

Aus der Klinik für Anästhesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität
München
Direktor: Prof. Dr. Bernhard Zwißler

Einfluss von 6 % Hydroxyethylstärke
oder 5 % Humanalbuminlösung auf
die Nierenfunktion bei Patienten mit
radikaler Cystektomie
- Eine Pilotstudie -

Dissertation

zum

Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians Universität zu München

vorgelegt von

Juliane Elisabeth Wessa

aus Speyer

2017

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

Berichterstatter:
Prof. Dr. Markus Rehm

Mitberichterstatter:
Priv. Doz. Dr. Karl Reiter
Prof. Dr. Michael Staehler

Mit Betreuung durch den promovierten Mitarbeiter:
PD Dr. Tobias Kammerer

Dekan:
Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 22.06.2017

Eidesstattliche Versicherung

Ich, JULIANE ELISABETH WESSA, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

Einfluss von 6 % Hydroxyethylstärke oder 5 % Humanalbuminlösung auf die Nierenfunktion bei Patienten mit radikaler Cystektomie
- Eine Pilotstudie -

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Datum, Ort

Doktorandin

Danksagung

Mein Dank geht an alle die mich unterstützt und begleitet haben auf der langen Reise bis zur endgültigen Dissertation. Insbesondere natürlich an meinen Doktorvater, Prof. Dr. Markus Rehm, Dr. Florian Klug, als einen der narkoseführenden Anästhesisten und Arbeitsgruppenmitglied und Johanna Coßmann, Juliana Büssecker und Ann Soisson als weitere Arbeitsgruppenmitglieder. Natürlich geht mein Dank auch an meine Familie, Freunde und meinen Partner Sebastian Keiler für die moralische Unterstützung.

Abkürzungsverzeichnis

AKI	Acute kidney Injury
ANV	Akutes Nierenversagen
ARI	Acute renal injury
ARF	Acute renal failure
Art.	Arteria
ASA	American Society of Anesthesiologists
CHART	Comparison of 6 % Hydroxyethyl Starch and 5 % Albumin for Volume Replacement Therapy in Patients undergoing Cystectomy
CI	Cardiac Index
CO	Cardiac Output
Cr	Kreatinin
CysC	Cystatin C
dl	Deziliter
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-linked immunoabsorbant Assay
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur
ESKD	End stage kidney disease
Fe	Ferrum / Eisen
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HA	Humanalbumin
HES	Hydroxyethylstärke

i.v.	intravenös
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
L	Liter
LCN 2	Lipocalin 2
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MAX	Maximum
MED	Median
mg	Milligramm
MIN	Minimum
ml	Milliliter
NaCl	Natrium-Chlorid
ng	Nanogramm
NGAL	Neutrophil gelatinase associated Lipocalin
OP	Operation
PaCO₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PRAC	Pharmakovigilance Risk Assessment Committee
RCT	Randomised controlled trial
RIFLE	Risk Injury Failure Loss Endstage, Kriterien zur Risikoevaluation einer Nierenschädigung
ScvO₂	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SCysC	Serum-Cystatin C
SCr	Serum-Kreatinin
SNGAL	Serum-Neutropil gelatinase associated Lipocalin
STABW	Standardabweichung

SV	Schlagvolumen
SVR	Systemic vascular resistance / peripherer Gefäßwiderstand
SVRI	Systemic vascular resistance index
SVV	Schlagvolumenvarianz
UO	Urine output
V.	Vena
vWF	Von-Willebrand Faktor
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentraler Venenverweilkatheter

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung	1
1.1 Evidenzbasierte Medizin	1
1.2 Kolloide als Volumenersatz	4
1.3 Wirkung, Nebenwirkungen und molekulare Eigenschaften von Kolloiden	6
1.4 Messgrößen der Nierenfunktion	8
1.5 Studienziel	12
2 Methoden und Materialien	13
2.1 Allgemeines	13
2.2 Patientenkollektiv	13
2.3 Narkoseführung	15
2.4 Infusions- und Transfusionsprotokolle	16
2.5 Verwendete Infusionsprodukte	18
2.6 Versuchsaufbau und -ablauf	20
2.7 Statistische Analyse	24
3 Ergebnisse	25
3.1 Demographische Daten	25
3.2 Infusionsmengen	26
3.3 Noradrenalin Dosen	29
3.4 Urinausscheidung	31
3.5 Ergebnisse innerhalb der Untersuchungsgruppen	33
3.6 Vergleich der Untersuchungsgruppen	49
4 Diskussion	57
4.1 Akutes Nierenversagen	57
4.2 Marker der Nierenfunktion	59
4.3 Volumentherapie und Outcome	64
5 Schlussfolgerung	74

Inhaltsverzeichnis

6 Zusammenfassung	76
Literaturverzeichnis	79

Abbildungsverzeichnis

3.1	Gruppenvergleich Einfuhrmengen Kolloide	27
3.2	Gruppenvergleich Einfuhrmengen Kristalloide	28
3.3	Noradrenalin Dosen	30
3.4	Urinausscheidung	32
3.5	Übersicht Kreatininwerte HES-Gruppe	34
3.6	Übersicht Kreatinin-Werte HA-Gruppe	36
3.7	Übersicht Cystatin C-Werte HES-Gruppe	38
3.8	Übersicht Cystatin C-Werte HA-Gruppe	40
3.9	Übersicht NGAL-Werte HES-Gruppe	42
3.10	Übersicht NGAL-Werte HA-Gruppe	44
3.11	Übersicht GFR-Werte HES-Gruppe	46
3.12	Übersicht GFR-Werte HA-Gruppe	48
3.13	Verteilung Kreatinin	49
3.14	Verteilung Cystatin C	50
3.15	Gruppenvergleich DeltaCystatinC	51
3.16	Verteilung NGAL	52
3.17	Gruppenvergleich NGAL	53
3.18	Verteilung GFR	54
3.19	Gruppenvergleich GFR	55

Tabellenverzeichnis

1.1	RIFLE-Kriterien nach Bellomo et. al.	11
2.1	Transfusionsprotokoll	17
2.2	Produktreferenz Volulyte	18
2.3	Produktreferenz Humanalbumin	19
2.4	RIFLE-Kriterien nach Bellomo et. al.	23
3.1	Demographische Daten	25
3.2	Infusionsmengen	26
3.3	Noradrenalindosen	29
3.4	Urinausscheidung	31
3.5	Kreatininwerte HES-Gruppe	33
3.6	Kreatininwerte HA-Gruppe	35
3.7	Cystatin C-Werte HES-Gruppe	37
3.8	Cystatin C-Werte HA-Gruppe	39
3.9	NGAL-Werte HES-Gruppe	41
3.10	NGAL-Werte HA-Gruppe	43
3.11	GFR-Werte HES-Gruppe	45
3.12	GFR-Werte HA-Gruppe	47

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Evidenzbasierte Medizin

"What I decided I could not continue doing was making decisions about intervening (for example pneumothorax and thoracoplasty) when I had no idea whether I was doing more harm than good. I remember reading a pamphlet (I think from the BMA) extolling the advantages of the freedom of British doctors to do whatever they thought best for their patients. I found it ridiculous. I would willingly have sacrificed all my medical freedom for some hard evidence telling me when to do a pneumothorax ... This was certainly the birth of an idea which culminated in effectiveness and efficiency." Archibald L. Cochrane [55]

Archi Cochrane wurde 1909 in Schottland geboren und gilt heute als der Wegbereiter der evidenzbasierten Medizin. Nach seinem Studium trat er dem Royal Army Medical Core bei und wurde im mittleren Osten eingesetzt. Während seiner Kriegsgefangenschaft auf Kreta ab 1941 bis zum Ende des Krieges, führte er seine erste wissenschaftliche Studie durch. Bei den Verletzten traten vermehrt Beinödeme auf, die Cochrane auf eine feuchte Form der Beriberi-Erkrankung zurück führte. Dies ist eine komplexe Erkrankung, die durch einen Mangel an Vitamin B1 (Thiamin) verursacht wird. Er stellte nun die Hypothese auf, dass mittels Hefe diesem Mangel vorzubeugen wäre, beziehungsweise dieser beseitigt werden kann. Um dies zu überprüfen teilte er das Lager in 2 Hälften auf. Einem Kollektiv mischte er Hefe unter die Nahrung, das andere Kollektiv diente als Kontrollgruppe ohne zusätzliche Hefezufuhr. Somit entstand die erste kontrollierte Studie. Der Unterschied in den Gruppen bezüglich des Auftretens von Beinödemen war so groß, dass man die Studie als vollen Erfolg bezeichnen konnte und damit bildete sie den Grundstein für die spätere Karriere Cochranes.[28] 1972 publizierte Cochrane seinen Text *"Effectiveness and Efficiency: random reflections on health services"* welcher ein Anstoß zum Umdenken in der Medizin war. Noch deutlicher zum Ausdruck brachte er seine Überzeugung dann 1979 in einem Essay: *"It is surely a great criticism of our profession that we have not organised*

a critical summary, by specialty or subspecialty, adapted periodically, of all relevant randomised controlled trials. " [8] Zunächst beschränkte sich die Anlage einer solchen Datenbank in Großbritannien auf den gynäkologischen Bereich, diese wurde dann aber in letzter Konsequenz 1992 auf die gesamte Medizin ausgedehnt. Im darauffolgenden Jahr wurde das erste Cochrane Kolloquium in Oxford, Großbritannien, abgehalten und die Cochrane Collaboration in ihrer heutigen Form wurde geboren. Seit dem sind weltweit Cochranes Zentren und fachspezifische Arbeitsgruppen entstanden, die sich dem Zusammentragen und Analysieren von Studien unterschiedlichen Designs und Evidenzgrades verschrieben haben. [1] Ihr Ziel ist es, Evidenz zu diagnostischen und therapeutischen Fragen allgemein verfügbar zu machen.

Wortwörtlich übersetzt aus dem Englischen heißt "evidence" soviel wie Beweis oder Beleg. In der deutschen Medizinforschung wird der Begriff allerdings manchmal fälschlicherweise im Sinne von "Offensichtlichkeit", für die es keinen Beweis benötigt, gebraucht.

Das Deutsche Cochrane Zentrum definiert folgende Stufen der Evidenz:

- **Ia** wenigstens ein systematischer Review auf der Basis methodisch hochwertiger, kontrollierter, randomisierter Studien (RCTs)
- **Ib** wenigstens eine ausreichend große, methodisch hochwertige randomisierte, kontrollierte Studie
- **IIa** wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung
- **IIb** wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs quasi-experimenteller Studien
- **III** mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie
- **IV** Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten; Expertenkommissionen, beschreibende Studien

[3]

Als Grundregeln der evidenzbasierten Medizin gelten folgende Prinzipien:

"Absence of evidence is not evidence of absence"

Als Beispiel ist hier das Fallschirmspringen zu nennen. Es wird nie eine Studie geben, bei der randomisiert und kontrolliert der Nutzen des Fallschirms bewiesen werden kann. Aus nahe liegenden Gründen der Ethik, kann es keine Kontrollgruppe ohne Fallschirm geben, die aus einem Flugzeug springt. Jedoch ist es allgemein anerkannt, dass der Schirm den Sturz des Springers abbremst und zu einem kontrollierten Flug werden lässt. Dieses Beispiel mag sehr plakativ erscheinen, lässt sich aber durchaus auf die Medizin übertragen. Es wird immer wieder Fragestellungen geben, bei denen der Ethik wegen keine RCTs möglich sind, der Sinn und die Wirksamkeit einer Behandlung jedoch aufgrund physiologischer Grundsätze allgemein anerkannt wird. Es darf also nicht fälschlicherweise angenommen werden, dass wegen mangelnder Evidenz eine Behandlung immer grundsätzlich nicht wirksam, schädlich oder falsch ist.

"Presence of evidence is evidently present"

Gibt es nun Evidenz aus der Stufe Ia oder Ib, so kann diese nicht mit Untersuchungen anderer, niedrigerer Evidenzstufen widerlegt werden. Eine Verlaufsbeobachtung oder Expertenmeinung kann niemals eine qualitativ hochwertige, randomisiert kontrollierte Studie übertreffen. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Studien mit Evidenztyp I.

An diesen Prinzipien muss sich die medizinische Forschung und das Handeln im klinischen Alltag orientieren und messen lassen. So ist es entscheidend wichtig für therapeutische Fragen hinsichtlich der Wirksamkeit von Medikamenten, wozu grundsätzlich auch Infusionslösungen gehören, prospektive kontrollierte Studien - wie die Vorliegende - durchzuführen.

1.2 Kolloide als Volumenersatz

Derzeit befinden sich verschiedene Lösungen zur perioperativen Flüssigkeitssubstitution auf dem Markt. Primär wird zwischen Kristalloiden und Kolloiden unterschieden. Natrium-Chlorid Lösungen und Ringer Laktat sind hier als Beispiele für kristalline Substanzen zu nennen. Auf der Seite der Kolloide sind Hydroxyethylstärke und Humanalbumin die wohl gängigsten Vertreter. Sie weisen ein hohes Molekulargewicht auf, welches durch osmotische Wirksamkeit zur Flüssigkeitsretention aus dem Interstitium führt, wodurch die Präparate als Plasmaexpander zum Volumenersatz dienen. [93]

Generell gilt, dass auch die Volumenersatztherapie immer einer Indikation bedarf. Es hat sich als nicht vorteilhaft erwiesen Patienten alleine wegen der Annahme des Volumendefizits - aufgrund von präoperativem Fasten oder Volumenverlust in den dritten Raum - zu therapieren. Hydroxyethylstärke und Humanalbumin sollten immer auch als vollwertige Medikamente mit Indikationen, Kontraindikationen, Nebenwirkungen und einer Maximaldosis betrachtet werden. [26]

Die Diskussion ob HES oder Humanalbumin die bessere Wahl zum Volumenersatz ist, gibt es schon so lange wie die beiden Medikamente auf dem Markt sind. Es gibt viele Studien die sich mit Vergleichen der beiden Volumenersatzmitteln untereinander, oder mit anderen Flüssigkeiten wie NaCl, Ringerlaktat, Dextrane oder Gelatine befassen. [96, 22, 83, 76, 11, 17, 41] Vor allem die Volumentherapie von Intensiv-Patienten ist immer wieder Gegenstand diverser Untersuchungen. Der primäre Ansatz der VISEP Studie war es, zu ermitteln ob das Outcome durch eine intensivierete Insulintherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis verbessert werden kann, im Vergleich zur konventionellen Insulintherapie auf Intensivstationen. Es wurden außerdem verschiedene Infusionsprotokolle etabliert, die durch den vorzeitigen Abbruch der Insulintherapie-Untersuchung dann später in den Mittelpunkt der Studie rückten. Verglichen wurde HES 10 % mit Ringer-Laktat als Volumenersatzmittel. Es wurde generell eine erhöhte Inzidenz an akutem Nierenversagen, Nierenersatztherapie mittels Dialyse, Bedarf an Bluttransfusionen und 90-Tage-Mortalität im HES-Studienarm gefunden. Die Untersucher empfahlen HES generell als Volumenersatzmittel bei Patienten mit schwerer Sepsis zu vermeiden. [22] Die Studie wurde nach der Veröffentlichung häufig aufgrund ihres Designs kritisiert, weshalb durchaus Bedarf besteht, vor allem den intraoperativen Gebrauch von HES an primär nierengesunden, nicht-septischen Patienten zu untersuchen. [107]

Eine weitere Studie die sich auf die Anwendung von 6 % Hydroxyethylstärke bei Sepsis Patienten bezieht ist die 6S Studie (Hydroxyethyl Starch 130/0,42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis). Hierbei wurden als primäre Endpunkte Tod oder dialysebedürftiges Nierenversagen am 90. Studientag gewählt. Es wurden 798 Patienten eingeschlossen, die entweder 6% HES oder Ringer-Acetat-Lösung erhielten. Diese Studie musste nicht abgebrochen werden, jedoch ergab sich für den HES-Studienarm ein erhöhtes Letalitätsrisiko sowie eine höhere Wahrscheinlichkeit ein Nierenersatzverfahren zu benötigen.[83] Die CHEST Studie (The Crystalloid versus Hydroxyethyl Starch Trial) untersuchte ebenfalls die Sicherheit von HES. Es wurden 7000 Patienten rekrutiert die aus verschiedensten Gründen auf eine Intensivstation aufgenommen worden waren. Das Studienprotokoll sah vor, dass etwa die Hälfte der Probanden 6 % -HES zum Volumenersatz erhielten während die andere Hälfte mit 0,9% NaCl therapiert wurde. Der primäre Endpunkt stellte die 90-Tage-Mortalität dar. Sekundäre Endpunkte umfassten das Auftreten einer akuten Nierenschädigung, akutem Nierenversagen sowie die Notwendigkeit der Nierenersatztherapie. Im Gegensatz zur 6S- Studie konnte allerdings keine erhöhte Mortalität in der HES-Gruppe festgestellt werden, jedoch ein signifikant erhöhtes Auftreten an unerwünschten Ereignissen wie der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens. [76]

Diese Studien haben die Gemeinsamkeit, dass sie alle Hydroxyethylstärke in der Anwendung auf Intensivstationen untersuchen. Gerade aber im Bereich der intraoperativen Anwendung an Patienten, die primär nierengesund sind und keine Anzeichen einer Sepsis aufweisen, fehlt es an validen Daten.

Auch Humanalbumin ist ein immer wieder untersuchtes Kolloid dessen Anwendung jedoch in letzter Zeit weit weniger umstritten oder skandalträchtig zu sein scheint. Allen voran sei hier die SAFE Studie (A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit) erwähnt. Es wurden 6997 Patienten rekrutiert die aus verschiedenen Gründen auf eine Intensivstation verlegt wurden. 3497 erhielten 4% Albumin, 3500 erhielten NaCl-Lösungen zur Volumenersatztherapie. Endpunkte der Studie umfassten den Tod, Single- oder Multiorganversagen, Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation, Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus, Dauer der maschinellen Beatmung sowie Dauer des Nierenersatzverfahrens falls nötig. In keinem der genannten Punkte ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen.

[38]

Hier lässt sich sagen, dass auch die SAFE Studie Patienten auf Intensivstationen einschließt. Die Datenlage für die intraoperative Anwendung ist auch für Humanalbumin nicht ausreichend. Vor diesem Hintergrund startete im Mai 2012 die CHART-Studie (Comparison of 6 % Hydroxyethyl Starch and 5 % Albumin for Volume Replacement Therapy in Patients undergoing Cystectomy).

1.3 Wirkung, Nebenwirkungen und molekulare Eigenschaften von Kolloiden

Hydroxyethylstärke

Hydroxyethylstärke ist ein Amylopektin welches synthetisch aus pflanzlicher Stärke hergestellt wird. Aufgrund seiner Ähnlichkeit mit menschlichem Glykogen besitzt das Medikament ein äußerst günstiges Nebenwirkungsprofil. Eine deutliche Verlängerung der Halbwertszeit wird durch das Einsetzen von Hydroxyethylgruppen in das Stärkemolekül erreicht, da nun das Spalten der Bindungen durch die alpha-Amylase erschwert wird. [93] Auf dem Markt sind verschiedene Präparate verfügbar, die sowohl in NaCl gelöst als, auch als balancierte Lösungen erhältlich sind. Die Hauptindikation besteht im Ersatz von Volumen der durch Blutverluste entsteht. [93] Zugelassen war HES jedoch laut Hersteller auch zur Prophylaxe von Hypovolämien. Als häufigste Nebenwirkung ist nach HES-Infusionen der Pruritus zu nennen. Dieser tritt wohl dosisabhängig auf und kann auch noch nach Wochen oder Monaten nach der Infusion ausbrechen. [93] Beeinträchtigt wird der Patient vor allem in seiner Lebensqualität, da es zu Schlafstörungen, mentalen Beeinträchtigungen und Störungen in der täglichen Routine kommen kann. Dies kann besonders belastend sein, da teilweise eine Beschwerdedauer von bis zu 24 Monaten beschrieben wird. [49] In Abhängigkeit der molaren Substitution (MS) kann es zur Beeinflussung der Blutgerinnung kommen, da das HES-Molekül mit dem von-Willebrand-Faktor interagieren kann. Es bindet diesen, wodurch vWF dann in geringerer Konzentration vorliegt und es zu einer Einschränkung der Blutgerinnung kommen kann. [97] Die Auswirkungen auf die Nierenfunktion wurden bereits in der Einleitung eingehend erläutert und sind teil dieser Studie.

Aus einem Änderungsbescheid des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 15. Dezember 2015 geht hervor, dass ab diesem Datum ein Ruhen der Zulassung HES-haltiger Arzneimittel durchge-

setzt wurde. Es wurde darauf verwiesen, dass die Durchführung weiterer Studien, auch für den Einsatz im perioperativen und notfallmedizinischen Setting notwendig sind, um das Risikoprofil ausreichend einschätzen zu können. [4]

Humanalbumin

Humanalbumin ist der Hauptvertreter der natürlichen Kolloide. Albumin besteht aus 585 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 66kD. Die Produktion findet beim Gesunden in der Leber statt und wird über den kolloidosmotischen Druck reguliert. Die normale Albuminkonzentration beträgt beim Erwachsenen etwa 40g/l im Serum. Die physiologische Aufgabe des Albumins besteht im Transport von zahlreichen endogenen und exogenen Substanzen wie z.B. Fettsäuren und Medikamenten. Es bindet sowohl Kationen als auch Anionen und hat somit auch Aufgaben innerhalb der physiologischen Pufferkapazität des Blutes. Außerdem ist Albumin ein wichtiger Baustein der endothelialen Glykokalix, die zusammen mit dem Endothel den sog. „Endothelial Surface Layer“ bildet. [86] Da Humanalbumin nur in sehr geringen Mengen mit extrem großem Aufwand rekombinant hergestellt werden kann, wird für die Verwendung als Infusionslösung Albumin aus humanen Spenderpools gewonnen. Die Sicherheit der Plasmaexpander wird durch diverse serologische Untersuchungen (z.B. HBsAg, Anti-HIV 1/2, Anti-HCV) und hohe Sicherheitsstandards bei Spenderauswahl und -testung, sowie durch Sperrlagerung und Hitzeinaktivierungsverfahren gewährleistet. Außerdem unterliegen die Präparate der Chargendokumentationspflicht nach dem Transfusionsgesetz. [93] Neben dem Einsatz als Volumenersatz sind weitere Indikationen eine ausgeprägte Hypoalbuminämie, Malnutrition, Enteropathien und Malabsorptionssyndrome, Leberzirrhose, die spontanbakterielle Peritonitis, das hepatorenale Syndrom, Postparazentese, Verbrennungen sowie das Hyperstimulationssyndrom. [93] Wie bei jedem Medikament sind auch hier die Nebenwirkungen zu erwähnen. Es besteht die Gefahr der anaphylaktischen Reaktion, die allerdings im Vergleich zu Hydroxyethylstärke und anderen Gelatine-Plasmaexpandern gering ist. [16] Außerdem ergeben sich bei Humanalbumin andere Probleme die hauptsächlich durch die Herstellung und Lagerung bedingt sind. So kann es äußerst selten zu einem hypotensiven Syndrom kommen, welches durch die in den Albuminlösungen enthaltenen Präkallikreinaktivatoren zustande kommt. [9] Albumin kommt in dieser Studie als Vergleichslösung für HES zum Einsatz.

1.4 Messgrößen der Nierenfunktion

Kreatinin

Kreatinin (Cr) entsteht in der Skelettmuskulatur beim Abbau von Kreatin zu Phosphokreatin. Es wird in der Leber zu Kreatinin umgebaut. [15] Dieser Entstehungsprozess zeigt gleich schon erste Schwächen dieses Markers, da er offensichtlich von der Muskelmasse und deren Abbau- bzw. Aufbaurrate abhängt. [15] Kreatinin findet Verwendung als Nierenfunktionsparameter, da es glomerulär filtriert aber im Tubulussystem nicht resorbiert wird. Außerdem findet keine metabolische Veränderung in der Niere statt. Sinkt nun die Filtration, steigt das Serum-Kreatinin (SCr) umgekehrt proportional zur GFR. [73] Der Referenzwert des SCr beträgt für Frauen 0,5 - 1,0 mg/dl und für Männer 0,6 - 1,2 mg/dl. Trotz dieser Eigenschaften weist SCr in Bezug auf die ANV-Diagnostik deutliche Schwächen auf. Es gibt viele Faktoren welche die Sekretion nachhaltig beeinflussen, allen voran Alter und Geschlecht. Hinzu kommen, wie bereits erwähnt, Muskelmasse und Trainingsgewohnheiten, Ernährungsweise und durch Medikamente bedingte Veränderungen. [15] Dies führt dazu, dass es eine große Spannbreite an "Normalwerten" gibt, die keine genaue Aussage über die renale Situation des Patienten erlauben. Ein weiteres großes Defizit stellt der sogenannte kreatinin-blinde Bereich dar. Hier kommt es erst bei einem Abfall der GFR von über 50 % zu einem Anstieg des SCr. Dies kann eine Zeitverzögerung von über 24 Stunden bedeuten, bis es zum Erkennen eines ANV kommt, was fatale Folgen für den Patienten haben kann. [73]

Cystatin C

Cystatin C (CysC) gehört zu der Familie der Cystein- Proteinase- Inhibitoren. Es ist ein nicht-glykolisiertes Protein mit einem Molekulargewicht von 13 kDa. Die Produktion findet zu einer weitestgehend konstanten Rate in allen kernhaltigen Zellen statt. [7] Die physiologische Funktion von Cystatin C wird in der Inhibition lysosomaler Proteinasen und der extrazellulären Inhibition der Cystein Proteinasen gesehen. Dadurch verhindert es den Abbau lysosomaler Proteine sowie den Abbau extrazellulärer Proteine und ist somit an der Regulation proteolytischer Schäden beteiligt. [104] Seine Rolle in der Diagnostik einer Nierenschädigung verdankt es seinen biologischen Eigenschaften. Durch das geringe Molekulargewicht und die positive Ladung wird es glomerulär filtriert, reabsorbiert und im proximalen Tubulus fast komplett katabolisiert. [101, 44] So zeigt sich also, dass bei einer konstanten Produktionsrate, die Serumkonzentration

tration von der glomerulären Filtrationsrate abhängig ist. [63] Es ergibt sich eine negative Korrelation zwischen Serumkonzentration und GFR. [101] Der Vorteil gegenüber SCr wird darin gesehen, dass CysC weitestgehend unabhängig von Geschlecht, Alter, Rasse, Muskelmasse, Infektionen und Leberdysfunktionen zu sein scheint. [53] Außerdem kann mittels CysC eine akute Nierenschädigung bis zu zwei Tage früher erkannt werden als mittels SCr. [54] Der Referenzbereich für die Serumkonzentration bei Erwachsenen wird mit $< 1-1,5$ mg/L angegeben. [73] Diese Eigenschaften zeigen warum CysC als Marker der Nierenfunktion seit Jahren hoffnungsvoller Gegenstand der Forschung ist und auch in der CHART-Studie Anwendung findet.

