

S3-Leitlinie

Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen

Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (federführend)
Roritzerstraße 27
90419 Nürnberg

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNI)
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP)
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)
Deutsche Sepsis-Gesellschaft (DSG)

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. G. Marx FRCA
Direktor der Klinik für Operative Intensivmedizin und
Intermediate Care
Uniklinikum RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Gesamtkoordination

Univ.-Prof. Dr. med. G. Marx FRCA
Direktor der Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care
Uniklinikum RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Autoren und Koordinatoren der Kapitel

Dr. med. Jörg Albers (DGTHG)
Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

Kap. 7, themenübergreifende Empfehlungen und Statements

Prof. Dr. med. Michael Bauer (DSG)
Ltd. Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Universitätsklinikum Jena
Erlanger Allee 101
07747 Jena

Kap. 7 (Kordinator des Kapitels), themenübergreifende Empfehlungen und Statements

Dr. med. Michaela Eikermann
Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM)
Universität Witten/Herdecke
Ostmerheimer Str. 200
51109 Köln

Kapitelübergreifend, Methodik, themenübergreifende Empfehlungen und Statements

Irmela Gnass (DGP)
Institut für Pflegewissenschaft und -praxis
Paracelsus Medizinische Privatuniversität
Strubergasse 21
A-5020 Salzburg

Kap. 2, Kap. 3, themenübergreifende Empfehlungen und Statements

Dr. med. Carsten Hobohm (DGNI)
Universitätsklinikum Leipzig
Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie
Liebigstr. 20
04103 Leipzig

Kap. 5, Kap. 6, themenübergreifende Empfehlungen und Statements

Prof. Dr. med. Uwe Janssens (DGK)
Medizinische Klinik I – Kardiologie
St.-Antonius-Hospital
Dechant Decker-Str. 8
52249 Eschweiler

Kap. 7, themenübergreifende Empfehlungen und Statements

Prof. Dr. med. Stefan Kluge (DGIIN und DGIM)
Klinik für Intensivmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52
20246 Hamburg

Kap. 1, Kap. 4, themenübergreifende Empfehlungen und Statements

Univ.-Prof. Dr. med. Peter Kranke (DGAI)
Zentrum und Poliklinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg

Kap. 5 (Koordinator des Kapitels), Kap. 6 (Koordinator des Kapitels), themenübergreifende Empfehlungen und Statements

Univ.-Prof. Dr. med. Gernot Marx (DGAI)
Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care
Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Kap. 1 (Koordinator des Kapitels), Kap. 4 (Koordinator des Kapitels), themenübergreifende Empfehlungen und Statements

Dr. med. Tobias Maurer (DGU)
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
82675 München

Kap. 2, Kap. 3, themenübergreifende Empfehlungen und Statements

PD Dr. med. Waltraut Merz (DGGG)
Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53127 Bonn

Kap. 5, Kap. 6, themenübergreifende Empfehlungen und Statements

Christoph Mosch
Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM)
Universität Witten/Herdecke
Ostmerheimer Str. 200
51109 Köln

Kap. 1, Kap. 2, Kap. 3, Kap. 4, Kap. 5, Kap. 6, Kap. 7, Methodik, themenübergreifende Empfehlungen und Statements

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Edmund Neugebauer
Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM)
Universität Witten/Herdecke
Ostmerheimer Str. 200
51109 Köln

Kapitelübergreifend, Methodik, themenübergreifende Empfehlungen und Statements, Moderation der Konsensuskonferenzen

Univ.-Prof. Dr. med. Michael Quintel (DIVI)
Klinik für Anästhesiologie
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Kap. 7, themenübergreifende Empfehlungen und Statements

Dr. med. Achim W. Schindler
Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care
Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Kap. 1, Kap. 2, Kap. 3, Kap. 4, Kap. 5, Kap. 6, Kap. 7, themenübergreifende Empfehlungen und Statements

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Norbert Senninger (DGAV)
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster

Kap. 5, Kap. 6, themenübergreifende Empfehlungen und Statements

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Hans-Joachim Trampisch
Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
Ruhr-Universität Bochum
Springorumallee 5
44795 Bochum

Kap. 2, Kap. 3, themenübergreifende Empfehlungen und Statements

Univ.-Prof. Dr. med. Christian Waydhas (DGOU)
Klinik für Unfallchirurgie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45147 Essen

Kap. 2, Kap. 3, themenübergreifende Empfehlungen und Statements

Dr. med. Rene Wildenauer (DGCH)
Klinik für Allgemeinchirurgie
Universitätsklinikum Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg

Kap. 1, Kap. 4, themenübergreifende Empfehlungen und Statements

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Kai Zacharowski (DGAI)
Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt/Main

Kap. 2 (Koordinator des Kapitels), Kap. 3 (Koordinator des Kapitels), themenübergreifende Empfehlungen und Statements

Inhaltsverzeichnis

Gesamtkoordination	ii
Autoren und Koordinatoren der Kapitel	ii
Inhaltsverzeichnis	v
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
A. Rationale und Ziele	x
A1: Einleitung	x
A2: Ausgangslage	xi
A3: Anforderungen an die Leitlinie	xi
A4: Ziele der Leitlinie	xii
A5: Anwenderzielgruppe	xiii
B: Methodik	xiv
B1: Literaturrecherche und Auswahl der Evidenz	xiv
Verwendung existierender Leitlinien	xiv
Systematische Literaturrecherche	xiv
Auswahl der identifizierten Literatur	xv
B2: Bewertung und Extraktion der Evidenz	xv
B3: Formulierung und Konsentierung der Empfehlungen und Statements	xvi
Formulierung der Empfehlungen und Statements	xvi
Konsensfindung	xvi
Empfehlungsgrade (GoR)	xvii
B4: Verbreitung und Implementierung	xviii
B5: Qualitätsindikatoren und Evaluierung	xviii
B6: Gültigkeit und Aktualisierung	xix
B7: Finanzierung und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	xix

S3-Leitlinie „Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen“	Stand 31.07.2014
Finanzierung der Leitlinie	xix
Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten	xix
Übergreifende Empfehlungen / Statements:	1
Kapitel 1: Diagnose des Volumenmangels	4
Kapitel 2: Therapie in der Nüchternphase	22
Kapitel 3: Unterschiede zwischen peri-interventionellen und ICU-Patienten	24
Kapitel 4a: Unterschiede zwischen Kolloiden und Kristalloiden bei peri-interventionellen Patienten	25
Kapitel 4b: Unterschiede zwischen Kolloiden und Kristalloiden bei ICU-Patienten	28
Kapitel 5a: Unterschiede zwischen den Kolloiden bei peri-interventionellen Patienten	33
Kapitel 5b: Unterschiede zwischen verschiedenen Kolloiden bei ICU-Patienten	38
Kapitel 6a: Unterschiede zwischen den Kristalloiden bei peri-interventionellen Patienten	39
Kapitel 6b: Unterschiede zwischen den Kristalloiden bei ICU-Patienten	43
Kapitel 7a: Steuerung der Volumentherapie bei peri-interventionellen Patienten	45
Kapitel 7b: Steuerung der Volumentherapie bei ICU-Patienten	49
Literatur	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Entwicklungsstufen von Leitlinien gemäß AWMF	x
Tabelle 2: Klassifizierung der Konsensstärke	xvi
Tabelle 3: AWMF-Schema zur Formulierung von Empfehlungen in Abhängigkeit von der Empfehlungsstärke.....	xviii

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: AWMF-Algorithmus zur Formulierung von Leitlinienempfehlungen	xvii
---	------

Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%-Konfidenzintervall
χ	Kalibrationsfaktor unkalibrierten Pulskonturaalyse, „Chi“
Δ	Differenz zwischen zwei Werten, „Delta“
ARDS	Akutes Respiratorisches Distress-Syndrom
AUC	Fläche unter der Kurve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin:
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGIIN	Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGNI	Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin
DGOU	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
dIVC	Veränderung des Vena cava inferior Durchmessers
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
DM	Durchmesser / Diameter
DO ₂ (I)	Sauerstoffangebot(-Index)
DSG	Deutsche Sepsis-Gesellschaft
DSt	down slope time
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
FTc	Korrigierte Flusszeit des aortalen Blutflusses
GEDV(I)	Globales enddiastolische Volumen(-Index)
GEF	Globale Ejektionsfraktion
GIN	Guidelines International Network
HES	Hydroxyethylstärke
HI	Herzindex
HZV	Herzzeitvolumen
ICU	Intensivtherapiestation
IFOM	Institut für Forschung in der Operativen Medizin
ITTV	intrathorakales Thermovolumen

ITBV(l)	intrathorakales Blutvolumen(-Index)
IVC	Vena cava inferior
Kap.	Kapitel
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
LVDA(l)	Linksventrikuläre diastolische Fläche (Index)
LVEDV(l)	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (Index)
MAP	arterieller Mitteldruck
max.	maximal
min.	minimal
MTt	mean transit time
NGC	National Guidelines Clearinghouse
O ₂ ER	Sauerstoffextraktionsrate
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PAOP	Pulmonalarterieller Okklusionsdruck
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
PLR	Passives Anheben der Beine / passive leg raising
PP-Var.	Pulsdruck-Variation
PPW	positiv prädiktiver Wert
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee der EMA
PTV	pulmonales Thermovolumen
ROC	Receiver Operator Characteristic
SAP	systolischer arterieller Druck
ScvO ₂	Zentral-venöse Sauerstoffsättigung
SPV	systolische Druck-Variation
SV(l)	Schlagvolumen(-Index)
SVV	Schlagvolumen-Varianz
TEE	transösophageale Echokardiografie
TTE	transthorakale Echokardiografie
VO ₂ (l)	Sauerstoffverbrauch(Index)
VTI	Geschwindigkeits-Zeit-Intervall
ZVD	Zentraler Venendruck

A. Rationale und Ziele

A1: Einleitung

Medizinische Leitlinien geben systematisch entwickelte Informationen und Instruktionen zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen bei bestimmten Gesundheitsproblemen [98]. Sie definieren das Standardvorgehen zu einer Fragestellung und dienen als Orientierung für medizinisches Personal und Patienten [31]. Leitlinien leisten einen wichtigen Beitrag zur rationalen und transparenten Entscheidungsfindung in der medizinischen Versorgung und sollen durch Wissensvermittlung zu einer besseren Versorgung beitragen.

Die Entwicklung muss in einem systematischen, unabhängigen und transparenten Prozess erfolgen [89]. In diesem Prozess werden gemäß den AWMF-Vorgaben drei Stufen unterschieden [15]:

Tabelle 1: Entwicklungsstufen von Leitlinien gemäß AWMF [15]

Stufe 1: Expertengruppe	Eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Fachgesellschaft(en) erarbeitet im informellen Konsens eine Empfehlung, die vom Vorstand der Fachgesellschaft(en) verabschiedet wird.
Stufe 2: Formale Evidenzrecherche oder formale Konsensusfindung	Die Leitlinienentwicklung basiert auf formal bewerteten Aussagen der wissenschaftlichen Literatur (S2e) oder die Beratung und Verabschiedung der Leitlinie basiert auf einem der folgenden bewährten formalen Konsensusverfahren: nominaler Gruppenprozess, Delphimethode oder Konsensuskonferenz.
Stufe 3: Leitlinien mit allen Elementen systematischer Entwicklung	Die Leitlinienentwicklung umfasst die systematische Recherche und Bewertung der Literatur, die Klassifikation von Studien und Empfehlungen nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin und die formale Konsensusfindung.

Bei der vorliegenden Leitlinie handelt es sich um eine Leitlinie der Stufe 3.

A2: Ausgangslage

Die intravasale Volumen- und Flüssigkeitstherapie ist ein Grundpfeiler der stationären Behandlung erwachsener Patienten. Sie betrifft alle Bereiche und Situationen, in denen die orale bzw. enterale Flüssigkeitszufuhr den Flüssigkeitsbedarf nicht decken kann. Die erhebliche quantitative Bedeutung der intravasalen Volumentherapie begründet sich allein schon daraus, dass die überwiegende Mehrheit der ca. 20 Mio. jährlich in Deutschland [42] stationär behandelten Patienten zumindest vorübergehend einer intravasalen Volumentherapie bedürfen – z.B. peri-operativ bzw. peri-interventionell, wenn Nüchternheit medizinisch indiziert ist, oder wenn die enterale Flüssigkeitsresorptionsrate die notwendige Substitutionsrate unterschreitet, z. B. im Schock, bei großen Flüssigkeitsumsätzen im Rahmen großer Operationen oder bei reduzierter enteraler Resorption als Folge von anhaltendem Erbrechen oder schweren Durchfällen.

Durch einige multizentrische Studien der letzten Jahre ist außerdem eine intensive Diskussion um Nutzen und Schaden der bisherigen, pathophysiologisch fundierten Therapiekonzepte entstanden.

Diese intensive Diskussion hat nicht zuletzt zur Eröffnung eines Pharmakovigilanz-Verfahrens über die Verwendung von Hydroxyethylstärke durch die Europäische Arzneimittel-Agentur EMA im November 2012 geführt, d.h. während der Entwicklungsphase der vorliegenden Leitlinie. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) rät vom Einsatz bei Patienten mit Sepsis und Verbrennungen ab [87]. Die Empfehlungen der vorliegenden AWMF-S3 Leitlinie basieren auf der ausgewerteten Evidenz und sind unabhängig von den EMA Empfehlungen zu betrachten

Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) hat die große Bedeutung des Themas und die Verunsicherung der von ihr vertretenen Ärztinnen und Ärzte zum Anlass genommen, mit dieser Leitlinie zu einer evidenzbasierten Volumentherapie beizutragen.

A3: Anforderungen an die Leitlinie

Die Leitlinie muss folgenden Anforderungen gerecht werden:

- Auf der Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse und der bewährten Praxis hilft die Leitlinie bei der Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen.
- Sie ermöglicht eine gute intravasale Volumentherapie bei der überwiegenden Mehrzahl der stationär behandelten Erwachsenen.

- Sie wird stetig auf ihre Aktualität geprüft und regelmäßig an den aktuellen Kenntnisstand adaptiert.
- Die regelmäßige Diskussion mit allen Beteiligten (Ärzte, Pflegepersonen, Patienten und Angehörige) macht Ziele und Vorgehen bei der intravasalen Volumentherapie transparent.
- Ein einziges Idealkonzept ist angesichts der vielfältigen Situationen, in denen die intravasale Volumentherapie angewendet wird, nicht möglich.

A4: Ziele der Leitlinie

Das Ziel der Leitlinie ist die **Verbesserung der Versorgungsqualität bei der Volumentherapie von stationär behandelten, peri-interventionellen oder kritisch kranken erwachsenen Patienten**. Eine optimale Volumentherapie umfasst die richtige Indikationsstellung (Diagnose des Volumenmangels), die Applikation der richtigen Dosis (Steuerung der Volumentherapie) und die Wahl der am besten geeigneten Infusionslösung für den jeweiligen Patienten. Für jeden dieser drei Bereiche gibt es konkurrierende Konzepte. Ziel der Leitlinie ist es, eine wirksame, richtig dosierte und Nutzen-Risiko-optimierte (d. h. effiziente) Volumentherapie auf der Basis der aktuellen Evidenz zu befördern, und dadurch Volumenmangelzustände bei erwachsenen Patienten in Kliniken aller Versorgungsstufen optimal zu behandeln.

Die Empfehlungen der Leitlinie sollen zur Verbesserung der Struktur- und Prozessqualität in den Kliniken beitragen und die Ergebnisqualität verbessern helfen. Deshalb kann und soll die Leitlinie in akuten Behandlungssituationen sowie in Diskussionen zu lokalen Protokollen und in Qualitätszirkeln etc. genutzt werden.

Die Leitlinie möchte zur Diskussion des Themas Volumentherapie anregen, deshalb sind Kritik und Verbesserungsvorschläge ausdrücklich erwünscht. Idealerweise sollen Änderungsvorschläge prägnant zusammengefasst und mit Literatur belegt an den Herausgeber weitergeleitet werden.

Die Leitlinie bezieht sich nicht auf die Verwendung von Infusionen bei Patienten ohne Volumenmangel (z. B. im Rahmen der parenteralen Ernährung, der Korrektur von Störungen des Elektrolyt- oder Säure-Basen-Haushaltes, der Nutzung von Infusionen als Trägerlösungen für die Medikamentenapplikation). Ebenfalls bezieht sich die Leitlinie nicht auf die Therapie mit Blutprodukten, hier verweist die Leitliniengruppe auf die entsprechende Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer.

A5: Anwenderzielgruppe

Die Leitlinie wendet sich in erster Linie an medizinische Fachkräfte, die mit einem oder mehreren Aspekten der Durchführung einer intravasalen Volumentherapie (Diagnostik, Wahl der Lösung, Therapiesteuerung) bei stationären Patienten im Sinne der o.g. Zieldefinition betraut sind. Dies trifft besonders auf ärztliches und pflegerisches Personal zu.

In zweiter Linie wendet sich die Leitlinie an Angehörige anderer medizinischer Berufsgruppen sowie Patienten und deren Angehörige, die sich über die evidenzbasierte intravasale Volumentherapie bei stationär behandelten Erwachsenen informieren möchten.

B: Methodik

Das Leitlinienvorhaben wurde am 07.10.2011 angemeldet.

B1: Literaturrecherche und Auswahl der Evidenz

Verwendung existierender Leitlinien

Zu Projektbeginn wurde eine systematische Leitlinienrecherche in Leitliniendatenbanken (NGC, AWMF, GIN) durchgeführt und hinsichtlich einer möglichen Adaption geprüft. Hierbei wurden keine Leitlinien identifiziert, die die Einschlusskriterien vollständig erfüllten, so dass entschieden wurde, eine De-Novo-Leitlinienentwicklung durchzuführen.

Systematische Literaturrecherche

Auf Basis der Schlüsselfragen erstellte das Methodenteam des IFOM in enger Abstimmung mit den klinischen Experten die im Leitlinienreport detailliert dargestellten Strategien für eine systematische Literaturrecherche zur Diagnostik und Behandlung eines Volumenmangels. Diese Recherchestrategien wurden auf der Konsensuskonferenz am 17.04.2012 von der gesamten Leitliniengruppe konsentiert und am 21.05.2012 (Nachrecherche: 14.06.2013) zur Literaturrecherche in den Datenbanken Medline (via PubMed), Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) genutzt. Neben medizinischen Schlagworten (Medical Subject Headings / MeSH), ergänzt durch eine Freitextsuche, wurden Studienfiltern genutzt, um relevante systematische Übersichtsarbeiten / Metaanalysen, (nicht-)randomisierte kontrollierte Studien, prospektive Kohortenstudien sowie diagnostische Studien (u. a. Querschnittstudien) in deutscher und englischer Sprache und mit einem Publikationszeitraum von 1995 bis zur Durchführung der Recherche zu identifizieren. Das Datum und die Trefferzahl der Initial- sowie der Nachrecherche wurden dokumentiert (s. Leitlinienreport).

Darüber hinaus wurde der Leitliniengruppe eine ergänzende Recherche vom 14.06.2013 der abgeschlossenen klinischen Studien in www.clinicaltrials.gov zur Verfügung gestellt, um auch die Studienergebnisse zu identifizieren, die bisher nicht vollständig publiziert wurden. Das Vorgehen dieser Recherche wird ebenfalls im Anhang des Leitlinienreports dargestellt.

Zusätzlich konnte jedes Mitglied der Leitliniengruppe weitere, durch die systematische Recherche nicht erfasste Studien zum Einschluss in die Evidenzbasis vorschlagen. Alle systematisch recherchierten und individuell vorgeschlagenen Studien durchliefen den u. g. Screening-, Extraktions- und Bewertungsprozess.

Auswahl der identifizierten Literatur

Von zwei voneinander unabhängigen Experten (ein Methodiker, ein Kliniker) wurden alle recherchierten Publikationen auf die Erfüllung der vorab definierten Einschlusskriterien (s. Leitlinienreport) geprüft. Jegliche Verletzung von Einschlusskriterien führte zum Ausschluss der Publikation. Das Screening erfolgte auf Ebene der Titel/Abstracts für alle in der Recherche identifizierten Publikationen sowie auf Volltextebene für die im Titel-/Abstractscreening eingeschlossenen Arbeiten.

Bei übereinstimmender Einschätzung durch die Experten erfolgte der Ein- bzw. Ausschluss, bei abweichender Einschätzung wurde Konsens hergestellt durch Diskurs zwischen den Experten. Sofern dies nicht gelang, entschied die Koordinationsgruppe über Ein- oder Ausschluss. Das Flowchart zur Studienelektion ist im Leitlinienreport dargestellt.

B2: Bewertung und Extraktion der Evidenz

Jede nach dem Volltextscreening eingeschlossene Studie wurde durch den klinischen Experten einer oder mehreren Schlüsselfragen zugeordnet. Die methodische Bewertung erfolgte anhand der NICE Methodology Checklist [190] (s. Leitlinienreport). Die Checklisten können im Leitliniensekretariat angefordert werden.

Methodische Mängel wurden in den Evidenztabelle aufgeführt. Zudem wurde der Evidenzgrads (engl. level of evidence, LoE) auf Basis der Checklisten gemäß der Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based medicine (CEBM - Version 2009 [204]) festgelegt. Zur Vereinfachung künftiger Aktualisierungen und für eine bessere Vergleichbarkeit wurde auch die Graduierung nach Version 2011 [118] aufgeführt (s. Leitlinienreport).

Anschließend wurden Evidenztabelle in a priori konsentierten Extraktionsvorlagen erstellt, die alle für die Infusionstherapie und Studienmethodik relevanten Daten der jeweiligen Publikation sowie die Schlussfolgerungen der Autoren und eigene Schlussfolgerungen des Methodenteams enthielten (s. Leitlinienreport). Die Datenextraktion, die Bewertung der Studienmethodik und die Qualitätssicherung dieser Arbeitsschritte erfolgten wechselseitig durch einen klinischen und einen methodischen Experten, so dass alle eingeschlossenen Studien unter beiden Aspekten eingehend analysiert und ausgewertet wurden. Bei Unstimmigkeiten war derselbe Konsensfindungs-Diskurs wie für das Ein-/Ausschluss-Screening vorgesehen.

B3: Formulierung und Konsentierung der Empfehlungen und Statements

Allen Leitlinienautoren wurden die Evidenztabelle, die NICE Checklisten und die Originalpublikationen zur Verfügung gestellt, so dass ausreichend Gelegenheit bestand, sich mit der Evidenzbasis vertraut zu machen.

Formulierung der Empfehlungen und Statements

Die Autoren der jeweiligen Kapitel sichten und beurteilen die eingeschlossenen und ihrem Kapitel zugeordneten Studien, und bereiten diese für die Präsentation während der Konsensuskonferenzen auf. Ferner formulieren sie vorläufige Empfehlungen incl. Empfehlungsgrad (GoR, engl. Grade of Recommendation) und Statements. Empfehlungen sind handlungsleitende Sätze mit direktem thematischem Bezug zum Kern der Leitlinie. Statements sind Darlegungen oder Erläuterungen spezifischer Sachverhalte oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung. Empfehlungen und Statements werden im Rahmen des unten dargestellten formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und basieren auf der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz und Expertenmeinungen (in Anlehnung an [16, 17]).

Die aufbereitete Evidenz, die vorläufigen Empfehlungen incl. GoR sowie die vorläufigen Statements wurden von den Koordinatoren der jeweiligen Kapitel während zweier Konsensuskonferenzen (26.-27.09.2013, 11.-12.11.2013) präsentiert und mit allen Anwesenden diskutiert. Stellungnahmen und alternative Formulierungsvorschläge wurden von den Moderatoren registriert.

Konsensfindung

Über jedes Statement und jede Empfehlung incl. GoR wurde unter Verwendung des TED-Systems anonym abgestimmt. Konnte kein Konsens erreicht werden, wurde die Diskussion fortgeführt und nach dem weiteren Diskurs erfolgte die endgültige Abstimmung. Alle endgültigen Abstimmungsergebnisse sind im Leitlinienreport aufgeführt.

Die Konsensstärke wurde nach folgendem Schema klassifiziert:

Tabelle 2: Klassifizierung der Konsensstärke [18]

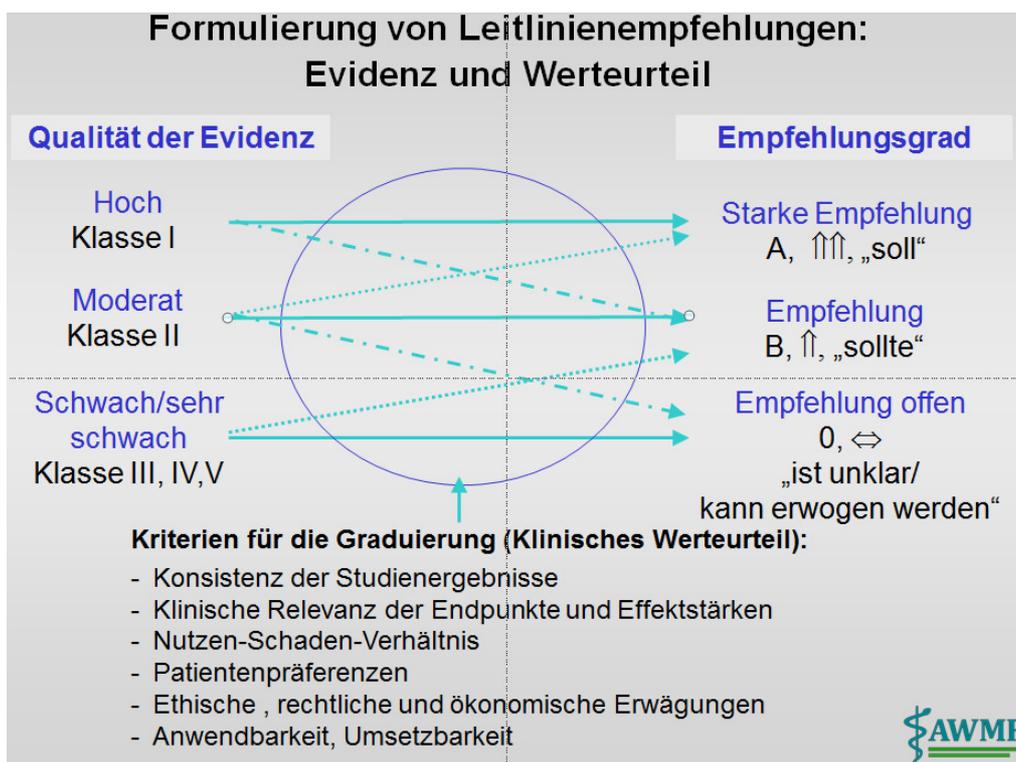
>95% Zustimmung der Teilnehmer	starker Konsens
>75-95% Zustimmung der Teilnehmer	Konsens
>50-75% Zustimmung der Teilnehmer	mehrheitliche Zustimmung
<50% Zustimmung der Teilnehmer	kein Konsens

Jede beteiligte Fachgesellschaft hatte unabhängig von der Zahl der Delegierten eine Stimme im Konsensusverfahren.

