



Stand der Wissenschaft in der Flüssigkeits- und Volumentherapie

Ein anwenderfreundliches Stufenkonzept

Prolog

Das Wasser ist ein freundliches Element für den, der damit bekannt ist und es zu behandeln weiß.

Johann Wolfgang von Goethe

Eine *adäquate Infusionstherapie* stellt eine Herausforderung für die moderne operative Medizin, Notfall- und Intensivmedizin dar. Seit Jahrzehnten werden zu diesem Zweck Volumenersatzlösungen angewendet. Sie dienen – wie im Name schon verankert – dem *Volumenersatz*. Dies ist ihre ursprüngliche und damit auch wesentliche Indikation. Wie alle Medikamente haben auch Volumenersatzmittel dosisabhängige Nebenwirkungen, sodass deren Einsatz nur bei entsprechender Indikation erfolgen sollte. Durch einige multizentrische Studien der letzten Jahre ist eine intensive und teils emotionale Diskussion um Nutzen und Risiken der bisherigen, pathophysiologisch fundierten Therapiekonzepte entstanden.

Welches Ziel aber soll bei einer adäquaten Volumentherapie erreicht werden?

Das Blutvolumen bleibt beim gesunden Menschen über den Tag hinweg in sehr engem Rahmen konstant. Ziel muss sein, möglichst die Normovolämie des Patienten aufrechtzuerhalten (■ **Abb. 1**). Denn sie ist die Voraussetzung schlecht-

hin, dass z. B. das Herzzeitvolumen und die Sauerstoffversorgung immer ausreichend sind bzw. unter Belastung jederzeit ansteigen können. Traditionell wurde ein liberales Flüssigkeitsregime propagiert: „*In doubt give volume!*“ Verschiedene Publikationen legen jedoch nahe, dass ein „restriktives“ Volumenmanagement Vorteile gegenüber einem „liberalen“ Volumenmanagement aufweist. Besonders eindrucksvoll ist dieser Effekt bei großen abdominalchirurgischen Operationen beschrieben. So konnte die Inzidenz potenziell lebensbedrohlicher Komplikationen wie Lungenödem, Anas-tomoseninsuffizienzen, Wundheilungsstörungen und Gerinnungsproblemen durch Flüssigkeitsrestriktion gesenkt werden, auch war die Darmmotilität postoperativ signifikant gesteigert [1–6]. Wichtig in diesem Zusammenhang ist aber, dass die Begriffe „restriktiv“ oder „liberal“ nicht standardisiert sind und leider uneinheitlich verwendet werden. Deshalb wurde bzgl. der Volumentherapie zunehmend der Begriff „restriktiv“ durch den Terminus „bedarfsgerecht“ ersetzt.

Primäre Zielgröße der perioperativen Infusionstherapie ist der funktionelle Extrazellulärraum, der von der intakten vaskulären Barriere funktionell in 2 Kompartimente unterteilt wird [2]. Intention einer adäquaten Volumentherapie ist die Aufrechterhaltung der normovolämien, extrazellulären Homöostase zwischen Intra- und Extravasalraum (■ **Abb. 1**). In der perioperativen Phase erscheint es sinnvoll zwischen *Flüssigkeitsverlusten* (Extravasalraum) ohne kolloidosmo-

tisch wirksame Moleküle (wie Urin und Perspiratio) und *Volumenverlusten* (Intravasalraum), also Flüssigkeit mit onkotisch wirksamen Makromolekülen (Blutverluste oder Plasmaverluste aus dem Intravasalraum), zu unterscheiden. Diese unterschiedlichen Entitäten werden durch einen differenzierten Einsatz von Infusionslösungen – Kristalloiden und Kolloiden – therapiert [8]. Wie dies gelingen kann, wird im Folgenden durch eine grundlegende Darstellung der therapeutischen Möglichkeiten, ihrer Wertigkeit vor dem Hintergrund der Nutzen und Risiken und anhand eines praktischen Falls, welcher jeden Tag vorkommen kann, aufgezeigt. Das Konzept der verlustadaptierten Flüssigkeits- und Volumentherapie geht dabei grundsätzlich von der präoperativen Normovolämie der Patienten aus. Diese ist bei internistisch gesunden Patienten, trotz Nüchternheit, i. d. R. auch vorhanden [9]. Wie eingangs dargestellt, bleibt das Blutvolumen beim gesunden Menschen unter Normalbedingungen physiologischerweise über den gesamten Tag hinweg sehr konstant, es schwankt nur um wenige Deziliter. Keineswegs nur das Trinken ist hier ein Regulativ, sondern das ständige Filtrieren und Rückresorbieren von Flüssigkeit aus und vom Interstitium. Auf die dezidierte Darlegung der perioperativen Veränderungen der Hämodynamik durch Volumenmangel oder -zufuhr wird im Folgenden bewusst verzichtet, da diese den Rahmen dieses Artikels sprengen würde. Allerdings wird in einem anschaulichen Fallbeispiel, das jeden Tag im OP vorkommen kann, die

Erweiterte und aktualisierte Version des Beitrags von Hulde N und Rehm M (2016) Grundlagen der Infusionstherapie. In: Refresher Course – Aktuelles Wissen für Anästhesisten, Nr. 42. Aktiv Druck & Verlag, Ebelsbach, S 73–81

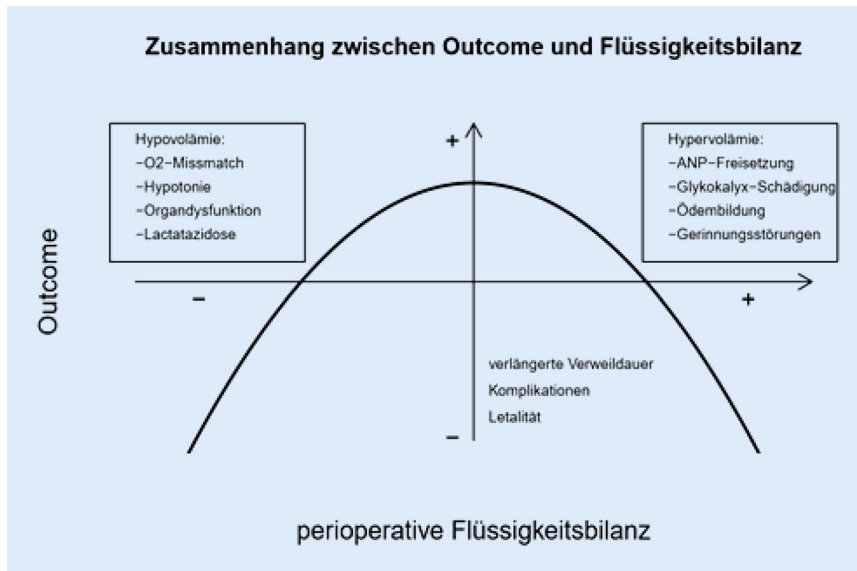


Abb. 1 ▲ Zusammenhang zwischen Flüssigkeitshaushalt und perioperativem Outcome. (Mod. nach Glassford et al. [7])

Auswirkung der Hypovolämie auf die Hämodynamik und die Organperfusion exemplarisch aufgezeigt.

Das Fundament: Auseinandersetzung mit Effizienz, Effektivität und Evidenz

Die Voraussetzung für die erfolgreiche Anwendung einer medizinischen Therapie ist die sorgfältige Beurteilung von Effizienz, Effektivität und Evidenz der jeweiligen Maßnahme. Um dem Leser eine möglichst gute eigene Beurteilung der vorhandenen Datenlage zur Infusionstherapie bis hin zum Verständnis einer tragfähigen Infusionsstrategie zu ermöglichen, werden nachfolgend die Begriffe Effizienz, Effektivität und Evidenz in ihrer genuinen Bedeutung erklärt: *Effizienz* ist der im Verhältnis zur Vollständigkeit und Genauigkeit eingebrachte Aufwand, mit der ein bestimmtes Ziel erreicht werden kann. *Effektivität* hingegen beschreibt den Grad der Zielerreichung (*Wirksamkeit und Qualität*). Um beide Begriffe leichter verstehen zu können, folgt ein praktisches Beispiel: Nach sportlicher Betätigung und entsprechendem Schwitzen lässt sich ein Flüssigkeitsdefizit von 500 ml durch Trinken von Wasser *effizient und effektiv* therapieren. Preisunterschiede außer Acht lassend wäre es genauso effizient in diesem Fall 500 ml

Prosecco oder gar Whiskey zu trinken. Obwohl alle 3 „Therapieregime“ *hinsichtlich der alleinigen Behandlung des Flüssigkeitsdefizits* als völlig gleich effizient und effektiv angesehen werden können, ist das Trinken von Prosecco oder Whiskey mit zusätzlichen „Nebenwirkungen“ behaftet. Die Effektivität einer Therapie ist also immer weiter zu fassen als das alleinige Erreichen des Therapieziels. Effizienz ist wichtig. Werden aber die falschen Dinge effizient getan, so ist dies eine Verschwendung von Ressourcen und ein Risiko für den Patienten. *Strategie (Effektivität) geht also auch in der Infusionstherapie vor Effizienz*. Hier schließt sich nun der Kreis: Es stellt sich immer auch die Frage nach der *Sicherheit* einer Therapie und damit der *Evidenz* dafür, dass der Nutzen das Risiko überwiegt. Evidenz – und das ist sehr wichtig – leitet sich vom englischen „evidence“ ab, was Beweis/Beleg bedeutet. „Evidenz in der Medizin“ beschreibt also die empirisch erbrachte Nachweisbarkeit des Nutzens einer diagnostischen oder therapeutischen Aktion. Man darf es nicht mit der Bedeutung des deutschen Wortes „Evidenz“ verwechseln, was so viel wie „Offensichtlichkeit, die keines Beweises bedarf“ bedeutet. Die „deutsche“ Evidenz beschreibt lediglich die kognitive Nachvollziehbarkeit eines Zusammenhangs und ist von der „evidenzbasierten Medizin“ klar abzugrenzen.

Hierzu ein einfaches Beispiel: Man testet 2 potenziell nephrotoxische Infusionslösungen, indem man sie in 2 Studienarmen miteinander vergleicht. Es finden sich nun keinerlei Unterschiede in der Nierenfunktion und der Nierenersatztherapie, also nichts Offensichtliches (keine „deutsche“ Evidenz), das auf eine nierenschädigende Wirkung der Substanzen hindeutet. Damit ist aber die Sicherheit einer der Lösungen (keine schädlichen Nebenwirkungen bzgl. der Nierenfunktion) natürlich nicht bewiesen. Um „evidence“ herzustellen müssen eine valide Kontrollgruppe, angemessene Funktionstests, Beobachtungszeiträume und Fallzahlen („Power“) Anwendung finden. Dies stellt natürlich eine sehr große Herausforderung dar und nicht jede Fragestellung wird – insbesondere vor dem Hintergrund der knappen Ressourcen – mithilfe der evidenzbasierten Medizin beantwortet werden können. Die Cochrane Collaboration hat sich die Darstellung evidenzbasierter Medizin zur Aufgabe gemacht und arbeitet an der Erstellung, Aktualisierung und Verbreitung systematischer Übersichtsarbeiten. Die Arbeiten basieren auf der „Cochrane Database of Systematic Reviews“, die als Teil der Cochrane Library vierteljährlich erneuert wird. Die Cochrane Collaboration definierte die unter **Tab. 1** dargestellten Cochrane-Evidenztypen. Systematische Reviews auf der Datenlage von kontrollierten, randomisierten Studien mit ausreichender Größe und Power bilden danach den höchsten Evidenzgrad. Die Meinungen und Empfehlungen angesehener Autoritäten oder von Expertengremien stellen dabei den niedrigsten Evidenzgrad dar und können die Erkenntnisse aus großen randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) weder ersetzen noch widerlegen [10]. In Leitlinien fließen häufig Empfehlungen von niedrigem Evidenztyp ein, was auch mit Interessenskonflikten von Experten zusammenhängen kann. Diese müssen zwar offenlegt werden, dies jedoch egalisiert die Interessenskonflikte nicht:

Standards für die Bewertung und das Management von Interessenkonflikten in

Leitlinien fehlen und sollten dringend entwickelt werden [11].

