

Kommentar zu:**Therapie der Hämodynamik in der Sepsis (Teil 2)**

Anästh Intensivmed 2012;53:82-94

Die in der Übersicht von Henrich et al. vorgetragene diagnostischen/therapeutischen Paradigmen entsprechen unseres Erachtens nicht sämtlich dem aktuellen Stand der Wissenschaft. Zudem vermissen wir innerhalb einer aktuellen Bestandsaufnahme den Hinweis auf vielversprechende Konzepte wie die veno-venöse Hämofiltration [1,2].

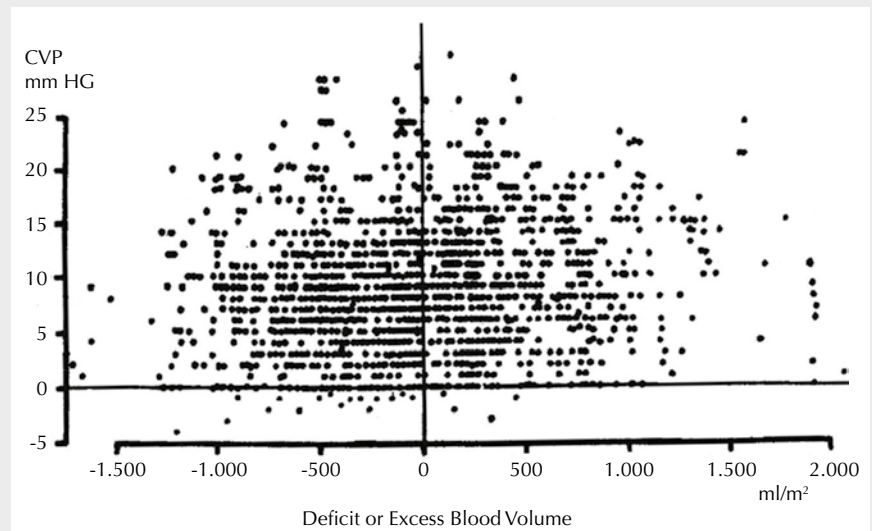
Volumentherapie und zentraler Venendruck

Eine adäquate Mikrozirkulation bedarf eines funktionierenden Kreislaufs, der maßgeblich wiederum abhängt vom intravasalen Volumen. Eine Volumenüberladung des septischen Patienten sollte fraglos vermieden werden [3]. Als Surrogatparameter für die kardiale Vorlast zur Steuerung der Volumentherapie haben Rivers et al. 2001 den zentralen Venendruck (CVP) eingesetzt [4] und trotz vielfältiger Kritik [5-10] an diesem Konzept festgehalten [11]. Dieser zu keinem Zeitpunkt seriös belegte Ansatz wird leider auch von Henrich et al. kolportiert. Der CVP ist jedoch aufgrund der Beschaffenheit des venösen Systems mit seiner äußerst variablen Compliance ein zur Kontrolle der Volumentherapie ungeeigneter Parameter [12]. Bereits 1971 haben Forrester und Mitarbeiter davor gewarnt, den CVP zur Abschätzung des Volumenstatus, hier bei Patienten mit Myokardinfarkt, heranzuziehen, da der Parameter, „at best of limited value, at worst misleading“ sei [13]. Shippy und Mitarbeiter [14] haben 1984 an 118 Intensivpatienten insgesamt 1.500

simultane Messungen des CVP und des Blutvolumens (BV) durchgeführt, mit keinerlei Korrelation der beiden Parameter: das Verhältnis $\Delta \text{CVP} : \Delta \text{BV}$ betrug 0,1 ($r^2 = 0,01$). Ein relevanter Anteil der Patienten war mit Volumen überladen bei dennoch niedrigem CVP; andere waren intravasal ‚leer‘ bei hohem CVP, wie dies der beigefügten Originalabbildung zu entnehmen ist (Abb. 1). Marik et al. [9] fanden bei ihrem erschöpfenden Review zum Wert des CVP in der Steuerung einer Volumentherapie eine einzige Studie, in der mittels CVP der Volumenstatus abgeschätzt werden konnte, allerdings an sieben stehenden Stuten („Tale of the seven mares“). Zur Beurteilung des

Volumenstatus halten die Autoren den CVP für ähnlich hilfreich wie das Werfen einer Münze.

