

Infusionstherapien nicht routinemässig verwenden

0,9%ige NaCl-Lösung: alles andere als physiologisch!

Dr. med. Olivier Giannini^a, PD Dr. med. Gabriele Casso^b, Dr. med. Pietro B. Faré^c,
Prof. Dr. med. Mario G. Bianchetti^d, Prof. Dr. med. Reto Stocker^{e,a}

^a Dipartimento di Medicina Interna e Servizio di Nefrologia, Ente Ospedaliero Cantonale (EOC), Ospedale Regionale di Mendrisio Beata Vergine (OBV), Mendrisio; ^b Servizio di Anestesia e Medicina Intensiva, Cardiocentro Ticino, Lugano; ^c Dipartimento di Medicina Interna, Ente Ospedaliero Cantonale (EOC), Ospedale Regionale di Locarno (ODL), Locarno; ^d Facoltà di Scienze Biomediche, Università della Svizzera Italiana, Lugano; ^e Institut für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinik Hirslanden, Zürich



Der erhöhte Natriumgehalt 0,9%iger NaCl-Lösung wurde längst als ein wichtiges Problem anerkannt. Aber auch die negativen Wirkungen des erhöhten Chloridgehalts im Serum sind vermehrt ins Bewusstsein gerückt. Es erscheint wahrscheinlich, vor allem in akuten Fällen, dass die Anwendung balancierter Lösungen eine tatsächlich viel «physiologischere» Situation begünstigt und dabei die potenzielle Iatrogenität der Infusionstherapie reduzieren könnte.

Einleitung

Im Jahr 1883 definierte der niederländische Chemiker H. J. Hamburger die Salzlösung mit 0,9% Natriumchlorid (NaCl) als «*indifferent*» beziehungsweise als «*normal saline*» nach angelsächsischer Terminologie. Diese Eigenschaft wurde ihr zugeschrieben, weil bei einer In-vitro-Exposition von roten Blutkörperchen gegenüber verschiedenen Salzkonzentrationen diejenige mit 0,9% NaCl weniger Hämolyse verursachte als die anderen untersuchten Lösungen [1]. Wenn man jedoch die Elektrolytkonzentrationen im Plasma mit 0,9%iger NaCl-Lösung vergleicht (Tab. 1), würde man letztere alles andere als «normal» oder «physiologisch» bezeichnen, wie im Übrigen bereits 1970 in einem wichtigen Leitartikel von K. G. Wakim dargelegt wurde [2].

Rolle des Chlorids

Der erhöhte Natriumgehalt (9 g/l) ist unzweifelhaft bereits ein Problem; allerdings wurde in den vergangenen Jahren auch den negativen Wirkungen des erhöhten Chloridgehalts im Serum besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Chlorid ist ein sogenanntes «strong ion», das im physiologischen Bereich in einer wässrigen Lösung immer als Anion vorliegt. Somit ist Chlorid das häufigste Anion im Extrazellulärraum («extracellular space» [ECS]) und nach Natrium die wichtigste Determinante dieses Raums. Gemäss der physiochemischen Methode von Stewart gibt es drei unabhängige Variablen, die direkt auf den pH-Wert wirken: der Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂), die Gesamtkonzentration der nicht flüchtigen schwachen Säuren (Eiweiss,

Tabelle 1: Elektrolytgehalt und Osmolarität von Plasma, 0,9%iger Natriumchlorid-(NaCl)-Lösung und den am häufigsten verwendeten balancierten Infusionslösungen.

	Plasma	NaCl 0,9%	Ringer-Lactat®	Ringer-Acetat®	Ri-Ac/-Mal® Ringerfundin®	Plasma-Lyte 148®
Na ⁺ (mmol/l)	140	154	130	137	145	140
Cl ⁻ (mmol/l)	100	154	110	110	127	98
K ⁺ (mmol/l)	4,2	–	4,0	4,0	4,0	5,0
Ca ⁺ (mmol/l)	1,2	–	1,5	1,7	2,5	–
Mg ⁺⁺ (mmol/l)	0,9	–	–	1,3	1,0	1,5
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	25	–	–	–	–	–
Osmolarität (mosm/kg)	290	308	275	291	290	294
Zusätze (mmol/l)	–	–	Acetat 24	Acetat 36,8	Acetat 24; Malat 5,0	Acetat 27; Gluconat 23



Olivier Giannini

Phosphat) und die «strong ion difference» (SID), besser gesagt die Differenz zwischen den Kationen und den Anionen, die sich in einer gegebenen Lösung bei einem bestimmten pH-Wert vollkommen spalten ($SID = [Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+}] - [Cl^- + \text{andere Anionen}]$). Wenn die SID steigt, kommt es zu einer Alkalose. Wichtig ist jedoch, dass eine Infusion von Chlorid, gemäss dem «Stewart-Konzept», zur Verdünnung und zu einer metabolischen hyperchlorämischen Azidose durch Verdrängung des Bicarbonats führt (Verdünnungs- oder Dilutionsazidose) [3, 4].

