

Eine Infusionslösung mit Risiken?

Hydroxyethylstärke ist eine Infusionslösung, die bei Mensch und Kleintier als lebensrettender Therapiebestandteil angewendet wird. Seit einigen Jahren gibt es beim Menschen Zweifel über die Sicherheit dieser Infusion. Auch in der Tiermedizin herrscht Unsicherheit. Eine von der Albert-Heim-Stiftung finanzierte Studie liefert interessante Resultate.

Dr. med. vet. Katja N. Adamik; Dr. med. vet. Nadine Stokar-Regenscheit, Vetsuisse Fakultät Bern

Hydroxyethylstärke (abgekürzt HES) ist eine intravenöse Infusionslösung, die seit den 70er-Jahren in der Humanmedizin speziell im Bereich der Notfall- und Intensivmedizin eingesetzt wird. Hergestellt aus Wachsmais- oder Kartoffelstärke, ist HES ein grossmolekularer Stoff, der wie ein Verdickungsmittel Plasmawasser an sich bindet und länger im Blutkreislauf bleibt als die herkömmlichen wässrigen Infusionslösungen (zum Beispiel Kochsalz-Lösung).

Schnelles Handeln nötig

Auch in der Kleintiermedizin wird HES routinemässig zur Gewährleistung eines stabilen Kreislaufzustandes während einer Narkose, zur Therapie des Kreislaufschocks (nach schweren Blutungen oder Flüssigkeitsverlusten) und bei Proteinmangelzuständen eingesetzt. In diesen Situationen muss der Tierarzt schnell handeln, denn hat der Kreislauf nicht mehr genug Blutvolumen, respektive sinkt der Blutdruck stark ab, kann der Körper die Organe nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgen, und der Patient stirbt in wenigen Stunden. Die klassischen wässrigen Infusionslösungen bleiben nur für kurze Zeit (30 bis 45 Minuten) im Blutkreislauf, bevor etwa 75 Prozent der verabreichten Menge durch die Venenwand gelangen und sich im Gewebe verteilen. Um das Kreislaufsystem anhaltend zu stabilisieren, muss darum erneut eine Infusion gegeben werden, was schliesslich zu peripheren und Organödem führt und zu Organfunktionsstörungen.

Länger im Blutkreislauf

Hydroxyethylstärke hingegen verbleibt einige Stunden im Blutkreislauf, was den grossen Vorteil von HES darstellt und der

Grund für seine jahrzehntelange Verwendung und Favorisierung ist. Laut einer aktuellen, internationalen Umfrage wird HES von einem Drittel der Tierärzte regelmässig bei Kreislaufschock verwendet.

Einsatz kontrovers diskutiert

In der Humanmedizin wird der Einsatz von HES seit einigen Jahren kontrovers diskutiert. Wie bei vielen Medikamenten sind dosisabhängige Nebenwirkungen bekannt, wie Juckreiz, Blutgerinnungsstörungen, Speicherung von HES-Molekülen in Körperzellen, Beeinträchtigung der Nierenfunktion und Nierenversagen. Einige Humanspitäler verwenden HES seit Jahren

nicht mehr, wohingegen «HES-Anhänger» weiterhin mit dieser Infusion arbeiten. Aufgrund neuerer Studien zum Nutzen-Risiko-Verhältnis empfahl der Arzneimittelsicherheitsausschuss der Europäischen Arzneimittel-Agentur Ende 2013, HES beim Menschen bei bestimmten Erkrankungen nicht mehr anzuwenden (etwa bei Patienten mit einer Sepsis, Verbrennungen, oder bei kritisch kranken Patienten). Zudem sollte HES nicht länger als 24 Stunden angewandt, und die Nierenfunktion für mindestens 90 Tage überwacht werden. In der Tiermedizin existieren keine Anwendungsbeschränkungen und keine offiziellen Richtlinien zum Umgang mit HES.

Schädlich für den Hund?