So ist auch bei Leitlinien nicht auszuschließen, dass sie teilweise durch die Bewertungen oder gar Wünsche von Pharmafirmen beeinflusst werden.

Es gibt zwei fundamentale Grundregeln bei der Anwendung der sog. „evidenzbasierten Medizin“:

1. „**Absence of evidence is not evidence of absence!**“ Frei übersetzt: Wenn keine Evidenz für eine Therapie vorhanden ist, darf das Vorgehen deshalb nicht beliebig sein. Hierzu ein aktuelles Beispiel der Lebertransplantation und Alkoholkonsum, welches auch mit Flüssigkeit zu tun hat: Vor dem Hintergrund einer nicht vorhandenen Evidenz, welche den Nutzen einer Alkoholabstinenz klar belegt, wird die Alkoholabstinenz vor der Transplantation aktuell in Frage gestellt. *„Die geforderte 6-monatige Alkoholabstinenz schließt Patienten von einer potenziell lebensrettenden Therapie aus. Angesichts der großen Tragweite dieser Regelung sind besondere Anforderungen an die Verlässlichkeit der zugrunde liegenden Evidenz zu stellen: Die Datenlage müsste eindeutig zeigen, dass die Überlebenszeiten rückfälliger Patienten durch den erneuten Alkoholkonsum deutlich verkürzt sind“* [12]. Hier wird die evidenzbasierte Medizin missverstanden: Es ist allgemein anerkannt, dass Alkohol (sogar in geringen Dosen) hepatotoxische Effekte haben kann. Die klinische Erfahrung lehrt, dass bei einer nicht unerheblichen Zahl von Patienten aufgrund einer rapiden Verbesserung der Organfunktion eine Lebertransplantation gar nicht mehr notwendig ist, wenn sie anlässlich der möglichen Listung zur Transplantation auf Alkohol verzichten. Ferner ist unzweifelhaft, dass auch nach Transplantation Alkohol hepatotoxische Effekte hat; eine transplantierte Leber ist nicht „alkoholresistent“. Nur weil keine „Evidenz“ vorhanden ist, spricht keine ausreichend großen kontrollierten Studien diese Zusammenhänge bei diesem speziellen

Anaesthesist 2017 · 66:153–167 DOI 10.1007/s00101-017-0272-x
© Springer Medizin Verlag Berlin 2017

M. Rehm · N. Hulde · T. Kammerer · A. S. Meidert · K. Hofmann-Kiefer

Stand der Wissenschaft in der Flüssigkeits- und Volumentherapie. Ein anwenderfreundliches Stufenkonzept

Zusammenfassung

Eine adäquate intraoperative Infusionstherapie ist wesentlich für das perioperative Outcome eines Patienten. Sowohl Hypo- als auch Hypervolämie können zu einer erhöhten Rate perioperativer Komplikationen führen und somit zu einem schlechteren Behandlungsergebnis. Daher sollte die perioperative Flüssigkeitstherapie bedarfsgerecht und zielorientiert durchgeführt werden. Das Hauptziel ist die präoperative Normovolämie durch eine rationale Infusionstherapie aufrechtzuerhalten. Perioperative Flüssigkeitsverluste sollten dabei von Volumenverlusten durch chirurgische Blutungen oder Proteinverlusten ins Interstitium differenziert werden. Flüssigkeitsverluste via Urinexkretion oder Perspiratio insensibilis (0,5–1,0 ml/kg/h) sollten 1:1 mit balancierten, isoonkotischen, kristalloiden Infusionslösungen ausgeglichen werden. Volumentherapie, Stufe 1: Intraoperative Volumenverluste bis zu einem Blutverlust

von 20 % des Gesamtblutvolumens werden mit balancierten Kristalloiden im Verhältnis 4–5:1 ausgeglichen. Stufe 2: Darüber hinausgehende Blutverluste sind im Verhältnis 1:1 mit isoonkotischen Kolloiden (bevorzugt balanciert) zu behandeln. In dieser Hinsicht und unter Beachtung der Kontraindikationen wie Sepsis, Verbrennungen, kritische Erkrankung (i. d. R. Patienten auf Intensivstation), eingeschränkte Nierenfunktion oder Nierenersatztherapie, intrakranielle Blutung oder schwere Gerinnungsstörungen können perioperativ auch künstliche Kolloide, wie z. B. HES, zum Volumenersatz verwendet werden. Stufe 3: Wenn die Indikation zur Gabe von Fremdblut besteht, erfolgt ein differenzierter Einsatz von Blut und Blutprodukten.

Schlüsselwörter

Infusionen · Kolloid · Hydroxyethylstärke · Kristalloid · Perioperative Volumenbilanz

State of the art in fluid and volume therapy. A user-friendly staged concept

Abstract

Adequate fluid therapy is highly important for the perioperative outcome of our patients. Both, hypovolemia and hypervolemia can lead to an increase in perioperative complications and can impair the outcome. Therefore, perioperative infusion therapy should be target-oriented. The main target is to maintain the patient's preoperative normovolemia by using a sophisticated, rational infusion strategy. Perioperative fluid losses should be discriminated from volume losses (surgical blood loss or interstitial volume losses containing protein). Fluid losses as urine or perspiratio insensibilis (0.5–1.0 ml/kg/h) should be replaced by balanced crystalloids in a ratio of 1:1. Volume therapy step 1: Blood loss up to a maximum value of 20% of the patient's blood volume should be

replaced by balanced crystalloids in a ratio of 4(-5):1. Volume therapy step 2: Higher blood losses should be treated by using isoonkotic, preferential balanced colloids in a ratio of 1:1. For this purpose hydroxyethyl starch can also be used perioperatively if there is no respective contraindication, such as sepsis, burn injuries, critically ill patients, renal impairment or renal replacement therapy, and severe coagulopathy. Volume therapy step 3: If there is an indication for red cell concentrates or coagulation factors, a differentiated application of blood and blood products should be performed.

Keywords

Infusions · Colloid · Hydroxyethyl starch · Crystalloid · Perioperative volume balance

Patientenkollektiv eindeutig belegen, darf man nicht die allgemeingültige Pathophysiologie bzw. „common knowledge“ ignorieren. Dies gilt auch für die Infusionstherapie. Beispiel Gelatine: Hier gibt es nicht ausrei-

chend große, kontrollierte Studien mit entsprechend langen Laufzeiten, um zu beweisen, dass Gelatine *nicht* sicher ist (s. auch unten Evidenz in der Volumentherapie: Gelatine). Das Fehlen dieser Daten belegt aber

Tab. 1 Evidenztypen nach Cochrane

Stufe	Evidenztyp
Ia	Wenigstens ein systematischer Review auf der Basis methodisch hochwertiger kontrollierter, randomisierter Studien (RCTs)
Ib	Wenigstens ein ausreichend großer, methodisch hochwertiger RCT
IIa	Wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung
IIb	Wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs quasiexperimenteller Studien
III	Mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie
IV	Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung); Expertenkommissionen; beschreibende Studien

Tab. 2 Direkt gemessene Volumeneffekte von Volumenersatzpräparaten

Infusionslösung	Volumeneffekt in %	Referenz
Humanalbumin 5 %	85	Rehm et al. [16]
Humanalbumin 20 %	185	Jacob et al. [21]
HES 6 % 200/0,5	90	Rehm et al. [16]
HES 6 % 130/0,4	98	Jacob et al. [18]
Ringerlaktat	18	Jacob et al. [21]

natürlich nicht die Sicherheit dieser Infusionslösung.

2. „**Presence of evidence is evidently present!**“ Wurde also z. B. durch kontrollierte, sprich verblindete, prospektive, randomisierte Studien belegt, dass die Nebenwirkungen einer Therapie bei einem bestimmten Kollektiv den Nutzen überwiegen, so kann dies nicht durch Studien niedrigeren Evidenztyps, wie z. B. Register- oder Beobachtungsstudien, widerlegt bzw. „getoppt“ werden. Eine vorhandene Evidenz kann man so nicht egalisieren, auch wenn manche Vertreter gewinnorientierter Pharmafirmen dies verständlicherweise gerne anders sähen.

Da im klinischen Alltag teilweise Ratlosigkeit herrscht, basiert die durchgeführte Volumentherapie manchmal nicht auf den Ergebnissen der großen Studien, sondern wird empirisch nach „Bauchgefühl“ vollzogen. Welche gesicherten Erkenntnisse aber können uns die Physiologie und die nachweisorientierte Medizin zur Infusionstherapie geben?

Physiologie und Effektivität in der Infusionstherapie

Eine Flüssigkeitstherapie setzt sich zusammen aus der Gabe von Kristalloiden und Kolloiden. Kristalloide sind Lö-

sungen aus Wasser und Elektrolyten, Kolloide beinhalten zudem Substanzen, die wasserbindende Effekte haben, z. B. Albumin, Hydroxyäthylstärke oder Gelatine. Die Art und Zusammensetzung der zu infundierenden Lösung sollte auf den Flüssigkeitsraum abgestimmt sein, der Ziel der Behandlung ist. Deshalb wurden z. B. isotone Infusionslösungen entwickelt. Wie bereits erwähnt, müssen Flüssigkeitsverluste mit und ohne Verlust von onkotisch wirksamen Makromolekülen unterschieden werden. Daraus ergibt sich die Unterscheidung von Volumenverlusten aus dem Intravasalraum und Interstitium (Verlust von onkotisch wirksamen Makromolekülen, wie z. B. Albumin) und Flüssigkeitsverlusten wie Urin, Perspiratio insensibilis (quantitativ 0,5 ml/kg/h, bei maximaler Eventration 1 ml/kg/h) oder eine präoperative Dehydrierung (kein Verlust von onkotisch wirksamen Makromolekülen, sondern ein reiner Flüssigkeitsmangel). Bei jedem Blutverlust verlieren Patienten – je nach Höhe des Blutverlustes – teils erhebliche Mengen an Protein. Ersetzt man einen Blutverlust also in hohem Umfang mit rein kristallinen Lösungen, so sinkt der kolloidosmotische Druck im Blutgefäßsystem stark ab. Darüber hinaus treten bei großen tumorchirurgischen Operationen aber auch erhebliche Verluste von Makromolekülen – Protein und HES – ins Interstitium auf, der sog. „Protein-

shift“ [13] oder „HES-Shift“ [14–16]. Dies sind Verluste an Protein oder HES, die *nicht* über die chirurgische Blutung oder den Urin erklärbar sind. So trat z. B. bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Mittel neben dem Proteinverlust über die chirurgische Blutung (1700 ml, 67 g Proteinverlust) ein intraoperativer Proteinshift von 49 g auf [13]. Bei Patientinnen mit radikaler Hysterektomie zeigte sich, dass 30 % der Zufuhr an HES-Molekülen das Gefäßbett verließ (mittlerer Verlust über die chirurgische Blutung: 18 g, mittlere Urinausscheidung von HES: 18 g, mittlerer HES-Shift: 30 g) [16]. Beides, der HES- oder Proteinverlust über die Blutung und der Shift in das Interstitium, senken den intravasalen kolloidosmotischen Druck und verstärken damit die Ödembildung durch Extravasation von Flüssigkeit.

Um eine tragfähige Strategie zu entwickeln, all diese Verluste an Flüssigkeit und kolloidosmotischer Kraft bedarfsgerecht zu ersetzen, ist es wichtig zu wissen, wie effektiv die verschiedenen zur Verfügung stehenden Infusionslösungen sind.

