

# Anwendungsempfehlung für Kolloide

Diplomarbeit zum diplomierten Experten Anästhesiepflege NDS HF



Andreas Christen  
Blumenrain 5  
6032 Emmen  
andreaschristen6@hotmail.com

3. März, 2016

Mentor: Sven von Niederhäusern  
Institution: Höhere Fachschule Gesundheit Zentralschweiz  
Kurs: 14/15 AN

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Fragestellung .....	1
1.2	Ziel .....	1
1.3	Eingrenzung .....	1
2	Hauptteil.....	2
2.1	Kolloide .....	2
2.1.1	Hydroxyethylstärke (HES) .....	2
2.1.2	Gelatine.....	2
2.1.3	Übersicht der Kolloide in der Schweiz .....	3
2.2	Vorhandene Kolloid-Empfehlung.....	3
2.3	Die Evidenz der Empfehlung .....	3
2.4	Datenlage zur intraoperativen Verwendung.....	4
2.5	Indikationen von Kolloiden.....	5
2.6	Erkennen der Indikation für Kolloide .....	6
2.7	Alternativen zu HES .....	7
2.8	Nebenwirkungen und Kontraindikationen der Kolloide.....	8
2.8.1	Auswirkung von Kolloide auf Nierenfunktion.....	8
2.8.2	Effekte von Kolloiden auf die Hämostase .....	9
2.8.3	Einfluss von Kolloide auf die Mortalität .....	10
2.8.4	Kontraindikationen und Tages-Höchstdosen von Kolloiden .....	10
3	Diskussion.....	12
3.1	Bestehende Empfehlungen .....	12
3.2	Problematik der Studien .....	12
3.3	Neue Evidenz und Entwicklung neuer Präparate.....	13
3.4	Wichtigkeit der zeitnahen hämodynamischen Stabilisierung.....	13

4	Schlussfolgerung.....	15
4.1	Differenzierte Anwendung.....	15
4.2	Versuch einer konkreten Empfehlung für Kolloidanwendung.....	16
5	Reflexion.....	18
6	Literaturverzeichnis.....	
6.1	Abbildungsverzeichnis.....	
6.2	Tabellenverzeichnis.....	
7	Anhang.....	
7.1	Erklärung zu Diplomarbeiten.....	
7.2	Einwilligung zur Weiterverwendung.....	
7.3	Übersichtstabellen.....	

# 1 Einleitung

Kolloide, Fluch oder Segen? Die Meinungen gehen auseinander. Als ich 2010 bis 2014 im Aufwachraum gearbeitet hatte, hatten wir bei postoperativer Hypovolämie des Öfteren künstliche Kolloide verabreicht. Bei Verlegungen auf die Intensivstation wurden dann jedoch Kolloid-Verordnungen wieder gestoppt. Bei meiner Weiterbildung zum diplomierten Experten Anästhesiepflege NDS HF erfuhr ich, dass die Anästhesie weiterhin zum Teil auf Kolloide zurückgreift. Die Gründe dieses Disputs zwischen der Anästhesie und der Intensivstation möchte ich gerne nachvollziehen können.

Mich motiviert es, mich mit diesem Thema auseinander zu setzen, weil es keine einheitlichen Empfehlungen gibt. Vor- und Nachteile werden intensiv diskutiert. Und wenn künstliche Kolloide eingesetzt werden sollen, welche sollten es sein? Bevorzugt man die Hydroxyethylstärke- oder die Gelatine-Präparate? Hier gibt es grosse Unterschiede bei den Produkten, welche in der Medizin eine Bedeutung haben könnten. Das Thema, das mich beschäftigt, ist welche Vor- und Nachteile der verschiedenen Infusionslösungen eine klinische Relevanz für die Patienten haben. Hierbei stehen Gerinnungsstörungen, Nephrotoxizität und allergische Reaktionen im Vordergrund. Gerade auch, weil die Entwicklung zeigt, dass man immer weniger Erythrozyten-Konzentrate gibt, wäre es wichtig zu wissen, ob man eine Alternative mit den Kolloiden hat. Darum möchte ich in meiner Diplomarbeit aufzeigen, wie die aktuellen Empfehlungen für die Anwendung von Kolloiden in der perioperativen Phase sind.

## 1.1 Fragestellung

Welche Empfehlungen werden für die Anwendung der künstlichen Kolloide in der perioperativen Phase zum jetzigen Zeitpunkt gemacht?

## 1.2 Ziel

Das Ziel meiner Auseinandersetzung ist eine Anwendungsempfehlung von künstlichen Kolloiden in der perioperativen Phase.

## 1.3 Eingrenzung

Ich möchte in dieser Diplomarbeit die Anwendung von künstlichen Kolloide in der perioperativen Phase bei Erwachsenen erläutern. Dabei beziehe ich mich unter anderem auf die Kriterien bezüglich Gerinnungsstörungen, Nephrotoxizität und allergische Reaktionen. Zudem möchte ich aufzeigen, wann eine Indikation beziehungsweise eine Kontraindikation für Kolloide gegeben ist.

## 2 Hauptteil

### 2.1 Kolloide

Kolloide zeichnen sich dadurch aus, dass sie Makromoleküle enthalten. Diese Moleküle können nicht frei durch das Endothel diffundieren und binden zudem sehr gut Wasser. Dieser onkotische Effekt führt dazu, dass Kolloide länger als Kristalloide im Intravasalraum verbleiben und somit einen nachhaltigen Volumeneffekt bewirken können. Es gibt künstliche Kolloide und natürliche Kolloide. Natürliche Kolloide (Albumin) werden aus Verfügbarkeits- und Kostengründen nur noch in Ausnahmefällen, beispielsweise nach Aszitespunktion, eingesetzt (Vater, Töpfer, Boldt & Keppeler, 2013). Aus diesem Grund werde ich mich in meiner Arbeit ausschliesslich auf künstliche Kolloide beziehen. Mittlerweile gibt es verschiedene künstliche Kolloide. Im folgenden Kapitel werde ich diese Infusionen kurz vorstellen.

#### 2.1.1 Hydroxyethylstärke (HES)

HES ist das meist verwendete Kolloid. Es wird aus Mais- oder Kartoffelstärke gewonnen. Durch die Substitution eines Amylopektins-1 wird der Stärkeabbau im Körper verzögert. Dieser Prozess wird Hydroxylierung genannt. Die Kolloid-Präparate unterscheiden sich in der Massenkonzentration, der mittleren molaren Masse, des Substitutionsgrad und dem Substitutionsmuster. Die Massenkonzentration bestimmt den onkotischen Wert. Bei einem Präparat mit 6% Konzentration sind in 100ml 6g HES enthalten. Dies bewirkt eine plasmaisoonkotische Wirkung von 25 bis 30mmHg. Die mittlere molare Masse ist entscheidend bei der renalen Elimination. Je höher der Wert, desto länger die Volumenwirkdauer. Der Substitutionsgrad zeigt den Anteil hydroxylierter Glukoseeinheiten an der Gesamtzahl. Das Substitutionsmuster ist für die Halbwertszeit von Bedeutung. Zum jetzigen Zeitpunkt hat sich ein nieder- bis mittelmolekulares HES in sechsprozentiger Konzentration durchgesetzt. Bei diesem Präparat (HES 130/0,4) spricht man von einem Kolloid der dritten Generation. Es zeichnet sich durch einen isoonkotischen und isoosmotischen Effekt aus (Jacob & Nohé, 2012).

#### 2.1.2 Gelatine

Gelatine-Produkte werden aus tierischen Proteinen gewonnen. Die Pharmaindustrie verwendet Rinderhaut und -knochen als Grundsubstanz. Dabei wird das Kollagen hydrolytisch gespalten und die Polypeptide anschliessend quervernetzt. Im Vergleich zu anderen kolloidalen Lösungen weisen Gelatinepräparate eine geringere Molekülgrösse auf (mittleres Molekulargewicht ca. 30`000 Dalton). Zudem ist auch die maximale Konzentration geringer, was zu

keiner Plasmaexpansion führt. Die Elimination erfolgt renal und führt zu einer osmotischen Steigerung der Diurese (Vater et al., 2013).

### 2.1.3 Übersicht der Kolloide in der Schweiz

Folgende Tabelle 1 zeigt die Charakteristika kolloidaler Volumenersatzmittel, die in der Schweiz erhältlich sind.

Tabelle 1: Übersicht Kolloide (Schmid, Hartmeier & Bannert, 2007, S. 177&178).

Kolloid	Mittleres Molekulargewicht	Konzentration	Volumeneffekt relativ zur Infusionsmenge	Halbwertszeit	Handelsname in der Schweiz
Gelatine	30 kDa	4%	0,8-fach	2,5h	Physiogel® balanced
Hydroxyethylstärke	130 kDa	6%	1,0-fach	6h	Tetraspan® 6%
Humanalbumin	69 kDa	3,5-5%	1,0-fach	-18h	

## 2.2 Vorhandene Kolloid-Empfehlung

Am 14.06.2013 erläuterte die Pharmakovigilanz (PRAC) der European Medicines Agency (EMA), dass der Nutzen von HES die Risiken nicht länger überwiegt. Aus diesem Grund empfahl das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die Verwendung von HES zu unterlassen. Diese Empfehlung gegen die Hydroxyethylstärke zeigte sich global (Rehm, 2013). Die Analyse der PARC zeigte auf, dass der Einsatz von HES zu einem erhöhten Risiko für Nierenersatztherapie oder Nierenversagen führt. Zudem beschreibt der Bericht, eine erhöhte Mortalität bei Gabe von HES. Die Studien zeigen Risiken für verstärkte Blutungen, Leberversagen, anaphylaktische Reaktionen und Pruritus auf. Einzig zur schnelleren Erreichung der hämodynamischer Stabilisierung zeigt HES einen Vorteil gegenüber Kristalloiden (European Medicines Agency, 2013).

