
Volumenersatzlösungen (ATC-Code B05BB01, B05AA01, B05AA05-B05AA07)

Bericht über die Versorgungsrisiken mit Volumenersatzlösungen. Erstbeurteilung 2020/2021

AMP 03.08.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	3
2	Ausgangslage	3
3	Zielsetzung dieser Analyse	4
4	Vorgehen	4
5	Volumenersatzlösungen	4
5.1	Verwendung und Verbraucher	4
5.2	Kristalloide Infusionslösungen	5
5.2.1	Vollelektrolytlösungen	5
5.2.1.1	Versorgungslage	6
5.2.1.2	Analyse der Versorgungskette	7
5.2.1.3	Durchschnittliche Lagerreichweiten	7
5.2.1.4	Diskussion und Schlussfolgerungen	7
5.2.2	Natriumchloridlösungen des ATC-Codes B05BB01 Elektrolytlösungen	7
5.3	Kolloidale Infusionslösungen	8
5.3.1	Versorgungslage	10
5.3.2	Analyse der Versorgungskette	11
5.3.3	Durchschnittliche Lagerreichweiten	11
5.3.4	Diskussion und Schlussfolgerungen	11
6	Überblick	12

1 Zusammenfassung

Eine adäquate Volumen- und Flüssigkeitstherapie ist Teil sehr vieler anästhesiologischer, intensiv- und notfallmedizinischer Behandlungen. Patienten bedürfen einer intravasalen Volumentherapie «z.B. peri-operativ bzw. peri-interventionell, wenn Nüchternheit medizinisch indiziert ist, oder wenn die enterale Flüssigkeitsresorptionsrate die notwendige Substitutionsrate unterschreitet, z. B. im Schock, bei grossen Flüssigkeitsumsätzen im Rahmen grosser Operationen oder bei reduzierter enteraler Resorption als Folge von anhaltendem Erbrechen oder schweren Durchfällen.»¹

Bei den Volumenersatzlösungen ist zwischen kristalloiden und kolloidalen Lösungen zu unterscheiden. Kristalloide Lösungen verteilen sich sowohl im Intravasalraum wie auch im Interstitium und dienen dem Flüssigkeits- und Volumenersatz, wobei der Volumeneffekt und die intravasale Verweildauer geringer sind als bei den kolloidalen Lösungen. Die kolloidalen Lösungen hingegen beinhalten onkotisch wirksame Makromoleküle, verbleiben tendenziell länger und anteilmässig in grösseren Mengen im Intravasalraum und dienen v.a. dem Volumenersatz. Der Einsatz von Kolloiden wie HES- oder Gelatine-Lösungen ist aus medizinischer Sicht allerdings bereits seit einigen Jahren umstritten. Kolloide werden heute deshalb eher selten eingesetzt. Im Vergleich zu den künstlichen Kolloiden wie HES- und Gelatine-Lösungen ist der medizinische Stellenwert des Humanalbumins (natürliches Kolloid) höher einzustufen. Zwar wird auch das Humanalbumin deutlich weniger oft eingesetzt als die kristalloiden Lösungen, allerdings ist es gerade zum Volumenersatz bei schnellem, hohem Blut-/Plasma-Verlust sowie bei Hypoalbuminämie wichtig, dass Humanalbumin zur Verfügung steht. Innerhalb der Gruppe der kristalloiden Lösungen ist die Gabe von balancierten Vollelektrolytlösungen dem Einsatz von 0.9%iger NaCl-Lösung vorzuziehen, da es beim Einsatz von NaCl aufgrund des – im Vergleich zum menschlichen Plasma – erhöhten Chloridgehaltes und der fehlenden Bikarbonatvorstufen zu negativen Auswirkungen (hyperchlorämische Azidose) kommen kann.

Aufgrund der Resultate der vorliegenden Analyse wird empfohlen, die Elektrolytlösungen (ATC-Code B05BB01) sowie die Lösungen mit Albumin (ATC-Code B05AA01) einer Meldepflicht zu unterstellen.