Unter „Volumeneffekte“ von Infusionslösungen versteht man den Anteil einer Infusionslösung, der nach intravenöser Applikation im Gefäßsystem verbleibt. Beträgt dieser 100 %, so bleibt die Infusion komplett im Intravasalraum. Beträgt er 20 %, dann bedeutet dies eine hohe Extravasation (80 %) mit der Gefahr eines interstitiellen Ödems. Beträgt er 180 %, dann besagt dies, dass die Infusion durch einen hohen intrinsischen kolloidosmotischen Druck Flüssigkeit aus dem Interstitium ins Blutgefäßsystem zurückbefördert. Dazu existieren zahlreiche Daten, die in **Tab. 2** aufgelistet werden. Als die zuverlässigste Methode zur Untersuchung des tatsächlichen Volumeneffekts hat sich die direkte Messung des Blutvolumens vor und nach Applikation einer Infusionslösung erwiesen (**Tab. 2**; [8, 14, 16–20]). Ein verhältnismäßig großer Volumeneffekt ist die entscheidende pharmakodynamische Eigenschaft der Kolloide [8], welche im klinischen Alltag durch Humanalbumin (HA), HES-Präparate und Gelatinepräparate vertreten sind. Der Einsatz von *Kolloiden zur Behandlung von Volumenverlusten* kann

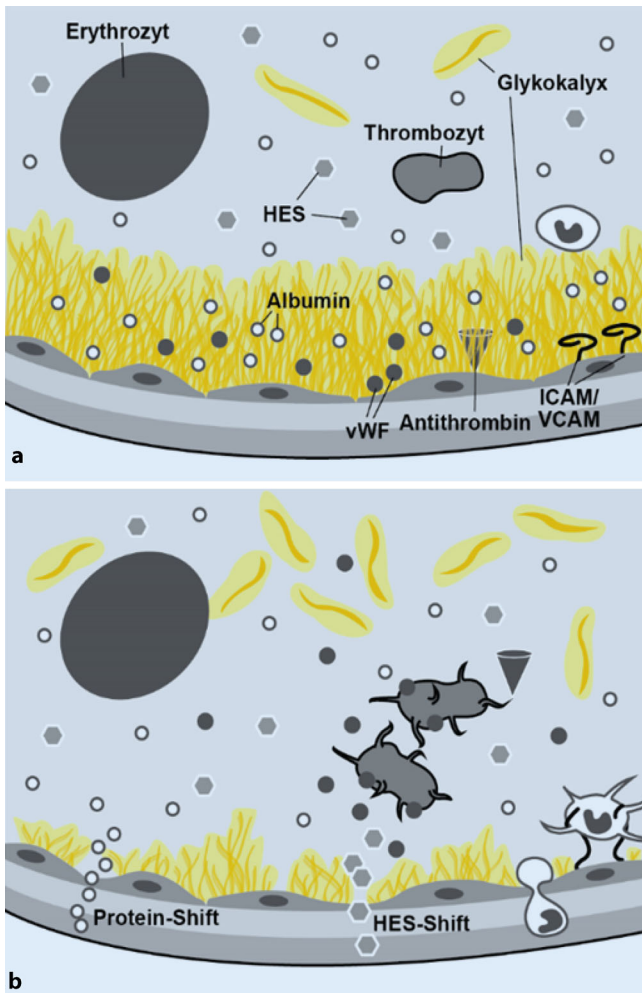


Abb. 2 ◀ **a** Struktur der intakten endothelialen Glykokalyx. Durch das Integrieren und Verdichten von Plasma-proteinen entsteht ein hoher kolloidosmotischer Druck in der Glykokalyx welcher die Flüssigkeit im Blutgefäßsystem hält. **b** Pathophysiologische Situation nach Degradierung der endothelialen Glykokalyx. Die Ablösung der Plasmaproteoglykane führt zur Adhäsion von Blutzellen und zum Austritt von Makromolekülen aus dem Gefäßsystem. vWF Von-Willebrand-Faktor, ICAM „intercellular adhesion molecule“, VCAM „vascular adhesion molecule“. (Mod. nach Nieuwdorp et al. [29])

also als sehr *effektiv* angesehen werden. Wie aus **Tab. 2** zu entnehmen ist, sind die Volumeneffekte von isoonkotischen Kolloiden beim Ersatz von Blutverlusten (akute normovolämie Hämodilution, ANH) rund 5-mal so hoch wie die der Kristalloide. So muss man bei 1 l Blutverlust 4–5 l Kristalloid infundieren, damit einigermaßen Normovolämie gewahrt bleibt. Die alleinige Anwendung von Kristalloiden ist damit nicht nur wenig effektiv, sie führt insbesondere bei größeren Blutverlusten zu einer ausgeprägt positiven Flüssigkeitsbilanz (interstitiellem Ödem), welche wiederum ungünstig für das Outcome ist. Hingegen ist 1 l Blutverlust bereits mit 1 l isoonkotischem HES oder Albumin ausreichend therapiert. Der Volumeneffekt von Kolloiden hängt aber entscheidend von der Integrität der Gefäßbarriere ab.

Die Gefäßbarriere

Die Schranke zwischen den Blutgefäßen und dem interstitiellen Raum ist eine Doppelbarriere. Sie besteht aus den Endothelzellen und der endothelialen Glykokalyx, einer Schicht aus Proteoglykanen und Glykosaminoglykanen auf der luminalen Seite der Endothelzellen (**Abb. 2a**). Aufgrund ihrer Ladungseigenschaften nimmt diese Schicht Albumin auf und verdichtet es, sodass die Glykokalyx eine eigene kolloidosmotische Kompetenz entfaltet. Sie ist die verantwortliche Schicht für den Erhalt des kolloidosmotischen Starling-Druckgradienten. Direkt unterhalb der Glykokalyx herrscht ein sehr geringer kolloidosmotischer Druck. Im Interstitium selbst entspricht dieser wieder nahezu dem kolloidosmotischen Druck des Intravasalraums [22, 23]. Ist die endotheliale Glykokalyx intakt, so sind

die Volumeneffekte von Kolloiden, wie eben dargestellt, sehr hoch. Ist die Glykokalyx aber zerstört (**Abb. 2b**), wie dies z. B. bei der Sepsis der Fall sein kann, dann sind die Volumeneffekte von Kolloiden deutlich geringer. Wahrscheinlich ist dann die Effektivität isoonkotischer Kolloide nicht mehr 5-mal, sondern etwa nur mehr doppelt so hoch wie die kristalloider Lösungen. Bereits eine nichtadäquate Infusionstherapie kann eine undichte Gefäßbarriere erzeugen. Die Volumenbelastung ist mit geringen Volumeneffekten, aber mit Nebenwirkungen vergesellschaftet [24]. Dies liegt daran, dass Volumenbelastung (Infusion ohne entsprechenden Verlust) zu einer Dehnung der Vorhöfe und damit zu einer Ausschüttung von atrialem natriuretischen Peptid (ANP) führt [25–27]. Dieses Peptid alteriert die endotheliale Glykokalyx und bewirkt so eine gesteigerte Extravasation von Makromolekülen (Kolloiden) und Flüssigkeit. Das Freisetzen von Glykokalyxbestandteilen in die Zirkulation kann durch die heparinoide Wirkung der freigesetzten Heparansulfate zudem die Blutgerinnung beeinträchtigen. Damit kann die postoperative Neigung zur Thrombose verstärkt werden, da die frei zirkulierenden Glykokalyxbestandteile über die Niere ausgeschieden werden. In der Folge ist die plasmatische Gerinnung von diesen Bestandteilen wieder unbeeinträchtigt, jedoch befördern die anhaltend von der Glykokalyx entblößten Endothelzellen die Thrombozytenadhäsion. Eine einmal zerstörte Glykokalyx kann wahrscheinlich erst innerhalb 7–10 Tagen wieder vollständig neu aufgebaut werden. Volumenbelastung bei vorbestehender Normovolämie ist deshalb nicht zu empfehlen. Bei einer nicht intakten Gefäßbarriere (z. B. Sepsis) sollte aber die Extravasation, insbesondere von künstlichen Kolloiden, so gering wie möglich gehalten werden (unerwünschte Ablagerung von Kolloiden im Gewebe) [28]. Konkret: In diesem Fall ist aufgrund pathophysiologischer Erwägungen Albumin den künstlichen Kolloiden HES oder Gelatine vorzuziehen. So stellt sich aber die Frage: Ist der Einsatz von Infusionslösungen, insbesondere von Kolloiden, sicher?

Evidenz in der Infusionstherapie

Kristalloide

Perioperativ und auf Intensivstationen werden zunehmend balancierte, isotonische, kristalline Lösungen verwendet. Dies liegt daran, dass physiologische Kochsalzlösung dosisabhängig zu einer hyperchlorämischen Azidose führt [30]. Dies reduziert im Vergleich zu den balancierten Lösungen die Splanchnikusperfusion, die Nierenperfusion, die Urinausscheidung und führt zu vermehrter Übelkeit und Erbrechen [31]. Auch deutete sich an, dass die Verwendung balancierter Lösungen Vorteile hinsichtlich des Überlebens von Patienten mit sich bringt [32]. Jedoch wurde in einer kürzlich veröffentlichten Studie bei der Verwendung von Kochsalzlösung im Vergleich zur balancierten Lösung kein Vorteil hinsichtlich des Überlebens aufgezeigt [33]. Allerdings war hier die applizierte Infusionsmenge so gering (<2l, langsam über Tage appliziert), dass weder die Chloridkonzentration noch der pH in der Kochsalzgruppe über bzw. unter die jeweiligen Normwerte steigen bzw. fallen konnten. In einem Kongressbeitrag stellte Kellum (ISICEM 2016) bei einem sehr großen Patientenkollektiv dar, dass größere Mengen Kochsalzlösung im Vergleich zur balancierten Lösung zu einem Anstieg der Letalität führen. Die Publikation dieser Daten erfolgte während der Drucklegung dieser Arbeit [34]. Entgegen der verbreiteten Meinung führt der Kaliumgehalt in balancierten Lösungen bei Niereninsuffizienz nicht zur Hyperkaliämie [35, 36]. Im Gegenteil, bei Nierentransplantationen wurde gezeigt, dass selbst in der anurischen Phase eine kaliumhaltige (bis 5 mmol/l) balancierte Lösung dem NaCl 0,9 % überlegen ist [35]. Denn die durch die NaCl-Lösung hervorgerufene hyperchlorämische Azidose führt zu einem Kaliumdrift vom Intrazellulärraum in den Intravasalraum, was eine Hyperkaliämie begünstigt. Eine balancierte Infusionslösung mit einem Kaliumgehalt von 4–5 mmol/l kann selbst bei großen Infusionsmengen keine Hyperkaliämie erzeugen, da sie eben nicht hyperkaliämisch ist. Lediglich wenn der Patient eine erhebliche, reine Wasserdiurese

hat, könnten theoretisch balancierte Lösungen eine Hyperkaliämie begünstigen (Konzentrationseffekt durch den Wasserverlust über die Niere). Zusammenfassend erscheint es daher sinnvoll, in der Intensivmedizin und im OP balancierte Lösungen zu verwenden und isotonische Kochsalzlösungen lediglich bei speziellen Indikationen wie etwa der Cholera (starke Verluste von Chlorid und Natrium) einzusetzen.

