Flüssigkeitsmanagement in der Herzchirurgie: Ergebnisse der Umfrage in europäischen kardioanästhesiologischen Abteilungen

**Dissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)**

**an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig**

Eingereicht von:

Volodymyr Protsyk, geboren am 31. März 1982 in Lwiw, Ukraine

Angefertigt an:

der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Herzzentrum Leipzig,
Universität Leipzig

Betreuer:

Prof. Dr. med. habil. Jörg Ender und Univ. Prof. Dr. med. Sebastian Stehr

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 23. Juni 2020

Inhaltsverzeichnis

1. Bibliographische Beschreibung	3
2. Einführung in die Thematik	4
2.1 Perioperatives Flüssigkeitsmanagement und Besonderheiten bei herzchirurgischen Patienten	4
2.1.1. Die Rolle der Glykokalyx	5
2.1.2. „Optimale“ Flüssigkeitstherapie bei chirurgischen Patienten	5
2.1.3. Infusionslösungen	7
2.1.4. Sicherheit von HES im Zweifel	9
2.1.5. Besonderheiten in der Kardioanästhesie, die Rolle des Primings	10
2.2. Online-Umfrage als Forschungsmethode der aktuellen Arbeit	11
2.2.1. Entwicklung des Fragebogens	12
2.2.2. Durchführung der Umfrage	16
2.2.3 Limitationen der Umfrage-Methode	17
3. Publikation	19
<i>“Fluid management in cardiac surgery: results of a survey in European cardiac anesthesia departments”. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 31 (2017) 1624–1629.</i>	
4. Zusammenfassung der Arbeit	25
5. Anlagen	28
5.1. Literaturverzeichnis	28
5.2. Abkürzungsverzeichnis	32
5.3. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit	33
5.4. Lebenslauf	34
5.5. Erklärung des eigenen wissenschaftlichen Beitrags zu Publikationspromotion	36
5.6. Danksagung	37

1. Bibliographische Beschreibung

Protsyk, Volodymyr

Flüssigkeitsmanagement in der Herzchirurgie: Ergebnisse der Umfrage in europäischen kardioanästhesiologischen Abteilungen

Universität Leipzig, Dissertation

Seiten: 37, Literaturquellen: 66, Abbildungen: 3, Tabellen: 1, Anlagen: 5

Referat

Intravenöse Flüssigkeitsverabreichung gilt als Basismaßnahme für die perioperative Therapie chirurgischer Patienten. Das Flüssigkeitsmanagement stellt beim herzchirurgischen Kollektiv eine besondere Herausforderung aufgrund des zusätzlichen Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine, der starken Volumenverschiebungen und der teilweise beeinträchtigten Herz-Kreislauf-Funktion dar. Ziel dieser Arbeit war es, mit Hilfe einer Umfrage einen Überblick über den aktuellen Stand in der perioperativen Volumentherapie an herzchirurgischen Kliniken in Europa zu schaffen – insbesondere nach der Einschränkung der Verwendung der Hydroxyethylstärke-Lösungen bei kritisch kranken Patienten durch die Empfehlung der Europäischen Arzneimittelagentur im Jahr 2013. Die Umfrage wurde von der European Association of Cardiothoracic Anesthesiology (EACTA) initiiert und von Oktober bis Dezember 2016 durchgeführt. Der Fragebogen aus 26 Fragen wurde an 379 Anästhesisten an unterschiedlichen Zentren (1 Befragte je Einrichtung) in 18 europäischen Länder geschickt. Insgesamt antworteten 106 Adressaten, was einer Rücklaufquote von 28 % entspricht. Balancierte Kristalloide wurden in 51,5 % der Zentren für das Priming der HLM gewählt und bei 36 % als Kombination mit Kolloiden (Synthetische Kolloide oder Albumin). Für das primäre intraoperative Management wurden in 74 % der Zentren balancierte Kristalloide genutzt, gefolgt von Kristalloid+Kolloid Kombination (15 %) und anderen (11 %). 32 % der Befragten verwendeten gar keine Kolloide. Gelatine war mit 60 % das bevorzugte Kolloid, gefolgt von HES und Albumin (24 % und 16 %). Zusammenfassend zeigte die Umfrage, dass die balancierten kristalloiden Lösungen die bevorzugten perioperativen Infusionsflüssigkeiten in europäischen herzchirurgischen Zentren sind.

2. Einführung in die Thematik

2.1. Perioperatives Flüssigkeitsmanagement und Besonderheiten bei herzchirurgischen Patienten

Bei einem durchschnittlichen Erwachsenen besteht 60 % der Körpermasse aus Wasser, wobei sich 2/3 intrazellulär und 1/3 extrazellulär befinden. Die Hauptkomponenten der extrazellulären Flüssigkeit sind die interstitielle Flüssigkeit (4/5) und das Plasma (1/5) [1, 2]. Die Proteinkonzentration ist im Plasma höher als in der interstitiellen Flüssigkeit. Laut dem Starling Konzept wird die Flüssigkeits-Homöostase durch das Equilibrium zwischen dem hydrostatischen und dem kolloidosmotischen Druck des Extra- und Intravasalraums gewährleistet [3].

Die perioperative Flüssigkeitsgabe dient der Aufrechterhaltung des intravasalen Volumens und der Vermeidung einer Organ-Hypoperfusion. Intravenöse Flüssigkeitslösungen sollten den Basisbedarf decken (Urinausscheidung und Perspiration) und Blutverluste kompensieren. Damit ist es auch möglich, unterschiedliche, für die Homöostase wichtige Komponenten (Elektrolyte, Protein) zu substituieren. Die Effekte der Volumentherapie werden erheblich von der kardialen Funktion und dem peripheren Gefäßstatus beeinflusst. So können die gleichen Mengen der Infusionslösungen unterschiedliche und sogar gegenteilige Änderungen in der Hämodynamik verursachen. Zusätzlich können mehrere subjektive und objektive Faktoren wie Art der Infusionslösung, Narkosetiefe, Beatmungseinstellungen, sowie die Integrität des vaskulären Endotheliums die kardiovaskuläre Empfänglichkeit und Effektivität der Volumentherapie verändern [4, 5]. Die Kardioanästhesie wird mit spezifischen Herausforderungen im Flüssigkeitsmanagement konfrontiert. Reduzierte ventrikuläre systolische und diastolische Funktion, renale und pulmonale Beeinträchtigung sowie das metabolische Syndrom sind vorherrschend in der Herzchirurgie und beeinflussen die Entscheidungen in der Flüssigkeitstherapie. Ein erhöhter Blutverlust, der Einsatz extrakorporaler Zirkulation und eine systemische Inflamationsreaktion erschweren das Management dieser Patienten noch weiter [6].

Abbildung 1: Intakte endotheliale Glykokalyx im Koronargefäß eines Meerschweinchens unter Elektronenmikroskopie (übernommen aus: Chappell, D. and M. Jacob, *Role of the glycocalyx in fluid management: Small things matter*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2014. 28(3): p. 227-34.)

2.1.1. Die Rolle der Glykokalyx

Das klassische Starling Modell der Gefäßbarriere und Flüssigkeitskinetik wurde in der letzten Dekade bedeutend aktualisiert [7]. Offensichtlich bestimmt nicht die endotheliale Zellbarriere, sondern das sogenannte „endothelial surface layer“ (ESL) die Kompetenz der Gefäßwand. ESL besteht aus der Glykokalyx mit gebundenen Plasma-Proteinen, hauptsächlich Albumin. Die Glykokalyx ist eine zerbrechliche 1-µm-dicke kohlenhydratreiche Schicht (Proteoglykane und Glykoproteine), die die innere Seite des Endotheliums abdeckt (Abb. 1) [8-10]. ESL wirkt als molekularer Filter, der sowohl die Makromoleküle als auch die Flüssigkeit durch hohen onkotischen Druckgradient innerhalb des ESL behält [11]. Außerdem nimmt ESL an vielen physiologischen Vorgängen, wie der Verhinderung der Adhäsion von Leukozyten und Thrombozyten, der Übertragung der Scherspannung oder der Modulation von entzündlichen und hämostatischen Prozessen teil [8]. Die offensichtliche Nachfolge der ESL-Zerstörung umfassen Gewebeödem, systemisches Entzündungsreaktionssyndrom, diabetische Angiopathie und gegebenenfalls Atherogenese. Die Schädigung der Glykokalyx kann bei Situationen wie Ischämie/Reperfusion, Sepsis, Volumenüberlastung (durch Freisetzung von natriuretischen Peptiden aus den Vorhöfen und ESL-Alterierung), Diabetes und Trauma auftreten (Abb. 2) [8, 12].

2.1.2. „Optimale“ Flüssigkeitstherapie bei chirurgischen Patienten

Eine chirurgische Intervention verursacht eine kombinierte endokrine und entzündliche Stressreaktion, die proportional zur Größe der chirurgischen Verletzung ist. Nach größeren Operationen kommt es, bedingt durch eine Flüssigkeitsverschiebung in das Interstitium und durch endokrin vermittelte Flüssigkeitsretention (aufgrund der Freisetzung von Aldosteron,

ADH, Renin-Angiotensin-II-System-Aktivierung) oft zu einer Gewichtszunahme und Ödembildung [11, 13]. Einige historisch etablierte Konzepte des perioperativen Managements, die jetzt vernünftigerweise in Frage gestellt werden, verschärfen dieses Problem nur. Dazu zählen: Flüssigkeitsersatz wegen anhaltendem Fasten, Verluste im „dritten Raum“ und durch Verdunstung sowie Anästhesie-induzierte Hypotonie [5, 13, 14]. Methoden der Flüssigkeitssubstitution, die auf einer verallgemeinernden Formel basieren (z. B. 4-2-1-Regel), werden auch nicht durch physiologische Prinzipien unterstützt [5]. Die übermäßige Verabreichung von Flüssigkeiten führt zu einer Multiorgan-Beeinträchtigung und hat Auswirkungen auf die Morbidität und die Erholung nach der Operation [5, 11]. Jedoch kann auch die perioperative Hypovolämie schädlich sein durch die Zentralisierung der Zirkulation und die Hypoperfusion von Organen und Geweben [15].

Abbildung 2: Schematische Darstellung einer Verletzung der Glykokalyx (übernommen aus: Woodcock, T.E. and T.M. Woodcock, *Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy*. Br J Anaesth, 2012. 108(3): p. 384-94.)

