

# Anwendungsbeobachtung: Perioperative und intensivmedizinische Volumensubstitution mit Voluven<sup>®</sup>

Wolfgang Schimetta<sup>1</sup>, Claudia Sinitsch-Pfeiler<sup>2</sup>, Adolf Deixler<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Arbeitsgruppe zur Systemoptimierung klinischer Forschungsprojekte (ASOKLIF), Institut für Systemwissenschaften, Johannes Kepler Universität Linz

<sup>2</sup> Fresenius Kabi Austria, Graz, Österreich

<sup>3</sup> Anästhesiologie, Unfallkrankenhaus Linz, Österreich

## Korrespondenzadresse:

Dr. Wolfgang Schimetta

Arbeitsgruppe zur Systemoptimierung klinischer Forschungsprojekte ASOKLIF

Institut für Systemwissenschaften

Altenbergerstraße 69

4040 Linz

Österreich

Tel.: 0043 732 2468 8850

## Zusammenfassung

### Rationale:

Ziel der vorliegenden Anwendungsbeobachtung war die Gewinnung von Aufschlüssen über die Praktikabilität, Anwendungsmodalitäten, Sicherheit und (subjektive) Wirksamkeit von Voluven<sup>®</sup>, einem Volumenersatzmittel mit 6% Hydroxyethylstärke (HES 130/0,4), bei dessen Einsatz zur perioperativen und intensivmedizinischen Volumensubstitution.

### Methoden:

Als Einschlusskriterium galt die Indikationsstellung für eine Verabreichung von Voluven<sup>®</sup> zur Therapie oder Prophylaxe einer Hypovolämie. Erfasst wurden u.a. Voluven<sup>®</sup>-Verabreichungsmodalitäten (Infusionsmenge und –geschwindigkeit, operative oder nicht-operative Anwendung), Begleitmedikationen (inklusive Infusionen, Transfusionen), subjektive Eindrücke (Zufriedenheit mit Wirksamkeit und Verträglichkeit von Voluven<sup>®</sup>), Outcome des Patienten, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und sonstige im Zusammenhang mit Voluven<sup>®</sup> aufgetretenen Probleme.

#### Ergebnisse:

Von 23 teilnehmenden Zentren wurden insgesamt 208 Fälle dokumentiert, wobei 198 alle festgelegten Voraussetzungen erfüllten. Die Indikationen für Voluven<sup>®</sup> lagen vorwiegend im operativen Bereich, bei insgesamt 19% der Patienten wurde Voluven<sup>®</sup> in einer (nicht-operativen) intensivmedizinischen Indikation verabreicht. Die Infusionsmengen von Voluven<sup>®</sup> betragen am häufigsten zwischen 500 und 1000 ml pro Tag, die gebräuchlichsten Infusionsgeschwindigkeiten lagen im Bereich von 500 bis 1000 ml pro Stunde. Die gezielte zusätzliche Verabreichung von Flüssigkeit erreichte in zumindest 75% aller Fälle mindestens das Doppelte der infundierten Voluven<sup>®</sup>-Menge. Die subjektiv empfundene Wirksamkeit von Voluven<sup>®</sup> wurde in mehr als 99% aller Fälle - verglichen mit dem jeweiligen früher verwendeten Volumenersatzmittel - gleich oder besser eingestuft. Das Ausmaß und die Dauer des Volumeneffekts wurden in mehr als 96%, die Verträglichkeit sogar in 100% aller Fälle als sehr gut oder gut beurteilt. Die Anwendung von Voluven<sup>®</sup> war in keinem Fall mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang zu bringen. In einem Fall erfolgte die Einstufung einer leichten anaphylaktoiden Reaktion (Quaddeln, Hautrötung) als mögliche Nebenwirkung von Voluven<sup>®</sup> (Inzidenz: 0,5%).

#### Schlussfolgerungen:

Die dokumentierten Anwendungsmodalitäten für Voluven<sup>®</sup> weichen nicht von den bisher bekannten Gepflogenheiten ab. Das ermittelte Konfidenzintervall von 0,01% bis 2,8% für Voluven<sup>®</sup>-induzierte Unverträglichkeitsreaktionen steht ebenfalls nicht im Widerspruch zum bisherigen Wissensstand (publizierte Inzidenz für HES-induzierte Unverträglichkeitsreaktionen: 0,06%). Insgesamt sollte die vorliegende Anwendungsbeobachtung in der Lage gewesen sein, wichtige Erkenntnisse zur Routineanwendung von Voluven<sup>®</sup> als Volumenersatzmittel zu liefern, und dessen propagierte hohe Sicherheit und gute Verträglichkeit zu bestätigen.

#### *Schlüsselwörter:*

Hydroxyethylstärke, HES, Anwendungsbeobachtung, Sicherheit, Verträglichkeit, Anwendungsmodalitäten

## **Observational Study: Volume Replacement with Voluven<sup>®</sup> in Surgery and Intensive Care**

### **Summary**

#### Objective:

The aim of this observational study was to obtain information about practical aspects, safety and (subjective) efficacy of volume replacement with Voluven<sup>®</sup>, a volume substitute with 6% hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), in surgery and intensive care.

#### Methods:

Patients with an indication for the infusion of Voluven<sup>®</sup> to treat or prevent hypovolemia were included into the study. Details of application (amount and infusion rate, surgical or non-surgical use), concomitant medication (incl. infusions, transfusions), subjective impressions (satisfaction with efficacy and tolerance of Voluven<sup>®</sup>), patient outcome, adverse drug reactions and other problems related to Voluven<sup>®</sup> were recorded.