Albumin

Albumin ist ein aus 585 Aminosäuren bestehendes Protein mit einem Molekulargewicht von 69 kDa. Die Albumininfusionslösungen werden aus menschlichem Blut hergestellt (unterliegen damit der Chargendokumentation), gelten als virussicher und können zur Therapie der Hypoalbuminämie eingesetzt werden. Auch wenn der Albuminspiegel ein klinisch oft gemessener Parameter ist, kann derzeit keine allgemeingültige Untergrenze definiert werden, ab der eine Substitution stattfinden sollte. Zwar wurde wiederholt belegt, dass eine ausgeprägte Hypoalbuminämie beim kritisch kranken Patienten mit einem schlechten Outcome assoziiert ist [37]. Ob die Hypoalbuminämie aber tatsächlich die Ursache für das schlechte Outcome war oder ein Symptom für die Schwere der jeweiligen Erkrankung (z. B. Ernährungsgrad, Schwere einer Inflammation) darstellte, wird immer noch kontrovers diskutiert. Allerdings finden sich viele Hinweise, dass eine Albumingabe bei ausgeprägter Hypoalbuminämie (<2,5 g/dl) bei kritisch Kranken Vorteile hinsichtlich Letalität, Organfunktionen, der zu applizierenden Flüssigkeitsmenge (Flüssigkeitsbilanz) und der Toleranz der enteralen Ernährung haben kann [37–41]. Die endotheliale Glykokalyx benötigt eine zwar niedrige, aber doch basale Albuminkonzentration zur Aufrechterhaltung der Barrierefunktion. Lange Zeit galt Albumin wegen seiner kolloidonkotischen Eigenschaften und der intravasalen Verweildauer als geradezu idealer Volumenersatz. Der Volumeneffekt von 20 %iger Albuminlösung beträgt 185 %, was bedeutet, dass diese Infusionslösung Flüssigkeit aus dem In-

terstitium für den Intravasalraum rekrutieren kann. Der Volumeneffekt ist höher als das Gesamtvolumen der infundierten Lösung selbst. Albumin 5 % hat einen Volumeneffekt von 85 %, was bedeutet, dass nahezu die gesamte infundierte Flüssigkeit im Blutgefäßsystem verbleibt. So verwendete man Albumin bei der Entwicklung künstlicher, kolloidaler Plasmaersatzmittel über Jahrzehnte als die Referenzsubstanz. Mit der Entwicklung preisgünstiger künstlicher Kolloide ist der Einsatz von Albumin als Volumenersatzmittel erheblich zurückgegangen. Hierzu hat eine ältere Cochrane-Analyse erheblich beigetragen, die eine höhere Letalität bei kritisch Kranken aufzeigte, sofern sie Albumin erhielten [42]. Der Volumenersatz mit Albumin wurde danach in mehreren großen, prospektiven Studien untersucht. Die australische SAFE-Studie beleuchtete die Sicherheit der Infusionstherapie mit Humanalbumin bei intensivpflichtigen Patienten [43, 44], wobei keine schwerwiegenden Nebenwirkungen im Vergleich zur 0,9 %igen NaCl-Infusion nachgewiesen werden konnten. Allerdings zeigte sich bei den mit Albumin behandelten Patienten auch kein besseres Outcome [43, 44]. Die ALBIOS-Studie untersuchte ein Patientenkollektiv mit schwerer Sepsis oder septischem Schock. Eine Gruppe erhielt Albumin substitution (nicht zur Volumentherapie, sondern zur Anhebung der Albuminserumkonzentration auf ≥ 3 g/dl), die Kontrollgruppe lediglich kristalloide Lösung [45]. Bezüglich der Letalität unterschieden sich beide Gruppen nicht [45]. In der ähnlich konzipierten EARSS-Studie zeigte sich nach 28 Tagen eine absolut reduzierte Letalität von 2,2 % und eine relativ reduzierte Letalität von 8,4 % in der Humanalbumin-Gruppe gegenüber der Kristalloid-Gruppe ($p > 0,05$) [46]. Wiermanns Metaanalyse der gepoolten Daten aus SAFE-, EARSS- und ALBIOS-Studie erbrachte eine signifikant reduzierte Sterblichkeit ($p = 0,046$) unter Gabe von Albumin bei schwerer Sepsis bzw. septischem Schock [47]. Eine nahezu zeitgleich publizierte Metaanalyse zeigte dies nicht ($p = 0,08$), allerdings wurden hier Patienten aus zwei weiteren, sehr kleinen Studien eingeschlossen, welche

nicht für die adressierte Fragestellung „Outcome“ konzipiert und standardisiert waren (leider ein häufiger Mangel in Metaanalysen). Zudem wurden nicht die korrekten Patientenzahlen der Originalpublikation der ALBIOS-Studie berücksichtigt [48]. Im Gegensatz zu hyperonkotischer HES-Lösung konnte für Albumin kein negativer Einfluss auf die Nierenfunktion nachgewiesen werden [49].

Ob Infusionen positive Wirkungen entfalten oder deren Nebenwirkungen überwiegen, hängt jedoch immer von der applizierten Dosis und der korrekten Indikationsstellung ab. So zeigte sich, dass die Letalität bei Kindern mit schwerer Infektion nach einem großen Flüssigkeitsbolus (Albumin oder isotonische Kochsalzlösung; 20–40 ml/kg) signifikant anstieg. Allerdings hatten über 90 % der Kinder keine klinischen Zeichen eines Volumenbedarfs [50]. Die Applikation hoher Dosen von Volumenersatzmitteln ohne tatsächliche Volumenbedürftigkeit muss unabhängig von der Art der Lösung kritisch gesehen werden. Im Rahmen des Volumenersatzes ist ein Einsatz von Humanalbumin zur Stabilisierung der Hämodynamik aber mittlerweile vielerorts akzeptiert.

Zusammenfassend bestätigt die gute Datenlage (Evidenzgrad Ia) die Effektivität, Effizienz und Sicherheit von Humanalbumin, da es hier nicht nur ausreichend große RCTs, sondern auf Basis dieser auch entsprechend aussagekräftige Metaanalysen gibt (■ Tab. 1). Im Vergleich zu den künstlichen Kolloiden ist Humanalbumin allerdings eine sehr teure Therapieoption [51]. Deshalb sollte Albumin nicht eingesetzt werden, solange andere therapeutische Alternativen (z. B. kristalline Lösungen oder künstliche Kolloide) nicht ausgeschöpft wurden. Zwei Post-hoc-Analysen zeigten eine reduzierte Sterblichkeit bei schwerer Sepsis (SAFE) bzw. septischem Schock (ALBIOS) durch die Gabe von Albumin. Daraus abzuleiten, Albumin sei ein effektives Therapeutikum bei der Sepsis, ist falsch. Eine möglichst frühe Antibiotikagabe und eine kausale Therapie (z. B. Infektanierung) sind unzweifelhaft viel effektiver. Vieles aus der vorhandenen Datenlage spricht aber dafür, dass einer

Hypoalbuminämie (<2,5 g/dl) bei einer Sepsis durch angemessene Albumingaben frühzeitig entgegengewirkt werden sollte [43, 47, 52, 53]. Als Ziel sollte eine Albuminkonzentration über 2,5 g/dl dienen, welches am effektivsten mit hyperonkotischer Albuminlösung (Albumin 20 %) erreicht werden kann.

Hydroxyethylstärke (HES)

Hydroxyethylstärkelösungen werden synthetisch aus pflanzlicher Stärke (Wachmaisstärke oder Kartoffelstärke) hergestellt. Die Glucoseringe der Stärke werden teilweise mit Hydroxyethylgruppen substituiert. Beispielsweise bedeutet die Angabe 130.000/0,4, dass die beigefügte Stärke mit einem Molekulargewicht von 130.000 an 40 % der Glucoseringe Hydroxyethylgruppen trägt. Der Volumeneffekt von HES 130.000 ist nahezu 100 % und damit bzgl. des Volumenersatzes als ideal zu bezeichnen. Während in verschiedenen kleineren Studien an unterschiedlichen Patientenkollektiven keine negativen Effekte durch Gabe von HES im Rahmen kombinierter HES- und Elektrolytlösungstherapie gefunden wurden, ergaben Studien aus der Intensivmedizin ein anderes Bild. So fand sich im Rahmen der VISEP-Studie an Patienten mit schwerer Sepsis ein nachteiliger Effekt auf die Nierenfunktion, der häufig erst im späteren Verlauf auftrat (Beobachtungszeitraum 90 Tage) [54]. Dabei wurde eine ältere HES-Präparation in einer hyperonkotischen Form (10 %) und mit einer hohen kumulativen Dosis verabreicht. Die verblindete, randomisiert prospektive 6S-Studie verglich eine Therapie mit 6 %iger HES 130.000/0,42 mit der Ringer-Azetatgabe bei septischen Patienten [55]. Auch hier zeigte sich eine erhöhte Rate an Nierenersatztherapien und zudem eine höhere Letalität nach HES-Therapie. Die ebenfalls verblindete, randomisiert-prospektive CHEST-Studie untersuchte ein großes, gemischtes Patientenkollektiv, das postoperativ eine Intensivtherapie benötigte, jedoch zum Großteil nicht septisch war [56]. Die Studie zeigte eine erhöhte Rate an Nierenersatztherapien nach HES-Therapie ($p = 0,04$) und keinen Unterschied in der Letalität nach 90 Tagen, wobei die

Kreislaufstabilisierung unter HES-Volumenersatz schneller erreicht werden konnte. Auch die CRYSTMAS-Studie [57] untersuchte ein septisches Patientenkollektiv und ergab, dass eine HES-130.000/0,4-basierte Volumentherapie im Vergleich zu einer 0,9 %igen NaCl-Lösung in einer schnelleren hämodynamischen Stabilisierung resultierte. In dieser Studie fand sich kein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich Nierenfunktion und Letalität, was der vergleichsweise geringen Fallzahl von 174 Patienten geschuldet sein kann.

Metaanalysen, die diese RCTs aus der Intensivmedizin beinhalten (Evidenztyp Ia), belegen, dass bei kritisch kranken Patienten, insbesondere jenen mit Sepsis und septischem Schock, die Applikation von Hydroxyethylstärke mit einer höheren Inzidenz von Nierenversagen und einer höheren Rate an Nierenersatzverfahren assoziiert ist [58–60]. Daraufhin gab der Pharmakovigilanzausschuss für Risikobewertung der Europäischen Arzneimittelagentur (PRAC; European Medicines Agency) im Oktober 2013 die Empfehlung, dass HES bei kritisch Kranken sowie Patienten, die an einer Sepsis oder Verbrennungen leiden, nicht mehr zur Anwendung kommen soll. Darüber hinaus wurde empfohlen, HES nicht über einen Zeitraum von 24 h hinaus anzuwenden und die Nierenfunktion 90 Tage zu überwachen [61, 62].

Die kontroverse Diskussion über die Sicherheit von HES ist damit jedoch nicht zum Erliegen gekommen. Vielmehr gerieten die bestehenden Studien in die Kritik, da eine Vergleichbarkeit (Patientenkollektiv, Patientenzustand bei Randomisierung, Einsatz von Volumenprodukten, Maximaldosen von HES) nicht gegeben war. Meybohm et al. [63] reevaluierten die prospektiv randomisierten Studien und definierten einen 6-Punkte-Katalog, den eine künftige Studie erfüllen sollte, um für einen Vergleich zwischen unterschiedlichen Infusionsregimen herangezogen werden zu können:

- kurze Zeit zwischen Schockereignis und Randomisierung,
- eingeschränkter Einsatz einer initialen Volumentherapie,

- konsequenter Einsatz eines festen Infusionsalgorithmus bis zur hämodynamischen Stabilisierung,
- reproduzierbare Kriterien für die Hypovolämie,
- Maximaldosen von HES,
- Ausschluss von Patienten mit vorbestehend eingeschränkter Nierenfunktion bzw. vorbestehender Nierenersatztherapie.

Die zuvor genannten Studien erfüllen nur teilweise diese Kriterien [63]. Kontrollierte Studien, die alle oben genannten Kriterien erfüllen, eine hohe Fallzahl aufweisen und einen langen Beobachtungszeitraum von mindestens 90 Tagen abdecken, gibt es bislang leider nicht. Ob HES 130.000/0,4 bei septischen Patienten ein günstigeres Sicherheitsprofil und damit hinsichtlich der Nierenfunktion auch im Langzeitverlauf eine geringere Nebenwirkungsrate als ältere Stärkepräparate aufweist, ist derzeit unklar [58]. Daher sollten bei diesem speziellen Patientenkollektiv keinerlei HES-Präparate eingesetzt werden (s. auch Abschn. „Synopsis“). Zum Einsatz moderner niedermolekularer HES-Lösungen bei Intensivpatienten empfiehlt die DGAI vorsorglich, den Einsatz in jedem Einzelfall kritisch abzuwägen und auf Patienten mit akuten, vital bedrohlichen und anderweitig nicht beherrschbaren Blut- und Volumenverlusten zu beschränken. Dies bedeutet z. B., dass ein Patient nach Aortenstent, der postoperativ lediglich zur Überwachung auf einer Intensivstation liegt und dort plötzlich aufgrund einer Aortenruptur einen massiven hypovolämen Schock erleidet, selbstverständlich auch bereits initial als lebensrettende Maßnahme größere Mengen HES erhalten darf, obwohl sich dieses Szenario auf einer Intensivstation abspielt.

