

# Infusionstherapie in der Anästhesiologie und Intensivmedizin: Gestern, heute und morgen

**H. Van Aken<sup>1</sup>, M. Jacob<sup>2</sup>, M. Westphal<sup>1</sup> und B. Zwißler<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster  
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. H. Van Aken)

<sup>2</sup> Klinik für Anaesthesiologie, Klinikum der Universität München (Direktor: Prof. Dr. B. Zwißler)

## Die perioperative Infusionstherapie im Wandel

Obwohl mittlerweile zahlreiche Studien darauf hinweisen, dass die Infusionstherapie die perioperative Morbidität entscheidend beeinflusst, entsprach die Praxis lange Zeit nicht den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Sie orientierte sich vielmehr an Gewohnheiten und „Expertenmeinungen“, die der großzügigen Applikation von Infusionslösungen (unter Vermeidung von Vasopressoren) zur Aufrechterhaltung des arteriellen Mitteldrucks den Vorzug gaben. Neue Untersuchungen hingegen konnten zeigen, dass ein eher verlustorientiertes Vorgehen von Vorteil sein könnte. So berichteten Lobo et al. [1] und Brandstrup et al. [2] anhand prospektiv erhobener Daten, dass sich die Vermeidung einer perioperativen „Überinfusion“ und somit eines gastrointestinalen Ödems positiv auf die Rekonvaleszenz nach kolorektalen Eingriffen auswirkt. Motiviert durch diese viel versprechenden Studienergebnisse findet in der operativen Medizin derzeit ein Paradigmenwechsel statt [3]. Problematisch bleibt vorerst jedoch, dass die in diesem Zusammenhang häufig gebrauchten Begriffe wie „restriktiv“, „konservativ“, „traditionell“ oder „liberal“ keine klaren und einheitlichen Definitionen besitzen. Die Tatsache, dass diese Attribute relativ zu sehen sind, wird besonders deutlich durch die Beobachtung, dass die konträren Begrifflichkeiten in den unterschiedlichen Studien teilweise sogar das gleiche Konzept implizieren [4].

Die derzeit verfügbare Evidenz spricht dafür, dass der Patient weder „liberal“ noch „restriktiv“ im jeweils originären Wortsinn behandelt werden sollte. Stattdessen sollte die Infusionstherapie „adäquat“, also an den jeweiligen Bedarf („procedure specific“) angepasst sein [5]. Grundlage dieser Abschätzung müssen sowohl der Patient mit seinem individuellen Risikoprofil als auch pathophysiologische Besonderheiten des operativen und anästhesiologischen Vorgehens sein [6]. Das kurzfristige Erreichen kardiozirkulatorischer Surrogatparameter sollte einem rationalen Gesamtkonzept weichen. So führt beispielsweise die Infusion kolloidalen und (dosisabhängig) kristalloiden Infusionslösungen oft zur kurzfristigen Korrektur einer arteriellen Hypotension. War die Ursache jedoch eine Vasodilatation und nicht ein

absoluter intravasaler Volumenmangel, so ist diese Steigerung des zirkulierenden Blutvolumens nicht kausal und lässt den zugrunde liegenden Pathomechanismus außer Acht. Die mit dem Einsatz von Sedativa und rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren häufig einhergehende Reduktion der linksventrikulären Vor- und Nachlast kann im Regelfall ebenso suffizient, aber deutlich problemorientierter, durch niedrig-dosierte Vasokonstriktoren (z.B. Noradrenalin) kompensiert werden [7]. Diese Möglichkeit, „überflüssige Infusionslösungen“ einzusparen, dürfte weitreichende Konsequenzen für den Patienten haben. So haben Untersuchungen der letzten Jahre zunehmend verdeutlicht, dass die iatogene Flüssigkeits- und Volumenüberladung zu einer nachhaltigen Beeinträchtigung der endothelialen Glykokalyx (einer zentralen Determinante physiologischer, vaskulärer Barriereeigenschaften) führt und somit die Entstehung eines interstitiellen Ödems begünstigt [3]. Die Zunahme des Körpergewichtes als klinisches Korrelat einer positiven Flüssigkeitsbilanz wiederum ist nicht nur mit einer erhöhten perioperativen Morbidität assoziiert, sondern geht bei Intensivpatienten sogar mit einer überproportional gesteigerten Letalität einher [8]. Vice versa gilt es, eine „Vasokonstriktor-maskierte Hypovolämie“ zu vermeiden, da sie eine systemische Inflammation perpetuieren und die Pathogenese eines Multiorganversagens begünstigen kann [9].