## 2.3 Die Evidenz der Empfehlung

Ausschlaggebend für diese Negativempfehlung waren Studien und Untersuchungen in der Intensivmedizin in den Jahren 2001 bis 2012 (siehe Anhang; Tabelle 2 Übersicht der Studien über Kolloide). Die PRAC bediente sich hauptsächlich der Daten aus der VISEP- (Volumen- und Insulintherapie bei schwerer Sepsis und septischen Schock), der CHEST- (Crystalloid vs Hydroxyethyl Starch Trial) und der 6S-(Scandinavian Starch for Severe Sepsis Trial) Studie. Wie der Studienname der VISEP verrät, untersuchte sie HES der zweiten Generation bei Patienten mit Sepsis. Die 6S-Studie kontrollierte auch Patienten mit schwerer Sepsis, während die CHEST-Studie hauptsächlich postoperative Patienten ohne Sepsis prüfte. Alle drei Arbeiten zeigten eine erhöhte Rate an Nierenersatztherapie und ein negatives Outcome (Rehm,

2013). Nach der Negativ-Empfehlung der PRAC folgten diverse Übersichtsarbeiten und Metaanalysen, welche die negative Auswirkungen auf die Nierenfunktion und auf das Outcome der Patienten untersuchten (siehe Anhang; Tabelle 3 Übersicht der Metaanalysen und Reviews 2013). Auch hier zeigt sich die Dominanz der Arbeiten aus der Intensivmedizin. In Abbildung 1 wird ersichtlich, dass die meisten Patienten septisch und oder kritisch krank waren. Bei kritisch Kranken und septischen Patienten konnte ein nephrotoxisches Potential festgestellt werden. Auf diese Ergebnisse folgte die Empfehlung, HES nicht mehr zu verwenden.

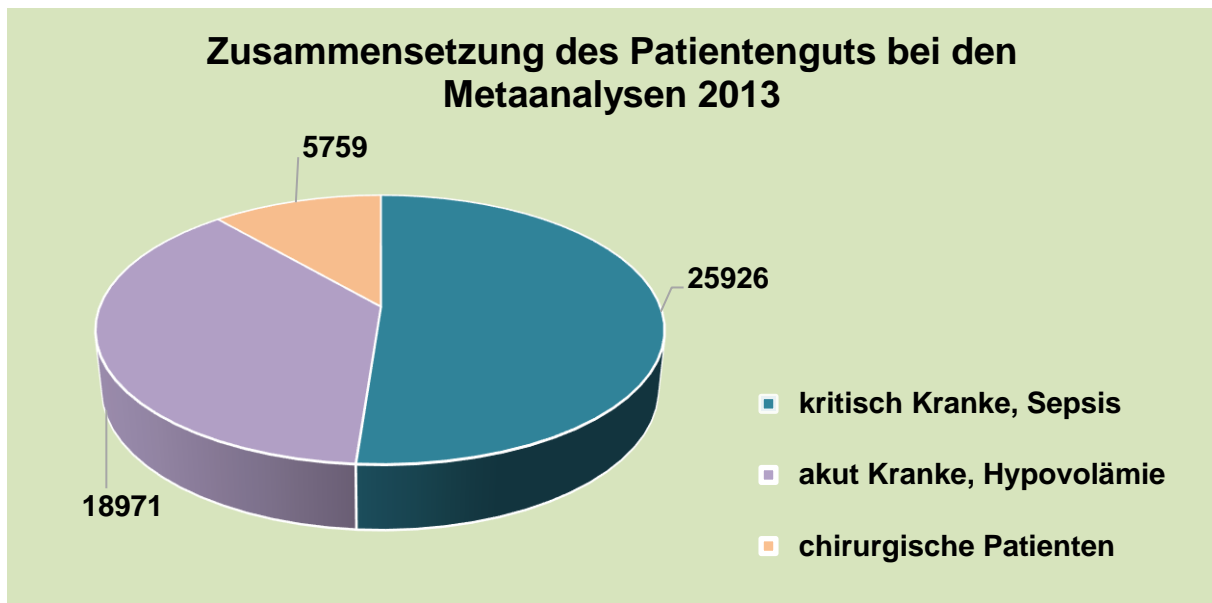


Abbildung 1: Zusammensetzung des Patientenguts bei den Metaanalysen 2013 (Grafik erstellt von A. Christen, 2017).

## 2.4 Datenlage zur intraoperativen Verwendung

Die Einschränkung, welche die PRAC bezüglich der Anwendung von HES empfiehlt, stützt sich hauptsächlich auf Daten der Intensivmedizin. Dieses Kapitel widmet sich Daten und Beobachtungen, welche in der intraoperativen Praxis durchgeführt wurden. Koch et al. (2014) führte eine Bestandsaufnahme für intraoperative Infusionstherapie mit kolloidalen Lösungen in 10 Kliniken aus dem Rhein-Main-Gebiet durch. Im Zeitraum von 13 Monaten (01.11.2011-01.12.2012) wurden bei 9'103 Operationen Quantität und Qualität intraoperativ verabreichter Infusionslösungen untersucht. Bei durchschnittlich 1'102ml Infusionslösungen pro Patient wurden 86% Kristalloide, 11,6% Hydroxyethylstärke und 2,4% andere kolloidale Lösung verwendet. Des Weiteren wurden folgende Variablen erfasst: Klinik, Eingriffsdatum, Geschlecht, Alter, Grösse, Gewicht, Art und Dauer des operativen Eingriffs und Angaben zur Ausscheidung (Urin, Sekrete und Blut). Sämtliche Angaben wurden auf einer elektronischen Datenbank erfasst. Die Studie konnte zweifelsfrei die Überlegenheit von HES gegenüber Kristalloide bestätigen. Die hämodynamische Stabilisierung mit Kolloide wurde im intraoperativen

Setting schneller und effektiver erreicht. Heterogene Ergebnisse kamen jedoch beim „preloading“ von Kolloiden bei Spinalanästhesie vor. Es konnten keine eindeutigen Vorteile von HES gegenüber Kristalloiden aufgezeigt werden. Der Bericht von Koch et al. (2014) berichtet zudem von zwei Metaanalysen aus dem Jahr 2013. Diese zeigen keine signifikanten Effekte von HES auf die Nierenfunktion bei perioperativer Anwendung auf (siehe Kapitel 2.8.1). Die Bestandsaufnahme zeigt aber auch, dass die Ergebnisse zwischen den Kliniken sehr heterogen sind. Es fehlen vor allem im perioperativen Setting immer noch grossangelegte Studien (Koch et al., 2014).

## 2.5 Indikationen von Kolloiden

Was bedeutet nun diese zum Teil widersprüchlichen Studien für die Anwendungsempfehlung von Kolloiden. Diese Frage versuchten Artmann, Gan und Kranke (2015) zu beantworten. Sie greifen unter anderem auf die Haltung der Food and Drug Administration (FDA) der Vereinigten Staaten zurück. Im Gegensatz zur EMA verzichteten sie lediglich bei kritisch kranken, septischen Patienten sowie bei Intensivpatienten auf HES-Lösungen. Als Kontraindikationen werden zudem schwere Sepsis, Nieren- und Leberinsuffizienz angegeben. Zudem empfehlen die FDA eine Überwachung des Gerinnungsstatus. Weitere Vorteile von Kolloiden zeigen sich nicht nur in der schnellen und effizienten Stabilisierung von einer akuten Hypovolämie. Als zielgerichtete Therapie führen Kolloide zu einer

- reduzierter Rate an postoperativer Übelkeit und Erbrechen
- früherer Rückkehr der Darmfunktion
- kürzerer Beatmungszeit und
- einer verminderten Krankenhausverweildauer

Des Weiteren beziehen sich Artmann et al. (2015) auf die publizierte S3-Leitlinie „Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen“. Sie stützt sich auf der Basis aktueller wissenschaftlicher Evidenz. Federführend für diese Leitlinie vom 31.07.2014 ist die deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Dieses Statement ist unabhängig von den Empfehlungen der EMA und beinhalten auch Leitlinien für Kolloide. Das Ziel ist eine optimale, wirksame, richtigdosierte und Nutzen-Risiko-optimierte Behandlung von Volumenmangelzuständen bei erwachsenen Patienten. Folgend werden wichtige Empfehlungen der S3-Leitlinien aufgelistet:

- Kolloidale Infusionslösungen, die zur akuten und zeitlich begrenzten hämodynamischer Stabilisierung verwendet werden, sollen in komprimierbaren Gebinde zur Schnellinfusion verabreicht werden. Es sind auch Druckinfusionen oder High-flow-Geräte erlaubt.