Empfehlungsgrade (GoR)

Die Empfehlungsgrade drücken die Wahrscheinlichkeit aus, mit der die empfohlene Handlung einen für den Patienten relevanten positiven Effekt erwarten lässt, bzw. ein negativer Effekt vermieden werden kann. Der durch die Leitlinienautoren vergebene GoR berücksichtigt die methodische Qualität der zugrunde liegenden Studien (LoE), die klinische Relevanz der berichteten Effektivitätsmaße und der beobachteten Effektgrößen, die Konsistenz der Studienergebnisse, die Übertragbarkeit auf die Zielpopulation, die Anwendbarkeit im ärztlichen Alltag, ethische Verpflichtungen und Patientenpräferenzen. Der Zusammenhang zwischen dem LoE und dem GoR sowie die Modifikation dieser Zuordnung durch die anderen genannten Faktoren ist in der folgenden Abbildung dargestellt:

Abbildung 1: AWMF-Algorithmus zur Formulierung von Leitlinienempfehlungen [18]



Der vergebene GoR findet seine Entsprechung in der Formulierung der Empfehlungen berücksichtigt, indem „soll“, „sollte“ und „kann“ nach dem folgenden Schema mit den GoR A, B und 0 assoziiert wurden:

Tabelle 3: AWMF-Schema zur Formulierung von Empfehlungen in Abhängigkeit von der Empfehlungsstärke [18]

Empfehlungsgrad	Art der Empfehlung	Vokabular
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	offene Empfehlung	kann

B4 Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird durch Publikationen in Online-Medien (AWMF-Internetauftritt, Links auf den Homepages von DGAI, etc.), in Fachjournalen (geplant: Deutsches Ärzteblatt, Anästhesiologie und Intensivmedizin, European Journal of Anaesthesiology), sowie auf Fachkongressen (DIVI2014, DAC2015) verbreitet.

Darüber hinaus sollen aus Ressourcen der Leitliniengruppe in ausgewählten Regionen Fortbildungsmaßnahmen in mehreren Kliniken durchgeführt werden, um die Implementierung in diesen Kliniken zu optimieren und Verbesserungspotenziale zu identifizieren.

Die Effekte der Implementierungsmaßnahmen werden durch webbasierte Fragebogen-Interviews in Longitudinaldesign gemessen, d.h. vor der ersten Publikation bzw. Fortbildungsmaßnahme und in regelmäßigen Abständen danach.

Mit der Leitlinie wird eine Kurzversion publiziert, die alle Empfehlungen in übersichtlicher Form enthält. Sie wird als A4-Vorlage und als A6-Vorlage zur Herstellung von sog. Kitteltaschenkarten zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus sollen Applikationen für Smartphones produziert werden, die auf den gängigen Betriebssystemen lauffähig sind.

B5: Qualitätsindikatoren und Evaluierung

Aufgrund der außerordentlich breiten Anwendung von Volumentherapie in verschiedensten klinischen Situationen ist eine Veränderung des Behandlungsergebnisses durch die Leitlinie nicht anhand sog. harter Outcomeparameter wie Morbidität oder Letalität messbar, da zu viele konfundierende Variablen wirken. Die Wirksamkeit der Leitlinie kann nur sinnvoll an veränderten Prozessen gemessen werden. Hierzu dienen die wiederholten Befragungen im Rahmen der Implementierungsforschung. Der Penetrationsgrad der Empfehlungen in das Wissen der angesprochenen Berufsgruppen, insb. der Ärzte, wird als Qualitätsindikator der Leitlinie herangezogen. Die Überprüfung der Umsetzung in der Praxis ist in Form von Audits oder im Rahmen von Peer Reviews möglich. Konkrete Maßnahmen hierzu sind nicht geplant.

B6: Gültigkeit und Aktualisierung

Die letzte Überarbeitung der Leitlinie erfolgte am 18.06.2014 durch Einarbeitung der Kommentierungen der Fachgesellschaften.

Die Leitlinie ist gültig bis zum 30.06.2017.

Ein Jahr vor Erreichen des Gültigkeitsdatums wird die Geschäftsführung der DGAI die beteiligten Fachgesellschaften erneut bitten, einen Delegierten für die Aktualisierung der Leitlinie zu benennen. Die Aktualisierung wird analog zum beschriebenen Vorgehen erfolgen.

B7: Finanzierung und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Finanzierung der Leitlinie

Mittel für die methodische Unterstützung, die Literaturbeschaffung, die Organisation der Konsensuskonferenzen sowie für Sachkosten wurden von der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) zur Verfügung gestellt. Reisekosten der Teilnehmer wurden von den entsendenden Fachgesellschaften oder den Teilnehmern selbst getragen.

Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

Zu Beginn jeder Konsensuskonferenz legten alle Teilnehmer potenzielle Interessenkonflikte schriftlich offen. Darüber hinaus aktualisierten alle Teilnehmer ihre Interessenkonflikterklärungen bis zum Abschluss Ihrer Leitlinienarbeit. Eine Übersicht der aktualisierten Erklärungen aller Teilnehmer findet sich im Appendix des Leitlinienreports. Die stimmberechtigten Delegierten der Fachgesellschaften entschieden im Bedarfsfall per anonymer Abstimmung über die Relevanz bestehender Interessenkonflikte. Im Resultat verlor keine Fachgesellschaft ihre Stimme im Konsensusprozess durch einen Interessenkonflikt ihres Vertreters.

Übergreifende Empfehlungen / Statements:

Anfangsstatement S-1	GoR
<p>Theoretisch wichtige differenzierte Empfehlungen zur Flüssigkeits- und Volumentherapie können aufgrund fehlender Evidenz nicht hinreichend sicher formuliert werden.</p> <p>Deswegen haben die für die Volumentherapie getroffenen Empfehlungen auch Gültigkeit für die Flüssigkeitstherapie bei peri-interventioneller isotoner Dehydratation.</p> <p>Bei allen anderen Dehydratationsformen insbesondere in der Intensivmedizin muss eine differenzierte Substitution erfolgen. Diese Aspekte sind nicht Bestandteil der Leitlinie.</p>	---

Erläuterung zum Statement S-1

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

Bei der ausführlichen Literaturrecherche für diese S3 Leitlinie Volumentherapie beim Erwachsenen mit 17.898 auf die Erfüllung der Einschlusskriterien gescreenten Abstracts, 762 gescreenten Volltexten und 248 Volltexten, die ausgewertet wurden, konnte keine Evidenz für die o.g. pathophysiologisch fundierte Empfehlung identifiziert werden, da sich die vorhandene wissenschaftliche Evidenz mit dem Problem des intravasalen Volumenmangels auseinandersetzt.

Deswegen hat sich die Leitliniengruppe, nach intensiver inhaltlicher Auseinandersetzung, für die übergreifende Empfehlung entschieden, dass die für die Volumentherapie getroffenen

Empfehlungen auch Gültigkeit für die Flüssigkeitstherapie bei isotoner Dehydratation besitzen.

Weiterhin werden spezielle Dehydratationsformen, z.B. die hypertone Dehydratation nicht behandelt, da diese Sonderformen des Flüssigkeits- und Volumenmangels den Umfang der vorliegenden Leitlinie deutlich übersteigen würden.

Abschließend sei darauf hingewiesen, dass die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) 2013 ein Pharmakovigilanz-Verfahren über die Verwendung mit Hydroxyethylstärke durchgeführt hat. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) rät vom Einsatz bei Patienten mit Sepsis und Verbrennungen ab, Zur Behandlung der Hypovolämie nach akutem Blutverlust kann Hydroxyethylstärke weiter verwendet werden. Die Empfehlungen der vorliegenden AWMF-S3 Leitlinie basieren auf der ausgewerteten Evidenz und sind unabhängig von den EMA Empfehlungen zu betrachten.

Empfehlung Ü-1	GoR
Sofern eine rasche Applikation eines Volumenersatzmittels peri-interventionell erforderlich ist, sollten komprimierbare Gebinde zur Schnellinfusion angewendet werden.	B

Erläuterung zur Empfehlung Ü-1

Bei schwerstem Volumenmangel mit vital bedrohlicher Hypotension ist die schnelle Wiederherstellung des intravasalen Volumens durch forcierten Volumenersatz zweifelsohne indiziert. Diese essentielle Anforderung kann apparativ durch die Anwendung komprimierbarer Gebinde für die benötigten Volumenersatzmittel überlebensentscheidend und beschleunigt umgesetzt werden. Auf der Grundlage dieser klinisch relevanten Vorgehensweise wurde die o. g. Empfehlung konsentiert, obwohl keine wissenschaftliche Evidenz für diese Empfehlung vorlag.

Gemäß PICO-Prinzip wird die Intervention durch die verwendete Substanz definiert, sie ist aber ohne den Applikationsmodus zu beschreiben nur unvollständig charakterisiert. Wie wichtig der Applikationsmodus gerade im Kontext der Volumentherapie ist, zeigt ein Blick auf die in vielen Metaanalysen [122, 198, 284] geflissentlich eingeschlossenen und zusammenfassend analysierten klinischen Studien, in den z.T. über mehrere Tage Volumenersatzmittel basierend auf einem zweimal täglichen Verabreichungsmodus appliziert wurden [76].

Vor diesem Hintergrund erschien es ratsam, die Möglichkeit einer raschen Applikation, insbesondere für den Fall des Fehlens großlumiger intravenöser Zugangswege, zu fordern, um eine Volumentherapie im eigentlichen Sinn durchführen zu können. Gleichwohl wurde im Rahmen des Konsensus-Prozesses darauf hingewiesen, dass in bestimmten Fällen gerade auch die Inkaufnahme eines temporär niedrigen Blutdruckes die gebotene Maßnahme sein kann (permissive Hypotension).

Kapitel 1: Diagnose des Volumenmangels

Zugrunde liegende Literatur: [20, 29, 30, 47, 53-57, 60-63, 65, 66, 69, 70, 78, 92-95, 97, 102, 105, 106, 120, 127, 128, 142, 153, 154, 156, 163, 165, 166, 176, 178-182, 193, 194, 201, 203, 205, 209, 210, 215, 224-226, 239, 248-250, 255, 258, 259, 264-266, 269, 276, 278-280, 286]

Empfehlung 1-1	GoR
Jeder Patient mit einem Verdacht auf einen Volumenmangel soll insbesondere mit der Fragestellung Blutung, Dehydratation oder anderer Ursachen für einen Volumenverlust unter Berücksichtigung der Anamnese körperlich untersucht werden.	A

Erläuterung zur Empfehlung 1-1:

Eine der grundlegendsten Entscheidungen zur Aufrechterhaltung der Homöostase des menschlichen Körpers ist die Möglichkeit der Zufuhr externer Lösungen – die sich grundsätzlich mit dem zu erreichenden Ziel der Volumensubstitution (intravasal) und der Flüssigkeitssubstitution (interstitiell) konfrontiert sehen. Die Termini (intrazelluläre) Dehydrierung und (extrazellulärer) Volumenmangel werden in den meisten Studien miteinander gemischt – obwohl zwei unterschiedliche Entitäten darstellend – und häufig eine haltungsbedingte Ohnmacht bzw. reflektorische Tachykardie im Stehen (um mehr als 30 Schläge/Minute) aussagekräftig für eine Hypovolämie sind [174]. 1999 zeigten McGee und Kollegen, dass eine trockene Axilla, im Gegensatz zu feuchten Schleimhäuten ebenfalls die Sensitivität zur Feststellung einer Hypovolämie erhöhen würde. Interessanterweise konnte für die kapilläre Refill-Zeit und den Hautturgor nur eine sehr schlechte Sensitivität nachgewiesen werden; die eventuell vorhandene Tachykardie im Liegen hatte nur eine hohe Spezifität [174].

Da jede Substanz, welche dem Körper zugeführt wird, in Abhängigkeit ihrer Zusammensetzung, Applikation und Stabilität mit den körpereigenen Flüssigkeiten interagiert, ist eine Voraussage über die Inertheit oder den Stoffaustausch bis auf die Zellebene fast unmöglich.

Das Körperwasser ist auf verschiedene Flüssigkeitsräume (Kompartimente) aufgeteilt: 2/3 befinden sich in den Zellen (Intrazellulärraum), das restliche Wasser ist extrazellulär auf Interstitium (31%) und Blutplasma (7%) sowie auf weiteres transzelluläres Wasser (Liquor etc.) verteilt. Die körpereigene Regulation des Wasserhaushalts erfolgt durch die Osmo- und Volumenregulation bzw. durch das Durstgefühl: Ziel ist die Aufrechterhaltung der rund 42

Liter Körperwasser: Da das Volumen des Intrazellulärtraums weitgehend durch den Extrazellulärtraum mitgesteuert wird (Zellwände sind für Wasser permeabel), kann jede zugeführte Flüssigkeit bis auf Zellniveau hin zu einer Wasserverschiebung führen. Da die interstitielle Flüssigkeit Teil des Extrazellulärtraumes ist und nur indirekt als Differenz des gesamten Extrazellulärtraumes und des Plasmavolumens bestimmt werden kann, ist eine Untersuchung eines interstitiellen Flüssigkeitsmangels kaum bzw. nicht ohne weitergehende apparative Bestimmungen möglich. Somit ist eine Substitution des interstitiellen Raumes durch Substanzen keinesfalls sinnvoll und auch nicht notwendig. Eine ausgedehnte intravasale Volumenzufuhr hätte zum Beispiel bei der isotonen Hyperhydratation die Ausweitung des Extrazellulärtraumes mit vermehrter Ansammlung interstitieller Ödeme durch Diffusion zur Folge.

Ausgangsbasis für jede weitere Diagnostik ist die ausführliche körperliche Untersuchung, welche neben der verlässlichen Einschätzung des Volumenstatus die Reaktion auf Volumengabe einschätzen kann: Zur Verfügung stehen die Inspektion der Zunge, Halsvenen- bzw. Handrückenvenenfüllung sowie der Kapillarperfusionstest. Neben der pulmonalen Auskultation und Perkussion (auf Pleuraerguß) ist die abdominale Palpation (Aszites, distendierte Darmschlingen) und die Inspektion der unteren Extremitäten auf körperabhängige Ödeme und Hautturgor notwendig.

Saugel et al. (2013) untersuchten, inwieweit die klinische Untersuchung durch zwei unabhängige Untersucher einen Anstieg des Herzindex durch Volumengabe (sog. Volumenreagibilität, gemessen per transpulmonaler Thermodilution) vorhersagen lässt: Neben der Tatsache, dass sich die Untersucher nur bei fast jedem zweiten Patienten einig waren, zeigte auch der schlechte positive Vorhersagewert von 27,8% die Ungenauigkeit der klinischen Einschätzung [226]. Auch 2011 hatte die gleiche Gruppe bei anderen 71 internistischen Patienten mit den gleichen klinischen Tests ähnlich schlechte Ergebnisse gezeigt (schlechte Inter-Observer-Übereinstimmung, niedrige Sensitivität). Interessanterweise konnte die Hypovolämie mit einem negativen Vorhersagewert von 70% fast immer ausgeschlossen werden [225]. Zusammenfassend lässt sich schließen, dass aufgrund der Einfachheit und Schnelligkeit der körperlichen Untersuchung – auch im Hinblick auf Differenzialdiagnosen – diese bei jedem Patienten mit vermutetem Volumenmangel durchgeführt werden soll. Alleine betrachtet erfüllt die körperliche Untersuchung sicherlich nicht den Anspruch der Vollständigkeit, in Kombination mit weiterem Testen erhöht sie jedoch die diagnostische Güte ungemein.

Empfehlung 1-2	GoR
Bei der Diagnose eines Volumenmangels sollen ergänzend Laborparameter wie Laktat, ScvO ₂ , Hämatokrit oder Base Excess (BE) erhoben werden.	A

Erläuterung zur Empfehlung 1-2:

Die Bestimmung von vielen, teils redundanten Laborparametern hat sich in den letzten Jahren als Standard bei der Aufnahme von Patienten eingebürgert. Dadurch gerät die klinische Beurteilung und Expertise zur Einschätzung des Patienten immer mehr in den Hintergrund und versteckt sich teilweise hinter dem Warten auf die Laborparameter, bevor überhaupt eine Entscheidung oder Untersuchung getroffen wird. Vor allen Dingen beim kritischen Volumenmangelschock ist das Warten auf Laborergebnisse häufig fatal und wenig zielführend. Hier genügt eine rasche klinische Einschätzung, kombiniert mit der Anamnese zur richtigen Therapie.

Nichtsdestotrotz haben gerade einige wenige Laborparameter ihren Stellenwert in der Diskriminierung der Hypovolämie (wie die Bestimmung des Harnstoff-Kreatinin-Verhältnisses zur Abschätzung des Volumenverlusts) oder die Hypernatriämie (in der fortgeschrittenen Dehydrierung) und dürfen nicht vergessen werden.

In der letzten Zeit richtete sich das Augenmerk verstärkt auf die Bestimmung des Basenüberschusses, verursacht durch die Gewebshypoxie bzw. –minderperfusion bei schweren Traumen mit Volumenmangel durch Exsanguination, oder die Trauma-induzierte Koagulopathie (TIC), da hierdurch eine Prognoseabschätzung möglich wurde. Das Laktat als anaerober Stoffwechsellmarker, konnte neben dem stattfindenden Gewebsuntergang von Extremitäten durch Minderperfusion auch in der Einschätzung der Perfusion lebenswichtiger Organe Fuß fassen. Die Bestimmung der gemischt-venösen, oder einfacher der zentral-venösen Sättigung als Marker der De-Saturierung der Erythrozyten und damit des systemischen Sauerstoffverbrauchs (VO₂) ist mittlerweile Standard in der intensivmedizinischen Versorgung geworden.

Allen Laborparametern gemeinsam ist die Möglichkeit der Verlaufskontrolle bzw. ein Monitoring, das heißt die regelmäßige Bestimmung in festgelegten Intervallen, um damit eine Aussage über die Verbesserung oder Verschlechterung des Patienten treffen zu können bzw. eine Prognose (wie zum Beispiel durch Laktat in der Sepsis-Versorgung) abgeben zu können.

Futier et al. wiesen 2010 so bei 70 viszeralchirurgischen Patienten eine Verminderung der ScvO₂ bei restriktiver Volumengabe intraoperativ und in der multivariaten Analyse als

Prädiktor für postoperative Sepsis oder Anastomoseninsuffizienzen nach [106]. Bei 38 internistischen Patienten hatten Saugel et al. 2013 einen negativen Vorhersagewert bzw. eine Spezifität von knapp 71% für die ScvO₂ bei einem Schwellenwert unter 70% zur Feststellung einer Hypovolämie erreicht [226].

Diesen aus den Sepsis-Guidelines bekannten Schwellenwert von 70% untersuchten Monnet et al. (2013) als Surrogatparameter eines erhöhten Sauerstoffverbrauchs bei 51 septischen internistischen Patienten: Im Gegensatz zu Laktat (AUC 0,91 und einer Sensitivität von 93% bei einem Schwellenwert von 2,77mmol/l) erreichte die ScvO₂ nur eine AUC von 0,68 und war damit ein schlechterer Marker für den Anstieg des VO₂ (außer bei einem Wert unter 50%). Interessanterweise verringerte sich das Sauerstoffangebot (DO₂) bei den Non-Respondern – wohl durch eine Dilution und damit verringerten Hämoglobin-Wert – was wiederum beweist, dass eine „fluid challenge“ bei keiner Veränderung der Surrogatparameter ein einmaliger Versuch sein sollte [182].

Empfehlung 1-3	GoR
Für die Diagnose eines Volumenmangels bei spontan atmenden sowie bei beatmeten Patienten soll der ZVD sowohl bei peri-operativen als auch bei intensivmedizinischen Patienten nicht verwendet werden.	A

Diese Empfehlung wurde durch den Vorstand der Deutschen Sepsisgesellschaft (DSG) im Rahmen der externen Begutachtung wie folgt kommentiert: Die DSG kann dieser Empfehlung nicht zustimmen, weil Prognosestudien hierzu nicht vorliegen und die Balance zwischen dem Nutzen und Risiko dieser Grad A-Empfehlung nicht ausgewogen ist („undesirable probably outweigh desirable“).

Erläuterung zur Empfehlung 1-3:

Der zentrale Venendruck (ZVD) gehörte lange Zeit zum routinemäßigen Basismonitoring beim kritisch kranken Patienten. In verschiedenen Patientenpopulationen konnte in den vergangenen Jahren immer wieder gezeigt werden, dass Veränderungen des ZVD und/oder des pulmonalarteriellen Okklusionsdrucks (PAOP) sehr schlecht bzw. überhaupt nicht mit Veränderungen des Herzzeitvolumens übereinstimmten und die Messung des ZVDs eine nur sehr geringe Vorhersagekraft bzgl. des jeweiligen intravaskulären Volumenstatus besitzt. Ursächlich hierfür ist, dass der ZVD von einer Vielzahl von Faktoren wie dem intravasalen Volumen, dem peripheren Gefäßtonus, der rechtsventrikulären Compliance, dem

pulmonalen Gefäßwiderstand sowie dem intrathorakalen Druck (Beatmung) abhängig ist. So kann zwar ein niedriger ZVD auf einen Volumenmangel hinweisen, jedoch schließt ein erhöhter ZVD einen Volumenmangel nicht aus, beispielhaft findet sich eine Erhöhung des ZVD bei einem Rechtsherzversagen, einer Lungenembolie, einer Perikardtamponade, einem Spannungspneumothorax oder einer Hypervolämie. Rivers et al. konnten in einer vielzitierten Studie, zur frühen zielorientierten Sepsistherapie durch Vorgabe eines ZVD-Zielwertes zwischen 8 und 12mmHg eine signifikante Mortalitätsreduktion nachweisen. Allerdings wurde der ZVD in dieser Studie nur im Rahmen eines Bündels von mehreren hämodynamischen Zielkriterien verwendet. Insofern ist eine alleinige Bewertung des ZVDs im Rahmen dieser Studie nicht möglich [218].

In einer prospektiven, Observationsstudie bei Patienten mit septischem Schock (n=25) wurden ZVD, Schockindex und Herz-Index (HI) mittels TTE unmittelbar vor und nach einem Volumenbolus gemessen [154]. Ein hämodynamisches Ansprechen wurde als Anstieg des Herz-Index um $\geq 15\%$ definiert. Patienten mit einem ZVD $> 8\text{mmHg}$ und einem erniedrigten Schockindex profitierten nicht von einer Volumengabe. Ein niedriger ZVD ($< 8\text{mmHg}$) und ein hoher Schockindex konnte eine Volumenreagibilität allerdings ebenfalls nicht sicher vorhersagen.

Saugel et al. (2013) untersuchten prospektiv bei 31 internistischen Intensivpatienten inwieweit mittels klinischer Untersuchung, ZVD, passive leg raising (PLR), ScvO_2 oder transpulmonaler Thermodilution eine Prädiktion der Volumenreagibilität abgeschätzt werden konnte [226]. Alle untersuchten Variablen inklusive des ZVDs zeigten hierbei eine unzureichende Zuverlässigkeit.

In einer aktuellen Metaanalyse [169] wurde der ZVD im Hinblick auf die Vorhersage einer Volumenreagibilität untersucht. Insgesamt wurden 43 Studien in die Analyse einbezogen. Davon beschäftigten sich 22 Studien mit intensivmedizinischen Patienten, 20 Studien analysierten den Einsatz des ZVD im operativen Monitoring und eine Studie wurde mit Probanden durchgeführt. Die Volumenreagibilität entsprach einem Anstieg des Herzzeitvolumen (HZV) oder Schlagvolumen (SV) nach einer definierten Volumengabe (Volumen-Challenge) oder nach passivem Anheben der Beine (PLR). Die meisten Studien definierten eine Volumenreagibilität als einen Anstieg des Herz-Index (HI) bzw. Schlagvolumenindex (SVI) um mehr als 15%. Als Volumen-Challenge wurden 500 ml Flüssigkeit (in der Regel Hydroxyethylstärke) intravenös verabreicht. Daten zur Receiver Operating Characteristic Kurve waren in 20 Studien verfügbar. Insgesamt waren $57\% \pm 13\%$ der Patienten volumenreagibel. Der mittlere ZVD der Ausgangsmessung betrug $8,2 \pm 2,3\text{mmHg}$ in der volumenreagiblen Gruppe und $9,5 \pm 2,2\text{mmHg}$ bei nicht volumenreagiblen Patienten. Der Flächenwert unter der ROC-Kurve lag bei 0,56 (95% Konfidenzintervall 0,54–0,58). Es fand sich kein Unterschied zwischen Intensivpatienten und

Patienten im Operationsraum. Kardiochirurgische und nicht-kardiochirurgische Patienten zeigten ebenfalls gleiche Ergebnisse. Die Korrelation der initialen ZVD-Messung mit der Veränderung des HI/SVI war in allen Patientengruppen völlig unzureichend.

Zusammenfassend lässt sich aus dem gemessenen Füllungsdruck nicht sicher auf einen bestimmten Volumenstatus schließen, er unterliegt zudem zahlreichen Störmöglichkeiten.

Bestehende Leitlinien:

In der S3-Leitlinie „Infarkt-bedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie“ wird ausgeführt, dass der ZVD als Parameter zur Volumensteuerung nicht verwendet werden sollte [72].

In der S3-Leitlinie „Intensivmedizinische Versorgung herzchirurgischer Patienten, Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf“ wird auf die begrenzte Aussagekraft des ZVDs im Hinblick auf die Volumensteuerung hingewiesen. Es wird allerdings die Möglichkeit der kontinuierlichen Messung benannt, um wichtige Informationen über akute Veränderungen der rechtsventrikulären Compliance und/oder den Volumenstatus zu erhalten [73].

Die Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock [71] empfehlen die ZVD-Messung bei septischen Patienten mit Zeichen der Hypoperfusion mit einem Zielwert von 8-12 mmHg in den ersten 6 Stunden (Grade 1C). Auch in der deutschen S2k-Sepsis-Leitlinie [216] wird ein ZVD Ziel von >8 bzw. >12 mmHg unter mechanischer Beatmung im Rahmen eines Bündels von hämodynamischen Zielkriterien zur frühen hämodynamischen Stabilisierung empfohlen (Empfehlung Grad C).

Empfehlungen 1-4, 1-5, 1-6	GoR
Wenn durchführbar, sollte zur Diagnose eines Volumenmangels / einer Volumenreagibilität ein Lagerungsmanöver zur Autotransfusion (Trendelenburg-Position, Anheben der Beine) durchgeführt werden.	B
Idealerweise sollte die Überprüfung der Volumenreagibilität mittels Messung des Schlagvolumens oder eines dynamischen Vorlastparameters erfolgen.	B
Zur initialen Abschätzung der Volumenreagibilität kann die Veränderung des Blutdrucks herangezogen werden.	0

Gemeinsame Erläuterung zu den Empfehlungen 1-4, 1-5, 1-6:

Als leicht und ohne großen apparativen Aufwand durchführbare bettseitige Untersuchung zur Feststellung eines Volumenmangels und einer eventuellen Volumenreagibilität eignet sich das Anheben der Beine („passive leg raising“, PLR) – hierdurch kommt es zu einer reversiblen Autotransfusion von 300-450ml. Durch die Erhöhung des kardialen Preloads (bei einem volumenbedürftigen Patienten) kann während des Tests das Schlagvolumen (bei unverändertem peripherem Widerstand) und dadurch das Herzzeitvolumen erhöht werden. Durch das PLR-Manöver kann auch der oft schädliche Volumenüberschuß durch häufige Infusionsboli bei vermuteter Hypovolämie vermieden werden, die Rate an Lungenödem und Perfusionsstörungen kann reduziert werden.

