

Anaesthesist 2007 · 56:71–77
 DOI 10.1007/s00101-006-1122-4
 Online publiziert: 28. Dezember 2006
 © Springer Medizin Verlag 2006

Redaktion

R. Larsen, Homburg/Saar

R. Zander¹ · J. Boldt² · L. Engelmann³ · F. Mertzlufft⁴ · C. Sirtl⁵ · R. Stüttmann⁶

¹ Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Universität Mainz

² Klinik für Anästhesiologie, Klinikum Ludwigshafen

³ Einheit für Multidisziplinäre Intensivmedizin, Universitätsklinikum Leipzig

⁴ Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Ev. Krankenhaus, Bielefeld

⁵ Klinik für Anaesthesiologie, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität, Bochum

⁶ Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Notfallmedizin, Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannstrost, Halle

Studienprotokoll der VISEP-Studie

Eine kritische Stellungnahme

Hintergrund

Studiendesign

Die folgenden Daten zur Studie zitieren Informationen des Kompetenznetzes Sepsis [3]. Der vollständige Titel der Studie lautet:

- **Prospektive, randomisierte, multizentrische Studie zum Einfluss einer kolloidalen (Hemohes® 10%) versus einer kristalloiden (Sterofundin®) Volumenersatztherapie und einer intensivierten versus einer konventionellen Insulintherapie mit Actrapid® auf die Organfunktion und das Überleben bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock**

Das Studiendesign wird als prospektiv, kontrolliert, randomisiert, multizentrisch (17 Regionalzentren), offen, bifaktoriell und adaptiv charakterisiert. Als primäre und sekundäre Ziele werden die Senkung der Morbidität und der Mortalität, u. a. 90-Tage-Mortalität, angegeben. Ausschlusskriterien war u. a. ein Serumkreatininwert von >320 µmol/l (>3,6 mg/dl).

Die Patienten wurden einem der vier folgenden Studienarme zugeteilt:

KrisKonv (kristalloider Volumenersatz + konventionelle Insulintherapie). Der

Volumenersatz wird *ausschließlich* mit der Vollelektrolytlösung (Sterofundin®) durchgeführt. Der Blutzucker wird mit Humaninsulin (Actrapid®) in einem Bereich von 10,0–11,1 mmol/l (180–200 mg/dl) eingestellt.

KollKonv (kolloidalen Volumenersatz + konventionelle Insulintherapie). Der Volumenersatz wird bis zum Erreichen der Tageshöchstmenge von 20 ml/kgKG *ausschließlich* mit 10%iger Hydroxyethylstärke (HES, Hemohes®, 10%ig) durchgeführt. Der Blutzucker wird mit Humaninsulin (Actrapid®) in einem Bereich von 10,0–11,1 mmol/l (180–200 mg/dl) eingestellt.

KrisInt (kristalloider Volumenersatz + intensivierte Insulintherapie). Der Volumenersatz wird *ausschließlich* mit der Vollelektrolytlösung (Sterofundin®) durchgeführt. Der Blutzucker wird mit Humaninsulin (Actrapid®) in einem Bereich 4,4–6,1 mmol/l (80–110 mg/dl) eingestellt.

KollInt (kolloidalen Volumenersatz + intensivierte Insulintherapie). Der Volumenersatz wird bis zum Erreichen der Tageshöchstmenge von 20 ml/kgKG *ausschließlich* mit 10%iger HES (Hemohes®, 10%ig) durchgeführt. Der Blutzucker wird mit Humaninsulin (Actrapid®) in einem Bereich von 4,4–6,1 mmol/l (80–110 mg/dl) eingestellt.

Die Volumentherapie wird entlang hämodynamischer Zielvorgaben (zentraler Venendruck >8 mmHg, mittlerer arterieller Blutdruck >70 mmHg, zentralvenöse O₂-Sättigung >70%) durchgeführt. Die Studienmedikation erfolgt mit 10%igem Hemohes, Sterofundin (beide B. Braun Melsungen AG) und Actrapid (Novo Nordisk Pharma GmbH Mainz).

Als primärer Endpunkt der Studie wird das Überleben (Verbesserung um 10%, also bei 600 Patienten, je 150/Studienarm, maximal 60 Patienten) angegeben.

Die Studie wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert und durch folgende Firmen unterstützt:

- B. Braun Melsungen AG,
- Novo Nordisk Pharma GmbH Mainz,
- Hemocue GmbH Großostheim.

Studienergebnisse

Beginn und Beendigung der Studie (Zitate)

- Beginn der Studie April 2003 [2].
- Beendigung des Insulinarms: Vorzeitiger „stop of the insulin arm“ im März 2005 [6].
- „abgebrochen im April 2005 auf der Basis von 488 eingeschlossenen Patienten“ [4].

- Beendigung des Volumenarms: „Nach Einschluss von 600 Patienten vorzeitig beendet“ [5],
- „im Juni 2005“ [2].

Endpunkte

- Die 90-Tage-Mortalität stieg bei 247 Patienten auf 32,8% unter einer intensivierten Insulintherapie im Vergleich zu 241 Patienten mit 29,5%iger Mortalität unter konventioneller Insulintherapie (nicht signifikant) [6], also 8 therapiebedingte Todesfälle infolge einer intensivierten Insulintherapie.
- Die 90-Tage-Mortalität stieg bei 261 Patienten von 33,9 auf 41%, wenn sie mit einem Kolloid statt mit einem Kristalloid therapiert wurden (Tendenz, $p=0,11$) [11], also 19 therapiebedingte Todesfälle infolge einer Kolloid- statt Kristalloidtherapie.
- Die 90-Tage-Mortalität stieg in einer Subgruppe bei 99 Patienten von 30,9 auf 57,6%, sofern sie an mindestens einem Tag mehr als 22 ml/kgKG/Tag der 10%igen HES-Lösung (Hersteller: Tagesmaximaldosis 20 ml/kgKG) erhalten hatten (hochsignifikant, $p<0,0001$) [11], also 26 therapiebedingte Todesfälle infolge Protokollverletzung im Sinne einer HES-Überdosierung.