- Bei der periinterventionellen Therapie der akuten Hypovolämie können kolloidale Lösungen (HES 6% und Gelatine) gleichberechtigt zu Kristalloiden als Volumenersatz verwendet werden. Hauptsächlich wenn mit Kristalloiden einen ungenügender Effekt erzeugt wird.
- Kolloide sollten aufgrund metabolischer Sicht und anderer Endpunkte (Basendefizit, pH-Wert, Chloridkonzentration) als balancierte Lösungen verabreicht werden.
- Zur Erfassung des Volumenstatus soll der ZVD nicht verwendet werden. Die beatmung induzierte Variation des Schlagvolumens und / oder eine transthorakale Echokardiographie geben sichere Hinweise bezüglich des Volumenstatus.
- Die Kontraindikationen und die Maximaldosis für Kolloide müssen beachtet werden.

Artmann et al. (2015) betrachten für den Ausgleich einer Hypovolämie beziehungsweise zur hämodynamischer Stabilisierung Kolloide in einem interdisziplinären Therapieregime als indiziert. Unter dem Therapieregime verstehen sie kolloidale Infusionslösungen in Kombination mit balancierten Kristalloiden. Bei einer ausgedehnten Hämorrhagie kommen wenn nötig Blutprodukte und gerinnungsaktive Substanzen hinzu. Damit können perioperativ akut auftretende Volumenverluste mit Kolloiden unterstützt werden. Dies vor allem, wenn die Situation mit Kristalloiden nicht zu stabilisieren ist. Mit diesem Therapieregime können inadäquat hohe Kristalloid-Dosierungen verhindert werden (Artmann et al., 2015).

## 2.6 Erkennen der Indikation für Kolloide

Im Kapitel 2.5 wird die Hypovolämie als Hauptindikation für Kolloide genannt. Diese gilt es zu erkennen, um eine korrekte Anwendung von Kolloide zu gewährleisten. Im perioperativen Setting sind die Ursachen für die Verminderung des intravasalen Volumens zu unterscheiden. In der präoperativen Phase kann eine lange Flüssigkeitskarenz dehydrieren. Des Weiteren können natürlich auch pathologische Ursachen auftreten. Zum Beispiel können Fieber (exzessives Schwitzen), Erbrechen, Diarrhoe, osmotische Diurese (Glukosurie), Aszites oder Hormonstörungen (zum Beispiel Diabetes insipidus) zu einer Hypovolämie führen. Intraoperativ kann eine Flüssigkeitsverdunstung über dem Wundgebiet (Evaporation) und oder eine Verschiebung extrazellulärer Flüssigkeit ins traumatisierte Gewebe (Transsudation oder Sequestration) Volumenmangel verursachen (Roewer & Thiel, 2013).

Es gibt verschiedene diagnostische Möglichkeiten eine Hypovolämie zu erkennen. Die S3-Leitlinie empfiehlt die zentrale Venendruckmessung (ZVD) nicht zur Diagnose eines Volumenmangels zu verwenden. Das gilt bei spontan atmenden sowie bei beatmeten Patienten. Die Evidenz zeigt, dass Veränderungen des ZVD nicht mit Veränderungen des Herzzeitvolumens übereinstimmen. Neben den Laborparameter (Hämatokrit, Laktat, Base Excess) ist die

beatmungsinduzierte Variation des Schlagvolumens eine sichere Erkennung für die Hypovolämie. Zur schnellen Diagnostik zählt die S-3-Leitlinie zudem eine haltungsbedingte Ohnmacht beziehungsweise eine reflektorische Tachykardie im Stehen (um mehr als 30 Schläge/Minute). Zur Feststellung eines Volumenmangels eignet sich auch das „passive leg raising“ (PLR). Beim Anheben der Beine entsteht eine reversible Autotransfusion von 300-450ml. Bei einer Hypovolämie wird dadurch der kardiale Preload erhöht und somit auch das Herzzeitvolumen (Marx et al., 2014). Auch Artmann et al. (2015) unterstützten die S3-Leitlinie. Sie befürworten die Aussage, dass zur Überprüfung der Volumenreagibilität dynamische Parameter angewendet werden sollen. Dabei soll die Messung des Schlagvolumens oder eines dynamischen Vorlastparameters wie Pulsdruck- und Schlagvolumenvariation erfolgen (Artmann et al., 2015).

Die Erkennung der hämodynamischen Instabilität aufgrund einer Hämorrhagie gibt folgende Anhaltspunkte:

- Zentralisation mit verzögerter peripheren Rekapillarierungszeit, kühlen Extremitäten
- Unklare Tachykardie
- Hypotonie und Abfall des mittleren arteriellen Drucks von <60-65mmHg
- Laktatacidose (>2-3mmol/l) bei unzureichender Organperfusion
- venöse Sauerstoffsättigung von <65%
- Oligurie mit einer Diurese <0,5ml/kgKörpergewicht/h

(Roessler, Bode & Bauer, 2014)

## 2.7 Alternativen zu HES

Die meisten Studien und Empfehlungen verwendeten HES-Produkte. Im folgenden Kapitel werden Alternativen zu HES erläutert. Zu diesem Thema haben sich auch Adams und Fries (2013) geäußert. Dextran wurde wegen der Nephrotoxizität, der negativen Effekte auf die Gerinnung und der erforderlichen Haptenprophylaxe in der Medizin verbannt. Auch bei Albumin zeigen gross angelegte Studien keinen Vorteil. Vielmehr ergibt sich bei Albumin die Problematik, dass sich über 60% des Albumins im Interstitium befindet. Das heisst, dass die Gefahr einer Flüssigkeitsüberladung steigt und die Prognose massiv verschlechtert (Adams & Fries, 2013).

Besser sieht die Ausgangslage bei Gelatine-Präparaten aus. Eine Metaanalyse von Saw, Chandler und Ho (2012) beinhaltet 30 Studien mit 2700 Patienten. Der Vergleich hat gezeigt, dass der Einsatz von Gelatine zu Kristalloiden, HES und Albumin nicht mit einem erhöhtem Letalitätsrisiko oder einem erhöhtem Risiko für eine Nierendysfunktion assoziiert ist.

Adams und Fries (2013) erwähnen zudem zwei Studien, welche keine erhöhte Unverträglichkeitsreaktionen mit Gelatine aufzeigen. Auch bezüglich Volumenwirkung von Gelatine beschreibt die Studie von Lobo et al. (2010) vergleichbare Effekte von 4% Gelatine und 6% HES. Zudem zeigt diese Arbeit einmal mehr die Überlegenheit von Kolloide gegenüber Kristalloiden bei einem akuten Volumenverlust oder Volumenmangel.

Die Gefahr einer Übertragung der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung ist laut Adams und Fries (2013) kaum denkbar. Eine Krankheitsübertragung ist wegen des Ausgangsmaterials (Knochen und Sehnen) und dessen eingreifenden Abbau- und Syntheseprozesses praktisch ausgeschlossen.

Rehm (2013) fügt jedoch dem Bericht von Adams und Fries. hinzu, dass die vorhandene Datenlage von Gelatine sehr gering ist. Im Vergleich zu HES gibt es nur wenig kontrollierte Studien mit heterogenen Ergebnissen. Zudem können HES-Lösungen nicht ohne Einschränkungen durch andere Kolloide ersetzt werden können. Kristalloide sind für ihn die Grundlage der Infusionstherapie (Erwiderung Rehm in Adams und Fries, 2013).

Die S3-Leitlinie kann bezüglich Auswahl des Kolloids keine Empfehlung liefern. Die unzureichende Datenlage aus der Literatur kann keinen Vorzug eines Kolloids hervorheben. Aus diesem Grund lässt sie zu gegenwärtigen Zeitpunkt die Wahl des Kolloids offen. Humanalbumin, Gelatine- und HES-Präparate können gleichberechtigt zum periinterventionellen Volumenersatz eingesetzt werden. Die Leitlinie erwähnt jedoch zusätzlich, dass patientenspezifische Aspekte wie zum Beispiel allergisches Potential, Nierenvorschädigung, bereits bestehende Gerinnungsstörungen und Komorbiditäten berücksichtigt werden sollen (Marx et al., 2014).

## 2.8 Nebenwirkungen und Kontraindikationen der Kolloide

Seit dem Statement von der PARC wird die Gabe von Kolloide intensiv diskutiert. Im Schreiben informierten sie, dass der Vorteil von hydroxyethylstärkehaltigen Infusionslösungen die Risiken nicht länger überwiegen. Dieses Kapitel widmet sich den Nebenwirkungen und Kontraindikationen von Kolloiden.

### 2.8.1 Auswirkung von Kolloide auf Nierenfunktion

Ein Anstoss für die Einschränkung für Kolloide nannte die PRAC die negativen Effekte auf die Nierenfunktion. Aktuellere Daten widersprechen diesem Statement. Ein Grund dafür ist, dass sich die Kolloide der dritten Generation weiterentwickelt haben. Eine Metaanalyse von Martin et al. (2013) verglichen Daten von 17 Studien. Bei 1230 Patienten konnte keine erhöhte Nierendysfunktion im Zusammenhang mit modernen balancierten Kolloiden gestellt

werden. Dabei wurden der maximale Serum-Kreatinin-Wert und die Kreatinin-Clearance kontrolliert. Auch konnte keine Erhöhung des akuten Nierenversagens wie auch einer erhöhten Neigung einer Nierenersatztherapie aufgezeigt werden (Martin et al., 2013).