Um dieses banal klingende, in praxi jedoch durchaus anspruchsvolle Ziel erreichen zu können, sollte die moderne Kreislauftherapie problemorientiert erfolgen und zwischen

- Flüssigkeitsmanagement (= Ausgleich von extrazellulären Verlusten bzw. Imbalancen des Flüssigkeitshaushaltes),
- Volumensubstitution (= Substitution eines intravasalen Volumenmangels) und der
- Therapie mit Vasokonstriktoren (= Behandlung eines Vasodilatation-bedingten Blutdruckabfalls) differenzieren [3,7,10]. Kristalloide, die sich zu 4/5 interstitiell verteilen, dienen dem Ersatz extrazellulärer Verluste, z.B. als Perspiratio insensibilis und Urin. Isoonkotische Kolloide, die an der intakten vaskulären Barriere zurückgehalten werden, eignen sich (bis zum Erreichen des individuellen Transfusionstriggers) zur Kompensation akuter Blutverluste. Unter ▶

► Berücksichtigung der aktuellen Literatur scheinen die modernen 6%igen Hydroxyethylstärke (HES)-Lösungen mit einem Molekulargewicht von 130 kDa und einer niedrigen molaren Substitution die Kolloide mit dem besten Nutzen/Risiko-Profil zu sein [7,11]. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich bei allen Infusionslösungen um Medikamente mit erwünschten, aber eben auch potenziellen, in der Regel dosisabhängig auftretenden, unerwünschten Arzneimittelwirkungen handelt. Empfohlene Maximaldosen müssen deshalb in jedem Fall Beachtung finden.

Der Vergleich von Kristalloiden und Kolloiden als „entweder – oder“-Entscheidung [3] ist ein historisches Missverständnis, das die Physiologie der Flüssigkeitsräume und die Eigenschaften der intakten vaskulären Barriere außer Acht lässt. Er nimmt ein interstitielles Ödem als unvermeidbare Nebenwirkung perioperativer Infusionstherapie in Kauf und ist daher in der perioperativen Medizin zunehmend unpopulär [3]. Da hyperonkotische Kolloide bei Patienten mit Schocksymptomatik möglicherweise die Entstehung eines Nierenversagens begünstigen [12], bedarf ihr Einsatz der speziellen Indikation und sollte keinesfalls Bestandteil der Routineversorgung sein. Zudem erscheint es irrational, beim Patienten im Schock den Intravasalraum auf Kosten des Interstitiums zu restituieren, von dessen ausreichender Füllung in dieser Situation ebenso wenig auszugehen ist.

Im physiologischen Idealfall sollte die ionische Zusammensetzung von intravenös applizierten Infusionslösungen möglichst identisch mit der extrazellulären Flüssigkeit sein. Dies ist insofern problematisch, als die galenische Präparation bikarbonathaltiger Infusionslösungen bis heute nicht möglich ist und Kristalloide zudem kein Protein enthalten. Sie verursachen deshalb bei ansonsten korrekter Zusammensetzung pro Liter Lösung eine Anionenlücke von mehr als 40 mval, die nach dem chemi-

schen Prinzip der Elektroneutralität im geschlossenen System aufgefüllt werden muss. In der Vergangenheit bediente man sich des Chlorids als „Reserveanion“; neuerdings werden den Lösungen verstoffwechselbare Anionen zugesetzt, die in vivo in äquimolare Mengen an Bikarbonat umgesetzt werden. Während Laktat als „metabolisierbares Anion der ersten Stunde“ lange Zeit gute Dienste leistete, enthalten moderne Infusionslösungen in der Regel Acetat und/oder Malat. Sie zeichnen sich u.a. durch eine geringere Beeinflussung des Sauerstoffverbrauchs, eine effektive Verstoffwechselung im Muskelgewebe und eine fehlende Glykogenität aus [7]. Außerdem beeinflussen sie nicht die klinisch relevante Verlaufsbeurteilung der Plasma-Laktatkonzentration.

Der routinemäßige Einsatz (un)physiologischer Kochsalz (NaCl)-Lösung gilt heute als obsolet, da er dosisabhängig 1) zur hyperchlorämischen Azidose führt und 2) die renale Perfusion kompromittiert [13]. Auch im Zusammenhang mit einer vorbestehenden Niereninsuffizienz sollte man sich fragen, ob man nicht „den Teufel mit dem Beelzebub“ auszutreiben versucht, wenn man zwar die geringen Kaliummengen in balancierten Lösungen meidet, durch die entstehende metabolische Azidose aber einen Kaliumshift nach extrazellulär verursacht, der weitaus relevanter sein dürfte. Die infusionstherapeutischen Grundsätze sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

## Das „Problem“: Intensivtherapie und Kolloide

Die Infusionstherapie des Intensivpatienten wird nach wie vor kaum rational oder auf der Basis einer wirklichkeitsnahen Verlustkalkulation durchgeführt. Je nach Schwere der Erkrankung werden zwar erweiterte Monitoringverfahren zur Abschätzung der Füllung des Intravasalraums eingesetzt, häufig wird die Diagnose „intravasale Hypovolämie“ jedoch ▶

Tab. 1: Infusionstherapeutische Grundsätze.