2 Ausgangslage

«Ein intravasaler Volumenmangel ist charakterisiert durch hämodynamische Instabilität, bedingt durch eine kritische Abnahme des zirkulierenden Plasmavolumens mit Abnahme der kardialen Vorlast, konsekutiver Verminderung des Herzzeitvolumens (HZV) und Reduktion der Mikrozirkulation und Gewebsoxygenierung. Parallel besteht ebenso ein interstitielles Flüssigkeitsdefizit. Eine adäquate Flüssigkeits- und Volumentherapie stellt dabei einen sehr wichtigen Teil der Therapie des interstitiellen Flüssigkeits- und intravasalen Volumenmangels dar. Ziel der initialen Flüssigkeits- und Volumentherapie ist die Wiederherstellung der Normovolämie und ein ausreichendes, zirkulierendes Plasmavolumen, um damit einen ausreichenden venösen Rückstrom zum Herzen bzw. ein adäquates HZV sicherzustellen. Durch diese Flüssigkeits- und Volumentherapie sollen eine bessere Pumpleistung des Herzens, verbesserte Gewebsoxygenierung und Gewebepfusion und eine bessere Organfunktion insgesamt erreicht werden.»²

¹ S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Seite xi. Online unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020I_S3_Intravasale-Volumentherapie-Erwachsene_2020-10.pdf

² S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Seite 1. Online unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020I_S3_Intravasale-Volumentherapie-Erwachsene_2020-10.pdf

Verwendet werden zur Volumensubstitution kristalloide Infusionslösungen (insbesondere balancierte Vollelektrolytlösungen) sowie seltener auch kolloidale Lösungen. Vor allem im Bereich der kristalloiden Infusionslösungen kam es in der Vergangenheit bei verschiedenen Lieferanten wiederholt zu Versorgungsproblemen. Im Hinblick auf die kolloidalen Lösungen ist zu berücksichtigen, dass der Einsatz dieser Lösungen zum Volumenersatz im Laufe der letzten Jahre kritisch diskutiert wurde. Insbesondere die HES-Präparate sind in der EU wie auch in der Schweiz in der Zwischenzeit einem kontrollierten Zugang unterstellt und werden ausschliesslich an akkreditierte Krankenhäuser oder Fachpersonen abgegeben, die eine entsprechende Schulung absolviert haben.³

3 Zielsetzung dieser Analyse

Im Rahmen des Auftrags der wirtschaftlichen Landesversorgung, der Sicherstellung der Versorgung mit lebenswichtigen Gütern und Dienstleistungen, wird die Versorgung mit den Elektrolytlösungen (ATC-Code B05BB01) sowie mit den kolloidalen Lösungen (ATC-Code B05AA01, B05AA05, B05AA06, B05AA07) untersucht.

4 Vorgehen

Die Lösungen zur Volumensubstitution wurden anhand der folgenden Kriterien und der zur systematischen Analyse der Versorgungsrisiken entwickelten Risikomatrix (RM) untersucht:

- Marktanalyse anhand der Firmendaten⁴
- Medizinische Notwendigkeit (Beurteilung durch Experten)
- Substitutionsmöglichkeiten (Beurteilung durch Experten)
- Versorgungskette⁴

Als Experten für die medizinischen Fragen und die Beurteilung des Medical Need unterstützten uns die Schweizerische Fachgesellschaft für Intensivmedizin (SGI) sowie die Schweizerische Fachgesellschaft für Notfall- und Rettungsmedizin (SGNOR).

5 Volumenersatzlösungen

5.1 Verwendung und Verbraucher

Eine adäquate Volumen- und Flüssigkeitstherapie ist ein Grundpfeiler der stationären Behandlung und Teil sehr vieler anästhesiologischer, intensiv- und notfallmedizinischer Behandlungen. Patienten bedürfen einer intravasalen Volumentherapie «z.B. peri-operativ bzw. peri-interventionell, wenn Nüchternheit medizinisch indiziert ist, oder wenn die enterale Flüssigkeitsresorptionsrate die notwendige Substitutionsrate unterschreitet, z. B. im Schock, bei grossen Flüssigkeitsumsätzen im Rahmen grosser Operationen oder bei reduzierter enteraler Resorption als Folge von anhaltendem Erbrechen oder schweren Durchfällen.»⁵ Von den im Rahmen dieser Analyse befragten Fachgesellschaften wurde die Häufigkeit für die Schweiz auf > 50'000 Patienten pro Jahr (Schweizerische Fachgesellschaft für Intensivmedizin SGI) respektive auf 5'000-50'000 Patienten pro Jahr (Schweizerische Fachgesellschaft für Notfall- und Rettungsmedizin SGNOR) geschätzt. Für die vorliegende Analyse wurde davon ausgegangen, dass pro Jahr > 50'000 Patienten in der Schweiz auf eine Volumentherapie angewiesen sind.

³ Vgl. https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/health-professional-communication--hpc-/dhpc-hydroxyethylstaerke_hes-haltige_infusionsloesungen.html

⁴ Diese Daten basieren auf vertraulichen Firmendaten, die dem Amtsgeheimnis unterstehen.