Gelten diese Erkenntnisse auch für die Anwendung von HES-Präparaten als Volumenersatzlösung im OP?

Nachdem die Aufsichtsbehörden initial die gesamte Zulassung von HES-Präparaten ruhen ließen, durfte man diese zeitweilig auch im OP nicht mehr einsetzen. In zwei von der Industrie unterstützten Metaanalysen wurde bei großen Patien-

tenzahlen die Sicherheit von Maisstärke 130.000/0,4 bei chirurgischen Patienten untersucht. Die Autoren fanden keinen Unterschied zur Vergleichsgruppe und attestierten dieser Maisstärke „safety“, also Sicherheit. Die meisten der eingeschlossenen Studien hatten jedoch zu kurze Beobachtungszeiträume und keine echte Kontrollgruppe. Eine weitere, nicht industriefinanzierte Studie kam zum gleichen Ergebnis mit den gleichen Unzulänglichkeiten der eingeschlossenen Studien [64]. Um die Sicherheit von HES im OP zu belegen, benötigt es – analog zur Intensivmedizin – ebenfalls entsprechend konzipierte randomisierte, kontrollierte und verblindete Studien, deren Ergebnisse derzeit aber noch nicht vorliegen [65].

Ist keine ausreichende Evidenz vorhanden, dann helfen Überlegungen zur Pathophysiologie weiter: Die potenziell nephrotoxischen Eigenschaften von HES 130.000/0,4 sind bisher nahezu ausschließlich bei schwer kranken Intensivpatienten dargestellt worden. Es erscheint sehr wahrscheinlich (wenn es auch spekulativ sein mag), dass Patienten mit normaler Nierenfunktion deutlich weniger empfindlich gegenüber den potenziell nephrotoxischen Effekten von HES 130.000/0,4 sind als vorerkrankte Intensivpatienten. Behandelt man diese Patienten bei einem größeren Blutverlust nicht mit Kolloiden, werden entweder sehr hohe Mengen an Kristalloiden notwendig – mit allen Nebenwirkungen der daraus resultierenden positiven Flüssigkeitsbilanz – oder die unweigerlich entstehende Hypovolämie mit Hypotension und konsekutiver Vasopressorengabe wird sehr wahrscheinlich die Nierenfunktion gefährden. Diese „Zwickmühle“ lässt sich allerdings über die Betrachtung der Effektivität lösen: Wenn ein nephrotoxischer Effekt von HES 130.000/0,4 bei sonst gesunden Patienten im OP überhaupt vorhanden sein sollte, dann sprechen die Daten aus der Intensivmedizin dafür, dass eine HES-bedingte, perioperative Nierenschädigung ein seltenes Ereignis sein dürfte. Denn bereits in der Intensivmedizin sind sehr hohe Fallzahlen notwendig, um diese Effekte überhaupt darzustellen. Hingegen entsteht ein prärenales

Nierenversagen durch eine ausgeprägte Hypovolämie mit hoher Wahrscheinlichkeit. Diese „effektbasierte“ Risikoanalyse spricht deutlich für HES 130.000/0,4 bei der indikationsgerechten Therapie größerer Blutverluste im OP. Möchte man jedes – auch ein theoretisches – Risiko völlig ausschließen, so muss man auch im OP auf das sehr teure Albumin (s. Abschn. „Albumin“) zurückgreifen.

Eine weitere potenzielle Nebenwirkung von HES 130.000 ist der – wenn auch geringe – negative Effekt auf die Blutgerinnung welcher über den Effekt einer reinen Dilution von Gerinnungsfaktoren hinausgeht [51]. Dies und die potenzielle Beeinträchtigung der Nierenfunktion begründen eine Dosisbegrenzung (30 ml/kg). Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse zeigte, dass durch den Einsatz von HES der intraoperative Blutverlust höher sein kann als bei einer alleinigen Kristalloidtherapie [66]. Hierzu ist anzumerken, dass bei alleiniger Kristalloidgabe größere Blutverluste oft nicht angemessen therapiert werden. Die aus der Hypovolämie resultierende Abnahme des Blutdrucks kann ihrerseits Blutverluste vermindern. Etwas geringere Blutverluste sollten nicht als Argument dafür dienen, die bedarfsgerechte Aufrechterhaltung der Normovolämie zu vernachlässigen, denn die überwiegende Gabe von Vasopressoren zur Kompensation eines Volumenmangels kann die Perfusion von Organen wie der Niere erheblich beeinträchtigen.

Das früher propagierte Konzept, Patienten vor einem Eingriff prophylaktisch mit Volumen zu „beladen“, z. B. durch die Gabe von HES, sollte vor dem Hintergrund der damit möglichen Beeinträchtigung der Gefäßbarriere ebenso kritisch gesehen werden [8]. Dies gilt auch für schwangere Patientinnen zur Sectio, denn die Sicherheit von künstlichen Kolloiden für Mutter und Kind ist bisher nicht ausreichend belegt (durch RCTs mit hohen Fallzahlen und langen Beobachtungszeiträumen). Schwangere vor Geburt haben per se schon regelhaft ein hochnormales Blutvolumen, welches man nicht mit künstlichen Kolloiden expandieren muss oder gar sollte. Zusammenfassend gilt die Anwendung von HES-Präparaten im operativen Umfeld

zur Kompensation von höheren Blutverlusten und unter Beachtung der Kontraindikationen als vertretbar. Solange ausreichend große kontrollierte Studien mit langen Beobachtungszeiträumen für die perioperative Phase fehlen, lässt sich auch hier ein Restrisiko (z. B. für die Nierenfunktion) nicht völlig ausschließen.

Gelatine

Mit Gelatine befindet sich neben HES noch ein weiteres künstliches Kolloid im klinischen Gebrauch. Hergestellt aus kollagenem Bindegewebe eigens dafür gezüchteter Rinder ist Gelatine ein sehr heterogenes Polypeptidgemisch. Da ein Teil der verabreichten Menge bereits während der Infusion wieder renal eliminiert wird, ist je nach Präparat der Volumeneffekt mit 50–100 % anzusetzen [20, 51]. Der Volumeneffekt hält jedoch maximal für 2 h an. Die Effekte auf die Blutgerinnung sind noch geringer als bei HES-Präparaten. Allerdings sind Unverträglichkeitsreaktionen aller Schweregrade für Gelatinepräparate beschrieben. Sicher ist, dass Gelatinepräparate insgesamt die höchste Rate anaphylaktischer Reaktionen aller künstlichen und natürlichen Kolloide haben [61]. Aufgrund des bovinen Rohmaterials kann bei Gelatine eine Kontamination mit dem Erreger der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung nicht völlig ausgeschlossen werden. Selbst eine chemisch sehr aggressive Herstellung kann die Prionen zwar massiv verringern, nicht jedoch vollständig eliminieren. In der Ära vor den ersten Fällen von boviner spongiformer Enzephalopathie (BSE) in Deutschland wurde das theoretische Risiko einer BSE-Transmission durch Gelatine mit <1:1.000.000 kalkuliert [61]. In den USA sind Gelatinelösungen nicht mehr zugelassen, in Deutschland wird eine Chargendokumentationspflicht diskutiert. Tierexperimentelle Arbeiten zeigten, dass Gelatine histopathologische Veränderungen an den Nieren wie eine Vakuolisierung von Tubuluszellen („osmotic nephrosis like lesions“) verursachen kann [61]. Bei kritisch kranken Patienten ist eine kumulative Gelatinedosis >33 ml/kgKG – ebenso wie bei

HES – mit einer höheren Inzidenz an Nierenversagen assoziiert [61].

Im Vergleich zur guten Datenlage bei HES-Präparaten oder Albumin fehlen bislang große randomisierte Studien, welche die Therapiesicherheit und den Therapienutzen von Gelatinepräparaten darlegen [67, 68]. So liegen nach einer Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2012 in RCTs Daten für HES von 9147 Patienten, für Albumin von 9920 Patienten vor, Gelatine wurde diesbezüglich bei nur 506 Patienten kontrolliert untersucht [69]. „Absence of evidence“ bedeutet natürlich nicht, dass die Präparate bedenkenlos in der Intensivmedizin oder im OP eingesetzt werden können. Die Tatsache, dass es derzeit für die Sicherheit von Gelatinelösungen weder auf Intensivstationen noch im OP ausreichende Evidenz gibt, spricht nicht für deren Anwendung, sondern muss als erheblicher Nachteil von Gelatine gegenüber Albumin und HES bewertet werden [61, 67].

Das 3-Stufen-Konzept zur Volumentherapie

Wie eingangs erwähnt sollte *eine Flüssigkeitstherapie ziel- und verlustorientiert, damit bedarfsgerecht gestaltet* werden. Ziel dieser Therapie muss die *Normovolämie* sein. Zwar gibt es derzeit keine Evidenz, dass der Volumenersatz mit Kolloiden im Vergleich zu dem mit Kristalloiden die Letalität bei Patienten senkt [69]. Bedenken wir aber die Volumeneffekte von Kristalloiden und Kolloiden, so sind Kolloide 5-mal effektiver als Kristalloide, wenn sie unter der richtigen Indikation der Hypovolämie eingesetzt werden. Dies bestätigen auch die Ergebnisse der CRISTAL-Studie, die eine Senkung der Letalität bei Patienten im hypovolämischen Schock durch Volumenersatz mit Kolloiden zeigen konnte [70]. Die perioperative Infusionstherapie besteht aus unterschiedlichen Phasen, für die unterschiedliche Empfehlungen ausgesprochen werden müssen:

- **Erste Stufe: die basale Kristalloidtherapie**
Flüssigkeitsverluste (Urin und Perspiratio insensibilis) werden 1:1 mit einer balancierten kristalloiden Infu-

sionslösung ersetzt. Ein intravasaler Blutverlust muss zusätzlich mit einem Verhältnis von 4–5:1 ersetzt werden. Hier besteht dann auch die Limitation der basalen Kristalloidtherapie, da diese gleichzeitig die Infusion von 80 % „interstitiellem Ödem“ bedeutet. Wie bereits erwähnt ist eine stark positive Flüssigkeitsbilanzierung nicht als harmlos anzusehen [1, 3–5, 8, 24, 71]. Deswegen muss eine Grenze gefunden werden, ab wann die basale Kristalloidtherapie von einer Therapie mit höherer Effektivität abgelöst wird, um Komplikationen und Nebenwirkungen der Flüssigkeitstherapie vom Patienten abzuwenden. Hier kann als Faustregel der Verlust von 20 % des initialen Blutvolumens genannt werden. Da die meisten Patienten im OP Blutverluste lediglich innerhalb dieses Rahmens aufweisen, kann nach diesem Konzept ein Großteil der Patienten ohne Kolloid behandelt werden.

- **Zweite Stufe: ab Blutverlusten >20 % des initialen Blutvolumens**
Hier sollte für den Ersatz des Blutverlustes eine effektive Therapie mit Kolloiden erfolgen, damit die Flüssigkeitsbilanz nicht zu positiv wird. Flüssigkeitsverluste (Urin und Perspiratio) sollten weiterhin 1:1 mit Kristalloiden therapiert werden. Der höchste Volumeneffekt wurde für 20 %iges Humanalbumin beschrieben (■ Tab. 2). Es ist aber auch das bei weitem teuerste Kolloid. Unter Beachtung der Kontraindikationen können in der zweiten Stufe auch künstliche isoonkotische Kolloide wie HES eingesetzt werden (1:1 im Verhältnis zu dem über Stufe 1 hinaus anfallenden Blutverlust).
- **Dritte Stufe: bei sehr großen Blutverlusten**
Der Einsatz von Infusionslösungen (Stufe 1 und 2) wird durch die zunehmende Entstehung einer Anämie und Einschränkung der Blutgerinnung aufgrund der Dilution begrenzt. Neben der Dilution von Gerinnungsfaktoren durch die Aufrechterhaltung der Normovolämie bei abnehmendem Blutvolumen haben Gelatine und HES 130.000

zudem direkte negative Effekte auf die Blutgerinnung. Anämie und der Verlust von Gerinnungsfaktoren erfordern eine differenziert und bedarfsgerecht durchzuführende Transfusion von Blutprodukten (EK, FFP, Thrombozytenkonzentrate, Gerinnungsfaktoren).