**Die Infusionstherapie soll zielorientiert, individualisiert und eingeschränkt durchgeführt werden.**

- Normovolämie aller Kompartimente anstreben
- Vasodilatation beim normovolämen Patienten (relative Hypovolämie) mit Vasopressoren behandeln
- Extrazelluläre Flüssigkeitsverluste mit Kristalloiden ausgleichen
- Auf Natriumkonzentration im Serum achten
- Absolute intravasale Hypovolämie mit isoonkotischen Kolloiden korrigieren
- Auf hyperonkotische Kolloide außerhalb spezieller Indikationen verzichten
- Maximaldosen der Infusionslösungen beachten
- Balancierte Infusionslösungen verwenden
- Moderne, niedrig-substituierte HES-Präparate der dritten Generation verwenden

Erweiterte Monitoringverfahren zur „goal-directed therapy“ (z.B. PiCCO-System, Oesophagusdoppler, Flotrac) sind nicht in der Lage, das interstitielle Kompartiment zu erfassen. Sie eignen sich aber als Ergänzung zur Abschätzung und Optimierung des intravasalen Volumenstatus.

► ausschließlich mit einem Kristalloidbolus therapiert. Grundlage hierfür ist die oftmals falsche Annahme, dass die vaskuläre Barriere des Intensivpatienten im Sinne eines Kapillarlecks weitgehend funktionslos sei und daher auch Kolloide ungehindert in das Interstitium eintreten. Befürchtete HES-assoziierte Risiken wie Gewebespeicherung und akutes Nierenversagen sowie negative Auswirkungen auf die Blutgerinnung [14] mögen den Versuch, die kardiale Vorlast mit Kristalloiden zu erhalten, prima vista sinnvoll erscheinen lassen. Die Tatsache, dass bis dato kein Outcome-relevanter Vorteil von Kolloiden gezeigt werden konnte, trägt ebenfalls zu der „gefühlten“ Sicherheit bei der Verwendung der „inerten“ Kristalloide bei. Während Gelatine-Präparate gelegentlich als mutmaßlich harmlosere Alternativen (und zudem ohne Dosisbegrenzung) erachtet werden, wird Humanalbumin, vorrangig aus Kostengründen, nur selten in Betracht gezogen.

Faktum ist jedoch, dass HES der dritten Generation eine deutlich geringere Gewebespeicherung als ihre hochmolekularen Vorgänger mit hohem Substitutionsgrad aufweisen [11,15]. In einer kürzlich publizierten gepoolten Datenanalyse von sieben randomisierten klinischen Studien konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Verwendung von Drittgenerationsstärke (Tetraستاره = HES 130/0.4 und HES 130/0.42) im Vergleich zur Zweitgenerationsstärke (Pentastärke = HES 200/0.5) die Beeinträchtigung der Blutgerinnung signifikant vermindert [16]. Zudem sollte bedacht werden, dass Gerinnungsfaktoren auch durch den intravasal verbleibenden Anteil infundierter Kristalloide verdünnt werden, und dass nicht jeder Intensivpatient ein Kapillarleck aufweist. Vielmehr dürfte selbst unter systemischer Inflammation zumindest mit einer Restfunktion der vaskulären Barriere zu rechnen sein. Auch wenn die aktuellen Sepsis-Leitlinien keine klaren Empfehlungen zugunsten von Kristalloiden oder Kolloiden geben, gilt es zu berücksichtigen, dass das Verteilungsvolumen von Kristalloiden deutlich größer ist als von Kolloiden, so dass bei einer Kristallloid-basierten Infusionstherapie eine insgesamt deutlich größere Gesamtmenge verabreicht werden muss, um den gleichen hämodynamischen Effekt zu erzielen [17]. Die negativen Folgen der damit einhergehenden interstitiellen Wassereinlagerung wurden bereits oben skizziert. Auch experimentell gibt es zahlreiche Hinweise darauf, dass sich der Einsatz von 6% HES 130/0.4 im Vergleich zu einer selektiven Kristallloid-Infusion vorteilhaft auf Mikrozirkulation, Gewebeoxygenierung und systemische Inflammationsantwort auswirkt [18]. Ferner sollte berücksichtigt werden, dass auch neuere, auf den ersten Blick alarmierende Daten [19,20] aufgrund ihres Designs und Studienmedikaments (hyperonko-