Bei der Wahl des Kolloids in Bezug auf Nierenschädigung gibt es eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2015. In einem türkischen Spital in Ankara wurde das Gelatine-Präparat (4% Gelo-fusine) mit dem HES (6% HES 130/0.4) verglichen. Bei der HES-Patientengruppe konnten keine negativen Effekte auf die Niere beobachtet werden. Auch bei den Patienten mit Gelatine-Präparaten konnten keine signifikanten Schädigungen an den Nieren beobachtet werden. Jedoch waren unter anderem die Serumkreatininwerte etwas höher (Demira, 2015). Dieses Ergebnis ist jedoch mit Vorsicht zu geniessen, da die Patientenzahl bei lediglich 36 liegt. Einzelne Abweichungen der Werte haben aus diesem Grund schnell grosse Auswirkung auf das Endresultat.

## 2.8.2 Effekte von Kolloiden auf die Hämostase

Neben der Blutverdünnung (Hämodilution) durch Infusionen wird vor allem bei HES ein negativer Effekt auf die Blutgerinnung beobachtet. Im Vordergrund steht die Verminderung der Aktivität von Gerinnungsfaktoren. Diese Hemmung wirkt besonders bei Faktor VIII und dem Willebrand-Faktor. Die Thrombozytenaggregation wird dadurch negativ reversibel beeinträchtigt. Die negativen Hämostaseeffekte nehmen mit steigendem Substitutionsgrad und mittleren Molekulargewicht zu. Das heisst, es betrifft die HES-Präparate der ersten und zweiten Generation (Roewer & Thiel, 2013).

Eine Metaanalyse von Gänsslen et al. im Jahr 2016 beschreibt pathophysiologische Aspekte bei der Hämostase im Schock. Bei 6% HES (130/0,4) mit einer hämostaseologisch empfohlenen Maximaldosis von 3g/kg Körpergewicht pro Tag haben die negativen Hämostaseeffekte an klinischer Relevanz verloren. Bei der Analyse war jedoch aufgefallen, dass bei Patienten mit der Blutgruppe 0 die Thrombozytenbeeinträchtigung stärker war. Günstig zeigten sich Gelatine-Präparate. Bei allen Patientengruppen wiesen sie neben dem Dilutionseffekt kaum einen relevanten Effekt auf die Blutgerinnung auf. Aus diesem Grund wird auch keine hämostaseologisch empfohlene Maximaldosis bei Gelatine angegeben. Das Ergebnis der Metaanalyse war, dass Gelatine den geringsten Effekt auf die Hämostase hat (Gänsslen et al., 2016).

Ähnliches zeigte eine Metaanalyse von Van Der Linden, James, Mythen und Weiskopf (2013) auf. Das Team überprüfte 95 Studien, welche 4529 Patienten mit Kolloiden behandelten. Bei 50 Studien wurde unter anderem die Koagulation untersucht. Es konnte kein signifikanter Anstieg einer erhöhten Blutungsneigung eruiert werden (Van Der Linden et al., 2013).

### 2.8.3 Einfluss von Kolloide auf die Mortalität

Ob Kolloide mit einer erhöhten Sterblichkeit in Verbindung gebracht werden können, analysierten 2013 zwei systematische Reviews. Dabei untersuchte Gattas et al. (2013) 1608 Patienten aus 25 Studien und Martin et al. (2013) 1230 Patienten aus 17 Studien. Beide Analysen zeigten bei Verwendung von HES und Gelatine keine Assoziation zu einer erhöhten Morbidität oder Letalität auf (Gattas et al., 2013; Martin et al., 2013).

Die noch grösser angelegte randomisierte CRISTAL- (colloids versus crystalloids for the resuscitation of the critically ill) Studie wurde 2014 veröffentlicht. Bei 2857 kritisch Kranken wurde ein hypovolämer Schock mit Infusionslösungen stabilisiert. 1414 Patienten bekamen Kolloide, während 1443 Patienten mit Kristalloiden behandelt wurden. In der Kolloid-Gruppe war die Sterblichkeit nach 28 Tagen 25.4%. In der Kristalloid-Gruppe lag die Mortalität bei 27%. Noch höher sah das Verhältnis nach 90 Tagen aus. Während bei der Kolloid-Gruppe 30.7% starben, war die Sterblichkeit der Kontroll-Gruppe bei 34.2% (Annane et al., 2014).

### 2.8.4 Kontraindikationen und Tages-Höchstdosen von Kolloiden

Im Kapitel 2.5 wird über die Wichtigkeit der Kontraindikationen und der Maximaldosis für Kolloide informiert. Denn viele Nebenwirkungen treten bei Nichtbeachtung dieser zwei Faktoren verstärkt ein. Im Arzneimittel-Compendium der Schweiz (2011 & 2016) sind diese Informationen zu entnehmen. In diesem Kapitel werden die Kontraindikationen von Tetraspan 6% und Physiogel® balanced 4% erwähnt, welche beide in der Schweiz erhältlich sind.

Bei beiden Präparaten sind folgende gemeinsame Kontraindikationen bekannt:

- bekannte Überempfindlichkeit auf das Produkt
- Hypervolämie, Hyperhydratation und dekompensierte Herzinsuffizienz, um eine Kreislaufüberbelastung zu vermeiden
- Hyperkaliämie und schwere Niereninsuffizienz
- Bei schwerer Dehydratation muss eine zusätzliche Therapie mit Kristalloide erfolgen

Bei Tetraspan 6% kommen noch folgende Kontraindikationen dazu:

- Sepsis und kritisch kranke Patienten
- Schwere Hybernatriämie, Hyperchlorämie
- Nierenversagen mit Oligurie oder Anurie
- Lungenödem, Intrakranielle Blutung, Verbrennungen
- schwere Lebererkrankungen, Blutgerinnungsstörungen vor allem beim von Willebrand-Syndrom

(Compendium Schweiz, 2011 & 2016)

Nicht nur die Kontraindikationen können für den Patienten gefährlich werden. Bei Überschreitung der maximalen Tageshöchstdosis können unerwünschte Wirkungen vermehrt auftreten. So stehen Überdosen von HES im Zusammenhang mit Nierenversagen, Blutungskomplikationen und Pruritus (Roewer & Thiel, 2013; Jacob & Nohé, 2012). In der folgenden Tabelle 4 ist eine Übersicht der verfügbaren künstlichen Kolloide, wobei Gelafusal® dem schweizerischem Physiogel® balance entspricht.

Tabelle 4: Übersicht der aktuell in Deutschland verfügbaren und laut aktueller S3-Leitlinie empfohlenen künstlichen kolloidalen Infusionslösungen (Artmann et al., 2015, S. 123).

Handelsname	Wirkstoff	Wirkstoffgehalt	Molare Masse	Substitutionsgrad	Trägerlösung	Tageshöchstdosis
Gelafundin ISO	Gelatinepolysuccinat	40 mg/ml	26.500 Da	Entfällt	Balanciert	Nach Grad der Hämodilution
Gelafusal®	Gelatinepolysuccinat	4% entsprechend 40 mg/ml	30.000 Da	Entfällt	Balanciert	Durch Verdünnungseffekte gesetzt
Geloplasma	Modifizierte flüssige Gelatine	30 mg/ml	Keine Angabe	Entfällt	Balanciert	Nach Bedarf des Patienten und hämodynamischem Zustand
Tetraspan 6%	Hydroxyethylstärke aus Kartoffelstärke	6% entsprechend 60mg/ml	130.000 Da	0,42	Balanciert	30 ml/kgKG
Vitafusal® 6%	Hydroxyethylstärke aus Kartoffelstärke	6% entsprechend 60mg/ml	130.000 Da	0,42	Balanciert	30 ml/kgKG
Volulyte® 6%	Hydroxyethylstärke aus Maisstärke	6% entsprechend 60 mg/ml	130.000 Da	0,4 (0,38-0,45)	Balanciert	30 ml/kgKG

## 3 Diskussion

Dieses Kapitel widmet sich der Antwort meiner Fragestellung. In dieser sollen aktuelle Empfehlungen für die Anwendung der künstlichen Kolloide in der perioperativen Phase aufgezeigt werden.

### 3.1 Bestehende Empfehlungen

Wie im Kapitel 2.2 erwähnt, wurde am 14.06.2013 durch die Pharmakovigilanz (PRAC) der European Medicines Agency (EMA) eine allgemeine Negativempfehlung gegenüber HES geäußert. Dies führte zu einer hitzigen Diskussion in der Medizin. Während die Mehrheit der Fachkräfte aus der Intensivmedizin die Absetzung guthiessen, zweifelten einige aus dem Lager der Anästhesie und des Notfalls über die Evidenz dieser Empfehlung. Die PRAC führte aufgrund dieses Aufrufs eine Überprüfung der Negativempfehlung durch. Im Oktober 2013 wurde die Einschränkung für die chirurgische Anwendung von Kolloiden durch die PRAC zurückgezogen.