Analyse des Studienprotokolls

Volumentherapie

Eine Volumentherapie mit *ausschließlich* Kristalloiden *oder* Kolloiden ist wissenschaftlich nicht belegt oder zu begründen, entspricht nur im Einzelfall der klinischen Praxis und kann anhand einiger willkürlich ausgewählter Zitate als nicht-akzeptabel eingestuft werden: „Crystalloids should be used in conjunction with colloids to restore intravascular volume, the risk of hyperoncotic renal failure can be further reduced by the administration of adequate amounts of crystalloid solutions. Crystalloid solutions must be infused in four- to fivefold greater amounts, compared with colloid solutions, to exert the same volume effects“ [10]. „Hydroxyethylstärke: Bei einem Serumkreatinin

von 1,2–2,0 mg/dl muss für ausreichende Zufuhr kristalliner Lösungen gesorgt werden.“ [Ausschlusskriterien s. oben: Serumkreatininwert $>320 \mu\text{mol/l}$ ($>3,6 \text{ mg/dl}$)] [9]. „Kristalloide haben den Nachteil, dass sie im Verhältnis 1:4 infundiert werden müssen, d. h. ein Verlust von 500 ml Blut muss durch 2000 ml Kristalloide ersetzt werden“ [8].

Die rein rechnerischen Konsequenzen für einen Patienten (75 kgKG) sind: Wenn eine 10%ige HES-Lösung mit einer Maximaldosis von 20 ml/kgKG/Tag (Herstellerrangabe), also 1,5 l, mit einer hyperoncotischen Volumenwirksamkeit von 167% (10%/6%) im Vergleich zu einer isooncotischen 6%igen Lösung mit 100% eingesetzt wird, dann bewirkt diese einen intravasalen Volumeneffekt von 2,5 l, auf Kosten des Extravasalraumes.

Tatsächlich wurden in den ersten 24 h im Median 2,4 l bei einem Maximum von 13 l infundiert [11], eine gegenüber den Herstellerangaben eindeutige Dosisüberschreitung. Dies führt zu einer erheblichen Dehydratation des Extravasalraumes.

Soll diese Volumenwirkung durch eine kristalloide Lösung ersetzt werden, müssten dazu 10–12,5 l verwendet werden, da hiervon nur 20–25% im Intravasalraum verbleiben, der Rest im Extravasalraum. Da die Maximaldosis (Herstellerangabe) für Sterofundin auf 40 ml/kgKG/Tag begrenzt ist, also für den gleichen Patienten maximal 3,0 l/Tag, ist eine effektive Volumentherapie in diesen beiden kristalloiden Studienarmen nicht durchführbar (nur 600 ml verbleiben intravasal), es sei denn eine Hypovolämie würde akzeptiert oder die Maximaldosis erheblich überschritten.

Tatsächlich wurden in den ersten 24 h im Median 3,8 l bei einem Maximum von 33,5 l infundiert [11], eine gegenüber den Herstellerangaben eindeutige Dosisüberschreitung.

Die Volumentherapie „entlang hämodynamischer Zielvorgaben, wie (u. a.) zentraler Venendruck $>8 \text{ mmHg}$ durchzuführen“, ist ungewöhnlich, wenn für einen „supranormalen“ Wert für den zentralen Venendruck (ZVD; „normal“ 1–8 mmHg in Atemruhelage, d. h. ohne Beatmung) keine obere Limitierung angegeben wird (vgl. hierzu ZVD-Zielwerte [14]).

Kolloidale Lösung

Die eingesetzte Lösung ist hyperoncotisch; sie kann nur kurzfristig eingesetzt werden. „Die hyperoncotische Lösung ist erforderlich, um bei akutem (nicht chronischem), vital bedrohlichen Volumemangel die schnellstmögliche Wiederauffüllung des intravasalen Volumens unter Einbeziehung von Flüssigkeitsreserven des Interstitiums zu erzielen. Voraussetzung ist ein entsprechend vorhandenes interstitielles bzw. auch intrazelluläres Volumen.“ [15]. Auf alle Fälle wird beim Patienten eine extra-/intrazelluläre Dehydratation erzeugt.

Hydroxyethylstärke mit einem MG von 200.000 wird unter Hinweis auf eine multizentrische Studie von Schortgen et al. aus dem Jahr 2001 [12] für das akute Nierenversagen (ARF) verantwortlich gemacht: „The use of preparations of hydroxyethyl starch as a volume replacement solution is an independent risk factor for ARF in patients with severe sepsis or septic shock“ [1]. Kommentar zur gleichen Studie:

Trotzdem ist nicht zu übersehen, dass zumindest 6% HES200/0,62 im Vergleich mit 3% GEL 30 bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock die Nierenfunktion negativ beeinflusst [Schortgen et al. 2001]. Befunde, die weiterer Aufmerksamkeit bedürfen und klinisch relevant sind. (Zander et al. [15])

Die konkreten Zahlen für 129 Patienten lauten [12]: Die Häufigkeit des ARF war in der HES-Gruppe mit 42 vs. 23% signifikant größer als in der Gelatinegruppe ($p=0,028$), ebenso die Oligurie mit 56 vs. 23% ($p=0,025$) sowie die höchste Kreatininkonzentration mit 225 vs. 169 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,04$). Allerdings war die Kreatininkonzentration zu Therapiebeginn mit 143 vs. 114 $\mu\text{mol/l}$ in der HES-Gruppe etwas höher als in der Gelatinegruppe, gemessen am Warnhinweis der Hersteller mit $>177 \mu\text{mol/l}$ aber insgesamt akzeptabel.