tische Pentastärke) keinerlei Rückschlüsse auf die Eigenschaften isoonkotischer und balancierter HES-Präparationen der dritten Generation in zugelassener Dosis erlaubt. Ein Zusammenhang zwischen ihrer Verwendung und der Inzidenz des akuten Nierenversagens konnte bis dato nicht gezeigt werden. Vielmehr wurde wiederholt berichtet, dass 6% HES 130/0.4 per se - selbst bei Patienten mit vorbestehender Nierendysfunktion - offensichtlich keine renalen Probleme verursacht [21,22]. Experimentelle Daten lassen vermuten, dass HES-Präparate der dritten Generation auch bei Sepsis von Vorteil sein könnten. In diesem Kontext konnte von Marx und Mitarbeitern gezeigt werden, dass 6% HES 130/0.42 im Vergleich zu 10% HES 200/0.5 das Kapillarleck von septischen Schweinen signifikant vermindert [23].

1. Fazit: Aufgrund diffuser Ängste wird dem Intensivpatienten häufig eine effektive und „ödemsparende“ Form der Restitution des intravasalen Volumens vorenthalten.

## Das Stiefkind der Intensivtherapie: Die Natrium-Konzentration

Obwohl balancierte Lösungen zunehmend Einzug in die Intensivmedizin halten, wird der Kontrolle der Natriumkonzentration im Serum kaum Beachtung geschenkt. Die Prävalenz der Hypernatriämie auf Intensivstationen beträgt 5-7% [24] und stellt - ebenso wie Patientenalter und Niereninsuffizienz - einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit dar [25,26]. Obwohl bereits vor etwa 40 Jahren erkannt wurde, dass eine damit in der Regel vergesellschaftete Serum-Hyperosmolalität im Zusammenhang mit einer unzureichenden Wasserzufluss steht und selbstunterhaltend ist [27], hat man sich damals über die Genese dieses Outcome-relevanten Phänomens ebenso wenig Gedanken gemacht wie über Strategien zu dessen Prävention.

Vor mehr als zehn Jahren wurde ein Urinkonzentrationsdefekt in Verbindung mit einer erhöhten Perspiratio insensibilis und enteralen Verlusten bei inadäquater Infusionstherapie als Ursache der Hypernatriämie postuliert [28]. Als überwiegend iatrogener Risikofaktor [26] rückte die Intensivtherapie-assoziierte Hypernatriämie in der jüngsten Vergangenheit als mögliches Qualitätsproblem in den Interessenfokus. Aus pathophysiologischer Sicht ist dies keineswegs eine Überraschung. Extrazelluläre Verluste werden meistens mit isotonen Kristalloiden therapiert, sind in der Regel jedoch extrem hypo- ▶

► ton. Selbst Schweiß und maximal konzentrierter Urin weisen kaum mehr als die Hälfte der Plasmotonizität auf. Mehrere weitere Faktoren begünstigen beim Intensivpatienten zusätzlich die Entstehung einer Hypernatriämie. In diesem Kontext wurden Sepsis, Hyperkaliämie, Niereninsuffizienz, Hypoalbuminämie sowie der Einsatz von Mannitol oder Natriumbikarbonat als unabhängige Risikofaktoren identifiziert. Ursache hierfür ist meistens eine übermäßige Wasserausscheidung bei zu geringer Substitution und/oder die Verwendung relativ hypertoner Kristalloide. Eine gestörte Natriumbilanz, spielt dagegen eher selten eine primäre Rolle [25]. Pathophysiologisch ist demnach in aller Regel von einem dreistufigen Geschehen beim Intensivpatienten auszugehen:

1. Übermäßiger renaler und evaporativer Verlust an freiem Wasser,
2. Unfähigkeit zur Äußerung von Durst bzw. selbstständiger Flüssigkeitsaufnahme und schließlich
3. quantitativ und qualitativ inadäquate externe Wasserzufluhr durch den behandelnden Arzt.

Die konsequente, kausale Prophylaxe und Therapie der Hypernatriämie ist demnach in aller Regel die rechtzeitige und ausreichende Zufuhr freien Wassers [29]. Aufgrund ihrer Relevanz für das Patienten-Outcome wird sie zu Recht als Qualitätsmerkmal der Intensivtherapie diskutiert [30].