Es wurden einige Versuche gemacht, um das perioperative Flüssigkeitsmanagement in verschiedene „Regimes“ zu kategorisieren und um herauszufinden, welche zu einem besseren Ergebnis führt: „restriktiv“, „standard“ oder „liberal“. Die Ergebnisse dieser Studien sind wegen des Mangels an gemeinsamen Definitionen von verschiedenen Regimen und der Verwendung von unterschiedlichen Flüssigkeiten und Ergebnis-Variablen kaum miteinander zu vergleichen

[5, 11, 13]. Idealerweise würde das optimale Fluidmanagement sowohl Hyper- als auch Hypovolämie vermeiden und die Verwendung von richtigen Arten von Flüssigkeiten, die zur richtigen Zeit gegeben werden, beinhalten [16]. Die Daten aus Studien in zielgerichteter Therapie (GDT) zeigen, dass der Nutzen der Flüssigkeitstherapie sich nicht auf das absolute infundierte Volumen bezieht, sondern darauf, wie und wann die Flüssigkeit verabreicht wird [5].

2.1.3. Infusionslösungen

Die erste dokumentierte intravenöse Gabe einer Elektrolytlösung erfolgte durch Dr. Thomas Aitchison Latta im Jahr 1832 bei der Cholera Epidemie [17]. Latta entwickelte vier verschiedene Lösungen für die intravenöse Applikation; die Komposition der Lösung №4 war relativ vergleichbar mit modernen Kristalloiden.

Im Jahre 1883 wurden 0,9 % Kochsalzlösung (durch Hamburger) und Ringerlösung erfunden [18]. Bis heute bleibt isotonische Kochsalzlösung die am häufigsten verwendete Infusionslösung weltweit. Sie ist aber nicht „physiologisch“, denn die Konzentration des Natriums und insbesondere des Chlorids ist höher als im menschlichen Serum. In den letzten Jahrzehnten konnte gezeigt werden, dass die Flüssigkeitstherapie mit Natriumchlorid erhebliche Nebenwirkungen hat: die Plasmakonzentration des Chlorids steigt abhängig von der Menge der infundierten Kochsalzlösung. Diese verursacht eine Verringerung der Differenz der starken Ionen (SID) und führt damit zu einer metabolischen Azidose entsprechend dem Stewart-Modell [19, 20]. Die Hyperchlorämie kann auch zur renalen Vasokonstriktion, Reduktion des renalen Blutflusses und Wasserretention führen [21-23].

Die Zweifel bezüglich der Verwendung der isotonischen Kochsalzlösung führten zum vermehrten Einsatz von Infusionsflüssigkeiten, in welchen der Elektrolytgehalt dem menschlichen Plasma ähnlicher ist. Diese sogenannte balancierte kristalloide Elektrolytlösungen (=Vollelektrolytlösungen) enthalten etwas weniger Natrium und deutlich weniger Chlor und haben SID näher zu der des Plasmas. Zusätzliche Kationen sind in der Regel Kalium, Calcium, Magnesium, während ein Anionen-Defizit mit Lactat- oder Acetatpuffer kompensiert wird [16]. Die bekannteste balancierte Lösung wurde bereits im Jahr 1930 von Alexis Hartmann verwendet. Er modifizierte Ringerlösung mit Laktat, um Kinder mit Gastroenteritis zu rehydrieren [18]. Shaw et al. zeigten mit einer retrospektiven Analyse in der Abdominalchirurgie, dass Patienten, die Kochsalzlösung bekamen, mehr Infektionen und Niereninsuffizienz entwickelten, einen erhöhten Transfusionsbedarf und eine

therapiebedürftige Azidose, sowie häufiger Elektrolytstörungen hatten, als Patienten, die mit der balancierten Kristalloid-Lösung PlasmaLyte behandelt wurden [24]. Klare theoretische Vorteile und Ergebnisse von experimentellen und Beobachtungsstudien führten zu Empfehlungen der Anwendung der balancierten Vollelektrolytlösungen anstelle von Kochsalz für routinemäßige Volumenersatztherapie [25]. Die Ergebnisse der kürzlich durchgeführten randomisierten Studien waren jedoch widersprüchlich. Die SPLIT-Studie, die die Flüssigkeitstherapie in ICU mit entweder balancierten Kristalloiden oder Kochsalzlösung verglich, fand keinen Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Entwicklung des akuten Nierenversagens [26]. Die SMART-Studie mit über 15000 kritisch kranken Patienten zeigte eine Reduktion der schwerwiegenden Nierenereignisse in der Gruppe der balancierten Kristalloiden [27]. Die Metaanalyse von 6 RCTs, die auch die SMART-Studie einschloss, konnte aber keine Unterschiede in der Letalität und Nierenfunktionsbeeinträchtigung zwischen Kochsalz- und Vollelektrolytlösungs-Gruppen nachweisen [28].

Der Hauptnachteil von kristalloiden Lösungen ist der niedrige Volumeneffekt – nach der intravenösen Verabreichung verbleibt nur etwa 20 % der Lösung im Intravasalraum [29].

Im Fall der akuten normovolämen Hämodilution ist der Volumeneffekt der Kolloide gegenüber den Kristalloiden ca. 5-mal höher [12]. Die ersten klinisch verfügbaren Kolloide erschienen während des Zweiten Weltkrieges: Polyvinylpyrrolidon (1939), Humanalbumin (1941), Gelatine (1942), Dextran (1944) [18]. Es wird zwischen synthetischen und natürlichen kolloidalen Lösungen unterschieden, wobei nur Humanalbumin nicht synthetisch hergestellt wird. Außer Volumeneffekt wurde ein breiter Einsatz dieser Lösungen auch durch einige theoretische Vorteile unterstützt: Kolloide haben im Vergleich zu Kristalloiden in einigen Tier- und Humanstudien einen besseren Einfluss auf die Oxygenierung des Gewebes gezeigt [30]. Dies liegt daran, dass die großen Moleküle der Kolloide intravaskulär verbleiben und weniger Gewebeödem provozieren, welches die Sauerstoffdiffusion aus den Kapillaren stört. Es gibt auch Hinweise darauf, dass synthetische Kolloide eine entzündliche Reaktion modulieren, indem sie die Neutrophilenadhesion am Endothelium hemmen und die Produktion von proinflammatorischen Faktoren verringern [31].

Isoonkotisches Humanalbumin (4-5 %) könnte in der Theorie als „ideale Infusionsflüssigkeit“ (mit Vorbehalt des Preises) betrachtet werden: hohes Volumeneffekt (85 %), niedriges Risikoprofil, antioxidative und Transporteigenschaften, Beteiligung an der Barrierefunktion des Endotheliums [12, 30]. Die Evidenz ist jedoch widersprüchlich: Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 1998 zeigte die höhere Letalität bei kritisch Kranken, sofern sie

Albumin erhielten [32]. Es gab keinen Unterschied im Outcome in zwei späteren großen randomisierten Studien. Diese Studien waren SAFE, die Volumentherapie mit entweder Humanalbumin oder 0,9 % NaCl bei intensivpflichtigen Patienten verglich [33] und ALBIOS, die Albuminsubstitution bei septischen Patienten untersuchte [34]. Die Schlussfolgerung der Metaanalyse von 16 RCTs war dieselbe: keine Reduktion der Letalität bei Verwendung des Albumins bei kritisch kranken Patienten.

Die Entwicklung von (semi-)synthetischen Kolloidpräparaten wurde durch die Kosten und limitierte Verfügbarkeit von Humanalbumin angetrieben. Die am meisten verwendeten künstlichen Kolloide sind Gelatine und Hydroxyethylstärke (HES).

Gelatine ist ein aus kollagenem Bindegewebe der Rinder hergestelltes Polypeptid. Der Volumeneffekt ist vergleichbar mit anderen kolloidalen Präparaten (50-100 %), aber die Wirkungsdauer ist durch schnelle renale Eliminierung geringer (2-3 Stunden) [12]. Gelatine hat die höchste Rate der allergischen Reaktionen zwischen allen Kolloiden und schwere Anaphylaxien treten bei 0,1 % der Patienten auf [35]. Die Datenlage bezüglich der Therapie mit Gelatinepräparaten ist recht spärlich im Vergleich zu Albumin oder HES [12].

HES wurde im Jahr 1957 entwickelt und war in den letzten 40 Jahren weltweit die häufigste verwendete synthetische Kolloide [18]. Sie wird aus Wachsmaisstärke oder Kartoffelstärke hergestellt. Die ersten verfügbaren HES-Präparate waren aus Stärke mit einer hohen Konzentration, einem hohen Molekulargewicht und einer hoher Molarsubstitution (10 % HES 450/0,7). Bei den nächsten zwei Generationen wurden das Molekulargewicht und die Molarsubstitution allmählich reduziert, um erhebliche Nebenwirkungen (Kumulation im Gewebe, negativer Einfluss auf Nierenfunktion und Blutgerinnung) zu minimieren. Der Volumeneffekt von HES der dritten Generation (6 %, 130/0,4) beträgt rund 100 % [36], was ideal für die Volumenersatztherapie ist.

Offenbar ist die Integrität der Glykokalyx entscheidend für die vasale kolloidosmotische Kompetenz. Wie schon erwähnt, kommt es mit zunehmender ESL-Permeabilität zu pathologischer Flüssigkeits- und Proteinverschiebung von intravaskulärem zu interstitiellem Kompartiment. Ebenfalls werden der Volumeneffekt und die Effektivität von kolloidalen Präparaten gering [11, 12].

2.1.4. Sicherheit von HES im Zweifel

Das Interesse an Kolloiden, insbesondere HES, hat sich verringert, da eine steigende Anzahl hochwertiger Studien erschien, die keine Vorteile, ja vielmehr erhöhte Morbidität und

Letalität nach der Therapie mit ihnen zeigten. Die bekannte CHEST-Studie von Myburgh mit 7000 ICU-Patienten ergab keinen klinischen Nutzen der Reanimation mit HES (130/0,4) im Vergleich zu der Kochsalzlösung und einen erhöhten Bedarf an Nierenersatztherapie (OR 1,21) [37]. Nach den Ergebnissen der 6S-Studie von Perner et al. hatten Patienten mit schwerer Sepsis, die mit HES 130 / 0,42 behandelt wurden, eine erhöhte Letalität am Tag 90 (OR 1,17) und ein erhöhtes Risiko für eine Nierenersatztherapie (OR 1,35), verglichen mit denen, die Ringer-Acetat erhielten [38]. Ein Cochrane Review, das 78 randomisiert kontrollierte Studien beinhaltet, vermutet eine erhöhte Letalität bei Patienten mit Verbrennung, nach Trauma oder nach einer Operation, wenn Hydroxyethylstärke verwendet wird [39].