⁵ S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Seite xi. Online unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020I_S3_Intravasale-Volumentherapie-Erwachsene_2020-10.pdf

Verwendet werden zum Flüssigkeits- und Volumenersatz heute in erster Linie kristalloide Infusionslösungen, wobei balancierte Vollelektrolytlösungen dem Einsatz von NaCl 0.9% vorzuziehen sind. Zum Einsatz kommen dabei insbesondere Beutel/Flaschen mit den Volumina 1000ml (Erwachsene), 500ml (Erwachsene und Kinder) und 250ml (Kinder). Ebenfalls zum Volumenersatz verwendet werden können kolloidale Infusionslösungen (Albumin oder auch künstliche Kolloide wie Gelatine oder Hydroxyethylstärke). Der Einsatz von Kolloiden wurde in den vergangenen Jahren allerdings vermehrt kritisch hinterfragt und der Einsatz bei den HES-haltigen Produkten stark eingeschränkt. Auch die Schweizerische Fachgesellschaft für Intensivmedizin (SGI) sowie die Schweizerische Fachgesellschaft für Notfall- und Rettungsmedizin (SGNOR) haben darauf hingewiesen, dass Kolloide umstritten seien und nicht mehr oft verwendet würden (detaillierte Informationen hierzu sind dem Kapitel zu den kolloidalen Infusionslösungen zu entnehmen).

Die auf dem Schweizer Markt ebenfalls erhältlichen Elektrolytlösungen mit Glukose (ATC-Code B05BB02) sind im Hinblick auf die Indikation Volumensubstitution gemäss medizinischer Einschätzung kaum von Bedeutung und wurden im Rahmen dieser Analyse deshalb nicht untersucht.

Blutprodukte wie Erythrozytenkonzentrate, Frischplasma oder Thrombozytenkonzentrate werden im Rahmen dieser Analyse ebenfalls nicht berücksichtigt.

5.2 Kristalloide Infusionslösungen

5.2.1 Vollelektrolytlösungen

Bei der Flüssigkeits- und Volumensubstitution häufig zum Einsatz kommen die sogenannt balancierten Vollelektrolytlösungen. Diese Lösungen enthalten Bicarbonatvorstufen wie Lactat und Acetat (je nach Produkt auch in Kombination mit Malat oder Glukonat), welche zur Aufrechterhaltung des pHs wichtig sind. Sie sind insbesondere deshalb zur Flüssigkeits- und Volumensubstitution geeignet, weil sie über eine ähnliche Elektrolytzusammensetzung und -konzentration wie das Blutplasma verfügen und der Anteil an Chlorid-Ionen durch den Zusatz von Anionen (Malat, Acetat, Lactat etc.) reduziert werden kann. Durch eine weitgehend physiologische Natrium- und Chloridkonzentration droht auch bei grösseren Infusionsmengen somit keine Gefahr durch eine hyperchlorämische Azidose. Darüber hinaus enthalten diese balancierten Vollelektrolytlösungen meist auch Calcium-, Magnesium- und/oder Kaliumionen.

Im Hinblick auf die Ringerlactat-Lösungen ist zu beachten, dass sie im Vergleich zu den Lösungen mit Acetat oder Malat gewisse Nachteile aufweisen. Ringerlactat-Lösungen sind im Vergleich zur Serumsmolarität hypoton, was insbesondere bei Patienten mit Hirnödemen berücksichtigt werden muss.⁶ Während Acetat und Malat in der Muskulatur metabolisiert werden, geschieht dies bei Laktat vornehmlich hepatisch, weshalb Ringerlactat-Lösungen nicht bei Leberinsuffizienz eingesetzt werden sollten, da dann die Gefahr einer Laktatazidose besteht. Darüber hinaus geht die Metabolisierung des Laktats mit einem erhöhten Sauerstoffverbrauch des Patienten (im Vergleich zur Metabolisierung des Acetats oder Malats) einher. Ein weiterer Nachteil besteht schliesslich auch darin, dass durch die Ringerlactat-Lösungen die Laktat-Diagnostik beeinträchtigt wird, was bei den Lösungen mit Acetat oder Malat nicht der Fall ist.⁷ Trotz dieser Nachteile wird das Ringerlactat in der gängigen Praxis weiterhin noch relativ oft verwendet. Darüber hinaus kommt ihm – unter Berücksichtigung der oben erwähnten Kontraindikationen – gerade auch im Falle eines Versorgungsengpasses im Bereich der Lösungen mit Acetat eine wichtige Rolle als mögliche Alternative zu.

