

Aus der Klinik für Anaesthesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler



**Perioperative Infusionstherapie mit und ohne Hydroxyethylstärke.
Eine vergleichende Analyse bei ausgewählten Patientengruppen.**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Maria Magdalena Schwienbacher

aus Meran

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: apl. Prof. Dr. med. Markus Rehm

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Hugo Hartl
PD Dr. Viktoria Bogner-Flatz

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Klaus Hofmann-Kiefer

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

Tag der mündlichen Prüfung: 24.01.2019

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Infusionslösungen zur Volumenersatztherapie	1
1.2 Hydroxyethylstärke „HES“	1
1.3 Mögliche unerwünschte Wirkungen von HES	4
1.4 Hintergrund des Verbotes von HES	5
1.5 Ein genauer Blick auf die Studien aus der Intensivmedizin.....	6
1.6 Ein genauer Blick auf die Studien aus der Notfall- und perioperativen Medizin	11
1.7 Eigenschaften moderner HES-Lösungen	14
1.8 Offene Fragen zum perioperativen Einsatz von HES	17
2. Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	19
3. Patienten und Methoden	20
3.1 Patientenkollektiv	20
3.2 Voluven®	21
3.3 Parameter.....	21
3.4 Statistische Methoden	22
3.4.1 Anmerkungen zur Auswertung	23
3.5 Untergruppen/ Eingriff- bzw. Patientengruppen	24
4. Ergebnisse	25
4.1 Gruppe 1: Thorakoskopische Eingriffe (TSK).....	25
4.1.1 Demografische Daten	25
4.1.2 Perioperative Daten	26
4.1.3 Blutverlust	26
4.1.4 Volumenersatz.....	26
4.1.5 Blutersatz.....	27
4.1.6 Hämodynamik	27
4.1.7 Katecholaminbedarf	28
4.1.8 Mortalität	28
4.1.9 Nierenversagen.....	28
4.2 Gruppe 2: Eingriffe mittels Thorakotomie (TKT)	28
4.2.1 Demografische Daten	29

4.2.2	Perioperative Daten	30
4.2.3	Blutverlust	30
4.2.4	Volumenersatz.....	30
4.2.5	Blutersatz.....	31
4.2.6	Hämodynamik	31
4.2.7	Katecholaminbedarf	32
4.2.8	Mortalität.....	32
4.2.9	Nierenversagen.....	32
4.3	Gruppe 3: Abdominelle laparoskopische Eingriffe (LSK)	32
4.3.1	Demografische Daten	34
4.3.2	Perioperative Daten	34
4.3.3	Blutverlust	34
4.3.4	Volumenersatz.....	35
4.3.5	Blutersatz.....	35
4.3.6	Hämodynamik	36
4.3.7	Katecholaminbedarf	36
4.3.8	Mortalität.....	36
4.3.9	Nierenversagen.....	37
4.4	Gruppe 4: Abdominelle Eingriffe mittels Laparotomie (LPT)	37
4.4.1	Demografische Daten	38
4.4.2	Perioperative Daten	39
4.4.3	Blutverlust	39
4.4.4	Volumenersatz.....	40
4.4.5	Blutersatz.....	40
4.4.6	Hämodynamik	41
4.4.7	Katecholaminbedarf	41
4.4.8	Mortalität.....	41
4.4.9	Nierenversagen.....	42
4.5	Gruppe 5: Neurochirurgische Eingriffe (NCH).....	42
4.5.1	Demografische Daten	43
4.5.2	Perioperative Daten	43

4.5.3	Blutverlust	43
4.5.4	Volumenersatz.....	44
4.5.5	Blutersatz.....	44
4.5.6	Hämodynamik	45
4.5.7	Katecholaminbedarf	45
4.5.8	Mortalität	45
4.5.9	Nierenversagen.....	45
4.6	Gemeinsame Auswertung aller 5 Untergruppen	46
4.6.1	Gruppenübergreifende Mortalität.....	46
4.6.2	Gruppenübergreifendes Nierenversagen	46
4.7	Zusammenfassung der Ergebnisse	46
5.	Diskussion	52
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	52
5.2	Diskussion der Ergebnisse	52
5.2.1	Nierenversagen.....	52
5.2.2	Mortalität.....	56
5.2.3	Blutverlust und Blutersatz.....	57
5.2.4	Hämodynamik	59
5.2.5	Katecholaminbedarf	59
5.2.6	Volumenersatz.....	60
5.2.7	Eingriffe mittels Thorakotomie (TKT)	62
5.2.8	Zusammenfassende Beurteilung	62
5.3	Limitationen der Studie	64
5.4	Zukünftige Studien	66
5.5	Perioperative Infusionstherapie	69
5.6	Ausblick	70
5.7	Conclusio.....	71
6.	Zusammenfassung.....	73
7.	Literaturverzeichnis.....	75
8.	Anhang	86
8.1	Tabellenverzeichnis.....	86

8.2	Abbildungsverzeichnis	89
8.3	Abkürzungsverzeichnis	90
9.	Danksagung	93
10.	Eidesstattliche Versicherung.....	94

1. Einleitung

1.1 Infusionslösungen zur Volumenersatztherapie

Bei den Infusionslösungen zur Volumenersatztherapie unterscheidet man zwischen Kristalloiden und Kolloiden. Zu den Kristalloiden zählt man die physiologische Kochsalzlösung und Vollelektrolytlösungen wie Ringer-Acetat- und Ringer-Laktat-Lösung. Zu den Kolloiden gehören natürliche Vertreter wie Albumin und synthetisch hergestellte Präparate wie Hydroxyethylstärke, Dextrane und Gelatine. Eine wichtige Eigenschaft von kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen ist ihr Volumeneffekt. Dieser beschreibt den Anteil des infundierten Volumens, der nach intravenöser Applikation auch tatsächlich im Gefäßsystem verbleibt.¹ Kristalloide Lösungen bestehen aus Wasser und Elektrolyten, zum Teil auch aus verstoffwechselbaren, organischen, negativ geladenen Substanzen, wie z.B. Acetat. Sie enthalten kleine Moleküle und verteilen sich nach intravenöser Verabreichung schnell über den gesamten Extrazellulärraum.² Im Intravasalraum verbleiben nur etwa 20% der Lösung, sodass der Volumeneffekt von Kristalloiden relativ gering ausfällt ($17\pm 10\%$).³ Kolloide bestehen aus großen Molekülen, die die Gefäßbarriere nicht durchdringen können und sie sind onkotisch aktiv, indem sie Wasser binden. Kolloide sind in der Lage den kolloidosmotischen Druck im Gefäßsystem aufrechtzuerhalten und weisen je nach Präparation einen Volumeneffekt zwischen 55 und 250% auf.³

Das grundlegende Ziel der Volumenersatztherapie ist die Wiederherstellung der systemischen Perfusion und zellulären Oxygenierung. Ein ideales Volumenersatzmittel führt zu einer lang anhaltenden Volumenausdehnung und verbessert die Mikrozirkulation, während es möglichst keine immunsuppressiven und toxischen Effekte ausübt.⁴ Zusätzlich sollte die Lösung preiswert und lange haltbar sein. Kolloide haben einen ausgeprägteren Volumeneffekt als Kristalloide, sie verringern Ödembildung und verbessern die Mikrozirkulation. Synthetisch hergestellte Kolloide sind billiger als Albumin, allerdings weisen sie auch potentielle Nachteile auf, wie allergische Reaktionen, Beeinträchtigung der Gerinnung und Nierenfunktion sowie langfristige Retention im retikuloendothelialen System. Diese Nebenwirkungen sind nicht bei allen Kolloiden gleich ausgeprägt.⁴

1.2 Hydroxyethylstärke „HES“

Hydroxyethylstärke „HES“ gehört zu den synthetischen Kolloiden und wird entweder aus Wachsmaisstärke oder aus Kartoffelstärke hergestellt. Die Grundstruktur von HES bildet

Amylopektin, ein Polysaccharid aus verzweigten Ketten von Glucose-Molekülen. Die Glucoseeinheiten sind teilweise hydroxyethyliert um die Stärkemoleküle besser wasserlöslich zu machen und den Abbau durch die körpereigene Amylase hinauszuzögern.^{5,6}

HES wird als Blutplasma- bzw. Volumenersatzprodukt zur Behandlung von Hypovolämie und hypovolämischem Schock eingesetzt. HES-Lösungen sind polydispers, sie bestehen aus chemisch gleich strukturierten Molekülen, deren Molekulargewicht aber eine große Variationsbreite aufweist. Kleine HES-Moleküle mit einem Molekulargewicht unterhalb der Nierenschwelle für HES (ca. 40.000 Dalton)⁷ werden glomerulär filtriert und rasch ausgeschieden, während größere HES-Moleküle zunächst im Serum durch die Alpha-Amylase mittels Hydrolyse gespalten und dann über die Nieren ausgeschieden werden.^{5,6}

Es existieren zahlreiche HES-Präparate. Diese unterscheiden sich hinsichtlich des mittleren Molekulargewichtes, des Substitutionsgrades, des C2/C6 Verhältnisses, der Konzentration der HES-Moleküle in der Trägerlösung und des Rohmaterials.

Die verschiedenen HES-Lösungen weisen eine *in vitro* mittlere molare Masse zwischen 70-670 Kilo-Dalton (kDA) auf. HES-Lösungen mit einer mittleren molaren Masse ≥ 450 kDA werden als hochmolekulares HES, Lösungen mit einer mittleren molaren Masse von 200kDA als mittelmolekulares HES und Lösungen mit einer mittleren molaren Masse zwischen 70-130kDA als niedermolekulares HES klassifiziert.⁸ Davon zu unterscheiden ist die *in vivo* molekulare Masse, die sich nach Infusion der Lösung im Organismus einstellt. *In vivo* kommt es zu einem fortschreitenden Abbau von großen Stärkemolekülen hin zu kleineren Molekülen durch die Amylase. Die Anzahl der osmotisch aktiven Moleküle in der HES-Lösung ist entscheidend für den unmittelbaren Volumeneffekt und wird durch den kolloidosmotischen Druck widerspiegelt. Die *in vivo* molekulare Masse hängt von der *in vitro* molekularen Masse, dem Substitutionsgrad und dem C2/C6 Verhältnis der HES-Lösung ab. Die mittlere molare Masse ist entscheidend für die intravaskuläre Verweildauer der infundierten Lösung. Sie beeinflusst außerdem die Dauer und das Ausmaß der Gewebespeicherung bzw. -ablagerung und das Auftreten von Nebenwirkungen wie Juckreiz, anaphylaktische Reaktionen, Effekte auf die Blutgerinnung und auf die Nierenfunktion.⁸

Der Substitutionsgrad beschreibt das Verhältnis von HES-Gruppen zu Glucoseeinheiten und somit das Ausmaß der Hydroxyethylierung. Substitutionen sind an Position C2, C3 und C6 möglich. Ein Substitutionsgrad von 0,4 entspricht einem Verhältnis von 4 HES-Gruppen auf 10 Glucoseeinheiten. Die molare Substitution ist entscheidend für die Wasserlöslichkeit, trägt zum molekularen Gewicht der Lösung bei⁸ und ist die wesentliche Determinante der

Halbwertszeit eines HES-Präparates.⁹ Je höher der Substitutionsgrad, desto größer ist das Molekül und desto langsamer ist der Abbau und die Ausscheidung, während die intravaskuläre Verweildauer verlängert wird.⁶ Im Verlauf der Weiterentwicklung von HES erfolgte eine Verringerung des Substitutionsgrades von 0,7 (Hetastarch) hin zu 0,6 (Hexastarch), zu 0,5 (Pentastarch) bis zu 0,4 bzw. 0,42 (Tetrastarch).

Das C2/C6 Verhältnis beschreibt das Muster der Substituierungen und gibt das Verhältnis der an der C2- und C6-Position der Glucoseeinheit substituierten Hydroxyethylgruppen an. 5:1 bedeutet z.B., dass 5-mal mehr Hydroxyethylierungen am C2-Atom als am C6-Atom vorhanden sind. C6-Bindungen werden schneller durch die Alpha-Amylase gespalten als C2-Bindungen. Je höher das C2/C6 Verhältnis desto langsamer wird die HES-Lösung abgebaut und desto länger ist die Persistenz im Blut.⁶

Die Konzentration der Lösung beträgt entweder 6% (=isoonkotisch: 1l HES ersetzt ungefähr 1l Blutverlust (Volumeneffekt rund 100%¹⁰)) oder 10% (=hyperonkotisch: Volumeneffekt ca. 145% des infundierten Volumens⁵) und beeinflusst das Ausmaß des initialen Volumeneffektes.⁶

Als Trägerlösung wird 0,9%ige Kochsalzlösung oder balancierte Lösung verwendet, um die Isotonie aufrechtzuerhalten. Balancierte Lösungen beeinflussen den Säure-Basen-Haushalt in einem sehr geringen Ausmaß und werden daher bevorzugt eingesetzt. Darüber hinaus üben balancierte HES-Lösungen weniger negative Einflüsse auf die Gerinnung und Thrombozytenaggregation aus.⁸

HES kann aus Wachsmaisstärke oder Kartoffelstärke hergestellt werden. Das aus Kartoffelstärke hergestellte HES wird schneller aus der Zirkulation eliminiert, da es weniger verzweigt ist. Es weist einen höheren Grad an Veresterungen mit Phosphorsäure auf¹¹ und durch mehr negative Ladungen besitzt es auch eine höhere Viskosität.⁴

Der Volumeneffekt einer HES-Lösung hängt von der Konzentration, dem *in vivo* molekularen Gewicht und dem kolloid osmotischen Druck ab. Nach der Infusion kommt es im Idealfall zu einem stetigen Abbau von großen HES-Molekülen und zur Ausscheidung von kleinen HES-Molekülen, wodurch sich ein stabiles *in vivo* molekulares Gewicht über mehrere Stunden einstellt.¹²

Üblicherweise werden HES-Lösungen durch drei Zahlen charakterisiert. Die erste steht für die Konzentration, die zweite für das mittlere molekulare *in vitro* Gewicht in kDa und die dritte beschreibt die molekulare Substitution der Lösung (10% HES 200/0,5 oder 6% HES

130/0,4). Es gibt verschiedene Generationen von HES-Produkten. Die 1. Generation von HES-haltigen Infusionslösungen hatte ein Molekulargewicht von 450.000 Dalton bei einer Substitution von 0,7. Die 2. Generation hatte ein Molekulargewicht von 200.000 Dalton bei einer Substitution von 0,62 oder 0,5. Moderne HES-Produkte -HES der 3. Generation- haben eine reduzierte molare Masse von ca. 130.000 Dalton bei einer Substitution von 0,4 Maisstärke oder 0,42 Kartoffelstärke.

	Konzentration und Trägerlösung	Mittleres molekulares Gewicht, kDA	Molare Substitution	C2/C6 Verhältnis
HES 670/0.75	6% balancierte Lösung	670	0,75	4,5:1
HES 600/0.7	6% Kochsalzlösung	600	0,7	5:1
HES 450/0.7	6% Kochsalzlösung	450	0,7	5:1
HES 200/0.62	6% Kochsalzlösung	200	0,62	9:1
HES 200/0.5	6% Kochsalzlösung	200	0,5	5:1
	10% Kochsalzlösung			
HES 130/0.42	6% Kochsalzlösung	130	0,42	6:1
HES 130/0.42	6% balancierte Lösung	130	0,42	6:1
	10% balancierte Lösung			
HES 130/0.4	6% Kochsalzlösung	130	0,4	9:1
	10% Kochsalzlösung			
HES 130/0.4	6% balancierte Lösung	130	0,4	9:1
HES 70/0.5	6% balancierte Lösung	70	0,5	3:1

Tabelle 1 Verschiedene Hydroxyethylstärke(HES)-Lösungen^{5,13}

1.3 Mögliche unerwünschte Wirkungen von HES

Seit mehreren Jahren herrscht Unstimmigkeit darüber, ob und inwieweit es durch die Verabreichung von HES zu unerwünschten Nebenwirkungen, im Besonderen zu einer erhöhten Rate an Nierenversagen mit Bedarf an Nierenersatztherapie und einer erhöhten Mortalität, kommen kann.

Die grundlegenden Studien, die diesen Verdacht nahelegten, wurden fast alle an Intensivpatienten durchgeführt. Der Höhepunkt der Diskussion war erstmals erreicht, als am 14. Juni 2013 der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) eine Empfehlung zur Verwendung von HES veröffentlichte, in welcher ein Ruhen der Zulassung für HES-haltige Infusionslösungen angeregt wurde.¹⁴ Daraufhin empfahl das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bis zum Abschluss des damals laufenden Risikobewertungsverfahrens durch die PRAC kein HES mehr zu verwenden.¹⁵ In den USA

wurde von der Food and Drug Administration (FDA) eine sog. „Black-box“-Warnung veröffentlicht, um auf die Risiken bei der Verwendung von HES aufmerksam zu machen.¹⁶ Ebenso wurden in England, Österreich, Italien, Polen, Kanada, Australien und Neuseeland kritische Stellungnahmen bzw. Verbote ausgesprochen.

An der Klinik für Anaesthesiologie am Klinikum der LMU-München wurde vom 15. Juni 2013 bis zum 1. März 2014 kein HES mehr eingesetzt.

1.4 Hintergrund des Verbotes von HES

Im November 2012 wurde auf Antrag des BfArM von der EMA ein Risikobewertungsverfahren zur grundlegenden Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von HES-haltigen Infusionslösungen eingeleitet, welches durch die PRAC durchgeführt wurde.¹⁵ Notwendig erschien dieses Verfahren aufgrund der Ergebnisse zweier großer klinischer Studien, die 2012 publiziert worden waren: Die sog. 6S-¹⁷ und die sog. CHEST-Studie.¹⁸ Auch die Autoren der VISEP-Studie¹⁹, die bereits 2008 veröffentlicht worden war, hatten auf die nierenschädigende Wirkung von HES bei Patienten mit schwerer Sepsis hingewiesen. Zusammenfassend zeigte sich in der VISEP- und 6S-Studie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei septischen Patienten, die mit HES-haltigen Infusionslösungen behandelt worden waren und in allen drei Studien kam es durch die Verwendung von HES-haltigen Infusionslösungen (VISEP: (10% HES 200/0,5), 6S: (6% HES 130/0,42), CHEST: (6% HES 130/0,4)) zu negativen Einflüssen auf die Nierenfunktion mit vermehrtem Auftreten von akutem Nierenversagen und vermehrter Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie.