#### Results:

Twenty-three participating centers included altogether 208 patients, 198 of whom fulfilled all defined criteria. Voluven<sup>®</sup> was predominantly used in surgical situations a total of 19% of the patients received Voluven<sup>®</sup> within a (non-surgical) intensive care indication. The amounts of Voluven<sup>®</sup> infused were mostly between 500 ml and 1000 ml per day, the most common infusion rate was 500 ml to 1000 ml per hour. The specific additional administration of fluids reached at least twice the infused amount of Voluven<sup>®</sup> in more than 75% of all cases. In more than 99% of all cases the subjectively assessed efficacy of Voluven<sup>®</sup> was classified as equal or greater compared to the volume substitute used before. The extent and the duration of the volume effect were judged as very good or good in more than 96% of all cases. The tolerance of Voluven<sup>®</sup> was rated as very good or good in even 100% of all cases. There was no relation between any serious adverse event and the infusion of Voluven<sup>®</sup>. Only in one case a mild anaphylactoid reaction (erythema, wheals) was classified as a possible side effect of Voluven<sup>®</sup> (incidence: 0.5%).

#### Conclusions:

The modes of application documented for Voluven<sup>®</sup> do not deviate from common practice. The calculated confidence interval of 0.01% to 2.8% for Voluven<sup>®</sup>-induced adverse reactions does not contradict the current state of

research either (published incidence of HES-induced adverse reactions: 0.06%). In summary, this observational study should have been able to provide important findings on the routine use of Voluven<sup>®</sup> and to confirm the high safety and tolerance of this volume substitute.

*Key words:*

Hydroxyethyl starch, HES, observational study, safety, tolerance, mode of application

## **Einleitung**

Von allen Kolloiden, die für die Herstellung von Volumenersatzmitteln herangezogen werden, hat Hydroxyethylstärke (HES) heute in Europa den höchsten Stellenwert, eine ähnliche Einschätzung zeichnet sich auch in anderen Teilen der Welt ab [1]. HES wird durch die Ankoppelung von Hydroxyethylgruppen an Amylopektin, den Hauptbestandteil nativer Stärke, hergestellt. Die dabei entstehenden HES-Moleküle weisen sowohl unterschiedliche Größe als auch ein unterschiedliches Ausmaß und Muster der Hydroxyethylierung auf. Durch Variationen im Herstellprozess können die Durchschnittswerte der Molekülgröße (z.B. Massenmittel der molaren Masse  $M_w$ ), des Ausmaßes der Hydroxyethylierung (z.B. Molare Substitution MS) und des Musters der Hydroxyethylierung innerhalb der Glukoseeinheiten des Amylopektins (z.B. C2/C6-Substitutionsverhältnis) beeinflusst werden. Es ist auch möglich, verschiedene Konstellationen bzw. Molekültypen herauszufiltern und somit fast gänzlich zu vermeiden [2].

Die verfügbaren unterschiedlichen HES-Typen weisen von einander abweichende pharmakologische Profile auf, die am meisten durch das Ausmaß der Hydroxyethylierung und am wenigsten durch die Molekülgröße beeinflusst werden. Dies ist dadurch erklärbar, dass Abbau und Ausscheidung von HES von der intravasalen Spaltbarkeit der Kolloidmoleküle durch Alpha-Amylase abhängen, wobei die Wirksamkeit dieses Enzyms durch Anzahl und Positionierung der Hydroxyethylgruppen herabgesetzt wird [2,3].

Wurden in den Anfängen vornehmlich HES-Typen mit massiver Hydroxyethylierung, also mit langer Volumenwirksamkeit bei allerdings schlechtem Abbauverhalten und somit gravierendem Kumulationspotential, hergestellt und angewendet, so ging der Trend danach immer mehr in Richtung

von HES-Typen mit mittelfristig andauernden Volumeneffekten bei gleichzeitig hervorragender Abbaubarkeit und konsekutiver Minimierung von Kumulationsrisiken. Als letzte Stufe dieser Entwicklung wurde eine HES mit einem Mw von 130.000, einer MS von 0,4 und einem C2/C6-Substitutionsverhältnis von mehr als 9 (Typenbezeichnung: HES 130/0,4) konzipiert und vor wenigen Jahren in Form des Präparats Voluven<sup>®</sup> (6% HES 130/0,4 in 0,9%-iger Kochsalzlösung) in den Handel gebracht.

Die in Voluven<sup>®</sup> enthaltene HES 130/0,4 zeichnet sich durch eine hohe Homogenität der Moleküle sowie eine vollständige Plasmaelimination innerhalb weniger Stunden aus. Bei mehrtägiger Verabreichung kommt es zu keiner Kumulation von HES im Plasma [4]. Auch die Gewebespeicherung von HES 130/0,4 ist gegenüber anderen HES-Typen drastisch verringert [5]. Trotz der guten und raschen Abbaubarkeit von HES 130/0,4 weist Voluven<sup>®</sup> eine gleichartige Volumenwirksamkeit (Dauer und Ausmaß des Volumeneffekts) auf wie 6% HES 200/0,5 [6,7], Erklärungsmodelle gehen u.a. von einem positiven Einfluss der molekularen Homogenität bei HES 130/0,4 aus.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von HES 130/0,4 sind dafür verantwortlich, dass eine für HES typische Nebenwirkung, nämlich die Verringerung der Faktor-VIII-Aktivität, auf ein Minimum reduziert wird. Dies schlägt sich aus klinischer Sicht darin nieder, dass nach Anwendung von HES 130/0,4 ein im Vergleich zu anderen HES-Typen günstigerer Gerinnungsstatus erzielt werden kann [8-13].