Schwierigkeiten bereitet erfahrungsgemäß ebenfalls die Errechnung des quantitativen extrazellulären Flüssigkeitsverlustes. Die Substitutionstherapie wird daher in praxi häufig eher pauschal durchgeführt. Während die Urinproduktion des Intensivpatienten via Blasendauerkatheter leicht gemessen werden kann, ist die korrekte Abschätzung elektrolytfreier Wasserverluste als Perspiratio insensibilis alles andere als trivial. In der Vergangenheit wurden den Patienten mit Fieber häufig große Verluste unterstellt [31]. In diesem Zusammenhang wurde vorgeschlagen, pro Grad Celsius erhöhter Körperkerntemperatur 500–1000 ml Wasser pro Tag zusätzlich zum Basisbedarf zu verabreichen [32].

Die Daten zur Perspiratio insensibilis des nicht-brandverletzten Erwachsenen sind rar. Die Evaporation hängt sehr stark von der Umgebungstemperatur, der relativen Luftfeuchte und der sichtbaren Schweißproduktion ab. Aufgrund der vorliegenden Daten darf davon ausgegangen werden, dass die Basalrate von ca. 20 ml/m<sup>2</sup>/h durch Fieber alleine nicht bedeutsam ansteigt. Erst die sichtbare Schweißproduktion jenseits einer Körperkerntemperatur von 39 °C führt zu einem, dann allerdings signifikanten, Anstieg auf das 6-8-fache der Basalrate [33,34].

**2. Fazit:** Der adäquaten Substitution extrazellulärer Flüssigkeitsverluste in Quantität und Qualität muss mehr Beachtung geschenkt werden. Als Steuerungsinstrument zur Feinjustierung der Serumosmolalität kommt die Natriumkonzentration im Serum in Betracht.

## Die Differentialindikation der Präparateklassen: Ein Stufenkonzept

Auch wenn diese Ausgabe von Anästhesiologie & Intensivmedizin primär auf die perioperative Optimierung fokussiert ist, ist es notwendig, sich Gedanken über ein adäquates Infusionskonzept in der sich potenziell anschließenden postoperativen Intensivtherapie zu machen. Dieses sollte selbstverständlich ebenfalls zielgerichtet und standardisiert sein. Vor dem Hintergrund des unaufhaltsamen Siegeszuges der evidenzbasierten Medizin ist es kaum noch nachvollziehbar, dass die Infusionstherapie im Jahre 2009 immer noch von persönlichen Präferenzen des behandelnden Intensivmediziners abhängt.

Grundlage einer solchen Standardisierung muss auch beim Intensivpatienten die stringente Differentialindikation der Präparateklassen unter Berücksichtigung der Vasopressoren sein. Pathophysiologisch sinnvoll für die Infusionstherapie erscheint folgendes Stufenkonzept (Abb. 1):

### 1. Bedarfssadaptierte Flüssigkeitstherapie

- a. Natriumkonzentration im Serum  
 $< 145 \text{ mmol/l}$   
Ersatz des quantitativen extrazellulären Basalbedarfes mit einem balancierten und isotonen Kristalloid.
- b. Natriumkonzentration im Serum  
 $\geq 145 \text{ mmol/l}$  bis  $< 150 \text{ mmol/l}$   
Ersatz des quantitativen extrazellulären Basalbedarfes mit einem balancierten und halbisotonen Kristalloid.
- c. Natriumkonzentration im Serum  
 $> 150 \text{ mmol/l}$   
Ersatz des quantitativen extrazellulären Basalbedarfs mit Glukose-5%.

### 2. Zielorientierte Volumentherapie

Therapie mit isoonkotischen, balancierten HES-Präparaten der dritten Generation. Bei Erreichen der Dosisobergrenze (s.u.) Humanalbumin in isoonkotischer Präparation (5 %); bei eingeschränkter plasmatischer Gerinnung Gabe von Fresh Frozen Plasma (FFP) entsprechend lokaler und individueller Trigger.

## ► Infusionsmengen

### 1. Kristalloide

- a. Urin (gemessen)
- b. Magensaft/Reflux (gemessen/abgeschätzt)
- c. Diarrhoe (gemessen/abgeschätzt)
- d. Perspiratio insensibilis (kalkuliert):
  - i. keine sichtbare Schweißproduktion:  
20 – 40 ml/m<sup>2</sup>/h
  - ii. sichtbare Schweißproduktion:  
150 ml/m<sup>2</sup>/h

abzüglich der als enterale und/oder parenterale Ernährung applizierten Flüssigkeitsmenge; evtl. zusätzliche Mengen bei klinischen Zeichen der extrazellulären Hypovolämie (z.B. stehende Hautfalten); nicht zur Steigerung der kardialen Vorlast.