Das Verfahren wurde im Juni 2013 beendet und die PRAC kam zum Schluss, dass der Nutzen von HES-haltigen Infusionslösungen die Risiken nicht länger überwiege und empfahl die Zulassung bei allen Patientengruppen auszusetzen. Daraufhin wurde von einigen Zulassungsinhabern ein Widerspruchsverfahren eingeleitet und eine erneute Überprüfung gefordert. Zusätzlich kam es im Juli 2013 zur Einleitung eines europäischen Risikobewertungsverfahrens, welches aufgrund einer in Großbritannien angeordneten Marktrücknahme automatisch initiiert wurde.

Beide Verfahren wurden im Oktober 2013 beendet und die PRAC veröffentlichte die endgültige Empfehlung, HES-Lösungen aufgrund eines erhöhten Risikos für Nierenversagen und einer erhöhten Mortalität nicht länger bei Patienten mit Sepsis, mit Verbrennungen und bei kritisch kranken Patienten anzuwenden. HES konnte weiterhin verwendet werden bei Patienten mit Hypovolämie, die durch einen akuten Blutverlust bedingt war und allein durch

kristalloide Infusionslösungen nicht ausreichend behandelbar war. Dabei war zu beachten, dass HES in der niedrigsten effektiven Dosis für nicht länger als 24 Stunden verabreicht werden durfte, und die Nierenfunktion der Patienten, die HES erhalten hatten, mindestens 90 Tage lang kontrolliert werden musste. Die Verabreichung sollte sofort beendet werden, sobald die angestrebten hämodynamischen Zielwerte erreicht waren. Gleichzeitig musste die Verabreichung von HES bei den ersten Anzeichen einer Nierenschädigung oder Gerinnungsstörung sofort eingestellt werden. Kontraindiziert waren HES-Lösungen außerdem bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder unter Nierenersatztherapie und bei Patienten mit einer schweren Gerinnungsstörung.²⁰

1.5 Ein genauer Blick auf die Studien aus der Intensivmedizin

Zwei der ersten bedeutenden kritischen Studien, die an der Bedenkenlosigkeit von HES im Hinblick auf die Nierenfunktion und das Outcome der Patienten zweifeln ließen, waren die Studie von Schortgen et al.²¹ und Brunkhorst et al.¹⁹

In der prospektiven Studie von Schortgen et al. aus dem Jahr 2001 wurden 129 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock 18 Monate lang beobachtet, die entweder 6% HES (200kDa, Substitution von 0,60–0,66) oder 3% Gelatine erhielten. In der HES-Gruppe entwickelten signifikant mehr Patienten ein akutes Nierenversagen als in der Gelatine-Gruppe (42% vs. 23%, $p=0,028$) und die maximale Serum-Kreatinin-Konzentration war in der HES-Gruppe höher als in der Gelatine-Gruppe ($225\mu\text{mol/l}$ vs. $169\mu\text{mol/l}$; $p=0,04$). Die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie war in beiden Gruppen ähnlich häufig ($p=0,7$).

In der randomisierten, multizentrischen VISEP-Studie von Brunkhorst et al. aus 2008 erhielten 537 Patienten mit schwerer Sepsis entweder 10% HES 200/0,5 oder modifizierte Ringer-Laktat-Lösung als Volumentherapie. In der HES-Gruppe zeigte sich, bereits bei Einhaltung der empfohlenen täglichen Dosierung von HES, ein vermehrtes Auftreten von akutem Nierenversagen (34,9% vs. 22,8%, $p=0,002$) und eine erhöhte Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (31% vs. 18,8%, $p=0,001$). Höhere kumulative Dosen von 10% HES 200/0,5 erhöhten zudem die Mortalität innerhalb von 90 Tagen.

In beiden Studien wurde ein älteres HES-Produkt der 2. Generation verwendet. In der Studie von Schortgen et al. waren die insgesamt verabreichten Volumina in den beiden Gruppen verschieden und der Serum-Kreatininwert lag in der HES-Gruppe bereits vor der Volumengabe weiter außerhalb der Norm als in der Gelatine-Gruppe (Serum Kreatinin: Median $143(88-203)$ vs. $114(91-175)\mu\text{mol/l}$). Dieser Unterschied hätte in der Auswertung

der Daten berücksichtigt werden müssen.²²⁻²⁴ 75% der Patienten in der HES-Gruppe und 84% der Patienten in der Gelatine-Gruppe wiesen bereits zu Beginn der Studie eine Nierenfunktionsstörung auf. In der VISEP-Studie hatten 58% der Patienten in der Kristalloid-Gruppe zur initialen Stabilisierung bereits bis zu 1 Liter HES erhalten und weiteren 33% der Patienten in der Kristalloid-Gruppe wurde während der Studie HES verabreicht.²⁵ Zudem wurde eine hyperonkotische Form der HES-Lösung über einen verlängerten Zeitraum (bis zu 21 Tagen) und in hohen kumulativen Dosen verabreicht, die die Empfehlung der Hersteller weit überschritten.^{8,25} Bis zu 11% der Patienten wiesen zu Beginn der Studie eine Nierenfunktionsstörung auf. Bei den Patienten, die HES innerhalb der empfohlenen Dosierungen erhalten hatten, konnte im Hinblick auf die Nierenfunktion kein Unterschied im Vergleich zur Kristalloid-Gruppe aufgezeigt werden²⁶ und bei diesen Patienten kam es zu einer geringeren Mortalität im Vergleich zur Kristalloid-Gruppe.²⁵

2012 folgten die 6S-Studie¹⁷ und die CHEST-Studie¹⁸. In der randomisierten, multizentrischen, verblindeten 6S-Studie von Perner et al. erhielten 798 Patienten mit schwerer Sepsis entweder 6% HES 130/0,42 (n=398) in Ringer-Acetat-Lösung oder lediglich Ringer-Acetat-Lösung (n=400). Patienten, denen HES verabreicht wurde, hatten ein höheres Mortalitäts-Risiko innerhalb von 90 Tagen, im Vergleich zu Patienten, welchen Ringer-Acetat-Lösung verabreicht wurde: 51% vs. 43% (RR: 1,17; 95% KI: 1,01–1,36; p=0,03). Bei der Mortalitätsrate nach 28 Tagen hatte sich hingegen noch kein signifikanter Unterschied zwischen der HES- und Kristalloid-Gruppe gezeigt: 39% vs. 36% (RR: 1,08; 95% KI: 0,90–1,28; p=0,43). Zudem benötigten Patienten in der HES-Gruppe signifikant häufiger eine Nierenersatztherapie: 22% vs. 16% (RR: 1,35; 95% KI: 1,0–1,80; p=0,04) und es kam vermehrt zu schweren Blutungen: 10% vs. 6% (RR: 1,52; 95 % KI: 0,94–2,48; p=0,09).

In der multizentrischen, randomisierten CHEST-Studie (Crystalloid versus Hydroxyethyl Starch Trial) von Myburgh et al. wurden insgesamt 7.000 Patienten verglichen, welche auf der Intensivstation randomisiert wurden und entweder 6% HES in 0,9%iger Natriumchlorid Lösung (6% HES 130/0,4, Voluven®, Fresenius Kabi) oder 0,9%ige Natriumchlorid Lösung (NaCl) zur Volumentherapie erhielten. In der Studie zeigte sich bei der Mortalität innerhalb von 90 Tagen kein signifikanter Unterschied zwischen der HES- und Kochsalz-Gruppe (18% vs. 17%; RR 1,06; 95% KI: 0,96–1,18; p=0,26). Auch in 6 Subgruppenanalysen, incl. einer Gruppe mit septischen Patienten, konnte bei der Mortalität kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Im Hinblick auf das mittels RIFLE-I-Kriterien (R: renal risk, I: injury, F: failure, L: Loss and E: End-stage renal disease) definierte Auftreten eines akuten

Nierenversagens kann festgehalten werden, dass es in der HES-Gruppe zu weniger Fällen kam als in der Kochsalz-Gruppe (34,6% vs. 38%; RR 0,91; 95% KI: 0,85–0,97; $p=0,005$). Jedoch benötigten bzw. erhielten mehr Patienten, die mit HES behandelt wurden, eine Nierenersatztherapie (7% vs. 5,8%; RR 1,21; 95% KI: 1,00–1,45; $p=0,04$). Auch die Inzidenz für eine neu aufgetretene Leberfunktionsstörung war in der HES-Gruppe signifikant höher (1,9% vs. 1,2%; RR: 1,56; 95% KI: 1,03–2,36; $p=0,03$) und durch die Verabreichung von HES kam es vermehrt zu unerwünschten Nebenwirkungen (4,6% vs. 3,3%, $p=0,006$; kein 95% KI angegeben), die häufigsten waren Juckreiz und Exantheme.

Vor allem die gewonnenen Daten dieser beiden verblindeten, randomisierten und prospektiven Studien wurden von der PRAC als solide genug erachtet, um einen möglichen Schaden durch die Verwendung von HES-haltigen Infusionslösungen aufzuzeigen.²⁷ Sie wiesen eine hohe Patientenanzahl und einen ausreichend langen Beobachtungszeitraum (90 Tage) auf und es wurden HES-Lösungen der 3. Generation in geringen Dosen verwendet. In die CHEST-Studie wurden außerdem Patienten eingeschlossen, die elektiv operiert worden waren (postoperative Patienten ohne Sepsis). Trotzdem muss bedacht werden, dass die Patienten in beiden Studien lediglich nach bereits stattgefundenener initialer Stabilisierung mit Kolloiden randomisiert wurden. In der 6S-Studie hatten 52% der Patienten in der Kristalloid-Gruppe zur initialen Stabilisierung bereits Kolloide erhalten und weiteren 32% der Patienten wurden während der Studie Kolloide verabreicht. Außerdem wiesen 36% der Patienten bereits zu Beginn der Studie eine Niereninsuffizienz auf, was eine Kontraindikation für die Verwendung von HES dargestellt hätte.^{25,28} Interessanterweise zeigte sich in einem kleinen Subkollektiv von Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung keinen Schock aufwiesen, dass es im Hinblick auf die Mortalität keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen gab (HES-Gruppe 23 Tote von insg. 60 und Ringer-Acetat-Gruppe 25 Tote von insg. 63). In der CHEST-Studie erhielten 508 Patienten in der Kochsalz-Gruppe vor der Randomisierung HES und 36% der Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Randomisierung ein akutes Nierenversagen auf.²⁵ 953-mal wurde bei 634 (9,5%) Patienten gegen das Studienprotokoll verstoßen, indem falsche Flüssigkeiten infundiert wurden. All diese Patienten wurden nicht von der Auswertung ausgeschlossen.^{8,25,29} In der adjustierten Analyse konnte kein Unterschied in der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.²⁵ Ein weiterer Kritikpunkt an den Studien betrifft die hämodynamische Stabilisierung der Patienten. Es konnte gezeigt werden, dass eine frühe zielorientierte hämodynamische Therapie innerhalb der ersten 6 Stunden nach der Diagnose einer schweren Sepsis, bei Patienten zu einer verringerten Mortalität führte.³⁰ Die Surviving Sepsis Campaign hat klare

therapeutische Zielp Parameter für die Volumentherapie bei septischen Patienten empfohlen: zentraler Venendruck CVP>8mmHg, mittlerer arterieller Druck MAP \geq 65mmHg, zentralvenöse Sauerstoffsättigung ScvO₂>70% und Laktat<4mmol/l.³¹ In allen 3 Studien (VISEP, 6S und CHEST) hatte ein Großteil der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung diese Zielwerte bereits erreicht (Hämodynamische Parameter (Median): VISEP: MAP=75mmHg, CVP=12mmHg, ScvO₂=75% und Laktatkonzentration=2,2 mmol/l; 6S: CVP=10mmHg, ScvO₂=75% und Laktatkonzentration=2,0mmol/l; CHEST: MAP=74mmHg, CVP=9,5mmHg, und Laktatkonzentration=2,1mmol/l). Eine weitere Kolloidgabe war eigentlich nicht angebracht.^{8,25,28,29}

In Hinblick auf die Limitationen dieser Studien, muss man kritisch auf zahlreiche Metaanalysen und Übersichtsarbeiten³²⁻⁴⁰ blicken, da der Großteil der ausgewerteten Daten aus den zuvor erwähnten Studien^{17-19,21} stammte. In den Metaanalysen wurden HES-Lösungen aller Generationen negative Auswirkungen auf die Nierenfunktion und teilweise auch auf das Outcome der Patienten zugeschrieben. In die Metaanalysen wurden Studien eingeschlossen und miteinander ausgewertet, die unterschiedliche, teilweise veraltete HES-Lösungen aus verschiedenen Rohmaterialien untersuchten.

Meybohm et al. überprüften die prospektiven, randomisierten Studien von 4 Metaanalysen³³⁻³⁶, die 2013 veröffentlicht wurden, welche die Auswirkungen von HES im Vergleich zu Kristalloiden bei kritisch kranken Patienten untersuchten.²⁸ Insgesamt wurden 11 RCTs bewertet, darunter auch die VISEP-, 6S- und CHEST-Studie. Von besonderem Interesse war die Beachtung eines indikationsgemäßen Einsatzes von HES. Dazu wurden folgende Kriterien untersucht:

- kurzes Zeitintervall zwischen Schockereignis und Randomisierung(<6h)
- Einsatz von HES begrenzt auf die initiale Volumentherapie
- Befolgen eines gleichbleibenden Algorithmus für die hämodynamische Stabilisierung
- reproduzierbare Indikatoren für Hypovolämie, hämodynamische Instabilität und erhöhte Laktatkonzentration
- Einhalten einer Maximaldosis von HES
- Ausschluss von Patienten mit Kontraindikationen (besonders Patienten mit vorbestehendem Nierenversagen oder bereits vorhandener Nierenersatztherapie).

Die Studien erfüllten die Bedingungen nur teilweise und es wurden weitere bedeutende Einschränkungen bei der Re-Evaluierung der Studien herausgearbeitet. Ein Großteil der Patienten hatte bereits vor Einschluss in die jeweiligen Studien Kolloide zur initialen

hämodynamischen Stabilisierung erhalten, HES wurde über einen verlängerten Zeitraum verabreicht, es erfolgte keine Kontrolle anderer Risikofaktoren für die Mortalität oder das Auftreten eines Nierenversagens (z.B. Bluttransfusionen) und es gab kein Protokoll mit klaren und spezifischen Indikationen für den Einsatz einer Nierenersatztherapie. Außerdem wurden die Studienprotokolle mehrmals verletzt, indem man sich nicht an Ausschlusskriterien und maximal zu verabreichende Dosen von HES hielt. Einer Übertragung der Ergebnisse aus diesen Studien auf den gesamten Einsatz von HES bei allen Patientengruppen, wie durch die PRAC kurz zuvor im Juni 2013 geschehen, standen die Autoren kritisch gegenüber. Sie schlussfolgerten, dass die Sicherheit von HES, bei einem auf die unmittelbare hämodynamische Stabilisierung begrenzten Einsatz, bisher durch keine Studie ausreichend untersucht worden war.

Einen vermeintlichen Beitrag zur Sicherheit von HES bei Patienten mit Sepsis lieferte die randomisierte, kontrollierte, prospektive, multizentrische, doppelt verblindete Crystmas-Studie von Guidet et al.⁴¹ In der Crystmas-Studie erhielten 196 Patienten mit schwerer Sepsis entweder 6% HES 130/0,4 (n=100) oder Natriumchlorid (NaCl 0,9%, n=96) als Volumentherapie. Um hämodynamische Stabilität zu erreichen war weniger HES als NaCl notwendig (1.379 ± 886 ml in der HES-Gruppe und 1.709 ± 1.164 ml in der NaCl-Gruppe, $p = 0,0185$) und mit HES wurde die hämodynamische Stabilität 2,5 Stunden schneller erreicht. Die Mortalitätsrate zeigte weder nach 28 (HES-Gruppe: 31,0% vs. NaCl-Gruppe: 25,3%) noch nach 90 Tagen (HES-Gruppe: 40% vs. NaCl-Gruppe: 34%) einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Rate für das Auftreten eines akuten Nierenversagens war in beiden Gruppen vergleichbar (24,5% in der HES vs. 20% in NaCl-Gruppe; $p=0,454$). Im Hinblick auf die AKIN-(Acute Kidney Injury Network) und RIFLE-Kriterien zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen, genauso wie bei der Bewertung der Harn-Biomarker. Die Fallzahlen und Ereignisraten der Studie waren allerdings zu gering, um einen Unterschied im Auftreten eines Nierenversagens zweifelsfrei belegen zu können.⁴² Außerdem wiesen bis zu 68% der Patienten in beiden Gruppen eine Nierenfunktionsstörung auf.²⁸ Unter Berücksichtigung, dass Kolloide einen 5-fach höheren Volumeneffekt als Kristalloide aufweisen, zeigte sich bei den verabreichten Volumina nur ein geringer Vorteil bei der Verwendung von Kolloiden (Verhältnis von Kolloid zu Kristalloid lediglich 1:1,2).⁴³ Trotzdem konnten durch die Studie Hinweise darauf herausgearbeitet werden, dass eine frühe zielorientierte Therapie mit HES bei hypovolämischen Patienten mit Sepsis prinzipiell sicher war.⁴⁴

Die multinationale, randomisierte, kontrollierte Cristal-Studie stellte nicht ausschließlich 2 Präparate einander gegenüber, sondern verglich 2 therapeutische Strategien im Rahmen der Volumentherapie: die Verwendung von Kristalloiden oder Kolloiden.⁴⁵ Insgesamt wurden 2.857 Patienten mit Sepsis, Trauma oder einer anderen Ursache für einen hypovolämischen Schock eingeschlossen. Von diesen erhielten 1.414 Kolloide (Gelatine, Dextrane, Hydroxyethylstärke, oder 4%- oder 20%-Albumin) und 1.443 Kristalloide (isotonische oder hypertotonische Kochsalzlösung oder Ringer-Laktat-Lösung) als Volumentherapie. In der Kolloid-Gruppe wurde insgesamt weniger Flüssigkeit verabreicht als in der Kristalloid-Gruppe (2.000ml vs. 3.000ml, $p < 0,001$). Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Mortalität nach 28 Tagen (Kolloid-Gruppe vs. Kristalloid-Gruppe: 25,4% vs. 27,0%; RR 0,96; $p = 0,26$), während nach 90 Tagen weniger Patienten verstarben, denen Kolloide verabreicht wurden (30,7 vs. 34,2; RR=0,92; $p = 0,03$). 156 Patienten in der Kolloid-Gruppe und 181 Patienten in der Kristalloid-Gruppe benötigten eine Nierenersatztherapie (11,0% vs. 12,5%; RR=0,93; $p = 0,19$). Es wurde hervorgehoben, dass man sich, im Gegensatz zu früheren Studien, in der Cristal-Studie auf Patienten mit Hypotonie und Laktatazidose konzentriert hatte. Die Unterschiede im Bereich der hämodynamischen Situation der Patienten könnten dazu beigetragen haben, dass sich die Ergebnisse im Hinblick eines Effektes von Kolloiden auf die Mortalität in der Cristal-Studie von anderen Studien unterschieden. Die Patienten wurden schnell randomisiert, wodurch die initiale Stabilisierungsphase in die Betrachtung miteingeschlossen werden konnte. Die Studienflüssigkeiten wurden größtenteils innerhalb der ersten 48 Stunden verabreicht. Aussagen über einzelne Produkte aus der Gruppe der Kolloide konnten durch die Cristal-Studie aber nicht getroffen werden. Außerdem war die Studie nicht verblindet und dadurch anfällig für Verzerrungen.