Aufgrund der bestehenden Evidenz gab European Medicines Agency/Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (EMA/PRAC) im Oktober 2013 die Empfehlung, dass HES bei kritisch Kranken sowie Patienten mit einer Sepsis oder Verbrennungen nicht mehr verwendet werden soll.

Die Bedenken bezüglich der HES-Sicherheit wurden noch durch den Widerruf von dutzenden Publikationen der klinischen Studien, die eine Therapie mit HES begünstigten, verstärkt [40]. Die im Jahr 2013 publizierte Metaanalyse konnte keinen Letalitäts-Vorteil der Wiederbelebung mit HES bei kritischen Patienten zeigen und wies sogar ein erhöhtes Risiko für Tod und Nierenversagen in der HES-Gruppe auf, wenn die sieben Studien des Autors der zurückgezogenen Studien ausgeschlossen werden [41].

Die Debatte über die Sicherheit der Kolloiden und ihren Platz in der Therapie der kritischen Patienten ist nicht beendet. Die randomisierte multizentrische CRISTAL-Studie mit knapp 3000 Patienten mit hypovolämischem Schock konnte keinen Unterschied in der 28-Tage Letalität zwischen Gruppen von Kristalloiden und Kolloiden nachweisen. Die Kolloid-Gruppe zeigte sogar eine bessere Überlebensrate am 90. Tag [42]. Das Update des schon erwähnten systematischen Reviews "Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people" (insgesamt 69 Studien, 30000 Patienten) aus dem Jahr 2018 kommt zu der Schlussfolgerung, dass es einen kleinen oder gar keinen Unterschied bei der Anzahl der kritisch kranken Patienten gibt, die versterben ob man Kolloide oder Kristalloide zur Flüssigkeitssubstitution verwendet [43]. Die Stärkelösungen führen möglicherweise zu einem leicht erhöhten Transfusionsbedarf und erhöhten Inzidenz einer Nierenersatztherapie.

2.1.5. Besonderheiten in der Kardioanästhesie, die Rolle des Primings

Es wird immer noch darüber diskutiert, ob die Studienergebnisse aus dem intensivmedizinischen Bereich mit Sepsispatienten oder gemischter Population auf sowohl chirurgische als auch herzchirurgische Populationen extrapoliert werden können [5, 16, 44]. Einerseits gibt es einen klaren Unterschied zwischen elektiven chirurgischen und kritischen ICU-Patienten. Andererseits ist die Verwendung des kardiopulmonalen Bypasses in der on-pump Herzchirurgie ein wesentlicher Faktor für die Auslösung einer pathologischen Immunantwort und die Entwicklung einer systemischen Inflammationsreaktion (SIRS) [45]. SIRS und die Ischämie/Reperfusion-Verletzung können eine Glykokalyx-Schädigung auslösen und dadurch die Flüssigkeitsverteilung verändern. Obwohl diverse Studien belegen, dass es bei dem off-pump Verfahren zu einer geringeren inflammatorischen Antwort kommt [46], konnte die erhöhte Konzentration der Komponenten der endothelialen Glykokalyx im Blut sowohl während der konventionellen, als auch während der off-pump Bypass-Chirurgie gleichmäßig gezeigt werden [47].

Eine Besonderheit des Fluidmanagements in der Kardioanästhesiologie ist die Beimischung des 1,5-2 Liter Primings, mit dem die Herz-Lungen-Maschine (HLM) initial befüllt werden. Das Befüllen der HLM kann sowohl mit kristalloiden als auch mit kolloidalen Lösungen oder einer Mischung aus beiden erfolgen. Priming-Verfahren variieren stark auf Grund regionaler Präferenzen und Traditionen [48]. Die Rolle der Priming-Lösung im Outcome ist nicht gänzlich nachgewiesen und die Evidenz ist limitiert. Die Autoren der Metaanalyse von 17 randomisierten Studien schließen, dass die Verwendung von Kolloiden im Priming zu weniger Volumenüberladung führt [49]. Einige kleine RCTs, die das Priming mit HES 130/0.4 und mit Kristalloiden verglichen, zeigten keinen negativen Einfluss der HES auf einen postoperativen Blutverlust und eine Transfusion [50, 51]. Die retrospektive Studie von 100 konsekutiven CABG-Patienten wies nach, dass die Beseitigung von HES und Mannitol aus der Priming-Lösung keine schädliche Wirkung auf den Flüssigkeitsstatus und andere wichtige Outcome-Parameter hatte [52]. Jedoch verstärkten sich in der Metaanalyse von 18 randomisierten Studien bezüglich der HES-Verwendung die postoperative Blutung, der Transfusionsbedarf und die blutungsbedingte Reoperationsrate bei herzchirurgischen Eingriffen mit HLM [53].

2.2. Online-Umfrage als Forschungsmethode der aktuellen Arbeit

Umfragen sind eine geeignete Forschungsmethode, um wissenschaftsbasiert einen Querschnitt von Individuen zu erfassen und Informationen über deren Einstellungen beziehungsweise epidemiologische Daten zu sammeln. In der Anästhesiologie werden Umfragen verwendet, um Informationen über die aktuelle Praxis zu erhalten, die Inzidenz oder Prävalenz eines bestimmten Ereignisses oder Krankheitszustands zu bestimmen und die Überzeugungen und Einstellungen von Praktikern oder Patienten zu untersuchen [54]. Die Umfrage-Methode erlaubt es, zügig eine große Population zu erforschen [55]. In manchen Fällen ist sie die einzige Möglichkeit, um ein besonderes Thema zu untersuchen, wie etwa die Einstellung zu einem Gesundheitsdienst, Medizinprodukt oder einer Intervention [56]. Basierend auf Umfrageergebnissen können Hypothesen generiert werden oder eine anschließende Forschung initiiert werden [55].

Es wurden in der Vergangenheit bereits einige Befragungen durchgeführt, die das Thema perioperatives Flüssigkeitsmanagement in der Kardioanästhesiologie betrafen [57-60]. Laut unserer Hypothese hatte die Beschränkung der HES-Verwendung im Jahr 2013 eine erhebliche Auswirkung auf die europäische Praxis. Es existierten aber keine Umfragen zu dieser Thematik, welche nach der EMA-Entscheidung durchgeführt wurden.

Um den jetzigen Stand der Forschung im Bereich der Volumentherapie in europäischen herzchirurgischen Kliniken einzuschätzen, wurde diese Umfrage geplant. Als Zielgruppe wurden die Mitglieder der European Association of Cardiothoracic Anesthesiology (EACTA) gewählt. Da die Anästhesisten in der Regel die Verantwortlichkeit für intraoperative und auch häufig postoperative Flüssigkeitsverabreichung übernehmen, sollte ihre Meinung über perioperatives Flüssigkeitsmanagement repräsentativ sein. Für die Fragebogenverteilung und Datensammlung wurde die onlinebasierte Methode gewählt, die im Vergleich zu den anderen Möglichkeiten (persönliches/telefonisches Interview) weniger Aufwand und mehr Potential für eine größere Stichprobe bietet. Ein potentieller Nachteil hierbei ist die höhere Wahrscheinlichkeit für non-Response [54].

Es wurde der Onlineservice von SurveyMonkey (Palo Alto, CA) verwendet, um die Befragung durchzuführen. SurveyMonkey ermöglicht einen automatisierten Versand der Einladungen sowie die Einsammlung und Auswertung der Dateien (Abbildung 1). Die Einladungsmail enthielt einen Hyperlink für den Zugang zum Umfrage-Fragebogen auf der SurveyMonkey Seite. Jeder Hyperlink konnte nur einmal verwendet werden.

2.2.1. Entwicklung des Fragebogens

Der Fragebogen wurde vom wissenschaftlichen Komitee der EACTA entwickelt und bestand aus fünf Gruppen mit Fragen auf Englisch:

1. Demografische Daten, Charakteristik der Institution, Umfang der Beteiligung an Flüssigkeitsmanagement
2. Lösungen zum HLM-Priming: Typen, Mengen, Eigenschaften
3. Lösungen zur intraoperativen Verwendung: Typen, Mengen, Eigenschaften
4. Lösungen zur postoperativen Verwendung: Typen, Mengen, Eigenschaften
5. Wahrnehmungen und Bedenken der Teilnehmer

Die Befragten konnten für sie nicht relevante Fragen überspringen.

Die primären E-Mails mit zwei folgenden Erinnerungen wurden im Februar und März 2016 an 693 Adressaten verschickt. Das Einsammeln der Antworten wurde Ende März beendet. Es wurden 261 Antworten erhalten, davon waren aber nur 149 komplett. Es wurde klar, dass der Fragebogen für die Teilnehmer zu kompliziert war und zu viel Zeit in Anspruch nahm. In der Regel brauchte man dafür mindestens dreißig Minuten. Außerdem kam es häufig dazu, dass die Teilnehmer aus demselben Land auch aus gleichen Institutionen stammten. Dies hätte ein Bias dargestellt und die Relevanz der Ergebnisse in Frage gestellt.

Aus diesem Grund wurde sich dafür entschieden, das Design der Umfrage zu verbessern und diese erneut zu starten. Um die Zielpopulation repräsentativer zu machen, wurde beschlossen, eine Kontaktperson pro Einrichtung anzuschreiben. Die Kontaktlisten der Personen/Zentren in den einzelnen europäischen Ländern wurden unter Mithilfe der EACTA – Delegierten der einzelnen Länder erstellt werden. Insgesamt konnten 379 Anästhesisten aus 18 Ländern identifiziert werden, die aus unterschiedlichen Zentren/Abteilungen stammten. Wir schlossen bewusst einige Länder mit ein, die nicht Teil der Europäischen Union sind, um eine weitere Subgruppenanalyse zu ermöglichen.

Wir überarbeiteten den Fragebogen wesentlich, insbesondere die Punkte, welche direkt die Flüssigkeits-Verabreichung betrafen, Fragen über Mengen der Infusionslösungen wurden ausgeschlossen, andere Fragen wurden vereinfacht und ihre Anzahl wurde reduziert. Eine Pilot-Befragung wurde mit acht EACTA Mitgliedern getestet. Die finale Version des Fragebogens bestand aus 26 geschlossenen Fragen und einer optionalen Zeile für Kommentare auf Englisch (Tabelle 1).