⁶ Vgl. Peter H. Tonner, Lutz Hein (Hrsg.): Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin, 2011, S. 209.

⁷ Vgl. R. Rossaint, C. Werner, B. Zwissler (Hrsg.): Die Anästhesiologie, 2019, 4. Auflage, Band 1, S. 445.

Ebenfalls auf dem Markt erhältlich sind zudem Vollelektrolytlösungen ohne Zusätze an Acetat, Malat, Lactat etc. Die Ringerlösungen von B. Braun Medical und Bichsel enthalten beide Natrium-, Kalium-, Calcium- und Chloridionen; die Lösung von Bichsel enthält zusätzlich eine geringe Menge an Hydrogencarbonat. Beide Lösungen haben aber den Nachteil, dass sie im Gegensatz zu den Vollelektrolytlösungen mit Lactat und Acetat (je nach Produkt in Kombination mit Malat oder Gluconat) eine im Vergleich zum menschlichen Blutplasma deutlich erhöhte Konzentration an Chlorid-Ionen aufweisen und in der Praxis heute deshalb kaum zur Flüssigkeits- und Volumensubstitution eingesetzt werden.

Hinsichtlich der Volumina sind bei den Vollelektrolytlösungen des ATC-Code B05BB01 auf dem Schweizer Markt insbesondere Beutel/Flaschen mit den Volumina 1000ml, 500ml und 250ml erhältlich, da diese im Bereich des Flüssigkeits- und Volumenersatzes vor allem verwendet werden (1000ml: Erwachsene, 500ml: Erwachsene und Kinder, 250ml: Kinder). Lediglich ein Lieferant bietet des Weiteren auch Spezialgrößen (100ml und >1000ml) an, wobei allerdings davon auszugehen ist, dass diese eher selten zur Volumensubstitution verwendet werden. Für die folgenden Kapitel zu den Vollelektrolytlösungen wurde der Fokus deshalb auf die Volumina 1000ml, 500ml und 250ml gelegt und die Spezialgrößen nicht detailliert analysiert.

Im Vergleich zu den kolloidalen Lösungen ist zu bemerken, dass sich kristalloide Lösungen sowohl im Intravasalraum wie auch im Interstitium verteilen und dem Flüssigkeits- und Volumenersatz dienen. Der Volumeneffekt und die intravasale Verweildauer sind geringer als bei den kolloidalen Lösungen. Gerade bei sehr grossen Blut-/Plasmaverlusten müssen deshalb sehr grosse Infusionsmengen an Kristalloiden verabreicht werden, weshalb der zusätzliche Einsatz von Kolloiden in Fällen, in welchen eine akute Hypovolämie allein mit Kristalloiden nicht ausreichend therapiert werden kann, in Betracht gezogen werden kann.⁸

5.2.1.1 Versorgungslage

Folgende kristalloide Vollelektrolytlösungen des ATC-Code B05BB01 sind zum Zeitpunkt der Analyse (Juli-September 2020) auf dem Schweizer Markt erhältlich:

Tabelle 1: Kristalloide Vollelektrolytlösungen des ATC-Code B05BB01

ATC-Code	Produkt	Firma	Verstoffwechselbare Anionen
B05BB01	Ringer-Acetat	Bichsel	Acetat
B05BB01	Ringer-Acetat	Fresenius Kabi	Acetat
B05BB01	Ringer-Lactat	Bichsel	Lactat
B05BB01	Ringer-Lactat (nach Hartmann)	B. Braun	Lactat
B05BB01	Ringer-Lactat	Fresenius Kabi	Lactat
B05BB01	Ringer-Lactat Bioren	Sintetica	Lactat
B05BB01	Ringerfundin	B. Braun	Acetat und Malat
B05BB01	Plasma Lyte A	Baxter	Acetat und Gluconat
B05BB01	Ringerlösung	Bichsel	ohne Zusatz von verstoffwechselbaren Anionen wie Acetat, Lactat etc., enthält geringe Menge an Hydrogencarbonat

⁸ S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Seite 32. Online unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020I_S3_Intravasale-Volumentherapie-Erwachsene_2020-10.pdf. Insbesondere bei Intensivpatienten ist der Einsatz von HES-Präparaten allerdings kontraindiziert, weshalb die Leitlinien hier den Einsatz von Humanalbumin oder Gelatine-Präparaten (zusätzlich zu den Kristalloiden, falls diese nicht ausreichend wirken) empfehlen.