1.6 Ein genauer Blick auf die Studien aus der Notfall- und perioperativen Medizin

Die Ergebnisse der Studien aus der Intensivmedizin führten zu einer großen Unsicherheit und dem Bedarf der Klärung, ob die Verabreichung von HES bei chirurgischen Patienten weiterhin gerechtfertigt war. Im Juni 2013 hatte die PRAC empfohlen, die Zulassung von HES-haltigen Infusionslösungen bei allen Patientengruppen auszusetzen. Letztendlich wurde die Verabreichung von HES unter bestimmten Voraussetzungen und Beachtung der Kontraindikationen wieder erlaubt.

Einige Metaanalysen und Übersichtsarbeiten aus der perioperativen Medizin wurden im Folgenden ausgeführt. In diesen konnten die negativen Effekte einer HES-Verabreichung, wie sie an Intensivpatienten beschrieben worden waren, nicht bestätigt werden.

In eine Metanalyse von Martin et al.⁴⁶ wurden 17 prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien mit 1.230 chirurgischen Patienten eingeschlossen. In Bezug auf das Risiko für das Auftreten eines akuten Nierenversagens (n=701 Patienten) konnte in keiner der Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufgezeigt werden. Ebenso konnten beim Bedarf einer Nierenersatztherapie (n=531 Patienten) und bei der Mortalität (n=834 Patienten) keine signifikanten Unterschiede zwischen den HES- und Kontrollgruppen festgestellt werden. In dieser Metaanalyse wurden ausschließlich Daten und Ergebnisse von Studien an chirurgischen Patienten ausgewertet und ein einzelnes HES-Produkt (6% HES 130/0,4, Voluven®, Fresenius, Germany) untersucht. Die eingeschlossenen Studien hatten allerdings nur eine geringe Fallzahl, wodurch ihre Power begrenzt war. Außerdem wurde die Metaanalyse durch das Gesundheitsunternehmen Fresenius Kabi unterstützt.

In der Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Gillies et al.⁴⁷ wurden 19 Studien mit insgesamt 1.567 Patienten, die entweder 6% HES-Lösung (2 Studien verwendeten HES 450/0,7; eine Studie HES 400/0,7 und der Rest HES mit einem molekularen Gewicht ≤ 200 kDA) oder alternative intravenöse Flüssigkeiten im Rahmen eines operativen Eingriffs erhielten, ausgewertet. Es konnten keine Unterschiede in Bezug auf die Mortalität (18 von 19 eingeschlossenen Studien; 1.461 Patienten), den Bedarf an Nierenersatztherapie (6 von 19 eingeschlossenen Studien; 445 Patienten) oder das Auftreten eines akuten Nierenversagens (6 von 19 eingeschlossenen Studien; 401 Patienten) festgestellt werden. Diese Ergebnisse zeigten sich sowohl bei der Auswertung des gesamten Patientenkollektives, als auch in vorher definierten Patientensubgruppen (Herzchirurgische vs. Nicht-Herzchirurgische Operationen) und bei den Patienten, die nur HES mit einem Substitutionsgrad von 0,4 (Tetrastarch) erhalten hatten. Da die eingeschlossenen Studien eine kleine Fallzahl und nur eine geringe Ereignisrate aufwiesen und kein Vorteil einer Verabreichung von HES festgestellt werden konnte, betonten die Autoren, sie seien im Umkehrschluss nicht in der Lage eine Verwendung von 6% HES bei chirurgischen Patienten zu empfehlen.

In der Metaanalyse von Jacob et al.⁴⁸ wurden 49 Studien mit 3.439 herzchirurgischen Patienten ausgewertet, welche die Sicherheit und Effizienz von verschiedenen HES-Generationen untersucht hatten. Es konnten keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Blutungen, Bluttransfusionen oder die Notwendigkeit eines Revisionseingriffs in Verbindung

mit der Verabreichung von HES-Lösungen der 3. Generation festgestellt werden. In Bezug auf den Blutverlust und Bluttransfusionen zeigte sich ein Vorteil von HES-Lösungen der 3. Generation im Vergleich zu älteren HES-Produkten mit einem mittleren molekularen Gewicht $\geq 200\text{kDA}$. Die Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus war bei der Verwendung von Tetrastarch signifikant kürzer im Vergleich zu Gelatine oder Kristalloiden und bei der Volumentherapie mit Tetrastarch wurde signifikant weniger Volumen benötigt im Vergleich zu Kristalloiden. Das Follow-up in den verschiedenen Studien reichte allerdings nur von 2 Stunden bis zu 30 Tagen.

In der Übersichtsarbeit von Van der Linden et al.⁴⁹ wurden 59 Studien mit 4.529 chirurgischen Patienten ausgewertet. Das Ziel der Studie war, die Sicherheit von Tetrastarch bei Verwendung während, kurz vor oder unmittelbar nach einer Operation zu beurteilen. Es konnten keine Hinweise dafür gefunden werden, dass die Verabreichung von HES 130/0,4 oder HES 130/0,42 zu einer Schädigung der Niere (Änderung der Serum Kreatininwerte oder Bedarf an Nierenersatztherapie) (39 Studien, 3389 Patienten), zu einem vermehrten perioperativen Blutverlust (38 Studien, 3280 Patienten), zu vermehrten Transfusionen von allogenen Erythrozyten-Konzentraten (20 Studien, 2151 Patienten) führte oder die Mortalität beeinflusste (21 Studien, 1918 Patienten). Der Nachbeobachtungszeitraum der eingeschlossenen Studien war allerdings kurz (nur wenige Studien hatten einen Beobachtungszeitraum >1 Woche), die Fallzahlen waren gering und es wurden niedrige Dosen von HES 130/0,4 verwendet. Die eingesetzten Kontrollflüssigkeiten waren sehr heterogen (andere HES-Lösungen, Albumin, Gelatine, Kristalloide, Blutprodukte, vasoaktive Medikamente oder keine Behandlung) und der klinische Zustand der Patienten war sehr unterschiedlich. Diese Studie wurde durch Fresenius Kabi veranlasst.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Studien, die in den verschiedenen Metaanalysen zusammen ausgewertet wurden, deutlich in ihrem Protokoll, ihrem Design, den untersuchten Patientengruppen und der jeweiligen Zielsetzung variierten. Viele der eingeschlossenen Studien, welche den Einsatz von HES im Vergleich zu anderen intravenösen Flüssigkeiten bei chirurgischen Patienten bewerteten, hatten eine geringe Patientenzahl und kurze Beobachtungszeiträume. Teilweise wurden keine validen Kontrollgruppen eingesetzt und die seltenen Ereignisraten führten zu einer geringen statistischen Power. Bei zahlreichen Studien wurden als Kontrollflüssigkeiten andere HES-Lösungen, Gelatine oder Dextrane verwendet, welche ein ähnliches Risikoprofil wie HES aufweisen und dadurch nicht geeignet waren die Sicherheit von 6% HES 130/0,4 zu

untersuchen.⁵⁰ Außerdem waren die Studien in der Regel nicht multizentrisch aufgebaut und daher anfällig für statistische Verzerrung.

Es besteht ein Mangel an Studien und Übersichtsarbeiten, die es erlauben, gültige Schlussfolgerungen über die Sicherheit von modernen HES-Lösungen und die Auswirkungen deren Verabreichung bei chirurgischen Patienten zu ziehen. Um den perioperativen Einsatz von HES 130/0,4 außerhalb der Intensivmedizin befürworten zu können, fehlen bislang qualitativ hochwertige und ausreichend umfangreiche Daten.

1.7 Eigenschaften moderner HES-Lösungen

Hoch dosierte HES-Lösungen der 1. und 2. Generation wurden mit negativen Auswirkungen auf die Nierenfunktion und die Gerinnung, sowie mit einer Akkumulation im Gewebe in Zusammenhang gebracht.⁵ Die neuesten HES-Lösungen der 3. Generation zeigen bei indikationsgemäßem Einsatz ein verbessertes Sicherheitsprofil.

Durch das geringere molekulare Gewicht und die geringere molekulare Substitution wird der Abbau und die Ausscheidung von HES beschleunigt und die Akkumulation im Gewebe und der Blutzirkulation vermindert. Die Plasmaausscheidung von HES 130/0,4 ist rund 20-mal höher im Vergleich zu Hetastarch und erheblich höher als die von Pentastarch.⁵¹ Das Ausmaß und die Dauer des Volumeneffekts von modernen HES-Lösungen bleiben vergleichbar mit jenen von älteren höhermolekularen HES-Produkten.⁵²⁻⁵⁸ Isoosmotische HES-Präparate haben einen rund 5-fach höheren Volumeneffekt als isotone Kristalloide. Der Volumeneffekt von 6% HES 130/0,4 beträgt $98 \pm 12\%$.¹⁰ Voraussetzung dafür ist allerdings, dass HES, entsprechend seiner Indikation, zum Ersatz von Blutverlusten eingesetzt wird und bei den Patienten eine intakte Gefäßbarriere (endotheliale Glykokalyx) besteht.^{2,59} Sind diese beiden Bedingungen nicht erfüllt z.B. bei Patienten mit einer eingeschränkten Gefäßbarriere im Rahmen einer Sepsis, fällt der Volumeneffekt deutlich geringer aus und es kommt zur Extravasation von Flüssigkeit und HES-Molekülen.

Einen Überblick über zahlreiche Studien, die sich mit den Auswirkungen von HES auf die Blutgerinnung beschäftigten, liefert die Studie von Westphal et al.⁵ Durch die Verwendung von schneller abbaubaren HES-Produkten wird die Gerinnung und die Thrombozytenfunktion weniger stark beeinflusst.^{13,53,54,60,61} Hochmolekulare HES-Produkte führten hingegen zu einer starken Reduktion von Gerinnungsfaktoren, wie Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor^{13,54} und zu einer Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion.^{60,62-64} Auch von Störungen der plasmatischen Gerinnung wurde berichtet.^{9,65,66} Für das aus Wachsmaisstärke hergestellte 6%

HES 130/0,4 existieren mehr als 50 Studien, die bestätigen, dass dieses HES-Produkt einen geringeren Einfluss auf die Gerinnung hat als die früheren HES-Generationen.^{5,6} In einer Auswertung mehrerer Studien durch Kozek-Langenecker et al.⁶⁷ konnte außerdem festgestellt werden, dass es durch die Verwendung von HES 130/0,4 zu einer signifikanten Verringerung des perioperativen Blutverlustes und der Notwendigkeit des Einsatzes von Erythrozytenkonzentraten im Vergleich zu HES 200/0,5 kam. In einem systematischen Review von Hartog et al.⁶⁸ hingegen stellten die Autoren durch die Auswertung von 17 in vitro und 6 in vivo Hämodilutions-Studien fest, dass die Verabreichung von HES 130/0,4, im Vergleich zu Kristalloiden und Humanalbumin, mit einer Hypokoagulabilität assoziiert war und zur Ausbildung eines schwächeren und kleineren Blutgerinnsels führte.

Hochmolekulare HES-Lösungen wurden mit einem höheren Grad an Akkumulation im Interstitium und im retikuloendothelialen System assoziiert.⁶ Eine Ablagerung von HES konnte in verschiedensten Geweben nachgewiesen werden; unter anderem in der Leber, dem Darm, der Milz, den Nieren, der Lunge, den Skelettmuskeln, den Lymphknoten und der Haut.^{5,69} Die Ablagerungen können über einen verlängerten Zeitraum persistieren und das Ausmaß ist von der verabreichten Dosis und den Eigenschaften der HES-Lösung abhängig.^{5,70} Die Speicherung in der Haut kann zu anhaltendem, therapieresistenten Juckreiz führen, der oft erst Wochen oder Monate nach der HES-Verabreichung auftritt und eine unangenehme und gefürchtete Nebenwirkung von HES darstellt.^{43,71} Das Auftreten von Juckreiz konnte in erster Linie bei längerfristiger Gabe von hohen Dosen von HES beobachtet werden, nicht jedoch bei der Verwendung von modernem HES 130/0,4.^{5,6}

Hoch dosierte, hyperonkotische HES-Lösungen der 1. und 2. Generation schaden der Nierenfunktion und sollten nicht verwendet werden.^{72,73} Durch den Einsatz von modernen HES-Lösungen der 3. Generation scheinen sich die unerwünschten Nebenwirkungen auf die Nierenfunktion verringert zu haben. Erste Zweifel und Bedenken an der Sicherheit von HES im Hinblick auf eine schädliche Beeinflussung der Nierenfunktion ergaben sich durch die Feststellung von Läsionen im Sinne einer osmotischen Nephrose bei Nierenbiopsien von Transplantatempfängern, wenn die hirntoten Spender HES erhalten hatten.⁷⁴ Osmotische Nephrose wird charakterisiert durch die Akkumulation von gelösten Substanzen in den Zellen der proximalen Tubuli mit darauffolgender Vakuolisierung und Anschwellung. Diese Läsionen sind nicht HES-spezifisch und können durch verschiedenste Substanzen ausgelöst werden.⁷⁵ In der prospektiven Studie von Cittanova et al.⁷⁶ wurde die Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei den Organempfängern auf die Verwendung von HES 200/0,62 bei den

Spendern zurückgeführt. In der Studie von Coronel et al.⁷⁷ hingegen konnten keine Unterschiede bei der Nierentransplantatfunktion festgestellt werden, unabhängig davon, ob die Organspender HES erhalten hatten oder nicht. Auch in den Studien von Deman et al.⁷⁸ und Hokema et al.⁷⁹ konnten keine durch HES ausgelöste negative Effekte auf die Nierenfunktion der Transplantatempfänger aufgezeigt werden. In der Studie von Blasco et al.⁸⁰ war die Verabreichung von HES 130/0,4 bei Nierenspendern mit weniger schädlichen Effekte auf die Nierenfunktion der Empfänger assoziiert, als eine Verabreichung von HES 200/0,6. Mahmood et al.⁸¹ erklärten, dass wenn Kolloide ohne Kristalloide (ohne genügend freies Wasser) verabreicht werden, es zu einem hyperonkotischen Nierenversagen kommen kann. Schnell wurde klar, dass die Debatte um die Auswirkungen von HES auf die Nierenfunktion weit komplexer als zunächst angenommen war.

Sakr et al. untersuchten in ihrer Beobachtungsstudie⁸² 3.147 kritisch kranke Patienten auf der Intensivstation und schlussfolgerten, dass die Verabreichung von HES keine negativen Einflüsse auf die Nierenfunktion hatte. Sepsis, Kreislaufversagen, maligne hämatologische Erkrankungen und eine vorbestehende Nierenfunktionsstörung hingegen stellten unabhängige Risikofaktoren für den Bedarf einer Nierenersatztherapie dar. In verschiedenen Studien konnten keine schädlichen Effekte von HES auf die Nierenfunktion festgestellt werden, obwohl teilweise hohe Dosen verwendet wurden und Patienten mit einer vorbestehenden Nierenfunktionsstörung eingeschlossen worden waren.^{61,81,83-85} Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den großen Studien aus der Intensivmedizin, welche unter Punkt 1.5 ausgeführt wurden.

Der genaue Mechanismus einer Nierenschädigung durch HES konnte bisher nicht abschließend beschrieben werden. Verschiedene Theorien wurden vorgeschlagen um die negativen Auswirkungen von (hochmolekularen) HES-Lösungen auf die Nierenfunktion zu erklären, unter anderem osmotische nephrose-artige Läsionen, eine Verringerung des Harnflusses in den Tubuli während der Filtration im Rahmen eines hyperonkotischen Nierenversagens⁸⁶, eine ischämische Schädigung der Niere durch Hyperviskosität und eine Akkumulation von kleinen Molekülen in den Tubuli.⁸⁷ Auch eine durch die Trägerlösung bedingte erhöhte Serum-Chloridkonzentration kann den Nierenfluss beeinträchtigen. Hüter et al.⁸⁸ beschrieben eine renale interstitielle Proliferation, Makrophageninfiltration und Tubulusschäden als mögliche Mechanismen von HES-vermittelten renalen Nebenwirkungen. Andere Studien wiederum verweisen auf eine Reabsorption von zuvor durch die Nieren gefiltertem HES als Ursache einer HES-vermittelten Nierenschädigung.⁸⁹ In der Metaanalyse

von Wiedermann et al.⁶⁹ über die Gewebeablagerung von HES konnte gezeigt werden, dass eine Akkumulation von HES im Nierengewebe besonders ausgeprägt ist und dort bis zu 10 Jahren persistieren kann. Beim Auftreten eines akuten Nierenversagens im Rahmen einer Infusionstherapie mit HES spielen eine höhere Konzentration (10% HES), ein höheres molekulares Gewicht und ein höherer Substitutionsgrad der HES-Lösung eine entscheidende Rolle.^{19,44} Genauso wie die Dosierung (hohe Volumina), der Zeitraum über welchen hinweg HES verabreicht wird und der Zustand der behandelten Patienten (vorbestehende Nierenfunktionsstörung, Dehydratation).