Tabelle 1: Fragebogen

EACTA Fluid Management in Cardiac Surgery Survey Questions

1	Q: Which country are you from?
2	Q: Please select the type of hospital you practice in (please select as many as you may require): A: Teaching hospital, public hospital, private hospital, community hospital, general hospital, secondary care hospital, tertiary care hospital, other.
3	Q: Number of beds in your hospital?
4	Q: Type of ICU where patients are admitted after cardiac surgery in your hospital. A: Cardiothoracic surgery ICU, surgical and medical ICU
5	Q: Number of cardiothoracic surgeries per year in your hospital (without pacemakers, interventional procedures like TAVI, Mitraclip, etc.)?
6	Q: Number of cardiac surgical procedures of each type 2015 in your hospital compared to 2014. A: Increased, decreased or stable.
7	Q: Select who is, by departmental or hospital protocol, in charge of fluid selection in each of the following situations (if combined responsibility, please specify in the comment box). A: Pump priming solution, intraoperative fluid, postoperative fluid.
8	Q: Please indicate (in %) how much of your clinical work is spent in the following scenarios. A: Adult cardiac surgery, pediatric cardiac surgery, other major pediatric surgeries, thoracic vascular surgery, major vascular surgery, postoperative adult cardiac surgery, postoperative pediatric cardiac surgery, postthoracic, noncardiac surgery, most major vascular surgery, other.
9	Q: Regarding cardiac surgery are you mainly in charge of? A: Adult, adolescent, child, infant patients.
10	Q: Which fluid do you use regularly for CPB priming? A: Normal saline, balanced crystalloid (e.g. Ringer), synthetic colloid (HES, gelatin), natural colloid (albumin), combination crystalloid + synthetic colloid, combination crystalloid + albumin.
11	Q: If you use colloids for CPB priming, which one do you use primarily? A: HES, gelatin, albumin 4-5%, albumin 20-25%.
12	Q: Which fluid do you use primarily for intraoperative fluid management? A: Normal saline, balanced crystalloid, synthetic colloid (HES, gelatin), natural colloid (albumin), combination crystalloid + synthetic colloid, combination crystalloid + albumin.
13	Q: If you use colloids for intraoperative fluid therapy, which one do you use mainly? A: I don't use colloids at all, HES, gelatin, albumin 4-5%, albumin 20-25%, combination of albumins.
14	Q: In patients with increased need for volume, how would you change your management? A: Add or increase the amount crystalloids, add or increase the amount crystalloids, add or increase the amount of natural colloids, no change.
15	Q: If you add synthetic colloids, which do you prefer? A: Gelatin, HES.

16	Q: If you add natural colloids which do you prefer? A: Albumin 4-5%, albumin 20-25%.
17	Q: If you add crystalloids, which do you prefer? A: Normal saline, balanced crystalloid.
18	Q: Please check the most relevant/irrelevant characteristics of a fluid when choosing one for perioperative fluid management. A: Anti-inflammatory properties, intravascular persistence, avoidance of metabolic acidosis, preservation of microcirculation, limitation of fluid overload, antioxidant properties, maintenance of colloid oncotic pressure, impact on the duration of stay in the ICU, impact on duration of stay at hospital, avoid risk of excessive bleeding, avoid risk of renal impairment, avoid risk of pulmonary edema, avoid risk of allergic reactions, avoid risk of other adverse events, packaging (glass vs. plastic), ease of use, range of presentations, availability at unit/department, cost-effectiveness, price, preservation of platelet count, plasma volume expansion capacity, limitation of daily dose.
19	Q: Is your fluid management in the ICU significantly different from the operating room? A: Yes, no.
20	Q: If yes, do you: A: Add synthetic colloids, decrease synthetic colloids, add natural colloids, decrease natural colloids?
21	Q: Please indicate the relevance of your main sources of information about perioperative fluid therapy. A: Scientific literature, international guidelines, meetings, company originated material, internal hospital policy, personal experience.
22	Q: What is, in your opinion, the relevance for outcome of: A: Priming solution, intraoperative fluids, ICU fluids?
23	Q: In your daily clinical practice, which 2 characteristics influence the fluid selection process the most (tick only 2 characteristics)? A: Availability, international guidelines, tradition, clinical needs, internal hospital policy, personal experience, cost.
24	Q: Which are your main concerns regarding fluid therapy in your current practice? Score each item from 1 (no concern) to 5 (main concern)? A: Pathogen safety, availability, allergic reactions, renal adverse events, coagulation-related adverse events, other serious adverse events, dose/efficacy ratio, cost.
25	Q: Which of the following albumin properties do you think may be of interest for the management of patients undergoing CPB? A: Binding and transport of endogenous and exogenous compounds including drugs, binding of pro-inflammatory molecules implicated in the modulation of inflammatory and immunological responses, antioxidant activity, binding and modulation of the effect of endogenous molecules, none of these?
26	Q: In case of positive reply to previous question, in which of these situations the effects of albumin could be related to these non-osmotic properties of the molecule? A: CPB priming, intraoperative management, ICU care.
27	Q: If you have any additional comments/suggestions, please use the following box.

2.2.2. Durchführung der Umfrage

Die Einladungen zur zweiten Befragung wurden mit folgenden zwei Erinnerungen zwischen dem 10. Oktober und dem 16. Dezember 2016 an 379 Adressaten verschickt (Abbildung 3). SurveyMonkey ermöglicht den Versand der Erinnerungen nur an Personen, die noch nicht geantwortet haben. Um die Antwortrate zu verbessern, schrieben wir die Personen in den Erinnerungsmails persönlich an.

Abbildung 3: Einladung zur Umfrage

Das Einsammeln der Antworten wurde am 19. Dezember 2016 abgeschlossen. Insgesamt antworteten 106 Adressaten, was einer Rücklaufquote von 28 % entspricht. Die konsolidierten Daten wurden aus SurveyMonkey in Microsoft Excel (Microsoft Co.) exportiert, wo die Auswertung und Diagramm-Erzeugung erfolgten. Es wurden keine statistischen Methoden verwendet, nur eine deskriptive Analyse der Daten.

2.2.3 Limitationen der Umfrage-Methode

Die Hauptvorteile der elektronischen Umfrage sind Zeit- und Kostenersparnis. Auch ist diese Methode oft der einzige Weg, um bestimmte Populationen zu erreichen. Daneben existieren aber auch bestimmte Limitationen, die entweder inhärent für die Survey-Methode oder spezifisch für Onlineumfragen sind und dem Untersucher bekannt werden müssen. Dazu zählen die Rücklaufquote, Stichprobenprobleme, die Auswahl-Bias und weitere Faktoren.

Die Rücklaufquote von mindestens 60 % ist für diese Art der Umfrage akzeptabel für und um die daraus gewonnenen Ergebnisse zu verallgemeinern [61]. Jedoch unterscheidet sich die Antwortrate auch in Abhängigkeit von der Methode wie die Antworten gesammelt werden: per Post oder E-Mail [62]. Zwei kanadische Umfragen von Hausärzten beziehungsweise Anästhesisten zeigten eine Rücklaufquote (53 % vs. 34 % bzw. 69 % vs. 35 %), die durch postalisches Einsammeln im Gegensatz zum elektronischen Einsammeln fast doppelt so hoch war [63, 64]. Bei Ärzten ist eine geringere Rücklaufquote als in der übrigen Population nachgewiesen [65].

Es werden bestimmte Strategien beschrieben, die die Antwortrate der postalischen Umfragen verbessern können [54, 66]:

- personalisiertes Cover-Letter
- Kontakt mit Adressaten, bevor sie den Fragebogen bekommen
- Versand der Erinnerungen an nicht-Responders
- Verwendung von Farben oder eines Bildes in der Einladung zum Survey
- Fragebogen so einfach wie möglich machen
- Anreize für Befragte
- Erwähnung, dass die anderen bereits geantwortet haben

Wir nutzten einige dieser Maßnahmen, wie zum Beispiel die personalisierte Erinnerung oder das Vereinfachen des Fragebogens. Im Vergleich zur ersten Version war es uns möglich, die Rücklaufquote um etwa 10 % zu steigern. Trotzdem empfanden wir die Antwortrate von 28 % als unzureichend, insbesondere für manche angedachte Subgruppenanalysen, wie zum Beispiel den Vergleich zwischen Ländern oder den Vergleich zwischen EU und nicht-EU Mitgliedern. Weitere einfache und möglicherweise effektive Maßnahmen, die wir noch für dieses Survey anwenden könnten, wären eine einleitende Kontaktierung der Adressaten, die Verwendung eines Bildes in der Einladung und das Versprechen, die Publikation des Survey als Dankeschön zu bekommen.

Dadurch, dass die Adressatenliste für jedes Land mit Hilfe des EACTA-Vertreter erstellt wurde und diese Vertreter nur für Länder mit mindestens fünf EACTA-Mitglieder existieren, konnte das Survey technisch nur weniger als die Hälfte der europäischen Länder abdecken. Zusammen mit der geringen Rücklaufquote erlaubt dies, die Ergebnisse des Survey nur relativ zu verallgemeinern.

Eine grundlegende Limitation der postalischen Umfragen ist die Tatsache, dass der Untersucher nicht sicherstellen kann, dass derjenige, der den Fragebogen beantwortet und der Adressat wirklich dieselbe Person sind.

Die Ergebnisse der Umfrage wurden in der folgenden Publikation dargestellt:

“Protsyk, V., et al. (2017). Fluid Management in Cardiac Surgery: Results of a Survey in European Cardiac Anesthesia Departments. J Cardiothorac Vasc Anesth 31(5): 1624-1629.”

3. Publikation

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 31 (2017) 1624–1629

Contents lists available at ScienceDirect

ScienceDirect

journal homepage: www.jcvaonline.com

Original Article

Fluid Management in Cardiac Surgery: Results of a Survey in European Cardiac Anesthesia Departments

Volodymyr Protsyk, MD*, Bodil Steen Rasmussen, MD[†],
Fabio Guarracino, MD[‡], Joachim Erb, MD[§], Edwin Turton, MD*,
Joerg Ender, MD^{*,1}

*Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Heart Center Leipzig, Leipzig, Germany

[†]Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark

[‡]Department of Anesthesia and Critical Care Medicine, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, Italy

[§]Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

Objective: To evaluate the current practice of perioperative fluid management in cardiac surgery patients.

Design: Multiple choice survey with 26 questions about existing practice of perioperative fluid management in cardiac surgery patients.

Setting: Online survey.

Participants: Representatives of anesthesia departments in European cardiac surgical centers.

Intervention: None.