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin

NGAL steht für Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin und gehört zur Familie der Lipocaline. Es ist auch unter dem Namen Lipocalin 2 (LCN 2) bekannt. Bei NGAL handelt es sich um ein 25 kDa schweres Protein das hauptsächlich in humanen Neutrophilen gebildet wird. [60] Außerdem wird es in verschiedenen anderen Geweben exprimiert, wenn auch in geringer Konzentration. Aufgrund seiner β -Faltblattstruktur ist das Protein, wie andere Lipocaline, in der Lage kleine lipophile Moleküle zu binden und makromolekulare Komplexe zu bilden. Dadurch fungiert es unter anderem auch als Transportmolekül für Eisen und hat somit eine antibakterielle Funktion. Es bindet Siderophore und entzieht dadurch Mikroorganismen den wichtigen Nahrungsbestandteil Fe^{3+} . [95] Ein deutlicher Anstieg ist meist auch bei verschiedenen Tumoren wie Adenomen und Urothelkarzinomen [33] oder einer Verletzung verschiedener Epithelien zu beobachten, vor allem in Nieren-, Dickdarm-, Lungen- und Lebergewebe. Es scheint immer bei einer „Stress“-Reaktion wie Infektionen, Inflammationen oder neoplastischen Vorgängen zu einer vermehrten Exkretion zu kommen. Daraus erschließt sich, dass NGAL auch als Wachstumsfaktor eine Rolle spielt. [95]

Im Allgemeinen kann man jedoch sagen, dass die eindeutige Funktion des NGAL noch nicht vollständig verstanden ist. [34]

NGAL ist in den vergangenen Jahren vor allem als Marker der Nierenfunktion in den Fokus der Forschung getreten. [6, 32, 34, 85, 67] Durch die Eigenschaft der geringen Molekülgröße wird es über den Urin ausgeschieden. Es kann dann in Komplexen mit der Matrix Metalloproteinase-9 oder in der freien Form vorgefunden werden. Die Konzentration im Urin korreliert mit der im Serum, unabhängig vom Grund der erhöhten Produktion. [94] Selbstverständlich ist der Anstieg im Urin am deutlichsten,

wenn Gewebe betroffen sind, die direkt in die Harn-produzierenden oder -ableitenden Organe sezernieren (z.B. Nierentubuli, urotheliale Karzinome). Daher wird es auch als Messgröße für tubulären Stress bezeichnet. [94] Am vielversprechendsten scheint jedoch zu sein, dass der Anstieg bei einer akuten Nierenschädigung sehr viel schneller erfolgt und damit auch früher nachgewiesen werden kann. Dies würde bedeuten, dass man das akute Nierenversagen bzw. die akute Nierenschädigung viel früher erkennen kann. [94] Daraus ergeben sich enorme Vorteile für die Therapie. Außerdem scheint NGAL auch als Verlaufsparemeter einer Nephropathie und zur Überwachung potentiell nephrotoxischer Therapien geeignet zu sein. [34] Der Referenzbereich für die Serum-/Plasmakonzentration wird mit 70 - 105 ng/ml für Erwachsene und 30 - 80 ng/ml für Kinder angegeben. [73]

Glomeruläre Filtrationsrate

Die Filtrationsleistung der Glomeruli wird als glomeruläre Filtrationsrate (GFR) gemessen. Diese ist im klinischen Alltag eine der wichtigsten Größen zur Abschätzung einer Schädigung der Nieren. Die GFR wird auch als glomeruläre Clearance bezeichnet und gibt an, wie viel Volumen in einer bestimmten Zeit von beiden Nieren zusammen gefiltert wird. [66] Die Clearance gilt für eine Substanz die glomerulär frei filtrierte, nicht tubulär resorbiert oder sezerniert wird und somit aus der Plasmamenge vollständig eliminiert wird. Begründet hat dieses Konzept Homer W. Smith schon 1938.[99] Der Goldstandard für die Messung der GFR stellt die Inulin-Clearance dar. Dieses Fructosepolymer hat ideale Eigenschaften, da es die oben genannten Kriterien erfüllt. Die Messung ist allerdings sehr aufwendig und für die Patienten belastend, sodass sie in der Klinik keine Anwendung mehr findet. [77] Vielmehr wird die glomeruläre Filtrationsrate mittels der Cockcroft und Gault oder MDRD-Formel berechnet. Die Cockcroft und Gault Formel berücksichtigt nur das Geschlecht, die MDRD-Formel Geschlecht und Rasse. [29, 65] In Anbetracht der Forschung die betrieben wird um neue Marker der Nierenfunktion zu finden, ist es auch nicht verwunderlich, dass neue Formeln zur Berechnung der GFR entstehen. Hier sei die Berechnung mittels Serum-Cystatin C genannt. [74] Diese hat den Vorteil, dass Cystatin C an sich als stabilere Messgröße mit weniger Einflussfaktoren gesehen wird, wodurch auch die GFR zuverlässiger ermittelt werden kann. Hinzu kommt, dass ein Abweichen vom Normalwert früher als beim Serumkreatinin stattfindet und sich so auch früher in der Veränderung der GFR widerspiegelt. [45]

RIFLE Kriterien zur Risikoevaluation

Das Risiko einer akuten Nierenschädigung wird mittels der RIFLE-Kriterien evaluiert. Dieses Akronym steht für "Risk", "Injury", "Failure", "Loss" und "Endstage". Sie wurden 2004 von Bellomo et. al. in der aktuellen Form eingeführt. Streng genommen dienen diese Kriterien nur zur Risikoevaluation des akuten Nierenversagens, nicht zur allgemeinen Beurteilung der aktuellen Nierenfunktion, wofür sie jedoch häufig verwendet werden. [18] Es konnte gezeigt werden, dass sie ein guter Prädiktor des Outcomes sind. [92] Außerdem können durch diese einfache Risikoevaluation bereits leichte renale Dysfunktionen früh erkannt werden und somit dem Auftreten irreversibler Nierenschädigungen, durch frühzeitige Therapiemaßnahmen, entgegengewirkt werden. [92] Die RIFLE Kriterien umfassen folgende Angaben:

Category	GFR Criteria	Urine Output (UO) Criteria
Risk	Increased creatinine x 1,5 or GFR decrease > 25 %	UO < 0,5ml/kg/h x 6hr
Injury	Increased creatinine x 2 or GRF decrease > 50 %	UO < 0,5ml/kg/h x 12hr
Failure	Increase creatinine x 3 or GFR decrease > 75 %	UO < 0,3ml/kg/h x 24hr or Anuria x 12hrs
Loss	Persistent ARF = complete loss of kidney function > 4 weeks	
ESKD	End Stage Kidney Disease (> 3 months)	

Tabelle 1.1: RIFLE-Kriterien nach Bellomo et. al.

Auch im Rahmen dieser Studie wurden die Patienten mittels RIFLE-Kriterien evaluiert um so vor allem früh auftretende Änderungen bezüglich ihres Risikoprofils für eine Nierenschädigung zu detektieren.

1.5 Studienziel

Diese Pilotstudie soll in einer Hochrisikogruppe von Patienten zeigen, ob die perioperative Flüssigkeitssubstitution mittels 5% Humanalbumin einen entscheidenden Vorteil gegenüber einem Ersatz mittels Hydroxyethylstärke (HES 130/0,4) der dritten Generation aufweist.

Die entscheidenden Fragen hierzu sind:

1. Hat die perioperative Verabreichung von 6 % Hydroxyethylstärke oder 5 % Humanalbumin eine unmittelbar messbare Auswirkung auf die Nierenfunktion?
2. Ergeben sich Unterschiede hinsichtlich der Nierenfunktion in Abhängigkeit der verwendeten Infusionslösung?
Konkret: steigt das Serumkreatinin, Serum-Cystatin C, Serum-NGAL von präoperativ zu postoperativ? Fällt die glomeruläre Filtrationsrate ab?

Gemessen wurden folgende Parameter: Serum-Kreatinin (SCr), Serum-Cystatin C (SCysC) sowie Serum-NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin). Die Risikoevaluation des Patientenkollektivs erfolgte mittels der Beurteilung der präoperativen glomerulären Filtrationsrate.

Kapitel 2

Methoden und Materialien

2.1 Allgemeines

Die prospektive klinische Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität und dem Paul-Ehrlich Institut 2012 geprüft und genehmigt. Alle Patienten wurden bezüglich der Anwendung und möglichen Nebenwirkungen der Hydroxyethylstärke und des Humanalbumins spätestens am Tag vor der Operation aufgeklärt. Die schriftliche Zustimmung zu der Anwendung und den damit verbundenen Messungen wurde eingeholt.

2.2 Patientenkollektiv

Durchgeführt wurden die Messungen an 49 Patienten die sich einer Cystektomie mit Anlage eines Ileumconduits oder einer Neoblase unterziehen mussten. Bei diesem operativen Eingriff ist mit einem Blutverlust von teilweise über 2 Litern zu rechnen. Das Screening wurde anhand des Operationsplanes durchgeführt, wobei Patienten während des anästhesiologischen Aufklärungsgesprächs auf Einschluss- und Ausschlusskriterien geprüft wurden. Eine Teilnahme an der Studie war unabhängig vom Geschlecht. Die Patienten wurden mittels Randoulette in die verschiedenen Studienarme aufgeteilt. Hierbei handelt es sich um ein Computerprogramm welches vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians Universität München zur Verfügung gestellt wurde. Nur Prüfarzte erhielten Zugriffsdaten.

Einschlusskriterien

- Männliche oder weibliche Patienten, die zwischen 18 und 85 Jahre alt sind
- Patienten die sich einer Cystektomie mit anschließender Anlage eines Ileumconduits oder einer Neoblase unterziehen mussten
- Patienten die, die geistige und physische Fähigkeit haben den Studienanweisungen zu folgen und alle nötigen Visiten zu besuchen
- Es muss eine unterschriebene Einverständniserklärung vorliegen

Ausschlusskriterien

- Palliative Situation mit schlechter Prognose
- Nachweis von Metastasen
- Gerinnungsstörung
- Präoperative Kreatininclearance von unter 30ml/min
- Präoperative Chemotherapie mit nephrotoxischen Substanzen (z.B. Cisplatin)
- Applikation von mehr als 1000ml Kolloid in den letzten 24 Stunden vor dem operativen Eingriff
- Physische oder psychische akute Situation, die den Patienten gefährdet, als Confounder der Studienergebnisse agiert oder mit der Teilnahme des Patienten an der Studie interferiert
- In der Vergangenheit aufgetretene Hypotonie bei Anwendung von HES oder Humanalbumin oder Medikamenten mit ähnlicher chemischer Struktur
- Andere Vorerkrankungen die eine Kontraindikation zur Studienteilnahme darstellen
- Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenabusus
- Gleichzeitige Teilnahme in anderen klinischen Studien oder vorausgegangene Teilnahmen an Studien mit dem gleichen zu untersuchenden Medikament innerhalb 30 Tage vor dem Unterzeichnen der Einverständniserklärung

2.3 Narkoseführung

Die Narkoseführung erfolgte gemäß des Klinikstandards in Allgemein- und Regionalanästhesie in Kombination. Durchgeführt wurde dies von Fachärzten für Anästhesie des Klinikums Großhadern. Am Operationstag wurden die Patienten mit 3,75-7,5mg Midazolam vor Abruf zum Eingriff auf Station prämediziert. Bei Ankunft im Einleitungsbereich wurde ein 3-Kanal EKG abgeleitet, die Sonde zum Messen der Sauerstoffsättigung angelegt sowie eine periphere Venenverweilkanüle etabliert. Des weiteren erhielten die Patienten, sofern keine Kontraindikationen vorlagen, vor Narkoseeinleitung einen Periduralkatheter (PDK) zum intra- und postoperativen Schmerzmanagement. Dieser wurde mittels „loss of resistance“-Technik gelegt und durch die Applikation einer Testdosis die intrathekale Fehllage ausgeschlossen. Die Narkoseeinleitung erfolgte in der Regel mit dem Opioid-Analgetikum Sufentanil, dem Hypnotikum Propofol und dem nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans Atracurium oder Cis-Atracurium zur Intubation. Nach orotrachealer Intubation wurden die PatientInnen mit einem Beatmungsgerät der Firma Dräger Typ Julian beatmet. Die Narkose wurde entweder mit einer perfusorgesteuerten Zufuhr von Propofol oder zum Atemgas beigemischem Sevofluran aufrecht erhalten. Der PaCO₂ wurde bei 40mmHg (+/- 2mmHg) gehalten. Sufentanyl und das Muskelrelaxans, Atracurium oder Cis-Atracurium, wurden bedarfsgerecht nachinjiziert. Nach Narkoseeinleitung erfolgte die Kanülierung einer Art. radialis in Seldinger Technik zur invasiven Blutdruckmessung sowie die Anlage eines ZVK in die V. jugularis interna. Darüber hinaus wurde eine Magensonde oral oder nasal etabliert. Intraoperativ erfolgte eine kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter mittels 3-Kanal EKG, peripherer Pulsoxymetrie, invasiver arterieller Druckmessung, ZVD-Messung und Temperaturmessung. Zusätzlich wurde ein Vigileo der Firma Dräger zur Überwachung des intraoperativen Schlagvolumens (SV), der Schlagvolumenvarianz (SVV), des Cardiac Output (CO), des Cardiac Index (CI), des SVRI sowie des SVR angeschlossen. Blutgasanalysen wurden im Operationsverlauf bedarfsgerecht durchgeführt um die hämodynamische und pulmonale Situation beurteilen und gegebenenfalls anpassen zu können. Bei Bedarf wurden Katecholamine, respektive Noradrenalin oder Dobutamin, per Perfusor etabliert um eine ausreichende Kreislaufstabilität zu erreichen. Im zeitgerechten Verlauf wurde die Zufuhr der i.v.-Narkotika oder Inhalationsnar-

kotika sowie die diskontinuierliche Opioid Gabe gestoppt um ein rechtzeitiges Aufwachen des Patienten zu gewährleisten.

Die Extubation fand, soweit möglich, nach Sicherstellung einer suffizienten Eigenatmung noch im Operationsaal statt. Die Patienten wurden dann zur weiteren Überwachung in den Aufwachraum, bei Bedarf auch direkt auf eine der im Haus befindlichen Intensivstationen, verlegt.

2.4 Infusions- und Transfusionsprotokolle

Das Infusionsprotokoll richtete sich nach der hämodynamischen Situation.

Bei Patienten die in die Kategorie ASA 1 und 2, ohne kardiale Erkrankungen und zerebrale Insuffizienzen fallen, wurden folgende Parameter eingehalten werden:

- Schlagvolumenvarianz (SVV) $< 12\%$
- Cardiac Index (CI) $> 2,5\text{ L/min/m}^2$
- Mittlerer arterieller Druck (MAD) $> 60\text{mmHg}$

Bei Patienten die in die Kategorie ASA 3 und 4, mit kardialen Erkrankungen und zerebralen Insuffizienzen fallen, wurden folgende Parameter eingehalten werden:

- Schlagvolumenvarianz (SVV) $< 12\%$
- Cardiac Index (CI) $> 2,5\text{ L/min/m}^2$
- Mittlerer arterieller Druck (MAD) $> 70\text{mmHg}$
- Zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO₂) $> 70\%$ bzw. 60%

Um diese Parameter zu erreichen wurde das nachfolgende Infusionsprotokoll gestartet. Waren die im Protokoll beschriebenen Maßnahmen nicht erfolgreich, wurde mit Noradrenalin als Vasopressor der ersten Wahl begonnen um die hämodynamische Stabilität des Patienten zu bewahren.

Infusionsprotokoll

Die Urinausscheidung wurde im Verhältnis 1:1 mit Jonosteril ersetzt.

Zusätzlich konnten 500ml Kristalloid zum Ausgleich der Perspiration insensibilis gegeben werden.

Blut- und Proteinverluste wurden je nach Behandlungsgruppe mit Humanalbumin 5% oder Hydroxyethylstärke 6% im Verhältnis 1:1 ausgeglichen. So konnten bis zu 1500ml Kolloid verabreicht werden um den Proteinverlust in das dritte Kompartiment auszugleichen. Maximal durften 50ml/kg Körpergewicht pro Tag infundiert werden.

Transfusionsprotokoll

Es wurde den Leitlinien der Bundesärztekammer entsprechend transfundiert. [56]

HB(g/dl)	Risikofaktoren	Transfusion	Evidenzlevel
< 6 g/dl	keine	JA	1 C+
> 6-8 g/dl	adäquate Kompensation, keine Risikofaktoren	NEIN	1 C+
	limitierte Kompensation oder Risikofaktoren (kardiale Erkrankungen, zerebrale Insuffizienz)	JA	1 C+
	Zeichen einer anämischen Hypoxie (Tachykardie, Hypotension, Laktatazidose, EKG Veränderungen)	JA	1 C+
8-10 g/dl	Zeichen einer anämischen Hypoxie (Tachykardie, Hypotension, Laktatazidose, EKG Veränderungen)	JA	2 C
> 10g/dl	keine	NEIN	1 A

Tabelle 2.1: Transfusionsprotokoll

2.5 Verwendete Infusionsprodukte

Hydroxyethylstärke

Name des Präparats	Volulyte 6% Infusionslösung
Hersteller	Fresenius
Name und Code der Substanz	6% Hydroxyethylstärke 130.000 ATC-Code: Bo5AA07
Name und Dosis der aktiven Wirkstoffe	Poly(0-2-hydroxyethyl)starch 30g/500ml
Andere Inhaltsstoffe	Natriumacetat-Trihydrat 4,63g, Natriumchlorid 6,02g, Kaliumchlorid 0,30g, Magnesiumchlorid-Hexahydrat 0,30g, Electrolyte: Na ⁺ 137,0 mmol/l, K ⁺ 4,0 mmol/l, Mg ²⁺ 1,5 mmol/l, Cl ⁻ 110,0 mmol/l, CH ₃ COO ⁻ 34,0 mmol/l
Pharmazeutische Form	Infusionslösung
Anwendungsform	Intravenös
Chargennummer	Wird im Narkoseprotokoll dokumentiert
Lagerungsbedingungen	Keine speziellen Lagerungsbedingungen notwendig
Ablaufdatum	Wird separat dokumentiert
Dosis	Bis zu maximal 30 ml/kg/d
Dauer der Anwendung	3 Tage (Tag 0 bis Tag 3)

Tabelle 2.2: Produktreferenz Volulyte

Humanalbumin

Name des Präparats	Humanalbumin
Hersteller	CSL Behring
Name und Code der Substanz	5% Humanalbumin ATC-Code: B05A A01
Name und Dosis der aktiven Wirkstoffe	50g/L Protein (96% Humanalbumin)
Andere Inhaltsstoffe	Natrium 155 mmol/l, Caprylate 4 mmol/l, N-acetyl-D,L-tryptophan 4 mmol/l, Chlorid max. 150mmol/l, HCl und NaOH, H ₂ O
Pharmazeutische Form	Infusionslösung
Anwendungsform	Intravenös
Chargennummer	Wird im Narkoseprotokoll dokumentiert
Lagerungsbedingungen	Nicht über 25°C lagern, nicht einfrieren, vor Licht geschützt Lagern
Ablaufdatum	Wird separat dokumentiert
Dosis	Es wird empfohlen die Dosis und Infusionsrate dem individuellen Volumenbedürfnis des Patienten anzupassen
Dauer der Anwendung	3 Tage (Tag 0 bis Tag 3)

Tabelle 2.3: Produktreferenz Humanalbumin

2.6 Versuchsaufbau und -ablauf

Messzeitpunkte am Patienten

Urinary Output

Die Menge der Urinausscheidung wurde zum einen über die Menge in ml im Dauerkatheter bis zur Eröffnung und Entfernung der Blase gemessen und im weiteren Verlauf von den erfahrenen, narkoseführenden Anästhesisten geschätzt. Mengen im Absaugsystem wurden ebenfalls gemessen und addiert.

Kreatinin

Das Serum-Kreatinin wurde prä- und postoperativ gemessen.

TAG -1, präoperativ

- Messung: Vor Abruf zur Operation, wo möglich am Vortag der Operation

TAG 1, postoperativ

- Messung: 1. postoperativer Tag, entweder auf Intensiv- oder Normalstation

Cystatin C

Das Serum-Cystatin C wurde zu 5 verschiedenen Zeitpunkten während und nach dem chirurgischen Eingriff gemessen.

TAG -1

- Messung: präoperativer Wert, wenn möglich am Vortag des Eingriffs, auf jedenfall vor Beginn der Narkoseeinleitung

TAG 0

- Messung: vor Hautnaht

TAG 1

- Messung: Im Rahmen von Visite 3, 1.postoperativer Tag, Blutentnahme erfolgt auf Normal- bzw. Intensivstation

TAG 3

- Messung: Im Rahmen von Visite 4, 3. postoperativer Tag, Blutentnahme erfolgt auf Normal- bzw. Intensivstation

TAG 90 (-7/+14)

- Messung: Im Rahmen von Visite 5, Blutentnahme erfolgt in der urologischen Ambulanz oder im Rahmen der ambulanten Weiterversorgung des Patienten

NGAL

Das Serum-Neutrophil gelatinase associated Lipocalin wurde zu 5 verschiedenen Zeitpunkten während und nach dem chirurgischen Eingriff gemessen.

TAG 0

- 1. Messung: Nach Einleitung der Narkose, jedoch vor Infusion eines Kolloids
- 2. Messung: Vor Hautnaht
- 3. Messung: 2 bis 4 Stunden postoperativ, im Aufwachraum oder auf Intensivstation

TAG 1

- Messung: Im Rahmen von Visite 3, 1. postoperativer Tag, Blutentnahme erfolgt auf Normal- bzw. Intensivstation

TAG 3

- Messung: Im Rahmen von Visite 4, 3. postoperativer Tag, Blutentnahme erfolgt auf Normal-bzw. Intensivstation

Biochemische Messungen und Analysen

Kreatinin

Das Serum-Kreatinin wurde im Institut für klinische Chemie des Klinikums der Universität München, Standort Großhadern, nach klinikinternem Standard im Rahmen der Anforderung eines präoperativen Routinelabors bestimmt. Durchgeführt wurden die Messungen von Mitarbeitern des zuvor genannten Instituts.

Cystatin C

Das Serum Cystatin C wurde im Institut für klinische Chemie des Klinikums der Universität München, Standort Großhadern, nach klinikinternem Standard mittels partikel-enhanced immunnephelometry bestimmt. Durchgeführt wurden die Messungen von Mitarbeitern der zuvor genannten Klinik.

Neutrophil-gelatinase associated Lipocalin

Alle Seren wurden zu Beginn mit einer Geschwindigkeit von 3000 Umdrehungen/min 10 min zentrifugiert. Danach erfolgte das abpipetieren der Erythrozyten. Um die Haltbarkeit der Proben zu gewährleisten wurden diese bei circa -70°C eingefroren.

Die Analyse erfolgte im Forschungslabor der Klinik für Anästhesiologie in Großhadern. Gemessen wurde mit einem „enzyme-linked immunoabsorbant assay“-Kit (ELISA) entsprechend den Angaben des Herstellers. Durchgeführt wurden die Messungen von Mitarbeitern der zuvor genannten Klinik.

Berechnung der GFR

Die glomeruläre Filtrationsrate wurde anhand des gemessenen Cystatin C mittels der folgenden Formel berechnet:

$$\text{GFR (ml/min)}_{\text{calculated}} = 74,835 \times \text{Cystatin C}^{-1,333} \quad [74, 45]$$

RIFLE Kriterien

Die Entwicklung der Nierenfunktion, gemessen am SCr und GFR, der Patienten wurde mittels der von Bellomo et al. 2004 eingeführten RIFLE Kriterien hinsichtlich ihres Risikoprofils evaluiert. Betrachtet wurde der unmittelbare Effekt der intraoperativ infundierten Lösungen indem die Veränderung in der mittels SCR berechneten GFR von prä- zum 1. postoperativen Tag betrachtet wurde. Auf die Betrachtung von Kreatinin und Urinary Output wurde aufgrund der zuvor genannten Ungenauigkeit dieser Parameter verzichtet.

Die RIFLE Kriterien umfassen folgende Angaben:

Category	GFR Criteria	Urine Output (UO) Criteria
Risk	Increased creatinine x 1,5 or GFR decrease > 25 %	UO < 0,5ml/kg/h x 6hr
Injury	Increased creatinine x 2 or GRF decrease > 50 %	UO < 0,5ml/kg/h x 12hr
Failure	Increased creatinine x 3 or GFR decrease > 75 %	UO < 0,3ml/kg/h x 24hr or Anuria x 12hrs
Loss	Persistent ARF = complete loss of kidney function > 4 weeks	
ESKD	End Stage Kidney Disease (> 3 months)	

Tabelle 2.4: RIFLE-Kriterien nach Bellomo et. al.

2.7 Statistische Analyse

Die Erfassung der Daten und ein Teil der graphischen Auswertung erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm EXCEL 14.3.9 für Mac (Microsoft Corporation, USA). Die statistische Auswertung und der übrige Teil der graphischen Bearbeitung erfolgte in SPSS für Mac (IBM SPSS Statistics, Version 22, IBM Corporation). Innerhalb der Gruppen wurden normalverteilte Daten mittels t-Test, nicht-normalverteilte Daten mittels Wilcoxon-Test und Friedman-Test analysiert. Die Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test für nicht-parametrische Daten untersucht. Das Signifikanzniveau wurde mittels Bonferoni-Korrektur auf $p = 0,0125$ angepasst, um den Fehler 1. Art bei multiplem Testen zu minimieren. Da es sich um eine Pilotstudie zur Generierung neuer Hypothesen handelt, bei der getestet werden soll, ob ein Weiterführen der Studie mit einer größeren Patientenzahl sinnvoll ist, wurde ein Signifikanzniveau von $p = 0,025$ und ein Trendniveau von $p = 0,05$ festgelegt.

Kapitel 3

Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Eingeschlossen wurden 49 Patienten, davon 23 in der HES-Gruppe und 26 in der Humanalbumin-Gruppe.

	HES-Gruppe	HA-Gruppe
Anzahl	23	26
Männlich in %	86,36	80,77
Weiblich in %	13,64	19,23
Alter in Jahren	66,27 ± 8,368	70,58 ± 8,420
Größe in Meter	1,75 ± 0,076	1,75 ± 0,086
Gewicht in kg	82,41 ± 20,09	83,54 ± 18,05

Tabelle 3.1: Demographische Daten - Angegeben werden bei Alter, Größe und Gewicht der Mittelwert und die Standardabweichung

Da sich die deskriptiven Daten im Test normalverteilt zeigten, wurden sie mittels t-Test auf Gruppenunterschiede untersucht. Es zeigte sich, dass es keine signifikanten Unterschiede gab, somit sind die Fallgruppen vergleichbar im Hinblick auf Alter, Größe und Gewicht.

3.2 Infusionsmengen

Die Infusionsmengen in den Tab. 3.2. stellen die Mengen an Kristalloiden und Kolloiden die intraoperativ infundiert wurden dar. Es ergeben sich für 6% HES eine mediane Infusionsmenge von 21,23 ml/kg Körpergewicht und für 5% HA eine mediane Infusionsmenge von 20,95 ml/kg Körpergewicht.