Insgesamt kann festgehalten werden, dass die Weiterentwicklung der HES-Generationen durch Verringerung des Molekulargewichtes und der molaren Substitution zu neuen HES-Produkten mit kürzerer Halbwertszeit, verbesserten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften und weniger Nebenwirkungen führte.⁶

1.8 Offene Fragen zum perioperativen Einsatz von HES

In verschiedenen Studien an Intensivpatienten konnten negative Auswirkungen einer Verabreichung von HES-haltigen Infusionslösungen aufgezeigt werden. Die Verwendung von HES führte, insbesondere bei septischen Patienten, zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko und einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines akuten Nierenversagens. Es bleibt unklar, ob die Ergebnisse dieser Studien auf Patienten, die elektiv operiert werden, übertragbar sind. Langzeiterfahrungen und valide Studien zur Sicherheit und Anwendung von HES bei Patienten, die sich elektiven Operationen unterziehen, fehlen bislang. In den bestehenden Studien mit Patienten, die sich elektiven Operationen unterzogen, konnten keine negativen Auswirkungen einer HES-Verabreichung festgestellt werden. Diese Studien werden allerdings aufgrund ihrer geringen Fallzahl und kurzen Beobachtungszeiträume für nicht aussagekräftig genug gehalten, um einen möglichen Schaden durch HES sicher auszuschließen. Der erwartete Nutzen bei der Verwendung von HES muss im perioperativen Setting nach aktueller Empfehlung kritisch gegenüber den unsicheren Langzeitfolgen abgewogen werden.²⁰

Ein Kritikpunkt an vielen vorhandenen Studien und Metaanalysen ist, dass oft nicht streng genug zwischen verschiedenen HES-Lösungen unterschieden wurde und der klinische Ausgangszustand der Patienten nicht ausreichend berücksichtigt wurde.⁹⁰ Es wurden HES-Lösungen mit unterschiedlicher Konzentration und molarer Masse, verschiedenen Substitutionsgraden, Trägerlösungen und Ausgangssubstanzen verwendet, wodurch die jeweiligen Ergebnisse nicht vorbehaltlos auf andere HES-Lösungen übertragbar sind. Sogar

die beiden neuesten HES-Produkte der 3. Generation, das aus Wachsmaisstärke hergestellte HES 130/0,4 und das aus Kartoffelstärke hergestellte HES 130/0,42, weisen unterschiedliche strukturelle Eigenschaften auf und sind nicht bioäquivalent.⁹¹ Außerdem ist anzunehmen, dass der klinische Zustand des behandelten Patienten die Effektivität und Sicherheit der verwendeten HES-Lösungen beeinflusst.

Es existieren also gravierende Unterschiede zwischen und auch innerhalb der verschiedenen HES-Generationen, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse bisheriger Studien limitieren.

Die Sicherheit von HES 130/0,4 bei nichtseptischen chirurgischen Patienten bleibt daher weiterhin ungeklärt.

2. Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, festzustellen, ob die Verwendung von 6% Hydroxyethylstärke 130/0,4 als Infusionslösung im perioperativen Setting das Auftreten von postinterventionellen Nebenwirkungen beeinflusst. Von besonderem Interesse waren:

- die Häufigkeit des Auftretens eines akuten Nierenversagens mit Bedarf einer Nierenersatztherapie
- das möglicherweise erhöhte Mortalitätsrisiko.

HES war jahrelang ein fester Bestandteil der Notfall- und perioperativen Therapie von Blutverlusten und wurde von Anaesthesisten, Intensiv- und Notfallmedizinern als Standard-Volumenersatzprodukt verwendet. In einer internationalen Querschnittsstudie konnte gezeigt werden, dass mehr als $\frac{1}{3}$ der Patienten auf der Intensivstation täglich Volumenersatzmittel erhielten und dass bei mehr Patienten und öfter Kolloide als Kristalloide eingesetzt wurden. Am häufigsten wurde den Patienten HES verabreicht.⁹² Nach der Empfehlung der EMA, auf die Verabreichung von HES-haltigen Infusionslösungen zu verzichten, stand man dem Einsatz von HES allerdings kritisch gegenüber.

In der Intensivmedizin existieren zahlreiche große Studien, in welchen schwerwiegende Nebenwirkungen von HES beschrieben wurden. In der perioperativen Medizin gibt es bisher kaum Studien mit vergleichbar hohen Fallzahlen und langen Nachbeobachtungszeiträumen.

Um die Auswirkungen der Verabreichung von 6% HES 130/0,4 auf Patienten, die sich chirurgischen Eingriffen unterziehen, zu untersuchen, wurde eine Vergleichsstudie zwischen einem Zeitraum, als HES an der Klinik für Anaesthesiologie der LMU München noch uneingeschränkt verwendet wurde und einem Zeitraum, in dem HES nicht mehr eingesetzt wurde, durchgeführt.

Weitere Ziele der Analyse waren:

- einen Erfahrungsbericht zur Volumentherapie im Zeitraum August-Oktober 2012 im Vergleich zum Zeitraum August-Oktober 2013 herauszuarbeiten
- Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen aufzuzeigen
- zur Hypothesengenerierung von zukünftigen prospektiven Studien beizutragen
- zu klären, welches Kollektiv für eine Betrachtung der „Sicherheit von HES im perioperativen Setting“ am besten geeignet erscheint.

3. Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Die der Analyse zugrundeliegende Datenbank umfasst alle Patienten des Klinikums der Universität München, die im Zeitraum zwischen dem 1. August - 31. Oktober 2012 bzw. dem 1. August - 31. Oktober 2013 einer chirurgischen oder diagnostischen Behandlung unterzogen wurden, die in Allgemein- oder Regionalanästhesie bzw. Analgo-Sedierung durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einem Alter ≥ 18 Jahre.

Die Daten stammen aus den Anästhesie-Protokollen des Programms NarkoData® (IMESO® GmbH, Giessen, Germany) und dem klinikinternen Patientendaten Management System (KAS®, SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Germany). Dadurch, dass die Patientendaten irreversibel anonymisiert wurden und aufgrund des retrospektiven, beobachtenden Charakters der Studie konnte auf die Einwilligung der Patienten verzichtet werden. Verschiedene Parameter wurden prä-, intra- und postoperativ aufgezeichnet. Die Durchführung der Analyse wurde durch die Ethikkommission geprüft und genehmigt (Prüfnummer UE-Nummer: 102-04).

Insgesamt umfasst die Datenbank 7.517 Eingriffe an 5.966 Patienten in 2012 und 7.756 Eingriffe an 6.003 Patienten in 2013. Aus dieser Grundgesamtheit wurden im Rahmen dieser Doktorarbeit nach Art des chirurgischen Vorgehens, jeweils für beide Zeiträume, 5 Untergruppen ausgewählt:

1. TSK: Thorakoskopische Eingriffe
2. TKT: Eingriffe mittels Thorakotomie
3. LSK: Abdominelle laparoskopische Eingriffe
4. LPT: Abdominelle Eingriffe mittels Laparotomie
5. NCH: Neurochirurgische Eingriffe

Alle Untergruppen wurden eingehend analysiert und die entsprechenden Gruppen der beiden Zeiträume, 2012 (mit HES) vs. 2013 (ohne HES), untereinander verglichen. Im Zeitraum vom 1. August bis zum 31. Oktober 2012 wurde HES 130/0,4 gemäß den Empfehlungen der Hersteller, bei entsprechender Indikation, ohne Einschränkungen als Volumenersatzmittel verabreicht. Im Zeitraum vom 1. August bis zum 31. Oktober 2013 galt die Empfehlung der PRAC auf die Verabreichung von HES zu verzichten. Alternativ wurden balancierte Kristalloide oder, bei einem Blutverlust $>20\%$ des Blutvolumens, 20% Humanalbumin Lösung (HA) verabreicht. Die Umstellung des Infusionsregimes wurde den an der Klinik für

Anaesthesiologie beschäftigten Ärzten im Rahmen mehrerer Weiterbildungsveranstaltungen dargestellt und anschließend als SOP (Standard Operating Procedure) definiert und umgesetzt.

3.2 Voluven®

Bei den chirurgischen Eingriffen in 2012 wurde ausschließlich HES 130/0,4 (6% HES 130/0,4, Voluven®, Fresenius Kabi, Germany) verwendet. Die mittlere *in vitro* molekulare Masse \pm Standardabweichung von Voluven ist 130.000 \pm 20.000 Dalton, der Substitutionsgrad beträgt 0,4, das C2/C6 Verhältnis ≥ 8 (9:1) und die Trägerlösung ist 0,9% Kochsalzlösung. Die Voluven-Moleküle sind kleiner, werden schneller metabolisiert und aus dem Körper ausgeschieden und sie verursachen weniger wahrscheinlich eine Akkumulation im Plasma.^{5,93} Voluven hat ein *in vivo* molekulares Gewicht von rund 70kDA, das sich ca. 30 Min. nach der Infusion einstellt. Die Maximaldosis von Voluven beträgt laut Herstellerangabe 30ml/kg/d.⁹⁴

3.3 Parameter

Primäre Zielvariable:

- Akutes postoperatives Nierenversagen in %
 - Als Nierenversagen wurde die erstmalige Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (RRT: renal replacement therapy) laut OPS-Code und/oder ein erstmals dokumentiertes Nierenversagen (mittels ICD-10-Code verschlüsselt) nach der Operation definiert.

Sekundäre Zielvariablen:

- Krankenhausmortalität in %
- Katecholaminbedarf
 - Die Katecholamin-Verbrauchswerte stellen ein Maß für die Kreislaufstabilität der Patienten dar:
 - MaxNorepi [mg/h] = höchste, am Perfusor eingestellte Norepinephrin-Dosis während des operativen Eingriffs
 - \sum Norepi [mg] = summierter Norepinephrin-Bedarf über den gesamten Eingriff
 - \sum Norepi [mg]/DauerNor. [min] = durchschnittlicher Norepinephrin-Bedarf pro Minute für den jeweiligen Eingriff
- Hämodynamik (MAP in mmHg, HF in Schläge/min)

- Transfusionsbedarf/ Blutersatz: FFP, EK, TK (prozentuale Verabreichung bezogen auf die Gesamtzahl der Eingriffe, verabreichte Menge pro Eingriff in ml bezogen auf die Eingriffe, bei denen tatsächlich Blutersatzprodukte verwendet wurden)
- Flüssigkeitsbedarf/ Volumenersatz:
 - Infundierte Kolloide: HES/ HA (prozentuale Verabreichung bezogen auf die Gesamtzahl der Eingriffe, verabreichte Menge pro Eingriff in ml bezogen auf die Eingriffe, bei denen tatsächlich Kolloide verwendet wurden)
 - Infundierte Kristalloid-Menge pro Eingriff in ml bezogen auf die Gesamtzahl der Eingriffe
- Blutverlust pro Eingriff in ml bezogen auf die Gesamtzahl der Eingriffe
- Perioperative Daten:
 - Krankenhausverweildauer in Tagen
 - SN(Schnitt-Naht)-Zeit in Minuten
 - AWR(Aufwachraum)-Zeit in Minuten
 - Verlegung auf eine Intensivstation in %
- Demographische Daten
 - Alter in Jahren
 - Größe in m
 - Gewicht in kg
 - Body Mass Index (BMI) in kg/m²
 - Geschlecht (männlich/weiblich) in %

3.4 Statistische Methoden

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm MedCalc Statistical Software Version 14.12.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014) und Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde das Vorliegen einer Normalverteilung untersucht. Da der Großteil der Daten nicht normalverteilt war, wurden die Ergebnisse mittels Median und Interquartilbereich (25.-75. Perzentile) dargestellt und die Teststatistik im Rahmen des Gruppenvergleichs mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test berechnet. Mit Hilfe von Kreuztabellen wurden die relativen Häufigkeiten der Geschlechterverteilung, der Verlegung von Patienten auf eine Intensivstation, der Verabreichung von Kolloiden (HES, HA) und Blutersatzprodukten (FFP, EK, TK), des Auftretens eines akuten postoperativen Nierenversagens und der Mortalität bivariat ermittelt und mittels Chi²-Quadrat-Test, oder bei

Erwartungswerten <5 mittels Fisher's-Exact-Test, auf Unabhängigkeit überprüft. Wurden alle Eingriffe einbezogen, ergab sich bei der Berechnung des Medians und Interquartilbereichs des Verbrauchs an Kolloiden und Blutersatzprodukten stets ein Median von 0. Deshalb wurde zusätzlich Median und Interquartilbereich nur von jenen Eingriffen berechnet, bei denen auch tatsächlich Kolloide bzw. Blutersatzprodukte verwendet wurden (keine 0-Werte).

Ein p-Wert $p < 0,05$ wurde für alle Berechnungen als signifikant festgelegt.

3.4.1 Anmerkungen zur Auswertung

Die Parameter Alter, Größe, Gewicht, BMI, Geschlecht, Krankenhaus-Verweildauer, Verlegung auf eine Intensivstation, Krankenhausmortalität und Nierenversagen wurden Patienten-bezogen ausgewertet. Die erwähnten Parameter wurden unabhängig davon, ob ein Patient mehrmals operiert worden war und dadurch öfters (mit identischen Werten) in der Tabelle vorkam, nur einmal in der Auswertung berücksichtigt. Die restlichen Parameter (SN-Zeit, AWR-Zeit, Blutverlust, Volumenersatz, Blutersatz, Hämodynamik, Katecholaminbedarf) wurden Prozeduren-bezogen ausgewertet, d.h. die Daten aus jedem Eingriff wurden in die Berechnung einbezogen, auch wenn mehrere Eingriffe am selben Patienten durchgeführt worden waren. Patienten wurden aufgrund einzelner fehlender Werte nicht komplett von der Auswertung ausgeschlossen. Die Fallzahl (n) verminderte sich bei den jeweiligen Parametern um den entsprechenden Anteil an fehlenden Werten. Es kam vor, dass der gleiche Patient, welcher mehrmals operiert worden war, zwischen seinen Operationen an Gewicht verloren hatte. Obwohl sich dadurch seine Werte beim Gewicht und BMI verändert hatten, wurden diese Veränderungen nicht berücksichtigt, da sie keine Auswirkungen auf die durchschnittlichen Werte hatten. Die Werte für die Verweildauer jener Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes mehrfach ins Krankenhaus aufgenommen und operiert worden waren, wurden summiert und gingen als aufsummierte Verweildauer in die Berechnung ein. Wurde der Patient während eines einzelnen Aufenthaltes mehrmals operiert, wurde die Verweildauer jenes Aufenthaltes nur einmal berücksichtigt. Bei der AWR-Zeit wurden alle Eingriffe mit dem Wert AWR-Zeit = 0 nicht in die Auswertung einbezogen. Diese Patienten wurden meist direkt auf eine Intensivstation verlegt oder waren nicht aufwachraum-pflichtig. Die Fallzahl (n) verringerte sich entsprechend. Wurde ein Patient, der mehrmals operiert worden war, während seines Aufenthaltes im Krankenhaus nach seinen Operationen auf unterschiedliche Stationen verlegt, wurde er, sobald eine dieser Stationen eine Intensivstation war, zu jenen Patienten gezählt, die auf die Intensivstation verlegt wurden. Thorakoabdominelle Eingriffe wurden sowohl der Gruppe der Eingriffe mittels

Thorakotomie, als auch der Gruppe der abdominalen Eingriffe mittels Laparotomie zugeordnet. Es handelte sich dabei lediglich um einen Eingriff in 2012 und um 2 Eingriffe in 2013, weswegen keine eigenständigen Gruppen gebildet wurden. Der Weiteren wurden alle Eingriffe, bei denen, trotz der Verwendungseinschränkung von HES, in 2013 HES verabreicht wurde, ausgeschlossen (insgesamt 10 Eingriffe). Gleichermaßen wurden Eingriffe in 2012, bei denen Humanalbumin als Volumenersatz verwendet wurde, ausgeschlossen um eine unkontrollierte Vermischung der Behandlungsgruppen zu vermeiden (LPT-Gruppe: 4% (n=33 Eingriffe); NCH-Gruppe: 0,5% (n=1 Eingriff)).

3.5 Untergruppen/ Eingriff- bzw. Patientengruppen

Die Zuordnung der Eingriffe zu den verschiedenen Untergruppen erfolgte maßgeblich anhand des Eingriff-Schlüssels (OPS 301 2010: Operationen- und Prozedurenschlüssel Version 2010) und der Beschreibung des Haupteingriffes. Bei Unklarheiten wurden zusätzlich die Hauptdiagnose des Patienten, an dem der Eingriff durchgeführt worden war, und der Diagnoseschlüssel (ICD 10 Code: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision Version 2011) herangezogen. Alle 15.273 Eingriffe wurden so zunächst zu verschiedenen Untergruppen zusammengefasst und letztendlich ergaben sich dadurch auch die relevanten 5 Untergruppen nach der Art des chirurgischen Vorgehens, die im Folgenden ausführlicher beschrieben wurden. Die Patientengruppen ergaben sich schließlich durch Entfernen von mehrfachen Eingriffen an ein und demselben Patienten unter Belassung eines einzelnen dieser Eingriffe. In beiden Zeiträumen (2012 und 2013) erfolgte die Zuordnung der Eingriffe zu den Untergruppen durch identische Vorgehensweise. Dies trug zur Vergleichbarkeit der Kollektive bei.

4. Ergebnisse

Im Folgenden wurden die untersuchten Parameter jeder Gruppe aufgeführt. Außerdem wurden in den Tabellen die Ergebnisse des Vergleichs der beiden Zeiträume dargestellt.

4.1 Gruppe 1: Thorakoskopische Eingriffe (TSK)

Gruppe 1 umfasste die thorakoskopischen Eingriffe. Die beiden häufigsten Eingriffe waren die diagnostische Thorakoskopie und Mediastinoskopie, sowie die atypische Lungenresektion. Diese machten zusammen über 90% der Eingriffe in beiden Zeiträumen aus.