Auch wenn gerne Studienergebnisse und Therapieansätze aus der Humanmedizin in die Tiermedizin übertragen werden, muss davon ausgegangen werden, dass Hund und Mensch sich in vielen Bereichen unterscheiden. Die Nebenwirkungen von HES beim Mensch sind in Typ und Ausmass nicht automatisch identisch. So geschieht der Abbau von HES-Molekülen beim Hund bedeutend schneller als beim Mensch. Ein weiterer wichtiger Unterschied ist, dass in der Tiermedizin in der Regel viel geringere Gesamtdosen verabreicht werden. Mittlerweile gibt es viele Untersuchungen, die die Nebenwirkungen von HES speziell beim Hund untersucht haben. Kürzlich wurden in Studien Effekte auf die Blutgerinnung nach HES-Verabreichung im Reagenzglasversuch (in-vitro) und im gesunden Hund (in-vivo) untersucht und eine dosisabhängige, milde und kurzlebige Beeinträchtigung der Blutgerinnung nachgewiesen. Weiter haben drei Studien retrospektiv den nierenschädigenden Effekt von HES bei schwerkranken Hunden untersucht. Dabei wurden Nierenwerte von Hunden, die HES bekamen, mit jenen verglichen, die kein HES bekamen. Eine der Studien fand einen Zusammenhang zwischen HES und Nierenwerten (die Hunde, die HES bekamen, wiesen schlechtere Werte auf). Zwei Studien fanden jedoch keinen Zusammenhang.

Noch gibt es zu wenig Daten

Die Tatsache, dass es retrospektive Studien sind, macht die Bewertung schwierig, da die Patienten, die HES benötigten, kritischer waren und deshalb ein höheres Risiko hatten, eine Nierenschädigung zu erleiden. Eine aktuelle prospektive Studie verglich den Effekt zwischen einer klassischen wässrigen Infusionslösung, Hundeplasma, HES und Gelatine und fand keinen negativen Effekt von HES auf Nierenbiomarker oder Nierengewebe, verglichen zu den anderen Infusionen. Es liegen in Bezug auf Blutgerinnung und Nierenschädigung momentan noch zu wenig Daten vor, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis von HES beim Hund eindeutig einschätzen zu können. Von verschiedenen Autoren wird HES aber als sicher für den Hund eingestuft.

Vorhandene Alternativen?

Prinzipiell ist Hundeplasma eine gute Alternative zu HES. Hund-zu-Hund-Plasmatransfusionen sind in der Regel gut verträglich.



Die von der Albert-Heim-Stiftung unterstützte Studie ergab, dass beim Hund Hydroxyethylstärke,

verwendet in Infusionen, nicht zwingend die Nierenwerte beeinträchtigt.

(Vetsuisse Fakultät Bern)

lich, und Plasma hat zudem weitere positive Eigenschaften, die HES nicht hat. Hundeplasma ist allerdings schwer zu beziehen, teurer als HES und deutlich kürzer haltbar. Eine weitere Alternative sind Albumin-Infusionen. Auch hier ist die Beschaffung für die Schweiz nicht möglich, denn hundspezifisches Albumin kann zurzeit nur in den USA bezogen werden. Für die Mehrheit der Tierärzte gibt es demnach keine adäquate Alternative zu HES-Produkten.

Speicherung im Gewebe

Eine weitere wichtige Nebenwirkung von HES ist die Speicherung der HES-Moleküle in den Zellen diverser Gewebe. Es ist wichtig zu wissen, dass HES über verschiedene Wege im Körper abgebaut wird. Einerseits findet der Abbau im Blut mittels des Enzyms α -Amylase statt. Die Ausscheidung der verkleinerten HES-Moleküle erfolgt dann über die Nieren im Urin. Ein weiterer Mechanismus ist die Aufnahme in Immunzellen und andere Körperzellen. Dies ist aber eine Sackgasse, denn dort kommt es zu einer Speicherung mit Vakuolisierung (Blasenbildung) in der Zelle, und HES kann kaum noch weiter abgebaut, geschweige denn ausgeschieden werden. Da HES-Überreste onkotisch aktiv sind, das heisst Wasser mit sich in die Zelle hineinziehen, kann die Zelle platzen, was zu Zellschäden (Nekrose) in den Organen führt. Ausserdem werden Zellorganellen durch die grosse Menge an HES-Vakuolen in den Zellen verdrängt, wodurch die Zellfunktionen nachlassen und die Organfunktion ebenfalls beeinträchtigt wird. Hydroxyethylstärke-Moleküle wurden bei Mensch und Tier in sehr vielen Geweben