Die von den Herstellern veröffentlichten Fachinformationen zu Lösungen mit 10%iger HES 200.000 (Haes-steril, 10%ig, Infukoll HES, 10%ig) enthalten je nach Hersteller (Fresenius Kabi, Serumwerk Bernburg) seit 1998 bzw. 2001 bis heute unter Gegenanzeigen den Hinweis „Nierenversagen (Serumkreatinin $>2 \text{ mg/dl}$ bzw. $>177 \mu\text{mol/l}$)“.

Studienprotokoll der VISEP-Studie. Eine kritische Stellungnahme

Zusammenfassung

Das Studienprotokoll der VISEP-Studie zum „Einfluss einer kolloidalen versus einer kristalloiden Volumenersatztherapie und einer intensivierten versus einer konventionellen Insulintherapie auf die Organfunktion und das Überleben bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock“ zeigt nach Datenlage des Jahres 2003 methodische Mängel, die die Beantwortung der Problemstellung von vornherein infrage stellen. Die wesentlichen Kritikpunkte sind: 1. Eine Volumentherapie mit ausschließlich Kristalloiden oder Kolloiden mit der gewählten kolloidalen hyperonkotischen, hyperchlorämischen Hydroxyethylstärke- (HES-)Lösung oder der kristalloiden Lösung mit hoher Laktatkonzentration ist weder akzeptabel noch praktikabel, allein schon wegen des Überschreitens der Maximaldosen nach Herstellerangabe.

2. Die seit dem Jahr 2001 bekannte Tatsache, dass hochmolekulare, schwer abbau-

bare HES-Präparationen bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock einen unabhängigen Risikofaktor für ein akutes Nierenversagen darstellen können, wurde ignoriert; das Ausschlusskriterium Serumkreatininwert $>320 \mu\text{mol/l}$ ($>3,6 \text{ mg/dl}$) wurde gegenüber den Herstellerangaben fast verdoppelt.

3. Die hyperonkotische kolloidale Lösung darf nur kurzfristig eingesetzt werden; sie ist stark hyperchlorämisch und verursacht eine extravasculäre Hypohydratation mit konsekutiver Reduktion der Nierenausscheidung; dies ist in Kombination mit HES fatal.

4. Die eingesetzte kristalloide Lösung ist mit 45 mmol/l Laktat beim septischen Schock kontraindiziert, weil sie den O_2 -Verbrauch des Patienten steigert, die Laktatdiagnostik als Hypoxiemarker durch gleichzeitige Laktatinfusion verhindert und über die Steigerung der Glukoneogenese zumindest bei Diabetikern zur Hyperglykämie führt.

5. Es wird bezweifelt, ob eine intensivierete Insulintherapie erfolgreich sein kann, wenn die Insulingabe simultan mit einer iatrogenen Hyperglykämie infolge Laktatzufuhr erfolgt. Wegen dieser Mängel des Studienprotokolls der VISEP-Studie kann die Konsequenz nur lauten, dass die Ergebnisse dieser Studie nicht verwertbar sind, insbesondere nicht bezüglich der Fragestellung „HES und Nierenfunktion“. Vor weiteren Vorabpräsentationen und -interpretationen der Autoren sollte jetzt die Veröffentlichung aller Daten abgewartet werden, um mit weiterführenden Diskussionen, einschließlich der hier aufgezeigten Mängel des Studiendesigns, zu beginnen.

Schlüsselwörter

Volumenersatztherapie · Hydroxyethylstärke (HES) · Multizenterstudie · Studienprotokoll · Kritische Stellungnahme · Sepsis

The design of the VISEP trial. Critical appraisal

Abstract

The survey transcript of the VISEP interventional trial, „Prospective randomized multicenter study on the influence of colloid vs crystalloid volume resuscitation and of intensive vs conventional insulin therapy on outcome in patients with severe sepsis and septic shock“ [Clinical trials.gov. identifier: NCT00135473; study start April 2003] comprises, according to the data of the year 2003, methodological shortcomings which challenge a priori the study design and thus the resolution of the purpose of the study, i.e., „determination of the influence of the studied volume and insulin interventions on morbidity and mortality of patients with severe sepsis and septic shock“. The most important points of criticism are: 1. A volume therapy with exclusively crystalloids or colloids with the chosen colloid hyperoncotical, hyperchloremic HES solution (10% hydroxyethyl starch: 10% Hemohe[®]) or the crystalloid solution with high lactate content (Ste-

rofundin[®]) is neither acceptable nor practicable, even if only due to exceeding the maximum dosage as recommended by the manufacturer. 2. The fact known since the year 2001 that high molecular weight, poorly biodegradable HES preparations can present an independent risk-factor for acute kidney failure in patients with sepsis or septic shock was ignored: the exclusion criterion of a serumcreatinine value of $>320 \mu\text{mol/l}$ ($>3.6 \text{ mg/dl}$) was doubled in relation to the manufacturer's specification. 3. The hyperoncotical colloid solution used (10% Hemohe[®]) may only be employed for a brief period: it is highly hyperchloremic and causes extravascular hypohydration with consecutive reduction of renal excretion, which together with HES is a fatal combination. 4. The crystalloid solution used, i.e., Sterofundin[®], which contains 45 mmol/l lactate, is contraindicated with septic shock as it increases the patient's O_2 consumption, hinders lactate diagnostics as a hypoxia

