

Anne Kathrin Fröhlich
Dr. med.

Effektivität der hyperosmolaren Infusionstherapie (HyperHAES®) in der präklinischen Behandlung des traumatisch-hämorrhagischen Schocks bei Unfallpatienten

Fach/Einrichtung: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. P. A. Grützner

In Deutschland stellen Unfälle die häufigste Todesursache junger Erwachsener dar. Jährlich erleiden ca. 35.000 Menschen ein Polytrauma. Die Therapie polytraumatisierter Patienten ist komplex. Die Infusionstherapie stellt eine wichtige Grundlage in der Versorgung schwer verletzter Patienten im Schockzustand dar. Im letzten Jahrzehnt stellte sich auf Grund zunehmend effizienter Rettungssysteme die Frage, wie die präklinische Infusionstherapie gestaltet werden sollte.

Die pathophysiologischen Veränderungen im Polytrauma werden durch eine Kombination multipler Einzelverletzungen verursacht. Im Rahmen der Polytraumatisierung tritt meist ein traumatisch-hämorrhagischer Schock als Resultat massiver Gewalteinwirkung auf. Der traumatisch-hämorrhagische Schock ist gekennzeichnet durch die Kombination aus einer akuten Blutung und einer Mediatorenfreisetzung aufgrund der ursächlichen Gewebeschädigung. Je nach Schweregrad des Schocks kommt es zu dysfunktionalen und überschießenden Entzündungsvorgängen. Diese können zu schwerwiegenden Spätkomplikationen bis hin zum Multiorganversagen führen.

Im traumatisch-hämorrhagischen Schock treten schockspezifische Störungen der Makro- und Mikrozirkulation ein. Diese werden durch eine Kreislaufzentralisation verursacht. Durch eine Schock induzierte neuroendokrine Stressantwort wird die Perfusion im Bereich der Endstrombahnen reduziert. Die zelluläre Homöostase gerät aus dem Gleichgewicht. Zelluläre Elektrolytveränderungen und eine lokale Azidose verursachen eine ödematöse Schwellung des Gefäßendothels. Diese vermindert die Perfusion zusätzlich. Es beginnt ein Circulus vitiosus auf dem Niveau der Mikrozirkulation. Durch die Gewebhypoxie entstehen freie Radikale. Sie verursachen oxidative Schäden an Gewebezellen und setzen Entzündungsmediatoren frei. Die toxischen Zerfallsprodukte können den Organismus in der Reperusionsphase überschwemmen und systemische Schäden hervorrufen. Beispiele für posttraumatische, systemische Schäden sind: disseminierte intravasale Koagulopathie, systemische Entzündungssyndrome, Organ- und Multiorganversagen.

Die pathophysiologischen Vorgänge im traumatisch-hämorrhagischen Schock verdeutlichen die Notwendigkeit einer effizienten Wiederherstellung der Makro- und Mikrozirkulation. Hyperosmolare Infusionslösungen kombinieren die positiven Volumeneigenschaften onkotisch wirksamer Kolloide mit der hyperosmolaren Wirkung einer hypertonen Kochsalzlösung. Hyperosmolare Lösungen stabilisieren die Makrohämodynamik. Sie bewirken eine Wiederherstellung der Mikrozirkulation im Sinne einer Microcirculatory resuscitation. Hyperosmolare Infusionslösungen können die Spätfolgen der Schock induzierten neuroendokrinen Stressantwort positiv beeinflussen. Experimentelle Studien konnten hyperosmolaren Lösungen darüber hinaus anti-inflammatorische Eigenschaften nachweisen.

Bereits kleine Mengen hyperosmolarer Lösungen können das hämodynamische Profil stabilisieren. Das Konzept wird daher als „small volume resuscitation“ bezeichnet.

Unsere Studie untersuchte die Effektivität der hyperosmolaren Infusionstherapie (HyperHAES®) in der präklinischen Behandlung des traumatisch-hämorrhagischen Schocks bei Unfallpatienten. Die prospektive, kontrollierte, randomisierte und doppelt-verblindete Arbeit prüfte, ob die hyperosmolare Infusionstherapie (HyperHAES®) der herkömmlichen