Measurements and Main Results: The study comprised 106 respondents from 18 European countries who mainly worked in teaching hospitals (66%). In 73% of institutions, patients were admitted to a cardiac surgery intensive care unit (ICU) postoperatively. Perfusionists were responsible for the cardiopulmonary bypass priming solution, whereas anesthesiologists were responsible for intraoperative and postoperative fluid management. For cardiopulmonary bypass priming, balanced crystalloids were used in 51.5% of the centers, whereas in 36%, a combination of crystalloid with either synthetic colloid or albumin was administered. Intraoperatively, balanced crystalloids were used by 74% of centers, followed by a combination of crystalloids with synthetic colloids (15%) and other combinations (11%). No colloids were used by 32% of respondents. When colloids were used, gelatin was preferred, compared with hydroxyethyl starches and albumin (60% v 24% v 16%, respectively). Seventy-three percent of respondents, also involved in ICU treatment, did not change their fluid strategy in the ICU compared with their intraoperative strategy. Thirty-two percent of those who changed their strategy either added (32%) or decreased (29%) synthetic colloids or added (32%) or decreased (7%) natural colloids.

Conclusions: Perioperative fluid management in cardiac surgery patients may have changed in the last few years in European centers. Balanced crystalloids now seem to be the preferred solutions, followed by synthetic colloids (mainly gelatins) and albumin.

© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

Key Words: fluid management; crystalloids; colloids; albumin; cardiac anesthesia; survey

The development and analysis of the survey was supported by an unrestricted grant from Grifols S.A. to the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology. None of the authors has received any payment for his or her contribution.

¹Address reprint requests to Joerg Ender, MD, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Heart Center Leipzig, Germany, Struempellstr 39, 04289 Leipzig, Germany.

E-mail address: joerg.ender@medizin.uni-leipzig.de (J. Ender).

PERIOPERATIVE FLUID management in cardiac surgery patients is challenging. In contrast to noncardiac surgery, the additional effects of the priming volume and foreign surface of the cardiopulmonary bypass (CPB) circuits have to be considered.¹ Subjects of debate are the type of fluid and strategy of its administration during and after the cardiac

<http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2017.04.017>

1053-0770/© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

surgical procedure. Robust evidence about the use of intravenous fluids, especially in the cardiac surgical population, is lacking.² The evolution in the understanding of fluid distribution made the classic “third-space” paradigm obsolete.^{3,4} Recently, the theory of the influence of colloid osmotic pressure on fluid dynamics⁵ has been challenged by the impaired glycocalyx theory.⁶

Due to safety concerns (ie, increased risk of kidney failure and mortality) from large-scale randomized controlled studies,^{7–9} the European Medicines Agency (EMA) began restricting the use of hydroxyethyl starch solutions (HES) in critically ill patients in December, 2013.¹⁰ EMA recommended that HES not be used in patients with sepsis and burn injuries and in critically ill patients admitted to the intensive care unit (ICU). This warning led to position statements by several medical societies¹¹ and experts in the field,¹² which may have altered the use of synthetic colloids, especially HES solutions.¹³ The most recent surveys of fluid management in cardiac surgery were performed in Germany¹⁴ and Italy¹⁵ before the EMA announcement in 2013. Therefore, the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA) conducted a survey to gain insight into the current practice of fluid management in cardiac surgery patients in Europe.

Materials and Methods

The study was approved by the Ethics Committee, Faculty of Medicine at Leipzig University (reference number 075-16-14032016).

Survey Development

The survey with 26 questions was created in English with the web-based platform SurveyMonkey (Palo Alto, CA) and was designed to be completed online. A preliminary survey was tested on a group of 8 EACTA members not involved in its development. Based on their feedback, some changes, primarily corrections of language and text, were made before distribution. All questions regarding amount of administered fluids were excluded, with the aim to shorten and simplify the questionnaire.

Survey Distribution

An invitation e-mail and 2 reminders with a short description of the aim of the survey that contained a hyperlink to the online questionnaire were sent between October 10 and December 13, 2016, to 379 anesthesiologists, each representing 1 department of anesthesiology at a cardiac surgical center in 18 European countries with EACTA representatives. According to the bylaws of EACTA, a country that has 5 or more EACTA members is allowed to have an EACTA representative. The e-mail addresses of the recipients were obtained from the EACTA database and 1 anesthesiologist at each department was identified with help from the EACTA. Recipients were asked to forward the survey to a colleague if

they were not involved in the active management of cardiac surgery patients. Each hyperlink could be used to complete the questionnaire only once. The survey was closed on December 19, 2016.

Questionnaire

The questionnaire consisted of 3 groups of questions (Appendix 1). The first group with 9 questions identified the respondents' country of origin, hospital characteristics, and occupation type. Involvement in care in the postoperative period was defined as treating the patient in the ICU or postanesthetic care unit. Eleven questions in the second group were related to perioperative fluid therapy, with additional questions on the most relevant/irrelevant characteristics of the fluid solutions. In the final group, participants were asked about sources of scientific information, impact of fluid choice on patient outcome, factors influencing selection of fluids, and main concerns regarding the use of different fluids, especially albumin (ie, 5% or 20%) as a potential colloid of choice after HES had been restricted in severely ill patients.

Due to the descriptive nature of the survey, no statistical analysis was performed, and results are given as amounts and percentages.

Results

The overall response rate was 28%, with 106 answers (101 complete, 5 incomplete) from 18 European countries (Fig 1).

Characteristics of Study Participants

Teaching hospitals were represented by 66% of respondents, followed by tertiary care (27%), public (26%), private (16%), and general (11%) hospitals. More than 1 type of hospital could be selected. Cardiac surgery patients were treated mainly in hospitals with more than 1,000 beds (37%) or 500-to-1,000 beds (32%). Hospitals with 250-to-500 beds and fewer than 250 beds were represented by 16% and 15% of respondents, respectively. Seventy-three percent of patients were treated in

Fig 1. Participating European countries (n = 18), and response (n = 106).

Fig 2. Number of cardiothoracic surgeries per year, (n = 106).

a cardiac surgery ICU, 19% in a mixed surgical and medical ICU, and only 8% in a surgical ICU.

The reported annual number of cardiothoracic surgeries is shown in Fig 2. Compared with 2014,¹⁴ there was a decrease in the number of cardiac surgery procedures in 13% of the centers, an increase in 44%, and no change in 42%.

The perfusionist most often was responsible for fluid selection for CPB priming (71%). The cardiothoracic anesthesiologist was almost exclusively responsible for intraoperative fluid administration (97%); whereas in the ICU, either the anesthesiologist (46%) or the ICU specialist (52%) was in charge of the choice of fluid.

One hundred three (97%) responders were involved in intraoperative care, whereas 3 responders (3%) were involved only in postoperative care. Eighty-four (82%) responders engaged in intraoperative care also were involved in postoperative patient care. On average, respondents spent 52% of their working time in adult cardiac surgery and 29% in postoperative care (Fig 3); 94% were working in adult cardiac surgery and only 6% in pediatric cardiac surgery.

Perioperative Fluid Management

Balanced crystalloids were used for CPB priming by 51.5% of respondents, followed by a combination of crystalloid and synthetic colloids (31%) (Fig 4). In those who used colloids, gelatin was the most frequently used colloid for CPB priming solution (48%), followed by HES (24%), 4%-to-5% albumin (18%), and 20%-to-25% albumin (10%).

Fig 3. Working time stratification of an average participant (n = 106).

Fig 4. Fluids for CPB priming solution (n = 103).

Balanced crystalloids were used much more for intraoperative management than were other solutions (74%), followed by a combination of crystalloids and synthetic colloids (15%) (Fig 5). Colloids were not used at all by 32% of respondents. If colloids were used, gelatin was the preferred type compared with HES and albumin (60% v 24% v 16%, respectively).

In patients with an increased need for volume, 8% of participants indicated they would not change their fluid strategy, whereas 42% would add or increase the amount of crystalloids, compared with 40% who would add or increase the amount of synthetic colloids. Only 11% of respondents would add or increase the amount of natural colloids (albumin). If synthetic colloids were added or increased, gelatin was preferred to HES (59% v 41%). If natural colloids were added or increased, both concentrations of albumin were used equally. If crystalloids were added or increased, 98% of respondents used balanced crystalloids and only 2% used normal saline.

Seventy-three percent of respondents involved in ICU treatment did not change their fluid strategy in the ICU compared with intraoperatively. Thirty-two percent of those who did change their strategy added (32%) or decreased (29%) synthetic colloids or added (32%) or decreased (7%) natural colloids.

Perceptions and Concerns of Study Participants

In Figure 6 the characteristics of the preferred fluids are depicted according to the relationship of whether they were rated as most relevant divided by most irrelevant. The 2 most relevant characteristics were risk of renal impairment and

Fig 5. Primary fluid for intraoperative management (n = 103).

Fig 6. The most relevant and irrelevant characteristics when choosing fluid for perioperative volume therapy* (n = 103). COP, colloid osmotic pressure. *The numbers of valuation as relevant/irrelevant are situated on the positive/negative x-axis. The characteristics corresponding to a relevance/irrelevance ratio are positioned on the y-axis from top to bottom.

bleeding; the 4 most irrelevant characteristics were packaging, range of presentations, ease of use, and antioxidant properties.

The relevant sources of information regarding fluid therapy (in decreasing order) were scientific literature, international guidelines, personal experience, meetings, and internal hospital policy. Company-originated material was considered to be the least relevant by the majority of respondents (Fig 7).

Ninety-five percent of respondents considered fluid therapy in the ICU to have moderate or high impact on outcome, followed by intraoperative fluid therapy (89%) and CPB priming (75%).

International guidelines and clinical needs mainly influenced the fluid selection process in clinical practice (Fig 8).

The respondents' main concerns regarding current practice in fluid therapy were renal- and coagulation-related adverse effects. The least worrying were therapy costs (Fig 9).

Binding and transport of endogenous and exogenous compounds and binding of proinflammatory and endogenous molecules were considered to be the most relevant properties when albumin was used (Fig 10). Their importance was nearly equally distributed among the different phases in cardiac

Fig 7. The relevance of main sources of information about perioperative fluid therapy* (n = 101). *Respondents were asked to rate the relevance of each source of information.

Fig 8. The 2 characteristics that influenced the fluid selection process the most (n = 101).

Fig 9. Main concerns regarding fluid therapy* (n = 101). *Answering options were rated from 1 (no concern) to 5 (main concern).

Fig 10. Albumin properties considered for the management of patients undergoing CPB (n = 101).

surgical care (ie, 58% CPB priming, 46% intraoperative management, 64% in the ICU).

Discussion

The results of the survey indicated a reduced use of colloids, especially HES, in cardiac surgery patients compared with the results from previous surveys in European countries conducted before the EMA warning.^{14–17} One-third (32%) of all centers

included in this study were not using colloids intraoperatively compared with only 12% of German centers in 2013.¹⁴ For CPB priming, colloids were not used in any of the 12 responding German centers; whereas in the survey by Sponholz et al,¹⁴ colloids were used in 37 of 81 centers in Germany (46%).