nachgewiesen, insbesondere in der Niere. Die Aufnahme in die Zelle kann bereits 30 Minuten nach der Infusion erfolgen. Einige HES-Ablagerungen waren noch bis zu zehn Jahre in der Niere nachweisbar. Beim Menschen konnte zudem ein Zusammenhang zwischen HES-Ablagerungen und einem erhöhten Risiko für Nierenversagen festgestellt werden. Beim Hund gibt es zwei Studien, die nach intravenöser HES-Gabe dessen Gewebespeicherung festgestellt haben. Allerdings wurden dort absichtlich extrem hohe Dosen verabreicht. Ferner gilt der verwendete HES-Typ als veraltet.

Was war das Ziel der Studie?

Das Ziel unserer Studie war es daher, zu untersuchen, ob auch HES-Moleküle der neueren, moderneren HES-Infusionen, die aktuell für Hunde verwendet werden, in der Niere abgelagert werden und ob es einen Zusammenhang zwischen etwaigen Ablagerungen und einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion gibt. Dazu wurden Nierengewebeproben von verstorbenen Hunden untersucht, die zuvor aufgrund ihrer Erkrankung HES bekommen haben. Diese Proben wurden histologisch (feingeweblich unter dem Mikroskop) untersucht und der Grad der Vakuolisierung der Zellen und zelluläre Nierenschäden ausgewertet. Da aber mit den Standardfärbetechniken nicht sicher bewiesen werden kann, dass es sich bei der Vakuolisierung der Nierenzellen um eine HES-bedingte Läsion handelt, wurde zusätzlich bei allen Nierenproben eine Immunhistochemie mit spezifischen, gegen das moderne HES gerichteten Antikörpern durchgeführt. Diese HES-Antikörper binden sich an das einge-



Histologische Untersuchung der Proben unter dem Mikroskop.

(Vetsuisse Fakultät Bern)



Noch gibt es für den Einsatz von Hydroxyethylstärke in der Tiermedizin keine adäquaten Alternativen. Wünschenswert wären offizielle Richtlinien. (zvfg)

lagerte HES in den Vakuolen der Nierenzellen und werden mit einer Farbreaktion angefärbt, sodass das HES eindeutig unter dem Mikroskop sichtbar wird. Dank der grosszügigen finanziellen Unterstützung der Albert-Heim-Stiftung konnten die aufwendigen Antikörper- und Färbetechniken realisiert werden. Die Läsionen wurden in 4 Schweregrade eingeteilt: Grad 0 bedeutet keine HES-Ablagerung, Grad 1 eine leichte, Grad 2 eine mittelgradige und Grad 3 eine hochgradige HES-Ablagerung.

Nierenzellen sind anfälliger

Zur besseren Sichtbarkeit der Vakuolen in den Nierenzellen wurde von ausgewählten Fällen eine elektronenmikroskopische Untersuchung durchgeführt. Hiermit konnten die Vakuolen vor allem im Zytoplasma (Innenraum der Zelle) in distalen Tubulusepithelzellen bestätigt werden. Die distalen Tubulusepithelzellen sind spezielle Nierenzellen mit wichtiger Funktion in der Urinproduktion und dem Wasserhaushalt. Aufgrund ihrer Funktion gehen wir davon aus, dass diese Zellen deshalb anfälliger sind für die onkotische Aktivität von HES.

Insgesamt konnten von 20 verstorbenen Hunden Proben genommen werden. Von diesen 20 Hunden erhielten 10 HES zur Behandlung eines Kreislaufschocks (Kurzzeit-Infusion) und 10 aufgrund eines starken Proteinmangels im Blut (Langzeit-Infusion). Vier von 20 Hunden hatte keine HES-Ablagerung, sieben hatten leichte, weitere sieben mittelgradige und zwei hochgradige HES-Ablagerung in den Nierenzellen. Beide Hunde mit Grad-3-Einlagerungen hatten erhöhte Nierenwerte, wobei diese bei einem der beiden bereits vor der HES-Gabe erhöht waren. Zwei Hunde mit Grad-2-Einlagerungen hatten erhöhte Nierenwerte; auch hier waren die Werte bei einem Hund bereits vor der HES-Gabe erhöht. Vier der sieben Hunde mit Grad-1-Einlagerungen hatten erhöhte Nierenwerte, aber drei von diesen bereits vor der HES-Gabe. Von den vier Hunden ohne HES-Ablagerungen hatte ein Hund bereits vor HES-Gabe erhöhte Nierenwerte, die sich nach der HES-Gabe nicht verschlechterten. Zusammengefasst zeigten drei von zwanzig Hunden einen Anstieg der Nierenwerte sowie HES-Einlagerungen nach HES-