### 2. Kolloide

Steigerung der kardialen Vorlast bei klinisch diagnostizierter absoluter intravasaler Hypovolämie, bis eine intravasale Normovolämie vorliegt.

## Ergänzende Bemerkungen

Grundlage dieses Stufenkonzepts ist die Forderung, mit der jeweiligen Präparateklasse den gewünschten Effekt möglichst schnell, effektiv und nebenwirkungsarm zu erzielen. Speziell für die Kolloide dürfte dies vor allem dann gelten, wenn ihr Volumeneffekt nahe 100 % liegt. Verglichen mit HES weisen Gelatinepräparate einen wesentlich geringeren Volumeneffekt auf [35], und auch ihre Volumenwirkdauer ist deutlich vermindert. Zudem deuten neuere Daten darauf hin, dass sie, im Gegensatz zur traditionellen Sichtweise und im Vergleich zur Drittgenerationsstärke, durchaus nebenwirkungsbe-

haftet sind. In diesem Kontext wurde kürzlich berichtet, dass eine Gelatine-basierte Volumentherapie zu einer ausgeprägteren pro-inflammatorischen Antwort, einem größeren Endothelschaden und mehr kurzzeitigen Störungen der Nierenfunktion im Vergleich zu 6% HES 130/0.4 führte [21].

Erythrozytenpräparate steigern die Sauerstofftransportkapazität des Blutes. Ihr Einsatz bedarf der speziellen Indikation, mit einer Restitution der kardialen Vorlast sollten sie primär nicht in Zusammenhang gebracht werden.

Für ältere, schwerer abbaubare isoonkotische HES-Präparate der ersten und zweiten Generation werden als maximale Tagesdosis 20 bzw. 33 ml/kgKG empfohlen. Aufgrund der leichten Abbaubarkeit der neueren HES-Produkte (z.B. 6% HES 130/0,4), wird die Konzentration des von-Willebrandt-Faktors und damit auch das gesamte Gerinnungssystem weniger stark beeinflusst als durch die älteren HES-Präparate. Da die vorliegenden Studien auch bei hohen, jedoch einmalig applizierten Dosierungen [36-38] keine klinisch relevanten Effekte von 6% HES 130/0,4 auf die Gerinnung und Nierenfunktion zeigten, wurde dieses Produkt in mehr als 70 Ländern mit einer maximalen Tagesdosis von 50 ml/kgKG zugelassen. Die Datengrundlage zur Sicherheit dieser Dosierung unter repetitiver Gabe beim Intensivpatienten ist allerdings begrenzt [36, 39].

Unter Berücksichtigung der hohen Wahrscheinlichkeit einer prolongierten Anwendung von 6% HES 130/0,4 bei kritisch kranken Patienten sollte im Hinblick auf eine trotzdem theoretisch denkbare Akkumulation eine konservative Dosisempfehlung den Sicherheitsspielraum erhöhen. Die Dosisobergrenze von 33 ml/kgKG, die sich für die älteren ▶

## Die Therapiestufen:

1. Balanciertes Kristalloid als Basisinfusion zum Ausgleich von Flüssigkeitsverlusten unter Beachtung der Natriumkonzentration im Serum
2. Balanciertes, 6%iges HES 130 zur Substitution intravasaler Volumenverluste
3. Nach Erreichen der Maximaldosis anderes isoonkotisches Kolloid verwenden (z.B. Humanalbumin 5%)



Abb. 1: Stufenkonzept der Infusionstherapie.

► HES-Präparate in der Akuttherapie als sicher erwiesen hatte, sollte für das in seiner Pharmakokinetik deutlich verbesserte Produkt 6% HES 130/0,4 auch bei mehrtägiger Anwendung am kritisch Kranken sicher sein. Nach unserer Meinung sollte diese „Maximaldosis“ bis zum Vorliegen weiterer klinischer Daten in der Intensivmedizin nicht überschritten werden.

5% Humanalbumin ist derzeit ausschließlich als nicht-balancierte Lösung erhältlich. Zur Weiterführung eines rationalen Volumenersatz-Konzeptes auch jenseits von Maximaldosen artifizieller Kolloide ergeht daher die dringende Bitte an die Hersteller, dies zeitnah zu ändern. Zwischenzeitlich könnte die Verwendung von 20% Humanalbumin und balancierter, isotoner Kristalloidlösung im Verhältnis 1:4 das Problem minimieren. Ein solches Vorgehen ist jedoch aufwändig, potenziell fehlerbehaftet und deshalb nicht generell zu empfehlen.