### 3.2 Problematik der Studien

Die Diskussionen über die Anwendung von Kolloiden führten zu diversen Studien. Die Einschränkung der PRAC basierte vor allem auf zwei Studien. Es handelt sich um die 6S-Studie (Scandinavian Starch for Severe Sepsis Trial) und die CHEST-Studie (Crystalloid versus Hydroxyethyl Starch Trial). In der 6S-Studie wurden Patienten mit Sepsis untersucht, obwohl dies eine klare Kontraindikation für HES ist. Zudem wurde, zur hämodynamischen Stabilisierung des Patienten, vor der Randomisierung bis zu 1000ml Kolloide verabreicht. Dies war bei beiden Studien erlaubt. Das heisst, die initiale Stabilisierung wurde mit Kolloide erfolgreich erreicht. Die Analyse der beiden Studien begann erst nach dieser Stabilisierung im weiteren Verlauf auf der Intensivpflegestation (IPS). Dabei stellt sich die Frage, wieso die Studie erst nach dem zielgerichteten Einsatz für Kolloide beginnt? Die erfolgte und auch erfolgreiche initiale hämodynamische Stabilisierung wird in den Ergebnissen nicht beachtet. Eine weitere Problematik in den Studien war die verabreichte Menge an Kolloiden. Dabei wurde nach der Randomisierung weiter bis zu 50ml/kg Körpergewicht pro Tag Kolloidlösung verabreicht. In einzelnen Fällen war das bis zu 90 Tage lang möglich. Die Volumensteuerung wurde mit Einbezug des zentralen Venendrucks durchgeführt. Wie im Kapitel 2.6 erwähnt wurde, ist der ZVD zur Diagnosestellung des Volumenmangels ungeeignet. Es fällt auf, dass die Studien (siehe Anhang Tabelle 3) für die Empfehlung der PARC hauptsächlich aus der Intensivmedizin stammen. Es erstaunt, dass die Empfehlungen die auf diesen IPS Studien basierten, auf chirurgisches beziehungsweise perioperatives Patientenlientel übertragen wurde. Diese Einschränkung führte zu sehr emotionalen und absolutistisch geführten Diskussionen über

Kolloide. Das Ergebnis war der Wandel von der liberalen Verwendung der Kolloide in die nun fast vollständige Verbannung aus dem klinischen Alltag (Artmann et al., 2015).

Ähnlich wie Artmann et al. sieht Prof. em. Dr. med. H.J. Priebe die Ergebnisse der 6S- und CHEST-Studie als problematisch. Er bemängelt ebenfalls die vorausgehende Stabilisierung der Patienten. Denn bei stabilisierten und normovolämen Patienten gelten Kolloide als nicht induziert. Bei beiden Studien wurden die Kriterien für eine Nierenersatztherapie nicht definiert, obwohl sie als sekundäre Outcome-Variable feststand. Bei der CHEST-Studie konnte bei Gabe von Kolloiden keine erhöhte Nierenersatztherapie beobachtet werden. Zudem kritisiert Priebe (2013), dass bei der CHEST-Studie zwei hyperchloräme Lösungen bei kritisch kranken Patienten verwendet wurden. Eine chloridbedingte renale Vasokonstriktion ist evidenzbasiert belegt. „Wegen dieser (und weiterer nicht genannter) beträchtlichen methodischen Probleme erlauben die Ergebnisse beider Studien keinerlei Rückschlüsse auf die Wirksamkeit balanzierter HES-Lösungen, schon gar nicht bei hypovolämen, hämodynamisch instabilen Patienten, bei denen diese indiziert sind“ (Priebe, 2013, S. 735).

### **3.3 Neue Evidenz und Entwicklung neuer Präparate**

Wie die Tabelle 3 im Anhang aufzeigt, wurden nach der Negativempfehlung gegenüber Kolloiden, diverse Metaanalysen gestartet. Aktuelle Studien mit zeitgemässen Präparaten wurden analysiert. Einige Untersuchungen zeigten auf, dass Kolloide einen positiven Effekt auf Patienten haben können. Dazu muss jedoch die Gabe von Kolloiden überlegt sein. Wie diese Arbeit erklärt, muss die Indikation richtig diagnostiziert werden. Ist dies erfolgt, müssen Kontraindikationen ausgeschlossen werden. Dann wird eine patientenadaptierte Menge an Kolloiden verabreicht. Wird die Maximaldosis nicht überschritten und die genannten Faktoren beachtet, kann der Nutzen grösser als die Risiken sein. Die Bedeutung des Vorteils wird im nächsten Kapitel aufgezeigt.

### **3.4 Wichtigkeit der zeitnahen hämodynamischen Stabilisierung**

Wenn die Indikation für Kolloide gegeben und die Kontraindikationen ausgeschlossen ist, soll eine zeitnahe hämodynamische Stabilisierung erfolgen. Studien und Metaanalysen zeigen, dass eine zielorientierte Kreislauftherapie postoperative Komplikationen reduzieren. Dies hat einen positiven Effekt auf die Krankenhaussterblichkeit wie auch das Langzeit-Outcome. Bei weltweit ca. 230 Millionen Operationen pro Jahr sind 10-15% Risikoeingriffe. In den USA beträgt die postoperative Komplikationsrate nach grossen chirurgischen Eingriffen fast 25%. Das führt zu massiven Zusatzkosten der Behandlung. Eine zielorientierte effektive Volumen- und Kreislauftherapie könnte somit einen Teil zur Kosteneinsparungen beitragen (Haas, Saugel, Trepte & Reuter, 2015).



Ein adäquater Volumenstatus führt zu einer Optimierung des Herzzeitvolumens. Dies ermöglicht eine gute Perfusion und somit auch Oxygenation der Organe. Beides zusammen sind Voraussetzung für eine physiologische Mikrozirkulation. Aus diesen Gründen ist ein normovolämer Status anzustreben. Kolloide können zur Stabilisierung beitragen und eine übermäßige Flüssigkeitstherapie mit Kristalloiden verhindern. Ein hämodynamischer Therapiealgorithmus ist jedoch kritisch. Die Volumentherapie ist sehr individuell. Bei Vorerkrankungen wie Herzinsuffizienz oder pulmonaler Dysfunktion wird ein anderer Volumenstatus angestrebt als bei einem gesunden Patienten / einer gesunden Patientin. Wie man auf der Abbildung 2 erkennt, ist das therapeutische Fenster für die Volumentherapie unterschiedlich. So gilt es, Über- und Unterinfusion zu vermeiden. Auf diese Weise können negative Effekte vermieden werden.

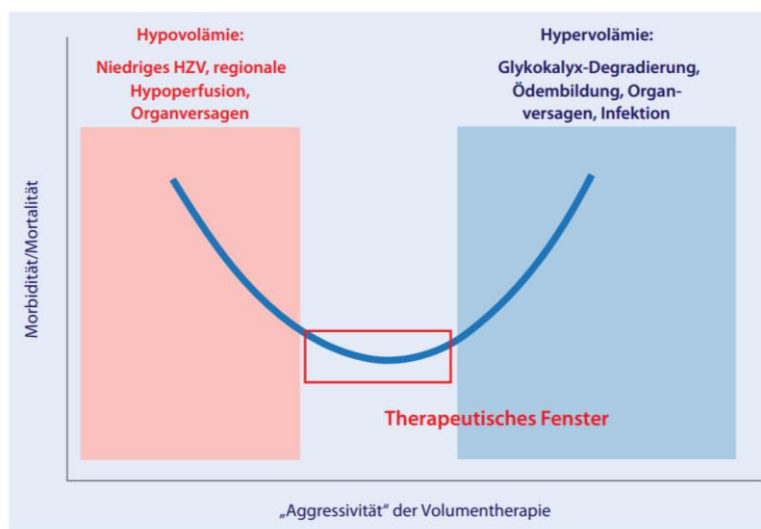


Abbildung 2:

Zusammenhang von „Aggressivität“ der Volumentherapie, Morbidität und Mortalität (Haas et al., 2015, S. 499).

Doch um diesen optimalen Zustand zu erreichen, ist ein hämodynamisches Monitoring unabdingbar. Ziel der Volumentherapie ist eine Optimierung der kardialen Vorlast, dadurch ergibt sich eine Verbesserung von Herzzeitvolumen und der Nachlast. Neben dem Pulmonalkatheter stehen heute die Dopplersonographie, transkardiopulmonale Dilutionsverfahren und arterielle Pulsconturanalysen zur Verfügung. Werden all diese Faktoren berücksichtigt, könnte eine adaptierte effiziente Volumentherapie erfolgen. Dadurch würde ein optimiertes Outcome angestrebt (Haas et al., 2015).

## 4 Schlussfolgerung

Die Diskussion zeigt, dass eine allgemeine Empfehlung für die Anwendung der künstlichen Kolloide in der perioperativen Phase schwierig ist. Zum einen fehlen vor allem im perioperativen Bereich gross angelegte Studien. Zum anderen muss die Kolloidgabe viele Faktoren berücksichtigen.

### 4.1 Differenzierte Anwendung

Einige Fachkräfte, die im perioperativen Bereich arbeiteten, erkannten die Mängel in der PRAC-Empfehlung. Es war unter anderem die deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin die federführend eine neue differenzierte Empfehlung (S3-Leitlinie) abgaben. Sie ist unabhängig von anderen Empfehlungen und basierend auf ausgewerteter Evidenz. Die S3-Leitlinie enthält die intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. Entscheidend ist die differenzierte Behandlung und die Unterscheidung von periinterventionellen oder kritisch kranken erwachsenen Patienten (Marx et al., 2014).

Die Recherche dieser Arbeit zeigt, dass der Einsatz von Kolloiden klar indiziert sein muss. Das heisst, bei drohender, manifester oder absoluten Hypovolämie und oder Schock können Kolloide infundiert werden (Compendium Schweiz, 2011 & 2016). Auch die S3-Leitlinie betont die Wichtigkeit der klaren Indikation für eine Kolloidgabe. Aus diesem Grund muss die Diagnostik der Hypovolämie mit den jetzigen aktuellen Möglichkeiten eruiert werden (Marx et al., 2014).