Eine weitere Option für Vorteile von HES 130/0,4 stellt die Beeinflussung der Mikrozirkulation dar. Hier gibt es bereits relevante Hinweise auf die Bestätigung der Hypothese, dass die in HES 130/0,4 enthaltenen Moleküle (bzw. die durch ständige Abbau- und Eliminationsprozesse im Plasma präsenten Moleküle) ausnehmend gute hämorheologische Eigenschaften besitzen und somit die Zirkulation in der Endstrombahn besonders fördern können [14,15]. Ähnlich wie HES 200/0,5 reduziert HES 130/0,4 die Extravasation von Makromolekülen bei kapillärem Leck und verhält sich betreffend Beeinflussung von Monozyten- und Endothelzellfunktionen inert [16,17].

Die Summe der teils nachgewiesenen teils aufgrund von seriösen Hinweisen naheliegenden günstigen Eigenschaften von HES 130/0,4 hat mittlerweile dazu geführt, dass Voluven<sup>®</sup> bereits in mehreren europäischen Ländern – wie auch in Österreich – eine hohe und noch immer steigende Beliebtheit bzw. Anwendungshäufigkeit aufweist. Dies führte zu der Konzeption einer Anwendungsbeobachtung, die Aufschlüsse über die Praktikabilität, Anwendungsmodalitäten, Sicherheit und (subjektive) Wirksamkeit dieses

Arzneimittels bei dessen Einsatz zur perioperativen und intensivmedizinischen Volumensubstitution liefern sollte.

## Methoden

Für einen Einschluss kamen prinzipiell alle Patienten, für die eine Verabreichung von Voluven<sup>®</sup> zur Therapie oder Prophylaxe einer Hypovolämie indiziert war, in Frage. Ausschlusskriterien waren das Zutreffen von Voluven<sup>®</sup>-Gegenanzeigen (Hyperhydratationszustände einschließlich Lungenödem, Nierenversagen mit Oligurie oder Anurie, Dialysebehandlung, intrakranielle Blutung, schwere Hypernatriämie und Hyperchlorämie, bekannte Überempfindlichkeit gegen HES) und die Verabreichung einer HES-hältigen Infusionslösung innerhalb der letzten 2 Monate.

Für die Primärauswertung (Per-Protocol-Analyse) der Anwendungsbeobachtung wurden nur diejenigen Fälle vorgesehen, bei denen keines der folgenden Kriterien zutraf:

- Nichtverabreichung von Voluven<sup>®</sup>
- Unvorschriftsmäßige Verabreichung von Voluven<sup>®</sup> (z.B. Überdosierung)
- Verstoß gegen die Ein- und Ausschlusskriterien
- Unvollständigkeit des Erhebungsbogens in relevanten Abschnitten
- Verabreichung einer HES-hältigen Infusionslösung (außer Voluven<sup>®</sup>) während der Projektintegration des Patienten

Zusätzlich zur Primärauswertung wurde insbesondere für Parameter, die subjektive Beurteilungen und Sicherheitsaspekte betrafen, eine Sekundärauswertung (Intent-To-Treat-Analyse) durchgeführt. In diese wurden alle Fälle mit einbezogen, bei denen Voluven<sup>®</sup> verabreicht wurde. Fehlende Daten wurden bei keiner Analyse ersetzt. Für Nebenwirkungsinzidenzen wurde das zweiseitige 95%ige Konfidenzintervall berechnet, für nominale und ordinale Parameter erfolgte die Darstellung jeder Ausprägung in Prozent (von der Gesamtheit aller angegebenen Werte), für metrische Parameter wurde jeweils der Median [25.-75. Perzentil] angegeben.

Die Dokumentation war für maximal 5 aufeinanderfolgende Tage mit einer Voluven<sup>®</sup>-Verabreichung vorgesehen. Verstrich zwischen 2 Voluven<sup>®</sup>-Infusionen mehr als 1 Kalendertag, so beschränkte sich die Einbeziehung eines derartigen Falls in die Per-Protocol-Analyse auf den Abschnitt bis zu der mehr als eintägigen Verabreichungspause. In der Intent-To-Treat-Analyse wurden ungeachtet von Verstößen gegen die genannten Festlegungen alle Daten und Informationen berücksichtigt, die auf den Erhebungsbögen vermerkt wurden.

Erfasst wurden

- a) bei Patienteneinschluss: demografische Daten, Diagnose, relevante Vor- und Begleiterkrankungen sowie –medikationen und relevante Laborbefunde,
- b) während und nach der Voluven<sup>®</sup>-Therapie: Voluven<sup>®</sup>-Verabreichungsmodalitäten (Infusionsmenge und –geschwindigkeit, operative oder nicht-operative Anwendung), Begleitmedikationen (inklusive Infusionen, Transfusionen), subjektive Eindrücke (Zufriedenheit mit Wirksamkeit und Verträglichkeit von Voluven<sup>®</sup>), Outcome des Patienten, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und sonstige im Zusammenhang mit Voluven<sup>®</sup> aufgetretenen Probleme.

Die Verantwortlichkeiten teilten sich folgendermaßen auf:

- Themenvorgabe, Zentrumsauswahl, Zentrumsbetreuung, Datenkollektion und Finanzierung durch Fresenius Kabi Austria
- Planung, Datenmanagement, biometrische Auswertung und Ergebnisinterpretation durch die Arbeitsgruppe zur Systemoptimierung klinischer Forschungsprojekte (ASOKLIF)
- Klinische Ergebnisinterpretation durch einen Facharzt für Anästhesiologie und Intensivmedizin (Dr. Adolf Deixler, DEAA).

## Ergebnisse

Von 23 teilnehmenden Zentren (siehe Addendum) wurden im Zeitraum von Jänner 2000 bis Februar 2002 insgesamt 208 Fälle dokumentiert (Kollektiv für die Intent-To-Treat-Analyse), wobei 198 alle festgelegten Voraussetzungen erfüllten (Kollektiv für die Per-Protocol-Analyse). Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse beziehen sich, so nicht anders angegeben, stets auf die Per-Protocol-Analyse (bei der Darstellung von Ergebnissen sowohl der Per-Protocol- als auch der Intent-To-Treat-Analyse sind Erstere mit PP und Letztere mit ITT gekennzeichnet).