Gruppe 1 enthielt insgesamt 78 Eingriffe:

- 2012: 30 Eingriffe an 29 Patienten
- 2013: 48 Eingriffe an 48 Patienten

Haupteingriff, n (%)	2012 (mit HES) n=30 Eingriffe	2013 (ohne HES) n=48 Eingriffe
Diagnostische Thorakoskopie u. Mediastinoskopie	15 (50,0)	18 (37,5)
Thorakoskopische Pneumektomie	-	2 (4,2)
Atypische Lungenresektion	13 (43,3)	27 (56,3)
Andere Operation an Lunge und Bronchien	1 (3,3)	-
Thorakoskopischer Fistelverschluss	-	1 (2,1)
Thorakoskopische Spondylodese	1 (3,3)	-

Tabelle 2 Thorakoskopische Eingriffe

4.1.1 Demografische Daten

	2012 (mit HES) n=29 Patienten	2013 (ohne HES) n=48 Patienten	p-Wert
Alter [Jahre]	62 (49-70)	63 (51-70)	1
Größe [m]	1,72 (1,65-1,77)	1,75 (1,65-1,80)	0,101
Gewicht [kg]	65,0 (55,8-73,0)	75,0 (65,0-84,5)	0,002
BMI [kg/m ²]	22,3 (20,3-24,8)	24,7 (22,8-26,6)	0,011
Geschlecht w/m [%]	52/48	37,5/62,5	0,225

Tabelle 3 Demografische Daten (Median (25.-75. Perzentile); Prozent)

Während sich die Parameter Alter und Größe beim Vergleich kaum unterschieden, wiesen die berechneten Werte beim Gewicht und dem BMI signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen auf. Patienten in 2013 waren im Mittel 10kg schwerer als

Patienten in 2012 und ihr BMI war dementsprechend höher. 2012 herrschte annähernd ein Gleichgewicht der beiden Geschlechter. 2013 waren weibliche Patienten in der Minderheit.

4.1.2 Perioperative Daten

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Verweildauer [Tage]	n=29 Patienten 16 (10-26)	n=48 Patienten 16 (9-32)	0,713
SN-Zeit [min]	n=30 Eingriffe 100 (63-155)	n=48 Eingriffe 74 (60-125)	0,152
AWR-Zeit [min]	n=23 Eingriffe 150 (121-186)	n=42 Eingriffe 153 (109-181)	0,727
Intensivstation [%]	n=29 Patienten 24 (n=7)	n=48 Patienten 31 (n=15)	0,506

Tabelle 4 Perioperative Daten (Median (25.-75. Perzentile); Prozent)

Beim Vergleich der beiden Behandlungsgruppen im Hinblick auf die Verweildauer, die AWR-Zeit und die prozentuale Verlegung auf eine Intensivstation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die SN-Zeit war 2012 vergleichsweise länger als 2013, trotzdem ergab sich kein signifikanter Unterschied.

4.1.3 Blutverlust

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Blutverlust [ml]	n=30 Eingriffe 200 (100-300)	n=48 Eingriffe 100 (5-300)	0,110

Tabelle 5 Blutverlust (Median (25.-75. Perzentile))

2013, als kein HES zur Verfügung stand, war der Median des Blutverlustes um 100ml geringer als 2012. Der Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant.

4.1.4 Volumenersatz

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Kristalloide [ml]	n=30 Eingriffe 2.000 (1.500-2.500)	n=48 Eingriffe 2.000 (1.500-2.500)	0,855

Tabelle 6 Volumenersatz Kristalloide (Median (25.-75. Perzentile))

Die Verabreichung von kristalloider Lösung war in beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen.

Kolloide	2012 (mit HES) n=30 Eingriffe	2013 (ohne HES) n=48 Eingriffe
HES [%] HES [ml]	56,7 (n=17) 500 (500-625)	- (n=0)
HA [%] HA [ml]	- (n=0)	22,9 (n=11) 100 (100-288)

Tabelle 7 Volumenersatz Kolloide (prozentuale Verabreichung; Median (25.-75. Perzentile) bei Verabreichung)

2012 wurde bei über der Hälfte der Eingriffe (56,7%) HES verabreicht. Demgegenüber wurde 2013 bei ca. ¼ der Eingriffe (22,9%) Humanalbumin verabreicht. Mengenmäßig wurde 2012 mehr HES verabreicht als Humanalbumin in 2013.

4.1.5 Blutersatz

	2012 (mit HES) n=30 Eingriffe	2013 (ohne HES) n=48 Eingriffe	p-Wert
FFP [%] FFP[ml]	13,3 (n=4) 2.375 (1.125-3.875)	2,1 (n=1) 2.000	0,069
EK [%] EK [ml]	20,0 (n=6) 900 (600-2.100)	6,2 (n=3) 600 (375-825)	0,080
TK [%] TK [ml]	10,0 (n=3) 300 (300-975)	- (n=0)	0,053

Tabelle 8 Blutersatz (prozentuale Verabreichung; Median (25.-75. Perzentile) bei Verabreichung)

Bei allen Blutersatzprodukten (FFP, EK, TK) zeigte sich tendenziell eine geringere Verabreichung in 2013, als kein HES zur Verfügung stand.

4.1.6 Hämodynamik

	2012 (mit HES) n=30 Eingriffe	2013 (ohne HES) n=48 Eingriffe	p-Wert
MAP [mmHg]	82 (77-86)	83 (79-88)	0,286
Hf [Schläge/min]	61 (56-71)	59 (51-69)	0,218

Tabelle 9 Hämodynamik (Median (25.-75. Perzentile))

Sowohl der mittlere arterielle Druck, als auch die Herzfrequenz wiesen beim Vergleich der beiden Behandlungsgruppen keine relevanten Unterschiede auf.

4.1.7 Katecholaminbedarf

	2012 (mit HES) n=29 Eingriffe	2013 (ohne HES) n=45 Eingriffe	p-Wert
MaxNorepi [mg/h]	0,500 (0,200-0,850)	0,400 (0,300-0,500)	0,758
Σ Norepi [mg]	0,581 (0,459-1,096)	0,747 (0,402-1,145)	0,851
Σ Norepi [mg]/DauerNor.[min]	0,0039 (0,0024-0,0057)	0,0038 (0,0028-0,0050)	0,812

Tabelle 10 Katecholaminbedarf (Median (25.-75. Perzentile))

Auch bei den Katecholamin-Parametern zeigten sich beim Gruppenvergleich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Zeiträumen.

4.1.8 Mortalität

	2012 (mit HES) n=29 Patienten	2013 (ohne HES) n=48 Patienten	p-Wert
Mortalität [%]	- (n=0)	4,2 (n=2)	0,524

Tabelle 11 Mortalität in Prozent

2012 verstarb keiner der 29 Patienten, 2013 verstarben 2 von insgesamt 48 Patienten. Beim Gruppenvergleich ergab sich kein signifikanter Unterschied.

4.1.9 Nierenversagen

	2012 (mit HES) n=29 Patienten	2013 (ohne HES) n=47 Patienten	p-Wert
Nierenversagen [%]	- (n=0)	2,1 (n=1)	1

Tabelle 12 Nierenversagen in Prozent

2012 kam es zu keinem Fall von postoperativem Nierenversagen. 2013 wurde 1 Fall von postoperativem Nierenversagen dokumentiert.

4.2 Gruppe 2: Eingriffe mittels Thorakotomie (TKT)

Gruppe 2 umfasste Eingriffe mittels Thorakotomie. Den weitaus größten Anteil der Eingriffe in beiden Zeiträumen bildeten Rethorakotomien mit rund 70%. Weiterhin häufig waren Lungentransplantationen und Exzisionen und Resektionen an Lunge und Bronchus. Herzchirurgische Eingriffe wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Gruppe 2 enthielt insgesamt 229 Eingriffe:

- 2012: 123 Eingriffe an 91 Patienten

- 2013: 106 Eingriffe an 86 Patienten

Haupteingriff, n (%)	2012 (mit HES) n=123 Eingriffe	2013 (ohne HES) n=106 Eingriffe
Exzision und Resektion an Lunge und Bronchus	9 (7,3)	14 (13,2)
Andere Operationen an Lunge und Bronchus	7 (5,7)	4 (3,8)
incl. Lungentransplantation	10 (8,1)	9 (8,5)
Operationen an Brustwand, Pleura, Mediastinum und Zwerchfell	2 (1,6)	3 (2,8)
incl. Rethorakotomie	88 (71,5)	72 (67,9)
Resektion und Ersatz (Interposition) von (Teilen von) Blutgefäßen	2 (1,6)	-
Operationen am Ösophagus	4 (3,3)	4 (3,8)
Thorakoabdominelle En bloc-Nebennieren-Resektion links, Pankreasschwanzevaluation	1 (0,8)	-

Tabelle 13 Eingriffe mittels Thorakotomie

4.2.1 Demografische Daten

	2012 (mit HES) n=91 Patienten	2013 (ohne HES) n=86 Patienten	p-Wert
Alter [Jahre]	63 (54-72)	63 (55-73)	0,379
Größe [m]	1,71 (1,65-1,79)	1,72 (1,67-1,80)	0,600
Gewicht [kg]	73,0 (63,3-87,8)	79,0 (70,0-88,0)	0,074
BMI [kg/m ²]	24,9 (22,4-28,6)	26,1 (24,0-29,1)	0,030
Geschlecht w/m [%]	32/68	31/69	0,946

Tabelle 14 Demografische Daten (Median (25.-75. Perzentile); Prozent)

Hinsichtlich der Parameter Alter, Größe und Geschlechterverteilung bestanden keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Zeiträumen. Die Werte bei diesen Parametern waren in beiden Behandlungsgruppen annähernd identisch. Bei den restlichen Parametern zeigte sich, dass Patienten in 2013 tendenziell schwerer waren und einen signifikant höheren BMI aufwiesen als Patienten in 2012. In beiden Zeiträumen unterzogen sich deutlich mehr männliche Patienten einer Thorakotomie.

4.2.2 Perioperative Daten

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Verweildauer [Tage]	n=91 Patienten 22 (14-30)	n=85 Patienten 24 (14-39)	0,502
SN-Zeit [min]	n=122 Eingriffe 85 (55-124)	n=105 Eingriffe 84 (50-131)	0,772
AWR-Zeit [min]	n=17 Eingriffe 162 (143-201)	n=21 Eingriffe 133 (108-169)	0,127
Intensivstation [%]	n=91 Patienten 82 (n=75)	n=86 Patienten 80 (n=69)	0,710

Tabelle 15 Perioperative Daten (Median (25.-75. Perzentile); Prozent)

Die Verweildauer zeigte beim Vergleich der beiden Behandlungsgruppen keinen relevanten Unterschied, ebenso wie die SN-Zeit und die prozentuale Verlegung auf eine Intensivstation. Die AWR-Zeit war 2012 vergleichsweise länger als 2013, trotzdem ergab sich kein signifikanter Unterschied. In beiden Zeiträumen wurde ein großer Anteil (rund 80%) der Patienten nach den Thorakotomien auf eine Intensivstation verlegt.

4.2.3 Blutverlust

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Blutverlust [ml]	n=123 Eingriffe 500 (150-1.175)	n=106 Eingriffe 500 (200-1.000)	0,618

Tabelle 16 Blutverlust (Median (25.-75. Perzentile))

Beim Vergleich der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des Blutverlustes zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

4.2.4 Volumenersatz

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Kristalloide [ml]	n=123 Eingriffe 1.000 (500-1.875)	n=106 Eingriffe 1.000 (500-2.500)	0,073

Tabelle 17 Volumenersatz Kristalloide (Median (25.-75. Perzentile))

Beim Gruppenvergleich ergab sich ein tendenzieller, aber statistisch nicht signifikanter Unterschied im Sinne eines höheren Volumenersatzes mit kristalloider Lösung in 2013, als kein HES zur Verfügung stand.

Kolloide	2012 (mit HES) n=123 Eingriffe	2013 (ohne HES) n=106 Eingriffe
HES [%] HES [ml]	31,7 (n=39) 1.000 (500-1.375)	- (n=0)
HA [%] HA [ml]	- (n=0)	26,4 (n=28) 250 (225-500)

Tabelle 18 Volumenersatz Kolloide (prozentuale Verabreichung; Median (25.-75. Perzentile) bei Verabreichung)

In 2012 wurde bei ca. $\frac{1}{3}$ (31,7%) der Eingriffe HES verabreicht. 2013 wurde bei ca. $\frac{1}{4}$ (26,4%) der Eingriffe Humanalbumin verabreicht. Mengenmäßig wurde 2012 mehr HES verabreicht als Humanalbumin in 2013.

4.2.5 Blutersatz

	2012 (mit HES) n=123 Eingriffe	2013 (ohne HES) n=106 Eingriffe	p-Wert
FFP [%] FFP [ml]	44,7 (n=55) 1.500 (1.000-2.250)	37,7 (n=40) 1.125 (750-1.625)	0,286
EK [%] EK [ml]	54,5 (n=67) 600 (300-900)	49,1 (n=52) 600 (300-900)	0,415
TK [%] TK [ml]	32,5 (n=40) 300 (300-600)	23,6 (n=25) 600 (300-600)	0,136

Tabelle 19 Blutersatz (prozentuale Verabreichung; Median (25.-75. Perzentile) bei Verabreichung)

Bei den Blutersatzprodukten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede beim Gruppenvergleich. Dennoch wurden 2013 insgesamt bei weniger Eingriffen Blutersatzprodukte verabreicht.

4.2.6 Hämodynamik

	2012 (mit HES) n=122 Eingriffe	2013 (ohne HES) n=105 Eingriffe	p-Wert
MAP [mmHg]	76 (70-84)	77 (70-83)	0,919
Hf [Schläge/min]	89 (70-99)	89 (68-100)	0,982

Tabelle 20 Hämodynamik (Median (25.-75. Perzentile))

Der mittlere arterielle Druck und die Herzfrequenz waren in beiden Zeiträumen gleichartig. Keine signifikanten Unterschiede konnten festgestellt werden. Im Gegensatz zu den restlichen 4 Gruppen (TSK, LSK, LPT, NCH) war bei den Eingriffen mittels Thorakotomie die Herzfrequenz höher als der mittlere arterielle Blutdruck.

4.2.7 Katecholaminbedarf

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
MaxNorepi [mg/h]	n=118 Eingriffe 0,900 (0,400-1,500)	n=104 Eingriffe 0,900 (0,400-1,600)	0,756
Σ Norepi [mg]	n=118 Eingriffe 1,596 (0,783-2,940)	n=104 Eingriffe 1,824 (0,741-2,890)	0,963
Σ Norepi[mg]/DauerNor.[min]	n=117 Eingriffe 0,0100 (0,0051-0,0165)	n=104 Eingriffe 0,0100 (0,0047-0,0182)	0,916

Tabelle 21 Katecholaminbedarf (Median (25.-75. Perzentile))

Der Katecholaminbedarf war in beiden Zeiträumen annähernd gleich. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede beim Gruppenvergleich.

4.2.8 Mortalität

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Mortalität [%]	n=91 Patienten 11 (n=10)	n=85 Patienten 14,1 (n=12)	0,532

Tabelle 22 Mortalität in Prozent

2012 verstarben 10 von insgesamt 91 Patienten, 2013 verstarben 12 von 85 Patienten. Beim Vergleich der beiden Behandlungsgruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

4.2.9 Nierenversagen

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Nierenversagen [%]	n=91 Patienten 22 (n=20)	n=86 Patienten 24,4 (n=21)	0,701

Tabelle 23 Nierenversagen in Prozent

2012 entwickelten 20 Patienten ein Nierenversagen nach der Operation, wobei 6 von diesen Patienten HES erhalten hatten. 2013 entwickelten 21 Patienten ein Nierenversagen nach der Operation, wobei 6 von diesen Patienten Humanalbumin erhalten hatten. Beim Vergleich der beiden Behandlungsgruppen wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

4.3 Gruppe 3: Abdominelle laparoskopische Eingriffe (LSK)

Gruppe 3 umfasste die abdominalen laparoskopischen Eingriffe. Den größten Anteil machten die diagnostischen Laparoskopien und Laparoskopien mit Drainage aus. Zudem häufig waren

laparoskopische Appendektomien, laparoskopische Cholezystektomien und laparoskopische Eingriffe am Ovar.

Gruppe 3 enthielt insgesamt 761 Eingriffe:

- 2012: 404 Eingriffe an 395 Patienten
- 2013: 357 Eingriffe an 348 Patienten

Haupteingriff, n (%)	2012 (mit HES) n=404 Eingriffe	2013 (ohne HES) n=357 Eingriffe
Biopsie Bauchraum	-	1 (0,3)
diagnostische Laparoskopie (Peritoneoskopie)	105 (26,0)	52 (14,6)
laparoskopische Adrenalektomie	2 (0,5)	8 (2,2)
regionale Lymphadenektomie (laparoskopisch)	1 (0,2)	-
laparoskopische Splenektomie	1 (0,2)	1 (0,3)
Inzision, Exzision und Resektion am Magen	4 (1,0)	1 (0,3)
laparoskopische Hemi-Fundoplikatio	2 (0,5)	-
Operation am Darm: laparoskopische Stomaanlage	1 (0,2)	-
laparoskopische Sigmaresektion	-	2 (0,6)
laparoskopische Appendektomie	50 (12,4)	37 (10,4)
laparoskopische Rektumresektion	2 (0,5)	5 (1,4)
laparoskopische Cholezystektomie	34 (8,4)	33 (9,2)
Operation an Gallenblase und Gallengängen	7 (1,7)	13 (3,6)
explorative Laparoskopie	2 (0,5)	-
laparoskopische Pankreasschwanzresektion	-	2 (0,6)
Laparoskopie mit Drainage	116 (28,7)	136 (38,1)
laparoskopische Nieren Operation (da Vinci)	2 (0,5)	11 (3,1)
laparoskopischer Psoas-Bladder-Hitch (da Vinci)	1 (0,2)	-
laparoskopische Prostata Operation (da Vinci)	11 (2,7)	11 (3,1)
laparoskopische Exzision einer Ovarialzyste	21 (5,2)	19 (5,3)
laparoskopische Ovariectomie	19 (4,7)	13 (3,6)
Operation an Cervix uteri (da Vinci)	4 (1,0)	1 (0,3)
Operation an der Tuba uterina	2 (0,5)	-
laparoskopische Enukleation eines Myoms	8 (2,0)	7 (2,0)
laparoskopische Hysterektomie	5 (1,2)	-
Operation an Uterus und Parametrien	3 (0,7)	4 (1,1)
laparoskopische kolorektale OP	1 (0,2)	-

Tabelle 24 Abdominelle laparoskopische Eingriffe

4.3.1 Demografische Daten

	2012 (mit HES) n=395 Patienten	2013 (ohne HES) n=348 Patienten	p-Wert
Alter [Jahre]	43 (33-60)	46 (34-60)	0,447
Größe [m]	1,68 (1,63-1,75)	1,68 (1,64-1,75)	0,985
Gewicht [kg]	71,0 (60,0-82,8)	70,0 (60,0-82,0)	0,446
BMI [kg/m ²]	24,7 (21,5-28,4)	24,2 (21,5-27,5)	0,391
Geschlecht w/m [%]	72/28	69/31	0,425

Tabelle 25 Demografische Daten (Median (25.-75. Perzentile); Prozent)

Hinsichtlich der Parameter Alter, Größe, Gewicht, BMI und Geschlechterverteilung bestanden keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die berechneten Werte der Parameter waren annähernd identisch. In beiden Zeiträumen wurden deutlich mehr weibliche Patienten laparoskopisch operiert als männliche.