marker by simultaneous lactate infusion, and through increased gluconeogenesis leads to hyperglycemia, at least with diabetics. 5. It is doubtful whether an intensified insulin therapy (Actrapid[®]) can be successful if insulin is administered simultaneously with iatrogenic hyperglycemia as a result of lactate influx. Due to these flaws in the design of the VISEP trial, the only consequence can be that the results of the survey are unusable, especially with regard to the point „HES and kidney function“. Thus, any further advance presentations and interpretations should be shelved in expectation of the authors' publication of all the data, in order to begin further discussions including the flaws in study design listed here.

Keywords

Volume replacement therapy · Hydroxyethyl starch (HES) · Multicenter study · Study design · Study appraisal · Sepsis

Dieser Hinweis fehlt beim 10%igen Hemohe (B. Braun Melsungen) für Deutschland (Rote Liste online/FachInfo Service 2006, Stand der Information 2001), ist in der Schweizer Fachinformation für 10%iges Hemohe (Stand der Information 2001) allerdings vorhanden.

Das im Studienprotokoll genannte Ausschlusskriterium „Serumkreatininwert $>3,6$ mg/dl bzw. >320 $\mu\text{mol/l}$ “ wurde damit gegenüber den Herstellerangaben um 80% erhöht, also fast verdoppelt, auch in Relation zur Schortgen-Studie [12] mit der höchsten Kreatininkonzentration von 225 $\mu\text{mol/l}$ ein kaum zu rechtfertigendes Ausschlusskriterium.

Das eingesetzte Präparat besitzt mit 154 mmol/l eine zu hohe Chloridkonzentration (physiologisch 103 mmol/l). Eine Hyperchlorämie verursacht im Tierversuch folgende Effekte [14]: Eine Erhöhung der extrazellulären Chloridkonzentration um nur 12 mmol/l (auf 115 mmol/l) führt zu einer spezifischen Zunahme des renalen Gefäßwiderstands um 35% und einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) um 20% mit Abnahme der Diurese. Zusätzlich kommt es zu einem Abfall des Blutdrucks, weil die Plasma-Renin-Aktivität akut und chronisch abnimmt. Auch am Menschen wurde diese Problematik demonstriert [7]: Nach Infusion von 2 l einer 0,9%igen NaCl-Lösung fiel der Hämatokrit um 10% ab (nur 20% des infundierten Volumens verbleiben intravasal), die Plasma-Chlorid-Konzentration stieg vorhersagbar auf 108 mmol/l an, die liegenden Probanden benötigten ca. 2 Tage zur Normalisierung ihres Flüssigkeitshaushalts, weil das Renin-Aldosteron-System für 2 Tage auf ca. 60% supprimiert wird. Unter klinischen Bedingungen wird schnell eine Hyperchlorämie von 115 mmol/l erreicht, wenn hyperchlorämische Infusionslösungen eingesetzt werden [13].

Damit wird klar, dass die extrazelluläre Hyperchlorämie die Diurese zusätzlich zur extravaskulären Hypohydratation einschränkt, die sich aus dem Einsatz der hyperonkotischen Lösung allein ergeben hat.

Die alleinige Gabe hyperonkotischer, hyperchlorämischer Lösungen (HES) muss also zwangsläufig eine extravaskuläre Hypohydratation mit zweifach kon-

sekutiver Reduktion der Nierenausscheidung verursachen; dies kann in Kombination mit HES fatal sein.

Die HCO_3^- -freie Lösung erzeugt zusätzlich eine iatrogene Dilutionsacidose [14].

Kristalloide Lösung

Bei der eingesetzten Lösung handelt es sich um Sterofundin mit einer Laktatkonzentration von 45 mmol/l und nicht um Ringer-Laktat-Lösung mit 27 mmol/l Laktat [5].

Folgende Argumente sprechen gegen einen Einsatz laktathaltiger Lösung beim Sepsispatienten (ausführliche Darstellung bei [14]):

Die Laktacidose ist Ausdruck einer überproportionalen Gewebe-Laktat-Bildung in Relation zum möglicherweise gestörten hepatischen Laktatabbau; es ergibt insofern keinen Sinn, in dieser Situation zusätzlich Laktat zuzuführen.

Es ist kontraindiziert, den O_2 -Verbrauch des Patienten im septischen Schock bei bereits bestehender Gewebhypoxie durch eine Laktatinfusion zu steigern.

Die Laktatdiagnostik (Hypoxiemarker) wird verhindert. Vergleiche dazu die Empfehlungen zur Diagnose/Definition der Sepsis: metabolische Acidose (Basendefizit $>5,0$ mEq/l oder eine Plasma-Laktatkonzentration $>1,5$ -mal oberhalb des Referenzbereiches des jeweiligen Labors) [3]. Damit wird die Diagnostik der Gewebs-oxygenierung im septischen Schock über Laktat durch gleichzeitige Infusion laktathaltiger Lösungen verhindert.