B05BB01	Ringerlösung ohne Carbonat	B. Braun	ohne Zusatz von verstoffwechselbaren Anionen
---------	-------------------------------	----------	--

5.2.1.2 Analyse der Versorgungskette

Die Abteilung Medizinprodukte hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette der verschiedenen Hersteller durchgeführt. Folgende Resultate können dabei festgehalten werden:

Die Herstellung und Verpackung der Vollelektrolytlösungen des ATC-Code B05BB01 findet ausschliesslich in Europa statt. Je nach Produkt und Anbieter stehen 1-3 verschiedene Standorte zur Verfügung.

Auch die Herstellung der verschiedenen Inhaltsstoffe der Vollelektrolytlösungen findet grösstenteils in Europa statt. Die Anzahl der vorhandenen Produktionsstandorte ist je nach Inhaltsstoff und Anbieter unterschiedlich.

5.2.1.3 Durchschnittliche Lagerreichweiten

Die durchschnittlichen Lagerreichweiten stellen eine Momentaufnahme dar. Sieben der insgesamt zehn analysierten Produkte verfügen über eine durchschnittliche Lagerreichweite zwischen 2-3 Monaten. Bei zwei Produkten liegen die durchschnittlichen Lagerreichweiten mit 1-2 Monaten tiefer. Ein Produkt weist mit > 3 Monaten eine sehr hohe durchschnittliche Lagerreichweite auf.

5.2.1.4 Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Abteilung Medizinprodukte hat eine strukturierte Bewertung des Versorgungsrisikos (Marktanteile, Analyse der Versorgungskette und Lagerreichweiten) und eine Bewertung des medizinischen Bedarfs vorgenommen.

Das Versorgungsrisiko ist für die meisten Produkte als mittel einzustufen. Der medizinische Bedarf bei den balancierten Lösungen wurde als hoch eingestuft.

Die Abteilung Medizinprodukte empfiehlt für die Vollelektrolytlösungen des ATC-Code B05BB01 eine **Meldepflicht**.

5.2.2 Natriumchloridlösungen des ATC-Codes B05BB01 Elektrolytlösungen

Bevor es balancierte Infusionslösungen wie Ringerlactat oder Ringeracetat gab, wurde das NaCl 0.9% standardmässig zur Volumensubstitution verwendet. In der Zwischenzeit wird das NaCl 0.9% für den Volumenersatz allerdings immer seltener eingesetzt, da der Elektrolytgehalt nicht dem des Plasmas entspricht (es enthält Natrium- und Chloridionen, aber kein Kalium, Calcium oder Magnesium) und keine Bicarbonatvorstufen wie Acetat und Malat enthalten sind, die den Vorteil hätten, dass nur geringe Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt auftreten würden. Insbesondere wenn das NaCl 0.9% in grösseren Mengen verabreicht wird, kann dadurch eine hyperchlorämische Azidose (durch den hohen Chloridgehalt und durch das Fehlen der Bicarbonatvorstufen als Puffersystem) begünstigt werden. Deshalb sollte heute für die Indikation Flüssigkeits- und Volumenersatz kein NaCl mehr verwendet werden.

Ausserhalb des Bereichs der Flüssigkeit- und Volumensubstitution kommt den Natriumchloridlösungen aber ein sehr hoher Stellenwert zu, so etwa beim Einsatz als Trägerlösung. Aus versorgungstechnischer Sicht kam es in den letzten Jahren zudem auch beim NaCl – ähnlich wie bei den oben aufgeführten Vollelektrolytlösungen – wiederholt zu Versorgungsstörungen. Zudem fallen auch Natriumchloridlösungen wie die Vollelektrolytlösungen unter den ATC-Code (B05BB01) Elektrolytlösungen. Eine Aufteilung des ATC-Codes B05BB01 Elektrolytlö-

sungen in Bezug auf die Empfehlung Meldepflicht wäre schwierig, da dann die einzelnen Zusammensetzungen der Vollelektrolytlösungen in der Verordnung aufgelistet werden müssten. Aufgrund der hohen Wichtigkeit als Trägerlösung und des vergleichbaren Versorgungsrisikos der Natriumchloridlösungen, erfolgt für den gesamten ATC-Code B05BB01 Elektrolytlösungen die Empfehlung einer **Meldepflicht**.

