr ähnlich dem Glykogen. Die Substitution von Hydroxyethylgruppen an den C2- und C6-Atomen der Stärkemoleküle schützt diese vor dem raschen Abbau durch die Serumamylase. Charakterisiert sind die unterschiedlichen Präparationen durch ihr MW, den Substitutionsgrad (prozentueller Anteil an substituierten C-Atomen) sowie durch das Verhältnis der C2:C6-Substitution.

Präparation	Mittleres MW	Substitutionsgrad
Hochmolekular – hochsubstituiert	450	0.7
Mittelmolekular – mittelsubstituiert	200	0.5
Niedermolekular - niedersubstituiert	130	0.4

Grundsätzlich gilt, dass Volumseffekt und Verweildauer umso höher bemessen sind, je höher mittleres MW und durchschnittlicher Substitutionsgrad.

Der Volumseffekt einer „durchschnittlichen“ HES-Präparation mit 200/0.6 liegt bei 1:1, die Verweildauer im Plasma bei durchschnittlich 4 Stunden.

Moleküle < 60 kD werden rasch renal eliminiert, größere gespalten.

Nieder-, mittelmolekulare Lösungen: günstig bzgl. Hämostaseologie, Rheologie

**Voluven®:** 130/0.4 – niedermolekular, niedersubstituiert; kompensatorisch C2/C6-Substitutionsverhältnis 9:1 – Verlängerung der Wirkdauer  
Dosis-Begrenzung: 50 ml/kg/24h

#### 2.4. Dextrane

Dextrane sind Polysaccharide, die aus langen glykosidisch miteinander verbundenen Glucoseketten bestehen, sie werden durch bakterielle Fermentation fructose- und glucosehaltiger Medien (Zuckerrübensirup) gewonnen, sind Stärke und Glykogen sehr ähnlich.

Der Volumseffekt einer 40 kD-Präparation liegt bei etwa 2:1, rund 50% sind nach 6 Stunden wieder ausgeschieden. Nierenschwelle liegt bei 50-55 kD → Plasma-HWZ 15-30 min, übrige Partikel Stunden bis Tage! MTD 1.5g/kg/24h

Anaphylaxie: durch präformierte Antikörper (60% in Industriestaaten!) Kreuzreaktion mit bakteriellen Polysacchariden; durch Vorgabe von monovalentem Dextran 1 (= MW von 1 kD) Bindung der Ak → NW-Rate entspricht seither jener der übrigen Kolloide!

#### 2.5. Hyperosmolar-hyperonkotische Lösungen

Höherprozentige hypertone Kochsalzlösungen mit Zusatz eines Kolloids (bsp. Hyperhaes®; NaCl 7.5% plus HES 6%), die aus der Überlegung entstanden, den hohen Volumseffekt des Kristalloids mit der verlängerten Verweildauer des Kolloids zu kombinieren.

### NEBENWIRKUNGEN VON VOLUMENERSATZMITTELN

#### 1. Säure-Basen-Haushalt

Allen Substitutionslösungen gemein ist, dass sie – aus galenischen Gründen – prinzipiell eine „ansäuernde“ Wirkung entfalten, da ihnen die natürliche Pufferbase  $\text{HCO}_3^-$  fehlt, bzw. diese im Plasma in ihrer Konzentration „verdünnt“ wird; es resultiert eine sogenannte **Dilutionsazidose**.

Bei der Applikation reiner Kochsalzlösungen kommt zusätzlich der Effekt einer **hyperchlorämischen Azidose** in Betracht, der insofern bedeutsam ist, als dieser Form der Azidose eine nachträglich negative Auswirkung auf die Organperfusion bescheinigt wird.

Durch den Zusatz metabolisierbarer Anionen (Laktat, Aspartat, Citrat etc.) wird prinzipiell eine „alkalisierende“ Wirkung hervorgerufen, da diese unter Verbrauch von H<sup>+</sup>-Ionen in der Leber verstoffwechselt werden, wobei HCO<sup>3-</sup> freigesetzt wird. Dieser Prozess ist sauerstoffabhängig, wobei je nach Art des zugesetzten Anions unterschiedlich viele Sauerstoffmoleküle aufgewendet werden müssen. Wenn die alkalisierende Wirkung die ansäuernde Wirkung (s.o.) übersteigt, resultiert eine sogenannte **Infusionsalkalose**.