Die demografischen Daten sind in Tabelle 1 aufgelistet. Die Indikationen für Voluven<sup>®</sup> lagen vorwiegend im operativen Bereich, wobei große Eingriffe im Unterbauch (29%) und im Oberbauch (14%) sowie kleine (13%) und große Eingriffe an den Extremitäten (11%) am häufigsten waren. Bei insgesamt 19% der Patienten wurde Voluven<sup>®</sup> in einer (nicht-operativen) intensivmedizinischen Indikation verabreicht. Als Begleiterkrankung wurde am öftesten die Hypertonie beschrieben, gefolgt von Herzerkrankungen und Diabetes mellitus. Vor der Voluven<sup>®</sup>-Infusion wurden Herzmedikamente, Medikamente für das zentrale Nervensystem (ZNS), Endokrinologika und Gerinnungspräparate am meisten

verwendet. Im Umfeld der Voluven<sup>®</sup>-Infusion erfolgten vorwiegend Verabreichungen von Herzmedikamenten, Analgetika, ZNS-Medikamenten, Antibiotika, Gerinnungspräparaten, Muskelrelaxantien und Magen-Darm-Präparaten. Über die Ausgangslaborwerte vor der Voluven<sup>®</sup>-Verabreichung gibt Tabelle 1 Auskunft.

Tabelle 1:

## Patientencharakterisierung

Demografische Daten		
Alter (Jahre)	66 [52-74]	n=197
Körpergröße (cm)	170 [163-176]	n=187
Körpergewicht (kg)	75 [64-85]	n=190
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	25,7 [22,5-28,4]	n=187
Geschlecht (% ♂ / % ♀)	57 / 43	n=198
Laborausgangswerte		
Hämatokrit (%)	38 [32-43]	n=166
Hämoglobin (g/dl)	12,8 [10,7-19,8]	n=164
PTT (sec)	34 [30-40]	n=164
Normotest (%)	79 [61 - 94]	n= 82
Quick (%)	91 [80 - 100]	n= 97

Die Anwendungsmodalitäten von Voluven<sup>®</sup> sind in Tabelle 2 aufgelistet. Insgesamt (d.h. über 1-5 Tage) wurden 1000 [500-1500] ml Voluven<sup>®</sup> pro Patient infundiert (n=198). Die Infusionen wurden bei zwei Drittel der Patienten (67%) nur an einem einzigen Tag durchgeführt, in 18% der Fälle an zwei und in 12 % an drei Tagen. Vier oder fünf aufeinanderfolgende Verabreichungstage beschränkten sich auf Einzelfälle (d.i. sieben Patienten). Die begleitende Flüssigkeitszufuhr wurde bei fast allen Patienten durch Elektrolytlösungen sichergestellt. Darüber hinaus wurden Flüssigkeitskontingente in Form von niederprozentigen Kohlenhydratlösungen, Nährlösungen oder -emulsionen, Plasma- oder Albuminlösungen, Osmotherapeutika, Erythrozytenkonzentraten, Vollblut und (in einem Fall) anderweitigen Kolloidlösungen (Gelatine, Dextran) verabreicht. Die Verabreichungsmenge betrug bei Elektrolytlösungen zumeist um 2000 ml pro Tag. Die Gesamtmenge aller Infusionen und Transfusionen (exklusive Voluven<sup>®</sup>) lag bei 3000 ml. Pro Liter Voluven<sup>®</sup> wurden ca. 2,8 [2,0-4,3] Liter Elektrolyt- oder niederprozentige Kohlenhydratlösungen verabreicht (n=184).



Tabelle 2:

Voluven<sup>®</sup>-Anwendungsmodalitäten

	<i>Tag 1</i>	<i>Tag 2</i>	<i>Tag 3</i>
<b>Infusionsmenge (ml)</b>			
Gesamt	1000 [500-1000]	500 [500-563]	500 [500-500]
Präoperativ	250 [250-500]		
Intraoperativ	500 [500-1000]		
Postoperativ	500 [500-1000]	500 [500-500]	500 [500-500]
Nicht-operativ	1000 [500-1000]	500 [500-875]	500 [500-1500]
<b>Infusionsmenge (ml/kgKG)</b>			
Gesamt	11,1 [6,7-17,5]	7,4 [5,9-10,0]	6,9 [5,3-10,0]
Präoperativ	3,7 [2,8-11,5]		
Intraoperativ	10,0 [6,3-13,0]		
Postoperativ	9,6 [6,5-16,3]	7,8 [6,0-10,0]	7,5 [5,9-10,0]
Nicht-operativ	12,4 [7,1-16,1]	6,4 [6,0-9,4]	6,3 [4,2-18,8]
<b>Infusionsdauer (min)</b>			
Gesamt	60 [30-115]	60 [40-120]	60 [55-100]
Präoperativ	35 [23-120]		
Intraoperativ	45 [30-70]		
Postoperativ	60 [30-120]	60 [40-120]	60 [55-70]
Nicht-operativ	60 [40-120]	73 [31-120]	
<b>Inf.geschw. (ml/Std)</b>			
Gesamt	857 [500-1268]	500 [250-750]	500 [402-500]
Präoperativ	500 [353-750]		
Intraoperativ	1000 [587-1500]		
Postoperativ	643 [500-1000]	500 [250-750]	500 [429-550]
Nicht-operativ	667 [500-1333]	500 [271-1000]	
<b>Inf.geschw. (ml/kgKG/Std)</b>			
Gesamt	11,8 [7,2-18,5]	6,3 [4,3-10,2]	6,4 [4,6-8,3]
Präoperativ	6,5 [4,7-8,8]		
Intraoperativ	12,6 [8,6-20,0]		
Postoperativ	10,2 [6,0-15,8]	6,0 [4,5-10,0]	7,5 [5,4-8,5]
Nicht-operativ	11,5 [7,2-18,2]	6,5 [3,0-13,5]	