5.3 Kolloidale Infusionslösungen

Kolloidale Lösungen enthalten Makromoleküle wie Kohlenhydrate (z.B. Hydroxyethylstärke) oder Proteine (z.B. Gelatine oder humanes Albumin). Im Gegensatz zu den Kristalloiden können die Kolloide nicht frei durch Kapillarmembranen diffundieren, was ihre längere Verweildauer im Gefässsystem erklärt. Kolloide üben einen onkotischen Druck aus und verfügen über eine entsprechende Bindungskapazität für Wasser. Es kann zwischen körpereigenen Kolloiden (Humanalbumin) und künstlichen Kolloiden (Hydroxyethylstärke und Gelatine) unterschieden werden.⁹

Wie in dieser Analyse bereits erwähnt, wird der Einsatz von Kolloiden seit mehreren Jahren kritisch hinterfragt. Das in grossen randomisierten klinischen Studien festgestellte erhöhte Risiko für Nierenfunktionsstörungen und Tod bei Patienten mit Sepsis oder kritischer Erkrankung, die Hydroxyethylstärke (HES-haltige Infusionslösungen) erhielten, führte 2012 zur Eröffnung eines Pharmakovigilanz-Verfahrens über die Verwendung von Hydroxyethylstärke durch die Europäische Arzneimittel-Agentur EMA und zu einer Sicherheitsüberprüfung dieser Produkte. Als Ergebnis wurden 2014 Anwendungsbeschränkungen definiert, wonach HES-haltige Infusionslösungen nur dann zur Behandlung von Hypovolämie eingesetzt werden sollen, wenn kristalloide Lösungen allein als nicht ausreichend erachtet werden. Darüber hinaus wurden neue, zusätzliche Kontraindikationen bei Patienten mit Sepsis, bei kritisch kranken Patienten und bei Nierenfunktionsstörung oder Nierenersatztherapie aufgenommen und der Einsatz von HES ab 2018 in der EU und in der Schweiz einem Programm für den kontrollierten Zugang unterstellt, durch das HES-haltige Infusionslösungen ausschliesslich an akkreditierte Krankenhäuser oder Fachpersonen abgegeben werden, die eine Schulung absolviert haben.¹⁰

Im Gegensatz zu den HES-haltigen Lösungen ist für die Verwendung von gelatinehaltigen Präparaten keine Schulung notwendig. Gelatine-Präparate sind bei akutem Volumenmangel, bei Hypotonien (z.B. bei der Einleitung rückenmarksnaher Anästhesien), bei der extrakorporalen Zirkulation (z.B. Priming von Herz-Lungen-Maschinen) und akuter normovolämischer Hämodilution indiziert. Wie sicher der Einsatz von Gelatine-Präparaten ist, lässt sich nicht abschliessend beurteilen, allerdings scheinen z.B. die unerwünschten Effekte auf die Nierenfunktion und die Gerinnung den HES-Präparaten ähnlich zu sein. Sicher ist, dass bei Gelatinelösungen eine höhere Inzidenz im Hinblick auf anaphylaktoide Reaktionen besteht.¹¹

Gemäss der S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen sollte der Volumenersatz bei Intensivpatienten grundsätzlich mit kristalloiden Lösungen erfolgen. Nur im Fall einer akuten Hypovolämie, die allein mit Kristalloiden nicht ausreichend therapiert werden kann, kann gemäss Leitlinien darüber hinaus auch der Einsatz von Kolloiden (Gelatine-Präparat oder Humanalbumin) in Betracht gezogen werden. HES-Präparate sind wie bereits erwähnt bei

⁹ Vgl. Peter H. Tonner, Lutz Hein (Hrsg.): Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin, 2011, S. 210.

¹⁰ Vgl. https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/health-professional-communication--hpc-/dhpc-hydroxyethylstaerke_hes-haltige_infusionsloesungen.html sowie das entsprechende Firmenschreiben von B. Braun und Fresenius Kabi (November 2018).

¹¹ C. Moeller et al.: How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin (2016). *J Crit Care* 35: 75–83. Online unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27481739/>

Intensivpatienten kontraindiziert und sollten nicht verwendet werden.¹² Bei der peri-interventionellen Therapie der akuten Hypovolämie können gemäss der S3-Leitlinie ausser kristalloiden Lösungen auch kolloidale Lösungen (6% HES130 und Gelatine) als Volumenersatz verwendet werden.¹³ Bei der Wahl zwischen verschiedenen Kolloiden bei peri-interventionellen Patienten haben die Verfasser der S3-Leitlinie aufgrund der niedrigen Ereignisraten zu dem Endpunkt „Sterblichkeit“ und unzureichender Daten zu wesentlichen Morbiditätsendpunkten aus der Literatur keine Empfehlungen für den bevorzugten Einsatz einer Kolloid-Gruppe (Humanalbumin, Gelatine und HES) gegeben.¹⁴ Betont wird allerdings auch hier, dass patientenspezifische Aspekte wie z. B. allergisches Potenzial, Nierenverschädigung, Gerinnungsbeeinflussung und Komorbiditäten, sowie interventionsspezifische und transfusionsmedizinische Aspekte unbedingt zu berücksichtigen sind.¹⁵ Sowohl beim Einsatz kristalloider wie auch kolloidaler Lösungen sollten stets balancierte Lösungen verwendet werden.