Die Studie von Koch et al. (2014) konnte zweifelsfrei die Überlegenheit von Kolloiden gegenüber Kristalloiden bezüglich schnellerer und effektiverer hämodynamischer Stabilisierung im intraoperativen Setting bestätigen. Zudem beschreibt Artmann et al. (2015), dass die zielgerichtete Therapie von Kolloiden weitere Vorteile hat. Kolloide können postoperative Übelkeit und Erbrechen reduzieren. Zudem sorgen sie für eine frühere Rückkehr der Darmfunktion und einer kürzeren Beatmungszeit. Dies wiederum führt zu einer verminderten Krankenhausverweildauer. Jedoch müssen auch Kontraindikationen beachtet werden. Es wird keine Gabe von Kolloide bei kritisch kranken, septischen Patienten sowie bei Intensivpatienten empfohlen. Zudem ist bei Nieren- und Leberinsuffizienz eine Anwendung von Kolloide kontraindiziert (Artmann et al., 2015). Bei der Hämostase hat sich gezeigt, dass Gelatine-Präparate die geringsten negativen Effekte bewirken. Bei HES der dritten Generation mit einer reduzierten maximalen Tageshöchstosis von 3g/kg Körpergewicht sind die negativen Hämostaseeffekte ohne klinische Relevanz (Gänsslen et al., 2016). Die Nephrotoxizität von Kolloiden konnten aktuelle Analysen relativieren. Im Kapitel 2.8.1 wird aufgezeigt, dass die richtige Anwendung von aktuellen Kolloiden keine Nierenschädigung hervorruft.

## 4.2 Versuch einer konkreten Empfehlung für Kolloidanwendung

Mit diesem Thema hat sich Roessler, Bode, und Bauer (2014) auseinandergesetzt. Ihre Ausgangslage ist eine Volumentherapie bei Hämorrhagie. Dabei gilt es, die akute Hypovolämie zeitnah zu therapieren, um eine unzureichende Gewebepfusion zu verhindern. Dadurch wird die ischämische Hypoxie der Organe abgewendet, was sonst zu einem irreversiblen Schock beziehungsweise Tod führen würde. Hier gilt die Infusionstherapie als lebensrettende Massnahme.

Die Blutstillung ist häufig nicht zeitnah möglich, aus diesem Grund muss der intravasale Flüssigkeitsverlust substituiert werden. Die Hämorrhagie führt unbehandelt zu einer akuten Hypovolämie. Reichen die physiologischen Kompensationsmechanismen des Patienten nicht mehr aus, führt dies zu einem Schockzustand. Eine Volumentherapie mit Kristalloiden reicht hierfür meist nicht mehr aus. Die Infusionslösung verteilt sich über den gesamten Extravasalraum und der intravasale Effekt ist gering. Die Indikation für Kolloide ist nun gegeben. Wie bereits erwähnt, ist der hämodynamische Effekt von Kolloiden deutlich höher als bei Kristalloiden. Durch die isoonkotische Wirkung verbleiben Kolloide im Intravasalraum und bewirken einen Volumeneffekt von nahezu 100%. Die Voraussetzung ist eine intakte vaskuläre Barriere. Zudem zeigt sich der Vorteil der Kolloide, dass die geringer benötigte Infusionsmenge eine geringere Hämodilution verursacht. Die Nebenwirkungen von Kolloiden konnten im vorherigen Kapitel relativiert werden. Zudem wird eine Überinfusion von Kristalloiden verhindert und somit die miteinhergehende Ödembildung. Um eine Minderperfusion zu vermeiden, soll der Volumenersatz zeitnah zum Blutverlust folgen. Ein leichter Mangel beziehungsweise eine langsam fortschreitende Hypovolämie kann mit Kristalloiden ersetzt werden. Besteht jedoch eine schwere Hämorrhagie mit einer instabilen Hämodynamik empfiehlt Roessler et al. (2015) eine Stabilisierung mit Kolloiden. Diese erfolgt schneller und effizienter als bei Kristalloiden. Die zuführende Menge des Volumenmittels hängt vom Präparat ab. Bei Kristalloiden soll mindestens die doppelte Menge des Verlusts ersetzt werden. Bei instabiler Hämodynamik darf die Infusionsdosis bis zu der fünffachen Menge des Blutverlusts erhöht werden. Ergibt sich keine Stabilisierung, beziehungsweise verschlechtert sich der Zustand, sollen Kolloide den geschätzten Blutverlust eins zu eins ersetzen. Dabei ist die maximale Dosierung zu beachten (siehe Kapitel 2.8.4). Bei Einhaltung der Maximaldosierung und der Kontraindikationen sind die Nebenwirkungen von Kolloiden ohne klinische Relevanz (M. Roessler et al., 2014).

Ein mögliches Ablaufschema der Volumentherapie bei akuter Hämorrhagie zeigt  
Abbildung 3.

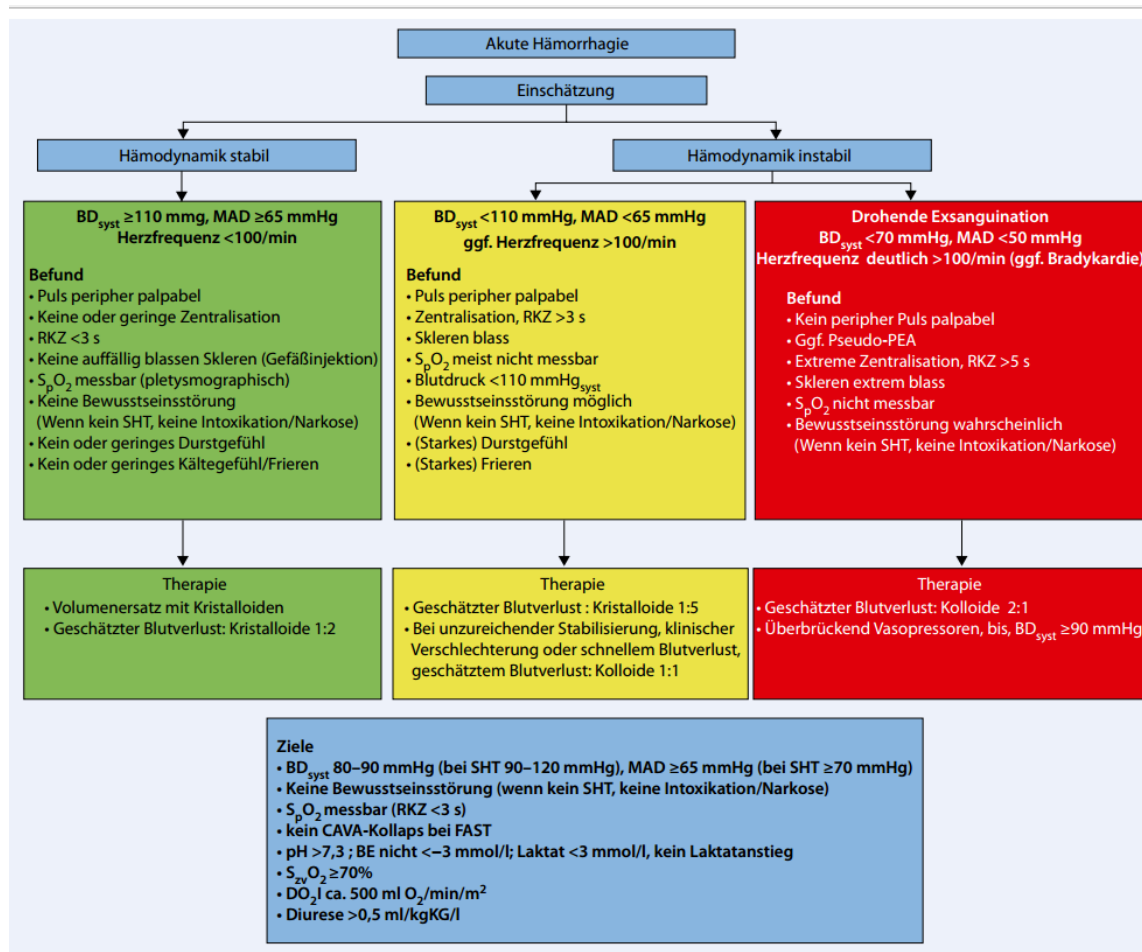


Abbildung 3: Ablaufschema der Volumentherapie (Roessler et al., 2014, S. 741).