Keine Darstellung von Ergebnissen beruhend auf weniger als 10 Einzelwerten (n<10)

Die subjektiven Eindrücke der Voluven<sup>®</sup>-Verabreichung und das Patienten-Outcome sind in den Abbildungen 1 bis 5 dargestellt. Bei einem Patienten (also bei 0,5% aller Patienten; zweiseitiges 95%iges Konfidenzintervall: 0,01% bis 2,8% - sowohl ITT als auch PP) wurde eine unerwünschte Arzneimittelwirkung beobachtet. Diese wurde als weder schwerwiegend noch unerwartet, der Zusammenhang mit Voluven<sup>®</sup> als möglich eingestuft. Die unerwünschte

Arzneimittelwirkung trat an Tag 1 während der intraoperativen Verabreichung von Voluven® auf. Die Symptome waren Quaddeln beidseits der Leiste mit Hautrötung. Die Reaktion ist nach Ring & Messmer [18] als anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktion des Schweregrades I zu klassifizieren. Nicht als unerwünschte Arzneimittelwirkungen einzustufende Probleme (z.B. Handhabungsprobleme oder Reklamationsfälle im Zusammenhang mit Voluven®) traten während der Anwendungsbeobachtung nicht auf.

Addendum zu Tabelle 2: Anzahl der verfügbaren Einzelwerte (n)

	<i>Tag 1</i>	<i>Tag 2</i>	<i>Tag 3</i>	<i>Tag 4</i>	<i>Tag 5</i>
<b>Infusionsmenge (ml)</b>					
Gesamt	198	66	31	7	2
Präoperativ	11	2	0	0	0
Intraoperativ	140	1	0	0	0
Postoperativ	44	47	20	5	1
Nicht-operativ	38	16	11	2	1
<b>Infusionsmenge (ml/kgKG)</b>					
Gesamt	190	64	30	7	2
Präoperativ	10	2	0	0	0
Intraoperativ	137	0	0	0	0
Postoperativ	44	47	20	5	1
Nicht-operativ	34	14	10	2	1
<b>Infusionsdauer (min)</b>					
Gesamt	185	55	25	6	2
Präoperativ	11	1	0	0	0
Intraoperativ	128	0	0	0	0
Postoperativ	43	42	17	4	1
Nicht-operativ	37	12	8	2	1
<b>Inf.geschw. (ml/Std)</b>					
Gesamt	185	55	25	6	2
Präoperativ	11	1	0	0	0
Intraoperativ	128	0	0	0	0
Postoperativ	43	42	17	4	1
Nicht-operativ	37	12	8	2	1
<b>Inf.geschw. (ml/kgKG/Std)</b>					
Gesamt	177	53	24	6	2
Präoperativ	10	1	0	0	0
Intraoperativ	125	1	0	0	0
Postoperativ	43	42	17	4	1
Nicht-operativ	33	10	7	2	1

Abbildung 1:

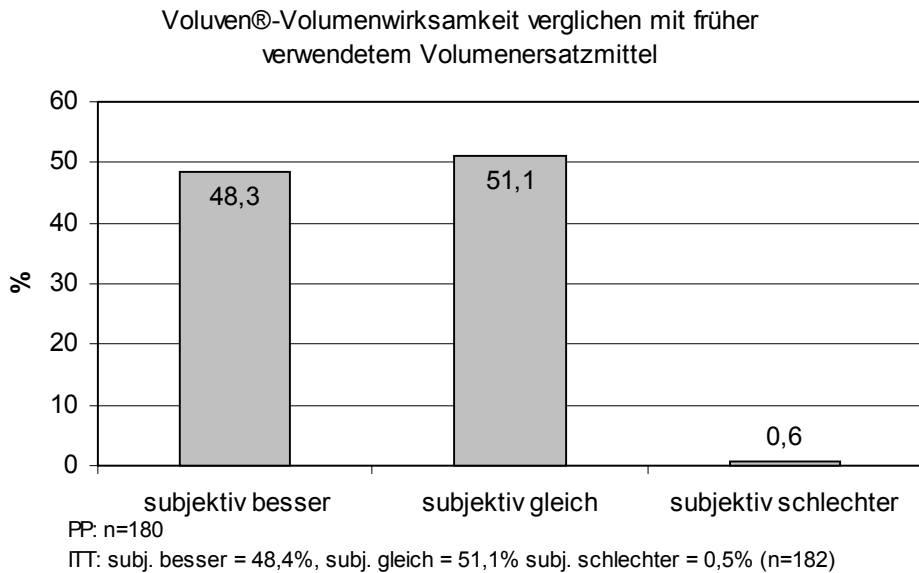


Abbildung 2:

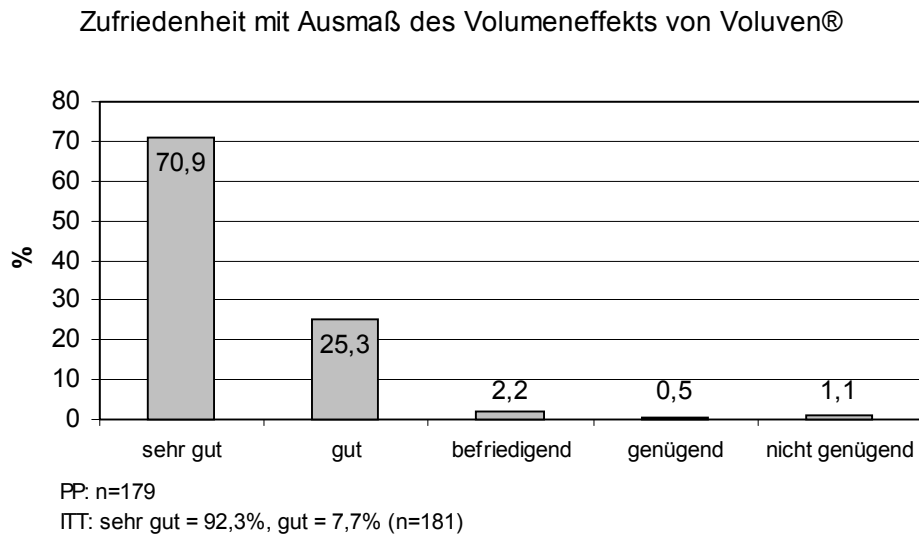
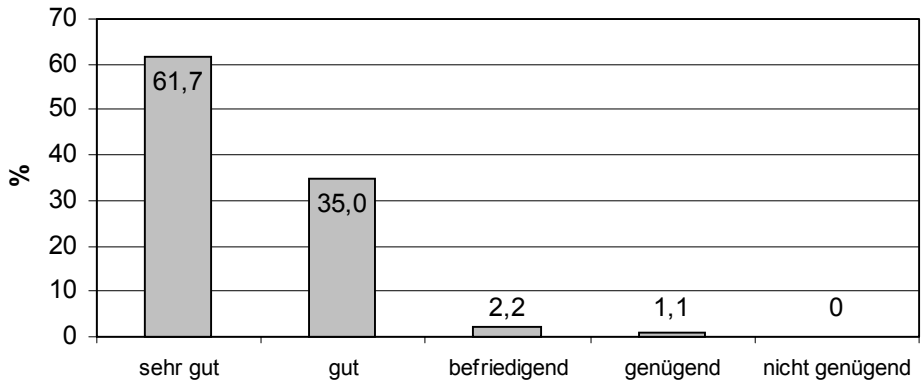


Abbildung 3:

Zufriedenheit mit Dauer des Volumeneffekts von Voluven®

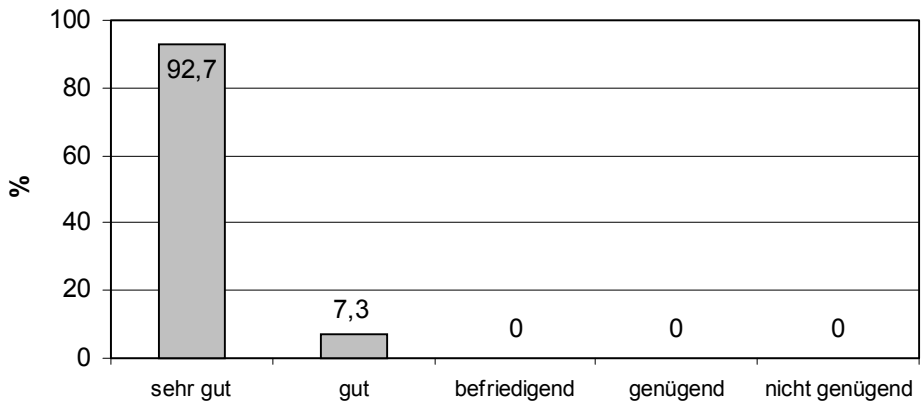


PP: n=179

ITT: sehr gut = 92,3%, gut = 7,7% (n=181)

Abbildung 4:

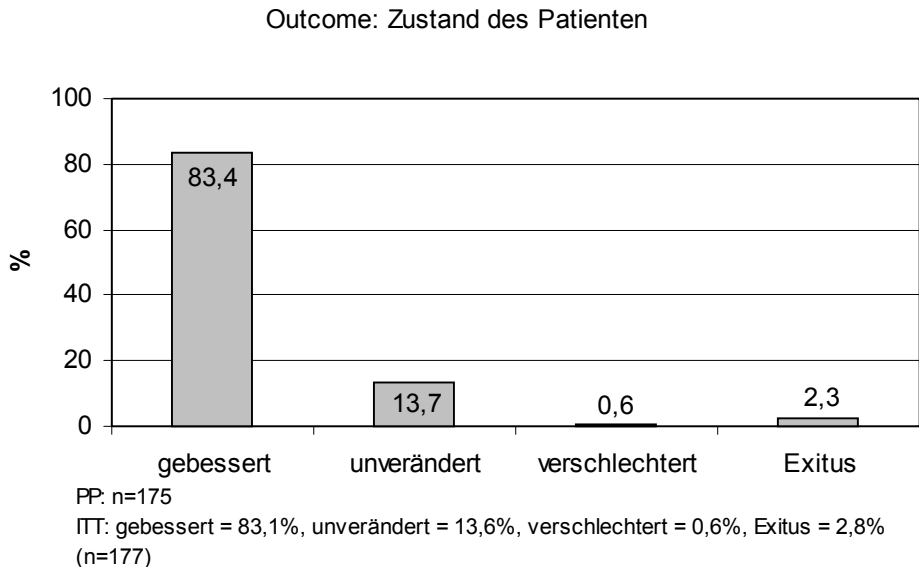
Zufriedenheit mit Verträglichkeit des Volumeneffekts von Voluven®



PP: n=179

ITT: sehr gut = 92,3%, gut = 7,7% (n=181)

Abbildung 5:



## Kommentar

Die innerhalb der Anwendungsbeobachtung erhobenen Befunde weisen einen hohen Grad an Vollständigkeit auf und sind insgesamt als plausibel zu beurteilen. Dies spricht für eine gute Datenqualität und sichert somit die Relevanz der aus den wesentlichen Ergebnissen ableitbaren Aussagen.