Infusionsmengen in ml		
HES-Gruppe	Kolloid	Kristalloid
MED	1750 ±647	1400 ±512
MAX	3700	2500
MIN	1000	800
HA-Gruppe	Kolloid	Kristalloid
MED	1750 ±585	1800 ±613
MAX	3000	3000
MIN	250	1200

Tabelle 3.2: Infusionsmengen - Angegeben werden der Median mit Standardabweichung sowie Maximum und Minimum

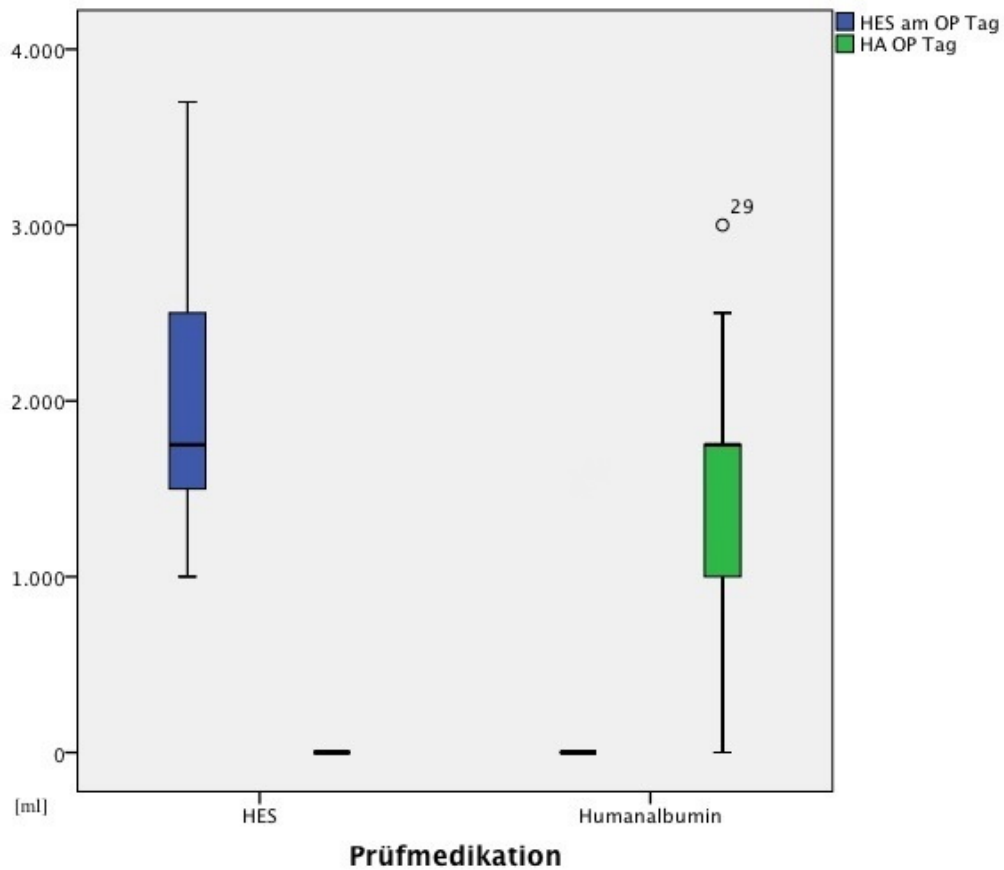


Abbildung 3.1: Gruppenvergleich Einfuhrmengen Kolloide - Angegeben sind in der Tabellenbeschriftung - HES, Humanalbumin - die Testgruppenzugehörigkeit mit Angabe eines Ausreißers, die Infusionsmenge betreffend - °29 -, die Ziffer gibt den Platz im Datensatz in SPSS wieder. Die vertikalen Balken auf Höhe 0 ml entsprechen der Einfuhrmenge an HES, respektive Humanalbumin, in der jeweiligen Patientengruppe und zeigen somit, dass am OP Tag jeder Patient nur das ihm zugewiesene Kolloid erhalten hat.

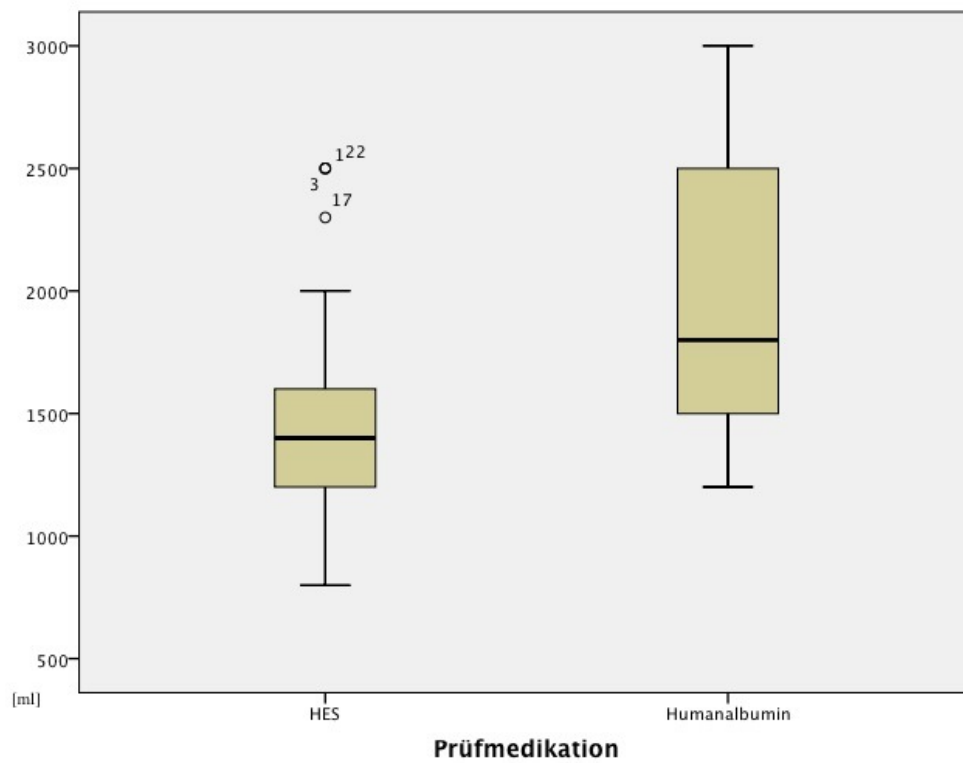


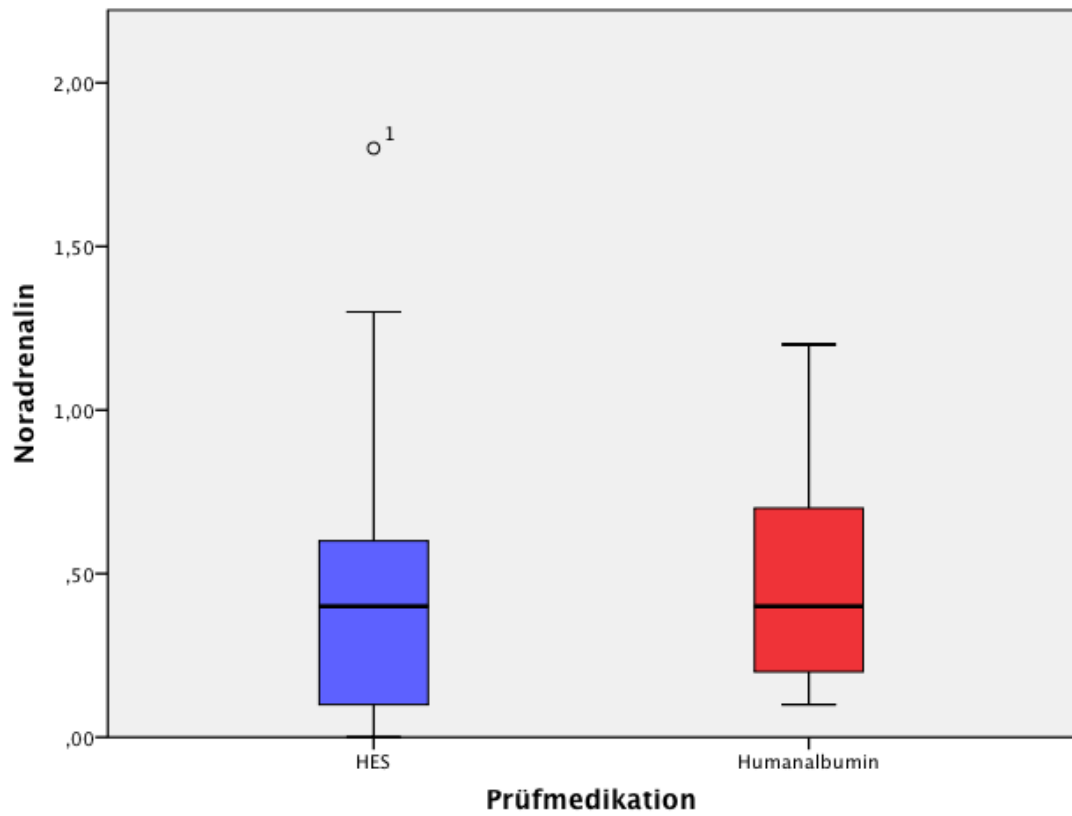
Abbildung 3.2: Gruppenvergleich Einfuhrmengen Kristalloide - Angegeben sind in der Tabellenbeschriftung die Testgruppenzugehörigkeit mit Angabe der Ausreißer bezogen auf die Einfuhrmenge in ml, die Ziffer gibt den Platz im Datensatz in SPSS wieder

3.3 Noradrenalindosen

Da der Katecholaminbedarf ein wichtiger Confounder für die Nierenfunktion der Patienten ist, muss dieser hier mit berücksichtigt werden. In der Tabelle 3.3. und auch aus Abb. 3.3 geht hervor, dass im Median gleiche Dosen in der jeweiligen Untersuchungsgruppe notwendig waren.

Dosis Noradrenalin in mg/h am OP Ende	
HES-Gruppe	Noradrenalindosis
MED	0,4 ±0,46
MAX	1,8
MIN	0
HA-Gruppe	Noradrenalindosis
MED	0,4 ±0,29
MAX	1,2
MIN	0,1

Tabelle 3.3: Noradrenalindosen - Dargestellt sind Median mit Standardabweichung sowie Maximum und Minimum



Gesamtdosis Noradrenalin in mg am OP Ende, Vergleich der beiden Untersuchungsgruppen

Abbildung 3.3: Noradrenalinindosen - °1 Ausreißer entsprechend des Datensatzes mit dem höchsten Katecholaminbedarf im HES-Kollektiv

3.4 Urinausscheidung

Da die Urinausscheidung der einfachste Parameter zur Messung der Nierenfunktion ist, soll auch diese hier dargestellt werden. Aufgrund der Art des Eingriffes und der Ungenauigkeit soll hier im Rahmen der Analyse lediglich ein kurzer Überblick der Daten gegeben werden. Es zeigt sich, dass beide Gruppen vergleichbare Werte der Urinausscheidung zeigen.

Gesamte Urinausscheidung in ml am OP Ende	
HES-Gruppe	Urinausscheidung
MED	800 ±326
MAX	1470
MIN	350
HA-Gruppe	Urinausscheidung
MED	700 ±244
MAX	1200
MIN	300

Tabelle 3.4: Urinausscheidung - Dargestellt in Median mit Standardabweichung sowie Maximum und Minimum

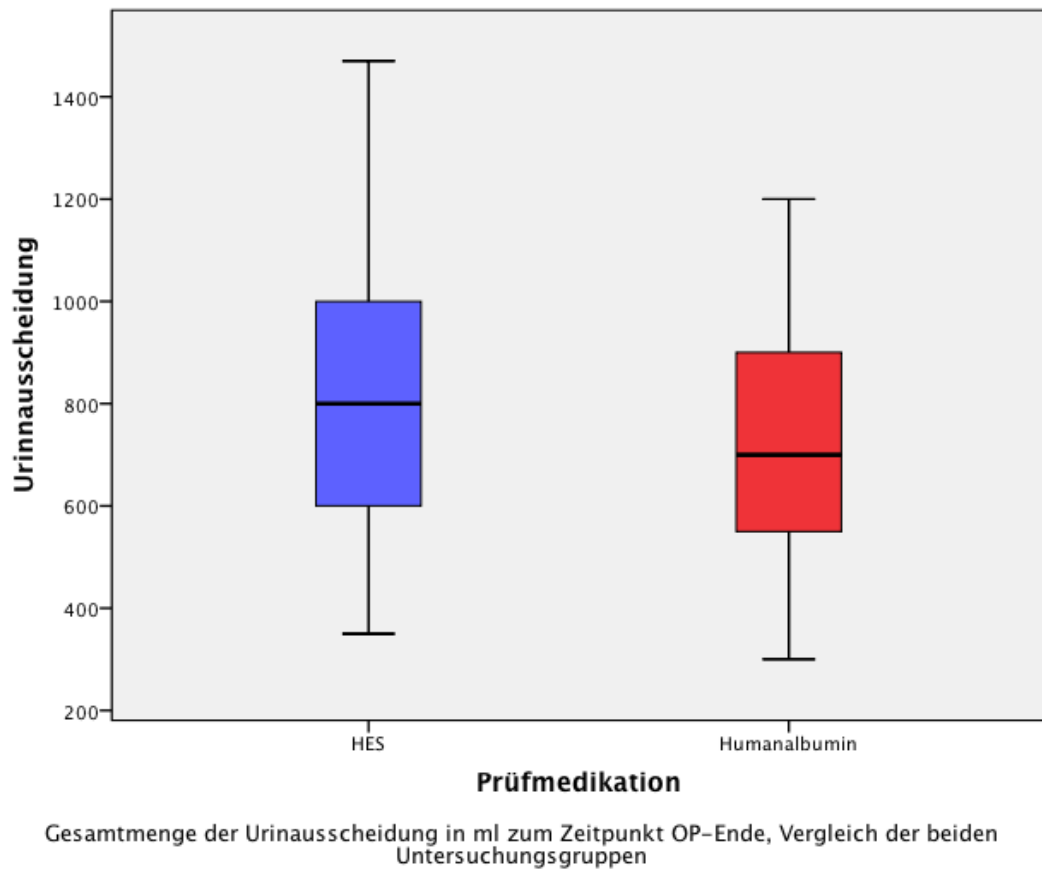


Abbildung 3.4: Urinausscheidung

3.5 Ergebnisse innerhalb der Untersuchungsgruppen

Kreatininwerte innerhalb der HES-Gruppe

Die folgende Tabelle zeigt die Kreatininwerte in mg/dl prä- und postoperativ.

Merkmal	präoperativ	postoperativ
1	1,4	1,1
2	0,8	0,9
7	1,0	1
11	0,9	1
12	1,0	1,1
16	1,4	1,4
19	1,7	1,6
23	0,9	0,9
25	0,9	1,2
27	1,1	1
28	1,2	1,1
30	1,3	1,1
35	1,2	1,2
38	1,6	1,5
44	1,1	1,2
49	1,7	1,4
50	1,9	2,1
52	1,2	1,4
54	1,0	1,0
57	1	1
61	0,9	0,9
65	1,2	1,2
66	1,7	1,9
STABW	0,315	0,314
MAX	1,9	2,1
MED	1,2	1,1
MIN	0,8	0,9

Tabelle 3.5: Kreatininwerte HES-Gruppe

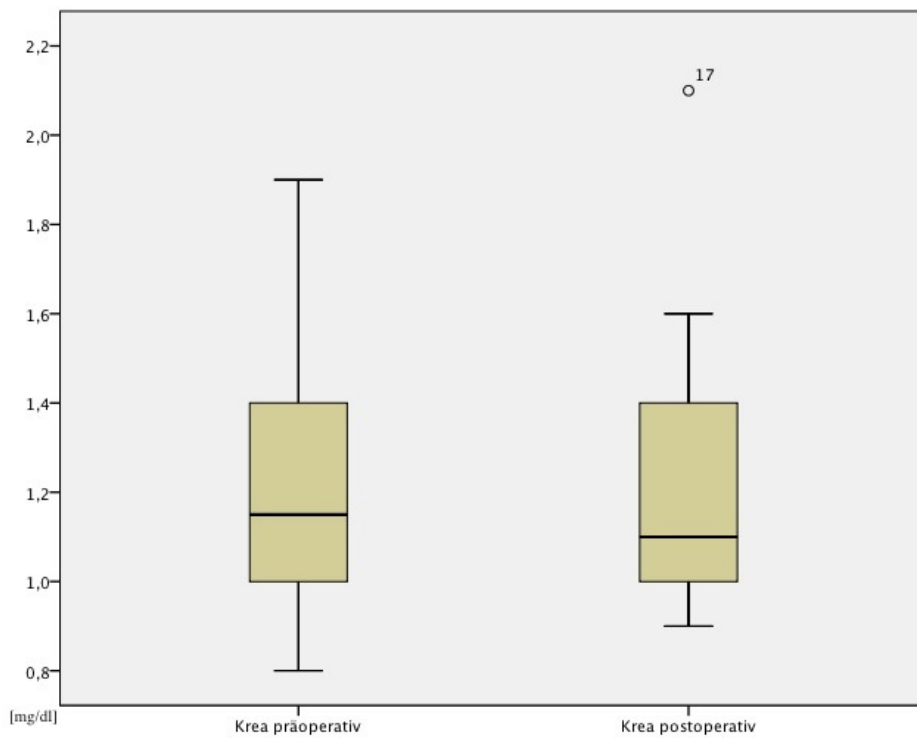


Abbildung 3.5: Übersicht Kreatininwerte HES-Gruppe - °17: Der Datensatz, der Ausreißer bei SCr postoperativ enthält

Bei nicht-parametrischen Daten wurde ein Wilcoxon-Test durchgeführt. Es zeigte sich, dass es keinen signifikanten Unterschied der Kreatininwerte ($p = 0,923$, bei Signifikanzniveau $p = 0,025$ aufgrund der Pilotstudie und Trendniveau $p = 0,05$) vor und nach der Gabe von Hydroxyethylstärke gab.

Kreatininwerte innerhalb der HA-Gruppe

Die Tabelle zeigt die Kreatininwerte in mg/dl prä- und postoperativ.

ScreenNr	präoperativ	postoperativ
3	2,0	1,7
4	2,3	1,9
6	1,4	1,0
9	0,8	0,8
10	1,0	1,0
13	1,1	0,9
15	1,4	1,2
18	1,1	1,0
20	1,0	1,2
21	1,1	0,9
22	1,0	1,0
26	1,6	1,4
29	1,0	1,1
31	0,9	1,2
34	1,4	1,3
36	1,1	1,1
37	1,0	0,9
42	1,8	1,6
43	0,9	0,7
47	1,6	1,4
53	1,0	1,2
55	1,2	1,1
58	1,1	1,1
59	0,9	1,1
60	1,4	1,3
63	1,1	1,4
STABW	0,368	0,401
MAX	2,3	1,9
MED	1,1	1,1
MIN	0,8	0,1

Tabelle 3.6: Kreatininwerte HA-Gruppe

Aufgrund nicht-parametrischer Daten wurde ein Wilcoxon-Test durchgeführt. Dieser zeigte mit einem $p = 0,143$ (Signifikanzniveau $p = 0,025$; Trendniveau $p = 0,05$) keinen signifikanten Unterschied vom Zeitpunkt präoperativ zum Zeitpunkt postoperativ in der Serumkreatinin-Konzentration.

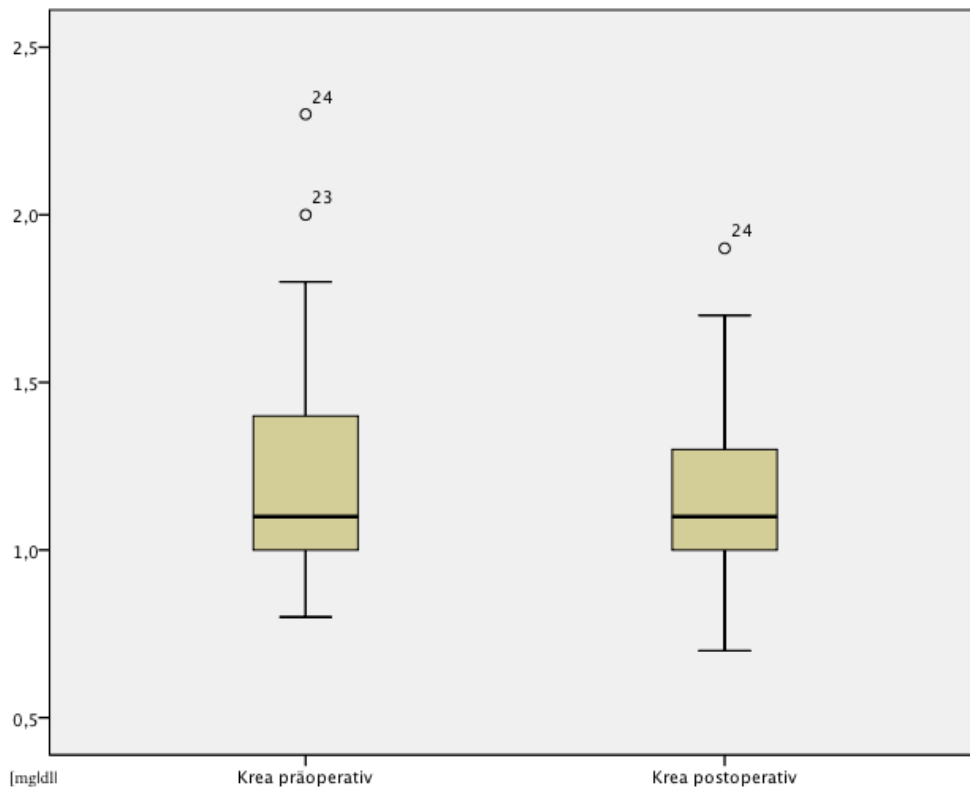


Abbildung 3.6: Übersicht Kreatinin-Werte HA-Gruppe - °Ziffer: Der Datensatz, der Ausreißer bei SCr prä- und postoperativ enthält

Cystatin C-Werte innerhalb der HES-Gruppe

Die Tabelle zeigt die Cystatin C-Werte in mg/L.

ScreenNr	präoperativ	OP Tag	OP + 1 Tag	OP + 3 Tage	OP + 90 Tage
1	0,96	0,70	0,69	0,69	0,94
2	0,58		0,51	0,49	0,73
7	0,87	0,75	0,75	0,60	0,74
11	0,71	0,52	0,55	0,51	0,73
12	1,11	0,83	1,05	0,73	1,05
16	0,99	0,80	0,89	0,78	
19	1,48		1,57	1,28	1,59
23	0,70	0,62	0,64	0,71	0,79
25	0,67	0,54	0,73	0,62	0,83
27	0,74	0,48	0,57	0,52	0,84
28	0,91	0,74	0,75	0,69	1,03
30	0,78	0,64	0,65	0,67	1,11
35	0,65	0,53	0,55	0,56	
38	1,36	1,29	1,14	1,17	1,65
44	0,83	0,80	0,93	0,69	0,90
49	1,31	1,03	1,08	1,16	1,31
50	1,99	1,51	1,49	2,01	
52	0,81	0,68	0,81	0,8	0,97
54	1,63	1,39	1,06	0,84	1,06
57	0,91	0,64	0,80	0,69	
61	0,70	0,44	0,85	0,74	1,14
65	0,91	0,78	0,83	0,69	0,85
66	1,68	1,61	1,71	2,01	1,50
STABW	0,38	0,34	0,33	0,42	0,29
MAX	1,99	1,61	1,71	2,01	1,65
MED	0,91	0,74	0,81	0,69	0,97
MIN	0,58	0,44	0,51	0,49	0,73

Tabelle 3.7: Cystatin C-Werte HES-Gruppe

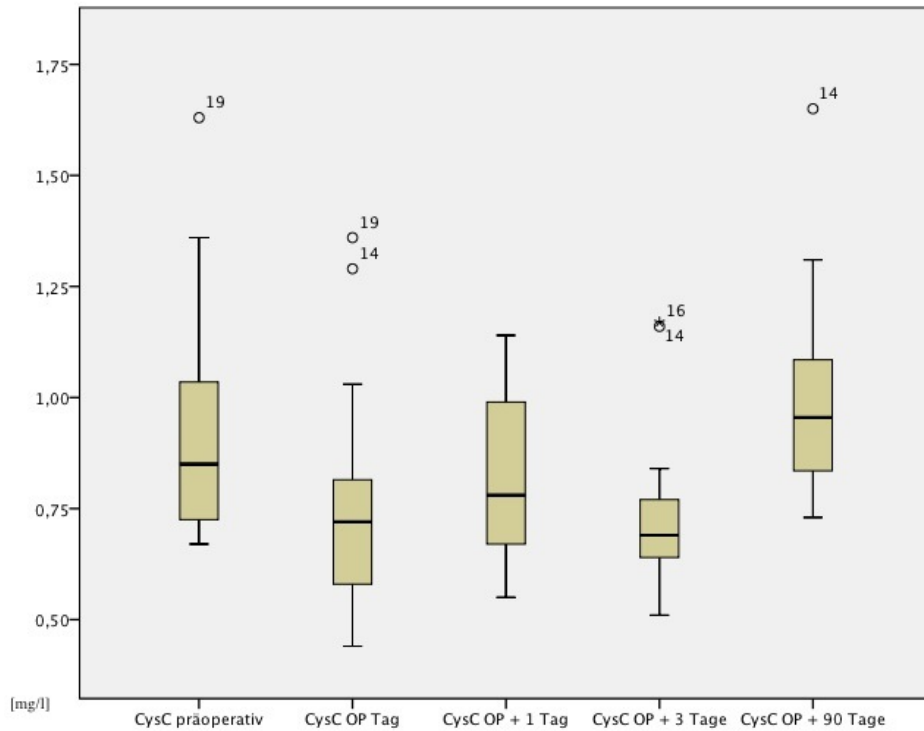


Abbildung 3.7: Übersicht Cystatin C-Werte HES-Gruppe - °Ziffer: Der Datensatz, der Ausreißer bei CysC zum jeweiligen Messzeitpunkt enthält, *Ziffer: Der Datensatz, der Extremwert bei CysC zum jeweiligen Messzeitpunkt enthält

Auf Abb. 3.7. ist zu erkennen, dass es zu den Zeitpunkten OP-Tag, OP + 1 Tag und OP + 3 Tage zu einem Absinken des Parameters Cystatin C gekommen ist. Dies wird am ehesten auf einen Dilutionseffekt zurückgeführt und als nicht entscheidend für das Studienergebnis angesehen. Es wurde deshalb getestet ob es einen signifikanten Anstieg von präoperativ zu OP + 90 Tage gekommen ist. Die Analyse mittels Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben ergab mit einem $p = 0,052$ (Signifikanzniveau $p = 0,025$) einen nicht signifikanten Unterschied zu den Messzeitpunkten.

Cystatin C-Werte innerhalb der HA-Gruppe

Die Tabelle zeigt die Cystatin C-Werte in mg/L.