## 2. Gerinnung

Die Verabreichung von Volumenersatzmitteln führt grundsätzlich zu einer Verdünnung sowohl prokoagulatorischer als auch antikoagulatorischer Faktoren, wobei die Auswirkungen je nach verwendetem Agens und Menge an zugeführtem Volumen unterschiedlich ausgeprägt sind.

Kristalloide führen laut Studienergebnissen eher zu einer Hyperkoagulabilität, was auf einer überproportionalen Verminderung von Antithrombin III beruhen dürfte. Die klinische Relevanz bezüglich erhöhter Thromboseneigung ist allerdings unklar.

Alle Kolloide bewirken, in großen Mengen gegeben, eine erhöhte Blutungstendenz, dies gilt besonders bei Vorliegen einer von Willebrand-Erkrankung.

Hydroxyethylstärkelelösungen können prinzipiell zu einer verminderten Aggregationsfähigkeit von Thrombozyten führen, was in erster Linie bei Verwendung hochmolekularer und hochsubstituierter Präparationen zu bedenken ist.

Dextrane beeinträchtigen die Thrombozytenfunktion, da sie aufgrund ihrer Größe zu einer Ummantelung (sogenanntes „coating“) von Thrombozyten führen; die Beeinträchtigung von vWF hängt ab von MW und Gesamtmenge.

Gelatine führt ebenfalls möglicherweise zu einer Thrombozytenfunktionsstörung unklarer klinischer Relevanz. Außerdem wird die Polymerisation von Fibrinmonomeren beeinträchtigt.

## 3. Nierenfunktion

Die negativen Auswirkungen von Dextranen auf die Nierenfunktion sind bekannt und multifaktorieller Genese (hyperonkotisches NV, Tubulusobstruktion, direkte Toxizität).

Die nephrotoxische Wirkung von HES-Präparationen und die Tatsache, dass in Studien das gehäufte Auftreten von Nierenversagen und eine erhöhte Mortalität gezeigt wurde, hat letztlich dazu geführt, dass die Gabe von HES bei Sepsis und Verbrennungen kontraindiziert ist und ihre Anwendung stark eingeschränkt wurde.

## 4. Hämodynamik – Volumenverteilung – Mikrozirkulation

Bezüglich der Auswirkungen der verschiedenen Volumenersatzmittel auf den im Schockgeschehen entscheidenden Endpunkt der Organperfusion und Gewebeoxygenierung gibt es naturgemäß nur wenige Daten, da diese Parameter schwierig bis unzureichend monitierbar sind.

### *Fluid resuscitation in sepsis: the great 30 mL per kg hoax*

*Paul E. Marik<sup>1</sup>, Liam Byrne<sup>2,3</sup>, Frank van Haren<sup>2,3</sup>*

[Fluid resuscitation in sepsis: the great 30 mL per kg hoax - Marik - Journal of Thoracic Disease \(amegroups.com\)](https://www.amegroups.com/journal/thoracic-disease/Fluid-resuscitation-in-sepsis-the-great-30-ml-per-kg-hoax-Marik)

## 5. Immunologische Aspekte

Im Gegensatz zu Stärkelösungen besteht sowohl bei Albumin- als auch Gelatinelösungen die Möglichkeit einer Krankheitsübertragung.

Die Bedeutung einer Blockade des retikuloendothelialen Systems durch Kolloide und damit verbunden eine mögliche Reduktion der Infektabwehr wird nach wie vor widersprüchlich diskutiert. Dagegen dürfte ein kausaler Zusammenhang der Speicherung von HES mit dem Auftreten von Juckreiz gesichert sein. Überwiegend infolge einer Histaminliberation zeigen Gelatinelösungen die höchste Inzidenz an anaphylaktischen Reaktionen, diese sind bei Humanalbumin noch häufiger als bei HES-Lösungen.

### THERAPIE DES HYPOVOLÄMISCHEN SCHOCKS

**Ziel der Volumentherapie:** Aufrechterhaltung des aeroben Stoffwechsels. Wiederherstellung der Normovolämie ist Voraussetzung für die adäquate Funktion einzelner Kompensationsmechanismen.

#### 1. Kristalloid oder Kolloid?

**Kristalloide** sind billig, haben eine kürzere Verweildauer, einen geringeren Volumseffekt, und müssen dementsprechend in größeren Mengen zugeführt werden. Sie haben keine kolloid-osmotische Wirkung und begünstigen die Ödembildung.