Es gibt vielfältige Belege, dass nicht-invasiv, sonographisch gemessene Volumenveränderungen des Herzens und der großen Venen (collapsibility) unter dynamischen Bedingungen (Atemzyklus) dem traditionellen Monitoring von Drucken wie CVP und PCWP überlegen sind [15-17]. Wir selbst haben festgestellt, dass die Fläche des Querschnitts (cross-sectional area) der Vena jugularis interna, rechts und links, auf intravasale Volumenverschiebungen reproduzierbar reagiert, ohne mit dem CVP zu korrelieren.

Abbildung 1

Intensivpatienten (n = 118) mit 1.500 simultanen Messungen von CVP und Blutvolumen [14].

ren (Raksamani K, Udompornmongkol V, Suraseranivongse S, Raksakietisak M, von Bormann B. Correlation between cross-sectional area (CSA) of internal jugular veins and central venous pressure. A prospective observational clinical study. *Brit J Anaesth* 2012; submitted). Die CSA ist einfach zu messen und erfordert weder große Fertigkeit noch langes Training; die Sonographie gehört zudem heute zum Rüstzeug des Anästhesisten und Intensivmediziners. Wir stimmen mit den Autoren allerdings ausdrücklich überein, dass jeder kritisch Kranke einen herznahen zentralen Venenkatheter haben sollte, u.a. zur Messung der $z\text{vO}_2$ -Sättigung und Berechnung der AVDO_2 , nicht jedoch zum Monitoring von Drucken.

Erythrozytentransfusion

Dem eminent wichtigen Aspekt der Transfusionstherapie haben die Autoren nur wenige Zeilen gewidmet. Es erstaunt, wie selbstverständlich die transfusionsmedizinische Intervention zum Erreichen eines Hämatokrits von 30% (ca. 10,0 g/dl cHb) gefordert wird, eine Strategie, die lediglich bei schwerster Koagulopathie gerechtfertigt ist, wo Erythrozyten eine entscheidende Rolle beim Gerinnungsprozess spielen [18].

Eine Anämie verschlechtert ohne Frage das Outcome schwerkranker und polymorbider Patienten [19]. Das therapeutische Ziel indes sollte vor allem auf die Wiederherstellung und Augmentierung der Erythropoese, inkl. der Anwendung von Erythropoietin [20] gerichtet sein, da die Gabe von Fremdblut die Prognose dieser Patienten selten günstig beeinflusst. In einem systematischen Review von 45 ausgewählten Studien mit einer mittleren Anzahl von jeweils 687 Intensivpatienten wurde der Effekt der Transfusion von homologen Erythrozyten (EK) als Nutzen-Risiko-Quotient bewertet [21]. Lediglich eine Studie hatte ein positives Ergebnis, d.h. der Nutzen der EK-Gabe überwog das immanente Risiko; zwei Studien waren neutral, 42 waren negativ. 17 von 18 Studien wiesen zudem die Bluttransfusion als unabhängigen Prädiktor der Letalität aus; bei 22 von 22 Studien war