ScreenNr	präoperativ	OP Tag	OP +1 Tag	OP + 3 tage	OP + 90 tage
3	1,55	1,09	1,41	1,39	1,57
4	2,10	1,48	1,68	1,72	2,72
6	1,09	0,89	0,91	0,84	
9	0,70	0,47	0,52	0,57	0,86
10	1,11	0,82	0,86	0,66	1,04
13	0,81	0,75	0,73	0,73	1,03
15	0,97	0,72	0,83	0,82	
18	1,32	0,94	0,97	0,91	1,39
20	1,04	0,78	1,16	1,18	
21	1,76	1,46	1,69	1,86	
22	0,99	0,85	0,86	0,77	1,01
26	1,11	0,89	0,99	0,88	1,23
29	0,99	0,68	0,63	0,79	1,01
31	0,80	0,77	0,76	0,60	
34	1,37	0,84	0,94	0,76	1,39
36	0,82	0,68	0,68	0,52	0,91
37	0,98	0,91	0,30	1,98	1,39
42	1,50	1,12	1,07	1,14	1,54
43	0,72	0,57	0,65	0,57	
47	1,62	1,16	1,24	1,16	1,42
53	0,81	0,79	0,78	0,66	0,93
55	0,81	0,78	0,70	0,60	0,80
58	1,13	0,95	0,88	0,65	1,25
59	0,92	0,69	0,91	0,8	2,28
60	1,29	1,08	0,95	0,92	
63		0,71	0,8	0,71	1,08
STABW	0,36	0,24	0,32	0,40	0,49
MAX	2,10	1,48	1,69	1,98	2,72
MED	1,04	0,83	0,87	0,795	1,23
MIN	0,70	0,47	0,30	0,52	0,80

Tabelle 3.8: Cystatin C-Werte HA-Gruppe

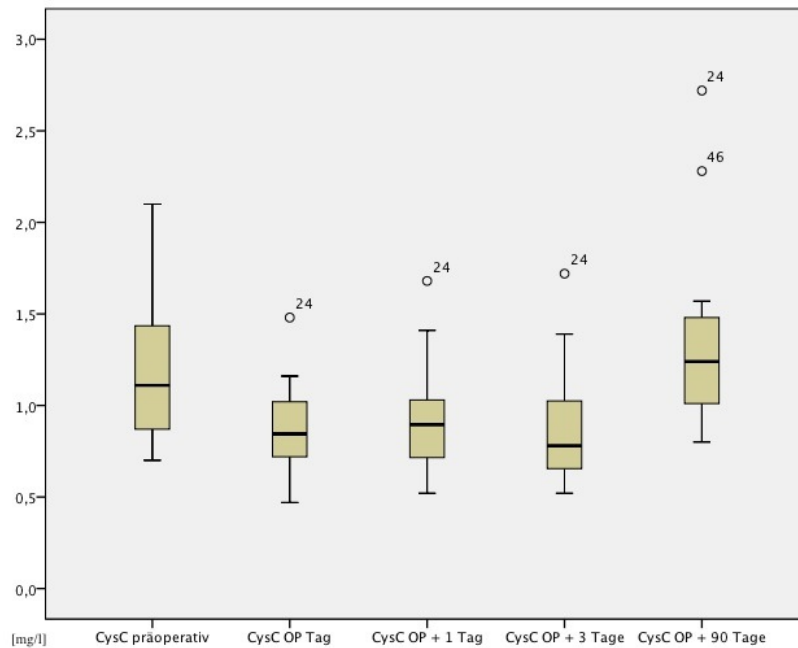


Abbildung 3.8: Übersicht Cystatin C-Werte HA-Gruppe - °Ziffer: Der Datensatz, der Ausreißer bei CysC zum jeweiligen Messzeitpunkt enthält

Abb 3.8. zeigt den Verlauf der Mediane innerhalb der HA-Gruppe. Auch hier ist, wie in der HES-Gruppe, ein Absinken der Werte zum Zeitpunkt OP-Tag, OP + 1 Tag und OP + 3 Tage zu erkennen. Dies ist am ehesten auf einen Dilutionseffekt zurückzuführen und wird als nicht entscheidend für das Studienziel angesehen. Es wurde deshalb getestet ob es einen signifikanten Anstieg von präoperativ zu OP + 90 Tage gekommen ist. Mittels Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben konnte ein $p = 0,016$ ermittelt werden. Betrachtet man das mittels Bonferoni-Korrektur ermittelten Signifikanzniveau $p = 0,0125$, ist dies als nicht-signifikanter Anstieg von prä- zu postoperativ anzusehen. Aufgrund des Studiencharakters einer Pilotstudie wurde, wie zu Beginn erläutert, das Signifikanzniveau auf $p = 0,025$ festgelegt, sodass hier von einem signifikanten Anstieg hin zu postoperativ erhöhten Werten ausgegangen werden kann.

NGAL innerhalb der HES-Gruppe

Die Tabelle zeigt die NGAL-Werte in ng/ml .

ScreenNr	OP 1. Messung	OP 2. Messung	OP 3. Messung	OP + 1 Tag	OP + 3 Tage
1	216,0	342,6	245,1	432,1	307,6
2	132,9	128,9	554,3	290,7	195,0
7	140,9	130,3	123,0	138,9	145,7
11	075,6	085,8	145,7	430,6	111,8
12	177,0	149,7	152,4	134,3	147,7
16	557,6	198,4	411,2	273,2	207,5
19	272,5	425,9	349,4	278,3	242,2
23	103,4	203,4	221,7	118,5	135,3
25	161,3	225,4	242,7	429,9	316,0
27	233,6	519,7	581,3	411,9	117,6
28	349,2	352,0	153,9	295,7	196,1
30	293,0	242,7	192,5	231,7	265,5
35	241,8	178,7	172,3	366,0	226,3
38	340,9	430,9	323,3	304,0	300,3
44	179,3	315,6	191,5	243,2	121,4
49	208,0	157,1	241,0	400,0	250,9
50	710,1	483,5	500,1	513,3	465,9
52	178,2	143,7	144,9	194,8	115,7
54	125,9	215,7	133,7	112,4	112,4
57	225,7	320,0	201,4	190,4	195,9
61	268,5	301,4	191,5	160,4	125,9
65	150,4	172,7	156,0	118	077,2
66					
STABW	147,4	124,0	138,7	122,9	092,9
MAX	710,1	519,7	581,3	513,3	465,9
MED	212	220,55	196,95	275,75	195,45
MIN	075,6	085,8	123,0	112,4	077,2

Tabelle 3.9: NGAL-Werte HES-Gruppe

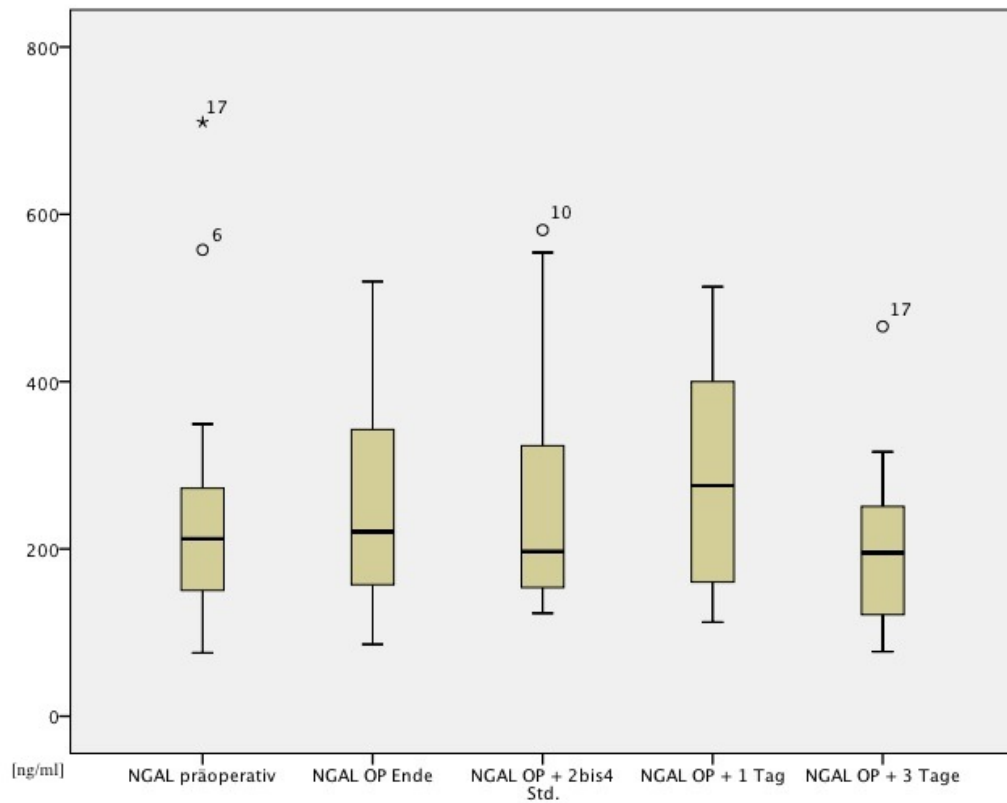


Abbildung 3.9: Übersicht NGAL-Werte HES-Gruppe - °Ziffer: Der Datensatz, der Ausreißer bei NGAL zu den jeweiligen Messzeitpunkten enthält, *Ziffer: Der Datensatz, der Extremwerte zu den jeweiligen Messzeitpunkten enthält

Aufgrund der Eigenschaft von NGAL, sehr früh ein Nierenfunktionsdefizit anzuzeigen, wurden hier die Werte "NGAL präoperativ" mit den Werten "NGAL OP + 1 Tag" verglichen. Diese wurden mittels Friedman-Test auf Unterschiede in den Messzeitpunkten analysiert. Mit einem $p = 0,167$ (Signifikanzniveau $p = 0,025$) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten.

NGAL-Werte innerhalb der HA-Gruppe

Die Tabelle zeigt die NGAL-Werte in ng/ml.

ScreenNr	OP 1. Messung	OP 2. Messung	OP 3. Messung	OP + 1 Tag	OP + 3 Tage
3	579,8	710,5	492,9	592,2	644,8
4	562,5	425,1	1760,2	596,3	1052,7
6	165,3	130,9	130,3	273,2	249,4
9	359,2	256,9	315,0	349,4	295,8
10	196,4	290,0	183,9	170,1	311,3
13	137,6	257,3	255,1	250,8	143,6
15	107,8	107,2	130,3	153,8	151,7
18	163,3	292,2	351,6	255,8	152,4
20	170,8	268,1	216,0	482,5	556,8
21	958,6	962,3	1175,7	1231,4	1124,1
22	187,0	459,5	281,1	161,3	179,6
26	198,9	309,5	366,0	412,9	290,2
29	239,0	425,2	134,4	166,8	229,0
31	195,2	279,2	181,5	153,0	219,0
34	327,0	417,6	246,3	327	150,2
36	201,6	187,9	201,6	148,3	142,8
37	217,1	282,0	215,3	77,3	317,8
42	408,2	255,5	240,0	214,4	221,7
43	140,4	188,2	162,7	167,1	142,6
47	159,3	187	153,8	110,1	156,0
53	036,3	059,9	059,9	051,7	054,0
55	263,0	397,8	334,3	219,0	241,0
58	198,1	204,7	190,4	326,6	171,5
59	185,9	471,4	404,4	322,2	286,1
60	496,8	293,7	374,8	163,8	227,9
63	170,4	216,8	151,5	120,2	130,3
STABW	195,0	188,7	358,1	240,2	263,9
MAX	958,6	962,3	1760,2	1231,4	1124,1
MED	197,3	280,6	228	216,7	224,8
MIN	036,3	059,9	059,9	051,7	054

Tabelle 3.10: NGAL-Werte HA-Gruppe

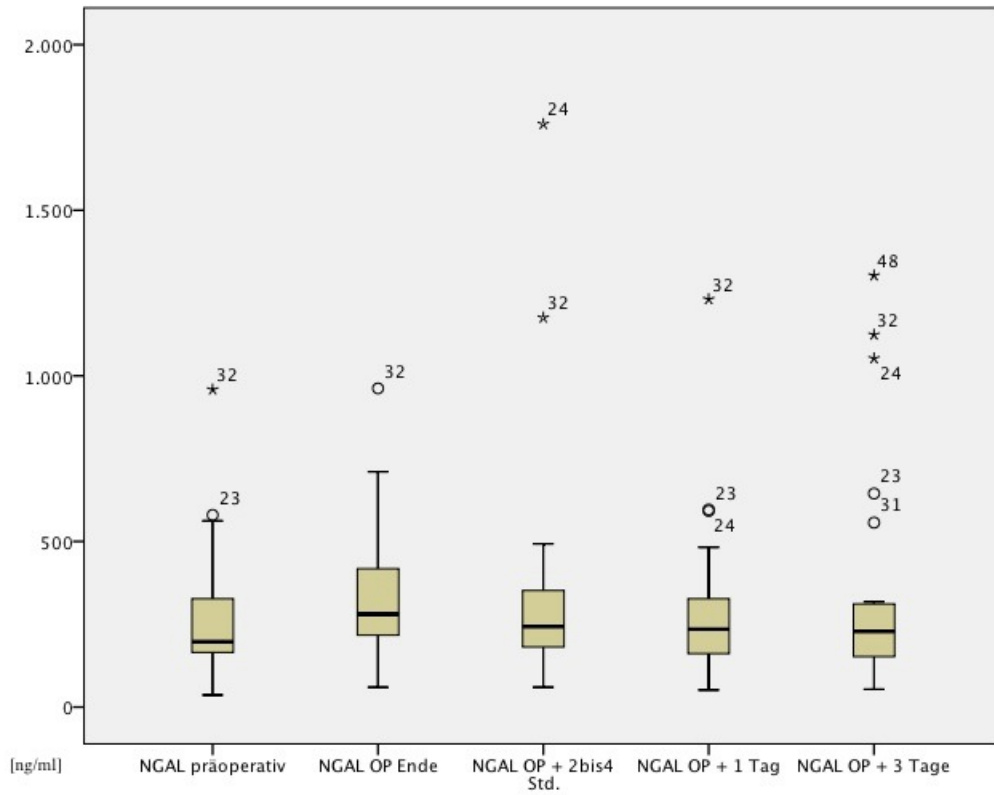


Abbildung 3.10: Übersicht NGAL-Werte HA-Gruppe - °Ziffer: Der Datensatz, der Ausreißer bei NGAL zu den jeweiligen Messzeitpunkten enthält, *Ziffer: Der Datensatz, der Extremwerte bei NGAL zu den jeweiligen Messzeitpunkten enthält

Die Verteilung der NGAL-Werte innerhalb der Gruppe wurden mittels Friedmann-Test auf Unterschiede in den Messzeitpunkten analysiert. Mit einem $p = 0,044$ (Signifikanzniveau $p = 0,025$) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten präoperativ und OP-Ende. Auch hier zeigte sich lediglich ein Trend (Trendniveau $p = 0,05$) hin zu höheren Werten im kurzen postoperativen Zeitraum.

GFR-Werte innerhalb der HES-Gruppe

Die Tabelle zeigt die mittels der in Kapitel 2 ("Berechnung der GFR") genannten Formel errechneten Werte der glomerulären Filtrationsrate in ml/min. Berechnungsgrundlage ist das Serum-CysC.

ScreenNr	präoperativ	OP Tag	OP + 1 Tag	OP + 3 Tage	OP + 90 Tage
1	79,02	120,39	121,98	122,72	80,78
2	154,69		182,51	193,67	113,16
7	90,10	109,81	109,15	147,85	111,12
11	118,14	178,93	165,04	183,62	113,16
12	65,12	95,93	69,70	113,84	69,70
16	75,84	100,76	86,89	104,22	
19	44,38		40,77	53,85	40,09
23	120,39	141,53	134,85	118,13	101,85
25	127,63	170,15	113,16	141,53	95,36
27	111,79	199,07	157,36	178,92	93,85
28	84,86	111,79	109,15	122,72	71,51
30	104,22	135,66	132,09	127,63	64,72
35	132,89	174,44	165,04	162,09	
38	49,67	53,29	62,46	60,70	38,16
44	95,93	100,76	81,94	122,72	85,60
49	52,21	71,94	67,13	61,40	51,90
50	29,90	43,20	43,71	29,51	
52	99,10	125,13	98,51	100,76	77,47
54	39,027	48,25	68,83	94,41	68,83
57	84,86	135,66	100,15	122,72	
61	120,39	223,55	92,38	111,79	62,46
65	84,86	104,22	95,36	122,72	92,38
66	37,48	39,66	36,38	29,51	43,33
STABW	34,24	51,40	41,15	44,91	24,13
MAX	154,69	223,55	182,51	193,67	113,15
MED	84,86	111,79	98,51	122,72	77,47
MIN	29,90	39,66	36,38	29,51	38,16

Tabelle 3.11: GFR-Werte HES-Gruppe

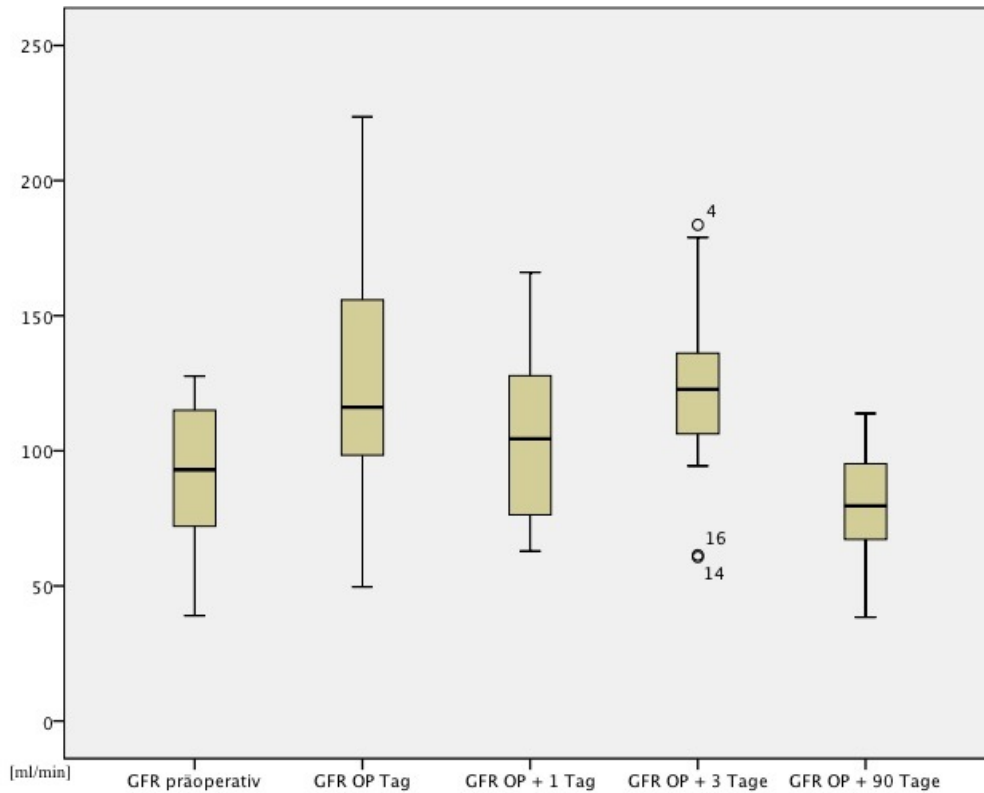


Abbildung 3.11: Übersicht GFR-Werte HES-Gruppe - °Ziffer: Der Datensatz, der die Ausreißer bei GFR zu den jeweiligen Messzeitpunkten enthält, *Ziffer: Der Datensatz, der Extremwerte bei GFR zu den jeweiligen Messzeitpunkten enthält

Wie in Abb. 3.11. zu erkennen ist, kam es zu den Messzeitpunkten OP Tag, OP + 1 Tag und OP + 3 Tage zu einem Anstieg der glomerulären Filtrationsrate. Da es sich um errechnete Werte auf Grundlage des SCysC handelt, wurde auch hier ein Dilutionseffekt angenommen. Aus diesem Grund wurden nur die Zeitpunkte präoperativ und OP + 90 Tage hinsichtlich eines Unterschiedes untersucht. Hierfür wurden bei parametrischen Daten ein t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Dieser ergab mit $p = 0,046$ (Signifikanzniveau $p = 0,025$) keinen signifikanten Unterschied in Richtung einer niedrigeren GFR zum postoperativen Zeitpunkt. Bei einem festgelegten Trendniveau von $p = 0,05$ kann bei geringem Stichprobenumfang von einem Trend hin zu einer niedrigeren GFR postoperativ gesprochen werden.

GFR-Werte innerhalb der HA-Gruppe

Die Tabelle zeigt die mittels der in Kapitel 2 ("Berechnung der GFR) genannten Formel errechneten Werte der glomerulären Filtrationsrate in ml/min. Berechnungsgrundlage ist das Serum-CysC.

ScreenNr	präoperativ	OP Tag	OP + 1 Tag	OP + 3 Tage	OP + 90 Tage
3	41,47	66,31	47,05	47,96	40,77
4	27,67	44,11	37,25	36,10	19,60
6	66,31	86,88	84,35	93,85	
9	119,66	203,51	177,85	157,36	90,95
10	64,72	96,91	90,95	129,43	70,60
13	98,51	109,15	113,16	113,16	71,51
15	77,47	115,25	95,36	96,91	
18	51,38	80,78	77,47	84,35	47,96
20	70,60	103,59	61,03	59,66	
21	35,01	44,92	36,96	32,52	
22	75,39	92,38	90,95	105,39	73,40
26	64,72	86,89	75,39	88,20	56,45
29	75,39	124,38	137,71	101,85	73,40
31	100,15	105,39	107,24	146,96	
34	48,89	93,85	80,78	107,24	47,96
36	96,91	124,38	124,38	177,85	84,35
37	76,42	84,35	370,24	29,92	47,96
42	43,33	63,96	67,97	62,46	41,83
43	115,25	157,36	132,09	157,36	
47	39,10	61,033	55,84	61,033	46,61
53	98,51	101,85	103,59	129,43	81,94
55	98,51	103,59	119,66	146,96	100,15
58	63,20	79,65	88,20	132,09	55,25
59	83,13	121,98	84,35	100,15	24,79
60	52,97	67,13	79,65	83,13	
63		117,42	100,15	117,42	67,13
STABW	25,46	33,98	63,44	40,94	21,76
MAX	119,66	203,50	370,24	177,85	100,15
MED	70,60	95,38	89,58	101,00	56,45
MIN	27,67	44,11	36,96	29,92	19,60

Tabelle 3.12: GFR-Werte HA-Gruppe

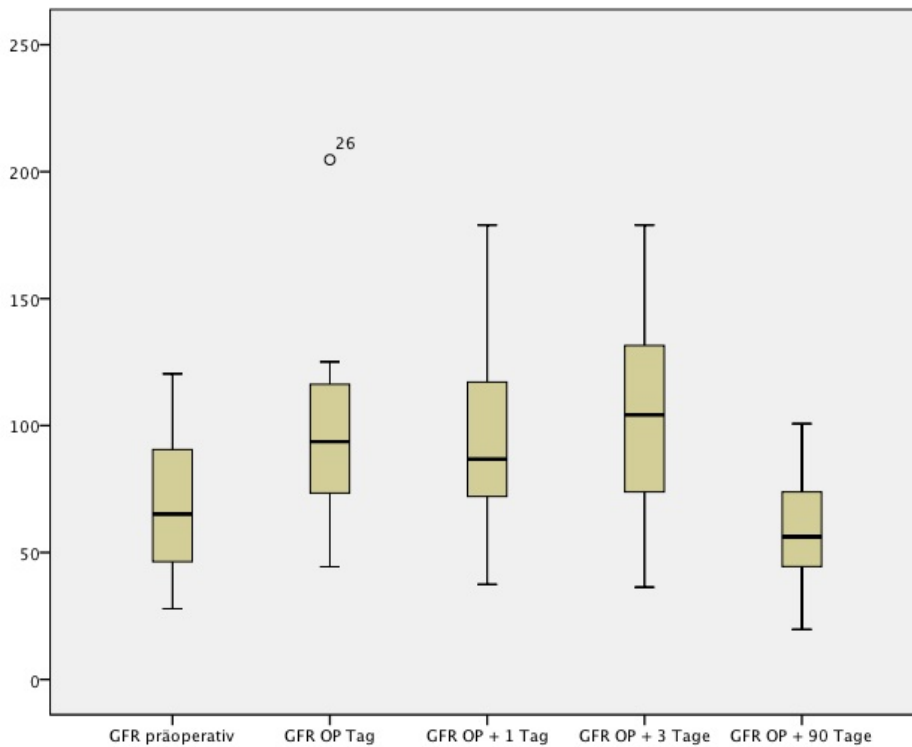


Abbildung 3.12: Übersicht GFR-Werte HA-Gruppe - °25: Der Datensatz, der Ausreißer bei GFR zum jeweiligen Messzeitpunkt enthält

Wie in Abb. 3.12. zu erkennen ist, kam es zu den Messzeitpunkten OP Tag, OP + 1 Tag und OP + 3 Tage zu einem Anstieg der glomerulären Filtrationsrate. Da es sich um errechnete Werte auf Grundlage des SCysC handelt, wurde auch hier am ehesten ein Dilutionseffekt angenommen. Aus diesem Grund wurden nur die Zeitpunkte präoperativ und OP + 90 Tage hinsichtlich eines Unterschiedes untersucht. Hierfür wurden bei parametrischen Daten ein t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Dieser ergab mit $p = 0,042$ (Signifikanzniveau $p = 0,025$) keinen signifikanten Unterschied in Richtung einer niedrigeren GFR zum postoperativen Zeitpunkt. Bei einem festgelegten Trendniveau von $p = 0,05$ kann bei geringem Stichprobenumfang von einem Trend hin zu einer niedrigeren GFR postoperativ gesprochen werden.

3.6 Vergleich der Untersuchungsgruppen

Kreatininwerte

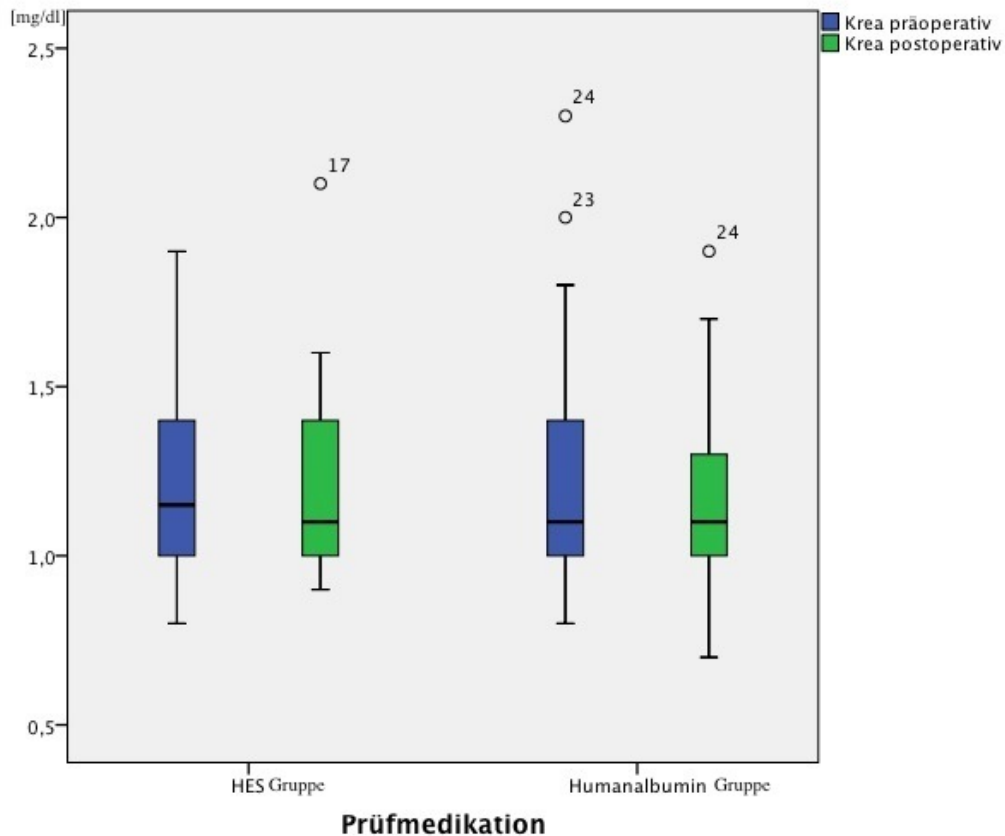


Abbildung 3.13: Verteilung Kreatinin - °Ziffer: Der Datensatz, der Ausreißer beim Vergleich der Cr-Werte in den jeweiligen Gruppen enthält

Abb. 3.13. veranschaulicht die nahezu identische Lage der Mediane im Gruppenvergleich. Die Daten wurden mittels eines Mann-Whitney-U Test analysiert. Es zeigte sich mit einem $p = 0,892$ (Signifikanzniveau $p = 0,025$) für den postoperativen Wert kein signifikanter Unterschied in den Kreatininwerten der beiden Fallgruppen. Mit einem $p = 0,859$ (Signifikanzniveau $p = 0,025$) gilt dies auch für den präoperativen Kreatininwert.