Eine standardisierte Durchführung des PLR-Manövers bereitet in der Klinik jedoch die meisten Probleme, kann doch der Oberkörper zum Beispiel noch abgewinkelt oder flach liegend sein, eine Oberschenkelamputation vorliegen oder ein kardiales Rückwärtsversagen vorhanden sein.

Boulain et al. hatten 2002 anhand einer prospektiv-klinischen Studie mit 39 interdisziplinären intensivmedizinischen Patienten eine gute Korrelation von Schlagvolumensteigerung und direkt-proportionaler Zunahme des aortalen Pulsdruckes und dabei die positive Auswirkung einer simulierten Volumengabe verifiziert [34].

Cavallaro et al. berichten 2002 in einer Metaanalyse bei insgesamt neun eingeschlossenen Studien und 353 Teilnehmern (Intensivpatienten, Schock unterschiedlicher Genese) von einer zuverlässigen Vorhersagekraft bzgl. einer Erhöhung des Herzzeitvolumens bzw. des Schlagvolumens (Bestimmung mittels Pulmonalkatheter, transösophagealer/transthorakaler Echokardiographie, transpulmonale Thermodilution und unkalibrierte Pulskonturanalyse). Trotz unterschiedlicher Durchführung des PLR-Manövers (aus liegender bzw. halbsitzender Position) und verschiedenen Definitionen der Responder ergibt sich kumuliert eine Sensitivität von 89,4% bei einer Spezifität von 91,4% bzgl. der Steigerung des Herzzeitvolumens (AUC 0,95). Der gemessene Pulsdruckanstieg ergibt nur eine Sensitivität von 59,5% bei einer Spezifität von 86,2% (AUC 0,76) [53].

Auch in dem systematischen Review von Mandeville et al. (2012), in welchem 8 Studien zum Vergleich der Volumenreagibilität anhand transthorakaler Echokardiographie (TTE) verglichen wurden, konnte das PLR-Manöver in Bezug auf Schlagvolumen, indiziertes Schlagvolumen und Herzzeitvolumen eine Spezifität von bis zu 99% bei einer maximalen Sensitivität von 100% erreichen. Der positive Vorhersagewert schwankte zwischen 83 und 91% - Vergleichsvolumen variierten um 500ml Kolloid und Kristalloid. Teil dieses Reviews war die Querschnittsstudie von Biais et al. (2009)[29], in welcher bei 30 Patienten (19 davon intubiert/spontanatmend) das Schlagvolumen mittels TTE oder mit dem Verfahren der

unkalibrierten Pulskontouranalyse (Softwareversion 1.14) gemessen wurde: Auch hier konnte das PLR-Manöver (im Vergleich mit 500ml Kochsalzlösung) eine Volumenreagibilität (im Vergleich mit dem Verfahren der unkalibrierten Pulskontouranalyse) zuverlässig (AUC 0,92) vorhersagen. Besser schnitt die Vergleichsbestimmung mittels TTE ab (AUC 0,96) [166].

In der Querschnittsstudie von Lakhal et al. (2012) mit 112 Patienten (beatmet, kreislaufunstable, davon 21 arrhythmisch) wurde die Volumenreagibilität durch das Anheben der Beine um 45° im Bezug auf die nicht-invasive und invasive Blutdruckmessung (Δ SAP und Δ MAP) mittels invasiver HZV-Messung bestimmt: Die Veränderung des systolischen Blutdrucks war auch in der nicht-invasiven Blutdruckmessung mit einer AUC von 0,75 aussagekräftig, bei Verwendung eines zusätzlichen, willkürlich festgelegten ZVD-Anstiegs um mindestens 2mmHg stieg die AUC auf 0,94 an; qualitativ sind die Daten jedoch sehr schwer interpretierbar, da sowohl der Referenztest uneinheitlich als auch das ZVD-Kriterium willkürlich festgelegt worden sind [152].

Bei 34 spontan atmenden, hypotensiven internistischen Patienten validierten Maizel et al. die echokardiographisch bestimmte Volumenreagibilität von HZV und Schlagvolumen durch PLR oder 500ml Kochsalzlösung (bei nicht invasiver Blutdruckmessung): Trotzdem die Autoren zusammenfassend urteilen, das PLR-Manöver hätte eine gute Vorhersagekraft, kann aufgrund der schlechten Berichtsqualität und widersprüchlichen Ergebnisse die Aussage nur mit Vorsicht berücksichtigt werden [165].

Preau et al. benutzten bei 34 spontan atmenden septischen Patienten ein unterschiedliches PLR-Manöver, welches bei Anheben der Beine den Oberkörper zusätzlich absenkte und dadurch einen größeren Volumenbolus (im Vergleich zu 500ml 6% HES) simulierte (etwa 450-500ml): Sowohl die Schlagvolumenveränderung als auch der radiale Pulsdruck hatten mit einer AUC von 0,94 bzw. 0,86 eine gute Vorhersagekraft [209].

Dong et al. verglichen die Veränderung des indizierten Schlagvolumens mittels transpulmonaler Thermodilutions-Messung nach dem gleichen PLR-Manöver wie Preau bei 32 septischen beatmeten internistischen Patienten: Bei einem cut-off von rund 9% zeigte sich interessanterweise eine gleiche Sensitivität (72,7%) bzw. Spezifität (80%) wie bei einer ZVD-Veränderung um $\geq 12,7\%$. Die AUC für die Schlagvolumenveränderung betrug 0,882, für den ZVD-Anstieg immerhin 0,805 [78].

Monnet et al. (2013) verwendeten im Rahmen des PLR-Manövers bei 65 kontrolliert beatmeten septischen internistischen Patienten interessanterweise die endtidale CO_2 -Messung als Surrogat-Parameter der Volumenreagibilität anstatt der HZV-Messung mittels transpulmonaler Thermodilution. Trotz methodischer Mängel zeigte sich bei einem Schwellenwert von 5% eine AUC von 0,93 bei einer Spezifität von 100% (Sensitivität 71%).

Die AUC für die HZV-Bestimmung betrug 0,98. Die Autoren schließen daraus, bei nicht vorhandenem erweitertem hämodynamischem Monitoring wäre die CO₂-Messung eine geeignete Alternative [180].

Zusammenfassend kann also durch ein positives PLR-Manöver (steigender arterieller Pulsdruck) die Auswirkung einer Volumengabe auf das Schlagvolumen bzw. Herzzeitvolumen orientierend abgeschätzt werden und damit bei eventuellen therapeutischen Konflikten hilfreich sein.

Bei spontan atmenden Patienten muss allerdings die Gefahr der Aspiration, vor allen Dingen bei viszeralchirurgischen Patienten beachtet werden. Ebenso verbietet sich die Anwendung im kardiogenen Schock, bei intrakraniellen Blutungen bzw. bei erhöhtem Hirndruck.

Daten bezüglich eines erhöhten intraabdominellen Drucks liegen nicht vor.

Bei vorhandenem erweitertem hämodynamischen Monitoring (Herzzeitvolumen-, Schlagvolumenmessung) sollte dieses vorzugsweise mit einem Schwellenwert zwischen 8 bis 15% verwendet werden. Die Korrelation steigt mit Verwendung des erweiterten hämodynamischen Monitorings. Beatmung oder Arrhythmien hatten keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse.

Im Rahmen des Basismonitorings kann der (radiale) Pulsdruck (systolischer minus diastolischer Druck) verwendet werden – als positive Vorhersage gilt eine Erhöhung von mindestens 9 bis 12%.

Empfehlung 1-7	GoR
Zur Diagnose eines Volumenmangels können volumetrische Vorlastparameter (ITBV / GEDV) verwendet werden.	0

Erläuterung zur Empfehlung 1-7

Volumetrische Vorlastparameter können mittels transpulmonaler Thermodilution bestimmt werden. Aus dem per Thermodilution gemessenen HZV werden durch Multiplikation mit der mean transit time (MTt) und der down slope time (DSt) der transpulmonalen Temperatur-Zeit-Kurve das intrathorakale Thermovolumen ($ITTV = HZV \times MTt$) sowie das pulmonale Thermovolumen ($PTV = HZV \times DSt$) berechnet; die Differenz beschreibt das globale enddiastolische Volumen ($GEDV = ITTV - PTV$). Das intrathorakale Blutvolumen wird aus dem GEDV anhand eines empirisch bestimmten Korrekturfaktors berechnet ($ITBV = 1,25 \times GEDV$). Für die Messung werden ein spezieller Monitor sowie kalte Flüssigkeit – in der Regel 20 ml

je Indikator-Injektion benötigt. Um den Variationskoeffizienten der Messung zu reduzieren werden meist mehrere Indikatorinjektionen je Mess-Zeitpunkt durchgeführt [59, 125]. Die Messung kann weitgehend standardisiert durchgeführt werden. Typische Fehler wie zu geringes Injektatvolumen oder zu warmes Injektat werden vom Monitor angezeigt, so dass typische Ursachen eines zu geringen Signal-Rausch-Abstandes behoben werden können.

In mehreren kleinen Querschnittstudien wurde untersucht, inwieweit volumetrische Parameter eine Volumenreagibilität vorhersagen können. Als Referenztest wurde die Zunahme des Thermodilutions-HZV bzw. des Thermodilutions-SV auf eine definierte Volumengabe verwendet, wobei unterschiedliche Schwellenwerte für die Diagnose eines Volumenmangels verwendet wurden.

De Waal et al. untersuchten 22 Patienten während elektiver Koronarbypass-Operation und definierten Volumenreagibilität als Anstieg des Schlagvolumens (Thermodilutionsmessung) um $\geq 12\%$ durch Infusion von 10ml/kg HES 6%. Laut ROC-Analyse waren GEDVI und ITBVI weder bei geöffnetem (AUC der ROC-Kurve (95%-KI): 0,756 (0,500; 1,011) für beide Parameter) noch bei wieder verschlossenem Thorax in der Lage, die Volumenreagibilität zu prognostizieren (AUC (95%-KI) für GEDVI: 0,700 (0,460; 0,940); für ITBVI: 0,682 (0,441; 0,923) [69].

Hofer et al. untersuchten 40 Patienten während „off pump“ Koronarrevaskularisierung und fanden, dass GEDVI und ITBVI die Volumenreagibilität des per Thermodilution gemessenen SV mit einer AUC unter der ROC-Kurve von 0,493 (95%-KI: 0,292; 0,688) nicht vorhersagen konnten. Allerdings verwendeten Hofer et al. mit $\geq 25\%$ einen ungewöhnlich hohen Schwellenwert als Diagnosekriterium für Volumenreagibilität [127].

Trof und Mitarbeiter konnten an 32 Patienten nach großem Gefäßeingriff oder Koronarchirurgie auf der Intensivstation zeigen, dass die diagnostische Güte des GEDVI von der kardialen Funktion abhängt. Die Patienten wurden anhand der globalen Ejektionsfraktion ($GEF = 0,25 \times SV / GEDVI$) stratifiziert. Lag die GEF $\geq 20\%$, konnte die Volumenreagibilität anhand des GEDVI vorhergesagt werden. Die AUC lag bei 0,72 (0,58; 0,83) bzw. 0,89 (0,78; 0,95) je nach verwendetem Schwellenwert für den HI-Anstieg (s.u.). Bei einer GEF $< 20\%$ hingegen umschlossen die entsprechenden Konfidenzintervalle bei beiden Schwellenwerten den Wert 0,5. Als Schwellenwerte für die Volumenreagibilität wurden HI-Anstiege um $\geq 10\%$ und um $\geq 15\%$ analysiert. In beiden Patientengruppen lag die AUC zwar höher, wenn der höhere Schwellenwert verwendet wurde. Für Patienten mit einer GEF $\geq 20\%$ lagen Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert für den HI-Anstieg um $\geq 10\%$ bei 82%, 56%, 42% und 89%, der GEDVI-Schwellenwert für die Diagnose der Volumenreagibilität betrug 890ml/m². Für den HI-Anstieg $\geq 15\%$ lagen die entsprechenden Werte bei 71%, 94%, 63% und 93% und der GEDVI-Schwellenwert bei 623 ml/m² [255].

Huang et al. untersuchten die Volumenreagibilität von 22 Patienten im Frühstadium eines ARDS. Die AUC unter der ROC-Kurve lagen für GEDVI und ITBVI übereinstimmend bei 0,323. Somit konnte die Eignung beider Werte für die Diagnose des Volumenmangels bei ARDS-Patienten nicht bestätigt werden [128].

Indirekte Hinweise auf die Eignung des ITBVI zur Diagnose eines Volumenmangels ergeben sich aus einer Studie von Molnar et al., die durch HES- bzw. Gelatine-Infusion mit dem Ziel, den ITBVI auf $>900\text{mL/m}^2$ zu steigern, den HI und die DO_2 signifikant verbessern konnten und zwar unabhängig vom verwendeten Kolloid [177].

Szakmany et al. verglichen eine ITBVI- mit einer ZVD-gesteuerten Volumentherapie bei Patienten während elektiver großer viszeralkirurgischer Operationen und fanden eine schwache aber signifikante Korrelation des ITBVI mit den Veränderungen des SVI. Daten zur diagnostischen Güte sind aber aus dieser Studie nicht ableitbar [251].

Zusammenfassend muss die Eignung der volumetrischen Parameter für die Diagnose eines Volumenmangels aufgrund der hier dargestellten Daten als eingeschränkt beurteilt werden. Alle angeführten Studien haben kleine Populationen eingeschlossen und zeigen eine geringe methodische Qualität. Allerdings werden die volumetrischen Parameter durch die S3-Leitlinie „Intensivmedizinische Versorgung Herzchirurgischer Patienten – Hämodynamisches monitoring und Herz-Kreislauf-Therapie“ bezüglich der Einschätzung der kardialen Vorlast als dem ZVD und dem PAOP überlegen eingeschätzt [50]. Die scheinbare Diskrepanz zwischen beiden Leitlinien ist auf die unterschiedliche Recherchestrategie zurückzuführen, und es ist aufgrund der unterschiedlichen Fragestellungen der beiden Leitlinien offenkundig, dass die Recherche zur Leitlinie „Intensivmedizinische Versorgung herzchirurgischer Patienten“ spezifischer war, als die Recherche zur vorliegenden Leitlinien in diesem Belang sein konnte. Ferner wurde im Rahmen der vorliegenden Leitlinie nicht hinsichtlich spezieller Patientenpopulationen recherchiert. Der geringe Umfang der uns vorliegenden Evidenz erlaubt weder die Eignung noch die fehlende Eignung volumetrischer Verfahren für die Diagnose des Volumenmangels zu bestätigen. Aufgrund dessen empfiehlt die Leitliniengruppe die volumetrischen Parameter mit dem niedrigsten Empfehlungsgrad.

Empfehlung 1-8	GoR
Die beatmungsinduzierte Variation des Schlagvolumens (Messung dynamischer Vorlastparameter) sollte zur Diagnose eines Volumenmangels / der Volumenreagibilität herangezogen werden.	B

Erläuterung zur Empfehlung 1-8:

Der häufigste Beweggrund, einem Patienten einen Flüssigkeitsbolus zu verabreichen, ist die Erhöhung seines Schlagvolumens sowie des Herzzeitvolumens und damit Verbesserung des Sauerstoffangebots – sofern er sich auf dem ansteigenden Teil der Frank-Starling-Kurve befindet. Andernfalls würde die Volumenbelastung wenig Einfluss auf das Herzzeitvolumen haben und im Gegensatz, negative Effekte bewirken. Demzufolge ist es in der Versorgung von Patienten essentiell, die eventuelle Volumenreagibilität festzustellen:

In den letzten Jahren haben sich verschiedene dynamische Parameter herauskristallisiert, welche oft auf den Veränderungen der Pulscurve beruhen: „Pulse Pressure Variation“ (Pulsdruckvariation, PP-Var.) und „Systolic Pressure Variation“ (SPV) entstammen der Analyse der arteriellen Kurvenform, die Schlagvolumen-Variation (SVV) der Pulskonturanalyse.

Es gibt mehrere Methoden der Pulskonturanalyse: Die arterielle Pulskonturanalyse mittels der transpulmonalen Thermodilution setzt die stammnah abgeleitete arterielle Druckkurve mit dem Schlagvolumen des Herzens in Verbindung; Nach Kalibrierung der Pulskonturanalyse werden u.a. kontinuierlich die Schlagvolumen-Varianz (SVV) und die Pulsdruckvariation (PP-Var.) als weitere Parameter der Vorlast, das Pulskontur-HZV und der systemische Gesamtwiderstand von Schlag zu Schlag abgeschätzt – eine Re-Kalibrierung kann alle 4-8 Stunden bzw. nach Änderungen der individuellen vaskulären Compliance notwendig sein.

Das Verfahren der unkalibrierten Pulskonturanalyse basiert auf der Analyse der arteriellen Druckkurve, kombiniert mit einem individuellen Kalibrationsfaktor (χ), welcher von Patientenkriterien (Arteriencompliance hängt ab von Geschlecht, Alter, Körperoberfläche) und der Charakteristik der arteriellen Kurvenform (Neigung und Wölbung, begründet durch den peripheren Widerstand) abhängig ist. Das Herzzeitvolumen (HZV) und Schlagvolumen (SV) werden nach der Formel

$$\text{HZV} = \text{Pulsfrequenz} \times \text{SV} (\text{Pulsatility} \times \chi)$$

errechnet. „Pulsatility“ entspricht der Standardabweichung der arteriellen Druckkurve über ein bestimmtes Zeitintervall.

Die Gleichung beruht auf einer Datenbank, bestehend aus arteriellen Druckkurven und HZV-Vergleichswerten anhand von Thermodilutionsberechnungen. Die ersten Versionen der Software hatten große Probleme, das Herzzeitvolumen zuverlässig zu berechnen (beruhend auf zu wenigen humanen Daten). Seit Version 1.10 jedoch wird der Kalibrationsfaktor χ aus einer größeren Datenbank berechnet und jede Minute aktualisiert (2. Generation der Software). Die dritte Generation (ab V3.0) des unkalibrierten Verfahrens der Pulskonturanalyse gleicht die Variable χ jede Minute mit einer noch größeren Datenbank ab,

welche mehr hyperdynamie und vasoplegische Daten enthält und alle 20 Sekunden aktualisiert wird.

Die unkalibrierte Pulskonturanalyse scheint in großen Bereichen mit der Thermodilutionsmethode bzw. dem echokardiographisch bestimmten HZV zu übereinstimmen. Direkte Vergleichsstudien zwischen den Methoden sind selten und vor allen Dingen aus der Kardiochirurgie; hier zeigen sich aber divergierende Ergebnisse mit teilweise niedrigen Korrelationskoeffizienten, so dass eine abschließende Beurteilung als alleiniger Referenzwert schwierig ist – die transpulmonale Thermodilution scheint jedoch einen besseren Vorhersagewert als das unkalibrierte Verfahren der Pulskonturanalyse zu erreichen [286]. Limitierend schienen am Beginn v. a. Dingen der unkalibrierten Pulskonturanalyse die Verwendung insuffizienter Datenbanken bzw. Variablen, dieses Problem scheint aber nun durch Einschluss größerer Referenzmengen gelöst zu sein.

Physiologisch liegt der Pulskonturanalyse die Veränderung der Pulscurve in der kontrollierten Beatmung mit intermittierenden Schwankungen der biventrikulären Vorlast zugrunde, welche in Abhängigkeit vom Volumenstatus bei In- und Expiration unterschiedlich reagiert. Dies führt zu deutlichen Variationen des systolisch-arteriellen Drucks (SPV), den klinisch bekannten Undulationen der arteriellen Druckkurve am Monitor; je höher das Tidalvolumen, umso besser ist die Bewertung möglich (mindestens 8ml/kgKG). Spontanatmung lässt nur eine sehr reduzierte Verwendung der errechneten Werte zu [201].

Im Gegensatz zur PP-Var. und SVV wird jedoch die SPV häufig manuell bestimmt und führt deswegen zu weniger reliablen Ergebnissen als die direkt digital in Echtzeit errechneten Werte – welche ursächlich für die Ausprägung der SPV sind.

Normalerweise befindet sich der Schwellenwert zur Volumenreagibilität bei allen Parametern zwischen 11 und 13%. Eine gering verminderte Herzleistung ($EF > 40\%$) hatte keinen Einfluss auf die Aussagekraft der Variablen, jedoch vermindern Arrhythmien, größere Klappendefekte und intrakardiale Shunts die Zuverlässigkeit der Parameter. Durch hohe Vasopressor-Dosierungen kann zusätzlich die arterielle Compliance verändert werden.

Khwannimit et al. verwendeten bei 42 septischen, internistischen, kontrolliert beatmeten Patienten die dritte Generation der Software (V3.01) der unkalibrierten Pulskonturanalyse, um die Schlagvolumenvarianz als Prädiktor für Volumenreagibilität zu berechnen: Bei einem Schwellenwert von 10% war die AUC (0,92) vergleichbar mit der berechneten PP-Var., einem auf mathematischen Berechnungen beruhenden automatisierten Verfahren. Die PP-Var. erreichte bei einem Schwellenwert von 12% fast die gleiche AUC (0,916) bei $p < 0,001$ [142]. Cannesson et al. untersuchten bei 25 kardiochirurgischen beatmeten Patienten die Vorhersagekraft von Schlagvolumenvarianz, PP-VAR. und Herz-Index: Es fanden sich für PP-Var. und SVV ähnliche AUC, nämlich 0,871 bzw. 0,857, für HI jedoch nur 0,298 und für

den zentral-venösen Druck 0,533. Interessanterweise äußert Cannesson die Vermutung, dass trotz der unterschiedlichen Software-Algorithmen bei der Bestimmung der Schlagvolumenvarianz die Schwankungen dennoch eine sehr gute Korrelation zum Volumenstatus hätten, egal wie inkorrekt das SV bzw. das HZV berechnet würde – da sie ja in Relation zur jeweiligen Pulskonturanalyse ständen [47].

Zhang et al. fanden in einem systematischen Review mit 568 Patienten eine AUC von 0,84 für die SVV heraus bei einer Sensitivität von 81% bzw. einer Spezifität von 80%, der durchschnittliche Schwellenwert lag bei rund 10%; beeinträchtigt wird das Review durch die große Heterogenität der eingeschlossenen Studien [286].

Suehiro et al. verglichen zwei unterschiedliche Tidalvolumina bei 73 einseitig ventilierten Patienten in Bezug auf die Vorhersagekraft (in Bezug auf Volumenbedarf) der SVV mittels unkalibrierten Verfahrens der Pulskonturanalyse: Bei einem Tidalvolumen von 8ml/kgKG erreichte der cut-off von 10% eine AUC von 0,776 bei einer Sensitivität von 85,7% und einer Spezifität von 66,7%. In der zweiten Gruppe mit einem Tidalvolumen von 6ml/kgKG erreichte auch ein niedrigerer cut-off von 8% keine ausreichende statistische Güte. Ursächlich könnte der niedrigere Unterschied im transpulmonalen bzw. pleuralen Druck sein [250]. Bereits 2010 hatte die gleiche Gruppe, ebenfalls bei 30 einseitig ventilierten Patienten, als optimalen Vorhersagewert eine SVV von 10,5% mit einer AUC von 0,90 berechnet. Die Studiendaten an sich waren jedoch sehr inkohärent bzw. nicht ausreichend validiert [249].

Yang et al. (2013) konnten bei 79 elektiven, chirurgischen Patienten eine gute Korrelation der PP-Var., verglichen mit der korrigierten Flußzeit (echokardiographisch ösophageal gemessen, FTc) aufzeigen: Die AUC betrug 0,935 (Schwellenwert 15%) respektive 0,822 für die FTc. Auffallend war die signifikant ($p=0,014$) bessere Vorhersagekraft der PP-Var. in Bauchlage (AUC 0,969) im Gegensatz zur FTc (AUC 0,846) [278]. Bei 60 kardiochirurgischen Patienten verglichen Yagizi et al. die PP-VAR. mit dem ZVD und pulmonalen Wedge-Druck (PAOP) als Prädiktor einer Volumenexpansion mit 7ml/kg KG HES: Weder der ZVD (0,43) noch der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PAOP) (0,42) erreichten die AUC der PP-Var. (0,85, Schwellenwert 11,5%), gemessen an der Schlagvolumenveränderung mittels PAK [279].

Shin et al. untersuchten bei 33 Lebertransplantationen während der anhepatischen Phase die Vorhersagekraft von ZVD, PAOP und femoraler SVV (unkalibrierte Verfahren der Pulskonturanalyse): Bei einem Schwellenwert von 8% ergab sich eine Sensitivität von 89% bzw. eine Spezifität von 80%, die AUC betrug 0,894 im Vergleich zu 0,576 (ZVD) bzw. 0,67 (PAOP). Die Autoren führen aus, dass der cut-off von 8% kaum einen Unterschied zur kalibrierten Pulskonturanalyse mit einem cut-off von 9,5% darstellt und weisen zudem darauf hin, dass die radiale Messung bei Hypotonie den aortalen Druck unterschätzen könne – obwohl es keine relevanten Unterschiede in beiden Messungen gab [239].

Die reduzierte Vorhersagekraft der SVV (mittels kalibrierter Pulskonturanalyse) bei 30 intubierten, aber spontan atmenden septischen Patienten konnten Perner et al. gut herausarbeiten: Hier ergab sich auch in der multi-variaten Analyse keine ausreichende AUC (0,52-0,64) für die Schlagvolumenvariation: Möglichkeiten der Optimierung wären womöglich die Verlängerung der 30-sekündlichen SVV-Mittelung oder die Berechnung der SVV in einem einzigen Atemzyklus [201].

Empfehlung 1-9	GoR
Bei Intensivpatienten kann zur Untersuchung des Volumenstatus eine transthorakale Echokardiographie (TTE) erfolgen.	0

Erläuterung zur Empfehlung 1-9

Vorteile der transthorakalen Echokardiographie sind die schnelle Verfügbarkeit und Non-Invasivität. Allerdings ist das Verfahren stark untersucherabhängig und nicht als kontinuierliches Verfahren einsetzbar. Prinzipiell kann man durch den semiquantitativen Füllungszustand der rechten und linken Herzhöhlen Rückschlüsse auf den Volumenstatus ziehen, allerdings sind bei schiefer Anlotung die Parameter zur Bestimmung einer Hypovolämie ungenau [46]. Insbesondere beim Aufeinandertreffen der Ventrikelwände („kissing ventricles“) ist jedoch von einem Volumenmangel auszugehen.

Mandeville et al. identifizierten in einer systematischen Übersichtsarbeit 8 Studien die die transthorakale Echokardiographie im Hinblick auf Vorlast und Volumenreagibilität untersuchten. Die Autoren fanden eine gute Diskrimination zwischen Volumen-Respondern und Non-Respondern mittels TTE. Allerdings konnte aufgrund der ausgeprägten Heterogenität der Studien (u. a. 3 verschiedene TTE-basierte Techniken) keine Metaanalyse durchgeführt werden. Zudem wurden größtenteils nichtbeamtete Patienten ohne Vergleich mit Thermodilutionstechniken untersucht [166]. In einem aktuellen systematischem Review von Wetterslev et al. wurde keine Studie identifiziert, die die transthorakale Echokardiographie mit invasiv gemessenen Werten (HZV oder SV) durch Pulmonalarterienkatheter oder transpulmonale Thermodilution, im Hinblick auf die Diagnose eines Volumenmangels, verglich [270].