4.3.2 Perioperative Daten

	2012 (mit HES) n=394 Patienten	2013 (ohne HES) n=346 Patienten	p-Wert
Verweildauer [Tage]	4 (3-7)	4 (3-8)	0,924
SN-Zeit [min]	n=403 Eingriffe 63 (43-109)	n=357 Eingriffe 68 (46-118)	0,153
AWR-Zeit [min]	n=367 Eingriffe 87 (58-123)	n=329 Eingriffe 93 (63-135)	0,122
Intensivstation [%]	n=395 Patienten 5 (n=21)	n=348 Patienten 5 (n=16)	0,653

Tabelle 26 Perioperative Daten (Median (25.-75. Perzentile); Prozent)

Die Verweildauer zeigte beim Gruppenvergleich keinen signifikanten Unterschied, ebenso wie die SN-Zeit und die AWR-Zeit. Nur ein geringer Anteil (jeweils 5%) der Patienten wurde nach den laparoskopischen Operationen auf eine Intensivstation verlegt.

4.3.3 Blutverlust

	2012 (mit HES) n=404 Eingriffe	2013 (ohne HES) n=357 Eingriffe	p-Wert
Blutverlust [ml]	50 (20-200)	100 (20-200)	0,935

Tabelle 27 Blutverlust (Median (25.-75. Perzentile))

Beim Vergleich der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des Blutverlustes zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Insgesamt war der Blutverlust bei laparoskopischen Eingriffen sehr gering.

4.3.4 Volumenersatz

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Kristalloide [ml]	n=404 Eingriffe 1.500 (1.000-2.000)	n=357 Eingriffe 1.500 (1.000-2.000)	0,002

Tabelle 28 Volumenersatz Kristalloide (Median (25.-75. Perzentile))

2013 wurde signifikant mehr kristalloide Lösung verabreicht als 2012.

Kolloide	2012 (mit HES) n=404 Eingriffe	2013 (ohne HES) n=357 Eingriffe
HES [%] Median [ml]	18,3 (n=74) 500 (500-500)	- (n=0)
HA [%] Median [ml]	- (n=0)	3,4 (n=12) 275 (100-500)

Tabelle 29 Volumenersatz Kolloide (prozentuale Verabreichung; Median (25.-75. Perzentile) bei Verabreichung)

2012 wurde bei $\sim\frac{1}{5}$ der Eingriffe HES verabreicht. 2013 wurde bei 3,4% der Patienten Humanalbumin verabreicht. Bei den laparoskopischen Eingriffen wurden insgesamt in beiden Zeiträumen nur bei wenigen Eingriffen Kolloide verabreicht. Mengenmäßig wurde 2012 mehr HES verabreicht als Humanalbumin in 2013.

4.3.5 Blutersatz

	2012 (mit HES) n=404 Eingriffe	2013 (ohne HES) n=357 Eingriffe
FFP [%] FFP [ml]	0,5 (n=2) 750; 750	0,8 (n=3) 500; 750; 750
EK [%] EK [ml]	0,7 (n=3) 600; 600; 800	0,8 (n=3) 300; 300; 300
TK [%] TK [ml]	- (n=0)	0,3 (n=1) 600

Tabelle 30 Blutersatz (prozentuale Verabreichung; Median (25.-75. Perzentile) bei Verabreichung)

Aufgrund der insgesamt geringen Raten an Transfusionen aller 3 Blutersatzprodukte wurde auf die Berechnung des Medians der verabreichten Menge und auf einen Gruppenvergleich verzichtet.

4.3.6 Hämodynamik

	2012 (mit HES) n=403 Eingriffe	2013 (ohne HES) n=357 Eingriffe	p-Wert
MAP [mmHg]	88 (80-95)	88 (81-95)	0,877
Hf [Schläge/min]	63 (56-71)	62 (55-70)	0,514

Tabelle 31 Hämodynamik (Median (25.-75. Perzentile))

Der mittlere arterielle Druck und die Herzfrequenz zeigten kaum Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen, die berechneten Werte waren annähernd identisch.

4.3.7 Katecholaminbedarf

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
MaxNorepi [mg/h]	n=173 Eingriffe 0,200 (0,200-0,400)	n=169 Eingriffe 0,300 (0,200-0,500)	0,041
Σ Norepi [mg]	n=173 Eingriffe 0,213 (0,094-0,543)	n=169 Eingriffe 0,273 (0,118-0,674)	0,155
Σ Norepi [mg]/DauerNor.[min]	n=164 Eingriffe 0,0029 (0,0022-0,0038)	n=154 Eingriffe 0,0031 (0,0022-0,0041)	0,202

Tabelle 32 Katecholaminbedarf (Median (25.-75. Perzentile))

Der höchste eingestellte Wert von Norepinephrin am Perfusor war 2013 signifikant höher als 2012. Die Summe des Norepinephrinbedarfs über den gesamten Eingriff und der durchschnittliche Norepinephrinbedarf pro Minute zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen, waren aber insgesamt 2013 höher als 2012.

4.3.8 Mortalität

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)
Mortalität [%]	n=394 Patienten 0,25 (n=1)	n=346 Patienten 0,29 (n=1)

Tabelle 33 Mortalität in Prozent

Sowohl in 2012, als auch in 2013 verstarb jeweils nur 1 Patient. Die Mortalitätsrate bei den laparoskopischen Eingriffen war ausgesprochen gering. Auf eine Berechnung des p-Wertes wurde verzichtet.

4.3.9 Nierenversagen

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Nierenversagen [%]	n=395 Patienten 0,25 (n=1)	n=347 Patienten 0,86 (n=3)	0,345

Tabelle 34 Nierenversagen in Prozent

2012 kam es zu einem Fall von Nierenversagen nach der OP, 2013 zu 3 Fällen. Dem Patienten in 2012 wurde kein HES verabreicht. 2013 erhielt einer der 3 Patienten Humanalbumin.

4.4 Gruppe 4: Abdominelle Eingriffe mittels Laparotomie (LPT)

Gruppe 4 umfasste abdominelle Eingriffe mittels Laparotomie. Einen Großteil der Eingriffe machten explorative Laparotomien, Laparotomien mit Drainage und Relaparotomien aus. Außerdem wurden häufig Operationen am Dick- und Dünndarm, an der Leber, am Pankreas, an der Prostata, an den Nieren und am Uterus durchgeführt.

Gruppe 4 enthielt insgesamt 1.526 Eingriffe:

- 2012: 800 Eingriffe an 653 Patienten
- 2013: 726 Eingriffe an 548 Patienten

Haupteingriff, n (%)	2012 (mit HES) n=800 Eingriffe	2013 (ohne HES) n=726 Eingriffe
Adrenalektomie, offen	1 (0,1)	1 (0,1)
Ösophagusresektion/ Zweihöhleneingriff	-	1 (0,1)
Bauchwand-Hämatomausräumung	1 (0,1)	-
Resektion und Ersatz von (Teilen von) Blutgefäßen	7 (0,9)	6 (0,8)
Operation am Lymphgefäßsystem	7 (0,9)	6 (0,8)
Operation am Knochenmark oder an der Milz	6 (0,8)	4 (0,6)
Inzision, Exzision und Resektion am Magen	14 (1,8)	19 (2,6)
Inzision, Exzision, Resektion und Anastomose an Dün- und Dickdarm	57 (7,1)	76 (10,5)
Rückverlagerung eines doppelläufigen Enterostomas	13 (1,6)	11 (1,5)
Appendektomie offen chirurgisch	4 (0,5)	3 (0,4)
Operation am Rektum	11 (1,4)	12 (1,7)
Operationen an der Leber (lokale Exzision von erkranktem Gewebe der Leber)	35 (4,4)	24 (3,3)
Lebertransplantation	12 (1,5)	12 (1,7)
Operation an Gallenblase und Gallengängen	3 (0,4)	-
Cholezystektomie offen chirurgisch	6 (0,8)	4 (0,6)

Operationen am Pankreas und am Pankreasgang	28 (3,5)	23 (3,2)
Nieren/Pankreastransplantation	1 (0,1)	-
Laparotomie und Eröffnung des Retroperitoneums	21 (2,6)	7 (1,0)
Explorative Laparotomie	110 (13,8)	101 (13,9)
Laparotomie mit Drainage	93 (11,6)	59 (8,1)
Relaparotomie	106 (13,3)	134 (18,5)
Second-look-Laparotomie (programmierte Relaparotomie)	13 (1,6)	13 (1,8)
Operation an der Niere	61 (7,6)	63 (8,7)
Nierentransplantation	20 (2,5)	22 (3,0)
Operation am Ureter	2 (0,3)	-
Operation an der Harnblase	-	2 (0,3)
Zystektomie	6 (0,8)	4 (0,6)
Ersatz der Harnblase	7 (0,9)	13 (1,8)
Offen chirurgische Exzision und Destruktion von Prostatagewebe	80 (10,0)	51 (7,0)
Radikale Prostatovesikulektomie	28 (3,5)	22 (3,0)
Operation am Ovar	1 (0,1)	3 (0,4)
Inzision und Exzision des Uterus	1 (0,1)	1 (0,1)
Uterusexstirpation (Hysterektomie)	28 (3,5)	25 (3,4)
Exenteration des weiblichen kleinen Beckens	1 (0,1)	-
Operation an Uterus und Parametrien	1 (0,1)	1 (0,1)
Operationen an Vagina und Douglasraum (Abdominale Sarkokolopexie, Laparotomie + Adnektomie rechts)	1 (0,1)	-
Therapeutische Spülung (Lavage) des Bauchraumes	13 (1,6)	3 (0,4)
Thorakoabdominelle En bloc-Nebennierenresektion links, Pankreasschwanzevaluation	1 (0,1)	-

Tabelle 35 Abdominelle Eingriffe mittels Laparotomie

4.4.1 Demografische Daten

	2012 (mit HES) n=653 Patienten	2013 (ohne HES) n=548 Patienten	p-Wert
Alter [Jahre]	65 (54-72)	63 (52-72)	0,051
Größe [m]	1,71 (1,65-1,78)	1,72 (1,65-1,80)	0,037
Gewicht [kg]	75,0 (65,0-86,0)	76,0 (65,0-87,0)	0,240
BMI [kg/m ²]	25,1 (22,7-28,4)	25,4 (22,7-28,7)	0,595
Geschlecht w/m [%]	43/57	43/57	0,806

Tabelle 36 Demografische Daten (Median (25.-75. Perzentile); Prozent)

Die berechneten Werte für das Gewicht, den BMI und die Geschlechterverteilung waren während beider Zeiträume annähernd übereinstimmend. Beim Alter hingegen zeigte sich ein tendenzieller und bei der Größe ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Patienten in 2012 waren geringfügig älter und kleiner als Patienten in 2013.

4.4.2 Perioperative Daten

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Verweildauer [Tage]	n=653 Patienten 13 (9-22)	n=542 Patienten 13 (9-22)	0,562
SN-Zeit [min]	n=799 Eingriffe 97 (62-156)	n=723 Eingriffe 100 (61-173)	0,355
AWR-Zeit [min]	n=557 Eingriffe 154 (112-217)	n=465 Eingriffe 146 (102-189)	0,003
Intensivstation [%]	n=653 Patienten 29 (n=191)	n=548 Patienten 34 (n=184)	0,107

Tabelle 37 Perioperative Daten (Median (25.-75. Perzentile); Prozent)

Die berechneten Werte für die Verweildauer waren in beiden Behandlungsgruppen annähernd identisch. Auch die SN-Zeit zeigte keinen signifikanten Unterschied beim Gruppenvergleich. Die AWR-Zeit war mit einem Median von 154 Minuten in 2012 signifikant länger als in 2013 mit 146 Minuten. Jeweils rund $\frac{1}{3}$ der Patienten wurden nach den Laparotomien auf eine Intensivstation verlegt.

4.4.3 Blutverlust

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Blutverlust [ml]	n=800 Eingriffe 300 (100-650)	n=726 Eingriffe 250 (100-600)	0,011

Tabelle 38 Blutverlust (Median (25.-75. Perzentile))

Beim Blutverlust konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden. 2013, als kein HES zur Verfügung stand, war der Blutverlust signifikant geringer als 2012 (250 ml/Eingriff vs. 300 ml/Eingriff).

4.4.4 Volumenersatz

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Kristalloide [ml]	n=800 Eingriffe 2.000 (1.500-3.000)	n=726 Eingriffe 2.500 (1.500-3.500)	<0,001

Tabelle 39 Volumenersatz Kristalloide (Median (25.-75. Perzentile))

2013, als kein HES zur Verfügung stand, wurde signifikant mehr kristalloide Lösung verabreicht.

Kolloide	2012 (mit HES) n=800 Eingriffe	2013 (ohne HES) n=726 Eingriffe
HES [%] HES [ml]	53,7 (n=430) 500 (500-1.000)	- (n=0)
HA [%] HA [ml]	- (n=0)	33,3 (n=242) 250 (100-500)

Tabelle 40 Volumenersatz Kolloide (prozentuale Verabreichung; Median (25.-75. Perzentile) bei Verabreichung)

In 2012 wurde bei knapp mehr als der Hälfte der Eingriffe (53,7%) HES verabreicht. 2013 wurde bei $\frac{1}{3}$ der Eingriffe (33,3%) Humanalbumin verabreicht. Mengemäßig wurde 2012 mehr HES verabreicht als Humanalbumin in 2013.

4.4.5 Blutersatz

	2012 (mit HES) n=800 Eingriffe	2013 (ohne HES) n=726 Eingriffe	p-Wert
FFP [%] FFP [ml]	13,9 (n=111) 1.500 (750-2.250)	16,5 (n=120) 1.500 (750-2.000)	0,149
EK [%] EK [ml]	18,5 (n=148) 600 (300-900)	17,6 (n=128) 600 (300-900)	0,660
TK [%] TK [ml]	4,1 (n=33) 600 (300-600)	5,4 (n=39) 600 (300-600)	0,251

Tabelle 41 Blutersatz (prozentuale Verabreichung, Median (25.-75. Perzentile) bei Verabreichung)

Bei den Blutersatzprodukten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

4.4.6 Hämodynamik

	2012 (mit HES) n=799 Eingriffe	2013 (ohne HES) n=723 Eingriffe	p-Wert
MAP [mmHg]	82 (76-88)	82 (76-89)	0,560
Hf [Schläge/min]	67 (58-80)	68 (58-81)	0,347

Tabelle 42 Hämodynamik (Median (25.-75. Perzentile))

Die berechneten Werte für den mittleren arteriellen Druck und die Herzfrequenz waren in beiden Zeiträumen annähernd übereinstimmend, es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

4.4.7 Katecholaminbedarf

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
MaxNorepi [mg/h]	n=718 Eingriffe 0,400 (0,300-0,800)	n=660 Eingriffe 0,500 (0,300-0,900)	<0,001
Σ Norepi [mg]	n=718 Eingriffe 0,660 (0,298-1,572)	n=660 Eingriffe 0,937 (0,376-2,176)	<0,001
Σ Norepi[mg]/DauerNor.[min]	n=713 Eingriffe 0,0041 (0,0027-0,0069)	n=656 Eingriffe 0,0052 (0,0031-0,0089)	<0,001

Tabelle 43 Katecholaminbedarf (Median (25.-75. Perzentile))

Im Hinblick auf den Katecholaminbedarf ergaben sich beim Gruppenvergleich signifikante Unterschiede. Der höchste eingestellte Wert von Norepinephrin am Perfusor, die Summe des Norepinephrinbedarfs über den gesamten Eingriff und der durchschnittliche Norepinephrinbedarf pro Minute waren 2013, als kein HES zur Verfügung stand, signifikant höher als 2012. 2013 bestand somit ein vermehrter Katecholaminbedarf.

4.4.8 Mortalität

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Mortalität [%]	n=652 Patienten 4,4 (n=29)	n=542 Patienten 4,8 (n=26)	0,775

Tabelle 44 Mortalität in Prozent

2012 verstarben 29 von 652 Patienten, 2013 26 von 542 Patienten. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

4.4.9 Nierenversagen

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Nierenversagen [%]	n=651 Patienten 6,3 (n=41)	n=547 Patienten 6,8 (n=37)	0,745

Tabelle 45 Nierenversagen in Prozent

2012 kam es zu 41 Fällen von Nierenversagen, 2013 zu 37 Fällen von Nierenversagen. 2012 wurde in 15 Fällen HES verabreicht. 2013 wurde in 16 Fällen HA verabreicht. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war nicht signifikant.

4.5 Gruppe 5: Neurochirurgische Eingriffe (NCH)

Gruppe 5 umfasste intrakranielle neurochirurgische Eingriffe. Bei rund 60% der Eingriffe handelte es sich um Schädelöffnungen über die Kalotte. Jeweils ca. 10% waren Kraniotomien, Exzisionen und Destruktionen von erkranktem intrakraniellm Gewebe und Operationen an Schädel, Gehirn und Hirnhäuten.