Cystatin C-Werte

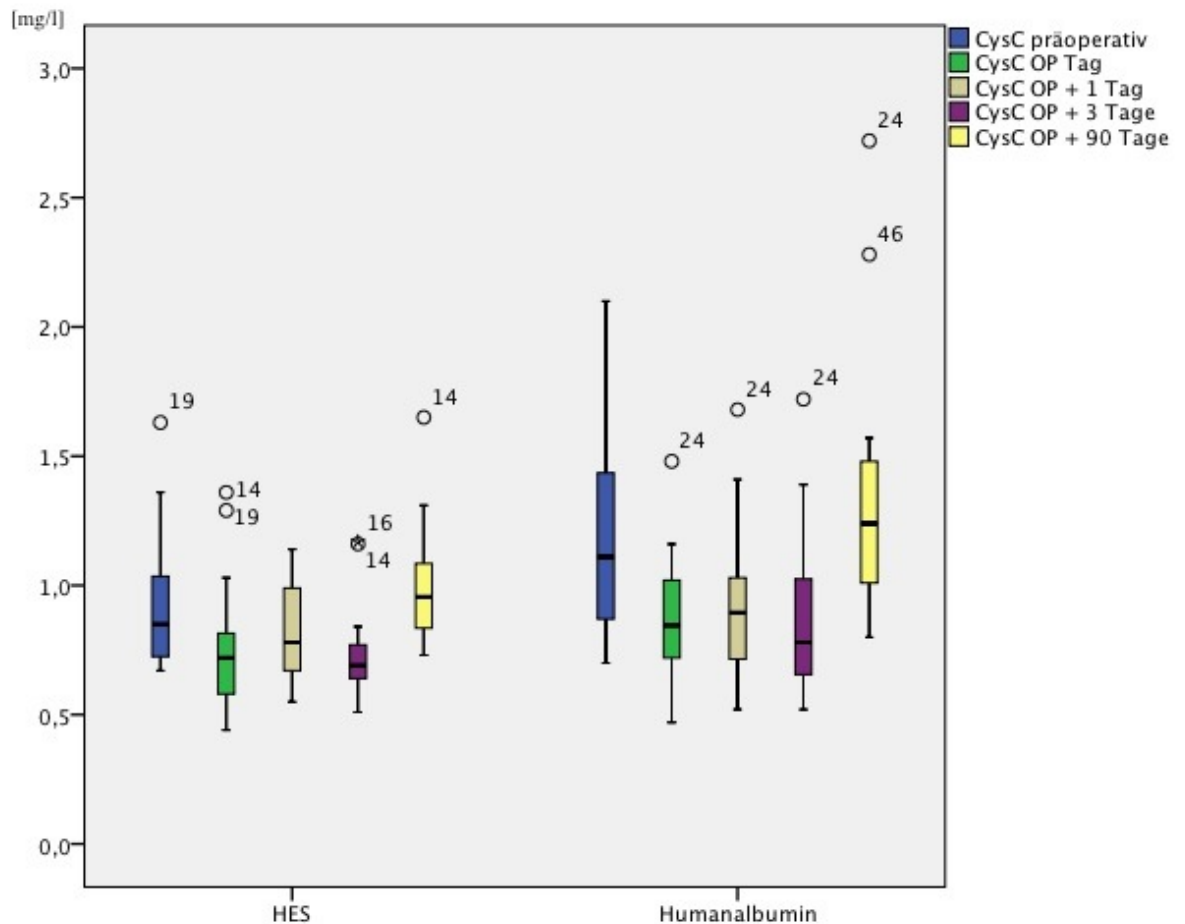


Abbildung 3.14: Verteilung Cystatin C - °Ziffer: Der Datensatz, der Ausreißer beim Gruppenvergleich des CysC zu den jeweiligen Messzeitpunkten enthält, *Ziffer: Der Datensatz, der Extremwerte bei Gruppenvergleich des CysC zu den jeweiligen Messzeitpunkten enthält

Abb. 3.14. zeigt alle Messergebnisse zu den verschiedenen Zeitpunkten im Vergleich. Um die unterschiedlichen medianen präoperativen Ausgangswerte zu berücksichtigen, wurde ein Delta zwischen den präoperativen und OP + 90 Tage-Werten gebildet (Abb. 3.13). Die Daten wurden mittels Mann-Whitney-U Test für nicht-parametrische Daten analysiert. Es zeigte sich mit einem $p = 0,522$ (Signifikanzniveau $p = 0,025$) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für die genannten Daten.

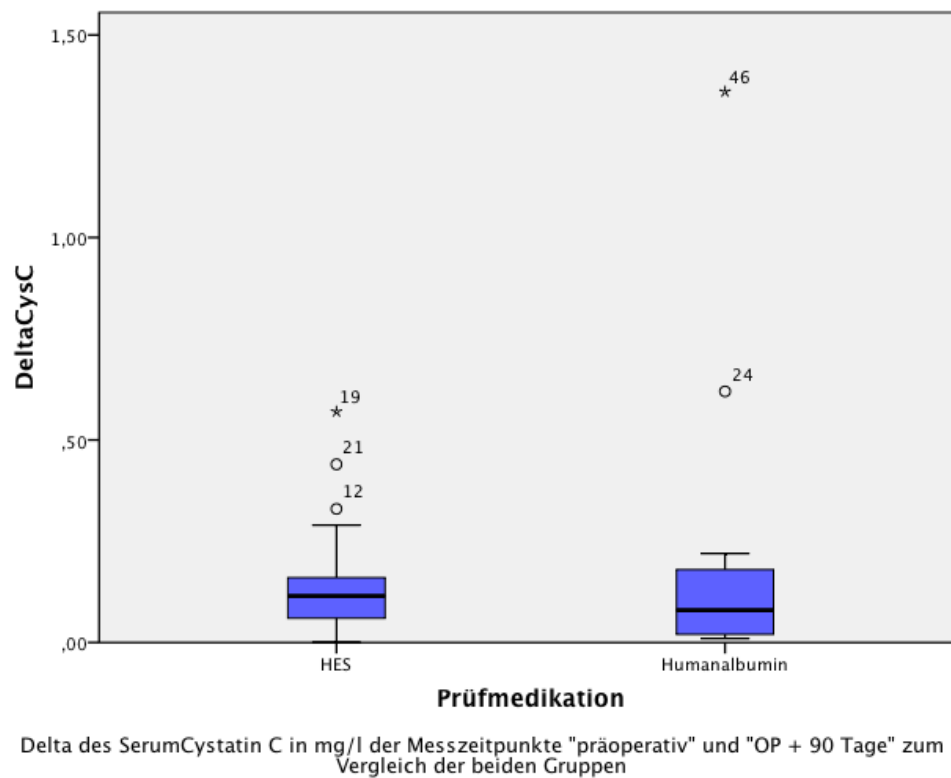


Abbildung 3.15: Gruppenvergleich DeltaCystatinC - °Ziffer: Der Datensatz, der Ausreißer beim Messwert DeltaCysC zum jeweiligen Messzeitpunkt enthält, *Ziffer: Der Datensatz, der Extremwerte beim Messwert DeltaCysC zum jeweiligen Messzeitpunkt enthält

NGAL-Werte

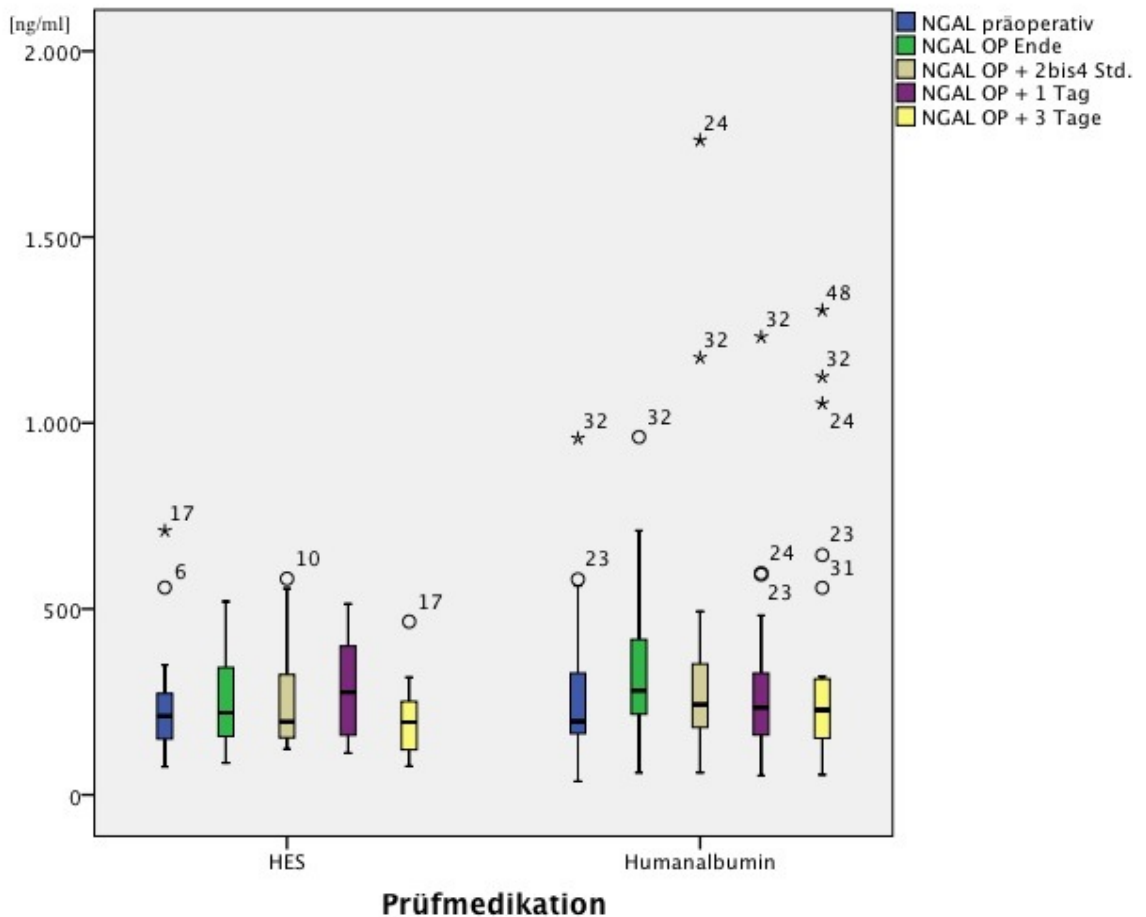
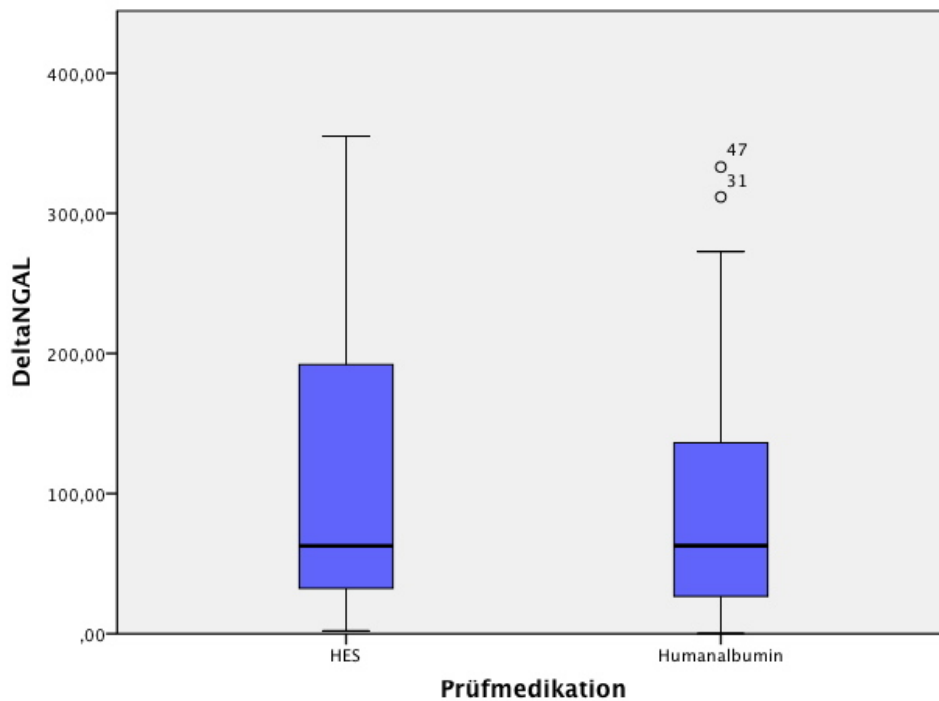


Abbildung 3.16: Verteilung NGAL - °Ziffer: Der Datensatz, der Ausreißer für den Messwert NGAL zum jeweiligen Messzeitpunkt enthält, *Ziffer: Der Datensatz, der Extremwert für den Messwert NGAL zum jeweiligen Messzeitpunkt enthält

Abb. 3.16. zeigt alle Messzeitpunkte im Vergleich. Um die unterschiedlichen medianen Ausgangswerte zu berücksichtigen, wurde ein Delta zwischen den Zeitpunkten "präoperativ" und "OP + 1 Tag" gebildet (Abb 3.15). In der Analyse nach Mann-Whitney-U zeigt sich mit einem $p = 0,804$ (Signifikanzniveau $p = 0,025$) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.



Delta NGAL in ng/ml gebildet aus den präoperativen Messwerten und den "OP + 1 Tag" Messwerten. Es werden hier die beiden Untersuchungsgruppen verglichen

Abbildung 3.17: Gruppenvergleich NGAL - °Ziffer: Der Datensatz, der Ausreißer für den Messwert DeltaNGAL im Gruppenvergleich enthält

GFR-Werte

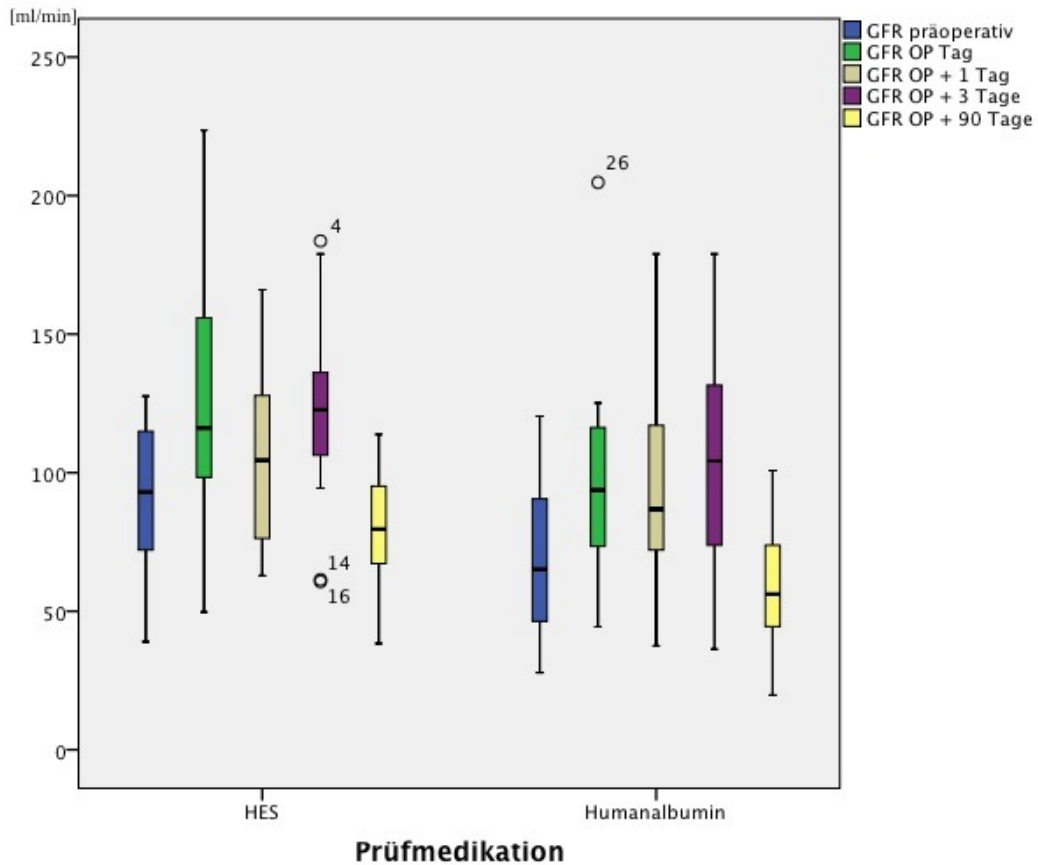
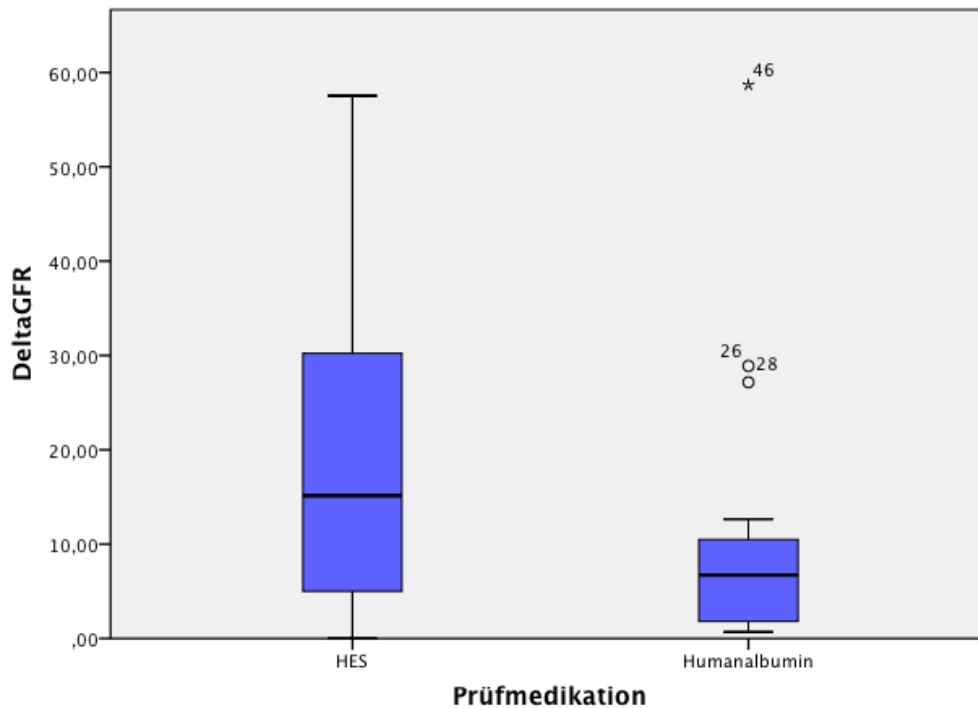


Abbildung 3.18: Verteilung GFR - °Ziffer: Der Datensatz, der Ausreißer für den Messparameter GFR zu den jeweiligen Messzeitpunkten enthält

Abb. 3.18. zeigt die Verteilung der über das Cystatin C errechneten GFR zu allen Messzeitpunkten. Auch hier wurden die präoperativen Werte mit den 90-tage follow up Werten verglichen, da ein Dilutionseffekt für die steigenden Filtrationsraten zu den anderen Zeitpunkten angenommen wird. Um den Unterschied der Mediane im Ausgangswert zu berücksichtigen, wurde ein Delta zwischen den präoperativen und den 90 Tage Werten gebildet und dieses verglichen. Mittels Mann-Whitney-U Tests wurde ein $p = 0,05$ (Signifikanzniveau $p = 0,025$) ermittelt. Dies zeigt einen nicht signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Bei einem Trendniveau von p

= 0,05 kann hier jedoch von einem Trend hin zu höheren GF-Raten in der HES-Gruppen gesprochen werden.



Delta GFR in ml/min gebildet aus den präoperativ über CystatinC errechneten Werten und den Werten des Messzeitpunktes "OP + 90 Tage. Es werden hier die beiden Untersuchungsgruppen verglichen

Abbildung 3.19: Gruppenvergleich DeltaGFR - °Ziffer: Der Datensatz, der Ausreißer für den Messparameter DeltaGFR zum jeweiligen Messzeitpunkt im Gruppenvergleich enthält, *Ziffer: Der Datensatz, der Extremwerte für den Messparameter DeltaGFR zum jeweiligen Messzeitpunkt im Gruppenvergleich enthält

Risikoevaluierung mittels RIFLE-Kriterien

Innerhalb der HES-Gruppe konnte bei 5 Patienten ein Abfall der präoperativ durch SCr errechneten GFR hin zu postoperativen GFR-Werten gemessen werden. In Zahlen betrug die größte Differenz minus 28,01 ml/min. Dies entspricht einem Abfall von 23,3%. Jedoch können Patienten erst ab einer Abnahme der GFR von mehr als 25% der ersten Gruppe, also der Risk-Kategorie, zugeordnet werden. Innerhalb der HA-Gruppe wurde lediglich bei einem Patienten eine verminderte GFR am 1. postoperativen Tag errechnet. Hier betrug die Differenz 9,57 ml/min in absoluten Zahlen, was einem Abfall von 13,56% entspricht. Somit fällt auch im HA Kollektiv kein Patient in die Risk-Kategorie.

Fehlende Werte

Wie aus den Datentabellen ersichtlich wird, gibt es teils auch fehlende Werte. Zu den Messzeitpunkten präoperativ, OP Tag, OP + 1 Tag und OP + 3 Tage erklären sich diese in geringem Umfang auch durch menschliche Fehler, wie ein versäumen der Abnahme. Beim Messzeitpunkt OP + 90 Tage fehlen insgesamt 11 Werte. 7 in der Fallgruppe Humanalbumin, 4 in der Fallgruppe Hydroxyethylstärke. Davon sind 5 Werte auf ein loss-of-follow up durch verschiedene Faktoren zurück zu führen. Dies ist dadurch zu erklären, da insbesondere dieser letzte Kontrollzeitpunkt eine besondere logistische Herausforderung, mit Einbestellung der Patienten zur Blutabnahme oder Durchführung der Blutabnahme und Zusendung durch den Hausarzt etc., darstellte. 2 Patienten erhielten in diesem Zeitraum eine Chemotherapie, sodass sie die Einschlusskriterien nicht mehr erfüllten. 2 Patienten waren im Verlauf verstorben, der Tod trat mehr als 30 Tage nach der Verabreichung der letzten Testdosis der zu untersuchenden Substanzen auf und ist somit nicht in direktem Zusammenhang mit der Studie zu sehen. 1 Patient wollte aus persönlichen Gründen nach dem Zeitpunkt OP + 3 Tage nicht mehr an der Studie teilnehmen.

Kapitel 4

Diskussion

4.1 Akutes Nierenversagen

Das akute Nierenversagen ist eine nicht seltene Komplikation die oft im Rahmen einer Sepsis oder nach großen chirurgischen Eingriffen auftritt. [20] Es geht mit einer erhöhten Mortalität, verlängertem Krankenhaus- bzw. Intensivstationsaufenthalt und sehr hohen Kosten einher. [20] Jedoch gibt es im Gegensatz zum akuten Koronarsyndrom wenige Parameter die diese kritische Situation schnell und spezifisch anzeigen. [20] Erwähnung findet das akute Nierenversagen an dieser Stelle, weil es das bedeutendste unerwünschte Ereignis bei der Durchführung der CHART-Studie darstellt und vor allem HES in dem Verdacht steht ein besonderer Auslöser hierfür zu sein. [96, 22, 11, 17, 40, 41, 50, 98, 105, 75, 84] Die exakten pathophysiologischen Zusammenhänge die zum postoperativen Nierenversagen führen, sind trotz intensiver Forschung noch immer nicht umfassend verstanden, eine Tatsache die es für den Arzt nicht leichter macht diesen Zustand rechtzeitig zu erkennen. Die Modelle der Entstehung des akuten Nierenversagens beziehen sich größtenteils auf die Ätiologie. Es wird zwischen einer prärenalen, intrarenalen und postrenalen Ursache unterschieden. [39, 14] Innerhalb dieser Kategorien gibt es wiederum eine Vielzahl verschiedener, allgemein anerkannter, möglicher Ursachen wie vaskuläre Effekte durch Hypotonie und Hypovolämie, physikalische Barrieren wie Nierenarterienstenosen, Störungen der glomerulären Filtrationsbarriere verschiedenster Ursachen, Nephrotoxine sowie Engstellen in den abführenden Harnwegen. Für das postoperative Nierenversagen spielt das prärenale Nierenversagen durch Hypovolämien und Hypotonien die größte Rolle. [20] Bellomo et. al haben versucht eine neue Definition zu finden, die den pathophysiologischen Vorgängen gerecht werden. "Acute renal failure" wird durch den Begriff "Acute renal injury" ersetzt um zu verdeutlichen, dass es sich um eine Schädigung handelt, die lange vor dem dramatischen Ausfall der exkretorischen Funktion

der Niere einsetzt. [21]

Die "Kidney Disease: Improving Global Outcomes Group" (K-DIGO) definiert die akute Nierenschädigung als plötzlichen Abfall der exkretorischen Funktion verbunden mit einer Akkumulation von Stoffwechselprodukten im Blutkreislauf. Klinische Manifestationen können demnach unter anderem die verminderte oder fehlende Urinausscheidung, eine metabolische Azidose sowie die Anhäufung von Kalium und Phosphaten im Serum sein. [43] Das Acute Kidney Injury Network hat außerdem folgende, auf Biomarkern beruhende, Definition eingeführt:

Abrupte (innerhalb von 48 Stunden) Abnahme der Nierenfunktion, definiert durch

einen absoluten Anstieg des Serum-Kreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,4$ $\mu\text{g/l}$),

einen prozentualen Anstieg des Serum-Kreatinins um ≥ 50 %

oder eine Verminderung der Urin-Ausscheidung auf $< 0,5$ ml/kg/h über mehr als 6 Stunden. [72]

Diese Marker zeigen jedoch gravierende Schwächen in der frühen Detektion der ARI. Die mangelnde Urinausscheidung wird zum einen oft erst spät bemerkt, zum anderen ist sie nicht spezifisch für eine akute Nierenschädigung mit konsekutivem Versagen. Der Anstieg des Serumkreatinin erfolgt erst in einem späten Stadium der AKI, sodass bereits potentiell irreversible Schädigungen eingetreten sein können. [73] Diese Punkte zeigen warum es notwendig ist neue Indikatoren zu finden, die zum einen spezifisch und zum anderen früh eine Schädigung der Niere anzeigen. NGAL und Cystatin C sind dabei die vielversprechendsten Kandidaten, weswegen sie auch im Rahmen der CHART-Studie Anwendung finden. [35, 54, 6, 67] Betrachtet man nun die Ergebnisse gilt anzumerken, dass es bei keinem der Patienten zu einem akuten Nierenversagen kam. Die Vermutung, dass eine kurzzeitige Anwendung von HES oder Humanalbumin an nierengesunden Patienten risikofrei möglich ist, scheint bestätigt zu werden. Allerdings ist die Fallzahl dieser Untersuchung noch zu gering um derartige konkrete Schlüsse zu ziehen.

4.2 Marker der Nierenfunktion

Kreatinin

Bagshaw et al. und Bellomo et al. beschrieben die Schwächen des Kreatinins in ihren Artikeln sehr deutlich. Die großen Schwankungen die sich durch die Muskelmasse, Lebensstil, Ernährung und Geschlecht ergeben, zeigen, genauso wie der kreatininblinde-Bereich, die Unzulänglichkeit des Parameters. [15, 73]

Auch in dieser Studie konnte mittels des Serum-Kreatinin kein signifikanter Unterschied der präoperativen zur postoperativen Nierenfunktion festgestellt werden. Dies gilt sowohl für die Analysen innerhalb der Gruppen als auch im Gruppenvergleich. Ersteres zeigt also, dass unabhängig vom eingesetzten Kolloid, mittels des Serum-Kreatinins kein Nierenschaden detektiert werden konnte. Daraus ergibt sich folgerichtig, dass beim Vergleich der Fallgruppen ebenfalls kein Unterschied gefunden werden konnte. 2012 konnten Ataei et al. mit ihren Untersuchungen an 107 Kindern darstellen, dass mittels Serum-Kreatinin ein Nierenschaden nicht sehr sensitiv detektiert werden konnte. Vielmehr zeigten sie sogar, dass bei Kindern mit bereits bekanntem Nierenschaden, das Basis-Kreatinin keinen signifikanten Unterschied zum Ausgangswert der Kinder ohne bekannten Nierenschaden hatte. Sie konnten so die geringe Sensitivität dieses Markers unterstreichen. [13] Es zeigt sich also, dass die Kreatininkonzentration als Diagnosekriterium der AKI häufig überbewertet wird.