Bestehende Leitlinien:

Die American Heart Association wertet den Einsatz der transthorakalen Echokardiographie zur Beurteilung des Volumenstatus bei kritisch kranken Patienten als „Uncertain“ mit mittlerem Empfehlungsgrad (U5) [8].

Empfehlung 1-10	GoR
Bei Patienten mit unklarer hämodynamischer Instabilität (insbesondere wenn eine kardiale Ätiologie vermutet wird) soll eine Echokardiographie durchgeführt werden.	A

Erläuterung zur Empfehlung 1-10

Mittels der Echokardiographie kann beim Patienten mit unklarer hämodynamischer Instabilität eine Vielzahl von relevanten Differenzialdiagnosen (Perikarderguss und -tamponade, akute Rechtsherzbelastung als Hinweis für eine Lungenarterienembolie, eingeschränkte Pumpfunktion, Klappenvitium, etc.) eingegrenzt werden. Insbesondere beim kardiogenen Schock sind TTE und TEE essentieller Bestandteil der Diagnostik [231].

Bestehende Leitlinien:

Die American Heart Association wertet den Einsatz der transthorakalen Echokardiographie bei Patienten mit Hypotension oder hämodynamischer Instabilität mit unklarer Ursache als „Appropriate“ mit höchstem Empfehlungsgrad (A9) [8].

In der S3-Leitlinie „Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung“ wird ausgeführt, dass die Echokardiografie bei kreislaufinstabilen Patienten mit Polytrauma durchgeführt werden sollte, um eine Perikardtamponade oder eine Herzbeutelruptur zu diagnostizieren. Dabei sollte die transthorakale Echokardiografie die Methode der Wahl darstellen [74].

In der S3-Leitlinie „Infarkt-bedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie“ wird ausgeführt, dass bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenem Schock die transthorakale Echokardiographie unverzichtbar ist und baldmöglichst nach Aufnahme des Patienten durchgeführt werden sollte. Die Echokardiographie ermöglicht u. a. die Bewertung der globalen und regionalen Pump- und Klappenfunktion des linken und rechten Ventrikels, sowie die Detektion akuter Komplikationen des Myokardinfarkts wie Ventrikelruptur, Ventrikelseptum-Defekt oder Papillarmuskel-Abriss [72].

In der S3-Leitlinie „Intensivmedizinische Versorgung herzchirurgischer Patienten, Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf“ wird bei Patienten, die akute anhaltende hämodynamische Störungen aufweisen, die nicht auf eine initiale Therapie reagieren und bei denen die ventrikuläre Funktion und ihre Determinanten unklar sind, die Echokardiographie zur Diagnosesicherung in der peri-operativen Periode empfohlen, da sie sinnvoll sei und das klinische Outcome verbessere (GoR B) [73].

Empfehlung 1-11	GoR
Die sonographische Messung der Vena cava inferior kann bei Intensivpatienten zur Diagnose eines Volumenmangels durchgeführt werden.	0

Erläuterung zur Empfehlung 1-11

Die bettseitige sonographische Größenbestimmung der Vena cava inferior direkt unterhalb des Diaphragmas kann grundsätzlich auf eine Hyper- oder Hypovolämie hinweisen [20, 65, 92]. Der Diameter der Vena cava inferior wird durch den Atemzyklus, Blutvolumen und die Rechtsherzfunktion beeinflusst. Beachtet werden muss, dass die sonographische Größenbestimmung der Vena cava ein indirekter Indikator des ZVDs ist und daher den gleichen Limitationen unterliegt.

In einer Studie an 20 septischen beatmeten Intensivpatienten wurden Responder und Non-Responder abhängig vom HZV-Anstieg nach einem Volumenbolus eingeteilt [20]. Im Gegensatz zum ZVD konnte ein Dehnbarkeitsindex der Vena cava ($dIVC = IVC \text{ in } \% = (\max. \text{ DM der IVC bei Einatmung} - \min. \text{ DM der IVC bei Ausatmung}) / \min. \text{ DM der IVC bei Ausatmung}$) von 18% Responder und Non-Responder mit einer 90%igen Sensitivität Spezifität differenzieren.

Die meisten älteren Studien wurden bei beatmeten Patienten mit Sepsis durchgeführt. Eine 2012 publizierte Metaanalyse identifizierte jedoch fünf prospektive Studien, die bei spontan atmenden Patienten den Diameter der Vena cava inferior zur Beurteilung des Volumenstatus untersuchten. Der maximale Diameter des Gefäßes war bei hypovolämischen Patienten signifikant niedriger als bei Patienten mit euvolämischem Status (mittlere Differenz; 95%-KI 6,3 mm, 6,0-6,5 mm) [75].

Es liegt keine große, multizentrische Studie zu dieser Fragestellung vor. Insgesamt gibt es eine moderate Evidenz dafür dass bei hypovolämischem Status das Gefäß einen geringeren Durchmesser als bei euvolämischem Status aufweist. Die Sonographie der Vena cava ist schnell durchführbar, nichtinvasiv und einfach zu erlernen. Die Untersuchung kann mit der transthorakalen Echokardiographie kombiniert werden. Auch wenn die vorliegenden Studien bezüglich des diagnostischen Schwellenwertes variieren, so können folgende Werte als grobe Richtwerte gelten:

IVC-Durchmesser <10mm = Hypovolämie wahrscheinlich

IVC-Durchmesser >22mm = Hypervolämie (neben anderen Ursachen) möglich

Starke atemabhängige Variationen des Gefäßdurchmessers weisen zudem ebenfalls häufig auf eine Hypovolämie hin.

Kapitel 2: Therapie in der Nüchternphase

Zugrunde liegende Literatur. [4, 144, 214, 223]

Statement S-2	GoR
Aufgrund der vorliegenden Daten ist keine Aussage zum Effekt einer Volumentherapie in der Nüchternphase bezogen auf das Überleben möglich.	---

Erläuterung zum Statement S-2

Die Volumentherapie in der prä-interventionellen Nüchternphase ist in den letzten Jahren im Rahmen des Fast-Track-Konzeptes stark in den Fokus des Interesses gerückt. Allerdings hat die systematische Literaturrecherche zur vorliegenden Leitlinie nur wenige Studien zum Vorgehen bei der sogenannten Fast-Track-Chirurgie erbracht, so dass eine evidenzbasierte Beurteilung der Volumentherapie in der Nüchternphase auf der Basis der hier verwendeten Publikationen nicht möglich ist. Den positiven Ergebnissen des Fast-Track-Konzeptes wird durch das o.g. Statement keineswegs widersprochen. Allerdings geht das Fast-Track-Konzept weit über die präoperative Flüssigkeitstherapie hinaus, und die Effekte der Flüssigkeitstherapie sind nie separat untersucht worden. Daher ist es im Sinne der vorliegenden Leitlinie methodisch richtig, aus diesen Studien keine Empfehlungen zur prä-interventionellen Flüssigkeitstherapie abzuleiten.

Empfehlung 2-1	GoR
Prä-interventionell bestehende Volumendefizite sollten prä-interventionell ausgeglichen werden.	B

Erläuterung zur Empfehlung 2-1

Wie bereits beim vorhergehenden Statement dargestellt, sind evidenzbasierte Aussagen zur präoperativen Flüssigkeitstherapie aufgrund der systematischen Literaturrecherche zu dieser Leitlinie nahezu unmöglich. Direkte Evidenz zu Effekten auf die Letalität liegen nicht vor [52]. Vereinzelt Hinweise auf eine geringere PONV-Rate durch präoperative Flüssigkeits-substitution [4], ein geringeres Ausmaß der Dehydratation bei präoperativen Abführmaßnahmen [223], oder den Leberblutfluss und andere hämodynamische Parameter [144] bestehen, lassen aber keine starke Empfehlung zu.

Dennoch erscheint es überaus plausibel, bestehende Defizite unverzüglich auszugleichen, d.h. im Falle prä-interventioneller Defizite wird eine prä-interventionelle Flüssigkeitstherapie als sinnvoll erachtet. Hierbei muss in Betracht gezogen werden, dass sämtliche Studien zur ziel-orientierten Hämodynamik-Therapie, zur Vorlast-Optimierung durch PLR oder Volumenexpansion letztlich auf den Ausgleich einer Differenz zwischen Ist-Zustand und Optimum abzielen – also auf die Behebung eines Defizites. Die durchweg positiven Ergebnisse dieser Studien sowie das Fehlen jeglichen Hinweises auf einen benefiziellen Effekt einer verzögerten Behandlung wurden von der Leitliniengruppe als starke indirekte Evidenz für einen unverzüglichen Ausgleich bestehender Defizite bewertet.

Kapitel 3: Unterschiede zwischen peri-interventionellen und ICU-Patienten

Zugrunde liegende Literatur: [4, 110, 184]

Die Schlüsselfragen des Kapitels 3 wurden zurückgezogen, da sie so klinisch nicht relevant sind. Die relevanten Fragen werden für die spezifischen Kollektive in den Kapiteln 4 ff. beantwortet.

Kapitel 4a: Unterschiede zwischen Kolloiden und Kristalloiden bei peri-interventionellen Patienten

Zugrunde liegende Literatur: [3, 7, 9, 41, 48, 58, 82, 88, 90, 96, 103, 106, 110, 111, 121, 123, 124, 126, 130, 131, 139, 141, 145, 151, 160, 162, 164, 167, 170, 183, 206-208, 217, 222, 228, 242, 244, 245, 247, 252, 257, 261-263, 273, 275, 277, 285, 287]

Statement S-3	GoR
Aufgrund der vorliegenden Daten gibt es keinen Hinweis, dass der peri-interventionelle Einsatz von 6% HES 130/Gelatine/Albumin mit einer peri-interventionellen Nierendysfunktion assoziiert ist.	---

Erläuterung zum Statement S-3

Durch den peri-interventionellen Einsatz von Kolloiden, Hydroxyethylstärke, Albumin und Gelatine versus Kristalloiden als Volumenersatz konnte keine mit diesen Volumenersatzlösungen assoziierte Nierendysfunktion gefunden werden. Das konsentrierte Statement beruht maßgeblich auf der aktuellsten zu dieser Fragestellung vorliegenden Übersichtsarbeit, in die aus insgesamt 17 klinischen Studien Daten zur Nierendysfunktion eingegangen sind [170].

Empfehlung 4a-1	GoR
Bei der peri-interventionellen Therapie der akuten Hypovolämie können kolloidale Lösungen (6% HES130 und Gelatine) gleichberechtigt zu Kristalloiden als Volumenersatz verwendet werden.	0

Erläuterung zur Empfehlung 4a-1

Die Gabe von 6%HES 130 und Gelatine als Kolloide im Vergleich zu Kristalloiden als Volumenersatz wurden in zwei Metaanalysen systematisch untersucht. Gattas et al. [110] analysierten 1608 Patienten aus 25 Studien und Martin et al. [170] 1230 Patienten aus 17 Studien. In beiden systematischen Reviews konnte gezeigt werden, dass derzeit keine nachweisbare Assoziation zwischen der Applikation von HES 130/0,4 und Gelatine mit einer erhöhten Morbidität oder Letalität besteht. Auch waren insbesondere keine Veränderungen von Serum-Kreatinin und kalkulierter Kreatinin Clearance oder in der Inzidenz von Akutem

Nierenversagen im peri-interventionellen Bereich vorhanden. Einschränkend ist zu erwähnen, dass in den vorliegenden Studien eine kurze Nachbeobachtungszeit durchgeführt wurde.

Empfehlung 4a-2	GoR
Beim peri-interventionellen Volumenersatz sollten balanzierte kristalloide bzw. balanzierte kolloidale Lösungen verwendet werden.	B

*Diese Empfehlung wurde durch den Vorstand der Deutschen Sepsisgesellschaft (DSG) im Rahmen der externen Begutachtung wie folgt kommentiert:
Die DSG kann dieser Empfehlung nicht zustimmen.*

Erläuterung zur Empfehlung 4a-2

Maßgeblich für die Empfehlung der Verwendung balanzierter Lösungen waren neben der Beeinflussung von einer Reihe als „Surrogate“ bezeichneten Endpunkte auch insbesondere die als gesichert angesehene Assoziation von Hyperchlorämie und Azidose mit negativen Auswirkungen auf Sterblichkeit und andere Endpunkte (wie z.B. Infektion, Nierendysfunktion) [32, 173, 238, 273]. Diese Studien analysierten die differenziellen Effekte balanzierter versus unbalanzierter Lösungen allgemein, sowohl bei kristalloiden als auch kolloidalen Lösungen.

Der Empfehlungslevel (GoR B) trägt dem Umstand Rechnung, dass in Hinblick auf den Endpunkt Sterblichkeit die hierfür zur Analyse verfügbaren Studien bzw. Patientenzahlen äußerst niedrig sind, so dass keine hinreichend gesicherten Aussagen hierfür getroffen werden können, bzw. die Empfehlung zur Verwendung balanzierter Lösungen auf den zusammenfassenden Analysen zu den anderweitigen Endpunkten jenseits der Sterblichkeit fußen.

Empfehlung 4a-3	GoR
Zur intraoperativen Optimierung hämodynamischer Parameter können zum Preloading vor Spinalanästhesie künstliche kolloidale Lösungen (6% HES130/Gelatine) verwendet werden.	0

*Diese Empfehlung wurde durch den Vorstand der Deutschen Sepsisgesellschaft (DSG) im Rahmen der externen Begutachtung wie folgt kommentiert:
Die DSG kann dieser Empfehlung nicht zustimmen.*

Erläuterung zur Empfehlung 4a-3

Zu dieser Fragestellung existieren eine Vielzahl von randomisiert kontrollierten Studien mit einer kleinen Anzahl untersuchter Patienten mit unterschiedlichem Studiendesign [62-65]. Daher ist keine Aussage zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Studien ableitbar. Zudem muss einschränkend bei jeglichem Vergleich berücksichtigt werden, dass die Fragestellung nach einer am besten geeigneten „Volumentherapie“, insbesondere unter Berücksichtigung des PICO-Prinzips, nicht ohne ein definiertes Ziel durchgeführt werden kann. Vor dem Hintergrund der ausgesprochen dürftigen Datenlage, kann jedoch trotz Fehlen einer Differenz in der Mortalität mitnichten eine Gleichwertigkeit der Substanzen angenommen bzw. bewiesen werden. Folglich konsentiert die Leitliniengruppe eine Aussage, die diesen Umstand verdeutlicht und gibt eine „kann“ Empfehlung (GoR 0) zur gleichberechtigten Erwägung der verfügbaren künstlichen Kolloide zum Preloading vor Spinalanästhesie zur intraoperativen Optimierung hämodynamischer Parameter.

Empfehlung 4a-4	GoR
Bei Schwangeren und Stillenden sollen Kolloide zum peri-partalen Einsatz aufgrund fehlender Daten zur Unbedenklichkeit für das Kind auf Notfallsituationen begrenzt werden.	A

Erläuterung zur Empfehlung 4a-4

In der besonderen Situation der Schwangeren und Stillenden muss der potentielle Benefit der Mutter zum Risiko für den Feten sorgfältig abgewogen werden. Diesen Erwägungen werden mit dieser Empfehlung Rechnung getragen auf der Grundlage, dass keine Daten zum fetalen Transfer von synthetischen oder natürlichen Kolloiden vorhanden sind und ein potentielles Risiko beim Feten nicht sicher auszuschließen ist. Studien sind für diese Situation erforderlich und durchführbar.

Über spezielle Indikationen z.B. die präemptive Volumentherapie bei sekundärer Sectio in Epiduralanästhesie wurden intensiv in der Leitliniengruppe diskutiert. Da aber keine Evidenz vorhanden ist, wurde keine Empfehlung konsentiert.

Kapitel 4b: Unterschiede zwischen Kolloiden und Kristalloiden bei ICU-Patienten

Zugrunde liegende Literatur: [10, 21-24, 40, 80, 81, 99, 110, 111, 115, 119, 122, 133, 159, 186, 200, 202, 219-221, 227]

Statement S-4	GoR
<p>Aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse und methodischer Mängel der vorhandenen Studien empfiehlt die Leitliniengruppe die Durchführung von randomisierten Studien zum Einsatz von Kolloiden (6% HES 130/Gelatine/Albumin) im Vergleich zu Kristalloiden bei kritisch kranken Patienten. Dabei soll ein unverzüglicher Studieneinschlusses und die Anwendung der in dieser Leitlinie konsentierten Maßnahmen und Zielparameter zur Indikation/Steuerung einer Volumentherapie berücksichtigt werden.</p>	---

Erläuterung zum Statement S-4

Die Gabe von HES bei kritisch kranken Intensivpatienten ist in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht worden [40, 186, 202]. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen HES-Applikation und der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie [111]. Ein negatives Outcome, im Sinne von Sterblichkeit oder renaler Dysfunktion, wurde mit der HES-Gabe im Vergleich zu der Gabe von Kristalloiden in der 6S Studie in Zusammenhang gebracht [202]. In der CHEST Studie, die 7000 Patienten untersuchte, konnte kein Unterschied in der Sterblichkeit festgestellt werden [186]. 2013 erfolgte daraufhin ein Pharmakovigilanz-Verfahren der europäischen Zulassungsbehörde, die den Einsatz von HES bei kritisch kranken Patienten als kontraindiziert einstufte.

Die Limitation dieser Studien, die ein ungünstiges Outcome für die mit HES behandelten Patienten berichteten, beziehen sich auf die Art und Weise wie HES in diesen Studien appliziert wurde (siehe unten) und nicht auf die Gabe von HES an sich. Andererseits gibt es auch Ergebnisse einer kontrollierten multizentrischen randomisierten Studie [10], die einen Vorteil von Kolloiden inklusive von HES in der 90-Tage-Sterblichkeit zeigten. Da als primäres Studienziel ein Unterschied in der 28-Tage Sterblichkeit definiert worden war, hat die Studie ein negatives Ergebnis. Ein wichtiger Unterschied zu den vorherigen Studien war der sofortige Einschluss der Patienten ohne Einverständniserklärung der Angehörigen oder Betreuer, so dass in dieser Studie erstmals die initiale Phase des septischen Schocks durch eine Studie erfasst werden konnte.

Aufgrund des Studienprotokolls erlaubt die VISEP-Studie [40] keinen Erkenntniszugewinn für diese entscheidende Phase der Therapie bei Patienten im septischen Schock, da bei auf Normalstation gestellter Diagnose der schweren Sepsis/des septischen Schocks, die Patienten innerhalb von 24h eingeschlossen werden konnten, während für Intensivpatienten ein 12-stündiges Einschlussfenster festgelegt wurde. In diesem Zeitraum wurden den Patienten maximal 1000 ml an artifiziellen Kolloiden – darunter auch HES-Lösungen – verabreicht. Tatsächlich erhielten 160/275 Patienten der Ringer-Laktat-Gruppe neben kristalloidem Volumenersatz im 12-stündigen Zeitraum vor Studieneinschluss im Median 700 ml (IQR: 500–1000) sowie 155/262 der Patienten der HES-Gruppe 979 ml (IQR: 500–1000) Kolloide, inklusive HES und Gelatine. Dieser Umstand führte dazu, dass über 80% der Patienten bereits hämodynamisch stabilisiert in die Studie aufgenommen wurden (MAD >65 mmHg, ScvO₂ >70%, ZVD >8mmHg). In den beiden „Clinical-Pragmatic-Trials“, 6S [202] und CHEST [186], existierte kein Protokoll zur Indikation, dem Monitoring und der Steuerung der Volumentherapie, es gab keinen Algorithmus, um die Fluid response der Patienten zu beurteilen (Einsatz vornehmlich auf Basis der klinischen Einschätzung, basierend auf den SSC Kriterien). In beiden Studien wurden die Kontraindikationen bezüglich der Patienten mit Nierendysfunktion, die in der SPC aufgelistet sind, missachtet und in der VISEP Studie wurde die maximal empfohlene Dosis für die HES-Lösung deutlich überschritten. Die Ergebnisse dieser Studien trotz ihrer methodischen Einschränkungen sind wichtig, weil sie darauf hinweisen, dass bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock die kumulative Dosis des Kolloids offensichtlich sehr wichtig ist und der „Pragmatic use“ von HES nach der initialen Stabilisierung bei septischen Patienten ohne Schock nicht als sicher einzuschätzen ist.

Eine Metaanalyse von 30 Studien mit 2700 Patienten ergab, dass auch der Einsatz von Gelatine im Vergleich zu Kristalloiden/HES/Albumin nicht mit einem erhöhtem Letalitätsrisiko oder einem erhöhtem Risiko für eine Nierendysfunktion assoziiert ist [227].

Ob die Verwendung von Kolloiden in der Intensivmedizin zur schnellen und sicheren Stabilisierung der Hämodynamik kritisch kranker Patienten mit Schock innerhalb der ersten 6h Outcome-relevant ist, lässt sich aufgrund der vorliegenden Daten nicht feststellen. Auffällig ist hierbei, dass bei keiner Studie Zielparameter zur Indikation/Steuerung einer Volumentherapie berücksichtigt wurden, die in dieser Leitlinie konsentiert worden sind. Ergebnisse einer kontrollierten, randomisierten Pilotstudie legen nahe, dass in Patienten mit Sepsis-induzierter Hypoperfusion, die frühe ziel-orientierte Therapie zu einer besseren Rekrutierung der Mikrozirkulation führt, wenn HES verwendet wird im Vergleich zu 0,9% NaCl [81].

Vor diesem Hintergrund konsentiert die Leitliniengruppe eine Aussage, die diesen Umstand verdeutlicht und die Durchführung von randomisierten Studien zum Einsatz von Kolloiden

(6% HES 130/Gelatine/Albumin) im Vergleich zu Kristalloiden bei kritisch kranken Patienten fordert. Dabei soll ein unverzüglicher Studieneinschlusses und die Anwendung der in dieser Leitlinie konsentierten Maßnahmen und Zielparameter zur Indikation/Steuerung einer Volumentherapie berücksichtigt werden.

Empfehlungen 4b-1, 4b-2, 4b-3	GoR
Prinzipiell sollte der Volumenersatz beim Intensivpatienten mit kristalloiden Lösungen erfolgen.	B
HES soll bis zur Klärung durch die geforderte Studie derzeit bei kritisch kranken Patienten nicht verwendet werden. Im hämorrhagischen Schock ist der Einsatz kritisch abzuwägen.	A
Wenn nach Einschätzung des Arztes eine akute Hypovolämie allein mit Kristalloiden nicht ausreichend therapiert werden kann, können darüber hinaus Gelatine und Humanalbumin zum Einsatz kommen.	0

Erläuterung zu den Empfehlungen 4b-1, 4b-2, 4b-3

Die Gabe von Kristalloiden bei kritisch kranken Intensivpatienten war im Vergleich zu HES als Kolloid in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien mit weniger renaler Dysfunktion (VISEP/CHEST) [40, 186] und besserem Überleben (6S) [202] assoziiert [111].

Trotz der methodischen Limitationen dieser Studien, die den GoR B begründeten, war die Gabe von Kristalloiden nicht mit erhöhten Nebenwirkungen assoziiert. Daher wurde diese generelle Empfehlung durch die Leitliniengruppe konsentiert.

Die Gabe von HES bei kritisch kranken Intensivpatienten ist in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht worden (VISEP, 6S und CHEST)[40, 186, 202]. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen HES-Applikation und der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie [111]. Ein negatives Outcome im Sinne von Sterblichkeit oder renaler Dysfunktion wurde mit der HES-Gabe im Vergleich zu der Gabe von Kristalloiden in der 6S [202] Studie in Zusammenhang gebracht.

Daher wird die Gabe von HES bei kritisch kranken Intensivpatienten mit hohem GoR nicht empfohlen.

Andererseits gibt es auch Ergebnisse einer kontrollierten multizentrischen randomisierten Studie (CRISTAL) [10], die einen Vorteil von Kolloiden inklusive von HES in der 90-Tage-

Sterblichkeit zeigten. Da als primäres Studienziel ein Unterschied in der 28-Tage Sterblichkeit definiert worden war, hat die Studie ein negatives Ergebnis.

Eine Metaanalyse von 30 Studien mit 2700 Patienten ergab, dass auch der Einsatz von Gelatine im Vergleich zu Kristalloiden/HES/Albumin nicht mit einem erhöhtem Letalitätsrisiko oder einem erhöhtem Risiko für eine Nierendysfunktion assoziiert ist [227]. In einer randomisiert, kontrollierten Studie war die Gabe von Gelatine im Vergleich zu 6% HES 200/0,62 mit weniger renaler Dysfunktion assoziiert. 4% Albumin war bei septischen Patienten in einer australischen Studie nicht-signifikant ($p=0,09$) besser als 0,9% NaCl [99].

Da in der Intensivmedizin die schnelle Stabilisierung der Hämodynamik kritisch kranker Patienten mit Schock innerhalb der ersten 6h Outcome-relevant ist, und in der CRISTAL-Studie bei der Verwendung von Kolloiden in dieser Phase ein signifikanter Outcomevorteil nach 90 Tagen gezeigt werden konnte, ermöglicht die dritte Empfehlung die Entscheidung für den zusätzlichen kolloidalen Volumenersatz mit Gelatine oder Albumin bei kritisch kranken Patienten in der Intensivmedizin.

In einer randomisierten, kontrollierten Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass beim intraabdominellen Kompartment Syndrom bei kritisch kranken Patienten kolloidale Lösungen in der Volumentherapie mit einer positiven Beeinflussung von einer Reihe als „Surrogate“ bezeichneten Endpunkte assoziiert war und daher verwendet werden können [80]. Die positiven Auswirkungen sind allerdings nicht hinreichend durch Studiendaten abgesichert.

Empfehlung 4b-4	GoR
Zum Volumenersatz bei Intensivpatienten sollten balanzierte kristalloide bzw. balanzierte kolloidale Lösungen verwendet werden.	B

Erläuterung zur Empfehlung 4b-4

Maßgeblich für die Empfehlung der Verwendung balanzierter Lösungen waren neben der Beeinflussung von einer Reihe als „Surrogate“ bezeichneten Endpunkte auch insbesondere die als gesichert angesehene Assoziation von Hyperchlorämie und Azidose mit negativen Auswirkungen auf Sterblichkeit und andere Endpunkte (wie z.B. Infektion, Nierendysfunktion) [32, 220, 238, 273, 283].

Diese Studien analysierten die differenziellen Effekte balanzierter versus unbalanzierter Lösungen allgemein, sowohl bei kristalloiden als auch kolloidalen Lösungen, in den untersuchten Interventionsarmen mit ein.

Der Empfehlungslevel (GoR B) trägt dem Umstand Rechnung, dass in Hinblick auf den Endpunkt Sterblichkeit die hierfür zur Analyse verfügbaren Studien bzw. Patientenzahlen äußerst niedrig sind, so dass keine hinreichend gesicherten Aussagen hierfür getroffen werden können bzw. die Empfehlung zur Verwendung balanzierter Lösungen auf den zusammenfassenden Analysen zu den anderweitigen Endpunkten jenseits der Sterblichkeit fußen.