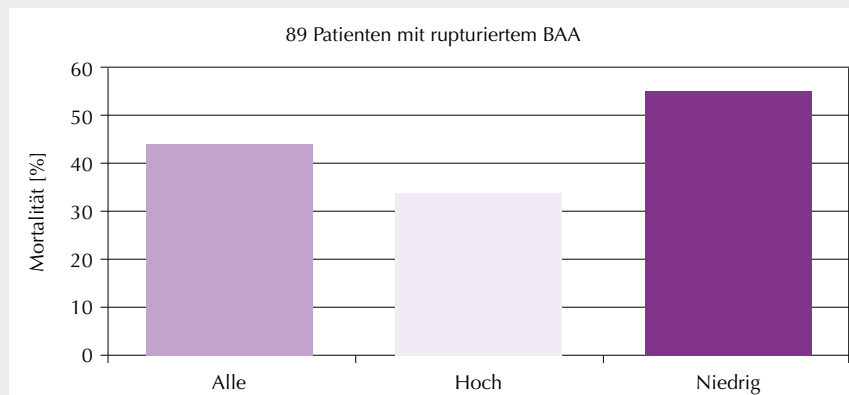
die EK-Transfusion ein unabhängiger Risikofaktor der nosokomialen Infektion. Die retrospektive Analyse von Bernard et al. [22] unter Einschluss von 123.223 transfundierten chirurgischen Patienten wies die Transfusion von bereits einem Erythrozytenkonzentrat als unabhängigen Prädiktor eines ungünstigen Verlaufs, u.a. die Entwicklung einer Sepsis, aus. Ob spezielle Gruppen wie Patienten mit KHK von einem liberalen Transfusionsregime speziell profitieren, ist ebenfalls nicht endgültig entschieden. So war der perioperative Verlauf von 2.016 orthopädisch-operativen Patienten mit kardialem Risikoprofil und entweder liberalem (Trigger: $\text{cHb} < 10 \text{ g/dl}$) oder restriktivem ($\text{cHb} < 8 \text{ g/dl}$) Transfusionsregime weitgehend identisch, allerdings mit einer geringeren 60-Tage-Sterblichkeit (7,6% vs. 6,6%) in der restriktiven Gruppe. Das Kernproblem dieser Diskussion wurde von Gerber [23] in seiner Kontroverse mit Nichol et al. [24] auf den Punkt gebracht: „Die Gefährdung von Patienten mit KHK durch eine Anämie ist unstrittig. Strittig indes ist, ob sich die Prognose nach Transfusion homologer Erythrozyten bessert. Hier müssen erhebliche Zweifel angebracht werden.“ Fremdblut ist ganz sicher kein physiologisch vollwertiges Substitut; seine Verabreichung löst eine Immunmodulation aus, wobei die Transfusion keineswegs

nur ein Surrogatparameter für den Allgemeinzustand des Patienten ist [25,26]. Patienten mit rupturiertem BAA und Massivtransfusion hatten ein signifikant besseres Outcome, wenn überwiegend autolog mittels MAT statt überwiegend homolog transfundiert wurde (Abb. 2), obwohl die mittlere Gesamtmenge an transfundierten Erythrozyten in beiden Gruppen identisch war [27]. Die Forderung von Vamvakas und Blajchman [28], Bluttransfusionen endlich auf die Basis evidenzbasierter Richtlinien zu stellen und die Entwicklung von Alternativen zu forcieren, ist aktueller denn je. Abschließend bleibt einmal mehr die Feststellung, dass Zeugen Jehovas trotz konsequenter Transfusionsverweigerung in sämtlichen Bereichen der Versorgung schwerkranker Patienten ein identisches Outcome haben wie Patienten, bei denen in großer Menge Bluttransfusionen eingesetzt werden [29].

Zusammenfassung

Der Einsatz des zentralen Venendruckes (CVP) als Leitgröße einer Volumentherapie wird abgelehnt, da sich das intravasale Volumen mittels CVP nicht abschätzen lässt, und schwerwiegende Fehlinterpretationen und -interventionen Folge eines solchen Konzeptes sein können. Die Zukunft gehört in diesem Bereich nicht-invasiven dynamischen Parametern mit dem Monitoring von

Abbildung 2



Hospital-Mortalität von Patienten mit rupturiertem Bauchaortenaneurysma (BAA) und Massivtransfusion [27]. Beide Gruppen mit maschineller Autotransfusion (MAT; autologes Erythrozytenkonzentrat-AEK) plus homologer Transfusion (homologes Erythrozytenkonzentrat-HEK).