Bezüglich dem spezifischen Einsatz von Humanalbumin können die Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten¹⁶ herangezogen werden. Hier wird statuiert, dass Humanalbumin nicht zur präklinischen Volumetherapie beim Trauma-Patienten eingesetzt werden sollte.¹⁷ Auch wird empfohlen, dass Humanalbumin zum Ausgleich einer Hypovolämie bzw. zur hämodynamischen Stabilisierung beim Erwachsenen in der perioperativen Phase, beim nichtseptischen, kritisch kranken Patienten sowie auch bei Verbrennungs-Patienten in den ersten 24 Stunden nicht eingesetzt werden sollte, solange therapeutische Alternativen nicht ausgeschöpft wurden.¹⁸ In der weiteren Behandlung von Verbrennungs-Patienten, insbesondere bei hämodynamischer Instabilität unter angemessener Kristalloidtherapie oder übermäßigem Flüssigkeitsbedarf, sollte die Gabe von Humanalbumin allerdings erwogen werden.¹⁹ Ebenfalls in Betracht gezogen werden kann der Einsatz von Humanalbumin bei kritisch kranken Patienten, wenn eine akute Hypovolämie allein mit Kristalloiden nicht ausreichend zu therapieren ist.²⁰ In der Herzchirurgie kann der Ausgleich einer Hypovolämie und eine hämodynamische Stabilisierung sowie das Vorfüllen (Priming) der Herz-Lungen-Maschine gemäss den Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten mit 5%iger Humanalbuminlösung vorgenommen werden.²¹ Darüber hinaus ist die Therapie mit Humanalbumin in gewissen Fällen bei Hypoalbuminämie indiziert, z.B. bei Patienten mit Leberzirrhose und bakterieller Peritonitis oder Leberzirrhose und hepato-renalem Syndrom Typ 1.²² Auch nach Parazentese einer Aszitesmenge von ≥ 5 Litern soll eine Volumensubstitution mit Humanalbumin (6–8 g pro Liter Aszites) erfolgen.²³

Eine im Rahmen dieser Analyse durchgeführte Befragung der Fachgesellschaft für Intensivmedizin (SGI) und der Fachgesellschaft für Notfall- und Rettungsmedizin (SGNOR) hat aufgezeigt, dass Kolloide zum Volumenersatz heutzutage eher selten zum Einsatz kommen. So

¹² S3-Leitlinie Intravasale Volumetherapie beim Erwachsenen. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Empfehlungen 3b-1, 3b-2, 3b-3, Seite 32. Online unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020I_S3_Intravasale-Volumetherapie-Erwachsene_2020-10.pdf

¹³ Ebd. Empfehlung 3a-1, S. 27.

¹⁴ Ebd. Statement S-4, S. 35.

¹⁵ Ebd. Empfehlung 4a-3, S. 39.

¹⁶ Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2020 in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung. Online unter https://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf

¹⁷ Ebd. S. 99 f.

¹⁸ Ebd. S. 97-99.

¹⁹ Ebd. S. 99.

²⁰ Ebd. S. 98.

²¹ Ebd. S. 100.

²² Ebd. S. 104f. Bei Patienten mit Leberzirrhose und hepato-renalem Syndrom Typ 1 soll der Einsatz von Humanalbumin in Kombination mit der Gabe von Terlipressin erfolgen.

²³ Ebd. S. 106.

schreibt etwa die Fachgesellschaft für Notfall- und Rettungsmedizin (SGNOR): «Kolloide sind umstritten und werden nicht mehr oft angewendet.» Im Hinblick auf das Humanalbumin ist allerdings zu bemerken, dass der medizinische Stellenwert von den Fachgesellschaften hier höher eingestuft wurde als jener der HES-/Gelatine-Präparate. Gerade als Volumenersatz bei schnellem, hohem Blut-/Plasma-Verlust sowie bei Hypoalbuminämie ist das Humanalbumin für den Patienten wichtig.