Kapitel 5a: Unterschiede zwischen den Kolloiden bei peri-interventionellen Patienten

Zugrunde liegende Literatur:[2, 3, 5, 6, 14, 19, 27, 38, 44, 45, 51, 64, 67, 77, 84, 86, 104, 107, 109-111, 113-115, 126, 148, 149, 151, 170, 175, 184, 188, 189, 191, 192, 208, 213, 228, 233, 235, 240, 241, 244, 246, 252-254, 256, 261, 262, 268, 272, 273]

Statement S-5	GoR
Aufgrund der niedrigen Ereignisraten zu dem Endpunkt „Sterblichkeit“ und unzureichender Daten zu wesentlichen Morbiditätsendpunkten können aus der Literatur keine Empfehlungen für den bevorzugten Einsatz einer Kolloid-Gruppe (Humanalbumin, Gelatine und HES) abgeleitet werden.	---
Empfehlung 5a-1	GoR
Bei bestehender Indikation zur Gabe eines kolloidalen Volumenersatzmittels können Humanalbumin, Gelatine und HES gleichberechtigt zum peri-interventionellen Volumenersatz erwogen werden.	0

Die Empfehlung 5a-1 zum gleichberechtigten peri-interventionellen Einsatz von Humanalbumin, Gelatine und HES wurde durch den Vorstand der Deutschen Sepsisgesellschaft (DSG) im Rahmen der externen Begutachtung wie folgt kommentiert:

Die DSG kann dieser Empfehlung nicht zustimmen.

Erläuterung zum Statement S-5 und zur Empfehlung 5a-1:

Signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Kolloiden, namentlich den Präparaten bestehend aus Hydroxyethylstärke, Albumin und Gelatine in Hinblick auf die mit diesen Volumenersatzlösungen assoziierte Sterblichkeit können nicht gefunden werden. Die Schlussfolgerung beruht maßgeblich auf der umfassendsten zu dieser Fragestellung vorliegenden Übersichtsarbeit, in die aus insgesamt 57 klinischen Studien Daten zur Mortalität eingegangen sind [44].

Vor dem Hintergrund der ausgesprochen dürftigen Datenlage, kann jedoch trotz Fehlen einer Differenz in der Mortalität mitnichten eine Gleichwertigkeit der Substanzen angenommen bzw. bewiesen werden. Folglich konsentiierte die Leitliniengruppe eine Aussage, die diesen Umstand verdeutlicht ohne Empfehlungsgrad und gibt eine „kann“ Empfehlung (GoR 0) zur

gleichberechtigten Erwägung der verfügbaren künstlichen und natürlichen Kolloide, sofern für deren Applikation eine Indikation gegeben ist.

Im vornehmlich peri-operativen Kontext und zur Therapie des Volumenmangels gibt es aufgrund der bisherigen Daten keine Hinweise für eine Benefizienz einer der oben genannten kolloidalen Lösungen (Gruppeneffekte) aufgrund von Wirksamkeitsüberlegungen bzw. dem Nebenwirkungspotenzial.

Zu berücksichtigen gilt ferner, dass sich diese Schlussfolgerungen auf Gruppeneffekte über alle Präparate einer Gruppe hinweg beziehen, und dies mithin impliziert, dass sie die den tatsächlich vorliegenden Effekten für einzelne Präparate möglicherweise nicht gerecht werden. Für derlei Vergleiche liegen naturgemäß noch einmal deutlich weniger Daten bzw. Vergleiche aus randomisierten klinischen Studien zugrunde und es fehlen in der Regel Mortalitätsunterschiede, so dass keine verlässlichen Schlussfolgerung gezogen werden können.

Empfehlung 5a-2	GoR
Werden kolloidale Volumenersatzlösungen peri-interventionell verwendet, soll die Auswahl der Kolloide nach rechtlichen, transfusionsmedizinischen, organisatorischen, ökonomischen und logistischen Gründen erfolgen.	A

Erläuterung zur Empfehlung 5a-2:

Da aufgrund des Endpunktes Sterblichkeit keine verlässlichen Schlussfolgerungen für den differentiellen Einsatz kolloidaler Volumenersatzlösungen im peri-operativen Kontext gezogen werden können, wird mit starker Empfehlung konsentiert, weitere Endpunkte (wie z.B. allergenes Potenzial) sowie die Berücksichtigung von logistischen und finanziellen Aspekten (Lagerung, Applikationsmodus und Dokumentationsaufwand) bei der Wahl einer kolloidalen Volumenersatzlösung zugrunde zu legen.

Diese Empfehlung mit starkem Empfehlungsgrad ermöglicht die generelle (z.B. für bestimmte operative Bereiche und Versorgungseinheiten) bzw. fallweise (unter Zugrundlegung der Spezifika eines bestimmten Patienten) Entscheidung für oder gegen eine bestimmte Gruppe oder ein bestimmtes Präparat zum kolloidalen Volumenersatz im peri-operativen Kontext. Deziert wird darauf hingewiesen, dass weitere Regelwerke im Rahmen dieser Abwägung entsprechend berücksichtigt werden müssen. So z.B. die Bestimmungen des Transfusionsgesetzes bzw. die „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)“ bzw.

Empfehlungen seitens der Bundesärztekammer, wie die „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“.

Neben dem Preis, der allenthalben stark variiert und aus Sicht der Verfasser bei bestehenden Vorteilen in der Anwendung (z.B. im Dokumentationsaufwand und der Lagerung) allenfalls flankierend Berücksichtigung finden sollte, stellen organisatorische und logistische Aspekte maßgebliche Determinanten des „Handlings“ im Sinne der Anwendemöglichkeit und des Anwendeaufwandes in der klinischen Routine dar. So kann die erforderliche Chargendokumentation bei bestimmten Präparaten einen erheblichen logistischen Nachteil an bestimmten Arbeitsplätzen darstellen. Eine fehlende Komprimierbarkeit des Gebindes, in dem die Volumenersatzlösung bereit gestellt wird, kann eine zeitgerechte Applikation zum Volumenersatz, und damit das Erzielen einer schnellen hämodynamischen Stabilisierung, konterkarieren.

Empfehlung 5a-3	GoR
Werden kolloidale Lösungen peri-interventionell eingesetzt, sollten in Hinblick auf metabolische und andere Endpunkte (Basendefizit, pH-Wert, Chloridkonzentration) balanzierte Lösungen zur Anwendung kommen.	B

Erläuterung zur Empfehlung 5a-3

Die Schlussfolgerung beruht maßgeblich auf der umfassendsten zu dieser Fragestellung vorliegenden Übersichtsarbeit, in die insgesamt 14 Publikationen aus 13 klinischen Studien eingegangen sind [45].

Zwar fokussierte diese Analyse auf die differenziellen Effekte balanzierter versus unbalanzierter Lösungen allgemein – und schloss folglich kristalloide wie kolloidale Lösungen in den untersuchten Interventionsarmen mit ein – doch zeigen sich die Effekte auch in den untersuchten Endpunkten unter Ausschluss der Interventionsstudien, in denen ein bestimmtes kristalloides bzw. kolloidales Volumenersatzmittel zur Anwendung kam.

Der Empfehlungslevel (GoR B) trägt dem Umstand Rechnung, dass in Hinblick auf den Endpunkt Sterblichkeit die hierfür zur Analyse verfügbaren Studien bzw. Patientenzahlen äußerst niedrig sind, so dass keine hinreichend gesicherten Aussagen hierfür getroffen werden können bzw. die Empfehlung zur Verwendung balanzierter Lösungen auf den zusammenfassenden Analysen zu den anderweitigen Endpunkten jenseits der Sterblichkeit fußen.

Maßgeblich für die Empfehlung der Verwendung balanzierter Lösungen waren neben der Beeinflussung von einer Reihe als „Surrogate“ bezeichneten Endpunkte auch insbesondere die als gesichert angesehene Assoziation von Hyperchlorämie mit negativen Auswirkungen auf Sterblichkeit und andere Endpunkte (wie z.B. Infektion, Nierendysfunktion) [32, 173, 238, 283].

Empfehlung 5a-4	GoR
Bei der Auswahl einer kolloidalen Volumenersatzlösung sollen patientenspezifische Aspekte wie z. B. allergisches Potenzial, Nierenvorschädigung, Gerinnungsbeeinflussung und Komorbiditäten, sowie interventionsspezifische und transfusionsmedizinische Aspekte berücksichtigt werden.	A

Erläuterung zur Empfehlung 5a-4

Neben rechtlichen, transfusionsmedizinischen, organisatorisch-logistischen und ökonomischen Erwägungen wird mit dieser Empfehlung dem Umstand Rechnung getragen, dass sich die unterschiedlichen Kolloide natürlicher oder synthetischer Herkunft in ihrem Potenzial zur Verursachung von negativen Begleiteffekten unterscheiden. Diese Erwägungen müssen nicht generell dazu führen dem Einen oder Anderen Kolloid im peri-interventionellen Kontext den Vorzug zu geben, müssen aber bei der Verwendung im Einzelfall hinreichend berücksichtigt werden. So ist der Einsatz von Hydroxyethylstärke z.B. bei eingeschränkter Nierenfunktion oder bei erforderlicher Nierenersatztherapie kontraindiziert. Andererseits kann eine vorliegende allergische Disposition beispielsweise als relative Kontraindikation für die Verwendung von gelatinehaltigen Präparaten angesehen werden [155]. Andererseits können Begleiterwägungen, wie z.B. das Vorliegen einer Hypalbuminämie im Kontext eines Volumenmangels in bestärkendem Sinn für die Verwendung eines spezifischen Volumenersatzmittels (z.B. Albumin) sprechen, auch wenn die Hypalbuminämie zwar per se nicht ausgleichsbedürftig ist bzw. dies mit einem belegten positiven Nutzen untermauert werden kann, aber die Kombination aus Volumenmangel mit einer Indikation für ein kolloidales Volumenersatzmittel und Hypalbuminämie – ggf. auch vor dem Hintergrund eines spezifischen Eingriffs (z.B. Aszitesentlastung) ein entsprechendes Vorgehen nahe legt.

Derlei Hinweise und Empfehlungen für den Einzelfall können angesichts einer Vielzahl denkbarer Konstellationen und angesichts fehlender Beweise aus klinischer Forschung für die konkrete Situation allenfalls flankierend Entscheidungsgrundlage sein. Die Leitlinien-

Arbeitsgruppe trägt aber hiermit dezidiert dem Umstand Rechnung, dass mutmaßlich niemals alle Konstellationen hinreichend durch Studiendaten abgesichert sein werden und es mithin in diesen Situationen einen guten Grund für eine pathophysiologisch orientierte Heran- bzw. Vorgehensweise gibt.

Kapitel 5b: Unterschiede zwischen verschiedenen Kolloiden bei ICU-Patienten

Zugrunde liegende Literatur: [13, 21-23, 44, 76, 110, 111, 122, 129, 159, 177, 184, 227, 232, 272, 283, 284]

Empfehlung 5b-1	GoR
Bei Intensivpatienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma sollen keine hypoosmolaren Lösungen zur Volumentherapie verwendet werden.	A

Erläuterung zur Empfehlung:

Für Patienten mit einem schweren Schädel-Hirn-Trauma war eine Volumentherapie mit 4%igem Albumin mit einer signifikant höheren 24-Monats-Letalität (RR 1.88; CI 1.31 – 2.70) assoziiert. Allerdings handelt es sich hierbei um eine post-hoc Analyse von 460 Patienten einer Subgruppenanalyse aus der SAFE-Studie [185]. Als Ursache hierfür wird ein Einfluss von hypoosmolarem Albumin auf die Zunahme eines vasogenen und/oder zytotoxischen Hirnödems diskutiert. Ob es sich hierbei um einen Substanz-spezifischen oder osmolaren Effekt handelt, lässt sich aus der aktuellen Datenlage nicht ableiten. Gleichwohl besteht Übereinkunft darüber, dass der Einsatz von 4%igem Albumin beim Schädel-Hirn-Trauma zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden kann. Jedoch ist für weiter reichende Schlussfolgerungen das Vorliegen von Ergebnissen aus weiteren klinischen Studien wünschenswert.

Kapitel 6a: Unterschiede zwischen den Kristalloiden bei peri-interventionellen Patienten

Zugrunde liegende Literatur: [11, 12, 19, 33, 36, 45, 49, 52, 58, 68, 83, 112, 137, 138, 140, 143, 144, 146, 147, 149, 151, 171, 172, 183, 196, 197, 199, 208, 212, 230, 234, 235, 237, 243, 261, 267, 274, 281, 282, 285]

Statement S-6	GoR
Aufgrund der niedrigen Ereignisraten zum Endpunkt Letalität und unzureichender Daten aus kontrollierten Studien zu wesentlichen Morbiditätsendpunkten können aus der Literatur keine Empfehlungen für den bevorzugten Einsatz einer kristalloiden Lösung abgeleitet werden.	---
Empfehlung 6a-1	GoR
Isotone Kochsalzlösung soll zum peri-interventionellen Volumenersatz nicht verwendet werden.	A

Erläuterung zum Statement S-6 und zur Empfehlung 6a-1

Signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen kristalloiden Lösungen in Hinblick auf die mit diesen Lösungen assoziierte Sterblichkeit nach peri-interventioneller Applikation können weder belegt noch ausgeschlossen werden. Die Schlussfolgerung beruht maßgeblich auf der umfassendsten zu dieser Fragestellung vorliegenden Übersichtsarbeit, in die insgesamt 14 Publikationen aus 13 klinischen Studien eingegangen sind [45].

Zwar fokussierte diese Analyse auf die differenziellen Effekte balanzierter versus unbalanzierter Lösungen generell – und schloss folglich auch kolloidale Lösungen in den untersuchten Interventionsarmen mit ein – doch zeigen sich die Effekte (z.B. vergleichbares Outcome in Hinblick auf die Mortalität) auch in den untersuchten Endpunkten unter Ausschluss der Interventionsstudien, in denen ein kolloidales Volumenersatzmittel zur Anwendung kam. Die in Hinblick auf den Endpunkt Mortalität und Morbidität getroffene Schlussfolgerung berücksichtigt den Umstand, dass die Zahl der unter dieser Prämisse (Ausschluss von Studien mit kolloidalen Lösungen in den Interventionsarmen) noch verfügbaren Studien bzw. Patienten äußerst gering ausfällt, so dass keine hinreichend gesicherten Aussagen getroffen werden können.

Die Mitglieder der Konsensus-Konferenz waren sich gleichwohl einig (100% Zustimmung zur Empfehlung), dass eine unphysiologische Lösung, namentlich eine isotonische

Kochsalzlösung, nicht geplant zum peri-interventionellen Volumenersatz eingesetzt werden soll.

Empfehlung 6a-2	GoR
Balanzierte kristalloide isotone Vollelektrolyt-Lösungen sollen peri-interventionell zum Volumenersatz verwendet werden.	A

Erläuterung zur Empfehlung 6a-2

Maßgeblich für die Empfehlung der Verwendung balanzierter Lösungen waren – wie in der Diskussion zu den kolloidalen Volumenersatzmitteln thematisiert – neben der Beeinflussung von einer Reihe als „Surrogate“ bezeichneten Endpunkte auch insbesondere die als gesichert angesehene Assoziation von Hyperchlorämie, die nach Anwendung von isotonischer Kochsalzlösung vermehrt zu beobachten ist, mit negativen Auswirkungen auf die Sterblichkeit und andere Endpunkte (wie z.B. Infektion, Nierendysfunktion, Säure-Basen-Haushalt) [32, 238, 273, 283].

Umfangreicher als zum Endpunkt „Sterblichkeit“ ist die Datenlage bzw. Evidenz zugunsten der Verwendung balanzierter kristalloider Lösungen mit Blick auf die Beeinflussung des Säure-Basen-Haushaltes. So fanden sich unter unbalanzierter kristalloider Lösung (0,9% Natriumchlorid) ein niedrigerer pH-Wert, sowie ein größeres Basendefizit und höhere Natrium- bzw. Chloridwerte.

Von einer klinischen Überlegenheit kann derzeit gleichwohl noch nicht gesprochen werden. Allerdings bedingen die bekannten negativen Effekte einer hyperchlorämischen Azidose bzw. die gefundene Assoziation zwischen hypochlorämischer Azidose und nachteiligem Outcome eine Empfehlung zugunsten der Verwendung balanzierter Lösungen zum Volumenersatz im peri-interventionellen Kontext. Dies impliziert auch, dass bei Nichtverfügbarkeit balanzierter Lösungen auch zum Volumenersatz isotonische Kochsalzlösung ausnahmsweise zur Anwendung kommen kann. Für Arbeitsplätze, bei denen jedoch eine Infusionstherapie regelhaft zur Anwendung kommt, sprechen sich die Mitglieder der Konsensus-Konferenz mit einer starken Empfehlung (80% Zustimmung für GoR A) für die Verwendung bzw. Bevorratung balanzierter Lösungen aus.

Die Empfehlung zur Verwendung „balanzierter Lösungen“ beziehen sich auf die in der Metaanalyse von Burdett et al. gefundenen Gruppeneffekte über alle Präparate einer Gruppe („balanzierte kristalloide Lösung“ versus „unbalanzierte kristalloide Lösung“) hinweg, die den tatsächlichen Effekten einzelner Präparate möglicherweise nicht in Gänze gerecht werden

[81]. Für derlei Vergleiche liegen dann naturgemäß noch einmal weniger Daten bzw. keine Daten (z.B. zu Unterschieden in Hinblick auf die Sterblichkeit) vor, die eine verlässliche Aussage zur Überlegenheit einzelner Lösungen zulassen. Gleichwohl darf zum gegenwärtigen Zeitpunkt angenommen werden, dass bei Fehlen bedeutsamer Unterschiede im klinischen Outcome (Sterblichkeit) zwischen balanzierten, kristalloiden Lösungen im Vergleich zu unbalanzierten kristalloiden Lösung (v.a. 0,9%iges Natriumchlorid), die Unterschiede zwischen spezifischen balanzierten, kristalloiden Lösungen noch geringer ausfallen und mithin vor dem Hintergrund der bisherigen Datenlage zu vernachlässigen sind.

Nicht berücksichtigt sind bei dieser Empfehlung die potenziellen Indikationen für den Einsatz hypertoner Natriumchloridlösungen. Auch im peri-operativen Kontext wurden derlei Lösungen, gleichwohl in überschaubarem Rahmen (614 Patienten in 15 Studien), eingesetzt [82]. Im Ergebnis wurde, bei naturgemäß insgesamt sehr geringer Ereignisrate für Tod oder andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, den hypertonen Lösungen eine günstigere peri-operative Flüssigkeitsbilanz bei insgesamt erniedrigtem peri-operativem Bedarf aber erhöhtem Serumnatriumspiegel attestiert. Inwieweit der generelle oder fallweise Einsatz hypertoner Lösungen zur peri-interventionellen Volumentherapie jenseits spezifischer Indikationen (z.B. „small volume resuscitation“) empfehlenswert ist, muss folglich offen bleiben.

Empfehlung 6a-3	GoR
Balanzierte Infusionslösungen mit Azetat oder Malat statt Laktat können durch fehlenden Einfluss auf diagnostische Parameter im Behandlungsalgorithmus zum Volumenersatz bei peri-interventionellen Patienten erwogen werden.	0

Erläuterung zur Empfehlung 6a-3

Einen Hinweis, dass die Verwendung spezifischer balanzierter Infusionslösungen mit einem besseren postoperativen (Surrogat-) Outcome assoziiert ist, gibt es aufgrund der verhältnismäßig überschaubaren Studienanzahl und den heterogenen Interventionen (verwendete Lösungen) nicht.

Gleiches gilt zum gegenwärtigen Zeitpunkt insbesondere auch für balanzierte Infusionslösungen mit metabolisierbaren Anionen (z.B. Azetat und Malat). Auch hier gilt für den theoretischen Vorteil einer fehlenden Induktion einer Hyperchlorämie zusammen mit einer fehlenden Beeinträchtigung der Laktatwerte als diagnostischen Marker (Surrogatendpunkt), dass ein Einfluss auf das Patientenoutcome bislang als nicht gesichert

erachtet werden muss. Sofern diese Lösungen in balanzierter Form verabreicht werden, ist ein vergleichbarer Effekt wie nach Applikation balanzierter kristalloider Infusionslösungen grundsätzlich anzunehmen. Eingedenk der fehlenden klinischen Daten zur Überlegenheit resultierte im Konsensus-Prozess eine schwache Empfehlung zum „erwägen“ dieser Lösungen (GoR 0) mit starker Übereinstimmung.

Kapitel 6b: Unterschiede zwischen den Kristalloiden bei ICU-Patienten

Zugrunde liegende Literatur: [91, 132-134, 220, 236, 260, 283]

Empfehlung 6b-1	GoR
Isotone Kochsalzlösung soll zum Volumenersatz in der Intensivmedizin nicht verwendet werden.	A

Erläuterung zur Empfehlung 6b-1

Die Anwendung von balanzierten Lösungen ist im Vergleich zur Verwendung isotoner Kochsalzlösungen mit einem signifikant seltenerem Auftreten einer hyperchlorämischen Azidose innerhalb der ersten 48 Stunden nach Therapiebeginn (Hazard ratio 0,28; 95%-Konfidenzintervall 0,11, 0,70; P=0,006) assoziiert [220]. Es wird postuliert, dass das Auftreten einer hyperchlorämischen Azidose einen Einfluss auf die Hämostase, auf gastrointestinale sowie auf kognitive Funktionen hat. In einer weiteren prospektiven open-label Pilotstudie konnte an 760 Patienten, die entweder mit chlorid-reichen Lösungen oder chlorid-armen Lösungen (balanzierte Lösungen oder chlorid-armes 20%iges Albumin) behandelt wurden, gezeigt werden, dass unter der Therapie mit Chlorid-reichen Lösungen mit signifikant höheren Serumkreatininspiegeln (P=0,03), mit einer Zunahme der Inzidenz einer akuten Niereninsuffizienz (P<0,001) und mit einem erhöhten Bedarf an Nierenersatzverfahren (P=0,004) zu rechnen ist [283]. Aufgrund dieser Datenlage sollen isotone Kochsalzlösungen zur Volumentherapie in der Intensivtherapie nicht mehr verwendet werden. Demgegenüber sollen balanzierte isotone Vollelektrolytlösungen bei kritisch kranken Intensivpatienten zum Volumenersatz verwendet werden.

Empfehlung 6b-2	GoR
Balanzierte isotone Vollelektrolytlösungen sollen bei kritisch kranken Intensivpatienten zum Volumenersatz verwendet werden.	A

Erläuterung zur Empfehlung 6b-2

Da der Einsatz von isotonen Vollelektrolytlösungen zum Volumenersatz sowohl für stationäre peri-interventionell behandelte, erwachsene Patienten als auch für kritisch kranke

Intensivpatienten zu empfehlen ist, wird an dieser Stelle auf den Begleittext der konsentierten Empfehlung 6a-2 verwiesen.

Empfehlung 6b-3	GoR
Balanzierte Vollelektrolytlösungen mit Azetat oder Malat statt Laktat können zum Volumenersatz kritisch kranker Intensivpatienten zum Einsatz kommen.	0

Erläuterung zur Empfehlung 6b-3:

An dieser Stelle wird auf den Begleittext der 3. konsentierten Empfehlung zur Schlüsselfrage 1.6.1 verwiesen.

Kapitel 7a: Steuerung der Volumentherapie bei peri-interventionellen Patienten

Zugrunde liegende Literatur: [1, 7, 20, 25, 26, 37, 39, 43, 47, 54-57, 60-63, 65, 66, 69, 70, 97, 100, 101, 105, 106, 108, 120, 127, 135, 153, 156-158, 161, 162, 193, 203, 210, 211, 224, 226, 229, 239, 249-251, 255, 264-266, 269, 278-280, 286]

Empfehlungen 7a-1, 7a-2	GoR
<p>Zur Steuerung der Volumentherapie bei Patienten mit hohem Risiko* in der peri-operativen Phase können Überwachungsverfahren zum Einsatz kommen, die eine Optimierung des Volumenstatus anhand flussbasierter (Schlagvolumen) und/oder dynamischer Vorlastparameter (SVV, PP-VAR.) erlauben.</p> <p>* Patienten mit vorbestehend eingeschränkter kardiovaskulärer Reserve (z.B. hochbetagte Patienten mit hüftnaher Fraktur) oder Eingriffe mit großen Volumenverschiebungen (z.B. ausgedehnte abdominalchirurgische Eingriffe)</p>	0
<p>Flussbasierte Parameter zur Steuerung der Volumentherapie sollten in einen Behandlungsalgorithmus integriert werden.</p>	B

Erläuterung zu den Empfehlungen 7a-1 und 7a-2:

Die Daten zur peri-operativen Optimierung des Volumenstatus anhand flussbasierter (Schlagvolumen, HZV) oder dynamischer Vorlastparameter (SVV, PP-VAR.) zur Steigerung des Sauerstoffangebots an die Peripherie legen bei fraglicher Studienqualität nahe, dass ein günstiger Einfluss auf (kombinierte Endpunkte der) Morbidität möglich ist; der relative Beitrag der Optimierung des Volumenstatus und damit der Vorlast (anhand der Frank-Starling Beziehung) sowie der Gabe von Inotropika erschwert eine Aussage zum isolierten Stellenwert der Optimierung des Volumenstatus. Bei insgesamt niedriger Sterblichkeit im Rahmen der untersuchten (elektiven) Prozeduren sind Aussagen zur Beeinflussung der Sterblichkeit nicht möglich; ein negativer Einfluss der peri-interventionellen Optimierung des Volumenstatus zur Steigerung der Sauerstoffverfügbarkeit auf patientenzentrierte Endpunkte ist unwahrscheinlich.

Eine Aussage zur Steuerung der Flüssigkeitstherapie anhand hämodynamischer Surrogatparameter ist aufgrund der Datenlage nicht möglich.

In einem kürzlich durchgeführten Review zur peri-operativen Optimierung des Blutflusses sowie des Sauerstofftransports wurden 31 Studien mit 5292 Teilnehmern eingeschlossen [116]. Der Zeitraum umfasste 24 Stunden vor Operation bis 6 Stunden nach Operationsende. Als hämodynamische Zielgrößen wurden das HZV, der Herz-Index (HI), der Sauerstofftransport (DO_2 bzw. DO_{2I}), der Sauerstoffverbrauch (VO_2 bzw. VO_{2I}), das Schlagvolumen (SV bzw. SVI), die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung ($ScvO_2$), die Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) sowie das Laktat herangezogen. Das Review geht nicht auf die Bedeutung und Validität der hämodynamischen Zielparameter ein. Die Sterblichkeit konnte durch eine Optimierung mittels vasoaktiver, inotroper Substanzen oder Volumen nicht reduziert werden. Die Krankenhausliegedauer wurde jedoch um einen Tag reduziert.