Zugeführtes Laktat kann oxidiert (O_2 -Verbrauch) oder der Glukoneogenese (bei intakter Leberfunktion) zugeführt werden. Die Glukoneogenese beträgt in körperlicher Ruhe nur ca. 20%, bei externer Laktatzufuhr hingegen bis zu 70%. Schon bei einer Plasma-Laktat-Konzentration von 1–3 mmol/l kommt es zur Verdreifachung der Glukoneogenese, also Glukosesynthese aus zugeführtem Laktat. Die Glukosekonzentration steigt nach Laktatinfusion bei Probanden praktisch nicht an (intakte Insulinwirkung), bei Patienten intraoperativ aber signifikant (Insulinresistenz). Bei Diabetikern wird nach Ringer-Laktat-Zufuhr (nur 27 mmol/l Laktat) in-

traoperativ eine Verdoppelung der Glukosekonzentration beschrieben [14].

Die Geschwindigkeit des Laktatabbaus – v. a. die hepatische Clearance – ist zu einem entscheidenden Kriterium für die Therapiebeurteilung kritisch Kranker geworden, insbesondere für Patienten im septischen Schock. Am Beispiel des Myokardinfarkts wird sogar demonstriert, dass „no patient survived in whom the arterial plasma (blood) lactate was greater than 5 (4) mmol/l for more than 12 h“, also ein sehr niedriger Laktat-Trigger [14].

Die Infusion laktathaltiger Lösungen wäre somit eher nicht empfehlenswert.

Vergleichbar dem „base excess“ (BE) kann die Plasma-Laktat-Konzentration die Mortalität von Patienten in den verschiedensten Formen des Schocks (kardial, hämorrhagisch, septisch) sehr präzise prognostizieren. Die spätere Mortalität liegt bei etwa 50%, wenn die Laktatkonzentration in den ersten 24–48 h des Schocks einen Wert von 5–8 mmol/l überschreitet [14]. Insofern sollte die Infusion laktathaltiger Lösungen unterbleiben.

Sterofundin hat einen potenziellen BE von +21 mmol/l mit der Folge, dass – die Möglichkeit zur Oxidation oder Glukoneogenese unterstellt – pro infundiertem Liter Lösung beim genannten Patienten (75 kgKG, 15 l extrazelluläres Flüssigkeitsvolumen) eine iatrogene Alkalose von +1,4 mmol/l erzeugt wird. Ist der Metabolismus ausgeschaltet, bewirkt jeder Liter Sterofundin beim gleichen Patienten einen negativen BE von –1,6 mmol/l im Sinne einer iatrogenen Dilutionsacidose mit Laktatanstieg. Beides kann durch den Einsatz einer balancierten (physiologischen) Infusionslösung vermieden werden.

Intensivierte versus konventionelle Insulintherapie

Die Einstellung einer physiologischen Glukosekonzentration hat Einfluss auf die Mortalität von Intensivpatienten. Wenn bei Sepsispatienten mit einer v. a. hepatisch (Glukoneogenese) gestörten Laktat-Clearance die Laktatproduktion und der Glukoseumsatz mehr als verdoppelt sind [14], dann ist eine zusätzliche Infusion von Laktat kontraindiziert, weil nur noch 15% des zugeführten Laktats der Glukoneogenese zugeführt werden.

Da in der VISEP-Studie 30% der Patienten Diabetiker waren [11], wird die Situation für den Glukosemetabolismus noch unübersichtlicher, weil Diabetiker (s. oben) nach Zufuhr von Laktat eine Verdoppelung der Glukosekonzentration zeigen. Es muss daher bezweifelt werden, ob eine intensivierete Insulintherapie bei iatrogener Hyperglykämie infolge Laktatzufuhr wirksam sein kann.

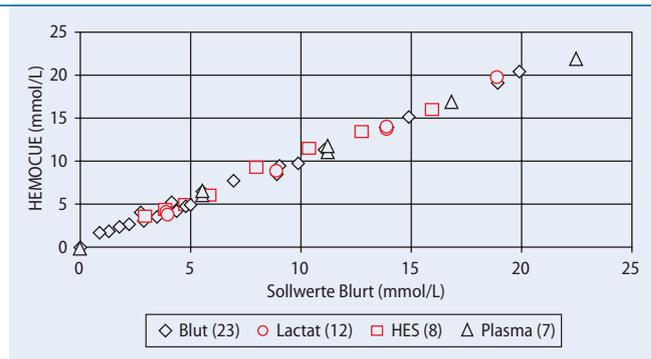
Messung der Glukosekonzentration im Blut

Zur Prüfung der Frage, ob der in der Studie eingesetzte HemoCue-Analyzer möglicherweise eine Querempfindlichkeit gegenüber HES oder Laktat aufweist, wurde diese Frage mit einem vom Hersteller im April 2006 zur Verfügung gestellten Gerät (HemoCue-Analyzer Glukose 201+) im Testlabor für Hämodiagnostik am Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Universität Mainz wie folgt geprüft: Frisches, heparinisieretes Humanblut aus der V. cubitalis wurde quantitativ mit Glukose bis zu einer Konzentration von 25 mmol/l aufgestockt; hierbei wurden simultan Laktatkonzentrationen bis 20 mmol/l und HES-Konzentrationen (HES 130/0,42) bis zu 3% eingestellt. Anhand von insgesamt 50 Messwerten konnte demonstriert werden, dass eine ideale lineare Beziehung zwischen den Mess- (y) und den Sollwerten (x) besteht ($y=1,000x+0,221$, $R^2=0,9959$; **Abb. 1**). Damit ist belegt, dass der HemoCue-Glukose-Analyzer die Blut- und (zugehörigen) Plasma-Glukose-Konzentration mit sehr großer Genauigkeit auch im Beisein von HES und Laktat messen kann.