5.3.1 Versorgungslage

Kolloidale Lösungen stellen eine sehr heterogene Gruppe an Infusionslösungen dar, die sich in künstliche Kolloide und Albumin unterteilen. Bei den künstlichen Kolloiden sind Gelatine- und HES-Präparate im Handel. Dextranpräparate sind in der Schweiz nicht im Handel. Beim Humanalbumin sind in der Schweiz aktuell Produkte mit 3 unterschiedlichen Konzentrationen (5%, 20%, 25%) registriert, wobei das Produkt mit einer Konzentration von 25% zum Analysezzeitpunkt (Januar 2020) allerdings nicht vermarktet wird. Zum Zeitpunkt der Analyse (Januar 2020) sind folgende Kolloide in der Schweiz registriert:

Tabelle 4: Kolloidale Lösungen

ATC-Code	Wirkstoff	Produkt	Firma
B05AA01	Albumin	Albumin Biotest 5%	Biotest
B05AA01	Albumin	Albumin CSL 5%	CSL Behring
B05AA01	Albumin	Albunorm 5%	Octapharma
B05AA01	Albumin	Albumin Biotest 20%	Biotest
B05AA01	Albumin	Albumin CSL 20%	CSL Behring
B05AA01	Albumin	Albunorm 20%	Octapharma
B05AA01	Albumin	Uman Albumin Kedrion 20%	Kedrion Swiss Sarl
B05AA01	Albumin	Uman Albumin Kedrion 25%	Kedrion Swiss Sarl
B05AA06	Gelatine	Physiogel balanced 4%	B. Braun Medical
B05AA07	Hydroxyethylstärke (HES)	Tetraspan 6% (HES 130/0,42)	B. Braun Medical
B05AA07	Hydroxyethylstärke (HES)	Voluven 6% balanced (HES 130/0,4)	Fresenius Kabi
B05AA07	Hydroxyethylstärke (HES)	Venofundin 6% (HES 130/0,42)	B. Braun Medical

Das Produkt Venofundin wird gemäss der Information der Firma aus dem Sortiment genommen; es wird in dieser Analyse deshalb nicht berücksichtigt.

Im Bereich der Dextrane (ATC-Code B0AA05, Volumenersatzmittel auf Zuckerbasis) sind aktuell keine Produkte auf dem Schweizer Markt registriert.

5.3.2 Analyse der Versorgungskette

Die Abteilung Medizinprodukte hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette der verschiedenen Hersteller und Produkte durchgeführt. Folgende Resultate können dabei festgehalten werden²⁴:

- Die Wirkstoffherstellung findet bei allen Produkten in Europa statt. Einer der Back-up-Standorte für die Wirkstoffherstellung liegt ausserhalb Europas.
- In Bezug auf die Wirkstoffherstellung bestehen bei knapp 50% der Produkte Back-up-Möglichkeiten.
- Bei der Hälfte der Produkte besteht ein Back-up-Standort für die Galenik und für die Verpackung.

5.3.3 Durchschnittliche Lagerreichweiten

Die durchschnittlichen Lagerreichweiten stellen eine Momentaufnahme dar. Für die Kolloide zeigt sich aber deutlich, dass die durchschnittlichen Lagerreichweiten bei allen Produkten sehr hoch sind und mindestens 4 Monate betragen.

5.3.4 Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Abteilung Medizinprodukte hat eine strukturierte Bewertung des Versorgungsrisikos und eine Bewertung des medizinischen Bedarfs vorgenommen.

Das Versorgungsrisiko ist für die Albumin-Lösungen als mittel einzustufen. Der medizinische Bedarf liegt im hohen Bereich. Die Abteilung Medizinprodukte empfiehlt für den ATC-Code B05AA01 (Albumin) eine **Meldepflicht**.

Das Versorgungsrisiko ist für die Gelatine-Lösung und die HES-Lösungen als mittel einzustufen. Der medizinische Bedarf liegt ebenfalls im mittleren Bereich, allerdings wird in der verwendeten Risikomatrix die Indikation weit höher gewichtet als die Art des Produktes. Da Gelatineprodukte und HES-Lösungen in der Therapie einen geringeren Stellenwert haben, werden für die Gelatine-Präparate (ATC-Code B05AA06) und die HES-Präparate (ATC-Code B05AA07) **keine weiteren Massnahmen** durch die wirtschaftliche Landesversorgung empfohlen.

²⁴ Produkte, die zum Analysezeitpunkt (Januar 2020) über keinen Absatz in der Schweiz verfügten, wurden nicht berücksichtigt.

6 Überblick

Die Abteilung Medizinprodukte der wirtschaftlichen Landesversorgung beantragt eine Meldepflicht für:

ATC-Code	Wirkstoff/Bezeichnung ATC-Code
B05AA01	Albumin
B05BB01	Elektrolytlösungen