Aus einer Gesamtbewertung der Dosierungsangaben geht hervor, dass die Infusionsmengen von Voluven<sup>®</sup> am häufigsten zwischen 500 und 1000 ml pro Tag betragen. Diese Gepflogenheiten weichen ebenso wenig von den bisher bekannten Anwendungsmodalitäten ab wie die festgestellten tendenziell höheren Dosierungen im intensivmedizinischen Bereich bzw. niedrigeren Dosierungen bei präoperativer Verabreichung. Die gebräuchlichsten Infusionsgeschwindigkeiten liegen für Voluven<sup>®</sup> im Bereich von 500 bis 1000 ml pro Stunde, wobei die intraoperativ im Vergleich zu sämtlichen anderen Anwendungssituationen raschere Infusion die spezielle klinische Situation widerspiegelt. Die gezielte zusätzliche Verabreichung von Flüssigkeit (in zumindest 75% aller Fälle mindestens das Doppelte der infundierten Voluven<sup>®</sup>-Menge) bedeutet ein Indiz für die korrekte Handhabung von Voluven<sup>®</sup>. Es erscheint logisch, dass auch eine Verknüpfung zwischen dem korrekten und

disziplinierten Einsatz von Voluven<sup>®</sup>, dem damit verbundenen soliden Grundverständnis der Problematik von Kolloidinfusionen und der geäußerten hohen Zufriedenheit mit der Wirksamkeit und Sicherheit des besagten Volumenersatzmittels besteht.

In 2 Fällen wurde das Ausmaß des Volumeneffekts der Voluven<sup>®</sup>-Infusion als „nicht genügend“ eingestuft. Beide Male konnte der Blutdruck nicht im gewünschten Ausmaß angehoben werden, wobei es offen bleiben muss, ob in den spezifischen Situationen Volumenersatzmittel mit anderem pharmakologischen Profil (z.B. mit höherer initialer Volumenwirksamkeit oder längerer Volumenwirkdauer) effektiver gewesen wären.

Von den 208 Patienten, die Voluven<sup>®</sup> im Rahmen der Anwendungsbeobachtung erhielten, zeigt einer eine leichte Unverträglichkeitsreaktion, die in möglichem Zusammenhang mit dem besagten Präparat stand. Klammert man die Diskussion des Begriffs „möglich“ aus und postuliert einen gesicherten Kausalzusammenhang zwischen Voluven<sup>®</sup> und der Unverträglichkeitsreaktion, so ergibt sich dennoch eine gute Übereinstimmung mit dem aus Studien bekannten Sicherheitsprofil von HES. Die von Laxenaire und Mitarbeitern mitgeteilte Inzidenz an HES-induzierten Unverträglichkeitsreaktionen von 0,06% [19] wird durch das in der Anwendungsbeobachtung ermittelte Konfidenzintervall („wahre“ Inzidenz von Voluven<sup>®</sup>-induzierten Unverträglichkeitsreaktionen: mit 95%iger Wahrscheinlichkeit zwischen 0,01% und 2,8%) problemlos miteinbezogen. Die insgesamt 4 berichteten Todesfälle wurden in keinerlei Zusammenhang mit der Voluven<sup>®</sup>-Therapie gebracht, auch sonst ergaben sich keine Ansatzpunkte für Beanstandungen des besagten Präparats.

Insgesamt sollte die vorliegende Anwendungsbeobachtung in der Lage gewesen sein, wichtige Erkenntnisse zur Routineanwendung von Voluven<sup>®</sup> als Volumenersatzmittel zu liefern, und dessen propagierte hohe Sicherheit und gute Verträglichkeit zu bestätigen.

### **Anhang: An der Beobachtungsstudie beteiligte Zentren**

- A.ö. Bezirkskrankenhaus Hall, Anästhesiologie u. Intensivmedizin (OA Dr. Erich Toni)
- A.ö. Bezirkskrankenhaus Kufstein, Abteilung f. Anaesthesiologie, Allg. Intensiv (Prim.Dr. Wilhelm Furtwängler)
- A.ö. Bezirkskrankenhaus Kufstein, Abteilung f. Anästhesiologie, Allg. Intensiv (Dr. Adolf Schinnerl)
- A.ö. Krankenhaus d. Barmherzigen Schwestern Ried, Institut f. Anästhesiologie u. Reanimation (OA Dr. Helmut Lehner)