Die Verwendung von Lösungen mit metabolisierbaren Anionen (im speziellen Laktat) führt zu erhöhtem Sauerstoffverbrauch, was speziell bei bereits beeinträchtigter Leberperfusion in Betracht gezogen werden muss, wo hingegen die Applikation „physiologischer“ Kochsalzlösungen eine hyperchlorämische Azidose bewirkt, deren negativer Effekt auf die Organperfusion in mehreren Studien betont wird.

**Kolloide** sind teuer, können zu allergischen Reaktionen führen, haben eine unterschiedliche, aber längere Verweildauer bzw. einen größeren Volumseffekt, weisen eine onkotische Wirkung auf, und erzeugen nach Übertritt ins Interstitium ebenfalls Ödeme.

Weiters bestehen spezifische Nebenwirkungen auf Thrombozytenfunktion, Endothel-Leukozyten-Interaktion, Erythrozytenaggregation und Blutviskosität.

Bei Kolloiden besteht eine Dosis-Obergrenze ggs. den Kristalloiden.

#### 2. Welches Kristalloid oder Kolloid?

- Ringerlaktat: wie alle anderen Kristalloide nicht optimal, zusätzliche Belastung eines bereits bestehenden Sauerstoffdefizits.
- Elomel isoton: (bei uns gebräuchlich)
- NaCl 0.9%: sollte aufgrund der Gefahr einer hyperchlorämischen Azidose zur primären Volumenersatztherapie nicht verwendet werden
- Dextrane: Indikation aufgrund relativ geringerer Wirksamkeit und potenzieller Nebenwirkungen nur mehr klinisch (bsp. Durchblutungsstörungen) gegeben
- Humanalbumin: präklinisch nicht indiziert, weil unpraktikabel (Kosten, Glasflasche, Infusionsgeschwindigkeit max. 3-5ml/min)
- Hydroxyethylstärke: bestuntersuchtes kolloidales Volumenersatzmittel, aufgrund potentiell geringerer Nebenwirkungsrate sollten niedermolekular-niedersubstituierte Lösungen zum Einsatz kommen. Prinzipiell darf HES präklinisch zur raschen Kreislauf-Stabilisierung verwendet werden,

gemeinsam mit kristalloiden Lösungen. Die Anwendung wurde aber stark reglementiert und eingeschränkt (schriftlicher Nachweis über Einschulung zum Gebrauch, etc.). Kontraindikationen: NV, septischer Schock, Verbrennungen.

- Gelatine: hinsichtlich Wirksamkeit anderen Kolloiden unterlegen, Allergierisiko, als „Reservekolloid“ nach hohem Volumenverbrauch denkbar

### **PERMISSIVE HYPOTENSION**

Vor dem Hintergrund der Diskussion, dass eine aggressive Flüssigkeitstherapie beim hämorrhagischen Schock mit dem Ziel der Aufrechterhaltung normotensiver Kreislaufverhältnisse infolge Hämodilution die Gewebeoxygenierung negativ beeinflussen und die Blutgerinnung zusätzlich beeinträchtigen könne, erschien 1994 eine bemerkenswerte Studie von Bickell und Mitarbeitern, die eine signifikante Reduktion der Mortalität von Patienten mit penetrierendem Thoraxtrauma aufzeigten, welche präklinisch einem restriktiven Flüssigkeitsmanagement unterzogen wurden. In einigen tierexperimentellen Studien wurde ein verbessertes Outcome aufgezeigt, wenn der mittlere arterielle Blutdruck unter hämorrhagischen Bedingungen in subnormalen Bereichen gehalten wurde (40mmHg versus 80mmHg).

Als Resultat der seither geführten Diskussion zu diesem Thema kann zum momentanen Zeitpunkt festgehalten werden, dass eine solche permissive Hypotension als Therapieoption prinzipiell ins Auge gefasst werden kann bei:

- penetrierenden Traumata, die präklinisch nicht stabilisierbar erscheinen
- jüngeren, offensichtlich bis zum Unfallzeitpunkt gesunden Patienten
- kurzer Zeitspanne bis zu einer therapeutischen chirurgischen Intervention.

Nicht indiziert erscheint diese Vorgehensweise bei Fehlen einer dieser Voraussetzungen, sprich bei stumpfen Traumata, sowie speziell bei älteren Patienten, insbesondere mit bekannten präexistenten kardiovaskulären Erkrankungen.

Als Kontraindikation muss ein Schädel-Hirn-Trauma angesehen werden, da hier Hypoxie und Hypotension als die beiden schlechtesten Prämissen für das Outcome gesichert sind.