Hoch = $\text{AEK}:\text{HEK} > 1,0$; **Niedrig** = $\text{AEK}:\text{HEK} < 1,0$.

Strömungs- und Volumenveränderungen, nicht jedoch Drucken. Die Gabe homologer Blutprodukte verschlechtert nachweislich die Prognose schwerkranker Patienten; ihr Einsatz erfordert eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse. Der Interventionsbereich für die Gabe von Erythrozyten zur Verbesserung des Sauerstoffangebotes liegt bei einer cHb zwischen 7,0 und 9,0 g/dl; lediglich bei schwerer Koagulopathie mit aktiver Blutung ist eine cHb von 10 g/dl anzustreben. Ob Koronarkranke von einer mittels Fremdblutgabe erreichten cHb $\geq 10,0$ g/dl profitieren, muss unseres Erachtens noch bewiesen werden. Abschließend sehen wir in der hochvolumigen venösen Hämofiltration (CVVH) einen Ansatz in der Behandlung der schweren Sepsis, der wissenschaftlich unbedingt weiter verfolgt werden sollte.

Antwort zum Kommentar von Prof. Dr. Benno v. Bormann und Dr. Kasana Raksamani

Verschiedene Aspekte unseres Übersichtsartikels „Therapie der Hämodynamik in der Sepsis“ [5] wurden von den Kommentatoren v. Bormann und Raksamani kritisiert.

In unserer Übersichtsarbeit erwähnten wir, dass der ZVD kein verlässlicher Parameter ist, um Hinweise auf eine Volumenüberlastung des septischen Patienten zu erhalten. Dies wird auch von den Autoren Bormann und Raksamani bekräftigt, sie teilen auch unsere Aussage, dass besser geeignete dynamische Parameter zur Verfügung stehen, die die myokardiale Vorlast deutlich exakter einschätzen [5]. Die Kommentatoren führen aber an, dass wir die ZVD-Messung als seriösen Ansatz zur Volumentherapie kolportieren. Diese Aussage ist aus unserer Sicht nicht richtig, wir erwähnten, dass diese Messung gemäß den Sepsis-Leitlinien obligat ist und dort auch nachgelesen werden kann [3]. Wir wiesen aber auch ausdrücklich darauf hin, dass der ZVD viele Schwachpunkte hat, den Volumenstatus des Patienten in der Sepsis zu bestimmen [5]. Die Sepsis-Leitlinien stützen sich auf die Studie von Rivers et al., die, wie die Kommentatoren anführten, vielfach kritisiert wurde [11]. Fakt bleibt weiterhin, dass die Messung des ZVD in der Sepsis-Leitlinie gefordert wird, auch wenn bessere Parameter existieren, für die aber in der Sepsis noch keine Vorteile gezeigt werden konnten. Die lesenswerten Arbeiten, die die Kommentatoren in diesem Zusammenhang aufführen, untersuchten andere Patientenkollektive. Es handelte sich in diesen Studien um Patienten nach Myokardinfarkt und Patienten im hypovolämischen Schock, Patienten mit einer Sepsis wurden in diesen beiden Studien nicht berücksichtigt [12]. Ferner lassen die Autoren auch nicht erkennen, ob das Patientenkollektiv ihrer eigenen Studie (Raksamani K, Udompornmongkol V, Suraseranivongse S, Raksakietisak M, von Bormann B. Correlation between

cross-sectional area (CSA) of internal jugular veins and central venous pressure. A prospective observational clinical study. *Brit J Anaesth* 2012; submitted) an einer Sepsis erkrankt war.

Zum Punkt Erythrozytentransfusion erwähnen die Autoren eingehend zwei Studien von schwerkranken Patienten, allesamt Patienten, die polytraumatisiert waren oder eine koronarchirurgische Operation erhielten, aber nicht an einer Sepsis erkrankt waren [6,7]. Wir haben ein restriktives Transfusionsmanagement gefordert, das lediglich bei Bedarf ein Anheben des Hkt auf ca. 30% bzw. des Hb-Wertes auf 10 g/dl erlaubt [5].