Schlussfolgerungen

Anhand der Datenlage des Jahres 2003 zum Beginn der VISEP-Studie zum „Einfluss einer kolloidalen versus einer kristalloiden Volumenersatztherapie und einer intensivierten versus einer konventionellen Insulintherapie auf die Organfunktion und das Überleben bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock“ war das Studienprotokoll nicht geeignet, die Frage zu beantworten, ob Morbidität oder Mortalität der eingeschlossenen Patienten zu senken seien. Dies gilt insbe-

Abb. 1 ► Gemessene Glukosekonzentrationen HemoCue vs. Sollwerte. (HES Hydroxyethylstärke)



sondere für die folgenden Punkte des Studiendesigns.

Eine Volumentherapie mit *ausschließlich* Kristalloiden oder *ausschließlich* Kolloiden ist weder akzeptabel noch praktikabel, nicht mit der gewählten kolloidalen hyperonkotischen, hyperchlorämischen HES-Lösung noch mit der gewählten kristalloiden Lösung mit hoher Laktatkonzentration. Eine effektive Volumentherapie (Patient mit 75 kgKG) ist mit der täglichen Maximaldosis gemäß Herstellerangabe von 1,5 l bei der kolloidalen und 3,0 l bei der kristalloiden Lösung nicht möglich, insbesondere deshalb, weil von der kristalloiden Lösung nur ca. 600 ml im Intravasalraum verbleiben. Wenn zusätzlich ein ZVD von mindestens 8 mmHg ohne obere Limitierung gefordert wird, ist dies für beide Volumenarme fatal, weil das kontinuierlich infundierte hyperonkotische Kolloid im Extravasalraum eine Hypohydratation und die kristalloide Lösung dort grundsätzlich eine Hyperhydratation verursachen muss.

Spätestens seit dem Jahr 2001 war bekannt, dass bestimmte hochmolekulare HES-Präparationen (schwer abbaubare Substanzen) bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock einen unabhängigen Risikofaktor für ein akutes Nierenversagen darstellen können. Daher enthalten die Fachinformationen der Hersteller von HES-Lösungen seit 1998 bzw. 2001 bei Gegenanzeigen den Hinweis: Nierenversagen (Serumkreatinin >2 mg/dl bzw. >177 $\mu\text{mol/l}$). Das im Studienprotokoll genannte Ausschlusskriterium „Serumkreatininwert >3,6 mg/dl bzw. 320 $\mu\text{mol/l}$ “ wurde damit gegenüber den Herstellerwarnungen fast verdoppelt, ohne dafür eine Begründung abzugeben.

Die eingesetzte kolloidale Lösung ist hyperonkotisch; sie darf nur kurzfris-

tig eingesetzt werden, sofern ein ausreichendes interstitielles und/oder intrazelluläres Flüssigkeitsvolumen vorhanden ist. Zusätzlich ist die Lösung stark hyperchlorämisch mit der Folge, dass sie beim Patienten eine Zunahme des renalen Gefäßwiderstands, eine Abnahme der GFR mit konsekutiver Abnahme der Diurese und einen Abfall des Blutdrucks verursacht, weil die Plasma-Renin-Aktivität akut abnimmt. Die alleinige Gabe von hyperonkotischer, hyperchlorämischer HES-Lösung muss also zwangsläufig zu einer extravaskulären Hypohydratation mit zweifach konsekutiver Reduktion der Nierenausscheidung führen; dies kann in Kombination mit HES fatal sein. Schließlich erzeugt die bikarbonatfreie Lösung eine iatrogene Dilutionsacidose.

Die eingesetzte kristalloide Lösung besitzt eine Laktatkonzentration von 45 mmol/l; ihre Verwendung beim septischen Schock sollte aus folgenden Gründen unterbleiben:

Unter einer Laktacidose gibt es keinen Sinn, zusätzliches Laktat zuzuführen. Bei bereits bestehender Gewebhypoxie sollte der O_2 -Verbrauch des Patienten nicht zusätzlich gesteigert werden. Die Laktatdiagnostik als Hypoxiemarker, insbesondere im Sinne der entscheidenden Laktat-Clearance, wird durch gleichzeitige Laktatinfusion verhindert. Die Steigerung der Glukoneogenese führt zumindest bei Diabetikern zur Hyperglykämie.

Die eingesetzte kristalloide Lösung verursacht entweder eine iatrogene Dilutionsacidose, solange der Lebermetabolismus schockbedingt ausgeschaltet bleibt, oder eine iatrogene metabolische Alkalose nach Einsetzen des Lebermetabolismus.

Ob eine intensivierete Insulintherapie erfolgreich sein kann, wenn die Insulingabe simultan mit einer iatrogenen Hy-

perglykämie infolge Laktatzufuhr erfolgt, muss stark bezweifelt werden.

Wegen der dargestellten methodischen Mängel des Studienprotokolls der VISEP-Studie kann die Konsequenz nur lauten, dass die Ergebnisse dieser Studie im Sinne der intendierten Aussagen nicht verwertbar sind. Insbesondere sind generelle Aussagen über den Einsatz kristalliner oder kolloidaler Lösungen, z. B. HES-Lösungen, beim Patienten mit Sepsis oder septischem Schock aus dieser Studie nicht ableitbar und daher zu vermeiden – obgleich diese Thematik, für sich betrachtet, dringend weiterer Untersuchungen bedarf.

Dies begründet den frühen Zeitpunkt zur Veröffentlichung dieser Stellungnahme: Weil seit Februar 2006 Teilergebnisse der VISEP-Studie vorgestellt werden und daraus von Organisatoren sowie Teilnehmern vorschnelle und folgenschwere Empfehlungen ausgesprochen und veröffentlicht werden, kann das bei der Vorbereitung dieser Stellungnahme häufig genannte Argument nicht mehr gelten, erst die Publikation zur VISEP-Studie abzuwarten, um danach die Kritik des Studiendesigns zu veröffentlichen.