Gabe. Alle drei Hunde waren allerdings schwer erkrankt und es ist von einem Multiorganversagen auszugehen. Es ist daher möglich, dass eine Erhöhung der Nierenwerte die Folge der Grunderkrankung war und nicht der HES-Gabe. Bei keinem der untersuchten Hunde ist die Todesursache auf ein alleiniges, akutes Nierenversagen zurückzuführen.

Zentral: Die eigentliche Erkrankung

Alle untersuchten Hunde hatten bis zu ihrem Tod HES bekommen. Die histologische Auswertung der Nierenläsionen ist deshalb auf akute Nierenläsionen und Vakuolisierung der Nierenzellen beschränkt. Es bleibt also unklar, ob nach einer gewissen Ausscheidungsperiode die Menge der HES-Vakuolen zurückgegangen wäre und ob diese Vakuolisierung in der Niere somit reversibel ist. Interessant war, dass in der untersuchten Population die Dauer der HES-Gabe keinen Einfluss auf den Grad der HES-Speicherung hatte. So hatten nach Kurzzeit-Infusion zwei von zehn Hunden eine Speicherung Grad 0, vier eine von Grad 1, drei eine von Grad 2 und einer von

Grad 3. Nach der Langzeit-Infusion hatten drei von zehn Hunden eine Speicherung Grad 0, drei von Grad 1, vier von Grad 2 und einer von Grad 3. Wir gehen deshalb davon aus, dass weitere Faktoren und vor allem die vorbestehende Grundkrankheit eine viel wichtigere Rolle bei der HES-Ablagerung in der Niere spielt als die HES-Infusionsdauer und -Dosis alleine. Es hat sich jedoch keine spezifische Erkrankung als prädisponierend für eine erhöhte HES-Ablagerung in der Niere beim Hund herauskristallisiert.

Fazit der Untersuchung

Das Fazit unserer Studie ist, (1) dass es beim Hund bereits nach Kurzzeit-Infusion zu einer HES-Speicherung unterschiedlichen Ausmasses kommen kann und (2), dass es aber keinen Zusammenhang mit den klinischen Nierenwerten gibt sowie (3), dass nach HES-Infusion beim Hund keine Hinweise auf eine histologische, akute Niereninsuffizienz gefunden werden konnte, und (4) mit den beim Hund verabreichten Dosen keine Hinweise auf eine massive osmotische Nephrose besteht, wie das beim Menschen beschrieben wird. Solange es keine gleichermassen wirksame und leicht verfügbare Alternative zu HES gibt, kann diese Infusion weiterhin beim Hund angewendet werden. Wichtig ist, die Dosis und Dauer der Verabreichung trotzdem so gering als möglich zu halten. Es wäre wünschenswert, dass offizielle Richtlinien entwickelt werden, um einen sicheren Umgang mit dieser Infusion zu ermöglichen.

Literatur/Quellen: Die umfangreiche Literaturliste kann bei den Autorinnen angefordert werden (E-Mail: katja.adamik@vetsuisse.unibe.ch)



Die Albert-Heim-Stiftung unterstützt die wissenschaftliche Forschung auf dem Gebiet der Kynologie. Sie leistet damit einen wesentlichen Beitrag zur Erhaltung und Förderung gesunder Rassehunde. Die Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Kynologischen Gesellschaft (SKG) und den Universitäten ermöglicht immer wieder die Erarbeitung von wichtigem Grundwissen für Züchterinnen und Züchter. Dazu trägt auch die kynologische Sammlung mit unter anderem über 2500 Hundeschädeln, Fellen und Skeletten bei. Informationen im Internet unter www.albert-heim-stiftung.ch.