The trend toward diminished use of colloids in the ICU has been evident since the publication of the aforementioned landmark safety trials.^{7–9} Based on an international survey from 2007 regarding fluid resuscitation in the ICU, colloids were the most often used fluids despite high costs and the potential to harm the patient.¹⁸ Unfortunately, the authors of that survey did not mention the type of ICU, thus the number of cardiac surgery patients cannot be determined. The authors found a huge variance in the preferred colloids used among the countries. The survey by Kastrup et al, conducted in 2005,¹⁷ reported colloids to be the fluid of choice in the ICU in 73% of German cardiac centers. Subsequent studies from Germany¹⁶ and Italy¹⁵ have shown a change in strategy in which colloids no longer are the first choice in cardiac surgical ICUs. This also was demonstrated in Australian and New Zealand ICUs.¹⁹ Although the authors of the study presented here did not focus much on postoperative fluid therapy, only 32% of the respondents indicated that they would change their strategy in the ICU by adding either synthetic or natural colloids. This reflects the same shift toward crystalloids, as demonstrated in intraoperative fluid management (Table 1).

An interesting finding from the survey was that the preferences between specific colloid types may have changed. In contrast to previous studies, gelatin seemed to be the first-choice colloid in 60% of centers using colloids, followed by HES (24%) and albumin (16%). The authors did not distinguish between different pharmacologic preparations of gelatin solutions (succinylated and urea cross-linked), although the former is the most widely used gelatin today.²⁰ Gelatin also was the preferred colloid used for CPB priming in the study presented here. In the survey by Sponholz et al, HES was used in 64%, gelatin in 12%, and albumin in 2% of the centers.¹⁴ HES also was the preferred colloid solution in the 2013 Italian survey.¹⁵ The EMA warning might have played a role in this remarkable change.

In the survey presented here, the authors inquired about information regarding the relevant characteristics and main concerns that influence the choice of specific fluids for perioperative management. Renal impairment and possible interference with coagulation were the most cited influencing factors. This may explain the more restrictive use of synthetic colloids, especially HES, in this study, based on the findings of several large trials that showed an increased incidence of renal impairment with the use of starches in critically ill patients.^{7–9} The study by Moore et al²¹ showed that the incidence of acute kidney injury can be underestimated in cases of positive fluid balance after cardiac surgery. However, the recent analysis by Ryhammer et al¹³ questioned the correctness of the extrapolation of the conclusions from critical care studies on the cardiac surgery population. In their retrospective cohort study of more than 6,000 patients after cardiac surgery, they found no association between the use of HES and mortality or acute kidney injury that necessitated dialysis.

The interference with coagulation, resulting in increased bleeding risk, is a well-known side effect of HES administration^{2,22}; although, the meta-analysis by Jacob et al²³ showed opposite results with less bleeding and transfusion when comparing tetra starch with albumin in cardiac surgery.

In contrast to previous surveys, the authors of this study differentiated between balanced crystalloid solutions and normal saline. As seen in the results of this study, balanced crystalloids seem to be the preferred fluids for perioperative management. Interestingly, despite the fact that avoidance of metabolic acidosis was mentioned as one of the relevant characteristics of the preferred fluid, 6.8% of the centers were using normal saline as the routine crystalloid. Chloride-rich solutions are associated with hyperchloremic acidosis²⁴ and renal blood flow impairment.²⁵

Limitations

The main limitation of this survey was the relatively low response rate of 28%, although this was comparable with other online surveys in the field of cardiac anesthesia, with 14% for a survey regarding the current use of a pulmonary artery

Table 1
Comparison of Results Regarding Fluid Therapy From Recent Surveys in Cardiac Surgery

	Kastrup 2007 ¹⁷	Kastrup 2013 ¹⁶	Bignami 2016 ¹⁵	Sponholz 2014 ¹⁴	Protsyk 2017
Country/year	Germany 2005	Germany 2008	Italy 2013	Germany 2013	Europe* 2016
Setting	Postoperative	Postoperative	Perioperative	Intraoperative	Intraoperative
First fluid of choice	HES (65%)	Crystalloid (42%)	Crystalloid (86%)	No data	Balanced crystalloid (74%)
First colloid of choice	HES	HES	HES	HES (64%)	Gelatin (60%)
Proportion of albumin among colloids	No data	No data	No data	2%	16%
Not using colloids intraoperatively	No data	No data	No data	12%	32%
CPB priming fluids	No data	No data	No data	Crystalloid 54% HES 32% Gelatin 10% Albumin 4%	Crystalloid 55% Synthetic colloid 5% Crystalloid + colloid 40%

Abbreviation: CPB, cardiopulmonary bypass; HES, hydroxyethyl starch solutions.

*For a list of specific European countries involved in this survey, see Figure 1.

catheter²⁶ and 13% for a survey regarding evaluation of diastolic dysfunction.²⁷ However, the response rate for surveys on fluid management was much higher (63%–77%).^{14–17} This may be due to the fact that these surveys were distributed via mail; Crouch et al²⁸ found that the response rate to a survey was much higher with mailed versus electronic distribution. Another reason may be that the survey described in this study covered different European countries, whereas the aforementioned studies were national ones. With the low response rate the sampling error could be relevant, the results may not be generalizable, and the extrapolation on the whole European practice might be difficult. In addition the authors were unable to confidently identify the person who answered the survey. This is a known limitation of every anonymized survey.

Questions about the exact amount of administered fluid were not included. However, in question 13 (see Appendix 1), potential change in fluid management in the case of increased need for volume was queried to cover this topic in general.

To increase the response rate, the authors chose a simplified and short survey and used a personal invitation, followed by 2 reminders. These are methods known to have an impact on the response rate in electronic surveys.²⁹ Additional measures to improve the response rate could be nonmonetary incentives, a statement that others have responded, or a picture included in the e-mail.²⁹

Conclusion

The results of this survey suggested that perioperative fluid management in cardiac surgery patients may have changed in the last few years in European centers. Balanced crystalloids seemed to be the preferred solutions, followed by synthetic colloids (mainly gelatins) and albumin.

Appendix 1. Supporting information

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2017.04.017>.

References

- Baehner T, Boehm O, Probst C, et al. Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery [in German]. *Anaesthesist* 2012;61:846–56.
- Reddy S, McGuinness S, Parke R, et al. Choice of fluid therapy and bleeding risk after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30:1094–103.
- Shaw A, Raghunathan K. Fluid management in cardiac surgery: Colloid or crystalloid? *Anesthesiol Clin* 2013;31:269–80.
- Romagnoli S, Rizza A, Ricci Z. Fluid status assessment and management during the perioperative phase in adult cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30:1076–84.
- Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol* 1896;19:312–26.
- Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: An improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth* 2012;108:384–94.
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125–39.
- Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124–34.
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901–11.
- European Medicines Agency. PRAC confirms that hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients. London: European Medicines Agency, 2010, pp 602013–6303.
- Werner C, Geldner G, Koch T. Hydroxyethyl starch: Statement of the Presidents of DGAI and the BDA and the President of the DAAF [in German]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2013;48:437.
- Coriat P, Guidet B, de Hert S, et al. Counter statement to open letter to the executive director of the European Medicines Agency concerning the licensing of hydroxyethyl starch solutions for fluid resuscitation. *Br J Anaesth* 2014;113:194–5.
- Ryhammer PK, Tang M, Hoffmann-Petersen J, et al. Colloids in cardiac surgery - friend or foe. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [e-pub ahead of print].
- Sponholz C, Schelenz C, Reinhart K, et al. Catecholamine and volume therapy for cardiac surgery in Germany—results from a postal survey. *PLoS One* 2014;9:e103996.
- Bignami E, Belletti A, Moliterni P, et al. Clinical practice in perioperative monitoring in adult cardiac surgery: Is there a standard of care? Results from an national survey. *J Clin Monit Comput* 2016;30:347–65.
- Kastrup M, Carl M, Spies C, et al. Clinical impact of the publication of S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients in Germany: Results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:206–13.
- Kastrup M, Markewitz A, Spies C, et al. Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: Results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:347–58.
- Finfer S, Liu B, Taylor C, et al. Resuscitation fluid use in critically ill adults: An international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care* 2010;14:R185.
- Hammond NE, Taylor C, Saxena M, et al. Resuscitation fluid use in Australian and New Zealand intensive care units between 2007 and 2013. *Intensive Care Med* 2015;41:1611–9.
- Hahn RG. Clinical fluid therapy in the perioperative setting. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2016.
- Moore E, Tobin A, Reid D, et al. The impact of fluid balance on the detection, classification and outcome of acute kidney injury after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:1229–35.
- Navickis RJ, Haynes GR, Wilkes MM. Effect of hydroxyethyl starch on bleeding after cardiopulmonary bypass: A meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:223–30.
- Jacob M, Fellahi JL, Chappell D, et al. The impact of hydroxyethyl starches in cardiac surgery: A meta-analysis. *Crit Care* 2014;18:656.
- Langer T, Santini A, Scotti E, et al. Intravenous balanced solutions: From physiology to clinical evidence. *Anesthesiol Intensive Ther* 2015;47:78–88.
- Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, et al. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012;256:18–24.
- Judge O, Ji F, Fleming N, et al. Current use of the pulmonary artery catheter in cardiac surgery: A survey study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:69–75.
- McIlroy DR, Lin E, Hastings S, et al. Intraoperative transesophageal echocardiography for the evaluation and management of diastolic dysfunction in patients undergoing cardiac surgery: A survey of current practice. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30:389–97.
- Crouch S, Robinson P, Pitts M. A comparison of general practitioner response rates to electronic and postal surveys in the setting of the National STI Prevention Program. *Aust N Z J Public Health* 2011;35:187–9.
- Edwards PJ, Roberts I, Clarke MJ, et al. Methods to increase response to postal and electronic questionnaires. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; MR000008.

4. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Flüssigkeitsmanagement in der Herzchirurgie: Ergebnisse des Survey in europäischen kardioanästhesiologischen Abteilungen

Eingereicht von:

Volodymyr Protsyk

Angefertigt in:

Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Herzzentrum Leipzig, HELIOS Kliniken GmbH

Betreut von:

Prof. Dr. med. habil. Jörg Ender

Univ. Prof. Dr. med. Sebastian Stehr

Eingereicht im September 2019

Intravenöse Flüssigkeitsverabreichung gilt als Basismaßnahme für die perioperative Therapie chirurgischer Patienten. Damit lassen sich verschiedene Bestandteile der Homöostase beeinflussen. Die Effekte und die Effektivität der Volumentherapie im perioperativen Setting sind aber von mehreren objektiven und subjektiven Faktoren abhängig. Insbesondere bei den herzchirurgischen Patienten ist dies durch den zusätzlichen Einsatz der Herz-Lung-Maschine, die starken Volumenverschiebungen und die beeinträchtigte Herz-Kreislauf-Kompetenz von großer Bedeutung. Die Bedeutung der endothelialen Innenschicht-Glykokalyx und seiner Eigenschaften in Unterstützung der Gefäßwandintegrität wird zunehmend verstanden. Da sowohl perioperative Hyper- als auch Hypovolämie Nachteile mit sich bringen, wird stetig versucht, „optimale“ Algorithmen für die Flüssigkeitstherapie bei diversen Kategorien der Patienten zu etablieren. Nach dem Konzept der zielgerichteten Therapie wird die Flüssigkeit entsprechend einer Volumenreagibilität des Patienten verabreicht. Nicht nur die Art der Volumensubstitution, sondern auch der Typ der Infusionslösung spielt eine entscheidende Rolle im Flüssigkeitsmanagement. Die Geschichte der Forschung, um eine

ideale Lösung zu finden, reicht schon weit über 100 Jahre in die Vergangenheit. In der letzten Dekade erfolgte auf Grund der neuen wissenschaftlichen Daten ein Paradigmenwechsel in verschiedenen Aspekten der intravenösen Volumentherapie: Nach negativen Ergebnissen großer randomisierter Studien aus der Intensivmedizin kam es zu einer Einschränkung der Verwendung der Hydroxyethylstärke-Lösungen bei kritisch kranken Patienten durch die Empfehlung der Europäischen Arzneimittelagentur im Jahr 2013. Auch die balancierten kristalloiden Lösungen werden zunehmend als primäre Präparate statt isotonischer Kochsalzlösung für Flüssigkeitsmanagement eingesetzt.

Ziel dieser Arbeit war es, einen Überblick über den aktuellen Stand in der perioperativen Volumentherapie in europäischen herzchirurgischen Kliniken zu schaffen. Als Methode wurde die elektronische Umfrage gewählt. Alle zu diesem Zeitpunkt bekannten Umfragen zum Thema Volumentherapie bei herzchirurgischen Patienten sind noch vor der HES-Einschränkung durchgeführt worden und das Ausmaß ihrer Auswirkung auf die medizinische Praxis war bisher nicht untersucht. Die Umfrage wurde durch European Association of Cardiothoracic Anesthesiology (EACTA) initiiert und mittels des Onlineservices SurveyMonkey durchgeführt, wobei die Teilnehmer mit Einladungsemails eine Verknüpfung zum Fragebogen auf der SurveyMonkey Seite erhielten. Es wurden zwei Versionen dieser Umfrage verschickt. Nachdem die Rücklaufquote hinsichtlich der ersten Version zu gering war, wurde entschieden, die Adressatenliste und den Fragebogen zu überarbeiten, mit dem Ziel, die Beantwortung zu vereinfachen und zu verkürzen. Die finale Version des Fragebogens bestand aus 26 Fragen in drei Gruppen: a) allgemeine Fragen und Tätigkeit, b) perioperative Flüssigkeitstherapie und Eigenschaften verschiedenen Präparaten, c) Wahrnehmungen und Überlegungen in der Wahl der Infusionslösung. Der Fragebogen wurde im Oktober 2016 zwischen 379 Anästhesisten, die aus unterschiedlichen Zentren 18 europäischer Länder stammten, verteilt. Die Rücklauffrist endete am 19. Dezember 2016. Insgesamt antworteten 106 Adressaten, was einer Rücklaufquote von 28 % entspricht.

Die Ergebnisse der Umfrage zeigten, dass die Respondenten hauptsächlich in Lehrkrankenhäusern (66 %) tätig waren. Bei 73 % der Institutionen wurden Patienten postoperativ in herzchirurgischen Intensivmedizinabteilungen aufgenommen. Die Anästhesisten waren verantwortlich für das intraoperative Flüssigkeitsmanagement und die Kardiotechniker für Herz-Lungen-Maschine Priming. Balancierte Kristalloide wurden in 51,5 % der Zentren für das HLM-Priming gewählt und bei 36 % als Kombination mit Kolloiden (synthetischen oder Albumin). Für das primäre intraoperative Management wurden bei 74 %

der Zentren balancierte Kristalloide genutzt, gefolgt von Kristalloid+Kolloid Kombination (15 %) und anderen (11 %). 32 % der Befragten nutzten die Kolloide überhaupt nicht. Gelatine mit 60 % war das bevorzugte Kolloid, wenn dies mit HES und Albumin verglichen wurde (24 % und 16 % entsprechend). 73 % der Teilnehmer, die auch in intensivmedizinischer postoperativer Betreuung involviert waren, änderten ihre intraoperative Flüssigkeitsstrategie auf ITS nicht. Als relevanteste Eigenschaften für perioperative Anwendung der Flüssigkeiten wurden das Risiko der renalen Schädigung und das Risiko der Blutung genannt. Im Vergleich zur intraoperativen Flüssigkeitstherapie und HLM-Priming hatte die ITS-Therapie mehr Einfluss auf das Outcome. Die Wahl der Flüssigkeiten wurde mehrheitlich von internationalen Leitlinien und klinischen Bedürfnissen beeinflusst. Die Hauptsorgen in der aktuellen Praxis der Befragten bezüglich Infusionstherapie sind koagulations- und renale Nebenwirkungen. Die Bindung und der Transport von endogenen und exogenen Verbindungen und die Bindung von proinflammatorischen und endogenen Molekülen wurden als die interessantesten Eigenschaften des Albumins angesehen, wenn Albumin für ein Management der Patienten am kardiopulmonalen Bypass verwendet wurde. Die Ergebnisse wurden auch mit entsprechenden Daten aus früheren europäischen Umfragen zu dieser Thematik verglichen, was auf eine Reduktion des HES-Einsatzes und steigende Anwendung der Kristalloide deutete.

Zusammenfassend zeigte die Umfrage, dass die balancierten kristalloiden Lösungen die bevorzugten perioperativen Infusionsflüssigkeiten in europäischen herzchirurgischen Zentren waren. Die Verwendung von Kolloiden schien deutlich gesunken zu sein, offenbar durch eine Einschränkung der HES-Präparate. Gelatine ist die am häufigsten eingesetzte kolloidale Lösung.

5. Anlagen

5.1. Literaturverzeichnis

1. Miller, R.D., M. Pardo, and R.K. Stoelting, *Basics of anesthesia*. 6th ed. 2011, Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders. xii, 817 p.
2. Rossaint, R., C. Werner, and B. Zwissler, *Die Anästhesiologie allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin*. 3., komplett aktualisierte und erw. Aufl. ed. XXII, 1758 S.
3. Starling, E.H., *On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces*. J Physiol, 1896. **19**(4): p. 312-26.
4. Janssens, U. and S. Kluge, *[Indication and control of volume therapy. First things first]*. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2015. **110**(2): p. 110-7.
5. Navarro, L.H., et al., *Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group*. Perioper Med (Lond), 2015. **4**: p. 3.
6. Habicher, M., et al., *Contemporary fluid management in cardiac anesthesia*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2011. **25**(6): p. 1141-53.
7. Woodcock, T.E. and T.M. Woodcock, *Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy*. Br J Anaesth, 2012. **108**(3): p. 384-94.
8. Chappell, D. and M. Jacob, *Role of the glycocalyx in fluid management: Small things matter*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2014. **28**(3): p. 227-34.
9. Pries, A.R., T.W. Secomb, and P. Gaehtgens, *The endothelial surface layer*. Pflugers Arch, 2000. **440**(5): p. 653-66.
10. Becker, B.F., D. Chappell, and M. Jacob, *Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: the fringe benefit*. Basic Res Cardiol, 2010. **105**(6): p. 687-701.
11. Strunden, M.S., S. Tank, and T. Kerner, *Perioperative fluid therapy: defining a clinical algorithm between insufficient and excessive*. J Clin Anesth, 2016. **35**: p. 384-391.
12. Rehm, M., et al., *Stand der Wissenschaft in der Flüssigkeits- und Volumentherapie : Ein anwenderfreundliches Stufenkonzept. (German)*. [State of the art in fluid and volume therapy : A user-friendly staged concept]. (English), 2017. **66**(3): p. 153.
13. Searl, C.P. and A. Perrino, *Fluid management in thoracic surgery*. Anesthesiol Clin, 2012. **30**(4): p. 641-55.
14. Chappell, D., et al., *A rational approach to perioperative fluid management*. Anesthesiology, 2008. **109**(4): p. 723-40.
15. Rahbari, N.N., et al., *Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery*. Br J Surg, 2009. **96**(4): p. 331-41.
16. Shaw, A. and K. Raghunathan, *Fluid management in cardiac surgery: colloid or crystalloid?* Anesthesiol Clin, 2013. **31**(2): p. 269-80.
17. Latta, T., No. 3. *Letter from DR. LATTA, of Leith, detailing Three Cases, of which one was successful*. The Lancet, 1832. **18**(460): p. 370-373.
18. Kampmeier, T., S. Rehberg, and C. Ertmer, *Evolution of fluid therapy*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2014. **28**(3): p. 207-16.
19. Stewart, P.A., *Modern quantitative acid-base chemistry*. Can J Physiol Pharmacol, 1983. **61**(12): p. 1444-61.
20. Rehm, M., et al., *[The Stewart model. "Modern" approach to the interpretation of the acid-base metabolism]*. Anaesthesist, 2004. **53**(4): p. 347-57.