Zu Beginn der 1990er Jahre wurde in einigen Studien am Tiermodell gezeigt, dass Chlorid eine wichtige Rolle in der Modulation der vasokonstriktiven Wirkung, insbesondere durch Angiotensin-2, spielt [5]. Diese Beobachtungen scheinen jetzt auch beim Menschen Bestätigung zu finden und klinisch deutlich zu werden, besonders wenn man 0,9%-NaCl-Lösung mit «balancierten» Lösungen vergleicht, das heisst Lösungen mit einer Zusammensetzung, die stärker dem menschlichen Serum ähnelt, wie zum Beispiel die Präparate Ringer-Lactat®, -Acetat®/-Malat®, Ringerfundin® oder Plasma-Lyte® (Tab. 1). Die schnelle intravenöse Verabreichung von 0,9%iger NaCl-Lösung (2 Liter in 90 Minuten) bei gesunden Erwachsenen, im Vergleich zu einer Infusion einer balancierten Lösung (Plasma-Lyte®), induziert eine metabolische Azidose und eine reduzierte Durchblutung sowohl der Nierenarterie als auch der Nierenrinde durch eine spezifische renale Vasokonstriktion mit Zunahme des renalen Gefässwiderstandes und konsekutiver Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und entsprechender Abnahme der Diurese. Die Probanden, die 0,9% NaCl erhielten, urinierten weniger (533 vs. 833 ml, $p < 0,002$) und später (142 vs. 90 Minuten, $p < 0,006$) im Vergleich zu den Probanden, die die balancierte Lösung erhielten [6]. Im Weiteren führt dies zu einer Suppression der Plasma-Renin-Aktivität mit konsekutivem Abfall des Blutdrucks. In einer anderen klinischen Studie wurden schwere perioperative Komplikationen nach abdominalen Operationen im Zusammenhang mit Infusionstherapien verglichen. Eine Gruppe von 213 Patienten, die im Laufe des Operationstags nur 0,9%ige NaCl-Lösung als Infusion erhielten wurde mit einer Gruppe von 714 Patienten verglichen, die Plasma-Lyte® erhielten. In der mit Plasma-Lyte® hydrierten Gruppe wurde eine signifikante Reduktion schwerer Komplikationen festgestellt («odds ratio» [OR] 0,79; 95% «confidence interval» [CI], 0,66–0,97; $p < 0,05$), mit einer Abnahme der Inzidenz postoperativer Infektionen, der Anwendung eines extrakorporellen Nierenersatzverfahrens, der Anzahl von Bluttransfusionen und der Inzidenz metabolischer Azidosen [7]. Eine im Jahr 2015 publizierte

Metaanalyse mit 6253 Patienten aus 21 Studien zeigte, dass der Einsatz von Infusionslösungen mit einer Chloridkonzentration von mehr als 111 mmol/l im Vergleich zu solchen mit 111 mmol/l oder weniger neben anderen Effekten das Risiko einer akuten Nierenschädigung signifikant erhöht [8]. Plasma-Lyte® ist aus der Gruppe der balancierten Infusionslösungen diejenige, die am häufigsten mit NaCl 0,9% verglichen wurde. Generell kann man aus den Daten schliessen, dass ein niedrigerer Chloridgehalt mit einer besseren Organverträglichkeit einhergeht und es sich sehr wahrscheinlich um einen Gruppeneffekt handelt.

Vorzug balancierter Infusionslösungen

Trotz des Fehlens eindeutiger randomisierter kontrollierter Studien berücksichtigen die englischen Leitlinien für die intravenöse Verabreichung von Flüssigkeiten zur Reanimation und perioperativen Versorgung von erwachsenen chirurgischen Patienten diese Beobachtungs- und Versuchsdaten und raten, bei Nichtvorliegen einer Hypochlorämie, wie beispielsweise im Falle von Erbrechen oder kontinuierlicher Magenabsaugung, die routinemässige Anwendung von 0,9%iger NaCl-Lösung zu vermeiden und stets eine balancierte kristalloide Infusionslösung vorzuziehen [9, 10]. Auch bei neurochirurgischen Patienten, vor allem nach einem Schädeltrauma, hat sich die Diskussion über die Lösungswahl immer mehr geklärt, insbesondere dank der 2004 veröffentlichten Studie im *New England Journal of Medicine*: Aufgrund dieser ist klar geworden, wie wichtig es ist, hypoosmolare Lösungen bei diesen Patienten nicht zu verwenden, man soll sich eher auf den osmotischen Kolloiddruck der Präparate konzentrieren [11, 12].