Ebenfalls kontraindiziert erscheint das Vorgehen bei Rückenmarksverletzungen, da auch hier das neurologische Outcome negativ beeinflusst wird.

### **Aktuelle Kontroverse Kristalloide – Kolloide**

In mehreren Studien (CRISTAL, 6S, VISEPT, SAFE, CHEST) konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Kolloiden (HES) sowohl zu einer erhöhten Rate an Niereninsuffizienz als auch zu einer erhöhten Mortalität im Vergleich zur Gabe von Kristalloiden führt.

Die Konsequenz ist, dass die FDA HES verboten hat. Die ESA (europäische Arzneimittelkommission) hat sich dieser Vorgangsweise nicht angeschlossen und nur den Zugang beschränkt.

Für die Notfallmedizin bedeutet das:

- Kolloide können zur primären Stabilisierung des Patienten weiter verwendet werden (zusammen mit kristalloiden Lösungen).
- Die Obergrenze der Dosierung ist strikt einzuhalten.
- Kontraindikationen sind zu beachten.
- Beachten, dass es sich um Medikamente handelt, nicht um Flüssigkeiten.
- Humanalbumin und Gelatine sind ebenfalls keine Alternative (Studienlage dürftig)
- Hyperonkotische Lösungen sind obsolet, außer bei SHT mit Hirndrucksteigerung



## Hydroxyethyl starch (HES) containing medicinal products

**CURRENT STATUS:**  
European Commission final decision



### Table of contents

- Overview
- Key facts
- Data submission
- All documents

### Overview

#### Hydroxyethyl starch solutions: CMDh introduces new measures to protect patients

Medicines to remain on the market provided that training, controlled access and warnings on the packaging are implemented

The CMDh<sup>1</sup> has decided that hydroxyethyl starch (HES) solutions for infusion should remain on the market provided that a combination of additional measures to protect patients is implemented. This follows further reflection, in consultation with EU Member States, on whether it would be feasible to introduce new measures that would effectively reduce the risks with these medicines.

HES solutions for infusion are used to replace plasma volume following acute (sudden) blood loss, where treatment with alternative products known as 'crystalloids' alone is not considered sufficient.

In January 2018, EMA's safety committee PRAC recommended suspending the marketing authorisations of these medicines because they continued to be used in critically ill patients and patients with sepsis despite restrictions introduced in 2013 due to the risk of kidney injury and death in these patients.

The CMDh agreed with the PRAC's assessment of the serious risks in critically ill patients and patients with sepsis. However, the CMDh gave further consideration to the place of HES in the clinical practice of some countries, noted that previous risk minimisation measures had some effect, and considered that a combination of new risk minimisation measures would effectively ensure that HES solutions are not used in patients at risk.

**U.S. Food and Drug Administration**  
Protecting and Promoting Your Health

**Safety**

MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program

**Hydroxyethyl Starch Solutions: FDA Safety Communication - Boxed Warning on Increased Mortality and Severe Renal Injury and Risk of Bleeding**

[Posted 06/11/2013]

**AUDIENCE:** Critical Care Medicine, Nephrology, Patient, Pharmacy, Health Professional

**ISSUE:** FDA has analyzed recent data that indicate an increased risk of (i) mortality and renal injury requiring renal replacement therapy in critically ill adult patients, including patients with sepsis and those admitted to the ICU, and (ii) excess bleeding particularly in patients undergoing open heart surgery in association with cardiopulmonary bypass. Refer to the FDA Safety Communication for more details about the data analysis. FDA has concluded that HES solutions should not be used in critically ill adult patients, including patients with sepsis and those admitted to the ICU, and a Boxed Warning to include the risk of mortality and severe renal injury is warranted. In addition, FDA has reviewed a meta-analysis of studies conducted in patients undergoing open heart surgery in association with cardiopulmonary bypass and has determined that an additional warning about excessive bleeding is needed in the Warnings and Precautions Section of the package insert.

**BACKGROUND:** Hydroxyethyl starch (HES) solutions are used for the treatment of hypovolemia (low blood volume) when plasma volume expansion is desired. Recent data have associated the use of these products with an increased risk of severe adverse events when used in certain patient populations.

**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.

Healthcare professionals and patients are encouraged to report adverse events or side effects related to the use of these products to the FDA's MedWatch Safety Information and Adverse Event Reporting Program.

Empfohlene Literatur:

Stellungnahme der ÖGARI: [www.oegari.at](http://www.oegari.at)

S3-Leitlinie der DGAI: Intravasale Volumentherapie bei Erwachsenen:

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-020.html>