Die Volumentherapie sollte – wenn möglich – nach der Restitution des Extrazellulärraumes erfolgen, um die Niere nicht durch Hyperviskositätsphänomene zu gefährden. In der Vergangenheit wurde aus diesem Grund, wenngleich nicht evidenzbasiert, gelegentlich ein Volumenverhältnis zwischen Kristalloiden und Kolloiden von mindestens 1:1 gefordert. Dieser Appell steht der von uns hier geforderten Rationalität jedoch entgegen. Es erscheint wenig sinnvoll, isoonkotische Kolloide aufgrund ihrer speziellen Eigenschaften zu fordern und sie dann zu verdünnen. Gleichwohl ist festzuhalten, dass eine korrekt durchgeführte Infusionstherapie des Extrazellulärraumes in aller Regel zwangsläufig zu einem Überschuss auf der Kristalloidseite führen dürfte, ohne dass man hierzu ein rationales Konzept verlassen muss. Sollten trotz eines adäquaten, verlustorientierten Vorgehens die Kolloide quantitativ überwiegen, so muss eine individuelle Risiko/Nutzen-Abwägung erfolgen.

## Rationale Infusionstherapie in der Intensivtherapie – nur eine Zukunftsvision?

Wer nach der Evidenz der hier vorgestellten verlustorientierten Infusionsstrategie fragt und damit Outcome-bezogene Daten meint, der muss leider enttäuscht werden. Er wird sie ebenso wenig finden wie die Daten, die sein herkömmliches Vorgehen rechtfertigen. Derzeit existieren lediglich Hinweise darauf, dass auch der kritisch kranke Patient von einer verlustorientierten Therapie auf der Grundlage rationaler pathophysiologischer Überlegungen profitieren dürfte [40]. Das Wissen um die Zusammensetzung der verschiedenen Infusionslösungen stellt dabei eine conditio sine qua non dar. In diesem Kontext sollte u.a. bedacht werden, dass HES nicht

gleich HES ist und die modernen HES-Lösungen der dritten Generation die Kolloide mit dem besten Nutzen/Risiko-Profil darstellen [11]. Vor dem Hintergrund der leidenschaftlich geführten aktuellen Diskussion [4] sollten daher zeitnah prospektive Outcome-Daten auf diesem Gebiet erhoben werden. Sie werden unseren Vorschlag entweder bestätigen oder unsere mutmaßlich „rationalen“ Ansichten der Wirklichkeit angleichen. Unabhängig von den Ergebnissen wird es nur so gelingen, auch die Infusionstherapie in der Intensivmedizin aus dem „Bodennebel der unanfechtbaren Individualität“ heraus der Klarheit des Faktenwissens näherzubringen.

## Literatur

1. 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 randomised controlled trial. Lancet 359:1812-1818.
2. 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.
3. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M (2008) A rational approach to perioperative fluid therapy. Anesthesiology 109:723-740.
4. Jacob M, Chappell D, Rehm M (2007) Clinical update: perioperative fluid management. Lancet 369:1984-1986.
5. Kehlet H (2009) Perioperative fluid management – what are the issues? Anästh Intensivmed 2009;50:346-347.
6. Bundgaard-Nielsen M, Holte K, Secher NH, Kehlet H (2007) Monitoring of peri-operative fluid administration by individualized goal-directed therapy. Acta Anaesthesiol Scand 51:331-340.
7. Ertmer C, Rehberg S, Van Aken H, Westphal M (2009) Physiologische Grundlagen der perioperativen Flüssigkeitstherapie. Intensivmed up2date 4:9-20.
8. Lowell JA, Schifferdecker C, Driscoll DF, Benotti PN, Bistrian BR (1990) Postoperative fluid overload: not a benign problem. Crit Care Med 18:728-733.
9. Hinder F, Stubbe HD, Van Aken H, et al. (2003) Early multiple organ failure after recurrent endotoxemia in the presence of vasoconstrictor-masked hypovolemia. Crit Care Med 31:903-909.
10. Zander R (2006) Flüssigkeitstherapie. Bibliomed - Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, Melsungen.
11. Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker SA, Stocker R, Guidet B, Van Aken H (2009) Hydroxyethyl starches: different products – different effects. Anesthesiology 111 (1).
12. Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L (2008) The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. Intensive Care Med 34:2157-2168.
13. Drummer C, Gerzer R, Heer M, et al. (1992) Effects of an acute saline infusion on fluid and electrolyte metabolism in humans. Am J Physiol 262:F744-F754.
14. 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.
15. Leuschner J, Opitz J, Winkler A, Scharpf R, Bepperling F (2003) Tissue storage of 14C-labelled hydroxyethyl starch (HES) 130/0,4 and HES 200/0,5 after repeated intravenous administration to rats. Drugs R D 4:331-338.
16. Kozek-Langenecker SA, Jungheinrich C, Sauermann W, Van der LP (2008) The effects of hydroxyethyl starch 130/0,4 (6%) on blood loss and use of blood products in major surgery: a pooled analysis of randomized clinical trials. Anesth Analg 107:382-390.
17. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. (2008) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 36:296-327 ▶