Die Anwendung dieses Stufenkonzepts gewährleistet eine verlust- und damit bedarfsorientierte Volumentherapie. Die 3 Stufen sollen allerdings nicht dogmatisch angewendet werden! Erfolgt z. B. ein plötzlicher Einriss einer großen Vene, der einen hohen Blutverlust in wenigen Minuten zur Folge hat, kann und muss sofort zu Stufe 2 übergegangen werden, da der Volumenverlust umgehend mit Infusionslösungen hoher Effektivität behandelt werden muss. In diesem Fall sollen also sofort Kolloide in ausreichender Menge (z. B. 1–2 l HES) appliziert werden, um eine intraoperative Hypovolämie zu vermeiden. Hier können frühzeitig auch Blutprodukte gegeben werden.

Wie wichtig es ist, den Bedarf an Flüssigkeit und Volumen korrekt zu bestimmen, verdeutlicht das Beispiel im folgenden Abschnitt, welches einerseits die „Tücken“ einer intraoperativen Infusionstherapie darlegt, aber andererseits hierzu auch wichtige und einfach anwendbare „Tipps und Tricks“ gibt.

Der Fall aus der Praxis – Volumentherapie mit einfacher Mathematik erklärt

Wir gehen von einer 52-jährigen Patientin mit einem Ovarialkarzinom zur Explorativlaparotomie aus. Der Eingriff erfolgt in Allgemeinanästhesie bei zuvor angelegter Periduralanästhesie (PDA). Die Patientin ist kardiovaskulär gesund, sogar noch sportlich aktiv und hat ein Körpergewicht von 67 kg bei einer Körpergröße von 168 cm. Während der Operation versucht der Anästhesist, die Normovolämie aufrechtzuerhalten, der mittlere Blutdruck wird bei mindestens 60 mm Hg gehalten. Im Folgenden sind die Ereignisse, Bilanz und Laborparameter (Hämoglobinkonzentration [Hb] und

Hämatokrit [Hkt]) zu den verschiedenen Zeitpunkten der Operation aufgeführt:

- Einleitung:
 - Allgemeinanästhesie und aufspritzen der PDA,
 - Hb 12,3 g/dl, Hkt 39,3 %,
 - Norepinephrin 0,3 mg/h.
- 1 h nach OP-Beginn:
 - Hb 9,2 g/dl, Hkt 29,4 %,
 - Norepinephrin 0,5 mg/h,
 - kumulativ 1500 ml Kristalloid infundiert.
- 2 h nach OP-Beginn:
 - geschätzter Blutverlust in Tüchern und Sauger 1500 ml,
 - Urinausscheidung 500 ml,
 - Hb 8,2 g/dl, Hkt 26,2 %,
 - Norepinephrin 1,5 mg/h,
 - kumulativ 5000 ml Kristalloid infundiert.
- 3 h nach OP-Beginn
 - Operateur beklagt beeinträchtigte Blutgerinnung, anhaltende operative Blutung,
 - Gabe von 3 FFP (750 ml),
 - Hb 7,0 g/dl, Hkt 22,4 %,
 - Norepinephrin 1,8 mg/h,
 - Infusion von weiteren 1000 ml kristalloider Lösung,
 - Gabe von 4 Erythrozytenkonzentrat (kumulativ gesamt 1200 ml).
- 4 h nach OP-Beginn
 - Hb 7,7 g/dl, Hkt 24,6 %,
 - Norepinephrin 1,2 mg/h,
 - weitere Gabe von 3 FFP (kumulativ gesamt 1500 ml),
 - danach Hb 7,5 g/dl und Hkt 24,0 %,
 - Schätzung des Blutverlustes 3000 ml insgesamt,
 - Urinausscheidung 700 ml insgesamt.
- OP-Ende: 5 h nach OP-Beginn
 - Hb 7,9 g/dl, Hkt 25,3 %,
 - Norepinephrin 0,6 mg/h.

Die Patientin wird extubiert und mit 0,7 mg/h Noradrenalin auf eine Intensivstation verlegt. Bei steigenden Retentionsparametern wird ein Nierenersatzverfahren begonnen, welches für 3 Tage bei akutem Nierenversagen weitergeführt werden muss. Danach normalisiert sich die Nierenfunktion wieder. Nach 11 Tagen Intensivstation wird die Patientin auf die Normalstation verlegt (▣ Tab. 3).

Warum war die Patientin kreislaufstabil, warum hatte sie ein Nierenversagen?

Die mathematische Lösung des Falls

Situation präoperativ

Aus Größe und Gewicht der Patientin berechnet sich eine Körperoberfläche (KOF) von 1,76 m² [72].

$$KOF = \sqrt{\frac{\text{Größe [cm]} \cdot \text{Gewicht [kg]}}{3600}}$$

Wir gehen davon aus, dass die Patientin präoperativ ein normales Blutvolumen aufwies, denn kardiopulmonal gesunde Patienten haben i. d. R. morgens trotz mehrerer Stunden Nüchternheit ein sogar hochnormales Blutvolumen [9]. Anhand gemessener Blutvolumina ergeben sich die in ▣ Tab. 4 aufgeführten Größenordnungen des Blutvolumens (BV) pro m² Körperoberfläche (normales BV: 2245 ml/m²).

$$\begin{aligned} \text{Blutvolumen} &= \text{Körperoberfläche} \\ &\quad \cdot \text{Normalwerte des} \\ &\quad \text{Blutvolumens pro m}^2 \\ BV_{\text{Normovolämie}} &= 1,76 \text{ m}^2 \cdot 2245 \frac{\text{ml}}{\text{m}^2} \\ &= 3951 \text{ ml} \end{aligned}$$

Praktischer Tipp: Die KOF lässt sich mithilfe des Internets berechnen. Will man die Berechnung des Blutvolumens vereinfachen, dann kann man auch mit $BV=60 \text{ ml/kg}$ rechnen. Dies ist aber deutlich weniger präzise als die Berechnung über die KOF.

Aus dem Hämatokrit errechnet sich das Erythrozytenvolumen.

$$\begin{aligned} \text{Erythrozytenvolumen} &= \text{Blutvolumen} \\ &\quad \cdot \text{Hämatokrit} \\ EV_{\text{präop}} &= 3951 \text{ ml} \cdot 39,3\% = 1553 \text{ ml} \end{aligned}$$

Praktischer Tipp: Hat man nur Hb-Werte, so kann man den Hkt berechnen: $Hb \text{ [g/dl]} \times 3,2 = Hkt$. Dies setzt eine normale mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) voraus, was aber bei den allermeisten Patienten anzutreffen ist.

Ausfuhr		Einfuhr	
Urin	700 ml	Kristalloid	6000 ml
Blut	3000 ml	Erythrozytenkonzentrat	1200 ml
Perspiratio	335 ml	Fresh Frozen Plasma	1500 ml
Summe	4035 ml	Summe	8700 ml
Flüssigkeitsbilanz			+4665 ml

Vorausgesetzt die Patientin blieb tatsächlich normovoläm, so kann aus dem Blutvolumen zu jedem beliebigen Zeitpunkt das jeweilige Erythrozytenvolumen, die Änderung des Erythrozytenvolumens (ΔEV) sowie mithilfe des mittleren Hämatokrits der Blutverlust berechnet werden:

Zum Beispiel Situation 2 h nach Beginn der OP:

Intraoperatives

Erythrozytenvolumen =

$$BV_{\text{Normovolämie}} \cdot Hkt_{\text{intraop}}$$

$$EV = 3951 \text{ ml} \cdot 26,2\% = 1035 \text{ ml}$$

Änderung des

Erythrozytenvolumens =

präoperatives Erythrozytenvolumen

– intraoperatives

Erythrozytenvolumen

$$\Delta EV = EV_{\text{präop}} - EV_{\text{intraop}}$$

$$= 1553 \text{ ml} - 1035 \text{ ml} = 518 \text{ ml}$$

Der mittlere Hämatokrit (Hkt_m) berechnet sich aus der Summe aller bis zum Zeitpunkt 2 h nach Schnitt durchgeführten Hkt-Bestimmungen geteilt durch die Anzahl der Bestimmungen. Bis zum Zeitpunkt 2 h nach Schnitt wurden $n = 3$ Hkt-Bestimmungen durchgeführt

$$Hkt_m = \frac{(39,3 + 29,4 + 26,2)}{3} = 31,6\%$$

Über den mittleren Hämatokritwert kann aus dem Erythrozytenverlust der Blutverlust (Blut = Erythrozyten und Plasma) errechnet werden.

Berechneter Blutverlust =
Veränderung des
Erythrozytenvolumens
mittlerer Hämatokrit
ergibt

$$\text{Blutverlust}_{\text{intraop-2h}} = \frac{518 \text{ ml}}{31,6\%} = 1639 \text{ ml}$$

Bewertung der Volumentherapie zum Zeitpunkt 2 h nach Schnitt

Der geschätzte und der berechnete Blutverlust waren zu diesem Zeitpunkt nahezu identisch. Bei einer kumulativen Gabe von 5000 ml kristalloider Lösung betrug die Flüssigkeitsbilanz +2727 ml (Berechnung: 5000 ml Kristalloid – 134 ml Perspiratio – 500 ml Urin – 1639 ml Blutverlust). Trotzdem war 2 h nach OP-Beginn die Volumentherapie nicht ausreichend.

Die folgende Bilanz 2 h nach OP-Beginn berücksichtigt den Volumeneffekt der hier gewählten Volumenersatztherapie und stellt die intravasale Volumenzbilanz dar. Hierbei werden Kristalloide soweit zum Ausgleich von Flüssigkeitsverlusten durch Urin oder Perspiratio voll angerechnet. Ersetzen sie aber Blutverluste, werden nur 20 % angerechnet, denn nur 20 % verbleiben intravasal (der Rest führt lediglich zum interstitiellen Ödem, **Tab. 5**).

Ergo: Die Patientin hatte zu diesem Zeitpunkt eine ausgeprägte intravasale Hypovolämie (756 ml), was die Kreislaufinstabilität und den Bedarf an 1,5 mg/h Norepinephrin erklärt. In Anbetracht des 3-Stufen-Konzepts (s. Abschn. „Das 3-Stufen-Konzept zur Volumentherapie“) hätte zunächst der kritische Blutverlust von 20 % des präoperativen Blutvolumens errechnet werden müssen. Bei einer Patientin mit ca. 4000 ml Blutvo-

Kompartiment	Geschlecht	ml/m ²
Erythrozytenvolumen	Frau	850
	Mann	1100
Plasmavolumen	Frau	1395
	Mann	1578
Blutvolumen	Frau	2245
	Mann	2678

lumen entspricht dies einem Blutverlust von 800 ml. In Stufe 1 hätte die 4–5fache Menge dieses Blutverlustes plus die Ausscheidung durch Urin und Perspiratio durch Kristalloid ersetzt werden müssen, das entspricht etwa 4600 ml ($5 \times 800 \text{ ml} + 637 \text{ ml}$). Danach hätte Stufe 2 Anwendung finden und weitere Blutverluste mit Kolloid ersetzt werden müssen. In diesem Fall wären 800 ml HES indiziert gewesen.

Situation am OP-Ende

Die Berechnung des Blutverlustes erfolgt analog zur oben dargestellten Berechnung 2 h nach OP-Beginn.