Abkürzungsübersicht von Ablaufschema:

- BD Blutdruck
- BE Basenüberschuss („base excess“)
- CAVA Vena cava
- FAST Focussed Assessment with Sonography in Trauma
- MAD mittlerer arterieller Druck
- PEA pulslose elektrische Aktivität
- RKZ Rekapillarisierungszeit
- SHT Schädel-Hirn-Trauma
- SpO<sub>2</sub> periphere Sauerstoffsättigung
- SzvO<sub>2</sub> zentralvenöse Sauerstoffsättigung

## 5 Reflexion

Im Juni 2016 sassen meine Mitstudierenden und ich im Schulzimmer. Wir hatten Schreibwerkstatt. Die Diplomarbeit lag noch in weiter Ferne. Doch schnell realisierte ich, dass viel Arbeit vor mir lag. Bereits im Unterricht durften wir nach unseren ersten Quellen und Fachberichten recherchieren. Ich merkte schnell, dass ich mir beim Thema sicher sein muss. Bei diesem Arbeitsaufwand musste mich das Thema reizen und praxisorientiert sein. Schnell kam mir das Thema Kolloide in den Sinn. Oft erlebte ich im Alltag Unsicherheiten bezüglich Anwendung dieser Infusionslösung. Während einige Fachärzte sie gerne und oft einsetzen, mieden Andere kolloidale Präparate. Ich fragte mich darum, ob es keine Anwendungsempfehlung für Kolloide gab? Mit dem Beginn meiner Recherche merkte ich schnell, dass dieses Thema kontrovers diskutiert wird. Die Studienergebnisse konnten nicht unterschiedlicher sein. Vor allem ältere Studien wiesen relevante und negative Effekte bei der Gabe von Kolloiden auf. Doch ich stiess auch schnell auf Kritik dieser Studien. Es war für mich sehr schwierig, dieses Thema objektiv zu bearbeiten. Denn die Metaanalysen widersprachen sich zum Teil bei gleichen Studienergebnissen. Während die Einen bei der Studie klare Indizien gegen Kolloide interpretierten, sahen Andere sichere Pro-Argumente in der genau gleichen Studie. Zum Beispiel zeigte sich in der 30tage Mortalität ein negatives Outcome, jedoch in der 90tage Sterblichkeitsrate ein besseres Outcome. Aus diesem Grund versuchte ich möglichst aktuelle Literatur zu verwenden. Das gleiche Problem hatte ich auch bei den Empfehlungen. Die älteren Empfehlungen, zum Beispiel die der EMA, sprachen sich gegen eine Gabe von Kolloide aus. Die S3-Leitlinie aus dem Jahr 2014 empfahl jedoch einen gezielten Einsatz für Kolloide bei klarer Indikation und unter Ausschluss der Kontraindikationen. So kam ich dann auch zur Beantwortung meiner Fragestellung. Eine weitere Schwierigkeit ergab sich bei der Suche nach Studien mit Gelatine-Präparate. Die meisten Ergebnisse über Kolloide handelten von HES-Präparaten, über Gel-Produkte war die Datenlage sehr gering. Dies wurde auch bei den meisten Metaanalysen bemängelt. Es fehlt an grossen randomisierten Studien bezüglich der Anwendung von Kolloiden im perioperativen Setting. Die meisten Arbeiten stammen aus der Intensivmedizin und wurden meist mit kritisch kranken Patienten mit oder ohne Sepsis untersucht. Bei diesen Patienten wären Kolloide kontrainduziert. Aus diesem Grund war die Suche nach geeigneten Quellen schwierig. Zudem waren die meisten Studien in Englisch verfasst. Die Übersetzung und Auseinandersetzung mit den Studien erwies sich als zeitintensiv und schwierig. Meine Zeitplanung geriet schnell in Verzug. Die Arbeit hat mir jedoch viele neue Erkenntnisse gebracht. Sei es die Anwendungsempfehlungen für Kolloide oder auch der kritische Umgang mit Analysen und Studien. Bei der Anwendung von Kolloide zeigte sich klar, dass die Gabe differenziert beurteilt werden muss. Richtig eingesetzt, zeigen Kolloide einen klaren Vorteil gegenüber anderen Infusionslösungen. Ich hoffe, dass weitere neue und

gross angelegte Studien im perioperativen Setting aufkommen. Diese sollen weitere Evidenz bieten, um differenzierte Empfehlungen zur Anwendung von Kolloide zu ermöglichen.

Zudem möchte ich mich noch bei meinem Mentor, Sven von Niederhäusern bedanken! Bei Unsicherheiten konnte ich auf seine Inputs, Tipps und Erfahrungen zählen. Seine Anregungen und Ermunterungen halfen mir beim Schreiben dieser Arbeit sehr! Zudem möchte ich mich bei Herrn Martin Jöhr bedanken. Er gab mir nützliche Hinweise auf anerkannte Literatur und Expertenmeinungen. Auch bei Herr Priebe möchte ich mich bedanken, er schickte mir per Email einer seiner Berichte, welche ich zitieren durfte.

Einen herzlichen Dank geht an meine Freundin Daniela Rüegg. Sie unterstützte mich sehr und gab mir viel Motivation. Zudem nahm sie mir viel Arbeit zuhause ab, damit ich mich auf das Schreiben dieser Arbeit konzentrieren konnte.

## 6 Literaturverzeichnis

Adams, H.A. & Fries, D. (2013). Hydroxyäthylstärke. *Anaesthesist* 2013, (62). 926-930.

Annane, D., Siami, S., Jaber, S., Martin, C., Elatrous, S., Declère, A.D., Preiser, J. C., Outin, H., Troché, G., Charpentier, C., Trouillet, J.L., Kimmoun, A., Forceville, X., Darmon, M., Lesur, O., Reignier, J., Abroug, F., Berger, P., Clec'h, C., Cousson, J., Thibault, L., Chevret, S. & CRISTAL Investigators. (2014). Effects of Fluid Resuscitation With Colloids vs Crystalloids on Mortality in Critically Ill Patients Presenting with Hypovolemic Shock (The CRISTAL Randomized Trial). *Research Original Investigation*, 1809-1817.

Artmann, T., Gan, T.J. & Kranke, P. (2015). Indikationen und Limitationen für Kolloide bei Intervention und Operation. *Medizinische Klinik – Intensivmedizin – Notfallmedizin*, (110). 122-126.

Brunkhorst, F.M., Engel, C., Bloos, F., Meier-Hellmann, A., Ragaller, M., Weiler, N., Moerer, O., Gruendling, M., Oppert, M., Grond, S., Olthoff, D., Jaschinski, U., John, S., Rossaint, R., Welte, T., Schaefer, M., Kern, P., Kuhnt, E., Kiehntopf, M., Hartog, C., Natanson, C., Loeffler, M. & Reinhart, K. (2008). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008, 358,125-139.

Compendium Schweiz (2011). Physiogel® balanced. [Zugriff 28.01.2017 auf <https://compendium.ch/mproAIPS/sm/61813/de>]

Compendium Schweiz(2016). Tetraspan 6%. [Zugriff 28.01.2017 auf <https://compendium.ch/mpro/mnr/19086/html/de?Platform=Desktop>]

Demira, A., Aydinlia, B., Toprakb, H.I., Karadeniza, Ü., Yilmazc, F.M., Züngünc, C., Uçara, P., Güçlüa, Ç.Y., Bostancıd, E.B. & Yilmaze, S. (2015). Impact of 6% Starch 130/0.4 and 4% Gelatin Infusion on Kidney Function in Living-Donor Liver Transplantation. *Elsevier Transplantation Proceedings*, 2015. 47:1883-1889.

EUROPEAN MEDIDINES AGENCY. (11.11.2013). Assessment report for solutions for infusion containing hydroxyethyl starch. [Zugriff 24.02.2017 auf [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Solutions\\_for\\_infusion\\_containing\\_hydroxyethyl\\_starch/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500154414.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Solutions_for_infusion_containing_hydroxyethyl_starch/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500154414.pdf)]

Gänsslen, A., Adams, H.A., Baumann, G., Cascorbi, I., Emmel, M., Fischer, D., Flohé, S., Fries, D., Geiger, S., Heller, A.R., Hildebrand, F., Klar, E., Klippe, H.J., Lampl, L., Prange, H., Rolle, U., Sarrafzadeh, A., Scharf, R.E., Standl, T., Teske, W., Werner, G. & Zander, R. (2016). Hämostase im Schock. *Anästhesiologie Intensivmedizin* 2016; 57:58-67.

Gattas, D.J., Dan, A., Myburgh, J., Billot, L., Lo, S. & Finfer, S. (2013). CHEST Management Committee. Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2013, 39(4), 558-568.

Guidet, B., Martinet, O., Boulain, T., Philippart, F., Poussel, J.F., Maizel, J., Forceville, X., Feissel, M., Hasselmann, M., Heininger, A., Van Aken, H. (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*. 2012,16, 1-10.

Haas, S.A., Saugel, B., Trepte, C.J. & Reuter D.A. (2015). Zielorientierte Volumen- und Kreislauftherapie / Konzepte, Indikationen und Risiken. *Anaesthesist* 2015, (64). 494-505.

Hartog, C. S., Welte, T., Schlattmann, P. & Reinhart, K. (2013). Volumentherapie mit Hydroxyethylstärke beim kritisch Kranken: Eine Neubewertung. *Deutsches Ärzteblatt* 2013, (26). 443-450.

Jacob, M. & Nohé, B. (2012). Rationale Flüssigkeits- und Volumentherapie in Anästhesie und Intensivmedizin. Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Köln.

James, M.F., Michell, W.L., Joubert, I.A., Nicol, A.J., Navsaria, P.H. & Gillespie, R.S. (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* 2011, 107, 693-702.

Koch, A., Lischke, V., Westphal, K., Kessler, P., Sold, M., Neidhart, G., Hopf, H.-B., Roos, H., Meininger, D., Booke, M., Meier, J., Zacharowski, K. & Scheller, B. (2014). Praxis der intraoperativen Infusionstherapie mit kolloidalen Lösungen. *Anästhesiologie Intensivmedizin* 2014. (55), 224-227.