An einem Tiermodell für Sepsis wurde in einer Studie festgestellt, dass die Anwendung von 0,9%iger NaCl-Lösung im Vergleich zu Plasma-Lyte® nicht nur zu einer stärkeren Azidämie führt, sondern auch mit einer höheren Mortalität nach 46 Stunden ($p < 0,03$) und einer höheren Inzidenz akuter Niereninsuffizienz assoziiert ist [13]. Die klinische Studie, die uns zum sorgfältigen Überdenken des Einsatzes von Chlorid bei unseren Patienten anhält, wurde in 2012 von der Gruppe um R. Bellomo veröffentlicht. In dieser bedeutenden prospektiven Studie bei intensivmedizinisch versorgten Patienten wurden zwei unterschiedliche Strategien zur Verabreichung von Flüssigkeiten miteinander verglichen: Eine eher «chloridliberale» (NaCl 0,9 %, succiniliertes Gelatin 4% oder Albumin 4%) und eine eher «chloridrestriktive» Strategie (Ringer-Lactat®, Plasma-Lyte® oder Albumin 20%). Die Anwendung der chloridrestriktiven Strategie führte zu einer signifikanten Re-

Tabelle 2: Unerwünschte Ereignisse nach Verabreichung von 0,9%iger Natriumchlorid-(NaCl-)Lösung (im Vergleich zur Anwendung balancierter Kristalloidlösungen) [19, 20].

Stoffwechsel	Hyperchlorämische Azidose Erhöhter Pufferbedarf zur Korrektur der Azidose
Körperwasser	Mögliche Schädigung der endothelialen Glykokalyx mit erhöhter Gefässpermeabilität und -steifigkeit Zunahme des interstitiellen Volumens und in der Folge Ödeme
Nieren	Nierenödem und Kapselkompression mit sekundärer Hypertonie des intrarenalen Gewebes Renale Vasokonstriktion, reduzierte Blutzufuhr und parenchymale Perfusion Abnahme der glomerulären Filtrationsrate, des Harnvolumens und der Natriumausscheidung
Gastrointestinaltrakt	Ödem der Darmschleimhaut Veränderte Heilung einer Ileum-Anastomose
Blut	Höherer intraoperativer Blutverlust Höherer Transfusionsbedarf
Klinische Ergebnisse	Grössere postoperative Komplikationen Höhere Mortalität (?) Erhöhte Inzidenz akuter Nierenschädigung und Bedarf an Nierenersatztherapie

duktion der Inzidenz akuter Niereninsuffizienz und einem verringerten Bedarf an Nierenersatztherapien. Die übrigen Ergebnisparameter, insbesondere die Mortalität, unterschieden sich hingegen nicht zwischen den beiden Gruppen [14]. Diese Ergebnisse werden auch durch eine weitere Untersuchung bei einem grösseren Patientenkollektiv (n = 2994) über einen Zeitraum von zwölf Monaten bestätigt, die 2015 von derselben Gruppe veröffentlicht wurde [15]. Auch die neuesten Daten scheinen die Überlegenheit der balancierten kristalloiden Infusionslösungen zu bestätigen im Vergleich zu Salzlösungen, besonders wenn man eine Bevölkerung mit Pathologien analysiert, die einen Aufenthalt auf der Intensivstation nötig machen, in Bezug auf die «in-hospital» Mortalität bei 30 Tagen und auf die grösseren unerwünschten Nierenereignisse (Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder anhaltende Niereninsuffizienz bei Spitalentlassung oder 30 Tage nach der Einlieferung). Diese Überlegenheit der Kristalloid-Infusionslösungen scheint noch bedeutender zu sein im Fall von Patienten mit Sepsis, die bekanntlich grosse intravenöse Ersatzvolumina benötigen [16]. In der gleichen Ausgabe des *New England Journal of Medicine* stellt dieselbe Forschergruppe Daten einer zweiten crossover, monozentrischen Studie vor, in der sie den volämischen Ersatz (kristalloide balancierte Lösungen vs. Salzlösungen) bei einem auf eine Notfallstation eingelieferten Patientenkollektiv bewertet haben, ohne dass diese Patienten die ernsthaften Kriterien aufwiesen, die eine Aufnahme auf eine Intensivstation erforderten. Auch bei diesem Pa-

tientenkollektiv zeigte sich eine bedeutsame Abnahme der grösseren Nierenereignisse bis 30 Tage nach Einlieferung in der mit Kristalloiden behandelten Gruppe [17, 18].