Zunächst wird der Verlust an Erythrozytenvolumen berechnet:

$$BV_{\text{postop}} = 3951 \text{ ml (Normovolämie vorausgesetzt)}$$

$$EV_{\text{postop}} = 3951 \text{ ml} \cdot 25,3\% = 1000 \text{ ml}$$

$$\Delta EV = EV_{\text{präop.}} - EV_{\text{postop.}}$$

$$= 1553 \text{ ml} - 1000 \text{ ml} = 553 \text{ ml}$$

Um den Erythrozytenverlust abschließend kalkulieren zu können, müssen neben der Änderung des Erythrozytenvolumens nun die gegebenen Erythrozytenkonzentrate in die Berechnung aufgenommen werden. Ein Erythrozytenkonzentrat mit 300 ml Volumen entspricht 200 ml Erythrozytenvolumen.

$$\text{Erythrozytenverlust}_{\text{gesamt}} =$$

$$\Delta EV + (4 \cdot 200 \text{ ml})$$

$$= 553 \text{ ml} + 800 \text{ ml} = 1353 \text{ ml}$$

Nun hilft der mittlere Hämatokrit, um aus dem Erythrozytenverlust den Blutverlust zu errechnen:

Tab. 5 Übersicht der Volumenbilanz für den Intraavasraum 2 h nach Schnitt

Ausfuhr		Einfuhr	
Urin und Perspiratio	637 ml	Kristalloid zum Flüssigkeitsersatz	637 ml
Blutverlust	1629 ml	Zur Kompensation des Blutverlusts anrechenbare Menge an Kristalloid	873 ml <i>Berechnung:</i> (Kristalloid zum Messzeitpunkt – 637 ml) × 20 % = (5000 ml – 637 ml) × 20 %
Summe	2266 ml	Summe	1510 ml
Volumenbilanz			-756 ml

Tab. 6 Übersicht der Volumenbilanz für den Intraavasraum bei OP-Ende

Ausfuhr		Einfuhr	
Urin und Perspiratio	1035 ml	Kristalloid zum Flüssigkeitsersatz	1035 ml
Blutverlust	4956 ml	Zur Kompensation des Blutverlusts anrechenbare Menge an Kristalloid	993 ml <i>Berechnung:</i> (Kristalloid zum Messzeitpunkt – 1035 ml) × 20 % = (6000 ml – 1035 ml) × 20 %
–	–	Erythrozytenkonzentrat	1200 ml
–	–	Fresh Frozen Plasma	1500 ml
Summe	5991 ml	Summe	4728 ml
Volumenbilanz			-1263 ml

$$\text{Blutverlust} = \frac{\text{Erythrozytenverlust}}{\text{mittlerer Hämatokrit}}$$

Hkt_m (insgesamt 7 Bestimmungen)

$$= \frac{\left[\begin{array}{l} 39,4\% + 29,4\% + 26,3\% \\ + 22,4\% + 24,0\% \\ + 24,6\% + 25,3\% \end{array} \right]}{7} = 27,3\%$$

Um den abschließenden gesamten Blutverlust berechnen zu können, wird der gesamte Erythrozytenverlust durch den über die OP-Zeit berechneten mittleren Hämatokrit geteilt. Dieser betrug:

$$\text{Berechneter Gesamtblutverlust} = \frac{\text{Erythrozytenverlust}}{\text{Hkt}_m}$$

$$\text{Berechneter Gesamtblutverlust} = \frac{1353 \text{ ml}}{27,3\%} = 4956 \text{ ml}$$

Gesamtbewertung: eine Zielverfehlung; Ausgeprägte Hypovolämie trotz stark positiver Bilanz!

Die reine Flüssigkeitsbilanz postoperativ scheint mit +4665 ml zwar sehr großzügig, jedoch wurde der Gesamtblutverlust um 1900 ml unterschätzt. Die nachfolgende Übersicht berücksichtigt wieder den Volumeneffekt der gewählten Volumenersatztherapie und stellt damit die intravasale Volumenbilanz dar (Tab. 6).

Die Patientin hatte postoperativ eine schwere Hypovolämie (über 1200 ml zu wenig Volumen)! Zudem treten bei diesen Operationen über die Blutung hinaus intraoperativ zusätzliche hohe Proteinverluste auf, die hier noch gar nicht eingerechnet wurden.

Zusammenfassend handelte es sich bei nahezu 5 l Blutverlust nicht um eine bedarfsgerechte Volumentherapie. Weniger Kristalloid aber deutlich mehr „Volumen“ (Kolloid) wäre verlustadaptiert, die Gabe von 2000 ml HES ratsam gewesen. Das Beispiel veranschaulicht auch Grundsätzliches: Bei internistisch gesunden Patienten ist während großen operativen Eingriffen eine schleichende,

ausgeprägte Zunahme des Katecholaminbedarfs ein sehr starker Hinweis auf einen inadäquat therapierten Blutverlust! Dies ist nun jedoch spekulativ: Die ausgeprägte Hypovolämie mit entsprechend hohem Katecholaminbedarf hatte einen schwerwiegenderen Einfluss auf die Nierenfunktion als es die „Verteidigung“ der Normovolämie mit HES bei der nierengesunden, nicht kritisch kranken Patientin gehabt hätte.

Wichtige Anmerkungen zur Bedside-Blutverlustberechnung

Die aufgezeigte Berechnung ist im OP für jeden Zeitpunkt durchführbar. Gerade in scheinbar unübersichtlichen Situationen (größere Blutverluste, Gabe von Blut) verschafft sie Übersicht. Wie Abb. 3 demonstriert, geht die Berechnung des Blutverlustes immer von der Normovolämie des Patienten aus. Damit ist die Dilution durch entsprechenden Volumenersatz bedingt, denn sonst sinkt der Hkt bei Blutverlust nicht logarithmisch ab, so wie dies bei Aufrechterhalten der Normovolämie der Fall wäre. Wichtig zu wissen ist, dass das Blutvolumen durch Infusionen nur in geringem Umfang ansteigen kann [24]. Es erfolgt eine umgehende Freisetzung von ANP, die Gefäßbarriere wird undicht, das Blutvolumen wird schnell wieder normal hoch [25–27, 74]. Viel häufiger ist bei größeren Blutverlusten eine moderate, manchmal – wie am Fallbeispiel demonstriert – erhebliche Hypovolämie, verursacht durch eine augenscheinlich großzügige, bei genauer Betrachtung aber unzureichende Volumentherapie. Berechnet man z. B. den Blutverlust zu einem Zeitpunkt, an dem das Blutvolumen um 500 ml geringer ist als zu Beginn, dann addieren sich die 500 ml zu dem berechneten Blutverlust.

Wie Abb. 3 zeigt, fällt der Hämatokrit bei einer Blutung und normovolämischen Dilution mit Infusionslösungen logarithmisch ab [75]. Aufgrund der einfacheren Mathematik wird bei der aufgezeigten Berechnung des Blutverlustes nicht der Logarithmus verwendet – die Berechnung ist linear. Nimmt man während einer Blutung also z. B. nur 2 Hämatokritwerte (Abb. 3, Bsp. 1), dann wird der mittlere Hämatokrit deutlich zu hoch und der berechnete Blutverlust

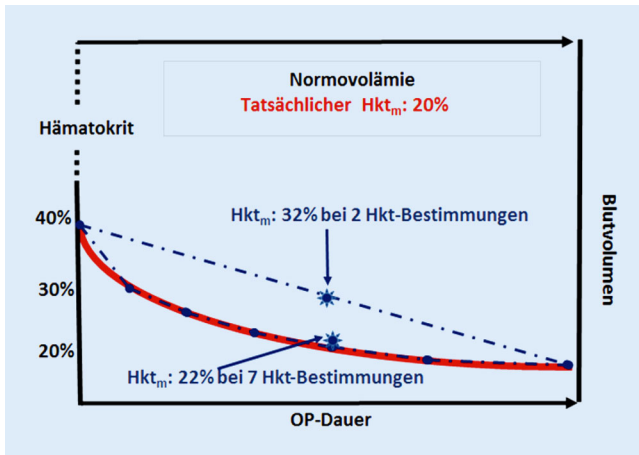


Abb. 3 ◀ Hämatokritverlauf bei einer Blutung und gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Normovolämie durch Infusion (Dilution). *Hkt* Hämatokrit, *Hkt_m* mittlerer Hämatokrit

dadurch zu niedrig ausfallen. Günstig ist es also immer mehrere Hämatokritwerte zur Berechnung heranzuziehen. Im dargestellten Fall wurden 7 Hkt-Bestimmungen durchgeführt (Abb. 3, Bsp. 2). Dies ist eine ausreichend hohe Zahl. Trotzdem wird der Hkt_m etwas zu hoch ausfallen und damit der berechnete Blutverlust den tatsächlichen Blutverlust etwas unterschätzen. Das bedeutet, dass eine eventuelle Hypovolämie und die Linearität der Berechnung dafür sorgen, dass der berechnete Blutverlust niedriger sein kann als der tatsächliche Blutverlust. Wie der Fall zeigt, verschafft aber ein sogar noch zu niedrig berechneter Blutverlust dennoch eine weit bessere Übersicht als der geschätzte Blutverlust, welcher leider ein sehr unzuverlässiger Parameter ist. Dies liegt u. a. daran, dass die Verluste in die Tücher schwer zu schätzen sind, Blut in Gebiete fließen kann, die man nicht sieht und der Chirurg auch nicht absaugt und selbst der Saugerinhalt an Blut durch Spüllösungen, gerade bei hohen Blutverlusten, schwer einzuschätzen ist. Eine erhebliche Unterschätzung intraoperativer Blutverluste ist deshalb leider häufig anzutreffen [76]. Daher ist die von uns vorgestellte Bedside-Blutverlustberechnung äußerst nützlich. Diese kann sogar in Narkosedokumentationsprogramme implementiert werden.

Fazit für die Praxis – die Synopsis

Eine adäquate intraoperative Infusionstherapie:

- sollte bedarfsgerecht, mit dem Ziel der Normovolämie erfolgen,
- sollte verlustorientiert zwischen Flüssigkeitsverlusten und Volumenverlusten unterscheiden,
- sollte Flüssigkeitsverluste (Urin & Perspiratio insensibilis: 0,5–1,0 ml/kg/h) 1:1 mit einer balancierten, kristalloiden Infusionslösung ausgleichen,
- sollte Volumenverluste (intraoperativer Blutverlust) zunächst bis zu einem Blutverlust von 20 % des Gesamtblutvolumens mit balancierten Kristalloiden im Verhältnis 4–5:1 ausgleichen und darüber hinaus gehende Blutverluste im Verhältnis 1:1 mit isoonkotischen Kolloiden behandeln.

Unter Beachtung der Kontraindikationen

- Sepsis,
- Verbrennungen,
- kritisch kranker Patient (meist auf Intensivstation),
- eingeschränkte Nierenfunktion oder Nierenersatztherapie,
- intrakranielle oder zerebrale Blutung,
- schwere Gerinnungsstörung

kann auch HES zum Volumenersatz verwendet werden. Bei Patienten, die eine Kontraindikation gegen HES aufweisen, sollte aufgrund der hier vorhandenen Daten zur Sicherheit Albumin- gegenüber Gelatinelösungen der Vorzug gegeben werden.

Das 3-Stufen-Konzept zur verlust- und bedarfsorientierten Volumentherapie:

- **Erste Stufe:** basale Kristalloidtherapie Flüssigkeitsverluste (Urin und Perspiratio insensibilis) werden 1:1 mit einer balancierten, kristalloiden Infusionslösung ersetzt. Ein intravasaler Blutverlust muss zusätzlich mit einem Verhältnis von 4–5:1 ersetzt werden.
- **Zweite Stufe:** ab Blutverlusten größer als 20 % des initialen Blutvolumens Kolloidgabe (bevorzugt balanciert) 1:1 zu dem nach Stufe 1 anfallenden Blutverlust, Flüssigkeitsverluste (Urin und Perspiratio insensibilis) werden weiterhin 1:1 mit einer balancierten kristalloiden Infusionslösung ersetzt.
- **Dritte Stufe:** bei sehr großen Blutverlusten Differenziert und bedarfsgerecht durchzuführende Transfusion von Blutprodukten, sprich EKs, FFPs (angepasst an die Gerinnungssituation), ggf. Gerinnungsfaktoren und Thrombozytenkonzentraten.