Cystatin C

Im August 2002 veröffentlichten Dharnidharka et al. eine Metaanalyse die schon damals zeigte, dass Serum-Cystatin C dem Serum-Kreatinin deutlich überlegen ist. Sie hatten 54 Studien und Artikel untersucht, die bis Dezember 2001 veröffentlicht wurden und konnten eine deutlich bessere Korrelation des SCys mit der Nierenfunktion als des SCrea herausarbeiten. [35] Seit 2002 sind zahlreiche weitere Arbeiten erschienen, die mehr oder minder zum gleichen Ergebnis kommen. Herget-Rosenthal et al. konnten 2004 zeigen, dass das Serum-Cystatin C insgesamt $1,5 \pm 0,6$ Tage früher um $\geq 50\%$ angestiegen war, und so deutlich sensitiver einen Nierenschaden anzeigen konnte als Kreatinin. [54] Dies sind gute Gründe warum dieser Marker auch für diese Studie herangezogen wurde. Innerhalb

der Untersuchungsgruppen konnte hier im kurzen Beobachtungszeitraum (bis zum Zeitpunkt OP + 3 Tage) auch mittels des Cystatin C keine signifikante Veränderung der Nierenfunktion beobachtet werden. Betrachtet man den Zeitpunkt OP + 90 Tage, so konnte in der HES-Gruppe und in der HA-Gruppe lediglich eine Tendenz hin zu höheren postoperativen Werten gefunden werden. Für beide Gruppen gilt jedoch, dass auch der höhere postoperative Wert zum Zeitpunkt OP + 90 Tage nicht den von Moore et al. postulierten Referenzwert von 1-1,5 mg/L [73] überschreitet. Herauszufinden ob es also zu einer klinisch relevanten Einschränkung der Nierenfunktion im langfristigen Beobachtungszeitraum durch die Infusion von Kolloiden im perioperativen Setting kommt, bleibt weiterführenden Studien vorbehalten. Es gilt hier auch anzumerken, dass bis auf eine Patientin, bei allen anderen Probanden eine maligne Grunderkrankung die Indikation zur Operation war. In einem 3-monatigen Beobachtungszeitraum ergeben sich daraus eine Vielzahl an Confoundern die nicht außer acht gelassen werden dürfen, wenn es um die Ursache einer Verschlechterung der Nierenfunktion geht.

NGAL

2009 konnten Haase-Fielitz et al. zeigen, dass auch NGAL ein exzellenter Marker für die Vorhersage eines akuten Nierenschadens ist. Es wurde bei 100 Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen mussten, das Serum-NGAL gemessen. Der Parameter konnte einen Nierenschaden bis zu 2 Tage früher anzeigen als das herkömmliche Serumkreatinin. Vor allem Werte > 290 ng/ml wurden als besonders aussagekräftig identifiziert. [48] Der Median des Serum-NGAL in der CHART-Studie lag in beiden Fallgruppen zu allen Messzeitpunkten unterhalb dieser Grenzen. In der Humanalbumingruppe zeigte sich lediglich ein Trend hin zu höheren Werten am 1. postoperativen Tag. Betrachtet man die rohen Zahlen so ergab sich auch in der HES-Gruppe im Median ein Anstieg von 63 ng/ml. Dieser war jedoch ebenfalls statistisch nicht signifikant. Auch diese Studie legt also Nahe, dass mittels NGAL eine Veränderung in der Niere wesentlich sensitiver detektiert werden kann. Ob diese Erhöhung im Serumparameter einen klinisch relevanten Schaden anzeigt, bleibt weiteren Studien vorbehalten.

Glomeruläre Filtrationsrate

Viele Labore an verschiedensten Krankenhäusern berechnen automatisch die glomeruläre Filtrationsrate sobald Serum-Kreatinin angefordert wird. In vielen Fällen wird hierzu die sogenannte MDRD-Formel verwendet. 1989 startete die Modification of Diet in Renal Disease Studie (MDRD-Studie). Es wurde an einer Vielzahl von Patienten, die bereits an einer Nierenfunktionseinschränkung litten, die Auswirkung einer proteinarmen Kost auf den weiteren Krankheitsverlauf untersucht. [61] Als Ausgangswert wurde zunächst Serumkreatinin, Kreatinin-Clearance und die glomeruläre Filtrationsrate anhand von $^{125}\text{-I}$ -Iothalmat bestimmt. [62] Auf der Grundlage dieser Daten wurde 1999 dann schließlich die MDRD-Formel zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate entwickelt. [65] Zusammengesetzt wird die Formel aus Serumkreatinin, Alter, Geschlecht und Hautfarbe. Das Körpergewicht wird nicht berücksichtigt, da sich die errechnete GFR auf eine Standardkörperoberfläche von $1,72\text{ m}^2$ bezieht. [65] Anhand der verwendeten Parameter lassen sich die Schwächen dieser Formel ableiten, was Grubb et al. 2005 dazu bewegte, die auch in dieser Studie verwendete Formel, anhand des Serum-Cystatin C als Grundlage, zu entwickeln. [45] Sie konnten nicht nur zeigen dass sie keine Nachteile gegenüber der MDRD-Formel hat, vielmehr konnten sie einen Trend hin zu genaueren Ergebnissen herausarbeiten.[45] Gerade weil sich viele Dosisangaben und Behandlungsguidelines auf die GFR beziehen sind möglichst akkurate Angaben sehr wichtig. [42] In der CHART-Studie konnte innerhalb beider Gruppen ein Trend hin zu einer niedrigeren GFR zum letzten Kontrollzeitpunkt, im Vergleich zum präoperativen Wert, gemessen werden. An dieser Stelle zeigt sich ein Schwachpunkt dieser Studie. Das Ausschlusskriterium einer $\text{GFR} < 30\text{ml}/\text{min}$ wurde im Rahmen des kliniküblichen, präoperativen Laborscreenings ermittelt. Sodass dieser Wert über die Kreatininclearance zustande kommt. Grubb et al. hatten in ihrer Studie postuliert, dass die gängige MDRD-Formel die glomeruläre Filtrationsrate tendenziell eher überschätzt. [45] Man kann nun anmerken, dass das vorliegende Patientenkollektiv vielleicht auch schon präoperativ eine eigentlich geringere GFR hatte und somit die wahre Differenz viel geringer oder nicht vorhanden ist.

RIFLE Kriterien

Ursprünglich diente die Entwicklung der RIFLE Kriterien der Definition des akuten Nierenschadens da diese nicht einheitlich festgelegt war. Eine klinische Relevanz kommt einem Score jedoch nur zu, wenn dieser auch eine gewisse Voraussagekraft hat. [92] Immer mehr Studien zeigten zudem, dass bereits geringe Veränderungen in der Nierenfunktion mit einer erhöhten Mortalität einhergehen können. [27, 18] Seit 2004 wurde demnach in verschiedenen Studien die klinische Anwendbarkeit als Risikoscore und dessen Validität untersucht. [78, 69, 68, 5] Ricci et al. konnten in ihrem systematischen Review von 2007 dann zeigen, dass die RIFLE Kriterien insgesamt ein gutes Werkzeug sind, um das Risiko für einen akuten Nierenschaden vorherzusagen und somit das Outcome abschätzen zu können. [92] In dieser Pilotstudie konnte kein Patient den entsprechenden Kategorien zugeordnet werden, da es bei keinem zu einem Abfall der GFR von mehr als 25% vom Ausgangswert präoperativ zum 1. postoperativen Tag kam. Insgesamt kam es in der HES-Gruppe bei lediglich 5, in der HA-Gruppe gar nur bei einem Patienten überhaupt zu einem Abfall der GFR am 1. postoperativen Tag im Vergleich zum Ausgangswert. Nicht berücksichtigt wird von den RIFLE Kriterien nun allerdings der Ausgangswert der glomerulären Filtrationsrate. In beiden Kollektiven gab es jeweils einen Patienten, der bereits präoperativ eine errechnete GFR < 30 ml/min (HES-Gruppe: 29,90 ml/min, HA-Gruppe: 27,67 ml/min) hatte und somit eine bereits deutlich eingeschränkte Nierenfunktion mit entsprechend höherem Risiko für eine postoperative Komplikation zeigte. An dieser Stelle kann nun eingewandt werden, dass diese beiden Patienten, laut der in Kap. 2.2 angeführten Ausschlusskriterien, nicht in die Studie hätten eingeschlossen werden dürfen. Die präoperative GFR zum Zeitpunkt der Randomisierung der Patienten wurde jedoch mittels Serumkreatinin und nicht mittels Serum Cystatin C berechnet. Geht man nun davon aus, wie weiter oben angeführt, dass SCr der genauere Marker ist, zeigt dies nun auch wieder die Unzulänglichkeit des Serumkreatinins. Dieses Ergebnis der Pilotstudie, keinen Patienten mittels RIFLE Kategorien bezüglich des Risikos einer akuten Nierenschädigung bewerten zu können, zeigt nun nicht eine generelle Unzulänglichkeit dieses Scores, jedoch die Schwierigkeit vor allem im perioperativen Setting geeignete Parameter zur Risikoevaluation zu finden. Gerade während Operationen, bei denen in einem vergleichsweise kurzen Zeitraum

(Stunden, nicht Tage wie bei einem Intensivstationsaufenthalt) insgesamt größere Mengen an Flüssigkeit infundiert werden (hier im Median, jeweils HES- und HA-Gruppe, 1750 ml Kolloid plus im Median 1400 ml (HES-Gruppe) und 1800 ml (HA-Gruppe) Kristalloide), ist mit einem Dilutionseffekt zu rechnen. Es zeigt sich dann ein Anstieg der GFR unmittelbar postoperativ und macht so das Erkennen eines strukturellen akuten Nierenschadens mittels RIFLE Kriterien noch schwieriger. Hier kann dementsprechend wieder auf unmittelbare Marker wie Serum Cystatin C und Serum NGAL als Beurteilungskriterien verwiesen werden.

4.3 Volumentherapie und Outcome

In einem Bescheid vom März 2014 des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel - Agentur (EMA) wird empfohlen Hydroxyethylstärke nur noch eingeschränkt als Medikament der 2. Wahl anzuwenden. Es solle nicht bei Patienten mit Sepsis, Verbrennungen und bei kritisch Kranken gebraucht werden, da hier ein erhöhtes Risiko für Nierenschäden und Mortalität besteht. Allerdings schreibt das PRAC, es könne weiterhin bei Patienten mit akutem Volumenmangel aufgrund von akuten Blutverlusten eingesetzt werden, sofern die Behandlung mit kristalloiden Infusionslösungen alleine nicht ausreicht. Der Ausschuss fordert außerdem weitere Studien zur Anwendung von HES in der perioperativen und Notfallmedizin. [2] Schon in der Einleitung wurden einige Studien genannt, die zu dieser Einschätzung geführt haben. Dies soll an dieser Stelle noch einmal detaillierter betrachtet werden, vor allem unter dem Gesichtspunkt evidenzbasierter Medizin.

Intensivmedizin

Als HES entwickelt wurde, bedurfte es noch keiner großen Phase-III-Studie zur Zulassung. Aus der Sicht der evidenzbasierten Medizin ist dies einer der großen Kritikpunkte am Präparat und dessen Einsatz. Es wurde seit dem vielfach weiterentwickelt und verabreicht. [71, 88]

Schortgen et al. [96] und Brunkhorst et al. (Volumen- und Insulintherapie bei schwerer Sepsis und septischem Schock, VISEP-Studie [22]) schürten als Erste den Verdacht, dass HES nicht bedenkenlos angewendet werden kann. Beide Studien stammen aus der Intensivmedizin und untersuchen an kritisch kranken Patienten den Einsatz von Hydroxyethylstärke der 2. Generation. In der Vergleichsgruppe von Schortgen et al. kam Gelatine [96], in der VISEP-Studie verschiedene Kristalloide zum Einsatz [22]. Die bedeutendsten Ergebnisse der beiden Studien waren, dass bei septischen Patienten lediglich innerhalb eines langen Nachbeobachtungszeitraums von 90 Tagen negative Effekte, bezogen auf die Nierenfunktion, auftraten. Außerdem waren diese Effekte dosisabhängig. Letzteres ist Ursprung des größten Kritikpunktes an der VISEP-Studie. Mit einer medianen Infusionsmenge von 70,4 ml /kg Körpergewicht, sei zu viel Hydroxyethylstärke infundiert worden.[107, 22] 2013 wurde

in Form der 6S- [83] und CHEST-Studien [76] dies jedoch eindeutig entkräftet. In beiden wurden HES-Lösungen in deutlich geringeren Mengen, in der 6S-Studie im Median 44ml/kg Idealgewicht und in der CHEST-Studie maximal 50ml/kg Körpergewicht, verabreicht. Auch hierbei handelt es sich wieder um Untersuchungen aus der Intensivmedizin. Bei der 6S Studie sogar auch um Patienten mit schwerer Sepsis, bei denen sich im HES-Kollektiv eine erhöhte Rate an Nierenersatztherapie und Letalität, 51% HES-Gruppe vs. 43 % Ringer-Laktat-Gruppe, zeigte. [83] In die CHEST-Studie wurden auch Patienten eingeschlossen, die alleine zur postoperativen Überwachung und ohne Sepsis oder aufgrund anderer schwere Grunderkrankung auf der Intensivstation waren. Insgesamt fand sich eine geringere Letalität (relatives Risiko 1,06) als in der 6S-Studie (relatives Risiko 1,17) und kein Unterschied bezüglich der Letalität zwischen den Gruppen in der CHEST-Studie. Deutlich war hier jedoch eine erhöhte Rate an Nierenersatzverfahren im HES-Kollektiv (7% vs. 5,8% in der Kochsalzgruppe) nachzuweisen. [76] Im Sinne der evidenzbasierten Medizin wurden nun 2013 eine große Zahl an Übersichtsarbeiten und Metaanalysen publiziert. Zweifelsohne spielen die oben genannten großen Studien auch hier eine außerordentliche Rolle, sodass nicht überraschend ist, dass diese Analysen ein insgesamt negatives Bild von HES zeichnen. Hydroxyethylstärke ist deutlich mit negativen Auswirkungen auf die Niere und teilweise auch auf das "overall outcome" der Patienten assoziiert. [11, 17, 40, 41, 50, 98, 105, 75, 84, 88]

Trotz der großen Metanaalysen sind weitere Studien nötig, da auch die größte und beste Studie nicht völlig frei von Unzulänglichkeiten ist. Der Volumeneffekt von isoonkotischen HES-Präparaten ist 5-fach höher als der von isotonen Kristalloiden, womit die Wirksamkeit von HES außer Frage steht. [58, 57, 89, 88] Bei septischen Patienten liegt aber eine gestörte Gefäßbarriere vor [90, 88], bei der es dann zu Extravasation kommt. Dies bedeutet dann, dass größere Infusionsmengen notwendig sind, die mit einem höheren Risiko an Nebenwirkungen einhergehen. [26] Außerdem stellt sich die Frage inwiefern die HES-Applikation bei septischen Patienten überhaupt eine indikationsgerechte Anwendung darstellt, da kein absoluter sondern nur ein relativer Volumenmangel vorliegt. [24] Im perioperativen oder auch notfallmedizinischen Setting handelt es sich in der Regel jedoch meistens um Volumenverluste durch akute Blutungen, sodass hier eine andere Ausgangssituation zur Anwendung von HES vorliegt, bei der die Gefäßbarriere zunächst als intakt anzusehen ist.

[24, 25] Eine Untersuchung die immer wieder von Verfechtern der HES-Anwendung angeführt wird, ist die CRYSTMAS-Studie. [46] Es handelt sich um eine doppelblinde, prospektive, randomisierte Studie mit einem ausreichend langen Beobachtungszeitraum, bei der an septischen Patienten 6% Hydroxyethylstärke 130/0,4 mit 0,9% NaCl-Lösung verglichen wurde. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit im Auftreten eines Nierenversagens zwischen den Gruppen gefunden.[46] Dies galt zunächst als Beweis für die Sicherheit von HES, selbst bei Patienten mit schwerer Sepsis. Betrachtet man die Studie jedoch genau, also die rohen Daten, so ergibt sich folgendes Bild: In der HES-Gruppe trat bei 24 von 98 Patienten ein Nierenversagen auf und in der Kochsalzgruppe bei 19 von 95. Nach 90 Tagen hatten 21 Patienten in der HES-Gruppe und 11 Patienten in der Kochsalzgruppe eine Nierenersatztherapie benötigt. Das entspricht fast doppelt so vielen Patienten im Kolloid-Studienarm als im Kristalloid-Studienarm. Ähnlich ist der prozentuale Unterschied bei der Letalität. In der HES-Gruppe beträgt diese 40,4%, in der Kochsalzgruppe 33,6%. [51] Kritikpunkt an der Studie ist nun, dass sie mit nur 174 Probanden keine ausreichende Power hatte, um überhaupt einen statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten von Nierenversagen anzeigen zu können. In der Zusammenschau mit den anderen großen Studien mittels Metaanalysen trägt auch die CRYSTMAS-Studie eher zur negativen Einschätzung der Hydroxyethylstärke bei. [41, 47, 80, 105, 108, 88] Im November 2013 wurde eine weitere Studie zu diesem Thema publiziert. In der CRYSTAL-Studie [10] wurden ganz generell Kolloide (Gelatinepräparate, Dextrane, HES-Lösungen, 4% oder 20% Albumin) mit Kristalloiden (isotone oder hypertone Kochsalzlösungen und Ringer-Lactat-Lösungen) an 2857 Patienten mit Hypovolämie verglichen. Insgesamt gab es in der 28 Tage Mortalität keinen signifikanten Unterschied, jedoch war die 90 Tage Mortalität in der Kolloid-Gruppe niedriger. Da nun aber verschiedene Kolloide im gleichen Kollektiv getestet wurden, sind diese Ergebnisse für HES im Speziellen nicht direkt übertragbar. Hier bedarf es sicher einer genaueren Unterscheidung. [10]

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass im Bereich der intensivmedizinischen Anwendung, ausreichend Daten vorliegen, die HES einen negativen Effekt auf die Nierenfunktion und das Outcome der Patienten nachweisen. [88] Es wird verständlich was die Aufsichtsbehörden dazu bewogen hat, die Zulassung für HES auszusetzen bzw. HES nur noch eingeschränkt als Medikament der 2.

Wahl zu empfehlen. Im Bereich der Notfall- und perioperativen Medizin kann dies aber nicht ohne weiteres auch angenommen werden. Es muss nun ebenfalls die Datenlage evaluiert werden und gegebenenfalls der Nachweis erbracht werden, dass HES hier unbedenklich ist.

Notfall- und perioperative Medizin

Ein großer Kritikpunkt an vielen der oben genannten Studien ist, dass HES nicht im eigentlichen Sinne, als Volumenersatzmittel bei akuten Volumenverlusten, angewendet wird. Insgesamt gibt es wenige aussagekräftige Studien.

In der Studie "Fluids in Resuscitation in severe Trauma (FIRST)" wurde prospektiv, randomisiert und doppelblind 0,9%ige Kochsalzlösung mit HES 130/0,4 als initialer Volumenersatz bei akuten Blutverlusten verglichen. Die Patienten wiesen entweder ein stumpfes oder penetrierendes Bauchtrauma auf. Gefunden wurde, dass in der Kolloidgruppe insgesamt weniger Flüssigkeit benötigt wurde, sowie der Laktatspiegel und die Inzidenz an Nierenversagen signifikant geringer waren als in der Kristalloidgruppe. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde jedoch angezweifelt, ob bezüglich des Nierenversagens überhaupt eine valide Aussage möglich ist. [91, 88] Die Untersuchung zeigte jedoch, dass es gerade im perioperativen Setting und in der Notfallmedizin nicht zu vernachlässigende Faktoren gibt, wie Laktatazidose und unmittelbar lebensbedrohliche Hypovolämien, die ebenfalls das Outcome negativ beeinflussen könnten. HES scheint hierbei, trotz seiner im intensivmedizinischen Bereich nachgewiesenen Unzulänglichkeiten, einen positiven Effekt auf das Überleben des Patienten zu haben. Man könnte sehr plakativ postulieren, dass das vielleicht von HES ausgelöste akute (meist im Verlauf reversible) Nierenversagen im Verlauf das geringere Übel wäre, als der Tod am Unfallort durch nicht adäquat therapierte Volumenverluste. Feldheiser et al. konnten in ihrer doppelblinden, randomisierten Studie zeigen, dass mittels HES das Schlagvolumen intraoperativ mit weniger Flüssigkeitszufuhr signifikant besser aufrecht erhalten werden konnte als mit Kristalloiden. [37, 88] Nach einem Beobachtungszeitraum von 90 Tagen zeigten sich außerdem keine Zeichen einer Nierenschädigung. Größter Kritikpunkt war auch hier wieder die Fallzahl. Mit nur 50 Patienten war diese Studie deutlich zu klein, als dass eine valide Aussage bezüglich Outcome und Nierenversagen möglich wäre. [88] Dies gilt insbe-

sondere vor dem Hintergrund, dass gerade akutes Nierenversagen im perioperativen Setting sehr viel seltener ist als in der intensivmedizinischen Therapie von Sepsispatienten. Daher werden umso größere Fallzahlen bei Studien benötigt.

Dies gilt natürlich auch für die vorliegende Arbeit. Diese Auswertung ist einer deutlich größeren Studie mit einer Fallzahl von über 100 Patienten als Pilotstudie vorangestellt. Interessant wird sein, wie sich die gemessenen Parameter der Nierenfunktion dann im vollständigen Gesamtkollektiv darstellen.

Die Cochrane Collaboration veröffentlichte 2013 eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien, die Kolloide mit Kristalloiden bei kritischen kranken Patienten verglichen. [82] Insgesamt wurden 69 Studien zu unterschiedlichen Kolloiden untersucht. Das Ergebnis zeigte, dass es generell keine Evidenz dafür gibt, dass der Volumenersatz mittels Kolloiden im Vergleich zu Kristalloiden einen Vorteil bezüglich der Letalität bringt. Dies gilt für Patienten mit Trauma, Verbrennungen oder nach Operationen. Für HES im Speziellen fanden sich sogar Hinweise, dass es die Letalität sogar erhöhen könnte. Die Konsequenz war, dass die Autoren die Anwendung von Kolloiden im klinischen Alltag ganz allgemein in Frage stellten. [82] Es darf jedoch natürlich nicht außer Acht gelassen werden, dass Parameter wie das Aufrechterhalten eines ausreichenden Schlagvolumens und ein geringerer Serumlaktaspiegel für sich, einen Einfluss auf das Outcome haben. HES wird zugesprochen, diese beiden Parameter insgesamt positiv zu beeinflussen.[37, 64] Dies unterstreicht das oben genannte Ergebnis der FIRST-Studie. Bei einem akuten Blutverlust von ca. 3 l müssten man bei einem Volumeneffekt 20 % der Kristalloide, zum Beispiel 15 l Ringerlösung infundieren. [58] Dies ist im perioperativen Setting selbst bei kardial gesunden Patienten kaum möglich. Das Verabreichen von 3 l HES ist bei einem Volumeneffekt von nahezu 100 % von 6%-Hydroxyethylstärke 130/0,4 jedoch viel leichter möglich. [93]. Dass ein so stabilisierter Blutdruck und somit ausreichendes HZV für den Patienten mit einem deutlich besseren Outcome verbunden sind, kann als allgemein gültig angenommen werden und verdeutlicht so auch wieder den zuvor erstgenannten Grundsatz, dass physiologische Tatsachen nicht extra bewiesen werden müssen. In einer 2014 von Jacob et al. veröffentlichten Metaanalyse wurden die Transfusionbedürftigkeit, Menge an Blutverlust und die Dauer der Hospitalisation bei und nach herzchirurgischen Eingriffen

untersucht. Es wurden 51 Studien mit insgesamt 3439 Patienten eingeschlossen. Sie konnten zeigen, dass es kein höheres Blutungsrisiko bei HES Anwendung gab und die Transfusionbedürftigkeit bei neueren Stärkepräparaten sogar geringer als bei Kristalloiden und anderen Kolloiden als HES war. In Anbetracht der besonderen Umstände vor und bei herzchirurgischen Eingriffen, wie die Notwendigkeit von großen Mengen an Volumenersatzmitteln, sprachen die Autoren sogar eine Empfehlung für die Verwendung von neueren HES Präparaten aus. In Anbetracht des auch in der vorliegenden Studie untersuchten Nebenwirkungsprofils, muss jedoch angemerkt werden, dass insbesondere über die Auswirkungen auf die Nierenfunktion keine Aussage getroffen werden kann. Es wurden insgesamt nur 29 Vorfälle unter 1538 Patienten in der HES Gruppe berichtet. Ursächlich könnte hier die teilweise sehr kurze follow-up Dauer von 2 Stunden gesehen werden. Es muss angemerkt werden, dass die von Jacob et al. durchgeführte Analyse nicht die Auswirkungen auf die Nierenfunktion als primären Endpunkt untersuchen wollte, sondern die Wirkung auf die intraoperative Hämostase bei herzchirurgischen Eingriffen. [59] Sie beleuchten damit jedoch einen weiteren Aspekt, dass insbesondere in der perioperativen Medizin andere Voraussetzungen als in der Intensivmedizin bestehen, des es zu Berücksichtigen gilt. Yates et al. veröffentlichten 2014 ebenso eine Studie, die sich mit der intraoperativen Flüssigkeitssubstitutionstherapie durch HES befasste. Es wurden insgesamt 202 Patienten, welche sich einem kolorektalen Eingriff unterziehen mussten, in eine HES- (Volulyte) oder Kristalloid-Gruppe (Hartmanns Solution) eingeteilt. Primärer Endpunkt war das Auftreten von gastrointestinaler Morbidität, im Sinne der Unfähigkeit, vollwertige Nahrung oral oder über eine Ernährungssonde, am 5. postoperativen Tag zu tolerieren. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die intraoperative hämodynamische Situation sowie die Katecholaminbedürftigkeit der Patienten. Im Gegensatz zu Jacob et al. konnten die Untersucher keinen signifikanten Vorteil in der Verwendung von HES zur perioperativen Flüssigkeitssubstitution finden. Eine zielorientierte Therapie war ebenso suffizient mit der kristalloiden Infusionslösung möglich. Jedoch wurde auch in dieser Studie der Fokus auf die Volumentherapie gelegt und dadurch lässt sich keine Aussage bezüglich des Nebenwirkungsprofils treffen. [106]