Im Zusammenhang der potentiellen Nierenschädlichkeit von Salzlösungen wird schon 2014 in einem im *Kidney International* erschienenen Review-Artikel die provokante Frage gestellt, ob chloridreiche kristalloide Lösungen in der Prävention von prärenalem akutem Nierenversagen noch als sicher gelten können [19]. In dem Artikel werden die pathophysiologischen Wirkungen von Chloridsalzlösungen auf die Niere ausführlich erläutert: Die Erhöhung der Chloridkonzentration im Plasma ist mit einer verminderten Rückresorption des Anions im proximalen Tubulus und dadurch indirekt mit einer Zunahme des Chlorids im Tubulus selbst assoziiert. Diese Zunahme begünstigt den Einstrom von Chlorid in die Macula densa und führt zu einer Freisetzung von Adenosin, das wiederum eine sekundäre Vasokonstriktion des Vas afferens bewirkt. Das Chlorid verringert den Nierendurchfluss, die kortikale Durchblutung und die glomeruläre Filtration. All dies führt schliesslich zu einer reduzierten Elimination von Natrium. In der zitierten Review (und in anderen kürzlich erschienenen Artikeln) werden noch weitere Wirkungen auf den Organismus aufgeführt, die der Hyperchlorämie, der induzierten Azidose oder beiden zugeschrieben werden können (Tab. 2) [19, 20].

Im klinischen Alltag ist die Beurteilung der Volämie eines Patienten der wichtigste Parameter für eine adäquate Infusionsdosis. Ausserdem muss bei der Auswahl von balancierten Infusionslösungen berücksichtigt werden, dass diese im Vergleich zu 0,9%iger NaCl-Lösung mit zahlreichen medikamentösen Substanzen inkompatibel sind. Balancierte Infusionslösungen enthalten nur niedrige Kaliumkonzentrationen (4 mmol/l) und somit ist die Angst einer Hyperkaliämie unbegründet.

Fazit

Derzeit besteht ein zunehmender Konsens hinsichtlich der Tatsache, dass die Flüssigkeitstherapie keine Routine- oder Standardverordnung sein sollte, sondern wie jede andere medikamentöse Therapie immer nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiken erfolgen muss; wobei die jeweilige für den Patienten geeignete Dosis berechnet und eventuelle unerwünschte Wirkungen kontrolliert und vermieden werden müssen. Dies gilt im übrigen auch im pädiatrischen Alter [21]. Die wichtigste und häufigste Komplikation der Infusionstherapie sind Dosierungsfehler. Sowohl ein Zuwenig als auch ein Zuviel an Volumen erhöht die

Korrespondenz:
Dr. med. Olivier Giannini
Dipartimento di Medicina
Interna e Servizio di Nefrologia,
Ente Ospedaliero Cantonale
(EOC),
Ospedale Regionale di
Mendrisio Beata Vergine
CH-6850 Mendrisio
Olivier.Giannini[at]eoc.ch

Mortalität und Morbidität des Patienten. Die Zufuhr von NaCl-Lösung 0,9% in der täglichen Praxis kann unter bestimmten Umständen (grosse Mengen in kurzer

Zeit) eine hyperchlorämische Azidose mit den oben genannten Komplikationen hervorrufen. Es erscheint daher wahrscheinlich, vor allem in akuten Fällen, dass die Anwendung balancierter Lösungen eine tatsächlich viel «physiologischere» Situation begünstigt und die potenzielle Iatrogenität der Flüssigkeitstherapie reduzieren könnte. Die 0,9%igen NaCl-Infusionen sollten im klinischen Alltag nur noch als Trägerlösung für Medikamente verwendet werden.

Das Wichtigste für die Praxis

- Flüssigkeitstherapien sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und nicht routinemässig erfolgen.
- Dosierungsfehler stellen die häufigste Komplikation von Infusionstherapien dar, weshalb für jeden Patienten die zu verabreichende Dosis individuell berechnet werden muss.
- Die Anwendung 0,9%iger NaCl-Lösung birgt die Gefahr einer hyperchlorämischen Azidose mit u.a. konsekutiver Nierenschädigung.
- Balancierte Kristalloid-Lösungen scheinen weitaus «physiologischer» zu sein als 0,9%iger NaCl-Lösung.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2020.08459>.