Die Bedside-Blutverlustberechnung anhand der Normwerte des Blutvolumens und der intraoperativen Hb- oder Hkt-Bestimmungen bietet Anästhesisten eine sehr gute Orientierung, wodurch das Ziel – die Normovolämie der Patienten – leichter erreichbar wird. Von Zufällen abgesehen kann eine Infusions- und Volumentherapie nur dann bedarfsgerecht sein, wenn man den Bedarf der Patienten kennt!

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Rehm

Klinik für Anaesthesiologie, Klinikum der Universität München
Marchioninstr. 15, 81377 München, Deutschland
markus.rehm@med.uni-muenchen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Rehm leitet aktuell 2 klinische Studien, eine wird von CSL Behring, eine von Fresenius Kabi unterstützt. Er hat in den letzten 2 Jahren von Pharmafirmen keine Reisekostenerstattungen oder Honorare erhalten. N. Hulde, T. Kammerer, A. S. Meidert und K. Hofmann-Kiefer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R et al (2003) Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: Comparison of two perioperative fluid regimens: A randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 238:641–648
2. Jacob M, Chappell D (2009) Rehm M The 'third space' – fact or fiction? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 23:145–157
3. Holte K, Kehlet H (2006) Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: A need for reassessment in fast-track surgery. *J Am Coll Surg* 202:971–989
4. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP (2002) Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: A randomized controlled trial. *Lancet* 359:1812–1818
5. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I (2005) Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 103:25–32
6. Parquin F, Marchal M, Mehiri S, Herve P, Lescot B (1996) Post-pneumectomy pulmonary edema: analysis and risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg* 10:929–932 (discussion 33)
7. Glassford NJ, Myles P, Bellomo R (2012) The Australian approach to peri-operative fluid balance. *Curr Opin Anaesthesiol* 25:102–110
8. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M (2008) A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 109:723–740
9. Jacob M, Chappell D, Conzen P, Finsterer U, Rehm M (2008) Blood volume is normal after pre-operative overnight fasting. *Acta Anaesthesiol Scand* 52:522–529
10. Fachgesellschaften_AAWM (2014) Intravasle Volumetherapie beim Erwachsenen. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-020.html> (Registernummer 001–020)
11. Langer T, Conrad S, Fishman L et al (2012) Interessenkonflikte bei Autoren medizinischer Leitlinien. Eine Analyse der Leitlinien deutscher Fachgesellschaften 2009–2011. *Dtsch Arztebl* 109:836–842
12. Marckmann G (2015) Alkoholabstinenz vor Lebertransplantation: Contra. *Dtsch Arztebl* 112(49):A 2079
13. Rehm M, Haller M, Brechtelsbauer H, Akbulut C, Finsterer U (1998) Extra protein loss not caused by surgical bleeding in patients with ovarian cancer. *Acta Anaesthesiol Scand* 42:39–46
14. Rehm M, Haller M, Orth V et al (2001) Changes in blood volume and hematocrit during acute preoperative volume loading with 5 % albumin or 6 % hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. *Anesthesiology* 95:849–856
15. Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Peter K, Rehm M (2007) Determinants of insensible fluid loss. Perspiration, protein shift and endothelial glycocalyx. *Anaesthesist* 56(747–58):60–64
16. Rehm M, Orth VH, Kreimeier U et al (2001) Changes in blood volume during acute normovolemic hemodilution with 5 % albumin or 6 % hydroxyethylstarch and intraoperative retransfusion. *Anaesthesist* 50:569–579
17. Rehm M, Orth V, Kreimeier U et al (2000) Changes in intravascular volume during acute normovolemic hemodilution and intraoperative retransfusion in patients with radical hysterectomy. *Anesthesiology* 92:657–664
18. Jacob M, Rehm M, Orth V et al (2003) Exact measurement of the volume effect of 6 % hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven) during acute preoperative normovolemic hemodilution. *Anaesthesist* 52:896–904
19. Rehm MHM, Brechtelsbauer H, Akbulut C, Finsterer U (1998) Changes in plasma volume in immediate pre- and postoperative periods in patients major gynecologic surgery. *Infusionsther Transfusionsmed* 25:222–228
20. Rehm M, Orth VH, Weninger E et al (2001) Acute "normovolemic" hemodilution with 3.5 % polygel (Haemaccel) for patients in the Wertheim-Meigs-operation. Blood loss of 87 % blood volume without perioperative blood transfusion. *Anaesthesist* 50:580–584
21. Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K et al (2012) The intravascular volume effect of Ringer's lactate is below 20 %: a prospective study in humans. *Crit Care* 16:R86
22. Jacob M, Bruegger D, Rehm M et al (2007) The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels. *Cardiovasc Res* 73:575–586
23. Hu X, Adamson RH, Liu B, Curry FE, Weinbaum S (2000) Starling forces that oppose filtration after tissue oncotic pressure is increased. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279:H1724–36
24. Jacob M, Chappell D, Rehm M (2007) Clinical update: Perioperative fluid management. *Lancet* 369:1984–1986
25. Bruegger D, Jacob M, Rehm M et al (2005) Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289:H1993–H1999
26. Bruegger D, Schwartz L, Chappell D et al (2011) Release of atrial natriuretic peptide precedes shedding of the endothelial glycocalyx equally in patients undergoing on- and off-pump coronary artery bypass surgery. *Basic Res Cardiol* 106:1111–1121
27. Chappell D, Bruegger D, Potzel J et al (2014) Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit Care* 18:538
28. Wiedermann CJ (2014) Joannidis M Accumulation of hydroxyethyl starch in human and animal tissues: A systematic review. *Intensive Care Med* 40:160–170
29. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H, Hoekstra JB, Kastelein JJ, Stroes ES (2005) The endothelial glycocalyx: A potential barrier between health and vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 16:507–511
30. Scheingraber S, Rehm M, Sehmsich C, Finsterer U (1999) Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 90:1265–1270
31. Orbegozo Cortes D, Rayo Bonor A, Vincent JL (2014) Isotonic crystalloid solutions: a structured review of the literature. *Br J Anaesth* 112:968–981
32. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL et al (2012) Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9 % saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg* 255:821–829
33. Young P, Bailey M, Beasley R et al (2015) Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: The SPLIT randomized clinical trial. *JAMA* 314:1701–1710
34. Senn A et al (2017) Chloride content of fluids used for large-volume resuscitation is associated with reduced survival. *Crit Care Med* 45:e146–e153
35. O'Malley CM, Frumento RJ, Hardy MA et al (2005) A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9 % NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg* 100:1518–1524
36. Potura E, Lindner G, Biesenbach P et al (2015) An acetate-buffered balanced crystalloid versus 0.9 % saline in patients with end-stage renal disease undergoing cadaveric renal transplantation: a prospective randomized controlled trial. *Anesth Analg* 120:123–129
37. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM (2003) Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 237:319–334
38. Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C et al (2006) Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med* 34:2536–2540
39. Haynes GR, Navickis RJ, Wilkes MM (2003) Albumin administration – what is the evidence of clinical benefit? A systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Anaesthesiol* 20:771–793
40. Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR (2005) A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 33:1681–1687
41. Vincent JL (2009) Relevance of albumin in modern critical care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 23:183–191
42. Injuries Group, Albumin R (1998) Human albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 317:235–240
43. Investigators SS, Finfer S, Bellomo R et al (2006) Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 333:1044
44. Finfer S, Bellomo R, Boyce N et al (2004) A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350:2247–2256
45. Caironi P, Tognoni G, Masson S et al (2014) Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 370:1412–1421
46. Charpentier JJ-PM (2011) Efficacy and tolerance of hyperoncotic albumin administration in septic shock patients: The EARSS study. *Intensive Care Med* 37(Suppl.2):115/0438
47. Wiedermann CJ, Joannidis M (2014) Albumin replacement in severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 371:83
48. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ (2014) Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: Systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* 349:g4561
49. Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU, Zaraca F, Joannidis M (2010) Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: A meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 14:R191
50. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO et al (2011) Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 364:2483–2495
51. Rehm M, Paptistella M, Dieterich HJ (2012) Volumenersatzlösungen, 3. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg
52. Vincent JL, De Backer D, Wiedermann CJ (2016) Fluid management in sepsis: The potential beneficial effects of albumin. *J Crit Care* 35:161–167

53. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S (2011) The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 39:386–391
54. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358:125–139
55. Perner A, Haase N, Guttormsen AB et al (2012) Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 367:124–134
56. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R et al (2012) Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 367:1901–1911
57. Guidet B, Martinet O, Boulain T et al (2012) Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care* 16:R94
58. Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, Taback SP (2010) Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: Effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* CD007594. doi:10.1002/14651858
59. Wiedermann CJ (2008) Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis. *BMC Emerg Med* 8:1
60. Zarychanski R, Turgeon AF, Fergusson DA et al (2009) Renal outcomes and mortality following hydroxyethyl starch resuscitation of critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Open Med* 3:e196–209 (ATTENTION: The analysis and conclusions of this article are being revised by the authors. This is due to the journal *Anesthesia and Analgesia's* retraction of a paper by Dr. Joachim Boldt, an author in seven of the studies analyzed in this review. As such, the editors of *Open Medicine* recommend interpreting this review with extreme caution until Zarychanski et al. publish a new analysis and interpretation in *Open Medicine*. For more information, see *Anesthesia and Analgesia's* press release)
61. Rehm M (2013) Limited applications for hydroxyethyl starch: Background and alternative concepts. *Anaesthesist* 62:644–655
62. European Medicines Agency. Assessment report for solutions for infusion containing hydroxyethyl starch. EMA/667553/2013
63. Meybohm P, Van Aken H, De Gasperi A et al (2013) Re-evaluating currently available data and suggestions for planning randomised controlled studies regarding the use of hydroxyethyl starch in critically ill patients – a multidisciplinary statement. *Crit Care* 17:R166
64. Gillies MA, Habicher M, Jhanji S et al (2014) Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 112:25–34
65. Kammerer T, Klug F, Schwarz M et al (2015) Comparison of 6% hydroxyethyl starch and 5% albumin for volume replacement therapy in patients undergoing cystectomy (CHART): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 16:384
66. Rasmussen KC, Secher NH, Pedersen T (2016) Effect of perioperative crystalloid or colloid fluid therapy on hemorrhage, coagulation competence, and outcome: A systematic review and stratified meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 95:e4498
67. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D et al (2016) How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care* 35:75–83
68. Thomas-Rueddel DO, Vlasakov V, Reinhart K et al (2012) Safety of gelatin for volume resuscitation – a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 38:1134–1142
69. Perel P, Roberts I (2012) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* CD000567. doi:10.1002/14651858
70. Annane D, Siami S, Jaber S et al (2013) Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: The CRISTAL randomized trial. *JAMA* 310:1809–1817
71. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H (2002) Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 89:622–632
72. Mosteller RD (1987) Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 317:1098
73. Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J et al (1995) Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology. *Br J Haematol* 89:748–756
74. Jacob M, Saller T, Chappell D, Rehm M, Welsch U, Becker BF (2013) Physiological levels of A-, B- and C-type natriuretic peptide shed the endothelial glycocalyx and enhance vascular permeability. *Basic Res Cardiol* 108:347
75. Jacob M, Bruegger D, Conzen P, Becker BF, Finsterer U, Rehm M (2005) Development and validation of a mathematical algorithm for quantifying preoperative blood volume by means of the decrease in hematocrit resulting from acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 45:562–571
76. Orth VH, Rehm M, Thiel M et al (1998) First clinical implications of perioperative red cell volume measurement with a nonradioactive marker (sodium fluorescein). *Anesth Analg* 87:1234–1238

Hier steht eine Anzeige.