Die Optimierung der Flüssigkeitsgabe durch Überwachung der SVV wurde in einer randomisierten Studie bei elektiven abdominalchirurgischen Eingriffen untersucht [25]. Lag die SVV über 10% wurden 3 ml/kgKG kolloidale Volumenersatzmittel verabreicht. Dobutamin wurde bei einem HI $<2,5$ l/min/m² verabreicht um in einen Zielbereich zwischen 2,5 und 4 l/min/m² zu gelangen. Die Patienten der SVV Gruppe (n=60) erhielten intraoperativ mehr Volumen als die Kontrollgruppe (n=60). Es wurden in der SVV Gruppe weniger hypotensive Ereignisse registriert, der Laktatspiegel gegen Ende der Operation lag ebenfalls niedriger. In der Kontrollgruppe traten signifikant häufiger Komplikationen auf (58,3% versus 30%, p=0,0033).

Bei Patientinnen mit schwerer Eklampsie erlaubte das passive Anheben der Beine (PLR) und gleichzeitige dopplerechokardiographische Bestimmung des Velocity Time Integral (VTI) des subaortalen Blutflusses eine zuverlässige Abschätzung der Volumenreagibilität [39].

Die intraoperative Anwendung der ösophagealen Dopplermessung des aortalen Blutflusses wurde in einem systematischen Review untersucht [1]. In 5 Studien wurden 420 Patienten mit einem großen abdominalchirurgischen Eingriff eingeschlossen. Unter anderem wurde die korrigierte Flusszeit in der Aorta descendens (corrected flow time, FTc) als Zielparameter der Volumenoptimierung eingesetzt und ein Wert >350 ms angestrebt. In der Interventionsgruppe fand sich eine verkürzte Krankenhausliegedauer, weniger Komplikationen und weniger Intensivaufnahmen.

Der Einsatz des ösophagealen Dopplers bei Patienten mit großem abdominalchirurgischem Eingriff und die Steuerung der Volumentherapie durch die FTc in der Aorta descendens verkürzte die Krankenhausliegedauer und führte zu einer schnelleren Wiederherstellung der Darmfunktion in der Interventionsgruppe [108].

Neunzig Patienten wurden während eines chirurgischen Eingriffs mit einem ösophagealen Doppler überwacht [120]. Die respiratorische SVV eignet sich exzellent zur Vorhersage der

Volumenreagibilität (Flächenwert unter der ROC Kurve 0,91) während die FTc keine zuverlässige Einschätzung erlaubte (Flächenwert unter der ROC Kurve 0,49).

Vierzig Patienten (mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion) wurden während einer Bypassoperation (Off-Pump) untersucht [127]. Die SVV und die PP-VAR. konnten eine Volumenreagibilität gut vorhersagen (Flächenwert unter der ROC Kurve 0,823 bzw. 0,808) während der ZVD, der PAOP, der echokardiographisch bestimmte linksventrikuläre enddiastolische Flächenindex (LVDAI) und der global enddiastolische Volumenindex (GEDVI) keine zuverlässige Einschätzung erlaubten.

Der Einsatz der PP-Var. zur Abschätzung der Volumenreagibilität (Ziel der Volumentherapie PP-Var. <10%) reduziert die Krankenhausliegedauer und die Anzahl der Komplikationen in der Interventionsgruppe bei chirurgischen Hochrisikopatienten [162].

Ein systematisches Cochrane Review analysiert die Bedeutung einer Optimierung der Volumentherapie bei Patienten mit chirurgischem Eingriff nach proximaler Femurfraktur [35]. Insgesamt konnten nur 3 Studien mit 200 Patienten einbezogen werden. Es wurden nur Studien ausgewählt, bei denen das hämodynamische Monitoring der Interventionsgruppe mit dem transösophagealen Doppler oder der Pulsconturanalyse durchgeführt wurde. Das Ergebnis dieser Arbeit zeigt keinen relevanten Vorteil einer protokollbasierten hämodynamischen Optimierung der Flüssigkeitstherapie. Der fehlende Nachweis ist aber sicherlich auf die kleinen Studienkollektive zurückzuführen.

Ein systematisches Review untersucht die Bedeutung der peri-operativen zielorientierten Optimierung der Hämodynamik durch Volumengabe während operativer Eingriffe. Insgesamt wurden 24 Studien eingeschlossen. Die Patientenkollektive, die eingesetzten Monitoringverfahren aber auch die Zielvariablen der jeweiligen Protokolle zeigen insgesamt eine große Variabilität [211]. Die zielorientierte, protokollbasierte Therapie führte zu einer Reduktion der postoperativen Nierenschädigung (Odds Ratio 0,59).

Zusammenfassend kann man feststellen:

- Die untersuchten Patientenkollektive sind sehr heterogen
- Die eingesetzten Protokolle und die verwendeten Zielparameter zur Abschätzung der Volumenreagibilität sind ebenfalls sehr heterogen
- Druckbasierte statische Parameter wie ZVD und / oder PAOP eignen sich nicht zur Abschätzung der Volumenreagibilität
- SVV und PP-Var. eignen sich zur Abschätzung der Volumenreagibilität
- Der ösophageale Doppler ist eine Möglichkeit zur kontinuierlichen Überwachung des Volumenstatus

- Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine verbindlichen Protokolle zur Steuerung der Volumentherapie. Dennoch sollten zur peri-operativen Volumentherapie Behandlungsalgorithmen eingesetzt werden, die vorwiegend flussbasierte Parameter als Zielvariablen der hämodynamischen Optimierung verwenden.

Kapitel 7b: Steuerung der Volumentherapie bei ICU-Patienten

Zugrunde liegende Literatur: [29, 30, 78, 92-95, 102, 128, 136, 142, 154, 163, 165, 166, 176, 178-182, 187, 194, 201, 205, 209, 215, 248, 258, 259, 276, 280, 286]

Empfehlung 7b-1	GoR
Die klinische Beurteilung des Volumenstatus (z.B. Hautturgor, Beurteilung der Schleimhäute sowie der Axilla und des Augenbulbus) soll zur Steuerung der Volumentherapie im Kontext der apparativen Untersuchungen durchgeführt werden.	A

Erläuterung zur Empfehlung 7b-1

Die klinische Untersuchung versucht

- festzustellen, ob die Symptome des Patienten durch eine Hypovolämie verursacht werden und
- (2) das Ausmaß der Hypovolämie festzulegen [174]

Die Untersuchung des Hautturgors beschreibt den elastischen Recoil der Haut, die zwischen zwei Fingern angehoben wird. Das Protein Elastin ist für diesen Recoil vorwiegend verantwortlich und wird maßgeblich durch den Feuchtigkeitsgehalt der Haut bestimmt [79]. Schon 3,4% Verlust des Flüssigkeitsgewichts verlängert den Recoil der Haut nach Anheben mit zwei Fingern um das 40-fache. Mit zunehmendem Alter wird das Elastin abgebaut. Damit nimmt der Hautturgor mit dem Alter ab. Es liegen keine Studien vor, die einen normalen Hautturgor beschreiben. Ebenfalls liegen keine Studien zur exakten Beschreibung der Technik zur Bestimmung des Hautturgors vor [174].

Die zelluläre Dehydratation, der interstitielle Flüssigkeitsmangel und eine schlechte Perfusion sind für viele weitere, klinisch akzeptierte Zeichen einer Hypovolämie verantwortlich. Dazu zählen eine trockene Zunge, eine trockene Axilla und weiche Augenbulbi. Es liegen nur wenige Studien vor, die die Genauigkeit dieser klinischen Zeichen zum Nachweis einer Hypovolämie untersuchen. Der Nachweis einer trockenen Axilla erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Hypovolämie (positives Odds ratio 2,8; 95%-KI 1,4-5,4), obwohl die Sensitivität nur 50% beträgt [85]. Der Nachweis einer feuchten Axilla schwächt die Wahrscheinlichkeit eines Volumenmangels hingegen nur geringfügig ab (negatives Odds ratio 0,6; 95%-KI 0,4-1,0).

In einer Studie mit 55 älteren Patienten mit Verdacht auf Hypovolämie korrelierten 7 klinische Zeichen (Verwirrtheit, Schwäche der Extremitäten, verwaschene Sprache, trockene Schleimhäute, eine trockene Zunge, gefurchte Zunge sowie eingefallene Augenbulbi) am besten mit dem Serum-Natrium und der Serum-Harnstoff / Serum-Kreatinin Ratio [117]. Das Fehlen trockener Schleimhäute, eingefallener Augenbulbi sowie einer gefurchten Zunge sprechen am ehesten gegen eine Hypovolämie.

Trotz fehlender hochgradiger Evidenz sollte immer eine gründliche körperliche Untersuchung erfolgen und die erhobenen Befunde kritisch mit den apparativen Untersuchungsergebnissen und dem invasiven hämodynamischen Monitoring abgeglichen werden.

Empfehlungen 7b-2, 7b-3, 7b-4	GoR
Zur Steuerung der Volumentherapie bei erwachsenen, insbesondere beatmeten Intensivpatienten sollen Überwachungsverfahren, die eine Einschätzung der Volumenreagibilität anhand flussbasierter (Schlagvolumen) und/oder dynamischer Vorlastparameter (SVV, PP-Var.) erlauben, statischen Parametern (ZVD, PAOP) vorgezogen werden.	A
Zur Steuerung der Volumentherapie sollte die wiederholte Überprüfung der Volumenreagibilität mittels Messung des Schlagvolumens oder eines dynamischen Vorlastparameters einschließlich der transaortalen Schlagvolumenvariation erfolgen.	B
Wenn möglich sollte zur Steuerung der Volumentherapie ein Lagerungsmanöver zur Autotransfusion (Trendelenburg-Position, Anheben der Beine) durchgeführt werden.	B

Erläuterung zu den Empfehlungen 7b-2, 7b-3, 7b-4

Trotz fehlender wissenschaftlich begründeter Evidenz wird der zentralvenöse Druck (ZVD) immer noch in der Steuerung der Volumentherapie eingesetzt. Schon 2008 wurde in einer Metaanalyse eine unzureichende Übereinstimmung des ZVD mit dem Volumenstatus nachgewiesen. Veränderungen des ZVD (Δ ZVD) korrelierten nicht mit Veränderungen des Schlagvolumens nach einer definierten Volumengabe (Volumen-Challenge) [168]. Die Fläche unter der ROC Kurve betrug 0,56. Aktuell wurden erneut 43 Studien in einer Metaanalyse zur Bedeutung des ZVD in unterschiedlichen klinischen Szenarien zusammengefasst [169]. Insgesamt wurden 43 Studien in die Analyse einbezogen, davon

beschäftigten sich 22 Studien mit intensivmedizinischen Patienten, 20 Studien analysierten den Einsatz des ZVD im operativen Monitoring und 1 Studie wurde mit Probanden durchgeführt. Als Einschlusskriterien musste der ZVD in den Studien zur Vorhersage der Volumenreagibilität untersucht werden. Volumenreagibilität entsprach einem Anstieg des HZV oder SV nach einem Volumen-Challenge oder nach passiven Anheben der Beine ("passive leg raising", PLR). Die meisten Studien definierten eine Volumenreagibilität als einen Anstieg des HI bzw. SVI um $\geq 15\%$. Als Volumen-Challenge wurden 500ml Flüssigkeit (in der Regel HES) intravenös verabreicht. Daten zur Receiver Operating Characteristic Kurve waren in 20 Studien verfügbar. Insgesamt waren $57 \pm 13\%$ der Patienten volumenreagibel. Der mittlere ZVD der Ausgangsmessung betrug $8,2 \pm 2,3$ mmHg in der volumenreagiblen Gruppe und $9,5 \pm 2,2$ mmHg bei nicht volumenreagiblen Patienten. Der Flächenwert unter der ROC Kurve lag bei 0,56 (95%-KI 0,54; 0,58). Es fand sich kein Unterschied zwischen Intensivpatienten und Patienten im Operationsraum. Kardiochirurgische und nicht-kardiochirurgische Patienten zeigten ebenfalls gleiche Ergebnisse. Die Korrelation der initialen ZVD-Messung mit der Veränderung des HI/SVI war in allen Patientengruppen völlig unzureichend. Der ZVD und auch der pulmonalarterielle Okklusionsdruck (PAOP) entsprechen nicht der tatsächlichen kardialen Vorlast und es besteht auch kein linearer Zusammenhang. Der ZVD wird üblicherweise als Differenz zwischen dem Intravasalraum und dem Atmosphärendruck gemessen wird. Für die Füllung des Ventrikels ist jedoch primär der transmurale Druck, d.h. die Differenz zwischen dem intraventrikulären und dem perikardialen Druck, relevant. Der intraperikardiale Druck ist jedoch unter klinischen Bedingungen nicht verfügbar. Somit bleibt der tatsächliche transmurale Druck folglich unbekannt und der gegen den Atmosphärendruck gemessene Druckwert wird somit unter Vernachlässigung dieses physiologischen Zusammenhangs routinemäßig als Füllungsdruck genutzt. Gerade unter Beatmungsbedingungen mit intermittierender positiver Druckbeatmung oder bei Anwendung des positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP) kommt es zu einer Zunahme des ZVD ohne gleichzeitige Zunahme eines enddiastolischen Ventrikelvolumens [271].

Darüber hinaus hängt der ZVD u. a. vom intravasalen Volumen und peripheren Gefäßtonus, der rechtsventrikulären Compliance und dem pulmonalen Gefäßwiderstand ab. Unter der Therapie mit Vasopressoren können falsch hohe Werte auftreten. Die Zufuhr von Vasopressoren kann zu einer erheblichen Zunahme des ZVD führen ohne dass sich das intravasale Volumen verändert. Eine relevante Trikuspidalinsuffizienz kann die Messwerte ebenfalls erheblich verfälschen [271].

In einer retrospektiven Studie wurden 96 beatmete Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock untersucht [195]. Alle Patienten wurden mit einem Pulmonalarterienkatheter überwacht. ZVD und PAOP wurden zum Ende der Expiration

gemessen. Darüber hinaus wurde sichergestellt, dass die Katheter in der Zone 3 nach West lagen. Die Indikation zur Volumen-Challenge wurde bei klinischen Zeichen des akuten Kreislaufversagens oder Zeichen der Hypoperfusion gestellt. Dabei wurde bei allen Patienten über 20 Minuten 500ml 6%ige HES infundiert. Eine Zunahme des HI von $\geq 15\%$ wurde als positive Volumenantwort („responder“) gewertet. Der Präinfusions-ZVD war bei den Respondern im Vergleich zu den Non-Respondern nicht signifikant unterschiedlich (8 ± 4 mm Hg versus 9 ± 4 mm Hg), der PAOP lag vor Infusion signifikant niedriger bei den Respondern (10 ± 4 mmHg versus 11 ± 4 mmHg, $p < 0,05$). Ein ZVD von < 8 mmHg hatte einen positiv prädiktiven Wert (PPW) von nur 51%, ein PAOP < 11 mmHg einen PPW von nur 54%. Die Kombination von ZVD und PAOP verbesserte die Vorhersage nicht, auch bei Patienten mit einem niedrigen Schlagvolumenindex von < 30 ml/m² hatten ZVD und PAOP keine ausreichende Vorhersagekraft für eine positive Volumenantwort.

Bei gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass Veränderungen des ZVD und PAOP vor und nach Gabe von 3 Litern NaCl 0,9% über 3 Stunden nicht mit Veränderungen des linksventrikulären enddiastolischen Volumenindex (LVEDVI) korrelierten [98]. Die normalen statischen Druckmessungen von ZVD und PAOP reflektierten keinesfalls eine adäquate Füllung sowohl des rechten als auch des linken Ventrikels. Ein ZVD von 9mmHg entsprach einem rechtsventrikulären enddiastolischen Volumenindex zwischen 50 bis 90 ml/m². Eine ähnliche Variabilität zeigte der PAOP. Hier fand sich bei einem PAOP von 11mmHg ein LVEDVI zwischen 50 und 80 ml/m² [150]. Diese Daten bestätigen damit indirekt auch die ausgeprägte Variabilität der Ventrikelcompliance bei gesunden Probanden. Bei schwerkranken Patienten und vor allem Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen lässt sich eine sinnvolle Beziehung der statischen Vorlastparameter mit enddiastolischen Volumina noch viel weniger herstellen.

Bei 22 beatmeten Patienten mit ARDS unter einer lungenprotektiven Beatmungstherapie (low tidal volume sowie hohem PEEP) wurden verschiedenen Parameter des hämodynamischen Monitorings zur Vorhersage einer Volumenreagibilität untersucht [28]. Die Pulsdruckvariation (PP-Var.) zeigte dabei mit 0,768 den besten Flächenwert unter der ROC Kurve (ZVD = 0,429, PAOP = 0,187, GEDVI = 0,323, ITBVI = 0,323, SVV = 0,606).

Bei 42 Patienten mit septischem Schock wurde die Schlagvolumenvariation (SVV) mit der Pulsdruckvariation (PP-VAR.) verglichen [142]. Beide Methoden eigneten sich vergleichbar gut zur Vorhersage einer Volumenreagibilität. Der Flächenwert unter der ROC Kurve betrug für die SVV 0,92 und für die PP-Var. 0,916. Der optimale Wert der SVV zur Vorhersage der Volumenreagibilität betrug 10% und für die PP-Var. 12%.

Bei spontan atmenden Intensivpatienten können dopplerechokardiographische Bestimmungen des HZV bzw. des SV nach passivem Anheben der Beine (PLR) zuverlässig auf eine zentrale Hypovolämie hinweisen [165]. Eine Zunahme des HZV bzw. SV um mehr

als 12% nach Anheben der Beine zeigte einen sehr guten Flächenwert unter der ROC Kurve von 0,89 bzw. 0,90 zur Vorhersage einer Volumenreagibilität.

In einem systematischen Review wurde die Bedeutung der transthorakalen Echokardiographie zur Abschätzung der Volumenreagibilität bei kritisch kranken Patienten untersucht [166]. In dieser Analyse wurden Studien nach passivem Anheben der Beine und Bestimmung der transaortalen SVV, Studien zum Einfluss der Respiration auf die transaortale SVV sowie Studien zum Einfluss der Respiration auf den Diameter der IVC berücksichtigt. In allen eingeschlossenen Studien lag der Flächenwert unter der ROC Kurve über 0,90, so dass von einer ausgezeichneten Vorhersage einer Volumenreagibilität durch die echokardiographischen Verfahren ausgegangen werden kann.

Bei 40 beatmeten Patienten mit septischem Kreislaufversagen eigneten sich PP-VAR. und die SPV sehr gut zur Vorhersage einer Volumenreagibilität (Flächenwert unter der ROC Kurve 0,98 bzw. 0,91) [176]. Der ZVD und auch der PAOP waren zur Vorhersage einer Volumenreagibilität völlig unzureichend (Flächenwert unter der ROC Kurve 0,51 und 0,40).

Empfehlung 7b-5	GoR
Zur Steuerung der Volumentherapie können Ultraschallverfahren (Dopplersonographie, B-Mode und transthorakale Echokardiographie) durchgeführt werden.	0

Erläuterung zur Empfehlung 7b-5

Ein systematisches Review [166] untersucht die Bedeutung der transthorakalen Echokardiographie zur Abschätzung der Volumenreagibilität. Transösophageale echokardiographische Studien wurden hierbei ausgeschlossen. Insgesamt wurden von 3.183 Studien schließlich 8 Studien in das systematische Review eingeschlossen. 5 Studien untersuchten die dopplerechokardiographisch bestimmte transaortale SVV zur Abschätzung der Volumenreagibilität nach passivem Anheben der Beine. Alle Studien zeigten eine gute Sensitivität (77% bis 100%) und Spezifität (88% bis 99%) zur Vorhersage einer Zunahme des SV bzw. HZV um 10-15%. Eine Studie [28] untersuchte die Volumenreagibilität durch Bestimmung der transaortalen Schlagvolumenvariation in Abhängigkeit von der Inspiration und Expiration beatmeter Patienten. Auch hier zeigte sich eine exzellente Sensitivität und Spezifität (100% und 88%) einer Schlagvolumenvariation von 9% als Schwellenwert zur Vorhersage einer Volumenreagibilität.

Zwei weitere Studien untersuchten die respiratorische Variation des Vena cava inferior Diameters bei beatmeten Patienten. Der maximale und minimale atemabhängige Durchmesser der Vena cava inferior wurde direkt unterhalb der Einmündung der Vena hepatica vermessen. Die Dehnbarkeit der Vena cava inferior wurde als prozentualer Index bestimmt. Die Studie von Barbier et al. [20] legte einen Dehnbarkeitsindex von 18% fest, die Studie von Feissel et al. [92] von 12%. Bei der erst genannten Studie ergab sich eine Sensitivität und Spezifität von 90%. In der zweiten Studie erlaubte eine Variation des Diameters der Vena cava inferior um mehr als 12% eine Diskriminierung volumenreagibler Patienten mit einem positiv prädiktiven Wert von 93% und einem negativ prädiktiven Wert von 92% [92].

Eine Limitation der eingeschlossenen Studien ergibt sich durch die geringe Anzahl eingeschlossener Patienten. Die Menge, die Art und Geschwindigkeit der verabreichten intravenösen Flüssigkeiten waren zwischen den Studien unterschiedlich.

Die Methodik wird teilweise bei kritisch kranken Patienten durch eingeschränkte Schallbedingungen und eine unzureichende Kenntnis bzw. Erfahrung der Untersucher zusätzlich limitiert.

Empfehlung 7b-6	GoR
Ultraschallverfahren sollten im Rahmen der Steuerung der Volumentherapie wiederholt durchgeführt werden, um Extravasate (z.B. Pleura, Abdomen, Darm, Interstitium) nachzuweisen oder auszuschließen.	B

Erläuterung zur Empfehlung 7b-6

Prospektive Studien zur Bedeutung des Nachweises von Extravasaten (z.B. Pleura, Abdomen, Darm oder Interstitium) im Rahmen der Beurteilung eines Volumendefizits bzw., einer Volumenüberladung liegen nicht vor.

Empfehlung 7b-7	GoR
Funktionelle hämodynamische Monitoringmaßnahmen [Beatmungsmanöver, Körperpositionsmanövern (PLR) oder definierte Volumengabe (Volumenchallenge)] können zur Steigerung der Sensitivität zur Erkennung eines Volumenmangels sowie zur Steuerung einer Volumentherapie durchgeführt	0

werden.	
---------	--

Erläuterung zur Empfehlung 7b-7:

In der Regel erfolgte in den Studien zu den funktionellen hämodynamischen Maßnahmen eine Volumengabe mit 500ml HES 6% über 30 Minuten. Als volumenreagibel galten Patienten mit einer Zunahme des Schlagvolumens bzw. des Herzzeitvolumen(index) um 10% bis 15%.

Veränderungen des MAP zeigen keine gute Übereinstimmung mit Veränderungen der HI nach definierter Volumengabe und eignen sich daher nicht zur Abschätzung der Volumenreagibilität [205].

Durch passives Anheben der Beine und gleichzeitiger Bestimmung des Schlagvolumens durch Dopplerechokardiographie lässt sich bei spontan atmenden Patienten eine Volumenreagibilität mit einem Anstieg des Schlagvolumens um mehr als 12% während des Körperpositionsmanövers zuverlässig voraussagen. Die Fläche unter der ROC liegt für die Bestimmung des Schlagvolumens bei $0,90 \pm 0,06$ [165].

Das Schlagvolumen, der radiale Pulsdruck sowie die Maximalgeschwindigkeit des Blutflusses in der Arteria femoralis wurden bei spontan atmenden Patienten (n=34) während eines Körperpositionsmanövers durch passives Anheben der Beine gemessen [78]. Eine SVV $\geq 10\%$ sagte eine Volumenreagibilität mit einer Sensitivität von 86% und einer Spezifität von 90% voraus, eine PP-Var. $\geq 9\%$ mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 85 % und der maximale Blutfluss in der Arteria femoralis mit einer Sensitivität von 86% und einer Spezifität von 80%.

Die PP-Var. (Schwellenwert: 13%) eignet sich zur Vorhersage der Volumenreagibilität bei septischen beatmeten Patienten (n=40) mit Kreislaufversagen [176]. Als Responder galten nach der Volumengabe Patienten mit einem ΔHI von $\geq 15\%$ im Vergleich zum Ausgangswert. Die Messungen der hämodynamischen Parameter erfolgten unmittelbar vor und 30 Min. nach einer Volumenexpansion mit 500ml HES 6%. Die Pulsdruckvariation zeigte eine exzellente Diskriminierung mit einer Fläche unter der ROC Kurve von $0,98 \pm 0,03$. Die Sensitivität betrug 94%, die Spezifität 96% zur Vorhersage einer Volumenreagibilität. In dieser Studie wurden die Patienten mit einem Tidalvolumen von 8 bis ml/kgKG beatmet.

Unter Beatmung mit einem niedrigen Tidalvolumen (6-7 ml/kg ideales Körpergewicht) hat die respiratorische Pulsdruckvariation eine eingeschränkte Diskriminierungsfähigkeit zur Vorhersage einer Volumenreagibilität [194]. Eine PP-Var. $\geq 10\%$ zeigt eine noch zuverlässige Diskriminierung mit einer Fläche und der ROC Kurve von 0,74 (95%-KI: 0,56-0,90). In einer weiteren Studie bei beatmeten septischen Patienten unter einer lungenprotektiven Beatmung

erwies sich eine Pulsdruckvariation zuverlässig zur Vorhersage einer Volumenreagibilität. Ein Schwellenwert von 6,5% hatte eine Sensitivität von 0,89 sowie eine Spezifität von 0,90 [102].

Bei spontan atmenden Patienten besitzen die PP-Var. und die SVV auf Grund einer eingeschränkten Sensitivität eine reduzierte Diskriminierungsfähigkeit zur Vorhersage einer Volumenreagibilität [248]. Ist der Ausgangswert jedoch sehr hoch ohne gleichzeitige rechtsventrikuläre Dysfunktion kann von einer Volumenreagibilität auch bei spontan atmenden Patienten ausgegangen werden.

Empfehlung 7b-8	GoR
Funktionelle hämodynamische Parameter sollen zur Abschätzung des Volumenbedarfs bzw. der Volumenreagibilität nicht isoliert bewertet werden, sondern stets unter Einbeziehung von Anamnese und klinischem Untersuchungsbefund.	A

Erläuterung zur Empfehlung 7b-8

Hierbei handelt es sich um eine Einschätzung der Experten, die nicht durch entsprechende Studien evidenziiert wird.