- **18. Tian J, Lin X, Guan R, Xu JG** (2004) The effects of hydroxyethyl starch on lung capillary permeability in endotoxic rats and possible mechanisms. *Anesth Analg* 98:768-74, table.
- 19. Rioux JP, Lessard M, De Bortoli B, et al.** (2009) Pentastarch 10% (250 kDa/0.45) is an independent risk factor of acute kidney injury following cardiac surgery. *Crit Care Med* 37:1293-1298.
- 20. Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L** (2008) The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med* 34:2157-2168.
- 21. Boldt J, Brosch C, Rohm K, Papsdorf M, Mengistu A** (2008) Comparison of the effects of gelatin and a modern hydroxyethyl starch solution on renal function and inflammatory response in elderly cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 100:457-464.
- 22. Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, Bepperling F, Baron JF** (2002) The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%, 500 mL) in mild-to-severe renal impairment. *Anesth Analg* 95:544-51, table.
- 23. Marx G, Pedder S, Smith L, et al.** (2006) Attenuation of capillary leakage by hydroxyethyl starch (130/0.42) in a porcine model of septic shock. *Crit Care Med* 34:3005-3010.
- 24. Lindner G, Schwarz C, Kneidinger N, Kramer L, Oberbauer R, Druml W** (2008) Can we really predict the change in serum sodium levels? An analysis of currently proposed formulae in hypernatraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 23:3501-3508.
- 25. Hoorn EJ, Zietse R** (2008) Hyponatremia revisited: translating physiology to practice. *Nephron Physiol* 108:46-59.
- 26. Lindner G, Funk GC, Schwarz C, et al.** (2007) Hypernatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality. *Am J Kidney Dis* 50:952-957.
- 27. Eklund J, Hallberg D** (1970) Hyper-osmolality and lipolysis. I. An experimental study with reference to hypernatremia in burned patients. *Acta Chir Scand* 136:91-93.
- 28. Palevsky PM, Bhagrath R, Greenberg A** (1996) Hypernatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 124:197-203.
- 29. Sterns RH** (1999) Hypernatremia in the intensive care unit: instant quality--just add water. *Crit Care Med* 27:1041-1042.
- 30. Polderman KH, Schreuder WO, Strack van Schijndel RJ, Thijs LG** (1999) Hypernatremia in the intensive care unit: an indicator of quality of care? *Crit Care Med* 27:1105-1108.
- 31. Walker JE, Wells RE, Jr., Merrill EW** (1961) Heat and water exchange in the respiratory tract. *Am J Med* 30:259-267.
- 32. Benzinger TH** (1969) Clinical temperature. New physiological basis. *JAMA* 209:1200-1206.
- 33. Lamke LO, Nilsson GE, Reithner HL** (1977) Water loss by evaporation from the abdominal cavity during surgery. *Acta Chir Scand* 143:279-284.
- 34. Reithner L, Johansson H, Strouth L** (1980) Insensible perspiration during anaesthesia and surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 24:362-366.
- 35. 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.
- 36. Neff TA, Jungheinrich C, Doelberg M, Sauerland A, Spahn DR, Stocker R** (2003) Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with severe head injury. *Anesth Analg* 96:1453-1459.
- 37. Kasper SM, Meinert P, Kampe S, et al.** (2003) Large-dose hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery compared with hydroxyethyl starch 200/0.5 at recommended doses. *Anesthesiology* 99:42-47.
- 38. Ellger B, Freyhoff J, Van Aken H, Booke M, Markus MA** (2006) High dose volume replacement using HES 130/0.4 during major surgery. Impact on coagulation and incidence of postoperative itching. *Neth Tijdschr Anesth* 19:63-68.
- 39. Woessner R, Grauer MT, Dieterich HJ, et al.** (2003) Influence of a long-term, high-dose volume therapy with 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 or crystalloid solution on hemodynamics, rheology and hemostasis in patients with acute ischemic stroke. Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Pathophysiol Haemost Thromb* 33:121-126.
- 40. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al.** (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354:2564-2575.

### Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hugo Van Aken  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
und operative Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Straße 33  
48149 Münster  
Deutschland  
Tel.: 0251 8327251  
Fax: 0251 8348667  
E-Mail: hva@uni-muenster.de