Auch 2013 folgte eine weitere Analyse die sich nun speziell mit den Effekten auf die Nierenfunktion beschäftigte. Es wurden 42 Studien untersucht und eine Auswertung per RIFLE-Kriterien zur Eva-

luation des Risikos der Nierenschädigung vorgenommen. Diese fiel zwar eher günstig aus, allerdings wurde wieder im HES-Kollektiv eine erhöhte Rate an Nierenversagen gefunden. [75] Das Fazit das daraus gezogen wurde war, dass HES in allen Patientenkollektiven negative Auswirkungen auf die Nierenfunktion hat und alternative Therapien zum Volumenersatz in Betracht gezogen werden sollten. [75] Das Grundproblem der fehlenden Studien oder Studien mit zu geringer Power / zu geringen Fallzahlen können die Cochrane Analysen nicht beheben. Sie betrachten nur Material das bereits vorhanden ist. Es fließen also Studien ein, die für die perioperative Anwendung der entsprechenden Infusionslösungen nicht sehr aussagekräftig sind und so kann auch die Metaanalyse nicht als umfassend gültig gewertet werden. Hartog et al. veröffentlichten bereits 2012 eine solchen Analyse die sich mit ebendiesem Problem befasste. Der Fokus wurde insbesondere auf den Zusammenhang der Qualität der Studien und deren Empfehlung, für oder gegen HES, gerichtet. [52] Insgesamt wurden 165 Arbeiten aus den Jahren 1975 bis Juni 2010 eingeschlossen und anhand der OQAQ Qualitätskriterien [79] für wissenschaftliche Reviews überprüft. Die Schlussfolgerungen die gezogen wurden, zeigten, dass insbesondere Arbeiten mit geringer Qualität eine Empfehlung für und Studien mit hoher Qualität eine Empfehlung gegen HES aussprachen. Bemerkenswert ist auch, dass die Anzahl der Artikel mit einer positiven Risikobewertung einen deutlich größeren Teil ausmachten als die Studien mit einer negativen Risikobewertung (124 mit positivem Risikoprofil, 41 mit negativem Risikoprofil). Von 165 Arbeiten erreichten überhaupt lediglich 7 Studien mehr als 5 Punkte auf dem Qualitätsindex und somit den höchsten Standard. Diese sieben Studien setzen sich aus 6 Cochrane Analysen und einem technischen Assistenzreport zusammen [52, 31, 81, 23, 12, 30, 102, 36]. Alle sprachen eher negative Empfehlungen für die Anwendung von HES aus, machten jedoch zahlenmäßig wie oben genannt, den geringsten Anteil aus. Dies unterstreicht ein wichtiges Anliegen dieser Arbeit, dass sich Empfehlungen in der Medizin nach den höchsten Standards der evidenzbasierten Medizin zu richten haben, und nicht nach der Anzahl der vorliegenden Artikel ohne Beachtung der Qualität dieser Veröffentlichungen. Als weiteres Beispiel hierfür seien zwei Untersuchungen aus dem Jahr 2013 genannt. Martin et al. [70] und Van der Linden et al. [103] veröffentlichten Metaanalysen mit großen Fallzahlen die eindeutig für die Sicherheit von HES sprachen. Martin et al. inkludierten 17 Studien mit insgesamt 1230

Patienten und fanden keine Evidenz für einen negativen Effekt von HES auf die Nierenfunktion. Ebenso postulierten Van der Linden et al., dass es unter Tetrastärken keine negativen renalen Effekte zu messen gab. Sie hatten sogar 59 Studien mit insgesamt 4529 Patienten beleuchtet. Die alleinige Patientenanzahl scheint für eine hohe Qualität zu sprechen. Betrachtet man die eingeschlossenen Studien genauer, so zeigt sich, dass insbesondere die Vergleichsgruppen jedoch nicht suffizient ausgewählt wurden. In hohem Umfang wurden die HES Präparate nicht mit Kristalloiden sondern älteren HES Generationen verglichen. Auch Gelatine und sogenannte modifizierte Hämoglobinlösungen wurden als Kontrollpräparate herangezogen. Gemessen wurden dementsprechend nicht die unterschiedlichen Wirkungen und Nebenwirkungen von HES Präparaten im Vergleich zu, zum Beispiel Kristalloiden, sondern im Vergleich zu anderen Kolloiden mit einem ähnlich fragwürdigen Nebenwirkungsprofil bezogen auf die Nierenfunktion. [100] Man könnte sogar die Aussage umdrehen und sehr grob gefasst postulieren, dass diese großen Studien zeigen, dass moderne HES-Präparate genauso "schlecht" sind wie ihre Vorgänger. Des weiteren erscheint auch die Beobachtungsdauer mit teilweise 72 Stunden oder 5 Tagen zu kurz. [88] Um die Frage nach der Nephrotoxizität zu beantworten, muss dies auch als Endpunkt untersucht werden. Dies war bei lediglich 790 Patienten überhaupt der Fall. Die meisten eingeschlossenen Studien haben die Auswirkungen auf die Nierenfunktion also gar nicht gemessen. Somit dürften diese Studien eigentlich gar nicht in einer Metaanalyse, die eine Aussage über die renale Sicherheit von HES treffen soll, herangezogen werden. [19, 88, 100] Es könnte gut sein, dass bei diesen Betrachtungen und Bewertungen wirtschaftliche Interessen im Vordergrund standen. Bellomo et al. zeigte dies anhand der Verkaufszahlen vor und nach Erscheinen der jeweiligen Artikel. [19] In diesem Jahr (2016) veröffentlichten Raiman et al. eine weitere Metaanalyse die HES und Kristalloide in der perioperativen Anwendung bei nicht-herzchirurgischen Eingriffen als Volumenersatztherapie verglich. Es wurden, im Gegensatz zu den beiden oben genannten Analysen von Martin et al. [70] und Van der Linden et al. [103], nur randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen, die in den Kontrollgruppen ausschließlich Kristalloide anwendeten. Zudem mussten explizit Daten für die Häufigkeit der Anwendung eines Nierenersatzverfahrens und dem Auftreten von akuten Nierenschäden vorliegen. Außerdem sollten die Endpunkte Mortalität im Krankenhaus nach 30 oder 90 Tagen, die Häufigkeit

von Infektionen sowie Dauer des Krankenhausaufenthaltes untersucht worden sein. Insgesamt fanden die Autoren lediglich 13 Studien mit insgesamt 741 Patienten die ihren Qualitätsansprüchen genügten. Raiman et al. konnten anhand der eingeschlossenen Untersuchungen keine suffiziente Aussage bezüglich der Sicherheit von HES im perioperativen Setting treffen. Sie wiesen darauf hin, dass die Studien meist eine zu kleine sogenannten Eventrate aufboten um einen wirklichen Unterschied im Auftreten eines akuten Nierenschadens messen zu können. Sie forderten weitere große, qualitativ hochwertige Studien, um diese Frage beantworten zu können. [87] Betrachtet man nun die Ergebnisse dieser Pilotstudie so zeigen sie, bei allen Einschränkungen, ein etwas besseres Bild von HES. Für keinen der untersuchten Nierenfunktionsparameter konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Dies ist allerdings nicht gleichzusetzen mit der Aussage, dass Humanalbumin also genauso schlecht ist wie HES, oder im Umkehrschluss, HES genauso unbedenklich ist wie Humanalbumin. Da es sich, wie bereits erwähnt hier um eine Pilotstudie handelt, sollten die Trends jedoch auch beleuchtet werden. Für den Marker Cystatin C und damit auch für die daraus errechnete eGFR zeigte sich ein Trend hin zu höheren postoperativen Werten. Dieser fiel sogar zu Gunsten der Hydroxyethylstärke aus. Dies steht im deutlichen Widerspruch zu den oben genannten großen Studien.

Ein bereits genannter Kritikpunkt an einer dieser Untersuchungen, der VISEP-Studie, war die Höhe des Infusionsvolumens. Bei einer medianen Infusionsmenge von 21,23 ml/kg Körpergewicht lag diese in der CHART-Studie weit unter den 70,4 ml/kg Körpergewicht der VISEP Studie. Dies könnte auf einen dosisabhängigen Effekt der Nephrotoxizität hinweisen. [22] Wie zuvor angemerkt beeinflusst HES mehrere Faktoren wie das Schlagvolumen, den Blutdruck und weitere Kreislaufparameter. Daraus könnten sich andere Confounder ergeben die, wohlgermerkt in der perioperativen Anwendung, durchaus für HES sprechen könnten. Schließlich sind auch das Schlagvolumen und die gesamte Kreislaufsituation Einflussfaktoren der Nierenfunktion. [64, 88]

Es wäre nun falsch den absoluten Schluss zu ziehen, Humanalbumin hätte eine negativere Auswirkung auf die Nierenfunktion als HES. Dafür ist die Power dieser Pilotstudie zu gering. Außerdem lohnt sich hier der Blick auf die absoluten Werte. Moore et al. gibt die Referenzwerte für das Serum Cystatin C mit 1-1,5 mg/L für Erwachsene an. [73]. Für die HES-Gruppe liegt der Median zum Zeitpunkt

OP + 90 Tage bei 0,97 mg/L und für die Humanalbumingruppe bei 1,23 mg/L. Der Grenzwert für eine "normale" Nierenfunktion wird also in beiden Fällen nicht überschritten. Insgesamt lag zu diesem Messzeitpunkt überhaupt nur bei 6 Patienten (HES: 4, HA: 2) ein Wert über der Grenze von 1,5 mg/L vor. Es muss also unbedingt eine Studie mit höherer Fallzahl abgewartet werden um deutlichere Aussagen treffen zu können. Außerdem bleibt die Forderung nach weiteren großen, randomisierten, kontrollierten Studien mit angemessenen Kontrollgruppen weiter bestehen.

Kapitel 5

Schlussfolgerung

Diese Pilotstudie konnte zeigen, dass es zunächst keinen signifikanten Unterschied an Infusionsmengen, Urinausscheidung und Katecholaminbedarf zwischen den Gruppen gab. Dies bedeutet nicht, dass es keine weiteren Confounder mit Einfluss auf die Nierenfunktionsparameter geben kann. Es zeigt jedoch die sehr vergleichbaren Bedingungen in den unterschiedlichen Patientekollektiven. Dies spiegelt sich auch in den sehr ähnlichen demographischen Daten der Patienten wieder. Betrachtet man die einzelnen Messwerte, so ergaben sich folgende Schlussfolgerungen. Der Nierenfunktionsparameter Serum-Kreatinin konnte zum Einen keine signifikante Änderung der Nierenfunktion von präoperativ zu postoperativ innerhalb der Gruppen anzeigen, zum Anderen bestand kein Unterschied zwischen der HES- und der Humanalbumin-Gruppe. Der Parameter Serum-Cystatin C konnte zwar einen Trend hin zu postoperativ erhöhten Werten in beiden Gruppen anzeigen, jedoch kam es auch hier zu keinem signifikanten Anstieg im 90-Tage Zeitraum nach der Operation. Der Vergleich der beiden Untersuchungsgruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Nierenfunktion gemessen an SCysC zwischen den Infusionslösungen. Auch der sensitive Messwert Serum-NGAL konnte im kürzeren Intervall am 1. postoperativen Tag weder in der HES-, noch in der Humanalbumin-Gruppe eine signifikante Differenz von prä- zu postoperativ anzeigen. Lediglich in der Humanalbumin-Gruppe ergab sich ein Trend hin zu höheren Serumkonzentrationen zum Messzeitpunkt OP + 1 Tag. Es konnte ebenfalls im Gruppenvergleich keine statistisch relevante Abweichung zwischen den Kollektiven gefunden werden. Für den Parameter glomeruläre Filtrationsrate ergaben sich niedrigere Trendniveaus zum Messzeitpunkt OP + 90 Tage, jedoch auch hier keinen signifikanten Unterschied vom präoperativen zum postoperativen Zeitpunkt. Dies galt auch für den Gruppenvergleich. Hier ergab sich ebenfalls nur ein Trend hin zu postoperativ höheren GFR-Werten von im Median 70,64 ml/min (allgemein Anerkannter

Referenzwert > 60 ml/min) in der HES-Gruppe. In der Humanalbumin-Gruppe lag der Median bei 56,45 ml/min. Jedoch war auch diese Differenz statistisch nicht signifikant. Betrachtet man nun auch die Ausgangswerte, so zeigte sich präoperativ in der HA-Gruppe eine mediane eGFR von 70,64 ml/min und in der HES-Gruppe von 84,86 ml/min und somit schon eine deutlich niedrigere Ausgangs eGFR im Humanalbumin Kollektiv. Mittels der RIFLE Kriterien konnte kein Patient einem Risikokollektiv für einen akuten Nierenschaden zugeordnet werden. Aus der Analyse dieser Daten lässt sich also keine absolute Aussage über die Überlegenheit von 6% -HES oder 5% -Humanalbumin ableiten. Die Weiterführung der Studie mit der Analyse der Daten von über 100 Patienten kann also nur empfohlen werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse der intensivmedizinischen Untersuchungen keineswegs allgemein übertragbar sind auf die perioperative (und Notfall-) Medizin. Es muss eine Unterscheidung dieser beiden Anwendungsgebiete geben. Außerdem bleibt die Empfehlung für weitere Untersuchungen mit der konkreten Fragestellung nach der perioperativen Anwendung dieser Infusionslösungen bestehen.

Kapitel 6

Zusammenfassung

Kolloide haben sich als wirksame Substanzen zum Flüssigkeitersatz bei akuten Volumenverlusten erwiesen. Die beiden wichtigsten Vertreter sind Humanalbumin und Hydroxyethylstärke. Letztere ist in den vergangenen Jahren immer mehr in Kritik geraten, da sich erhöhte Raten an Nierenfunktionsstörungen, insbesondere das akute Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit, während oder direkt nach der Anwendung zeigten. Diese Nebenwirkungen von HES wurden in der Intensivmedizin, im Besonderen an Sepsispatienten, ausführlich erforscht und in vielen Untersuchungen, wie der CHEST- oder 6S- Studie, nachgewiesen. Das Aussetzen der Zulassung für die Volumensubstitution bei Sepsis ist also sehr gut nachvollziehbar und verständlich. Für den perioperativen und notfallmedizinischen Anwendungsbereich gibt es allerdings wenig valide Daten, da große randomisierte, kontrollierte Studien fehlen. Es ist völlig unklar ob eine klinisch relevante Schädigung der Niere schon nach einer kurzen Anwendungsdauer in vergleichsweise niedrigen Dosen auftritt. Aus diesem Grund wurde diese Studie gestartet. Im perioperativen Setting wurde an 105 nierengesunden Patienten das Verhalten der Nierenfunktionsparameter über einen Zeitraum von 90 Tagen gemessen und beobachtet. Diese Arbeit gibt den Auswertungsstand nach dem Einschluss der Hälfte der Probanden wieder und ist als Pilotstudie zu sehen.

Es wurden Patienten randomisiert die sich Aufgrund verschiedener Indikationen einer Cystektomie mit Anlage einer Neoblase oder eines Ileumconduits unterziehen mussten. Sie erhielten je nach Bedarf, angepasst an der Schlagvolumenvarianz, dem Cardiac Index und dem mittlerem arteriellen Druck, intraoperativ und postoperativ entweder 6 %Hydroxyethylstärke oder 5 % Humanalbuminlösung.

Gemessen wurden die Parameter Serum-Cystatin C und eGFR zu den Zeitpunkten präoperativ, intraoperativ sowie am 1.,3. und 90.

postoperativen Tag. Der Parameter Serum-NGAL wurde zu drei verschiedenen Zeitpunkten intraoperativ und am 1. und 3. Tag nach dem Eingriff bestimmt. Serum-Kreatinin wurde prä- und am 1. postoperativen Tag gemessen. Die Urinausscheidung wurde intraoperativ beobachtet und dokumentiert.

Von den 49 eingeschlossenen Patienten, erhielten 23 Hydroxyethylstärke und 26 Humanalbuminlösung. Die beiden Gruppen hatten vergleichbare Basischarakteristika bezogen auf Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht. Es trat im gesamten Beobachtungszeitraum von 90 Tagen bei keinem der Patienten ein akutes Nierenversagen auf. 2 Patienten wurden aufgrund einer begonnenen Chemotherapie vorzeitig ausgeschlossen, 4 Patienten schieden aufgrund eines loss-of-follow up vor dem 90. Tag aus. 2 Patienten starben nach dem Beobachtungszeitraum an den Folgen ihrer Grunderkrankung, jedoch nicht aufgrund eines als "serious adverse Event" zu wertenden Ereignis.

Die mediane Infusionsmenge an Kolloiden betrug in der HES Gruppe 1750 ± 647 ml und in der HA Gruppe ebenfalls 1750 ± 585 ml. Der mediane Bedarf an Noradrenalin als Confounder für die Nierenfunktion war mit $0,4 \pm 0,46$ mg in der HES Gruppe und $0,4 \pm 0,29$ mg in der HA Gruppe nahezu identisch. Die mediane ausgeschiedene Urinmenge hat im HES Kollektiv $800 \pm 325,7$ ml und im HA Kollektiv $700 \pm 244,3$ ml betragen.

Mit dem Untersuchungsparameter Serum-Kreatinin konnte im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied in der Nierenfunktion ($p = 0,892$, Signifikanzniveau $p = 0,025$) von präoperativ zu postoperativ gemessen werden.

Das Serum-Cystatin C konnte zwar innerhalb des HA-Kollektivs ($1,23 \pm 0,49$ mg/l, HES: $0,97 \pm 0,29$ mg/l; $p = 0,016$, Trendniveau $p = 0,05$) einen Trend hin zu höheren postoperativen Werten am 90. Tag aufzeigen, jedoch haben wir im Gruppenvergleich für keinen der Messzeitpunkte einen signifikanten Unterschied ($p = 0,0522$, Signifikanzniveau $p = 0,025$) finden können.

Das gemessene Serum-NGAL zeigte am 1. postoperativen Tag in der HA-Gruppe ($216 \pm 240,2$ ng/ml, HES: $275,75 \pm 122,9$ ng/ml; $p = 0,044$, Trendniveau $p = 0,05$) einen Trend zu steigenden Werten an, jedoch ergab sich auch hier zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied ($p = 0,804$, Signifikanzniveau $p =$

0,025) zwischen den Gruppen. Für keinen dieser Parameter wurde jedoch ein allgemein anerkannter oberer oder unterer Grenzwert überschritten, sodass von einer klinisch nicht relevanten Veränderung der Nierenfunktion ausgegangen werden kann.

Ebenfalls konnte mittels der aus Serum-Cystatin C errechneten eGFR zwar innerhalb der Gruppen ein Trend (Humanalbumin: $p = 0,042$, Trendniveau $p = 0,05$; Hydroxyethylstärke: $p = 0,042$, Trendniveau $p = 0,05$) hin zu erniedrigten glomerulären Filtrationsraten am 90. postoperativen Tag gezeigt werden, jedoch ergab sich im Vergleich der Gruppen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,05$, Signifikanzniveau $p = 0,025$). Im Kontext der aktuellen Literatur ergibt sich hier das interessanteste Ergebnis, da ein Trend hin zu einer höheren eGFR ($p = 0,05$, Trendniveau $p = 0,05$) in der HES Gruppe am 90. postoperativen Tag gefunden wurde. Der Median lag hier bei 70,64 ml/min, wohingegen dieser in der HA Gruppe bei 56,45 ml/min lag.

Aufgrund der nicht seltenen Komplikation des akuten Nierenschadens ist die Wichtigkeit der in der Intensivmedizin durchgeführten Studien offensichtlich. Jedoch legen die ersten Ergebnisse der CHART-Studie nahe, dass die Resultate aus den vorangegangenen Untersuchungen, trotz deren formaler sehr guter Qualität im Sinne von großen Fallzahlen und kontrolliert randomisiertem Studiendesign, nicht direkt auf die perioperative Anwendung von vor allem 6 % Hydroxyethylstärke übertragbar sind. Es bleibt also unbedingt die endgültige Auswertung der CHART-Studie mit 105 eingeschlossenen Probanden abzuwarten. Außerdem bedarf es gerade für die Fragestellung der perioperativen Verwendung der Kolloide unbedingt weitere große randomisiert-kontrollierte Studien.

Literaturverzeichnis

- [1] *ChochraneCollab.* <http://www.cochrane.org/about-us/history>, Abruf: December 12, 2013
- [2] *HES.* http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-1/hes-stp.html, Abruf: March 5, 2014
- [3] www.cochrane.de/evidenz-empfehlung
- [4] https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-1/hes-stp2.html
- [5] ABOSAIF, Nihal Y. ; TOLBA, Yasser A. ; HEAP, Mike ; RUSSELL, Jean ; EL NAHAS, A. M.: The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 46 (2005), Dec, Nr. 6, 1038–1048. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.08.033>. – DOI 10.1053/j.ajkd.2005.08.033. – ISSN 1523–6838
- [6] ABRAHAM, B P. ; FRAZIER, E A. ; MORROW, W R. ; BLASZAK, R T. ; DEVARAJAN, P ; MITSNEFES, M ; BRYANT, J C. ; SACHDEVA, R: Cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as markers of renal function in pediatric heart transplant recipients. In: *Pediatr Transplant* 15 (2011), Sep, Nr. 6, 564-569. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3046.2011.01502.x>. – DOI 10.1111/j.1399-3046.2011.01502.x
- [7] ABRAHAMSON, M. ; OLAFSSON, I. ; PALSDOTTIR, A. ; ULVBÄCK, M. ; LUNDWALL, A. ; JENSSON, O. ; GRUBB, A.: Structure and expression of the human cystatin C gene. In: *The Biochemical journal* 268 (1990), Jun, Nr. 2, 287–294. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2363674>. – ISSN 0264–6021

- [8] AL, Cochrane ; I, Chalmers (Hrsg.) ; M, Enkin (Hrsg.) ; MJNC, Keirse (Hrsg.): *Effective Care in Pregnancy and Childbirth*. Oxford University Press, 1989
- [9] ALVING, B M. ; HOJIMA, Y ; PISANO, J J. ; MASON, B L. ; BUCKINGHAM, R E. ; MOZEN, M M. ; FINLAYSON, J S.: Hypotension associated with prekallikrein activator (Hageman-factor fragments) in plasma protein fraction. In: *N Engl J Med* 299 (1978), Jul, Nr. 2, 66-70. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197807132990203>. – DOI 10.1056/NEJM197807132990203
- [10] ANNANE, Djillali ; SIAMI, Shidasp ; JABER, Samir ; MARTIN, Claude ; ELATROUS, Souheil ; DECLÈRE, Adrien D. ; PREISER, Jean C. ; OUTIN, Hervé ; TROCHÉ, Gilles ; CHARPENTIER, Claire ; TROUILLET, Jean L. ; KIMMOUN, Antoine ; FORCEVILLE, Xavier ; DARMON, Michael ; LESUR, Olivier ; RÉGNIER, Jean ; ABROUG, Fékri ; BERGER, Philippe ; CLEC'H, Christophe ; COUSSON, Joël ; THIBAUT, Laure ; CHEVRET, Sylvie ; CRISTAL INVESTIGATORS: Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. In: *JAMA : the journal of the American Medical Association* 310 (2013), Nov, Nr. 17, 1809–1817. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.280502>. – DOI 10.1001/jama.2013.280502. – ISSN 1538–3598
- [11] ANTONELLI, Massimo ; SANDRONI, Claudio: Hydroxyethyl starch for intravenous volume replacement: more harm than benefit. In: *JAMA : the journal of the American Medical Association* 309 (2013), Feb, Nr. 7, 723–724. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.851>. – DOI 10.1001/jama.2013.851. – ISSN 1538–3598
- [12] ASPLUND, K.: Haemodilution for acute ischaemic stroke. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (2002), Nr. 4, CD000103. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000103>. – DOI 10.1002/14651858.CD000103. – ISSN 1469–493X
- [13] ATAELI, Neamatollah ; BAZARGANI, Behnaz ; AMELI, Sonbol ; MADANI, Abbas ; JAVADILARIJANI, Faezeh ; MOGHTADERI, Mastaneh ; ABBASI, Arash ; SHAMS, Sedigheh ; ATAELI,

- Fatemeh: Early detection of acute kidney injury by serum cystatin C in critically ill children. In: *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (2014), Jan, Nr. 1, 133–138. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-013-2586-5>. – DOI 10.1007/s00467-013-2586-5. – ISSN 1432–198X
- [14] BADR, K. F. ; ICHIKAWA, I.: Prerenal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation. In: *The New England journal of medicine* 319 (1988), Sep, Nr. 10, 623–629. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198809083191007>. – DOI 10.1056/NEJM198809083191007. – ISSN 0028–4793
- [15] BAGSHAW, Sean M. ; GIBNEY, R. T. N.: Conventional markers of kidney function. In: *Critical care medicine* 36 (2008), Apr, Nr. 4 Suppl, S152–S158. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318168c613>. – DOI 10.1097/CCM.0b013e318168c613. – ISSN 1530–0293
- [16] BARRON, M E. ; WILKES, M M. ; NAVICKIS, R J.: A systematic review of the comparative safety of colloids. In: *Arch Surg* 139 (2004), May, Nr. 5, 552–563. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.139.5.552>. – DOI 10.1001/archsurg.139.5.552
- [17] BELLMANN, Romuald ; FEISTRITZER, Clemens ; WIEDERMANN, Christian J.: Effect of molecular weight and substitution on tissue uptake of hydroxyethyl starch: a meta-analysis of clinical studies. In: *Clinical pharmacokinetics* 51 (2012), Apr, Nr. 4, 225–236. <http://dx.doi.org/10.2165/11594700-000000000-00000>. – DOI 10.2165/11594700-000000000-00000. – ISSN 0312–5963
- [18] BELLOMO, R ; RONCO, C ; KELLUM, J A. ; MEHTA, R L. ; PALEVSKY, P ; ACUTE DIALYSIS QUALITY INITIATIVE WORKGROUP: Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. In: *Crit Care* 8 (2004), Aug, Nr. 4, 204–212. <http://dx.doi.org/10.1186/cc2872>. – DOI 10.1186/cc2872
- [19] BELLOMO, Rinaldo: Starch solutions in Australia: the empire strikes back. In: *Critical care and resuscitation : journal*

of the Australasian Academy of Critical Care Medicine 15 (2013), Dec, Nr. 4, 253–254. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24289503>. – ISSN 1441–2772

- [20] BELLOMO, Rinaldo ; KELLUM, John A. ; RONCO, Claudio: Acute kidney injury. In: *Lancet* 380 (2012), Aug, Nr. 9843, 756–766. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61454-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61454-2). – DOI 10.1016/S0140-6736(11)61454-2. – ISSN 1474–547X
- [21] BELLOMO, Rinaldo ; RONCO, Claudio ; KELLUM, John A. ; MEHTA, Ravindra L. ; PALEVSKY, Paul ; ACUTE DIALYSIS QUALITY INITIATIVE WORKGROUP: Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. In: *Critical care (London, England)* 8 (2004), Aug, Nr. 4, R204–R212. <http://dx.doi.org/10.1186/cc2872>. – DOI 10.1186/cc2872. – ISSN 1466–609X
- [22] BRUNKHORST, F M. ; ENGEL, C ; BLOOS, F ; MEIER-HELLMANN, A ; RAGALLER, M ; WEILER, N ; MOERER, O ; GRUENDLING, M ; OPPERT, M ; GROND, S ; OLTHOFF, D ; JASCHINSKI, U ; JOHN, S ; ROSSAINT, R ; WELTE, T ; SCHAEFER, M ; KERN, P ; KUHN, E ; KIEHNTOPF, M ; HARTOG, C ; NATANSON, C ; LOEFFLER, M ; REINHART, K ; GERMAN COMPETENCE NETWORK SEPSIS (SEPNET): Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. In: *N Engl J Med* 358 (2008), Jan, Nr. 2, 125–139. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa070716>. – DOI 10.1056/NEJMoa070716
- [23] BUNN, F. ; TRIVEDI, D. ; ASHRAF, S.: Colloid solutions for fluid resuscitation. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (2008), Jan, Nr. 1, CD001319. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001319.pub2>. – DOI 10.1002/14651858.CD001319.pub2. – ISSN 1469–493X
- [24] CHAPPELL, Daniel ; JACOB, Matthias: Hydroxyethyl starch - the importance of being earnest. In: *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* 21 (2013), Aug, 61. <http://dx.doi.org/10.1186/1757-7241-21-61>. – DOI 10.1186/1757-7241-21-61. – ISSN 1757–7241

- [25] CHAPPELL, Daniel ; JACOB, Matthias: Twisting and ignoring facts on hydroxyethyl starch is not very helpful. In: *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* 21 (2013), Dec, 85. <http://dx.doi.org/10.1186/1757-7241-21-85>. – DOI 10.1186/1757-7241-21-85. – ISSN 1757-7241
- [26] CHAPPELL, Daniel ; JACOB, Matthias ; HOFMANN-KIEFER, Klaus ; CONZEN, Peter ; REHM, Markus: A Rational approach to perioperative fluid management. In: *Anesthesiology* 109 (2008), October, Nr. 4, S. 723–740
- [27] CHERTOW, Glenn M. ; BURDICK, Elisabeth ; HONOUR, Melissa ; BONVENTRE, Joseph V. ; BATES, David W.: Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 16 (2005), Nov, Nr. 11, 3365–3370. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004090740>. – DOI 10.1681/ASN.2004090740. – ISSN 1046-6673
- [28] COCHRANE, A. L.: Sickness in Salonica: my first, worst, and most successful clinical trial. In: *British medical journal (Clinical research ed.)* 289 (1984), Dec, Nr. 6460, 1726–1727. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6440622>. – ISSN 0267-0623
- [29] COCKCROFT, D. W. ; GAULT, M. H.: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. In: *Nephron* 16 (1976), Nr. 1, 31–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1244564>. – ISSN 0028-2766
- [30] CYNA, A. M. ; ANDREW, M. ; EMMETT, R. S. ; MIDDLETON, P. ; SIMMONS, S. W.: Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (2006), Oct, Nr. 4, CD002251. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002251.pub2>. – DOI 10.1002/14651858.CD002251.pub2. – ISSN 1469-493X
- [31] DART, Allison B. ; MUTTER, Thomas C. ; RUTH, Chelsea A. ; TABACK, Shayne P.: Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (2010), Jan, Nr. 1, CD007594.