Erst eine Studie zum gleichen Thema, die ein Infusionsregime mit überwiegend balancierten kristallinen Lösungen (isoionisch, isoton, bikarbonat- oder acetathaltig) oder überwiegend balancierten kolloidalen Lösungen (isoonkotisch, isoton, isoionisch, bikarbonat- oder acetathaltig) unter Einsatz von Gelatine oder HES überprüft, kann diese Fragestellung möglicherweise klären.

Kommentare

Mit dem Ziel, die Stellungnahme auf eine möglichst breite Basis zu stellen, wurden diverse Kontakte aufgenommen, einschließlich der Organisatoren und einigen Teilnehmern der VISEP-Studie, um kompetente Argumente und Kommentare zu erhalten.

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, Berlin). Unter Bezug auf einen Vortrag von Frau Dr. Steinhausen vom BMBF auf dem HAI 2006 in Berlin (April 2006) zum Thema „Nachhaltige Qualitätsverbesserung klinischer Studien“, wurde das BMBF mehrfach (Mai bis Juli

2006) um eine Stellungnahme gebeten; diese lautet wie folgt: Das BMBF fördert im Rahmen der Projektförderung zahlreiche Forschungsprojekte in den unterschiedlichsten Bereichen der Wissenschaft. Naturgemäß keimen in diesen Projekten stets auch kontroverse wissenschaftliche Diskussionen auf. Der finanzielle Förderer der Projekte, also das BMBF, kann verständlicherweise zu diesen wissenschaftlichen Diskursen keine Stellung beziehen. Fachlich und organisatorisch umgesetzt werden die Projekte des BMBF im Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt (PT-DLR). Der Projektträger Gesundheitsforschung des BMBF war spätestens zum 30.04.2006 mit dem jährlich fälligen Zwischenbericht darüber informiert, dass beide Studienarme, also die Insulin- und die Volumentherapie, vorzeitig abgebrochen wurden. Zur fachlich-inhaltlichen Diskussion über die Studieninhalte bitten wir darum, sich mit den Organisatoren der Studie direkt in Verbindung zu setzen.

PD Dr. Lücke/PD Dr. Falkenstein (Projektträger Gesundheitsforschung des BMBF, Bonn).

Ethik-Kommission der Universität Jena. Auf Nachfrage (Juli 2006) hat die Geschäftsstellenleiterin der Ethikkommission, Frau Dr. U. Skorsetz, nicht widersprochen, dass ein positives/zustimmendes Votum zur Jenenser Sepsisstudie vorliegt. Eine Beteiligung an einer Diskussion des Studienprotokolls wurde abgelehnt, da die Sitzungen der Ethikkommission nicht öffentlich sind.

B. Braun Melsungen AG. Wir begrüßen die offene Diskussion über die VISEP Studie. B. Braun sieht sich selbst in der Verantwortung, bei der Klärung offener Fragen im Rahmen der Therapie der Sepsis aktiv und in enger Zusammenarbeit mit Ärzten und Wissenschaftlern tätig zu sein. Grundsätzlich vertritt die B. Braun Melsungen AG allerdings die Auffassung, dass eine adäquate schriftliche Auseinandersetzung mit wissenschaftlichen Daten erst *nach* deren Veröffentlichung in einem „peer reviewed journal“ in Form von „editorials“ und Leserbriefen erfolgen sollte. Hiervon sollte auch in diesem Fall nicht abgewichen werden.

Marc-Alexander Burmeister

Novo Nordisk Pharma GmbH. Wir begrüßen die offene Diskussion der VISEP-Studie, allerdings hat Novo Nordisk diese nur bezüglich der Glukosemessung lange nach Finalisierung des Protokolls unterstützt. Ein Einfluss unsererseits auf das Studienprotokoll und insbesondere die verwendeten Infusionsregimes hat nie bestanden.

Marcel Kaiser

HemoCue GmbH. Prinzipiell sind wir an einer Diskussion über die Studie interessiert, als Sponsor für die Glukosemessungen möchten wir aber der Neutralität halber von einer aktiven Teilnahme an der Expertendiskussion Abstand nehmen. Unserer Auffassung nach sollte diese primär von den Teilnehmern der Studie bzw. von Anästhesisten/Sepsisexperten geführt werden.

Ralf Winter

Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Obgleich Fresenius Kabi weder bei der Konzeption noch bei der Durchführung der VISEP-Studie beteiligt war, begrüßen wir Initiativen zur sachlichen Abklärung aller offener Fragen dieses Studienprojektes, wobei es unser oberstes Ziel ist, den Anwendern unserer Produkte die aktuellsten Erkenntnisse zur Verfügung zu stellen. Als forschendes Unternehmen, welches maßgeblich an der Entwicklung von HES beteiligt war und mit HES 130/0,4 den klinischen Fortschritt bei den künstlichen Kolloiden wesentlich mitgeprägt hat, fühlen wir uns durch die zahlreichen Präsentationen von Ergebnissen der VISEP-Studie insbesondere deshalb angesprochen, als sich klinische Anwender in zunehmender Weise mit Fragen nach der Interpretation der Daten an uns wenden. Aus Gründen der zu wahrenen Neutralität möchten wir von einer aktiven Mitwirkung an der Expertenrunde allerdings absehen.