Gruppe 5 enthielt insgesamt 419 Eingriffe:

- 2012: 207 Eingriffe an 183 Patienten
- 2013: 212 Eingriffe an 185 Patienten

Haupteingriff, n (%)	2012 (mit HES) n=207 Eingriffe	2013 (ohne HES) n=212 Eingriffe
Resektion transsphenoïdal	1 (0,5)	4 (1,9)
Inzision (Trepanation) und Exzision an Schädel, Gehirn und Hirnhäuten	13 (6,3)	7 (3,3)
Schädelöffnung über die Kalotte	116 (56,0)	128 (60,4)
Kraniotomie	24 (11,6)	22 (10,4)
Bohrlochtrepanation	3 (1,4)	3 (1,4)
Exzision und Destruktion von erkranktem intrakraniellm Gewebe	21 (10,1)	24 (11,3)
Resektion und Destruktion an intrakraniellen Anteilen von Hirnnerven und Ganglien	2 (1,0)	1 (0,5)
Operation an Schädel, Gehirn und Hirnhäuten	26 (12,6)	18 (8,5)
Inzision, Exzision, Destruktion und Verschluss von intrakraniellen Blutgefäßen	1 (0,5)	5 (2,4)

Tabelle 46 Neurochirurgische Eingriffe

4.5.1 Demografische Daten

	2012 (mit HES) n=183 Patienten	2013 (ohne HES) n=185 Patienten	p-Wert
Alter [Jahre]	52 (41-66)	56 (44-66)	0,232
Größe [m]	1,70 (1,64-1,80)	1,70 (1,65-1,78)	0,455
Gewicht [kg]	75,0 (65,0-85,0)	75,0 (63,8-85,3)	0,803
BMI [kg/m ²]	25,7 (22,8-28,0)	25,1 (22,2-27,8)	0,354
Geschlecht w/m [%]	52/48	52/48	0,997

Tabelle 47 Demografische Daten (Median (25.-75. Perzentile); Prozent)

Hinsichtlich der Parameter Alter, Größe, Gewicht, BMI und Geschlechterverteilung bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die berechneten Werte waren annähernd übereinstimmend.

4.5.2 Perioperative Daten

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Verweildauer [Tage]	n=183 Patienten 12 (9-17)	n=185 Patienten 10 (8-15)	0,120
SN-Zeit [min]	n=206 Eingriffe 177 (104-255)	n=211 Eingriffe 205 (123-275)	0,026
AWR-Zeit [min]	n=39 Eingriffe 140 (99-159)	n=40 Eingriffe 135 (113-155)	0,926
Intensivstation [%]	n=183 Patienten 87 (n=160)	n=185 Patienten 82 (n=151)	0,124

Tabelle 48 Perioperative Daten (Median (25.-75. Perzentile); Prozent)

Die Verweildauer zeigte beim Gruppenvergleich keinen signifikanten Unterschied, ebenso wie die AWR-Zeit. Die SN-Zeit war 2012 mit einem Median von 177 Minuten signifikant kürzer als 2013 mit einem Median von 205 Minuten. In beiden Zeiträumen wurde ein Großteil der Patienten nach den neurochirurgischen Eingriffen auf eine Intensivstation verlegt (87% in 2012 vs. 82% in 2013).

4.5.3 Blutverlust

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Blutverlust [ml]	n=207 Eingriffe 200 (100-438)	n=212 Eingriffe 200 (100-300)	0,176

Tabelle 49 Blutverlust (Median (25.-75. Perzentile))

Beim Vergleich der beiden Zeiträume hinsichtlich des Blutverlustes zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

4.5.4 Volumenersatz

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Kristalloide [ml]	n=207 Eingriffe 2.500 (1.625-3.500)	n=212 Eingriffe 3.000 (2.000-4.000)	0,0002

Tabelle 50 Volumenersatz Kristalloide (Median (25.-75. Perzentile))

2013, als kein HES zur Verfügung stand, wurde signifikant mehr kristalloide Lösung verabreicht als 2012.

Kolloide	2012 (mit HES) n=207 Eingriffe	2013 (ohne HES) n=212 Eingriffe
HES [%] HES [ml]	32,9 (n=68) 500 (500-500)	- (n=0)
HA [%] HA [ml]	- (n=0)	6,1 (n=13) 250 (200-500)

Tabelle 51 Volumenersatz Kolloide (prozentuale Verabreichung; Median (25.-75. Perzentile) bei Verabreichung)

2012 wurde bei $\frac{1}{3}$ der Eingriffe (32,9%) HES verabreicht. 2013 wurde bei 6,1% der Eingriffe Humanalbumin verabreicht. Mengenmäßig wurde 2012 mehr HES verabreicht als Humanalbumin in 2013.

4.5.5 Blutersatz

	2012 (mit HES) n=207 Eingriffe	2013 (ohne HES) n=212 Eingriffe	p-Wert
FFP [%] FFP [ml]	6,3 (n=13) 1.500 (750-1.813)	2,8 (n=6) 750 (750-1.500)	0,090
EK [%] EK [ml]	7,7 (n=16) 900 (600-1.500)	6,1 (n=13) 300 (300-675)	0,520
TK [%] TK ml]	2,4 (n=5) 300 (300-600)	1,9 (n=4) 600 (450-750)	0,749

Tabelle 52 Blutersatz (prozentuale Verabreichung; Median (25.-75. Perzentile) bei Verabreichung)

2013, als kein HES zur Verfügung stand, wurde bei den Eingriffen tendenziell weniger Fresh Frozen Plasma verabreicht als 2012. Bei der Verabreichung von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten zeigten sich beim Gruppenvergleich zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Zeiträumen, dennoch konnte festgestellt werden, dass 2013 insgesamt weniger Blutersatzprodukte verabreicht wurden.

4.5.6 Hämodynamik

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
MAP [mmHg]	n=204 Eingriffe 80 (76-85)	n=211 Eingriffe 80 (75-84)	0,557
Hf [Schläge/min]	n=205 Eingriffe 57 (52-65)	n=211 Eingriffe 56 (50-64)	0,403

Tabelle 53 Hämodynamik (Median (25.-75. Perzentile))

Der mittlere arterielle Druck und die Herzfrequenz waren in beiden Zeiträumen gleichartig und zeigten keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der beiden Behandlungsgruppen.

4.5.7 Katecholaminbedarf

	2012 (mit HES) n=196 Eingriffe	2013 (ohne HES) n=205 Eingriffe	p-Wert
MaxNorepi [mg/h]	0,300 (0,200-0,500)	0,300 (0,200-0,400)	0,455
\sum Norepi [mg]	0,830 (0,302-1,473)	0,745 (0,360-1,541)	0,928
\sum Norepi[mg]/DauerNor.[min]	0,0029 (0,0017-0,0057)	0,0027 (0,0016-0,0048)	0,358

Tabelle 54 Katecholaminbedarf (Median (25.-75. Perzentile))

Der Katecholaminbedarf war in beiden Zeiträumen annähernd gleich. Beim Gruppenvergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

4.5.8 Mortalität

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Mortalität [%]	n=183 Patienten 5,5 (n=10)	n=185 Patienten 2,7 (n=5)	0,181

Tabelle 55 Mortalität in Prozent

2012 verstarben 10 von insgesamt 183 Patienten, 2013 5 von 185 Patienten. Beim Gruppenvergleich ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Zeiträumen.

4.5.9 Nierenversagen

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Nierenversagen [%]	n=183 Patienten 3,3 (n=6)	n=184 Patienten - (n=0)	0,015

Tabelle 56 Nierenversagen in Prozent

In 2012 kam es zu 6 Fällen von Nierenversagen, 2013 trat kein Fall von Nierenversagen auf. 5 der 6 Patienten in 2012 erhielten HES. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied mit einem häufigeren Auftreten von postoperativem Nierenversagen in 2012 als HES verabreicht wurde.

4.6 Gemeinsame Auswertung aller 5 Untergruppen

4.6.1 Gruppenübergreifende Mortalität

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Mortalität [%]	n=1349 Patienten 3,7 (n=50)	n=1206 Patienten 3,8 (n=46)	0,886

Tabelle 57 Gruppenübergreifende Mortalität in Prozent

Bei der gemeinsamen Auswertung aller 5 Gruppen zeigten sich bei den Mortalitätsraten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Zeiträumen.

4.6.2 Gruppenübergreifendes Nierenversagen

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Nierenversagen [%]	n=1349 Patienten 5,0 (n=68)	n=1211 Patienten 5,1 (n=62)	0,928

Tabelle 58 Gruppenübergreifendes Nierenversagen in Prozent

Auch im Hinblick auf das Auftreten eines akuten postoperativen Nierenversagens konnte bei der gemeinsamen Auswertung aller 5 Gruppen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Zeiträumen festgestellt werden. Der prozentuale Anteil der Patienten, die ein Nierenversagen entwickelten, war in beiden Zeiträumen annähernd identisch.

4.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Beim Vergleich der beiden Zeiträume innerhalb der 5 verschiedenen Gruppen konnten folgende relevante Ergebnisse herausgearbeitet werden:

Demografische Daten

In 3 der Behandlungsgruppen (TSK, TKT, LPT) fanden sich Unterschiede beim Körpergewicht, BMI und der Größe zwischen den beiden Zeiträumen. Diese waren zwar statistisch signifikant, aber klinisch vermutlich ohne relevante Bedeutung. Eine Beeinflussung der Studienergebnisse ist nicht anzunehmen. Insgesamt ergaben sich durch das Auswählen der Untergruppen in Hinblick auf die Art der Eingriffe und die Patienteneigenschaften

vergleichbare Kollektive. Abbildung 1 zeigt die Anzahl der Eingriffe und Patienten in den jeweiligen Untergruppen.

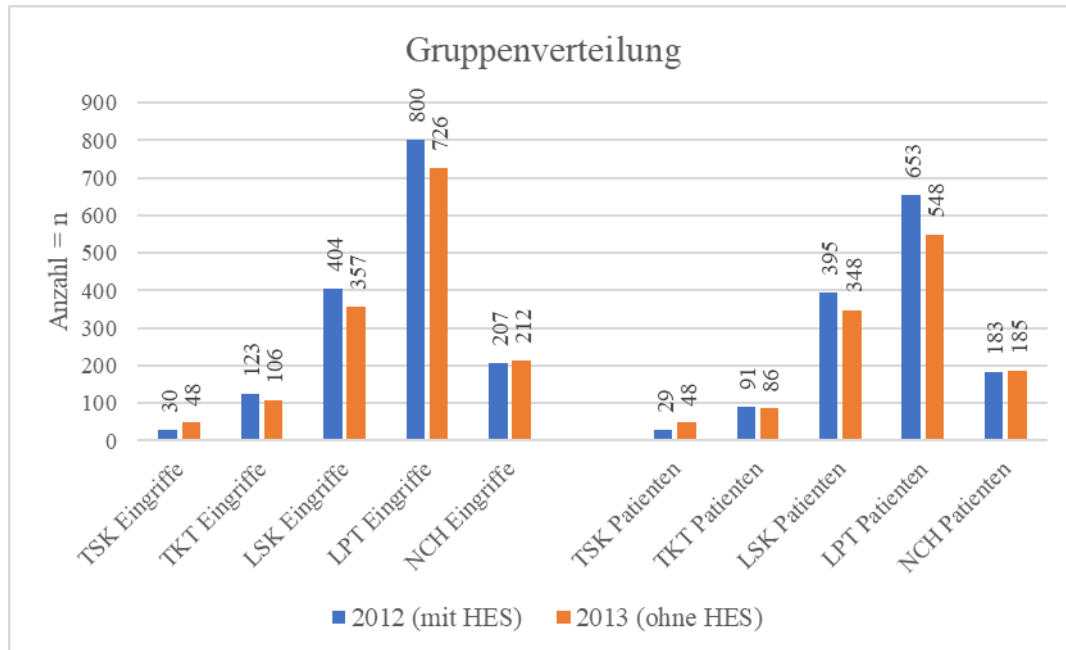


Abbildung 1 Gruppenverteilung (Anzahl n)

Perioperative Daten

Die Verweildauer, SN-Zeit und AWR-Zeit zeigten in den verschiedenen Untergruppen keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Zeiträumen. Eine Ausnahme bildete die AWR-Zeit in der Gruppe der abdominalen Eingriffe mittels Laparotomie, die 2013 signifikant kürzer war als in 2012 und die SN-Zeit in der Gruppe der neurochirurgischen Eingriffe, welche 2012 signifikant kürzer war als in 2013. Bei der Verlegung auf eine Intensivstation konnten bei den Gruppenvergleichen keine Unterschiede zwischen den beiden Zeiträumen festgestellt werden. Bei den Eingriffen mittels Thorakotomie und bei den neurochirurgischen Eingriffen wurden in beiden Zeiträumen über 80% der Patienten auf eine Intensivstation verlegt.

Blutverlust

In der Gruppe der abdominalen Eingriffe mittels Laparotomie zeigte sich 2013, als kein HES verabreicht wurde, ein signifikant verringerter Blutverlust mit einem Median von 250ml (IQR: 100ml-600ml) im Vergleich zu 2012 mit einem Median von 300ml (IQR: 100ml-650ml) ($p=0,011$). In den restlichen Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Zeiträumen.

Volumenersatz Kristalloide

In der Gruppe der Eingriffe mittels Thorakotomie wurde 2013 tendenziell mehr kristalloide Lösung verabreicht als 2012. In der Gruppe der abdominalen laparoskopischen Eingriffe, der abdominalen Eingriffe mittels Laparotomie und der neurochirurgischen Eingriffe wurde 2013 signifikant mehr kristalloide Lösung verabreicht als 2012. Nur in der Gruppe der thorakoskopischen Eingriffe konnte kein relevanter Unterschied bei der Verabreichung kristalloider Lösung festgestellt werden.

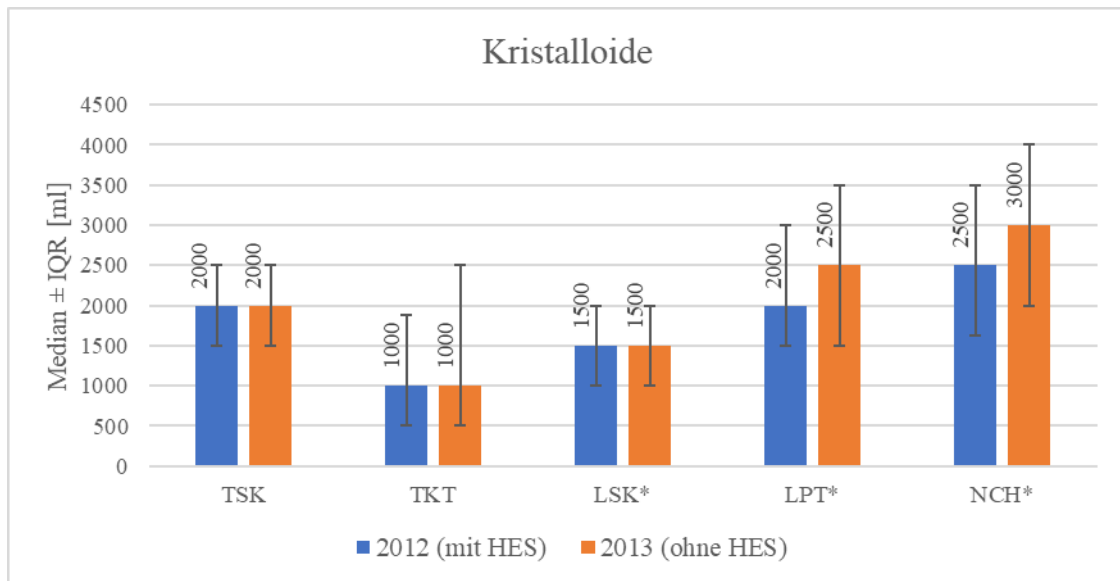


Abbildung 2 Kristalloide (Median \pm IQR); *: $p < 0,05$

Volumenersatz Kolloide

Abbildung 3 zeigt die prozentuale Verteilung der Kolloid-Verabreichung (pro insgesamt Anzahl an Eingriffen) in den einzelnen Studiengruppen und den beiden Zeiträumen.

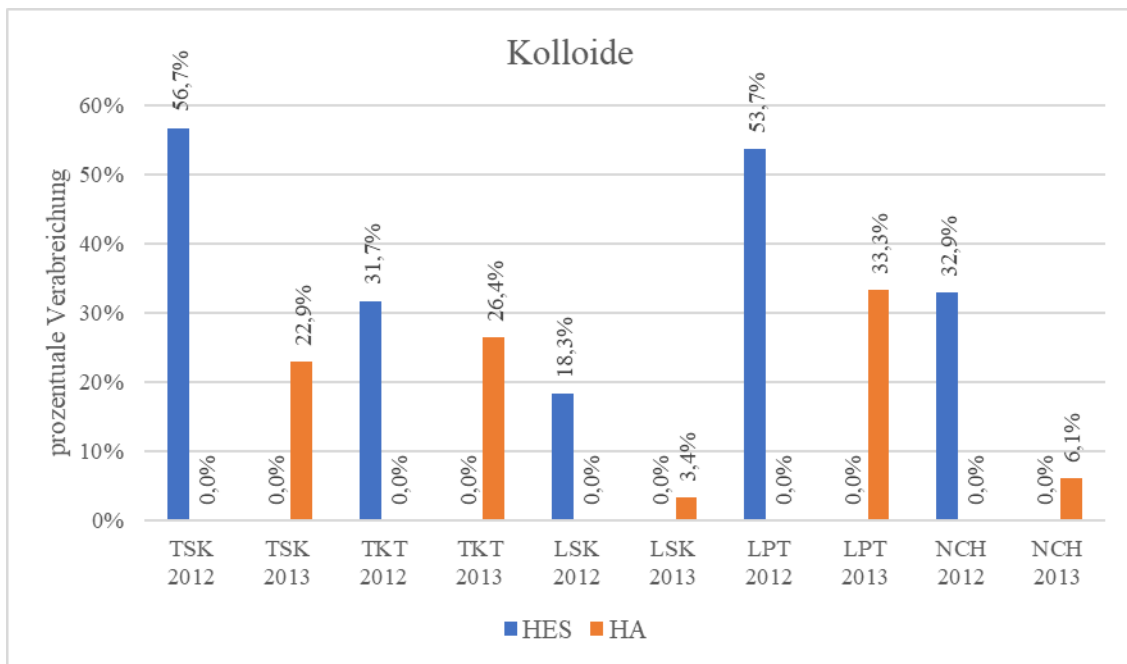


Abbildung 3 Kolloide (prozentuale Verabreichung)

Blutersatz

Bei den thorakoskopischen Eingriffen zeigte sich 2013 tendenziell eine geringere Verabreichung von Blutersatzprodukten. Bei den neurochirurgischen Eingriffen zeigte sich 2013 eine tendenziell verringerte Verabreichung von FFP. In den restlichen Gruppen ergaben sich keine relevanten Unterschiede. Zusammenfassend konnte dennoch festgestellt werden, dass 2013 prozentual weniger Blutersatzprodukte verabreicht wurden als 2012.