Volumentherapie (am Beispiel der Kontrolllösung NaCl) überlegen ist. Von Februar 2006 bis Dezember 2007 wurden 118 polytraumatisierte Patienten aus vier Studienstandorten (Berufsgenossenschaftliche Klinik Ludwigshafen, Universitätsklinikum Carl Gustav Carum der Technischen Universität Dresden, Medizinische Hochschule Hannover und Universitätsklinik der Georg-August-Universität Göttingen) eingeschlossen. Die Patienten bekamen am Unfallort 250 ml einer Studienlösung verabreicht. Es folgte eine konventionelle Volumentherapie nach Expertise des behandelnden Notfallteams. Die Datenerfassung erfolgte über den Traumaregister Erhebungsbogen der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie. Die Patientendaten wurden über das DGU Traumaregister ausgewertet. Wir verglichen epidemiologische Parameter, Verletzungsprofil, Verletzungsschwere und laborchemische Parameter. Die Studienziele unserer Arbeit waren: Sterblichkeit und Überlebenswahrscheinlichkeit, Ventilator-free Days, Spätkomplikationen, sowie das neurologisch-funktionelle Ausheilungsergebnis. Im Rahmen der Datenauswertung erfolgte die Bildung einer Subgruppe Schwerverletzter. Die Schwerverletzten wurden definiert über das Merkmal Verletzungsschwere $ISS \geq 16$. Dazu generierten wir ein Vergleichskollektiv aus Patientendaten des DGU Traumaregisters.

Unsere Studie erbrachte folgende Ergebnisse: Die Studiengruppen unterschieden sich in ihren epidemiologischen Daten nicht signifikant. Die Patienten unter hyperosmolarer Infusionstherapie waren signifikant schwerer verletzt als die Kontrollgruppe. Die prognostizierte Überlebenswahrscheinlichkeit laut RISC-Wert zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Die Bildung einer Subgruppe Schwerverletzter ($ISS \geq 16$) konnte den signifikanten Unterschied in der Verletzungsschwere relativieren. Die Subgruppenuntersuchung zeigte keine signifikanten Abweichungen in den untersuchten Studienparametern. Die Untersuchung des Gesamtkollektivs zeigte im klinischen Behandlungsabschnitt eine signifikant höhere Gesamtinfusionsmenge in der HyperHAES® Gruppe. Wir führten dieses Ergebnis auf die signifikant höhere Verletzungsschwere der HyperHAES® Patienten zurück. Die Volumenwirkdauer von HyperHAES® beträgt 0,5 - 1 Stunde. Es ist daher fraglich, welchen Einfluss die Studienlösung im klinischen Behandlungsabschnitt noch ausgeübt haben mag. Die Laborparameter ergaben keine Hinweise auf erhöhte Raten an Gerinnungsstörungen und Blutungskomplikationen. Vor diesem Hintergrund beurteilten wir den Einsatz der hyperosmolaren Infusionstherapie als sicher.

Die Auswertung der Outcomeparameter Ventilator-free Days, Multiorganversagen, Sepsis, Krankenhausliegedauer und ICU-free Days erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Sterblichkeit. Eine multivariate Analyse identifizierte die hyperosmolare Infusionstherapie als signifikant positiven Einflussfaktor auf die Sterblichkeit.

Die derzeitige Studienlage zur Wirksamkeit der hyperosmolaren Infusionstherapie zeigt heterogene Ergebnisse. Die unterschiedlichen Ergebnisse werden unter anderem durch Unterschiede im Studienaufbau verursacht. Unserem Wissensstand nach ist unsere Arbeit die erste klinische Studie im deutschsprachigen Raum, welche in prospektivem, randomisiertem, kontrolliertem und doppelt-verblindetem Studiendesign die Frage nach der Effektivität der hyperosmolaren Infusionstherapie zum Gegenstand hat. Weiterführende Studien mit höheren Fallzahlen und der Möglichkeit differenzierter Subgruppenbildung wären zur Verifizierung unserer Studienergebnisse wünschenswert.

Unsere Studie untersuchte die Effektivität der hyperosmolaren Infusionstherapie in der Behandlung schwerverletzter Patienten im traumatisch-hämorrhagischen Schock. Unsere Arbeit konnte keine Hinweise für klinische Komplikationen durch die verabreichte hyperosmolare Infusionstherapie vermerken. Unsere Studie identifizierte die hyperosmolare Infusionstherapie als einen signifikant positiven Einflussfaktor auf die Sterblichkeit. In Zusammenschau der von uns erhobenen Ergebnisse kann der präklinische Einsatz der

hyperosmolaren Infusionstherapie in der Behandlung des traumatisch-hämorrhagischen Schocks bei Unfallpatienten als praktikabel, sicher und effektiv bezeichnet werden. Der erfolgreiche Nachweis der Effektivität der hyperosmolaren Infusionstherapie in der Behandlung von Schwerverletzten stellt in Ausblick auf weiterführende Studien ein vielversprechendes Ergebnis dar.