- A.ö. Krankenhaus der Statutarstadt Wiener Neustadt, Abteilung f. Anästhesiologie u. Intensivmedizin (Prim. Dr. Helmut Trimmel)
- A.ö. Krankenhaus Dornbirn, Anästhesiologie u. Intensivmedizin (OA Dr. Adolf Zoll)
- A.ö. Krankenhaus Hainburg, Institut f. Anästhesiologie (OA Dr. Werner Preis)
- A.ö. Landeskrankenhaus Bruck a.d. Mur, Institut f. Anästhesiologie (Prim.Dr. Karl Fredrik W. Ahlsson)
- A.ö. Landeskrankenhaus Leoben, Department f. Gastroenterologie u. Hepatologie (OA Dr. Heinrich Leskowschek)
- Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien, Univ.-Klinik f. Anästhesie u. Allg. Intensivmedizin (Ao.Univ.Prof.Dr. Heinz Steltzer)
- Kaiser-Franz-Josef-Spital der Stadt Wien, Abteilung f. Anästhesiologie (Dr. Michael Nanut)
- Krankenanstalt d. Stadt Wien Rudolfstiftung, Institut f. Anästhesiologie u. operative Intensivmedizin (OA Dr. Gunther G. Edelmann)
- Krankenanstaltenverband-Standort Stockerau, Institut f. Anästhesiologie (Prim.Dr. Bozidar Skvarc)
- Krankenhaus d. Barmherzigen Brüder Graz, Anästhesiologie (Prim.Univ.Doiz.Dr. Günther Weber)
- Landeskrankenhaus Bregenz, Anästhesiologie u. Blutbank (OA Dr. Ingrid Maria Haderer-Matt)
- Landeskrankenhaus Graz West, Abteilung f. Anästhesiologie u. Intensivmedizin (Prim. Dr. Heribert Walch)
- Landeskrankenhaus Weiz, Interne Abteilung (Prim.Dr. Gerhard Zischka)
- Landeskrankenhaus Weiz, Anästhesie (OA Dr. Robert Schmid)
- Privatklinik Döbling, Wien, Anästhesie (OA Dr. Walter Länger)
- Schwerpunktkrankenhaus Mistelbach, Abteilung f. Anästhesiologie u. Intensivmedizin (Prim.Dr. Friedrich Marian)
- Sozialmedizinisches Zentrum Baumgartner Höhe Otto-Wagner-Spital mit Pflegezentrum, Wien, Anästhesiologischer Dienst (OA MR Dr. Lothar Baumgartner)
- Sozialmedizinisches Zentrum Baumgartner Höhe Otto-Wagner-Spital mit Pflegezentrum, Wien, Interne Abteilung (OA Dr. Werner Heindl)
- Sozialmedizinisches Zentrum Floridsdorf - Krankenhaus und Geriatriezentrum, Wien, Abteilung f. Anästhesie u. Intensivmedizin (OA Dr. Andreas Lerche)
- Spitalsverbund Landeskrankenhaus Judenburg-Knittelfeld, Standort Judenburg, Abteilung f. Anästhesiologie u. Intensivmedizin (Prim.Dr. Karl Noe)
- St. Johanns Spital / Landeskrankenhaus Salzburg, Landeslinik f. Anästhesiologie, perioperative Medizin u. allg. Intensivmedizin (Dr. Hermann Schaubmair)

## Literatur:

- 1) Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. Intensive Care Med 1999; 25: 258-268.

- 2) Nitsch E. Volumenersatz mit künstlichen Kolloiden. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998; 33: 255-260.
- 3) Förster H. Physikalisch-chemische und physiologische Bedeutung von Substitution und Molekulargewicht bei Hydroxyäthylstärke. In: Heilmann L, Ehrly AM. *Hämorrhologie und operative Medizin*. München: Münchner Wissenschaftliche Publikationen, 1988; 118-134.
- 4) Bepperling F, Opitz J, Waitzinger J, Pabst G, Müller M, Baron JF. HES 130/0.4, a new HES specification: Pharmacokinetics after multiple infusions of 10% solutions in healthy volunteers. *Crit Care* 1999; 3 (Suppl.): P154.
- 5) Bepperling F, Opitz J, Leuschner J. HES 130/0.4, a new HES specification: Tissue storage after multiple infusions in rats. *Crit Care* 1999; 3 (Suppl.): P153.
- 6) Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P. Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesth Analg* 2001; 92: 855-862.
- 7) Kasper SM, Strömich A, Kampe S, Radbruch L. Evaluation of a new hydroxyethyl starch solution (HES 130/0.4) in patients undergoing preoperative autologous blood donation. *J Clin Anesth* 2001; 13: 486-490.
- 8) Boldt J, Haisch G, Suttner S, Kumle B, Schellhaass A. Effects of a new modified, balanced hydroxyethyl starch preparation (Hextend) on measure of coagulation. *Br J Anaesth* 2002; 89: 722-728.
- 9) Entholzner E, Mielke L, Calatzis A, Feyh J, Hipp R, Hargasser SR. Coagulation effects of a recently developed hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) compared to hydroxyethyl starches with higher molecular weight. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1116-1121.
- 10) Franz A, Bräunlich P, Gamsjäger T, Felfernig M, Gustorff B, Kozek-Langenecker SA. The effects of hydroxyethyl starches of varying molecular weights on platelet function. *Anesth Analg* 2001; 92: 1402-1407.
- 11) Fries D, Innerhofer P, Klingler A, Berresheim U, Mittermayr M, Calatzis A, Schobersberger W. The effect of the combined administration of colloids and lactated Ringer's solution on the coagulation system: an in vitro study using thromboelastograph coagulation analysis (ROTEG). *Anesth Analg* 2002; 94: 1280-1287.



- 12) Huet RCG, Siemons AW, Baus D, van Rooyen-Butijn WT, Hagens JAM, van Oeveren W, Bepperling F. A novel hydroxyethyl starch (Voluven) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anesth* 2000; 47 (12): 1207-1215.
- 13) Konrad CJ, Markl TJ, Schuepfer GK, Schmeck J, Gerber HR. In vitro effects of different medium molecular hydroxyethyl starch solutions and lactated Ringer's solution on coagulation using SONOCLOT. *Anesth Analg* 2000; 90: 274-279.
- 14) Lang K, Boldt J, Suttner S, Haisch G. Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001; 93: 405-409.
- 15) Schroeder F, Standl TG, Nierhaus A, Burmeister MA, Schulte am Esch J. Tissue oxygenation during acute normovolemic hemodilution with a newly designed hydroxyethyl starch solution in volunteers. *Anesthesiology* 2000; 93 (3A): P203.
- 16) Dieterich HJ, Nohé B, Deschner N. Modulation von Phagozytose und Endothelfunktion. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998; 33: 270-274.
- 17) Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, Inthorn D, Schildberg FW, Menger MD. Hydroxyethyl starch (130 kD), but not crystalloid volume support, improves microcirculation during normotensive endotoxemia. *Anesthesiology* 2002; 97: 460-470.
- 18) Ring J, Meßmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; I: 466-469.
- 19) Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L et le Groupe Francais d'Etude de la Tolerance de Substituts Plasmatiques. Reactions anaphylactoides aux Substituts Colloidaux du Plasma: Incidence, Facteurs de Risque, Mecanismes. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13: 301-310.