Die Erwähnung des Einsatzes von Erythropoietin in der Sepsis ist ein interessanter Aspekt, belegt wird dies von den Kommentatoren durch eine Übersichtsarbeit [13]. Diese Arbeit fokussierte überwiegend auf Zell-, Organkultur und Tierexperimente und extrapolierte deren Ergebnisse auf Patienten mit Sepsis. Bisher gibt es aber nur eine Subgruppenuntersuchung von kritisch kranken Patienten, die Erythropoietin erhielten [2]. Bei dieser Subgruppe scheint die Applikation von Erythropoietin eine Reduktion der 28-Tagesletalität zu bewirken. Dies wurde aber noch nicht in größeren Studien bestätigt, somit wird der Einsatz von Erythropoietin in der Sepsis weder in den S-2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft noch in den Sepsis-Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign empfohlen [3,10]. Im Gegenteil, in der S-2k-Leitlinie wird ausdrücklich auf die momentan sehr vage Datenlage hinsichtlich des Einsatzes von Erythropoietin in der Sepsis hingewiesen. Ferner reduziert die Gabe von Erythropoietin auch nicht die Menge der zu transfundierenden Erythrozytenkonzentrate [2,4]. Die von den Autoren erwähnten Arbeiten zu dem Thema der Erythrozytentransfusion wurden nicht bei septischen Patienten durchgeführt, sondern an Patienten mit KHK und mit rupturiertem BAA. Diese widerlegen nicht unsere Ansicht, die auch der Ansicht der Sepsis-Leitlinien entspricht, dass ein restriktives Transfusionsregime zu favorisieren ist.

Die Autoren vermissen in unserer Übersichtsarbeit eine Behandlung mittels veno-venöser Hämofiltration. Dieser Aspekt lag außerhalb des Fokus unserer Arbeit. Eine akute hämodynamische Stabilisierung ist mit Nierenersatzverfahren nicht zu erreichen. Die Sepsis-Leitlinien fordern eine frühzeitige Stabilisierung der Hämodynamik, um ein akutes Nierenversagen in der Sepsis zu vermeiden [10]. Sollten die Patienten in der Sepsis mit akutem Nierenversagen therapiert werden, so sieht die Sepsis-Leitlinie die konvektiven veno-venösen Nierenersatzverfahren (CVVH) als gleichwertig mit einem intermittierenden diffusiven Verfahren (intermittierende Hämodialyse, IHD) an.

Die Sepsis-Leitlinien sprechen eine Präferenz zu Gunsten der CVVH aus, wenn die Patienten hämodynamisch instabil sind. Zu beachten ist jedoch, dass der frühzeitige Einsatz der CVVH in der schweren Sepsis mit einer erhöhten Letalität assoziiert ist und eine prophylaktische Hämofiltration in der Sepsis nicht empfohlen wird [9]. Wenn eine CVVH durchgeführt werden muss, so sollte die Filtrationsrate über 35 ml/kg /Std. liegen, um das Outcome der Patienten zu verbessern [1]. Weiterhin sollte bei laufendem Nierenersatzverfahren der Einsatz von Diuretika unterbleiben, da dies nicht die Nierenfunktion oder das Outcome der Patienten verbessert [10].

Abschließend bleibt festzuhalten, dass wir gemäß den momentan gültigen Sepsis-Leitlinien erwähnt haben, der ZVD gehört zum Standardmonitoring, auch wenn schon bessere Messparameter zur Verfügung stehen. Für diese existieren aber noch keine eindeutigen Evidenzen hinsichtlich eines besseren Outcome der Patienten mit Sepsis. Weiterhin favorisieren wir ein restriktives Transfusionschema, sehen im Moment jedoch für die routinemäßige Erythropoietingabe keine Indikation. Sollten Patienten ein Nierenersatzverfahren benötigen, so ist dieses nur bei Nierenversagen einzusetzen, und die Hämodynamik erfordert unter diesen Verfahren eine weitere Therapieoptimierung.