Literaturverzeichnis

1. Abbas, S.M. and A.G. Hill, *Systematic review of the literature for the use of oesophageal Doppler monitor for fluid replacement in major abdominal surgery. Anaesthesia*, 2008. **63**(1): p. 44-51.
2. Abdel-Khalek, E.E. and S.E. Arif, *Randomized trial comparing human albumin and hydroxyethyl starch 6% as plasma expanders for treatment of patients with liver cirrhosis and tense ascites following large volume paracentesis. Arab Journal of Gastroenterology*, 2010. **11**(1): p. 24-29.
3. Abraham, M., et al., *Comparison of preloading with normal saline, 6% hydroxyethyl starch and 5% albumin on cardiovascular parameters during sitting neurosurgical operations. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 2005. **21**(1): p. 31-37.
4. Adanir, T., et al., *Does preoperative hydration affect postoperative nausea and vomiting? A randomized, controlled trial. Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*, 2008. **18**(1): p. 1-4.
5. Al-Ghamdi, A., *Hydroxyethylstarch 6% preload does not prevent the hypotension following induction with propofol and fentanyl. Middle East Journal of Anesthesiology*, 2004. **17**(5): p. 959-968.
6. Alessandria, C., et al., *Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: Standard vs half albumin doses. A prospective, randomized, unblinded pilot study. Digestive and Liver Disease*, 2011. **43**(11): p. 881-886.
7. Alsatli, R.A., *Assessment of the hemodynamic changes following fluid preloading in cardiac surgery. Saudi Journal of Anaesthesia*, 2012. **6**(1): p. 56-58.
8. American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task, F., et al., *ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. J Am Coll Cardiol*, 2011. **57**(9): p. 1126-66.
9. Ando, Y., et al., *Influence of low-molecular-weight hydroxyethyl starch on microvascular permeability in patients undergoing abdominal surgery: Comparison with crystalloid. Journal of Anesthesia*, 2008. **22**(4): p. 391-396.
10. Annane, D., et al., *Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. JAMA*, 2013. **310**(17): p. 1809-17.
11. Apfel, C.C., et al., *Supplemental intravenous crystalloids for the prevention of postoperative nausea and vomiting: Quantitative review. British Journal of Anaesthesia*, 2012. **108**(6): p. 893-902.
12. Arndt, J.O., et al., *Incidence and time course of cardiovascular side effects during spinal anesthesia after prophylactic administration of intravenous fluids or vasoconstrictors. Anesthesia and Analgesia*, 1998. **87**(2): p. 347-354.

13. Asfar, P., et al., *Assessment of hemodynamic and gastric mucosal acidosis with modified fluid gelatin versus 6% hydroxyethyl starch: A prospective, randomized study*. Intensive Care Medicine, 2000. **26**(9): p. 1282-1287.
14. Awad, S., et al., *Effects of an intraoperative infusion of 4% succinylated gelatine (Gelofusine(R)) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven(R)) on blood volume*. Br J Anaesth, 2012.
15. AWMF. *AWMF-Regelwerk. LL-Register*. 2010; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/ll-register.html>.
16. AWMF. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung , Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. Leitlinienprogramm Onkologie 2011; Available from: (http://www.krebsgesellschaft.de/download/s3-leitlinie-prostatakarzinom_2012.pdf).
17. AWMF, *S3- Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren*, in *Leitlinienprogramm Onkologie*. 2013.
18. AWMF, *AWMF-Regelwerk Leitlinien: Graduierung der Empfehlungen*. 2014.
19. Banerjee, A., et al., *Preload or coload for spinal anesthesia for elective Cesarean delivery: A meta-analysis*. Canadian Journal of Anesthesia, 2010. **57**(1): p. 24-31.
20. Barbier, C., et al., *Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients*. Intensive Care Medicine, 2004. **30**(9): p. 1740-1746.
21. Base, E.M., et al., *Efficacy and safety of hydroxyethyl starch 6% 130/0.4 in a balanced electrolyte solution (volulyte) during cardiac surgery*. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2011. **25**(3): p. 407-414.
22. Bayer, O., et al., *Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: A prospective sequential comparison*. Critical Care Medicine, 2011. **39**(6): p. 1335-1342.
23. Bayer, O., et al., *Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: A prospective sequential analysis*. Critical Care Medicine, 2012. **40**(9): p. 2543-2551.
24. Bellomo, R., et al., *The effects of saline or albumin resuscitation on acid-base status and serum electrolytes*. Critical Care Medicine, 2006. **34**(12): p. 2891-2897.
25. Benes, J., et al., *Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study*. Critical care (London, England), 2010. **14**(3): p. R118.
26. Benomar, B., et al., *Fluid responsiveness predicted by noninvasive bioimpedance-based passive leg raise test*. Intensive Care Medicine, 2010. **36**(11): p. 1875-1881.
27. Beyer, R., et al., *Use of modified fluid gelatin and hydroxyethyl starch for colloidal volume replacement in major orthopaedic surgery*. British Journal of Anaesthesia, 1997. **78**(1): p. 44-50.
28. Biais, M., et al., *A comparison of stroke volume variation measured by Vigileo/FloTrac system and aortic Doppler echocardiography*. Anesth Analg, 2009. **109**(2): p. 466-9.
29. Biais, M., et al., *Changes in stroke volume induced by passive leg raising in spontaneously breathing patients: comparison between echocardiography and Vigileo/FloTrac device*. Critical care (London, England), 2009. **13**(6): p. R195.
30. Biais, M., et al., *Evaluation of stroke volume variations obtained with the pressure recording analytic method*. Critical Care Medicine, 2012. **40**(4): p. 1186-1191.

31. Bollschweiler, E., *Nationale und klinikinterne Leitlinien: Definition und Problemlage*, in *Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine*, K.W. Lauterbach and M. Schrappe, Editors. 2003, Schattauer: Stuttgart. p. 493-500.
32. Boniatti, M.M., et al., *Is hyperchloremia associated with mortality in critically ill patients? A prospective cohort study*. *J Crit Care*, 2011. **26**(2): p. 175-9.
33. Bose, M., G. Kini, and H.M. Krishna, *Comparison of crystalloid preloading versus crystalloid coloadung to prevent hypotension and bradycardia following spinal anaesthesia*. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 2008. **24**(1): p. 53-56.
34. Boulain, T., et al., *Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients*. *Chest*, 2002. **121**(4): p. 1245-52.
35. Brammar, A., et al., *Perioperative fluid volume optimization following proximal femoral fracture*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. **9**: p. CD003004.
36. Brandstrup, B., et al., *Effects of Intravenous Fluid Restriction on Postoperative Complications: Comparison of Two Perioperative Fluid Regimens - A Randomized Assessor-Blinded Multicenter Trial*. *Annals of Surgery*, 2003. **238**(5): p. 641-648.
37. Brandstrup, B., et al., *Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: Near-maximal stroke volume or zero fluid balance?* *British Journal of Anaesthesia*, 2012. **109**(2): p. 191-199.
38. Brock, H., et al., *Volume replacement after cardiac surgery. A comparison of 'small-volume resuscitation' and two different colloid solutions*. *Anaesthetist*, 1995. **44**(7): p. 486-492.
39. Brun, C., et al., *Prediction of fluid responsiveness in severe preeclamptic patients with oliguria*. *Intensive Care Med*, 2013. **39**(4): p. 593-600.
40. Brunkhorst, F.M., et al., *Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis*. *New England Journal of Medicine*, 2008. **358**(2): p. 125-139.
41. Buggy, D., et al., *Prevention of spinal anesthesia-induced hypotension in the elderly: comparison between preanesthetic administration of crystalloids, colloids, and no prehydration*. *Anesth Analg*, 1997. **84**(1): p. 106-10.
42. Bundesamt, S., *Gesundheit - Tabelle 23111-0001 (Krankenhäuser, Betten, Patienten, Deutschland)*, in *destatis.de*. 2014, Statistisches Bundesamt.
43. Bundgaard-Nielsen, M., et al., *Does Goal-directed Fluid Therapy Affect Postoperative Orthostatic Intolerance?: A Randomized Trial*. *Anesthesiology*, 2013.
44. Bunn, F. and D. Trivedi *Colloid solutions for fluid resuscitation*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD001319.pub5.
45. Burdett, E., et al., *Perioperative buffered versus non-buffered fluid administration for surgery in adults*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **12**: p. CD004089.
46. Campo dell' Orto, M., et al., *Echokardiographie als wegweiser in der Peri-Reanimation - Ein Advanced-Life-Support-konformes Konzept*. *Kardiologe*, 2010. **4**(5): p. 407-424.
47. Cannesson, M., et al., *The ability of stroke volume variations obtained with Vigileo/FloTrac system to monitor fluid responsiveness in mechanically ventilated patients*. *Anesth Analg*, 2009. **108**(2): p. 513-7.
48. Capel Cardoso, M.M.S., et al., *Preload during spinal anesthesia for cesarean section. Comparison between crystalloid and colloid solutions*. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 2004. **54**(6): p. 781-787.
49. Capel Cardoso, M.M.S., et al., *Fluid Preload in Obstetric Patients. How to do it?* *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 2004. **54**(1): p. 13-19.

50. Carl, M., et al., *S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten - Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf (AWMF Register 001/016)*. AWMF, 2011.
51. Carvalho, B., et al., *Hetastarch co-loading is as effective as pre-loading for the prevention of hypotension following spinal anesthesia for cesarean delivery*. Int J Obstet Anesth, 2009. **18**(2): p. 150-5.
52. Casati, A., et al., *Cardiac performance during unilateral lumbar spinal block after crystalloid preload*. Canadian Journal of Anaesthesia, 1997. **44**(6): p. 623-628.
53. Cavallaro, F., et al., *Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: Systematic review and meta-analysis of clinical studies*. Intensive Care Medicine, 2010. **36**(9): p. 1475-1483.
54. Cecconi, M., et al., *Goal-directed haemodynamic therapy during elective total hip arthroplasty under regional anaesthesia*. Critical Care, 2011. **15**(3).
55. Cecconi, M., et al., *Efficacy of functional hemodynamic parameters in predicting fluid responsiveness with pulse power analysis in surgical patients*. Minerva anesthesiologica, 2012. **78**(5): p. 527-533.
56. Challand, C., et al., *Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery*. British Journal of Anaesthesia, 2012. **108**(1): p. 53-62.
57. Charron, C., et al., *The influence of tidal volume on the dynamic variables of fluid responsiveness in critically ill patients*. Anesthesia and Analgesia, 2006. **102**(5): p. 1511-1517.
58. Chaudhary, S., et al., *Pre-operative intravenous fluid therapy with crystalloids or colloids on post-operative nausea and vomiting*. Indian Journal of Medical Research, 2008. **127**(6): p. 577-581.
59. Chiolerio, R., et al., *O₂ consumption by the fick method. Methodologic factors*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(5): p. 1118-22.
60. Chytra, I., et al., *Esophageal Doppler-guided fluid management decreases blood lactate levels in multiple-trauma patients: a randomized controlled trial*. Critical care (London, England), 2007. **11**(1): p. R24.
61. Cohn, S.M., et al., *A prospective randomized pilot study of near-infrared spectroscopy-directed restricted fluid therapy versus standard fluid therapy in patients undergoing elective colorectal surgery*. American Surgeon, 2010. **76**(12): p. 1384-1392.
62. Conway, D.H., et al., *Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery*. Anaesthesia, 2002. **57**(9): p. 845-849.
63. Conway, D.H., O.A. Hussain, and I. Gall, *A comparison of noninvasive bioreactance with oesophageal Doppler estimation of stroke volume during open abdominal surgery: An observational study*. Eur J Anaesthesiol, 2013.
64. Coppejans, H.C., et al., *A comparison of hes 6% 130/0.42 versus hes 6% 130/0.4 before spinal anaesthesia in caesarean section patients: The effects on haemodynamics, haemoglobin, liver tests and thromboelastometry*. Jurnalul Roman de Anestezie Terapie Intensiva/Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care, 2012. **19**(1): p. 21-27.
65. Corl, K., A.M. Napoli, and F. Gardiner, *Bedside sonographic measurement of the inferior vena cava caval index is a poor predictor of fluid responsiveness in emergency department patients*. Emerg Med Australas, 2012. **24**(5): p. 534-9.

66. Dalibon, N., et al., *The clinical relevance of systolic pressure variations in anesthetized nonhypotensive patients*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2003. **17**(2): p. 188-92.
67. Davies, P. and G.W.G. French, *A randomised trial comparing 5 mL/kg and 10 mL/kg of pentastarch as a volume preload before spinal anaesthesia for elective caesarean section*. International Journal of Obstetric Anesthesia, 2006. **15**(4): p. 279-283.
68. De Aguilar-Nascimento, J.E., et al., *Clinical benefits after the implementation of a protocol of restricted perioperative intravenous crystalloid fluids in major abdominal operations*. World Journal of Surgery, 2009. **33**(5): p. 925-930.
69. De Waal, E.E.C., et al., *Dynamic preload indicators fail to predict fluid responsiveness in open-chest conditions*. Critical Care Medicine, 2009. **37**(2): p. 510-515.
70. Deflandre, E., V. Bonhomme, and P. Hans, *Delta down compared with delta pulse pressure as an indicator of volaemia during intracranial surgery*. British Journal of Anaesthesia, 2008. **100**(2): p. 245-250.
71. Dellinger, R.P., et al., *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012*. Crit Care Med, 2013. **41**(2): p. 580-637.
72. DGK, *Infarkt-bedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie (AWMF register 019/013)*. AWMF-online 2010.
73. DGTHG, D., *S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen versorgung herzchirurgischer Patienten - Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf (AWMF Register 001/016)*. AWMF-online.de, 2011.
74. DGU, *S3-Leitlinie Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung (AWMF-Register 012/019)*. AWMF-online.de, 2011.
75. Dipti, A., et al., *Role of inferior vena cava diameter in assessment of volume status: a meta-analysis*. Am J Emerg Med, 2012. **30**(8): p. 1414-1419 e1.
76. Dolecek, M., et al., *Therapeutic influence of 20 % albumin versus 6% hydroxyethylstarch on extravascular lung water in septic patients: A randomized controlled trial*. Hepato-Gastroenterology, 2009. **56**(96): p. 1622-1628.
77. Donati, A., et al., *Fluid challenge in patients submitted to spinal block*. Minerva anesthesiologica, 2007. **73**(4): p. 213-218.
78. Dong, Z.Z., et al., *Passive leg raising as an indicator of fluid responsiveness in patients with severe sepsis*. World Journal of Emergency Medicine, 2012. **3**(3): p. 191-196.
79. Dorrington, K.L., *Skin turgor: do we understand the clinical sign?* Lancet, 1981. **1**(8214): p. 264-6.
80. Du, X.J., et al., *Hydroxyethyl starch resuscitation reduces the risk of intra-abdominal hypertension in severe acute pancreatitis*. Pancreas, 2011. **40**(8): p. 1220-1225.
81. Dubin, A., et al., *Comparison of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 and saline solution for resuscitation of the microcirculation during the early goal-directed therapy of septic patients*. Journal of Critical Care, 2010. **25**(4): p. 659.e1-659.e8.
82. Dureja, G.P. and A.M. Jha, *Comparative evaluation of ringer lactate, low molecular dextran and 3.5% polygeline as spinal preloading fluid*. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology, 2002. **18**(1): p. 53-56.
83. Dyer, R.A., et al., *Crystalloid preload versus rapid crystalloid administration after induction of spinal anaesthesia (coload) for elective caesarean section*. Anaesthesia and Intensive Care, 2004. **32**(3): p. 351-357.

84. Dytkowska, B., et al., *Comparative assessment of 200/0.5 HAES 6% and Gelafundin in the treatment of hypovolaemia in post-coronary bypass patients*. Medical Science Monitor, 1998. **4**(6): p. 1000-1003.
85. Eaton, D., et al., *Axillary sweating in clinical assessment of dehydration in ill elderly patients*. BMJ, 1994. **308**(6939): p. 1271.
86. Ellinger, K., et al., *Optimal preoperative titrated dosage of hypertonic-hyperoncotic solutions in cardiac risk patients*. Shock (Augusta, Ga.), 1995. **3**(3): p. 167-172.
87. EMA. *Hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients*. 2013; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch-containing_solutions/human_referral_prac_000012.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
88. Ernest, D., A.S. Belzberg, and P.M. Dodek, *Distribution of normal saline and 5% albumin infusions in cardiac surgical patients*. Critical Care Medicine, 2001. **29**(12): p. 2299-2302.
89. Europa-Rat, *Developing a Methodology for drawing up Guidelines on Best Medical Practices: Recommendation Rec(2001)13 adopted by the Committee of Ministers of the Council of Europe on 10 October 2001 and explanatory memorandum*. 2001, Strasbourg Cedex: Council of Europe.
90. Ewaldsson, C.A. and R.G. Hahn, *Bolus injection of Ringer's solution and dextran 1 kDa during induction of spinal anesthesia*. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2005. **49**(2): p. 152-159.
91. Fang, Z.X., et al., *Effects of resuscitation with crystalloid fluids on cardiac function in patients with severe sepsis*. BMC infectious diseases, 2008. **8**: p. 50.
92. Feissel, M., et al., *The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy*. Intensive Care Medicine, 2004. **30**(9): p. 1834-1837.
93. Feissel, M., et al., *Pre-ejection period variations predict the fluid responsiveness of septic ventilated patients*. Critical Care Medicine, 2005. **33**(11): p. E2534-1-E2534-7.
94. Feissel, M., et al., *Plethysmographic dynamic indices predict fluid responsiveness in septic ventilated patients*. Intensive Care Medicine, 2007. **33**(6): p. 993-999.
95. Feissel, M., et al., *Plethysmographic variation index predicts fluid responsiveness in ventilated patients in the early phase of septic shock in the emergency department: A pilot study*. Journal of Critical Care, 2013.
96. Feldheiser, A., et al., *Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm*. British Journal of Anaesthesia, 2013. **110**(2): p. 231-240.
97. Fellahi, J.L., et al., *A comparison of endotracheal bioimpedance cardiography and transpulmonary thermodilution in cardiac surgery patients*. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2012. **26**(2): p. 217-222.
98. Field, M.J. and L. K.N., eds. *Committee to advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines, Directions of a New Program*. 1990, National Academy Press: Washington, DC.
99. Finfer, S., et al., *A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit*. N Engl J Med, 2004. **350**(22): p. 2247-56.
100. Forget, P., F. Lois, and M. De Kock, *Goal-directed fluid management based on the pulse oximeter-derived pleth variability index reduces lactate levels and improves fluid management*. Anesthesia and Analgesia, 2010. **111**(4): p. 910-914.

101. Forget, P., et al., *The concept of titration can be transposed to fluid management. but does it change the volumes? Randomised trial on pleth variability index during fast-track colonic surgery.* Current Clinical Pharmacology, 2013. **8**(2): p. 110-114.
102. Freitas, F.G., et al., *Predictive value of pulse pressure variation for fluid responsiveness in septic patients using lung-protective ventilation strategies.* Br J Anaesth, 2013. **110**(3): p. 402-8.
103. French, G.W.G., et al., *Comparison of pentastarch and Hartmann's solution for volume preloading in spinal anaesthesia for elective Caesarean section.* British Journal of Anaesthesia, 1999. **83**(3): p. 475-477.
104. Friedman, G., et al., *Central venous-arterial carbon dioxide difference: An additional marker of perfusion in shock?* Intensive Care Medicine, 2009. **35**: p. S80.
105. Fu, Q., W. Mi, and H. Zhang, *Stroke volume variation and pleth variability index to predict fluid responsiveness during resection of primary retroperitoneal tumors in Hans Chinese.* BioScience Trends, 2012. **6**(1): p. 38-43.
106. Futier, E., et al., *Conservative vs restrictive individualized goal-directed fluid replacement strategy in major abdominal surgery: A prospective randomized trial.* Archives of Surgery, 2010. **145**(12): p. 1193-1200.
107. Gan, T.J., et al., *Hextend, a physiologically balanced plasma expander for large volume use in major surgery: a randomized phase III clinical trial. Hextend Study Group.* Anesthesia and Analgesia, 1999. **88**(5): p. 992-998.
108. Gan, T.J., et al., *Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery.* Anesthesiology, 2002. **97**(4): p. 820-826.
109. Gandhi, S.D., et al., *Volume replacement therapy during major orthopedic surgery using Voluven(registered trademark) (Hydroxyethyl starch 130/0.4) or hetastarch.* Anesthesiology, 2007. **106**(6): p. 1120-1127.
110. Gattas, D.J., et al., *Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4) in acutely ill patients: An updated systematic review and meta-analysis.* Anesthesia and Analgesia, 2012. **114**(1): p. 159-169.
111. Gattas, D.J., et al., *Fluid resuscitation with 6 % hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: Systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy.* Intensive Care Medicine, 2013. **39**(4): p. 558-568.
112. Ghafari, M.H., et al., *Hypertonic saline 5% vs. lactated ringer for resuscitating patients in hemorrhagic shock.* Middle East Journal of Anesthesiology, 2008. **19**(6): p. 1337-1347.
113. Godet, G., et al., *Safety of HES 130/0.4 (Voluven(registered trademark)) in patients with preoperative renal dysfunction undergoing abdominal aortic surgery: A prospective, randomized, controlled, parallel-group multicentre trial.* European Journal of Anaesthesiology, 2008. **25**(12): p. 986-994.
114. Goertz, A.W., et al., *Effect of 7.2% hypertonic saline/6% hetastarch on left ventricular contractility in anesthetized humans.* Anesthesiology, 1995. **82**(6): p. 1389-1395.
115. Gondos, T., et al., *Short-term effectiveness of different volume replacement therapies in postoperative hypovolaemic patients.* European Journal of Anaesthesiology, 2010. **27**(9): p. 794-800.
116. Grocott, M.P., et al., *Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes following surgery.* Cochrane database of systematic reviews (Online), 2012. **11**: p. CD004082.
117. Gross, C.R., et al., *Clinical indicators of dehydration severity in elderly patients.* J Emerg Med, 1992. **10**(3): p. 267-74.

118. Group, O.L.o.E. *The Oxford Levels of Evidence*. 2011; Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
119. Guidet, B., et al., *Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 versus 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study*. *Critical Care*, 2012: p. R94.
120. Guinot, P.G., et al., *Ability of stroke volume variation measured by oesophageal Doppler monitoring to predict fluid responsiveness during surgery*. *British Journal of Anaesthesia*, 2013. **110**(1): p. 28-33.
121. Gunusen, I., et al., *Effects of fluid preload (crystalloid or colloid) compared with crystalloid co-load plus ephedrine infusion on hypotension and neonatal outcome during spinal anaesthesia for caesarean delivery*. *Anaesthesia and Intensive Care*, 2010. **38**(4): p. 647-653.
122. Haase, N., et al., *Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis*. *BMJ*, 2013. **346**: p. f839.
123. Haentjens, L.L., et al., *Does infusion of colloid influence the occurrence of postoperative nausea and vomiting after elective surgery in women?* *Anesthesia and Analgesia*, 2009. **108**(6): p. 1788-1793.
124. Hasan, A.B., et al., *Comparison of three fluid regimens for preloading in elective caesarean section under spinal anaesthesia*. *Mymensingh medical journal : MMJ*, 2012. **21**(3): p. 533-540.
125. Heerdt, P.M., et al., *Comparison of cardiac output measured by intrapulmonary artery Doppler, thermodilution, and electromagnetometry*. *Ann Thorac Surg*, 1992. **54**(5): p. 959-66.
126. Himpe, D., *Colloids versus crystalloids as priming solutions for cardiopulmonary bypass: A meta-analysis of prospective, randomised clinical trials*. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 2003. **54**(3): p. 207-215.
127. Hofer, C.K., et al., *Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting*. *Chest*, 2005. **128**(2): p. 848-854.
128. Huang, C.C., et al., *Prediction of fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome patients ventilated with low tidal volume and high positive end-expiratory pressure*. *Critical Care Medicine*, 2008. **36**(10): p. 2810-2816.
129. Inal, M.T., et al., *Effects of polygeline and hydroxyethyl starch solutions on liver functions assessed with LIMON in hypovolemic patients*. *Journal of Critical Care*, 2010. **25**(2): p. 361.e1-361.e5.
130. Jabalameli, M., et al., *A randomized comparative trial of combinational methods for preventing post-spinal hypotension at elective cesarean delivery*. *Journal of Research in Medical Sciences*, 2011. **16**(9): p. 1129-1138.
131. James, M.F.M., et al., *Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: The FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma)*. *British Journal of Anaesthesia*, 2011. **107**(5): p. 693-702.
132. Jarvela, K. and S. Kaukinen, *Hypertonic saline (7.5%) after coronary artery bypass grafting*. *Eur J Anaesthesiol*, 2001. **18**(2): p. 100-7.
133. Jarvela, K., et al., *Effects of hypertonic saline (7.5%) on extracellular fluid volumes compared with normal saline (0.9%) and 6% hydroxyethyl starch after aortocoronary bypass graft surgery*. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2001. **15**(2): p. 210-215.

134. Jarvela, K. and S. Kaukinen, *Hypertonic saline (7.5%) decreases perioperative weight gain following cardiac surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2002. **16**(1): p. 43-6.
135. Jhanji, S., et al., *Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomised controlled trial*. Critical care (London, England), 2010. **14**(4): p. R151.
136. Jones, A.E., et al., *Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial*. JAMA - Journal of the American Medical Association, 2010. **303**(8): p. 739-746.
137. Kabon, B., et al., *Supplemental intravenous crystalloid administration does not reduce the risk of surgical wound infection*. Anesthesia and Analgesia, 2005. **101**(5): p. 1546-1553.
138. Kamenik, M. and V. Paver-Erzen, *The effects of lactated Ringer's solution infusion on cardiac output changes after spinal anesthesia*. Anesthesia and Analgesia, 2001. **92**(3): p. 710-714.
139. Karinen, J., et al., *Effect of crystalloid and colloid preloading on uteroplacental and maternal haemodynamic state during spinal anaesthesia for Caesarean section*. British Journal of Anaesthesia, 1995. **75**(5): p. 531-535.
140. Kato, S. and F. Goto, *Hypertonic saline for intraoperative fluid therapy in transurethral resection of the prostate*. Journal of Anesthesia, 1996. **10**(3): p. 170-175.
141. Kaya, S., et al., *Combined use of low-dose bupivacaine, colloid preload and wrapping of the legs for preventing hypotension in spinal anaesthesia for caesarean section*. Journal of International Medical Research, 2007. **35**(5): p. 615-625.
142. Khwannimit, B. and R. Bhurayanontachai, *Prediction of fluid responsiveness in septic shock patients: Comparing stroke volume variation by FloTrac/Vigileo and automated pulse pressure variation*. European Journal of Anaesthesiology, 2012. **29**(2): p. 64-69.
143. Kinsella, S.M., et al., *Randomized study of intravenous fluid preload before epidural analgesia during labour*. British Journal of Anaesthesia, 2000. **85**(2): p. 311-313.
144. Klein, T.F., et al., *The effect of a pre-operative infusion of Ringer's solution on splanchnic perfusion in patients undergoing coronary artery bypass grafting*. Anaesthesia, 2002. **57**(8): p. 756-760.
145. Ko, J.S., et al., *A randomized trial of crystalloid versus colloid solution for prevention of hypotension during spinal or low-dose combined spinal-epidural anesthesia for elective cesarean delivery*. International Journal of Obstetric Anesthesia, 2007. **16**(1): p. 8-12.
146. Kolsen-Petersen, J.A., et al., *Infusion of hypertonic saline (7.5% NaCl) causes minor immunological changes in normovolaemic women*. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2004. **48**(2): p. 224-233.
147. Kubli, M., et al., *A randomised controlled trial of fluid pre-loading before low dose epidural analgesia for labour*. International Journal of Obstetric Anesthesia, 2003. **12**(4): p. 256-260.
148. Kuitunen, A., et al., *A comparison of the haemodynamic effects of 4% succinylated gelatin, 6% hydroxyethyl starch (200/0.5) and 4% human albumin after cardiac surgery*. Scandinavian Journal of Surgery, 2007. **96**(1): p. 72-78.
149. Kulla, M., R. Weidhase, and L. Lampl, *Hydroxyethyl starch 6% 130/0.42 in acetate-buffered Ringer's solution as a part of a balanced-volume resuscitation in abdominal surgery*. Anasthesiologie und Intensivmedizin, 2008. **49**(1): p. 7-18.