21. Wilcox, C.S., *Regulation of renal blood flow by plasma chloride*. J Clin Invest, 1983. **71**(3): p. 726-35.
22. Williams, E.L., et al., *The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers*. Anesth Analg, 1999. **88**(5): p. 999-1003.
23. Reid, F., et al., *(Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study*. Clin Sci (Lond), 2003. **104**(1): p. 17-24.
24. Shaw, A.D., et al., *Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte*. Ann Surg, 2012. **255**(5): p. 821-9.
25. Rosenberger, P. and U. Kaisers, *S3-Leitlinie Volumentherapie. (German). S3 guidelines on volume therapy. (English)*, 2015. **64**(7): p. 540.
26. Young, P., et al., *Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2015. **314**(16): p. 1701-10.
27. Semler, M.W., et al., *Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults*. N Engl J Med, 2018. **378**(9): p. 829-839.
28. Zayed, Y.Z.M., et al., *Balanced crystalloids versus isotonic saline in critically ill patients: systematic review and meta-analysis*. J Intensive Care, 2018. **6**: p. 51.
29. Jacob, M., et al., *The intravascular volume effect of Ringer's lactate is below 20%: a prospective study in humans*. Crit Care, 2012. **16**(3): p. R86.
30. Knotzer, H., et al., *The physiologic perspective in fluid management in vascular anesthesiology*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2014. **28**(6): p. 1604-8.
31. Strunden, M.S., et al., *Perioperative fluid and volume management: physiological basis, tools and strategies*. Ann Intensive Care, 2011. **1**(1): p. 2.
32. Cochrane Injuries Group Albumin, R., *Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials*. BMJ, 1998. **317**(7153): p. 235-40.
33. Finfer, S., et al., *The SAFE study: saline vs. albumin for fluid resuscitation in the critically ill*. Vox Sang, 2004. **87 Suppl 2**: p. 123-31.
34. Caironi, P., et al., *Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock*. N Engl J Med, 2014. **370**(15): p. 1412-21.
35. Ertmer, C., et al., *Relevance of non-albumin colloids in intensive care medicine*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2009. **23**(2): p. 193-212.
36. Jacob, M., et al., *[Exact measurement of the volume effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven) during acute preoperative normovolemic hemodilution]*. Anaesthesist, 2003. **52**(10): p. 896-904.
37. Myburgh, J.A., et al., *Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care*. N Engl J Med, 2012. **367**(20): p. 1901-11.
38. 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.
39. Perel, P., I. Roberts, and K. Ker, *Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(2): p. CD000567.
40. Wise, J., *Boldt: the great pretender*. BMJ, 2013. **346**: p. f1738.
41. 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, 2013. **309**(7): p. 678-88.

42. 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.
43. Lewis, S.R., et al., *Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(8).
44. Ryhammer, P.K., et al., *Colloids in Cardiac Surgery-Friend or Foe?* J Cardiothorac Vasc Anesth, 2017.
45. Baehner, T., et al., *[Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery]*. Anaesthesist, 2012. **61**(10): p. 846-56.
46. Raja, S.G. and G.A. Berg, *Impact of off-pump coronary artery bypass surgery on systemic inflammation: current best available evidence*. J Card Surg, 2007. **22**(5): p. 445-55.
47. Bruegger, D., et al., *Shedding of the endothelial glycocalyx during cardiac surgery: on-pump versus off-pump coronary artery bypass graft surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **138**(6): p. 1445-7.
48. Miles, L.F., et al., *Pump Priming Practices and Anticoagulation in Cardiac Surgery: Results From the Global Cardiopulmonary Bypass Survey*. Anesth Analg, 2017.
49. Himpe, D., *Colloids versus crystalloids as priming solutions for cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of prospective, randomised clinical trials*. Acta Anaesthesiol Belg, 2003. **54**(3): p. 207-15.
50. Gurbuz, H.A., et al., *Hydroxyethyl starch 6%, 130/0.4 vs. a balanced crystalloid solution in cardiopulmonary bypass priming: a randomized, prospective study*. J Cardiothorac Surg, 2013. **8**: p. 71.
51. Tiryakiglu, O., et al., *Hydroxyethyl starch versus Ringer solution in cardiopulmonary bypass prime solutions (a randomized controlled trial)*. J Cardiothorac Surg, 2008. **3**: p. 45.
52. Haydock, M.D., et al., *Does removing Mannitol and Voluven from the priming fluid of the cardiopulmonary bypass circuit have clinical effects?* J Extra Corpor Technol, 2014. **46**(1): p. 77-83.
53. 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*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **144**(1): p. 223-30.
54. Jones, D., et al., *An introductory guide to survey research in anaesthesia*. Anaesth Intensive Care, 2006. **34**(2): p. 245-53.
55. Alreck, P.L. and R.B. Settle, *The survey research handbook*. 3rd ed. McGraw-Hill/Irwin series in marketing. 2004, Boston: McGraw-Hill/Irwin. xxv, 463 p.
56. Doyle, J.K., *Introduction to survey methodology and design*. Handbook for IQP Advisors and Students. DW Woods, ed.: Worcester Polytechnic Institute, 2006.
57. Sponholz, C., et al., *Catecholamine and volume therapy for cardiac surgery in Germany--results from a postal survey*. PLoS One, 2014. **9**(8): p. e103996.
58. Bignami, E., et al., *Clinical practice in perioperative monitoring in adult cardiac surgery: is there a standard of care? Results from an national survey*. J Clin Monit Comput, 2016. **30**(3): p. 347-65.
59. Kastrup, M., et al., *Clinical impact of the publication of S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey*. Acta Anaesthesiol Scand, 2013. **57**(2): p. 206-13.
60. Kastrup, M., et al., *Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey*. Acta Anaesthesiol Scand, 2007. **51**(3): p. 347-58.

61. Passmore, C., et al., *Guidelines for constructing a survey*. Fam Med, 2002. **34**(4): p. 281-6.
62. Crouch, S., P. Robinson, and M. Pitts, *A comparison of general practitioner response rates to electronic and postal surveys in the setting of the National STI Prevention Program*. Aust N Z J Public Health, 2011. **35**(2): p. 187-9.
63. Seguin, R., et al., *E-mail or snail mail? Randomized controlled trial on which works better for surveys*. Can Fam Physician, 2004. **50**: p. 414-9.
64. VanDenKerkhof, E.G., et al., *In Canada, anesthesiologists are less likely to respond to an electronic, compared to a paper questionnaire*. Can J Anaesth, 2004. **51**(5): p. 449-54.
65. Center for Health Services Research and Development (American Medical Association) and B.C. Martin, *Don't survey physicians!* 1974, Chicago,. 18 p.
66. Edwards, P.J., et al., *Methods to increase response to postal and electronic questionnaires*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(3): p. MR000008.

5.2. Abkürzungsverzeichnis

EACTA	European Association of Cardiothoracic Anesthesiology
ESL	Endothelial surface layer
ADH	Antidiuretisches Hormon
GDT	Goal directed therapy
SID	Strong ion difference
ICU	Intensive care unit
HES	Hydroxyethylstärke
RCT	Randomized controlled trial
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
EMA	European Medicines Agency
SIRS	Systemisches Inflamationsreaktionssyndrom
HLM	Herz-Lungen-Maschine
CABG	Coronary artery bypass grafting
ITS	Intensivstation

5.3. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....

Datum

.....

Unterschrift

5.4. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Volodymyr Protsyk

Geburtstag: 31.03.1982

Geburtsort: Lwiw, Ukraine

Anschrift: Preußenstr. 7, 04289 Leipzig

Arbeitsadresse: Herzzentrum Leipzig, Strümpellstraße 39, 04289 Leipzig

Tel. dienstlich: 0341865254015

E-Mail: volodymyr.protsyk@medizin.uni-leipzig.de

Sprachkenntnisse: Deutsch, Englisch, Russisch, Ukrainisch als Muttersprache

Ausbildung

1999 – 2005 Fachrichtung „Ärztliche Behandlung“, Lwiw nationale medizinische Universität, Fakultät für Humanmedizin

8/2005 – 8/2008 Weiterbildung in der Fachrichtung „Anästhesiologie“, Lwiw nationale medizinische Universität, Fakultät für Weiterbildung

2005 - 2008 Magistratur in der Fachrichtung „Anästhesiologie“, Lwiw nationale medizinische Universität, Fakultät für Weiterbildung, Thema der Arbeit: „Ernährungstherapie der Patienten mit schwerer Verletzung vom Gehirn und Schädel.“

8/2008 Facharzt für Anästhesiologie in Ukraine

11/2013 Approbation als Arzt in Deutschland

08/2018 Facharzt für Anästhesiologie in Deutschland

Berufstätigkeit

2002, 2003, 2004	monatliche Pflegepraxis bei dem Klinischen Gebietskrankenhaus in Lwiw
8/2005 - 8/2008	Arzt in Weiterbildung, Klinisches Gebietskrankenhaus in Lwiw, Abteilung №2 für Anästhesie und Intensivtherapie
9/2008 - 12/2013	Facharzt für Anästhesie, Klinisches Gebietskrankenhaus in Lwiw, Abteilung №2 für Anästhesie und Intensivtherapie
1/2014 - 12/2015	EACTA Fellowship für kardiovaskuläre Anästhesie, Herzzentrum Leipzig, Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin
7/2015 - 12/2015	Tätigkeit als Arzt der Intensivstation, Herzzentrum Leipzig
Seit 1/2016	Arzt in Weiterbildung, Herzzentrum Leipzig, Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin
11/2017	Monatliche Hospitation für regionale Anästhesie, Helios Klinik Leisnig

Publikationen, Vorträge

Protsyk, V., et al. (2017). "Fluid Management in Cardiac Surgery: Results of a Survey in European Cardiac Anesthesia Departments." J Cardiothorac Vasc Anesth 31(5): 1624-1629.

"EACTA survey on fluid management", Volodymyr Protsyk, Presentation, EACTA Annual Congress, Berlin 2017

"Leipzig-Basel experiences with EACTA Fellowship program", Protsyk V., Fassl J., Maurer M., Ender J.; Poster presentation, EACTA Annual Congress, Gothenburg 2015

5.5. Erklärung des eigenen wissenschaftlichen Beitrags zu Publikationspromotion

In Rahmen der Vorbereitung dieser Promotionsarbeit wurde von mir folgendes vorgenommen:

- Teilnahme an der Entwicklung des Fragebogens der Umfrage und später dessen Überarbeitung.
- Teilnahme an der Organisation der Umfrage mittels des SurveyMonkey-Programms, Versand der Einladungen und Erinnerungen, Sammeln der Antworten.
- Auswertung der Antworten, Erstellung der Tabellen und Diagramme.
- Maßgebliche Teilnahme am Schreiben des Manuskripts des Zeitschriftartikels.
- Literaturübersicht zum Thema „Flüssigkeitsmanagement“, Erstellung des Manuskripts der Promotionsarbeit.

Volodymyr
Protsyk

Prof. Dr. Jörg
Ender

Dr. Fabio
Guarracino

Prof. Bodil Steen
Rasmussen

Dr. Joachim
Erb

5.6. Danksagung

Mein Dank geht an:

Herrn Prof. Dr. med. Jörg Ender und Univ. Prof Dr. med. Sebastian Stehr für die Überlassung des Themas und die sehr gute Betreuung.

Meine Frau Mariya für ihre Verständnis.

Meine Mutter Lyubov für die Interesse und Anregungen.