Lobo, D.N., Stanga, Z., Aloysius, M.M., Wicks, C., Nunes, Q.M., Ingram, K.L., Risch, L. & Allison, S.P. (2010). Effect of volume loading with 1 l intravenous infusions of 0.9% saline, 4% succinylated gelatine (Gelofusine) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: a randomized, three-way crossover study in healthy volunteers. *Crit Care Med* 2010. 38, 1-7.

Martin, C., Jacob, M., Vicaut, E., Guidet, B., Van Aken, H. & Kurz, A. (2013). Effect of waxy maize-derived hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function in surgical patients. *Anesthesiology*, 2013. 118 (2), 387-394.



Marx, G., Albers, J., Bauer, M., Eikermann, M., Gnass, I., Hobohm, C., Janssens, U., Kluge, S., Kranke, P., Marx, G., Maurer, T., Merz, W., Mosch, C., Neugebauer, E., Quintel, M., Schindler, A.W., Senninger, N., Trampisch, H.J., Waydhas, C., Wildenauer, R. & Zacharowski, K. (2014). S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (federführend), Nürnberg.

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-020.html>. Zugegriffen: 20. Februar 2015

Myburgh, J.A., Finfer, S., Bellomo, R., Billot, L., Cass, A., Gattas, D., Glass, P., Lipman, J., Liu, B., McArthur, C., McGuinness, S., Rajbhandari, D., Taylor, C.B. & Webb S.A.R. (2012). Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012, 367, 1901-1911.

Perner, A., Haase, N., Guttormsen, A.B., Tenhunen, J., Klemenzson, G., Åneman, A., Madsen, K.R., Møller, M.H., Elkjær, J.M., Poulsen, L.M., Bendtsen, A., Winding, R., Steensen, M., Berezowicz, P., Søre-Jensen, P., Bestle, M., Strand, K., Wiis, J., White, J.O., Thornberg, K.J., Quist, L., Nielsen, J., Andersen, L.H., Holst, L.B., Thormar, K., Kjældgaard A.L., Fabritius, M.L., Mondrup, F., Pott, F.C., Møller, T.P., Winkel, P. & Wetterslev, J. (2012). Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012, 367, 124–134.

Priebe, H.J. (2013). Beitrag zu Volumentherapie mit Hydroxyethylstärke beim kritisch Kranken: Eine Neubewertung. *Deutsches Ärzteblatt* 2013. (43). 735.

Rehm, M. (2013). Anwendungsbeschränkung für Hydroxyäthylstärke. *Anaesthesist* 2013, (62). 644-655.

Roessler, M., Bode, K. & Bauer, M. (2014). Volumentherapie bei Hämorrhagie. *Der Anaesthesist* 2014, (63). 730-744.

Roewer, N. & Thiel, H. (2013). Taschenatlas Anästhesie. 5. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York.

Saw, M.M., Chandler, B. & Ho, K.M. (2012). Benefits and risks of using gelatin solution as a plasma expander for perioperative and critically ill patients: a meta-analysis. *Anaesthesia and Intensive Care*, 2012. (40), 17-32.

Schmid, B., Hartmeier, C., Bannert, C. & Schmid, C. (2007). *Arzneimittellehre für Krankenpflegeberufe*. 8. Überarbeitete und erweiterte Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

Van Der Linden, P., James, M., Mythen, M. & Weiskopf, R.B. (2013). Safety of modern starches used during surgery. *Anesth Analg* 2013, 116(1),35-48.

Vater, J., Töpfer, L., Boldte, M. & Keppeler, P. (2013). Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie. 3. Auflage. Urban & Fischer, München.

Zarychanski, R., Abou-Setta, A.M., Turgeon, A.F., Houston, B.L., Mc Intyre, L., Marshall, J. C. & Fergusson D.A. (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 2013, 309, 678-688.

## 6.1 Abbildungsverzeichnis

Titelbild: Tack, J. (2014). Mehr Blutverluste mit HES. Ärzte Zeitung [Zugriff 03.03.2017 auf [Zugriff 28.01.2017 auf <https://compendium.ch/mproAIPS/sm/61813/de>]

Abbildung 1: Christen A. (2017) Zusammensetzung des Patientenguts bei den Metaanalysen 2013.

Abbildung 2: Haas, S.A., Saugel, B., Trepte, C.J. & Reuter D.A. (2015). Zielorientierte Volumen- und Kreislauftherapie / Konzepte, Indikationen und Risiken. Anaesthesist 2015, (64). 499.

Abbildung 3: Roessler, M., Bode, K. & Bauer, M. (2014). Volumentherapie bei Hämorrhagie. Der Anaesthesist 2014, (63). S.741.

## 6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schmid, B., Hartmeier, C., Bannert, C. & Schmid, C. (2007). Arzneimittellehre für Krankenpflegeberufe. 8. Überarbeitete und erweiterte Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S. 177 & 178.

Tabelle 2: Tabelle erstellt von Christen, A. (2016, 2017) sämtliche Daten siehe Literaturverzeichnis

Tabelle 3: Tabelle erstellt von Christen, A. (2016, 2017) sämtliche Daten aus Hartog, C.S., Welte, T., Schlattmann, P. & Reinhart K. (2013). Volumentherapie mit Hydroxyethylstärke beim kritisch Kranken: Eine Neubewertung. Deutsches Ärzteblatt 2013, (26). 446.

Tabelle 4: Artmann, T., Gan, T.J., Kranke, P. (2015). Indikationen und Limitationen für Kolloide bei Intervention und Operation. Medizinische Klinik – Intensivmedizin – Notfallmedizin, (110). S. 123.

## 7 Anhang

### 7.1 Erklärung zu Diplomarbeiten

Der Unterzeichnende erklärt,

- dass er die vorliegende Diplomarbeit selbstständig verfasst hat und dass fremde Quellen, welche in der Arbeit enthalten sind, deutlich gekennzeichnet sind.
- dass auf eine eventuelle Mithilfe Dritter in der Arbeit ausdrücklich hingewiesen wird.
- dass er vorgängig bei der Prorektorin / dem Prorektor, dem Ausbildungsbetrieb (sofern dieser involviert war), sowie bei Drittpersonen, die mitgeholfen haben (z.B. beratende Personen) schriftlich die Bewilligung einholt, wenn:
  - diese Arbeit bzw. Teile oder Zusammenfassungen davon veröffentlicht oder
  - Kopien dieser Arbeit zur weiteren Verbreitung an Dritte ausgehändigt werden.

Ort und Datum:

Emmen, 03.03.2017

Vorname, Name:

Andreas Christen

Unterschrift:

*a. christen*

## 7.2 Einwilligung zur Weiterverwendung

zur Aufnahme einer Diplomarbeit in die Bibliothek der HFGZ und zur weiteren Verwendung

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Diplomarbeit  
in die Bibliothek der HFGZ aufgenommen wird  
auf der Homepage der HFGZ aufgeführt wird  
auf der Lernplattform der HFGZ anderen Studierenden zugänglich gemacht wird

Vorname, Nachname

Andreas Christen

Titel der Diplomarbeit

Anwendungsempfehlung für Kolloide

Ort, Datum und Unterschrift

Emmen, 03.03.2017

*a. christen*

### 7.3 Übersichtstabellen

Tabelle 2: Übersicht einiger wichtiger Studien über Kolloide (Christen, 2016, 2017).

Studie/Art	Erst - Autor	Jahr	Patienten- zahl	Abteilung	Zusammensetzung des Pa- tientenguts	Kolloid	Kontroll-Lösung
CHEST-Studie	Myburgh	2012	7000	IPS	Post-OP-Patienten	HES 130/0.4	0.9% NaCl
CRISTAL	Annane	2014	2857	IPS	Kritisch Kranke	Diverse HES	Kristalloide
6S-Studie	Perner	2012	804	IPS	Sepsis	HES 130/0.4	R.-azetat
WISEP	Brunkhorst	2008	537	IPS	Kritisch Kranke	HES 200/0.5	Ringerlaktat
CRYSTMAS	Guidet	2012	196	IPS	Sepsis	HES 130/0.4	0.9% NaCl
FIRST trial	James	2011	115	IPS	Trauma Patienten	HES 130/0.4	0.9% NaCl

Tabelle 3: Übersicht der Metaanalysen und Reviews 2013 (Christen, 2016, 2017).

Anzahl der beinhaltenen Studien	Erst - Autor	Jahr	Patientenzahl	Abteilung, Setting	Zusammensetzung des Patientenguts	Kolloid	Kontroll-Lösung
25	Perel	2013	9147	IPS, Perioperativ, Notfall	Kritisch Kranke, Sepsis	diverse HES	Kristalloide
9	Haase	2013	3456	IPS	Sepsis	HES 130	Kristalloide
6	Patel	2013	3033	IPS	Sepsis	HES 130/0.4	Nicht HES
31	Zarychans.	2013	10290	IPS,Notfall	Kritisch Kranke	Diverse HES	Diverse
35	Gattas	2013	10391	IPS, Perioperativ	Akut Kranke, Hypovolämie	HES 130	Diverse
15	Wiederma.	2013	8580	IPS, Perioperativ	Akut Kranke, Hypovolämie	HES 130	Diverse
17	Martin	2013	1230	Perioperativ	Chirurgische Patienten	HES 130/0.4	Diverse
59	v.d.Linden	2013	4529	Perioperativ	Chirurgische Patienten	HES 130	Diverse