150. Kumar, A., et al., *Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects*. Crit Care Med, 2004. **32**(3): p. 691-9.
151. Kumar, M., N. Saxena, and A.K. Saxena, *The effect of a colloid or crystalloid preload on hypotension caused by induction of anaesthesia with propofol and fentanyl*. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology, 2008. **24**(4): p. 409-412.
152. Lakhal, K., et al., *Brachial cuff measurements of blood pressure during passive leg raising for fluid responsiveness prediction*. Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation, 2012. **31**(5): p. e67-e72.
153. Lansdorp, B., et al., *Dynamic indices do not predict volume responsiveness in routine clinical practice*. Br J Anaesth, 2012. **108**(3): p. 395-401.
154. Lanspa, M.J., et al., *Central venous pressure and shock index predict lack of hemodynamic response to volume expansion in septic shock: a prospective, observational study*. J Crit Care, 2012. **27**(6): p. 609-15.
155. Laxenaire, M.C., C. Charpentier, and L. Feldman, *[Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study]*. Ann Fr Anesth Reanim, 1994. **13**(3): p. 301-10.
156. Lee, J.H., et al., *Pulse pressure variation as a predictor of fluid responsiveness during one-lung ventilation for lung surgery using thoracotomy: Randomised controlled study*. European Journal of Anaesthesiology, 2011. **28**(1): p. 39-44.
157. Lee, J.H., et al., *Pulse-pressure variation predicts fluid responsiveness during heart displacement for off-pump coronary artery bypass surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2011. **25**(6): p. 1056-62.
158. Lee, J.Y., et al., *Comparative study of pressure- and volume-controlled ventilation on stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing major abdominal surgery*. Journal of Critical Care, 2012. **27**(5): p. 531.e9-531.e14.
159. Leitch, A., G. Craig, and P. Sadler, *Human albumin solution resuscitation in severe sepsis and septic shock 1A02, 2C04, 3C00*. Journal of the Intensive Care Society, 2013. **14**(1): p. 45-52.
160. Lindroos, A.C., et al., *Stroke volume-directed administration of hydroxyethyl starch or Ringer's acetate in sitting position during craniotomy*. Acta Anaesthesiol Scand, 2013. **57**(6): p. 729-36.
161. Lobo, S.M., et al., *Restrictive strategy of intraoperative fluid maintenance during optimization of oxygen delivery decreases major complications after high-risk surgery*. Critical care (London, England), 2011. **15**(5): p. R226.
162. Lopes, M.R., et al., *Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial*. Critical care (London, England), 2007. **11**(5): p. R100.
163. Loupec, T., et al., *Pleth variability index predicts fluid responsiveness in critically ill patients*. Crit Care Med, 2011. **39**(2): p. 294-9.
164. Madi-Jebara, S., et al., *Prevention of hypotension after spinal anesthesia for cesarean section 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven(registered trademark)) versus lactated Ringer's solution*. Journal Medical Libanais, 2008. **56**(4): p. 203-207.
165. Maizel, J., et al., *Diagnosis of central hypovolemia by using passive leg raising*. Intensive Care Medicine, 2007. **33**(7): p. 1133-1138.
166. Mandeville, J.C. and C.L. Colebourn, *Can transthoracic echocardiography be used to predict fluid responsiveness in the critically ill patient? A systematic review*. Crit Care Res Pract, 2012. **2012**: p. 513480.

167. Marhofer, P., et al., *Cardiovascular effects of 6% hetastarch and lactated Ringer's solution during spinal anesthesia*. Regional Anesthesia and Pain Medicine, 1999. **24**(5): p. 399-404.
168. Marik, P.E., M. Baram, and B. Vahid, *Does central venous pressure predict fluid responsiveness?* Chest, 2008. **134**(1): p. 172-178.
169. Marik, P.E. and R. Cavallazzi, *Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense*. Crit Care Med, 2013. **41**(7): p. 1774-81.
170. Martin, C., et al., *Effect of waxy maize-derived hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function in surgical patients*. Anesthesiology, 2013. **118**(2): p. 387-394.
171. McAlister, V., et al., *Hypertonic saline for peri-operative fluid management*. Cochrane database of systematic reviews (Online), 2010(1): p. CD005576.
172. McArdle, G.T., et al., *Preliminary results of a prospective randomized trial of restrictive versus standard fluid regime in elective open abdominal aortic aneurysm repair*. Annals of Surgery, 2009. **250**(1): p. 28-34.
173. McCluskey, S.A., et al., *Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study*. Anesth Analg, 2013. **117**(2): p. 412-21.
174. McGee, S., W.B. Abernethy, and D.L. Simel, *Is this patient hypovolemic?* Journal of the American Medical Association, 1999. **281**(11): p. 1022-1029.
175. Mehta, Y., et al., *Comparison of new HES (130/0.4) and HES (200/0.5) in OPCAB surgery*. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology, 2007. **23**(3): p. 273-278.
176. Michard, F., et al., *Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2000. **162**(1): p. 134-138.
177. Molnar, Z., et al., *Fluid resuscitation with colloids of different molecular weight in septic shock*. Intensive Care Medicine, 2004. **30**(7): p. 1356-1360.
178. Monge Garcia, M.I., A. Gil Cano, and J.C. Diaz Monrove, *Brachial artery peak velocity variation to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients*. Critical care (London, England), 2009. **13**(5): p. R142.
179. Monge Garcia, M.I., A. Gil Cano, and J.C. Diaz Monrove, *Arterial pressure changes during the Valsalva maneuver to predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients*. Intensive Care Medicine, 2009. **35**(1): p. 77-84.
180. Monnet, X., et al., *End-tidal carbon dioxide is better than arterial pressure for predicting volume responsiveness by the passive leg raising test*. Intensive Care Medicine, 2013. **39**(1): p. 93-100.
181. Monnet, X., et al., *Pleth variability index is a weak predictor of fluid responsiveness in patients receiving norepinephrine*. Br J Anaesth, 2013. **110**(2): p. 207-13.
182. Monnet, X., et al., *Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders*. Critical Care Medicine, 2013. **41**(6): p. 1412-1420.
183. Morgan, P.J., S.H. Halpern, and J. Tarshis, *The effects of an increase of central blood volume before spinal anesthesia for cesarean delivery: A qualitative systematic review*. Anesthesia and Analgesia, 2001. **92**(4): p. 997-1005.
184. Mukhtar, A., et al., *The safety of modern hydroxyethyl starch in living donor liver transplantation: a comparison with human albumin*. Anesth Analg, 2009. **109**(3): p. 924-30.

185. Myburgh, J., et al., *Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury*. N Engl J Med, 2007. **357**(9): p. 874-84.
186. Myburgh, J.A., et al., *Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care*. New England Journal of Medicine, 2012. **367**(20): p. 1901-1911.
187. Natalini, G., et al., *Arterial versus plethysmographic dynamic indices to test responsiveness for testing fluid administration in hypotensive patients: A clinical trial*. Anesthesia and Analgesia, 2006. **103**(6): p. 1478-1484.
188. Navickis, R.J., G.R. Haynes, and M.M. Wilkes, *Effect of hydroxyethyl starch on bleeding after cardiopulmonary bypass: A meta-analysis of randomized trials*. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2012. **144**(1): p. 223-230.e5.
189. Ngan Kee, W.D., et al., *Randomized controlled study of colloid preload before spinal anaesthesia for Caesarean section*. British Journal of Anaesthesia, 2001. **87**(5): p. 772-774.
190. NICE, N.I.f.H.a.C.E. *Process and methods guides - The guidelines manual Appendices B-I*. 2012; Available from: <http://publications.nice.org.uk/the-guidelines-manual-appendices-bi-pmg6b#close>.
191. Niemi, T., et al., *Haemodynamics and acid-base equilibrium after cardiac surgery: Comparison of rapidly degradable hydroxyethyl starch solutions and albumin*. Scandinavian Journal of Surgery, 2008. **97**(3): p. 259-265.
192. Nishikawa, K., et al., *Comparison of effects of rapid colloid loading before and after spinal anesthesia on maternal hemodynamics and neonatal outcomes in cesarean section*. Journal of Clinical Monitoring and Computing, 2007. **21**(2): p. 125-129.
193. Nordstrom, J., et al., *Stroke volume optimization in elective bowel surgery: a comparison between pulse power wave analysis (LiDCORapid) and oesophageal Doppler (CardioQ)*. Br J Anaesth, 2013. **110**(3): p. 374-80.
194. Oliveira-Costa, C.D., et al., *Pulse pressure variation and prediction of fluid responsiveness in patients ventilated with low tidal volumes*. Clinics (Sao Paulo), 2012. **67**(7): p. 773-8.
195. Osman, D., et al., *Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge*. Critical Care Medicine, 2007. **35**(1): p. 64-68.
196. Ouerghi, S., et al., *Combined use of crystalloid preload and low dose spinal anesthesia for preventing hypotension in spinal anesthesia for cesarean delivery: a randomized controlled trial*. Middle East Journal of Anesthesiology, 2010. **20**(5): p. 667-672.
197. Park, G.E., et al., *The effects of varying volumes of crystalloid administration before cesarean delivery on maternal hemodynamics and colloid osmotic pressure*. Anesthesia and Analgesia, 1996. **83**(2): p. 299-303.
198. Patel, A., U. Waheed, and S.J. Brett, *Randomised trials of 6% tetrastarch (hydroxyethyl starch 130/0.4 or 0.42) for severe sepsis reporting mortality: systematic review and meta-analysis*. Intensive Care Med, 2013. **39**(5): p. 811-22.
199. Peng, X., et al., *Effects of colloid preload on placenta stereology and cord blood S100beta protein during cesarean section under spinal anesthesia*. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2013. **33**(2): p. 161-5.
200. Perel, P. and I. Roberts *Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub4.

201. Perner, A. and T. Faber, *Stroke volume variation does not predict fluid responsiveness in patients with septic shock on pressure support ventilation*. Acta Anaesthesiol Scand, 2006. **50**(9): p. 1068-73.
202. Perner, A., et al., *Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis*. N Engl J Med, 2012. **367**(2): p. 124-34.
203. Phan, T.D., et al., *Improving perioperative outcomes: fluid optimization with the esophageal Doppler monitor, a metaanalysis and review*. J Am Coll Surg, 2008. **207**(6): p. 935-41.
204. Phillips, B.R., et al., *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009)*. 2009.
205. Pierrakos, C., et al., *Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac index during fluid challenge in patients with septic shock?* Intensive Care Medicine, 2012. **38**(3): p. 422-428.
206. Potter, B.J., et al., *Cardiac output responses in a flow-driven protocol of resuscitation following cardiac surgery*. Journal of Critical Care, 2013. **28**(3): p. 265-269.
207. Pouta, A.M., et al., *Effect of intravenous fluid preload on vasoactive peptide secretion during Caesarean section under spinal anaesthesia*. Anaesthesia, 1996. **51**(2): p. 128-132.
208. Pratap, M., B. Chhabra, and D. Nakra, *Prevention of spinal anaesthesia induced hypotension in elderly: Preloading versus no preloading*. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology, 2006. **22**(1): p. 53-58.
209. Preau, S., et al., *Passive leg raising is predictive of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with severe sepsis or acute pancreatitis*. Critical Care Medicine, 2010. **38**(3): p. 819-825.
210. Price, J.D., J.W. Sear, and R.M. Venn, *Perioperative fluid volume optimization following proximal femoral fracture*. Cochrane database of systematic reviews (Online), 2004(1): p. CD003004.
211. Prowle, J.R., et al., *Clinical review: Volume of fluid resuscitation and the incidence of acute kidney injury - a systematic review*. Crit Care, 2012. **16**(4): p. 230.
212. Rabadi, D., *Effect of Normal Saline administration on circulation stability during general anesthesia induction with propofol in gynecological procedures - Randomised-controlled study*. Revista Brasileira de Anestesiologia, 2013. **63**(3): p. 258-261.
213. Ragaller, M., et al., *Hemodynamic effects of hypertonic hydroxyethyl starch 6% solution and isotonic hydroxyethyl starch 6% solution after declamping during abdominal aortic aneurysm repair*. Shock (Augusta, Ga.), 2000. **13**(5): p. 367-373.
214. Raue, W., et al., *Influence of pre-operative fluid infusion on volume status during oesophageal resection - A prospective trial*. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2008. **52**(9): p. 1218-1225.
215. Raue, W., et al., *Comparison of electrical velocimetry and transthoracic thermodilution technique for cardiac output assessment in critically ill patients*. Eur J Anaesthesiol, 2009. **26**(12): p. 1067-71.
216. Reinhart, K., et al., *Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI))*. Ger Med Sci, 2010. **8**: p. Doc14.

217. Riley, E.T., et al., *Prevention of hypotension after spinal anesthesia for cesarean section: Six percent hetastarch versus lactated Ringer's solution*. Anesthesia and Analgesia, 1995. **81**(4): p. 838-842.
218. Rivers, E., et al., *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(19): p. 1368-1377.
219. Roberts, I., *Human albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomised controlled trials*. British Medical Journal, 1998. **317**(7153): p. 235-240.
220. Roquilly, A., et al., *Balanced versus chloride-rich solutions for fluid resuscitation in brain-injured patients: a randomised double-blind pilot study*. Crit Care, 2013. **17**(2): p. R77.
221. SAFE-study-Investigators, *Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis*. Intensive Care Medicine, 2011. **37**(1): p. 86-96.
222. Salinas, F.V., et al., *Concurrent expansion of plasma volume and left ventricular end-diastolic volume in patients after rapid infusion of 5% albumin and lactated Ringer's solution*. Journal of Clinical Anesthesia, 2006. **18**(7): p. 510-514.
223. Sanders, G., et al., *Randomized clinical trial of intravenous fluid replacement during bowel preparation for surgery*. British Journal of Surgery, 2001. **88**(10): p. 1363-1365.
224. Sandroni, C., et al. *Accuracy of plethysmographic indices as predictors of fluid responsiveness in mechanically ventilated adults: a systematic review and meta-analysis (Provisional abstract)*. Database of Abstracts of Reviews of Effects, 2012. 1429-1437.
225. Saugel, B., et al., *Physical examination, central venous pressure, and chest radiography for the prediction of transpulmonary thermodilution-derived hemodynamic parameters in critically ill patients: A prospective trial*. Journal of Critical Care, 2011. **26**(4): p. 402-410.
226. Saugel, B., et al., *Prediction of fluid responsiveness in patients admitted to the medical intensive care unit*. J Crit Care, 2013. **28**(4): p. 537 e1-9.
227. Saw, M.M., B. Chandler, and K.M. Ho *Benefits and risks of using gelatin solution as a plasma expander for perioperative and critically ill patients: a meta-analysis (Provisional abstract)*. Anaesthesia and Intensive Care, 2012. 17-32.
228. Saxena, N., S. Chauhan, and G.S. Ramesh, *A comparison of Hetastarch, albumin and Ringer lactate for volume replacement in coronary artery bypass surgery*. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology, 1997. **13**(2): p. 117-120.
229. Scheeren, T.W.L., et al., *Goal-directed intraoperative fluid therapy guided by stroke volume and its variation in high-risk surgical patients: A prospective randomized multicentre study*. Journal of Clinical Monitoring and Computing, 2013. **27**(3): p. 225-233.
230. Scheingraber, S., et al., *Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery*. Anesthesiology, 1999. **90**(5): p. 1265-70.
231. Schock, D.A., *Zur Diagnostik und Therapie der Schockformen - Teil 1*. Anästhesiologie und Intensivmedizin, 2005. **46**: p. 63-69.
232. Schortgen, F., et al., *Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study*. Lancet, 2001. **357**(9260): p. 911-6.
233. Senagore, A.J., et al., *Fluid management for laparoscopic colectomy: A prospective, randomized assessment of goal-directed administration of balanced salt solution or hetastarch coupled with an enhanced recovery program*. Diseases of the Colon and Rectum, 2009. **52**(12): p. 1935-1940.

234. Shannon, M.T. and S. Ramanathan, *An intravenous fluid bolus is not necessary before administration of intrathecal fentanyl for labor analgesia*. Journal of Clinical Anesthesia, 1998. **10**(6): p. 452-456.
235. Shao, L., et al., *Comparison of 7.2% hypertonic saline - 6% hydroxyethyl starch solution and 6% hydroxyethyl starch solution after the induction of anesthesia in patients undergoing elective neurosurgical procedures*. Clinics (Sao Paulo), 2013. **68**(3): p. 323-8.
236. Shao, Y.S., et al., *Effects of 7.5% hypertonic saline on fluid balance after radical surgery for gastrointestinal carcinoma*. World J Gastroenterol, 2005. **11**(11): p. 1577-81.
237. Sharma, S.K., N.M. Gajraj, and J.E. Sidawi, *Prevention of hypotension during spinal anesthesia: A comparison of intravascular administration of hetastarch versus lactated Ringer's solution*. Anesthesia and Analgesia, 1997. **84**(1): p. 111-114.
238. Shaw, A.D., et al., *Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to plasma-lyte*. Annals of Surgery, 2012. **255**(5): p. 821-829.
239. Shin, Y.H., et al., *Utility of uncalibrated femoral stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness during the anhepatic phase of liver transplantation*. Liver Transplantation, 2011. **17**(1): p. 53-59.
240. Shroff, P.P., et al., *Randomized, comparative study between polygeline and hydroxyethyl starch (130/0.4) as volume preload before spinal anaesthesia*. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology, 2007. **23**(3): p. 269-272.
241. Siddik-Sayyid, S.M., et al., *A randomized trial comparing colloid preload to coload during spinal anesthesia for elective cesarean delivery*. Anesthesia and Analgesia, 2009. **109**(4): p. 1219-1224.
242. Siddik, S.M., et al., *Hydroxyethylstarch 10% is superior to Ringer's solution for preloading before spinal anesthesia for Cesarean section*. Can J Anaesth, 2000. **47**(7): p. 616-21.
243. Singh, J., et al., *Effect of preloading on hemodynamic of the patient undergoing surgery under spinal anaesthesia*. Kathmandu University medical journal (KUMJ), 2010. **8**(30): p. 216-221.
244. Singh, U. and U. Saha, *Prevention of hypotension following spinal anaesthesia for caesarean section-comparison of volume preloading with ringer lactate & 6% hydroxyethyl starch (HES 130/0.4)*. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology, 2009. **25**(1): p. 54-58.
245. Sirvinskas, E., et al., *Hypertonic hydroxyethyl starch solution for hypovolaemia correction following heart surgery*. Perfusion, 2007. **22**(2): p. 121-127.
246. Sneyd, R.J., B.C. Dean, and C. Dwyer, *Safety and Tolerability of Volplex(registered trademark) in Elective Surgery*. Clinical Drug Investigation, 2004. **24**(2): p. 73-79.
247. Soares, R.R., et al., *Intraoperative volume replacement: Crystalloids versus colloids in surgical myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass*. Revista Brasileira de Anestesiologia, 2009. **59**(4): p. 439-451.
248. Soubrier, S., et al., *Can dynamic indicators help the prediction of fluid responsiveness in spontaneously breathing critically ill patients?* Intensive Care Medicine, 2007. **33**(7): p. 1117-1124.
249. Suehiro, K. and R. Okutani, *Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing one-lung ventilation*. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2010. **24**(5): p. 772-775.

250. Suehiro, K. and R. Okutani, *Influence of tidal volume for stroke volume variation to predict fluid responsiveness in patients undergoing one-lung ventilation*. J Anesth, 2011. **25**(5): p. 777-80.
251. Szakmany, T., et al., *Effects of volumetric vs. pressure-guided fluid therapy on postoperative inflammatory response: A prospective, randomized clinical trial*. Intensive Care Medicine, 2005. **31**(5): p. 656-663.
252. Tamilselvan, P., et al., *The effects of crystalloid and colloid preload on cardiac output in the parturient undergoing planned cesarean delivery under spinal anesthesia: A randomized trial*. Anesthesia and Analgesia, 2009. **109**(6): p. 1916-1921.
253. Teoh, W.H.L. and A.T.H. Sia, *Colloid preload versus coload for spinal anesthesia for cesarean delivery: The effects on maternal cardiac output*. Anesthesia and Analgesia, 2009. **108**(5): p. 1592-1598.
254. Tercanli, S., et al., *Influence of volume preloading on uteroplacental and fetal circulation during spinal anaesthesia for caesarean section in uncomplicated singleton pregnancies*. Fetal Diagnosis and Therapy, 2002. **17**(3): p. 142-146.
255. Trof, R.J., et al., *Cardiac filling volumes versus pressures for predicting fluid responsiveness after cardiovascular surgery: the role of systolic cardiac function*. Critical care (London, England), 2011. **15**(1): p. R73.
256. Turker, G., et al., *The effects of colloid pre-loading on thromboelastography prior to caesarean delivery: Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus succinylated gelatine*. Journal of International Medical Research, 2011. **39**(1): p. 143-149.
257. Ueyama, H., et al., *Effects of crystalloid and colloid preload on blood volume in the parturient undergoing spinal anesthesia for elective cesarean section*. Anesthesiology, 1999. **91**(6): p. 1571-1576.
258. Vallee, F., et al., *Stroke output variations calculated by esophageal Doppler is a reliable predictor of fluid response*. Intensive Care Med, 2005. **31**(10): p. 1388-93.
259. Vallee, F., et al., *Pulse pressure variations adjusted by alveolar driving pressure to assess fluid responsiveness*. Intensive Care Med, 2009. **35**(6): p. 1004-10.
260. van Haren, F.M., et al., *The effects of hypertonic fluid administration on the gene expression of inflammatory mediators in circulating leucocytes in patients with septic shock: a preliminary study*. Ann Intensive Care, 2011. **1**(1): p. 44.
261. Varadhan, K.K. and D.N. Lobo, *A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: Getting the balance right*. Proceedings of the Nutrition Society, 2010. **69**(4): p. 488-498.
262. Verheij, J., et al., *Cardiac response is greater for colloid than saline fluid loading after cardiac or vascular surgery*. Intensive Care Medicine, 2006. **32**(7): p. 1030-1038.
263. Verheij, J., et al., *Effect of fluid loading with saline or colloids on pulmonary permeability, oedema and lung injury score after cardiac and major vascular surgery*. British Journal of Anaesthesia, 2006. **96**(1): p. 21-30.
264. Vistisen, S.T., J.J. Struijk, and A. Larsson, *Automated pre-ejection period variation indexed to tidal volume predicts fluid responsiveness after cardiac surgery*. Acta Anaesthesiol Scand, 2009. **53**(4): p. 534-42.
265. Wakeling, H.G., et al., *Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery*. British Journal of Anaesthesia, 2005. **95**(5): p. 634-642.
266. Walsh, S.R., et al., *Doppler-guided intra-operative fluid management during major abdominal surgery: Systematic review and meta-analysis*. International Journal of Clinical Practice, 2008. **62**(3): p. 466-470.

267. Wang, B.W., et al., *Intravenous pretreatment of hypertonic saline can prevent systemic hypotension induced by spinal anesthesia*. Acta anaesthesiologica Sinica, 1997. **35**(2): p. 85-90.
268. Wang, S.S., et al., *Clinical use of pentastarch in cardiac surgery without homologous blood transfusion*. Journal of the Formosan Medical Association, 1995. **94**(4): p. 153-158.
269. Westphal, G.A., et al., *Variation in amplitude of central venous pressure curve induced by respiration is a useful tool to reveal fluid responsiveness in postcardiac surgery patients*. Shock, 2006. **26**(2): p. 140-145.
270. Wetterslev, M., et al., *Predicting fluid responsiveness with transthoracic echocardiography is not yet evidence based*. Acta Anaesthesiol Scand, 2013. **57**(6): p. 692-7.
271. Weyland, A. and F. Grune, *[Cardiac preload and central venous pressure]*. Anaesthesist, 2009. **58**(5): p. 506-12.
272. Wiedermann, C.J., et al., *Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: A meta-analysis of randomized trials*. Critical Care, 2010. **14**(5).
273. Wilkes, N.J., et al., *The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients*. Anesthesia and Analgesia, 2001. **93**(4): p. 811-816.
274. Williamson, W., et al., *Effect of timing of fluid bolus on reduction of spinal-induced hypotension in patients undergoing elective cesarean delivery*. AANA Journal, 2009. **77**(2): p. 130-136.
275. Wu, J.J.K., et al., *Hemodynamic response of modified fluid gelatin compared with lactated ringer's solution for volume expansion in emergency resuscitation of hypovolemic shock patients: Preliminary report of a prospective, randomized trial*. World Journal of Surgery, 2001. **25**(5): p. 598-602.
276. Wyffels, P.A.H., et al., *Ventilation-induced plethysmographic variations predict fluid responsiveness in ventilated postoperative cardiac surgery patients*. Anesthesia and Analgesia, 2007. **105**(2): p. 448-452.
277. Xie, R., L. Wang, and H. Bao, *Crystalloid and colloid preload for maintaining cardiac output in elderly patients undergoing total hip replacement under spinal anesthesia*. Journal of Biomedical Research, 2011. **25**(3): p. 185-190.
278. Yang, S.Y., et al., *Validation of pulse pressure variation and corrected flow time as predictors of fluid responsiveness in patients in the prone position*. British Journal of Anaesthesia, 2013. **110**(5): p. 713-720.
279. Yazigi, A., et al., *Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery*. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2012. **26**(3): p. 387-390.
280. Yin, J.Y. and K.M. Ho, *Use of plethysmographic variability index derived from the Massimo(registered trademark) pulse oximeter to predict fluid or preload responsiveness: A systematic review and meta-analysis*. Anaesthesia, 2012. **67**(7): p. 777-783.
281. Young, J.B., et al., *Saline versus plasma-lyte a in initial resuscitation of trauma patients: A randomized trial*. Annals of Surgery, 2013.
282. Yousefshahi, F., et al., *Effect of hypertonic saline infusion versus normal saline on serum NGAL and cystatin C levels in patients undergoing coronary artery bypass graft*. Journal of Tehran University Heart Center, 2013. **8**(1): p. 21-27.

283. Yunos, N.M., et al., *Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults*. *Jama*, 2012. **308**(15): p. 1566-72.
284. Zarychanski, R., et al., *Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: A systematic review and meta-analysis*. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 2013. **309**(7): p. 678-688.
285. Zhang, J., et al., *Intraoperative fluid management in open gastrointestinal surgery: goal-directed versus restrictive*. *Clinics (Sao Paulo)*, 2012. **67**(10): p. 1149-55.
286. Zhang, Z., et al., *Accuracy of stroke volume variation in predicting fluid responsiveness: A systematic review and meta-analysis*. *Journal of Anesthesia*, 2011. **25**(6): p. 904-916.
287. Zorko, N., M. Kamenik, and V. Starc, *The effect of trendelenburg position, lactated ringer's solution and 6% hydroxyethyl starch solution on cardiac output after spinal anesthesia*. *Anesthesia and Analgesia*, 2009. **108**(2): p. 655-659.