Ulrich Suchner/Christian Thun

Serumwerk Bernburg AG. Da die Serumwerk Bernburg AG weder als Sponsor aufgetreten ist, noch mit eigenen Produkten an der Studie beteiligt war, sind wir nur insofern betroffen, als wir Hersteller des Wirkstoffes HES und Zulassungsinhaber und Hersteller von HES-Lösungen sind,

als auch seit vielen Jahren das Konzept der bilanzierten und balancierten Volumen- und Flüssigkeitstherapie vermitteln. Wir gehen davon aus, dass sich diese Stellungnahme in erster Linie an die Anästhesisten und Sepsisexperten richtet; wir als Hersteller wollen diesen Meinungsbildungsprozess nicht durch unsere Auffassungen stören.

Reinhard Weidhase

Organisatoren und Teilnehmer der VISEP-Studie. Die mehrfach gegenüber den Organisatoren und einigen Teilnehmern der VISEP-Studie vorgetragene Bitte, an dieser Stellungnahme mitzuwirken oder zumindest einen Kommentar ihrerseits zu dieser Stellungnahme abzugeben, blieb leider ohne Erfolg.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. R. Zander

Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Universität

Duesbergweg 6, 55128 Mainz

zander@uni-mainz.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor ist als wissenschaftlicher Berater zum Konzept „balancierte Infusionslösungen“ für B. Braun Melsungen AG tätig. Trotz des möglichen Interessenkonflikts ist der Beitrag unabhängig und produktneutral.

Literatur

1. B. Braun Melsungen AG (2006) Basics of i.v. therapy, volume replacement 8. <http://www.iv-partner.com>. Gesehen 26.11.2006
2. Bloos F (2006) Kristalloide vs. Kolloide bei Sepsis – Ergebnisse der VISEP-Studie. Abstracts des DAC Leipzig 2006 (H-204.1)
3. Bloos F, Brunkhorst FM, Meier-Hellmann A, Reinhart K (2002) Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie, Kompetenznetz Sepsis 2002. <http://webanae.med.uni-jena.de/WebObjects/DSGPortal.woa/WebServerResources/sepnet/visep.html>. Gesehen 26.11.2006
4. Brunkhorst FM (2006) Intensivierte Insulintherapie – Ergebnisse der VISEP-Studie. Abstracts des DAC Leipzig 2006 (H-308.1)
5. Brunkhorst FM, Werdan K (2006) Intensivmedizin – Nach den positiven Studien kommen die Fragen. Dtsch Med Wochenschr 131: 1441–1444
6. Brunkhorst FM, Kuhnt E, Engel C et al., and the German Competence Network Sepsis (SepNet) (2005) Intensive insulin therapy in patient with severe sepsis and septic shock is associated with an increased rate of hypoglycemia – results from a randomized multicenter study (VISEP). Infection 33 [Suppl 1]: 19
7. Drummer C, Gerzer R, Heer M et al. (1992) Effects of an acute saline infusion in fluid and electrolyte metabolism in humans. Am J Physiol 262: F744–F754
8. Larsen R (2002) Anästhesie, 7. Aufl. Urban & Fischer, München
9. Lorentz A (2003) Volumenersatz mit kolloidalen Plasmaersatzmitteln. In: List W, Osswald PM, Hornke I (Hrsg) Komplikationen und Gefahren in der Anästhesie, 4. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
10. Ragaller MJR, Theilen H, Koch T (2001) Volume replacement in critically ill patients with acute renal failure. J Am Soc Nephrol 12: S33–S39
11. Reinhart K (2006) Fluid therapy in sepsis – VISEP study results (SepNet). Symposium Intensivmedizin, Bremen
12. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F et al. (2001) Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: A multicentre randomized study. Lancet 357: 911–916
13. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M et al. (2001) The effect of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. Anesth Analg 93: 811–816
14. Zander R (2006) Flüssigkeitstherapie. Bibliomed, Melsungen. Download: www.physio.klin.de
15. Zander R, Adams HA, Bold J et al. (2005) Forderungen und Erwartungen an einen optimalen Volumenersatz. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 40: 701–719

Neuer Internetauftritt für die Luftretter

Die DRF (Deutsche Rettungsflugwacht e.V.) ist mit einem neuen Internetauftritt online.

Seit Anfang Oktober lädt die Seite www.drf.de Besucher – in deutscher wie englischer Sprache – zu einer bunten und informativen Reise durch die DRF ein. In den fünf Rubriken „Fördern und Spenden“, „Luftrettung“, „Kompetenz und Innovation“, „Aktuelles“ und „Über Uns“ gibt es reichhaltige Informationen zu den verschiedensten Themen. Vor allem der Bereich Kompetenz und Innovation bietet einen tiefen Einblick in das Know-How der gemeinnützigen Luftrettungsorganisation. Neben Informationen zu Hubschraubertypen und den hohen medizinischen Standards der DRF finden sich hier beispielsweise Seiten zur Qualifikation der Piloten, Ärzte und Rettungsassistenten oder zur Technik an Bord der Hubschrauber und Ambulanzflugzeuge.

Ein besonderes Highlight stellt der interaktive Rundgang dar, der in 360-Grad-Panoramen einen Blick in das Innere eines DRF-Rettungshubschraubers und eines DRF-Ambulanzflugzeuges erlaubt und Informationen zu medizinischen Geräten bereithält.

Für große und kleine DRF-Fans gibt es zudem einen Premiumbereich, die DRF-Lounge. Hier gibt es nach kostenloser Anmeldung beispielsweise umfangreiche Angebote für Kinder, zudem können technische und medizinische Datenblätter der DRF-Hubschrauber und Ambulanzflugzeuge abgerufen werden.

Quelle: Deutsche Rettungsflugwacht e.V., www.drf.de