- <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007594.pub2>. – DOI 10.1002/14651858.CD007594.pub2. – ISSN 1469–493X
- [32] DEVARAJAN, P: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. In: *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 241 (2008), 89-94. <http://dx.doi.org/10.1080/00365510802150158>. – DOI 10.1080/00365510802150158
- [33] DEVARAJAN, P: The promise of biomarkers for personalized renal cancer care. In: *Kidney Int* 77 (2010), May, Nr. 9, 755-757. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.26>. – DOI 10.1038/ki.2010.26
- [34] DEVARAJAN, P: Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. In: *Nephrology (Carlton)* 15 (2010), Jun, Nr. 4, 419-428. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1797.2010.01317.x>. – DOI 10.1111/j.1440-1797.2010.01317.x
- [35] DHARNIDHARKA, Vikas R. ; KWON, Charles ; STEVENS, Gary: Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 40 (2002), Aug, Nr. 2, 221–226. <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.34487>. – DOI 10.1053/ajkd.2002.34487. – ISSN 1523–6838
- [36] DRETZKE, J. ; SANDERCOCK, J. ; BAYLISS, S. ; BURLS, A.: Clinical effectiveness and cost-effectiveness of prehospital intravenous fluids in trauma patients. In: *Health technology assessment (Winchester, England)* 8 (2004), Jun, Nr. 23, iii, 1–iii103. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15193210>. – ISSN 1366–5278
- [37] FELDHEISER, A. ; PAVLOVA, V. ; BONOMO, T. ; JONES, A. ; FOTOPOULOU, C. ; SEHOULI, J. ; WERNECKE, K-D ; SPIES, C.: Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. In: *British journal of anaesthesia* 110 (2013), Feb, Nr. 2, 231–240. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aes377>. – DOI 10.1093/bja/aes377. – ISSN 1471–6771

- [38] FINFER, S ; BELLOMO, R ; BOYCE, N ; FRENCH, J ; MYBURGH, J ; NORTON, R ; SAFE STUDY INVESTIGATORS: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. In: *N Engl J Med* 350 (2004), May, Nr. 22, 2247-2256. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa040232>. – DOI 10.1056/NEJMoa040232
- [39] FISHBERG, A. M.: Prerenal Azotemia and the Pathology of Renal Blood Flow. In: *Bulletin of the New York Academy of Medicine* 13 (1937), Dec, Nr. 12, 710-732. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19312042>. – ISSN 0028-7091
- [40] GATTAS, David J. ; DAN, Arina ; MYBURGH, John ; BILLOT, Laurent ; LO, Serigne ; FINFER, Simon ; CHEST MANAGEMENT COMMITTEE: Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4) in acutely ill patients: an updated systematic review and meta-analysis. In: *Anesthesia and analgesia* 114 (2012), Jan, Nr. 1, 159-169. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e318236b4d6>. – DOI 10.1213/ANE.0b013e318236b4d6. – ISSN 1526-7598
- [41] GATTAS, David J. ; DAN, Arina ; MYBURGH, John ; BILLOT, Laurent ; LO, Serigne ; FINFER, Simon ; CHEST MANAGEMENT COMMITTEE: Fluid resuscitation with 6 % hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. In: *Intensive care medicine* 39 (2013), Apr, Nr. 4, 558-568. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-013-2840-0>. – DOI 10.1007/s00134-013-2840-0. – ISSN 1432-1238
- [42] GROUP, KDIGO: *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management*. 3. online, Januar 2013
- [43] GROUP, The Kidney Disease Improving Global Outcomes (.: Definition and Classification of acute kidney injury. In: *Kidney international* (2012), S. 19-36
- [44] GRUBB, A.: Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. In: *Clinical nephrology* 38 Suppl 1 (1992), S20-S27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1284235>. – ISSN 0301-0430

- [45] GRUBB, Anders ; NYMAN, Ulf ; BJÖRK, Jonas ; LINDSTRÖM, Veronica ; RIPPE, Bengt ; STERNER, Gunnar ; CHRISTENSON, Anders: Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. In: *Clinical chemistry* 51 (2005), Aug, Nr. 8, 1420–1431. <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2005.051557>. – DOI 10.1373/clinchem.2005.051557. – ISSN 0009–9147
- [46] GUIDET, Bertrand ; MARTINET, Olivier ; BOULAIN, Thierry ; PHILIPPART, Francois ; POUSSEL, Jean F. ; MAIZEL, Julien ; FORCEVILLE, Xavier ; FEISSEL, Marc ; HASSELMANN, Michel ; HEININGER, Alexandra ; VAN AKEN, Hugo: Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. In: *Critical care (London, England)* 16 (2012), May, Nr. 3, R94. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11358>. – DOI 10.1186/cc11358. – ISSN 1466–609X
- [47] HAASE, Nicolai ; PERNER, Anders ; HENNINGS, Louise I. ; SIEGEMUND, Martin ; LAURIDSEN, Bo ; WETTERSLEV, Mik ; WETTERSLEV, Jørn: Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 346 (2013), Feb, f839. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23418281>. – ISSN 1756–1833
- [48] HAASE-FIELITZ, Anja ; BELLOMO, Rinaldo ; DEVARAJAN, Prasad ; STORY, David ; MATALANIS, George ; DRAGUN, Duska ; HAASE, Michael: Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult critical surgery - A prospective cohort study. In: *Critical Care Medicine* 37 (2009), February, Nr. 2, S. 553–560
- [49] HARTOG, C: [Hydroxyethylstarch-induced pruritus: an underestimated and persistent drug side effect also in ORL diseases]. In: *Laryngorhinootologie* 88 (2009), Nov, Nr. 11, 699–699. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1242894>. – DOI 10.1055/s-0029–1242894

- [50] HARTOG, Christiane S. ; BRUNKHORST, Frank M. ; ENGEL, Christoph ; MEIER-HELLMANN, Andreas ; RAGALLER, Maximilian ; WELTE, Tobias ; KUHN, Evelyn ; REINHART, Konrad ; DEUTSCHE STUDIENGRUPPE KOMPETENZNETZWERK SEPSIS (SEPNET): Are renal adverse effects of hydroxyethyl starches merely a consequence of their incorrect use? In: *Wiener klinische Wochenschrift* 123 (2011), Mar, Nr. 5-6, 145–155. <http://dx.doi.org/10.1007/s00508-011-1532-4>. – DOI 10.1007/s00508-011-1532-4. – ISSN 1613-7671
- [51] HARTOG, Christiane S. ; REINHART, Konrad: CRYSTMAS study adds to concerns about renal safety and increased mortality in sepsis patients. In: *Critical care (London, England)* 16 (2012), Oct, Nr. 6, 454. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11673>. – DOI 10.1186/cc11673. – ISSN 1466-609X
- [52] HARTOG, Christiane S. ; SKUPIN, Helga ; NATANSON, Charles ; SUN, Junfeng ; REINHART, Konrad: Systematic analysis of hydroxyethyl starch (HES) reviews: proliferation of low-quality reviews overwhelms the results of well-performed meta-analyses. In: *Intensive care medicine* 38 (2012), Aug, Nr. 8, 1258–1271. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2614-0>. – DOI 10.1007/s00134-012-2614-0. – ISSN 1432-1238
- [53] HERGET-ROSENTHAL, S. ; TRABOLD, S. ; PIETRUCK, F. ; HOLTSMANN, M. ; PHILIPP, T. ; KRIBBEN, A.: Cystatin C: efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. In: *American journal of nephrology* 20 (2000), Mar/Apr, Nr. 2, 97–102. <http://dx.doi.org/13564>. – DOI 13564. – ISSN 0250-8095
- [54] HERGET-ROSENTHAL, Stefan ; MARGGRAF, Günter ; HÜSING, Johannes ; GÖRING, Frauke ; PIETRUCK, Frank ; JANSSEN, Onno ; PHILIPP, Thomas ; KRIBBEN, Andreas: Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. In: *Kidney international* 66 (2004), Sep, Nr. 3, 1115–1122. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00861.x>. – DOI 10.1111/j.1523-1755.2004.00861.x. – ISSN 0085-2538
- [55] HILL, G. B.: Archie Cochrane and his legacy. An internal challenge to physicians' autonomy? In: *Journal of clinical epidemiology* 53 (2000), Dec, Nr. 12, 1189–1192. <http://>

//www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11146263. – ISSN 0895–4356

- [56] HOPPE ; SCRIBA ; KLÜTER: *Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten*. 4. Bundesärztekammer, 2008
- [57] JACOB, M. ; REHM, M. ; ORTH, V. ; LÖTSCH, M. ; BRECHTELSBAUER, H. ; WENINGER, E. ; FINSTERER, U.: [Exact measurement of the volume effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven) during acute preoperative normovolemic hemodilution]. In: *Der Anaesthetist* 52 (2003), Oct, Nr. 10, 896–904. <http://dx.doi.org/10.1007/s00101-003-0557-0>. – DOI 10.1007/s00101-003-0557-0. – ISSN 0003–2417
- [58] JACOB, Matthias ; CHAPPELL, Daniel ; HOFMANN-KIEFER, Klaus ; HELFEN, Tobias ; SCHUELKE, Anna ; JACOB, Barbara ; BURGESS, Alexander ; CONZEN, Peter ; REHM, Markus: The intravascular volume effect of Ringer’s lactate is below 20%: a prospective study in humans. In: *Critical care (London, England)* 16 (2012), May, Nr. 3, R86. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11344>. – DOI 10.1186/cc11344. – ISSN 1466–609X
- [59] JACOB, Matthias ; FELLAHI, Jean-Luc ; CHAPPELL, Daniel ; KURZ, Andrea: The impact of hydroxyethyl starches in cardiac surgery: a meta-analysis. In: *Critical care (London, England)* 18 (2014), Dec, Nr. 6, 656. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-014-0656-0>. – DOI 10.1186/s13054-014-0656-0. – ISSN 1466–609X
- [60] KJELDSSEN, Lars ; JOHNSEN, Anders H. ; SENDELBY, Henrik ; BORREGAARDLL, Niels: Isolation and Primary Structure of NGAL, a Novel Protein Associated with Human Neutrophil Gelatinase. In: *The Journal of Biological Chemistry* 268 (1993), May, Nr. 14, S. 10425–10432
- [61] KLAHR, S.: The modification of diet in renal disease study. In: *The New England journal of medicine* 320 (1989), Mar, Nr. 13, 864–866. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198903303201310>. – DOI 10.1056/NEJM198903303201310. – ISSN 0028–4793

- [62] KLAHR, S. ; LEVEY, A. S. ; BECK, G. J. ; CAGGIULA, A. W. ; HUNSICKER, L. ; KUSEK, J. W. ; STRIKER, G.: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. In: *The New England journal of medicine* 330 (1994), Mar, Nr. 13, 877–884. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199403313301301>. – DOI 10.1056/NEJM199403313301301. – ISSN 0028–4793
- [63] KYHSE-ANDERSEN, J. ; SCHMIDT, C. ; NORDIN, G. ; ANDERSSON, B. ; NILSSON-EHLE, P. ; LINDSTRÖM, V. ; GRUBB, A.: Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. In: *Clinical chemistry* 40 (1994), Oct, Nr. 10, 1921–1926. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7923773>. – ISSN 0009–9147
- [64] LAMEIRE, N. ; VAN MASSENHOVE, J. ; VAN BIESEN, W.: What is the difference between prerenal and renal acute kidney injury? In: *Acta clinica Belgica* 67 (2012), Sep/Oct, Nr. 5, 309–314. <http://dx.doi.org/10.2143/ACB.67.5.2062681>. – DOI 10.2143/ACB.67.5.2062681. – ISSN 1784–3286
- [65] LEVEY, A. S. ; BOSCH, J. P. ; LEWIS, J. B. ; GREENE, T. ; ROGERS, N. ; ROTH, D.: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. In: *Annals of internal medicine* 130 (1999), Mar, Nr. 6, 461–470. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10075613>. – ISSN 0003–4819
- [66] LEVEY, Andrew S. ; INKER, Lesley A. ; CORESH, Josef: GFR estimation: from physiology to public health. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 63 (2014), May, Nr. 5, 820–834. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.12.006>. – DOI 10.1053/j.ajkd.2013.12.006. – ISSN 1523–6838
- [67] LIEBETRAU, C ; DÖRR, O ; BAUMGARTEN, H ; GAEDE, L ; SZARDIEN, S ; BLUMENSTEIN, J ; ROLF, A ; MÖLLMANN, H ; HAMM, C ; WALTHER, T ; NEF, H ; WEBER, M: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for

- the early detection of cardiac surgery associated acute kidney injury. In: *Scand J Clin Lab Invest* (2013), May. <http://dx.doi.org/10.3109/00365513.2013.787149>. – DOI 10.3109/00365513.2013.787149
- [68] LOPES, José A. ; JORGE, Sofia ; RESINA, Cristina ; SANTOS, Carla ; PEREIRA, Alvaro ; NEVES, José ; ANTUNES, Francisco ; PRATA, Mateus M.: Prognostic utility of RIFLE for acute renal failure in patients with sepsis. In: *Critical care (London, England)* 11 (2007), Nr. 2, 408. <http://dx.doi.org/10.1186/cc5722>. – DOI 10.1186/cc5722. – ISSN 1466–609X
- [69] MACCARIELLO, Elizabeth ; SOARES, Márcio ; VALENTE, Carla ; NOGUEIRA, Lina ; VALENÇA, Ricardo V. R. ; MACHADO, José E. S. ; ROCHA, Eduardo: RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy. In: *Intensive care medicine* 33 (2007), Apr, Nr. 4, 597–605. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-007-0535-0>. – DOI 10.1007/s00134-007-0535-0. – ISSN 0342–4642
- [70] MARTIN, Claude ; JACOB, Matthias ; VICAUT, Eric ; GUIDET, Bertrand ; VAN AKEN, Hugo ; KURZ, Andrea: Effect of Waxy Maize-derived Hydroxyethyl Starch 130/0,4 on renal Function in surgical Patients. In: *Anesthesiology* 118 (2013), February, Nr. 2, S. 387–394
- [71] MAYOR, Susan: Exclusion of suspect data raises question mark over safety of common plasma substitute. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 346 (2013), Feb, f1132. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23423548>. – ISSN 1756–1833
- [72] MEHTA, R L. ; KELLUM, J A. ; SHAH, S V. ; MOLITORIS, B A. ; RONCO, C ; WARNOCK, D G. ; LEVIN, A ; ACUTE KIDNEY INJURY NETWORK: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. In: *Crit Care* 11 (2007), Nr. 2. <http://dx.doi.org/10.1186/cc5713>. – DOI 10.1186/cc5713
- [73] MOORE, E. ; BELLOMO, R. ; NICHOL, A.: Biomarkers of acute kidney injury in anesthesia, intensive care and major surgery: from the bench to clinical research to clinical practice. In: *Minerva anesthesiologica* 76 (2010), Jun, Nr. 6, 425–440.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20473256>. – ISSN 1827–1596

- [74] MUSSAP, Michele ; DALLA VESTRA, Michele ; FIORETTO, Paola ; SALLER, Alois ; VARAGNOLO, Mariacristina ; NOSADINI, Romano ; PLEBANI, Mario: Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. In: *Kidney international* 61 (2002), Apr, Nr. 4, 1453–1461. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00253.x>. – DOI 10.1046/j.1523-1755.2002.00253.x. – ISSN 0085–2538
- [75] MUTTER, Thomas C. ; RUTH, Chelsea A. ; DART, Allison B.: Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 7 (2013), Jul, CD007594. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007594.pub3>. – DOI 10.1002/14651858.CD007594.pub3. – ISSN 1469–493X
- [76] MYBURGH, J et a.: Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. In: *N Engl J Med* (2012), October, Nr. 367, S. 1901–1911
- [77] NATIONAL KIDNEY FOUNDATION: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 39 (2002), Feb, Nr. 2 Suppl 1, S1–266. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11904577>. – ISSN 1523–6838
- [78] OSTERMANN, Marlies ; CHANG, René W. S.: Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. In: *Critical care medicine* 35 (2007), Aug, Nr. 8, 1837–43; quiz 1852. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000277041.13090.0A>. – DOI 10.1097/01.CCM.0000277041.13090.0A. – ISSN 0090–3493
- [79] OXMAN, A. D. ; GUYATT, G. H. ; SINGER, J. ; GOLDSMITH, C. H. ; HUTCHISON, B. G. ; MILNER, R. A. ; STREINER, D. L.: Agreement among reviewers of review articles. In: *Journal of clinical epidemiology* 44 (1991), Nr. 1, 91–98.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1824710>. – ISSN 0895–4356

- [80] PATEL, Amit ; WAHEED, Umeer ; BRETT, Stephen J.: Randomised trials of 6% tetrastarch (hydroxyethyl starch 130/0.4 or 0.42) for severe sepsis reporting mortality: systematic review and meta-analysis. In: *Intensive care medicine* 39 (2013), May, Nr. 5, 811–822. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-013-2863-6>. – DOI 10.1007/s00134-013-2863-6. – ISSN 1432–1238
- [81] PEREL, P. ; ROBERTS, I.: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (2007), Oct, Nr. 4, CD000567. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000567.pub3>. – DOI 10.1002/14651858.CD000567.pub3. – ISSN 1469–493X
- [82] PEREL, Pablo ; ROBERTS, Ian ; KER, Katharine: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 2 (2013), Feb, CD000567. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000567.pub6>. – DOI 10.1002/14651858.CD000567.pub6. – ISSN 1469–493X
- [83] PERNER A et. a.: Hydroxyethyl Starch 130/0,42 versus Ringer’s Acetate in Severe Sepsis. In: *N Engl J Med* (2012), Jul, Nr. 367, S. 124–34
- [84] PHILLIPS, D P. ; KAYNAR, A M. ; KELLUM, J A. ; GOMEZ, H: Crystalloids vs. colloids: KO at the twelfth round? In: *Crit Care* 17 (2013), May, Nr. 3, 319-319. <http://dx.doi.org/10.1186/cc12708>. – DOI 10.1186/cc12708
- [85] PICKERING, J W. ; ENDRE, Z H.: The Clinical Utility of Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Acute Kidney Injury. In: *Blood Purif* 35 (2013), May, Nr. 4, 295-302. <http://dx.doi.org/10.1159/000351542>. – DOI 10.1159/000351542
- [86] PRIES, A R. ; SECOMB, T W. ; GAEHTGENS, P: The endothelial surface layer. In: *Pflugers Arch* 440 (2000), Sep, Nr. 5, 653-666. <http://www.hubmed.org/display.cgi?uids=11007304>

- [87] RAIMAN, Mohamed ; MITCHELL, Colin G. ; BICCARD, Bruce M. ; RODSETH, Reitze N.: Comparison of hydroxyethyl starch colloids with crystalloids for surgical patients: A systematic review and meta-analysis. In: *European journal of anaesthesiology* 33 (2016), Jan, Nr. 1, 42–48. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0000000000000328>. – DOI 10.1097/EJA.0000000000000328. – ISSN 1365–2346
- [88] REHM, M.: [Limited applications for hydroxyethyl starch : background and alternative concepts]. In: *Der Anaesthetist* 62 (2013), Aug, Nr. 8, 644–655. <http://dx.doi.org/10.1007/s00101-013-2220-8>. – DOI 10.1007/s00101-013-2220-8. – ISSN 1432–055X
- [89] REHM, M. ; HALLER, M. ; ORTH, V. ; KREIMEIER, U. ; JACOB, M. ; DRESSEL, H. ; MAYER, S. ; BRECHTELSBAUER, H. ; FINSTERER, U.: Changes in blood volume and hematocrit during acute preoperative volume loading with 5% albumin or 6% hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. In: *Anesthesiology* 95 (2001), Oct, Nr. 4, 849–856. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11605923>. – ISSN 0003–3022
- [90] REHM, Markus ; ZAHLER, Stefan ; LÖTSCH, Michael ; WELSCH, Ulrich ; CONZEN, Peter ; JACOB, Matthias ; BECKER, Bernhard F.: Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed. In: *Anesthesiology* 100 (2004), May, Nr. 5, 1211–1223. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15114220>. – ISSN 0003–3022
- [91] REINHART, K. ; HARTOG, C. S.: Hydroxyethyl starch in patients with trauma. In: *British journal of anaesthesia* 108 (2012), Feb, Nr. 2, 321–2; author reply 322–4. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aer467>. – DOI 10.1093/bja/aer467. – ISSN 1471–6771
- [92] RICCI, Z. ; CRUZ, D. ; RONCO, C.: The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. In: *Kidney international* 73 (2008), Mar, Nr. 5, 538–546. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002743>. – DOI 10.1038/sj.ki.5002743. – ISSN 1523–1755

- [93] *Kapitel Volumenersatzlösungen*. In: ROISSANT ; WERNER ; ZWISSLER: *Die Anästhesiologie*. Bd. 1. Springer, 2004
- [94] SCHMIDT-OTT, Kai M. ; MORI, Kiyoshi ; KALANDADZE, Avtandil ; LI, Jau-Yi ; PARAGAS, Neal ; NICHOLAS, Thomas ; DEVARAJAN, Prasad ; BARASCH, Jonathan: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. In: *Current opinion in nephrology and hypertension* 15 (2006), Jul, Nr. 4, 442–449. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mnh.0000232886.81142.58>. – DOI 10.1097/01.mnh.0000232886.81142.58. – ISSN 1062–4821
- [95] SCHMIDT-OTT, Kai M. ; MORI, Kiyoshi ; LI, Jau Y. ; KALANDADZE, Avtandil ; COHEN, David J. ; DEVARAJAN, Prasad ; BARASCH, Jonathan: Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 18 (2007), Feb, Nr. 2, 407–413. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2006080882>. – DOI 10.1681/ASN.2006080882. – ISSN 1046–6673
- [96] SCHORTGEN, F ; LACHERADE, J C. ; BRUNEEL, F ; CATTANEO, I ; HEMERY, F ; LEMAIRE, F ; BROCHARD, L: Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. In: *Lancet* 357 (2001), Mar, Nr. 9260, 911-916. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04211-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04211-2). – DOI 10.1016/S0140-6736(00)04211-2
- [97] SEFRIN, P ; RAUCH, S ; ZIEGLMEYER, C: [Changes in blood coagulation in treatment with hydroxyethyl starch]. In: *Anaesthesiol Reanim* 23 (1998), Nr. 6, 149-156. <http://www.hubmed.org/display.cgi?uids=10036794>
- [98] SERPA NETO, Ary ; VELO, Denise P. ; PEIREIRA, Victor Galvã. M. ; ASSUNÇÃO, Murillo Santucci C. ; MANETTA, José A. ; ESPÓSITO, Daniel C. ; SCHULTZ, Marcus J.: Fluid resuscitation with hydroxyethyl starches in patients with sepsis is associated with an increased incidence of acute kidney injury and use of renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis of the literature. In: *Journal of critical care* 29 (2014), Feb, Nr. 1, 185.e1–185.e7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.09.031>. – DOI 10.1016/j.jcrc.2013.09.031. – ISSN 1557–8615

- [99] SMITH, H. W. ; GOLDRING, W. ; CHASIS, H.: THE MEASUREMENT OF THE TUBULAR EXCRETORY MASS, EFFECTIVE BLOOD FLOW AND FILTRATION RATE IN THE NORMAL HUMAN KIDNEY. In: *The Journal of clinical investigation* 17 (1938), May, Nr. 3, 263–278. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI100950>. – DOI 10.1172/JCI100950. – ISSN 0021–9738
- [100] TAKALA, Jukka ; HARTOG, Christiane ; REINHART, Konrad: Safety of modern starches used during surgery: misleading conclusions. In: *Anesthesia and analgesia* 117 (2013), Aug, Nr. 2, 527–528. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e318296913f>. – DOI 10.1213/ANE.0b013e318296913f. – ISSN 1526–7598
- [101] TENSTAD, O. ; ROALD, A. B. ; GRUBB, A. ; AUKLAND, K.: Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. In: *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 56 (1996), Aug, Nr. 5, 409–414. <http://dx.doi.org/10.3109/00365519609088795>. – DOI 10.3109/00365519609088795. – ISSN 0036–5513
- [102] TOOMTONG, Patiparn ; SUKSOMPONG, Sirilak: Intravenous fluids for abdominal aortic surgery. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (2010), Jan, Nr. 1, CD000991. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000991.pub2>. – DOI 10.1002/14651858.CD000991.pub2. – ISSN 1469–493X
- [103] VAN DER LINDEN, Philippe ; JAMES, Michael ; MYTHEN, Michael ; WEISKOPF, Richard B.: Safety of modern starches used during surgery. In: *Anesthesia and analgesia* 116 (2013), Jan, Nr. 1, 35–48. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e31827175da>. – DOI 10.1213/ANE.0b013e31827175da. – ISSN 1526–7598
- [104] VILLA, Patricia ; JIMÉNEZ, Manuel ; SORIANO, Maria-Cruz ; MANZANARES, Jesus ; CASASNOVAS, Pilar: Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. In: *Critical care (London, England)* 9 (2005), Apr, Nr. 2, R139–R143. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3044>. – DOI 10.1186/cc3044. – ISSN 1466–609X

- [105] WIEDERMANN, Christian J. ; JOANNIDIS, Michael: Increased mortality after infusion of “modern” hydroxyethyl starch. In: *Swiss medical weekly* 143 (2013), Jan, w13747. <http://dx.doi.org/10.4414/smw.2013.13747>. – DOI 10.4414/smw.2013.13747. – ISSN 1424–3997
- [106] YATES, D. R. A. ; DAVIES, S. J. ; MILNER, H. E. ; WILSON, R. J. T.: Crystalloid or colloid for goal-directed fluid therapy in colorectal surgery. In: *British journal of anaesthesia* 112 (2014), Feb, Nr. 2, 281–289. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aet307>. – DOI 10.1093/bja/aet307. – ISSN 1471–6771
- [107] ZANDER, R ; BOLDT, J ; ENGELMANN, L ; MERTZLUFFT, F ; SIRTL, C ; STUTTMANN, R: Studienprotokoll der VISEP-Studie, Eine kritische Stellungnahme. In: *Anaesthesist* (2007), Nr. 56, S. 71–77
- [108] ZARYCHANSKI, Ryan ; ABOU-SETTA, Ahmed M. ; TURGEON, Alexis F. ; HOUSTON, Brett L. ; MCINTYRE, Lauralyn ; MARSHALL, John C. ; FERGUSON, Dean A.: Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. In: *JAMA : the journal of the American Medical Association* 309 (2013), Feb, Nr. 7, 678–688. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.430>. – DOI 10.1001/jama.2013.430. – ISSN 1538–3598