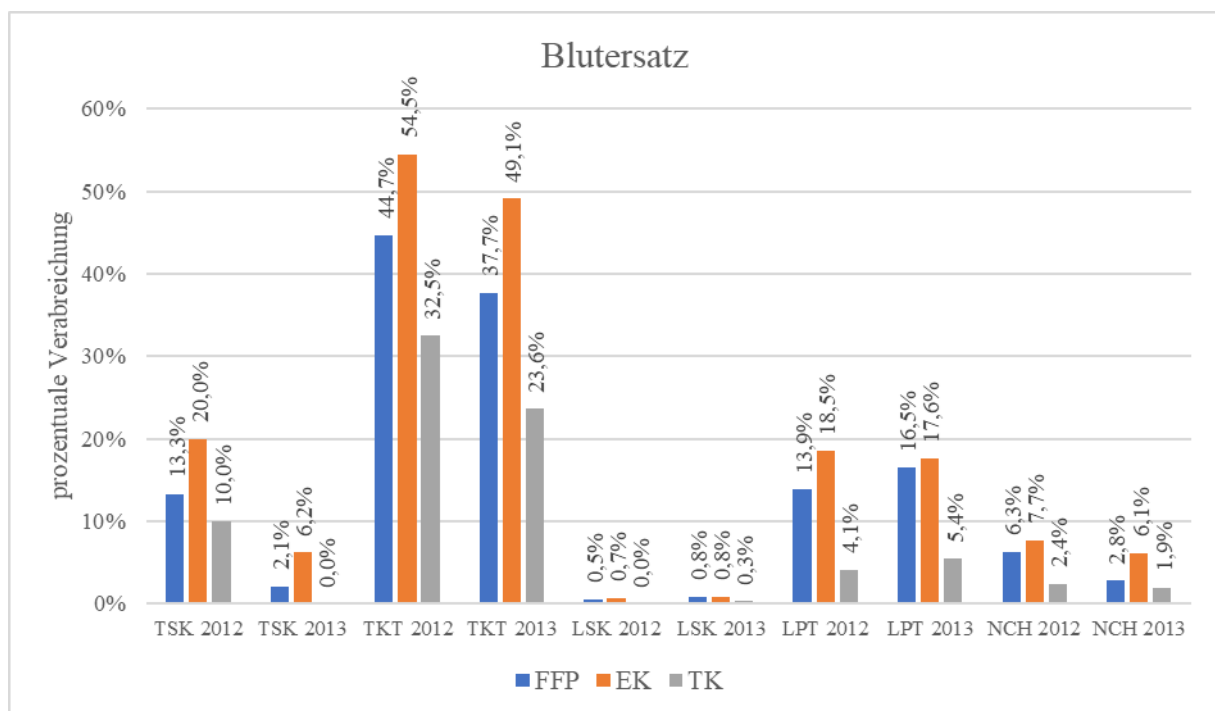


Abbildung 4 Blutersatz (prozentuale Verabreichung)

Hämodynamik

Im Hinblick auf den mittleren arteriellen Druck und die Herzfrequenz konnten in keiner Gruppe beim Vergleich der beiden Zeiträume relevante Unterschiede festgestellt werden.

Katecholaminbedarf

In der Gruppe der abdominalen laparoskopischen Eingriffe war der höchste eingestellte Wert von Norepinephrin am Perfusor 2013 signifikant höher als 2012. Bei den abdominalen Eingriffen mittels Laparotomie zeigte sich beim Katecholaminbedarf ein signifikant vermehrter Bedarf in 2013 als kein HES zur Verfügung stand.

Mortalität

Bei der Mortalität zeigte sich weder in einer der 5 Untergruppen noch bei der gemeinsamen Auswertung aller 5 Gruppen ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der beiden Zeiträume. Die Mortalitätsraten waren 0% (2012) vs. 4,2% (2013) für die thorakoskopischen Eingriffe, 11% (2012) vs. 14,1% (2013) für die Thorakotomien, 0,25% (2012) vs. 0,29% (2013) für die laparoskopischen Eingriffe, 4,4% (2012) vs. 4,8% (2013) für die Laparotomien und 5,5% (2012) vs. 2,7% (2013) für die neurochirurgischen Eingriffe. In den Gruppen mit den Eingriffen mittels Thorakotomie zeigten sich die höchsten Mortalitätsraten.

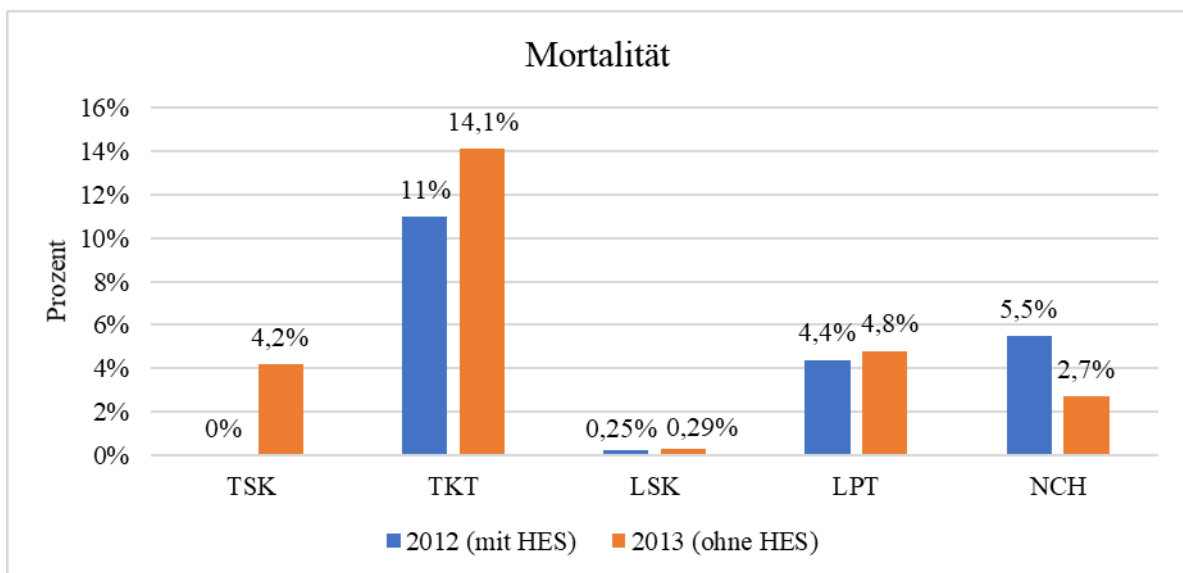


Abbildung 5 Mortalität in Prozent

Nierenversagen

In der Gruppe der thorakoskopischen Eingriffe kam es 2012 zu keinem Fall von postoperativem Nierenversagen. 2013 wurde 1 Fall von postoperativem Nierenversagen dokumentiert. Diesem Patienten wurde während der Operation kein HA verabreicht. In der Gruppe der Eingriffe mittels Thorakotomie wurden 2012 20 Fälle von Nierenversagen nach

der Operation dokumentiert. In 6 Fällen wurde HES verabreicht. 2013 kam es zu 21 Fällen von postoperativem Nierenversagen, wobei in 6 Fällen HA verabreicht worden war. In der Gruppe der laparoskopischen Eingriffe wurde 2012 1 Fall von Nierenversagen nach der Operation dokumentiert. Diesem Patienten wurde während der Operation kein HES verabreicht. 2013 wurden 3 Fälle von postoperativem Nierenversagen berichtet, wobei in einem Fall HA verabreicht worden war. In der Gruppe der Eingriffe mittels Laparotomie wurden 2012 41 Fälle von Nierenversagen nach der Operation dokumentiert. Davon wurde in 15 Fällen HES verabreicht. 2013 kam es zu 37 Fällen von postoperativem Nierenversagen, wobei in 16 Fällen HA verabreicht worden war. In den Gruppen der thorakoskopischen Eingriffe, der Eingriffe mittels Thorakotomie, der laparoskopischen Eingriffe und der Eingriffe mittels Laparotomie konnten im Hinblick auf das Auftreten eines akuten postoperativen Nierenversagens keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der beiden Zeiträume festgestellt werden. In der Untergruppe der neurochirurgischen Eingriffe kam es 2012 zu signifikant mehr Fällen an akutem postoperativen Nierenversagen (3,3% (n=6) vs. 0% (n=0); p=0,015). 5 der 6 Patienten in 2012 erhielten HES. Bei der gemeinsamen Auswertung aller 5 Untergruppen konnte wiederum kein Unterschied zwischen den beiden Zeiträumen festgestellt werden. Insgesamt war die Inzidenz für ein akutes postoperatives Nierenversagen bei den Eingriffen mittels Thorakotomie am höchsten (2012: 22% vs. 2013: 24,4%).

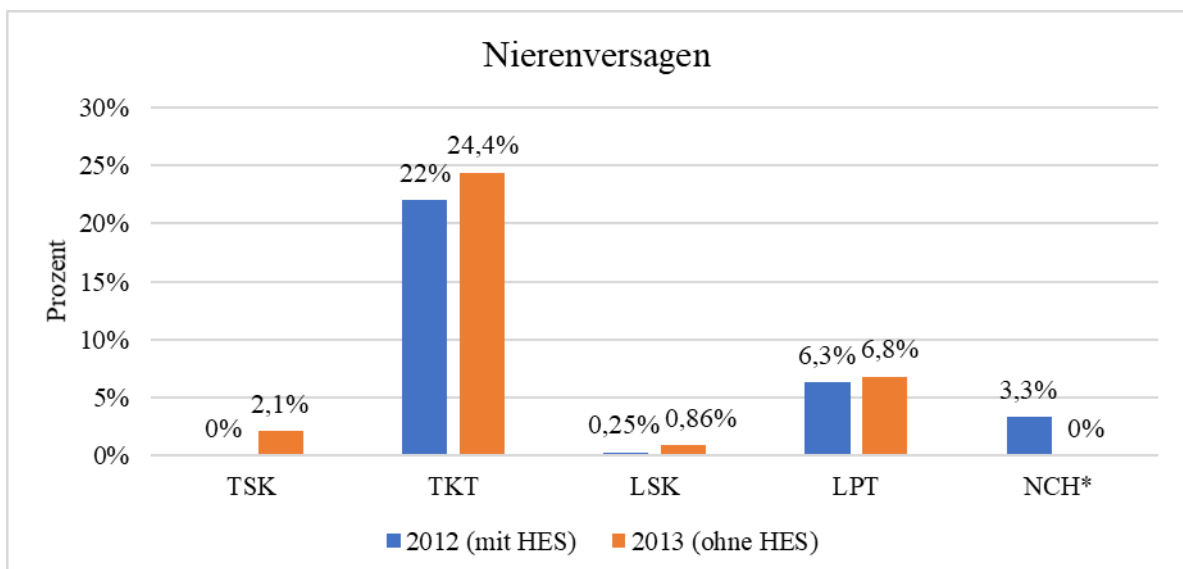


Abbildung 6 Nierenversagen in Prozent; *: p=0,015

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen durch die Verabreichung von Hydroxyethylstärke (HES 130/0,4) als Infusionslösung bei Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterzogen, untersucht. Dazu wurden jeweils für zwei Zeiträume (August-Oktober 2012 und August-Oktober 2013) nach Art des chirurgischen Vorgehens (Thorakoskopie, Thorakotomie, Laparoskopie, Laparotomie, Neurochirurgie) Gruppen gebildet und die entsprechenden Gruppen beider Zeiträume 2012 (mit HES) vs. 2013 (ohne HES) untereinander verglichen. Hintergrund dieses Vorgehens war die Tatsache, dass an der Klinik für Anaesthesiologie am Klinikum der LMU-München vom 15. Juni 2013 bis zum 1. März 2014 kein HES eingesetzt wurde.

Die meisten perioperativen Daten und alle hämodynamischen Parameter wiesen beim Vergleich der verschiedenen Gruppen keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Zeiträumen auf. In der Gruppe der thorakoskopischen Eingriffe konnte 2012 eine etwas erhöhte Transfusionsrate festgestellt werden. In der Gruppe der abdominalen Eingriffe mittels Laparotomie zeigte sich 2013, als kein HES zur Verfügung stand, ein vermehrter Katecholaminbedarf, während der Blutverlust 2012, als HES verabreicht wurde, höher war. Insgesamt wurde in allen Gruppen (außer TSK) 2013 vermehrt kristalloide Lösung verabreicht. Bei der Mortalität konnte in keiner der 5 Gruppen ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Zeiträumen aufgezeigt werden. Im Hinblick auf die Nierenfunktion kam es bei den neurochirurgischen Eingriffen 2012 zu signifikant mehr Fällen an akutem postoperativen Nierenversagen. In den restlichen 4 Gruppen konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Zeiträumen festgestellt werden.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Nierenversagen

Um die Auswirkungen einer Verabreichung von HES 130/0,4 auf die Nierenfunktion zu untersuchen, wurde das Auftreten eines akuten postoperativen Nierenversagens bewertet, indem die erstmalige Diagnose eines Nierenversagens und der erstmalige Bedarf einer Nierenersatztherapie (RRT) herangezogen wurden. In 4 der 5 Gruppen (TSK, TKT, LSK, LPT) und bei der gemeinsamen Auswertung aller 5 Gruppen zeigten sich zwischen den beiden Zeiträumen keine signifikanten Unterschiede.

Zu denselben Ergebnissen kamen auch verschiedene Metaanalysen von Studien an chirurgischen Patienten.^{46,47,49} In diesen Metaanalysen wurde die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie^{46,47,49}, Veränderungen der Kreatinin Konzentration^{46,49} und die Inzidenz eines akuten Nierenversagens⁴⁷ evaluiert. Es konnten keine Hinweise dafür gefunden werden, dass eine Verabreichung von HES 130/0,4⁴⁶, verschiedenen HES-Lösungen⁴⁷ oder Tetrastarch (HES-Lösungen mit einem Substitutionsgrad von 0,4)⁴⁹ negative Effekte auf die Nierenfunktion ausübte bzw. eine Nierenfunktionsstörung bewirkte. Einige der Studien an chirurgischen Patienten aus den erwähnten Metaanalysen wurden inzwischen allerdings aufgrund ihrer kurzen Beobachtungszeiträume, geringen Patientenzahl, ungeeigneten Kontrollflüssigkeiten (Gelatine, anderen HES-Lösungen) und der insuffizienten Power kritisiert und die Ergebnisse sowohl der Studien, als auch der Metaanalysen in Frage gestellt.⁹⁵⁻⁹⁷ Betrachtet man nur die einzelnen Studien, welche die Beeinflussung der Nierenfunktion bei chirurgischen Patienten durch die Verabreichung von Voluven® (6% HES 130/0,4) im Vergleich zu Kristalloiden⁹⁸⁻¹⁰⁸ oder Albumin^{99,107,109,110} untersuchten, konnten in diesen Studien keine Hinweise auf eine Schädigung der Niere durch HES aufgezeigt werden. In den letzten Jahren wurden weitere randomisierte kontrollierte Studien veröffentlicht, die hinsichtlich der Beeinflussung der Nierenfunktion zu denselben Ergebnissen kamen.¹¹¹⁻¹¹³ In der Studie von Feldheiser et al.¹¹⁴ konnte herausgearbeitet werden, dass die intraoperative Verwendung von balancierter HES-Lösung nach einem zielgerichteten hämodynamischen Algorithmus um das Schlagvolumen zu optimieren im Vergleich zu balancierter Kristalloide zu keiner Nierenschädigung führte.

Die aus diesen Studien gewonnenen Erkenntnisse und die vorliegende Arbeit bestätigen und bekräftigen den Einwand, Ergebnisse von Studien an Intensivpatienten nicht vorbehaltlos zu generalisieren und auf chirurgische Patienten zu übertragen. In drei großen randomisierten kontrollierten Studien¹⁷⁻¹⁹ und in zahlreichen Metaanalysen^{32,33,36,40} war die Verwendung von HES bei septischen Patienten auf der Intensivstation mit einem erhöhten Bedarf an Nierenersatztherapie und einer erhöhten Mortalität assoziiert worden. Die Patienten in diesen Studien waren kritisch krank, multimorbide, erhielten HES über einen verlängerten Zeitraum in hohen Dosierungen und wiesen teilweise bereits zu Beginn der Studien eine Nierenfunktionsstörung auf. Zudem wurden im Nachhinein zahlreiche methodologische Mängel und Limitationen der Studien aufgezeigt. Septische Patienten sind prädisponiert ein akutes Nierenversagen zu entwickeln.¹¹⁵ Es ist möglich, dass Nebenwirkungen von HES bei septischen Patienten stärker ausgeprägt sind als bei nicht septischen Patienten, und dass es bei ansonsten gesunden chirurgischen Patienten zu keinen derartigen Nebenwirkungen kommt. In

diesem Zusammenhang erwähnenswert ist, dass im systematischen Review von Mutter et al.³² in der Subgruppenanalyse der nicht septischen Patienten, im Gegensatz zu den Ergebnissen bei allen Patienten, durch die Verabreichung von HES im Vergleich zu anderen Flüssigkeiten ein signifikant verringertes Risiko für eine Nierenschädigung bei Auswertung der RIFLE-Kriterien gezeigt werden konnte. Dies wurde jedoch wiederum auf die geringe Fallzahl und Power der Studien an nicht-septischen Patienten zurückgeführt. In der Beobachtungsstudie von Sakr et al.⁸² an 3.147 kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation konnte keine Assoziation zwischen HES-Verabreichung und dem Bedarf an Nierenersatztherapie festgestellt werden. Die verabreichten Dosen von HES waren allerdings gering. Auch in der Studie von Muller et al.¹¹⁶ an Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock konnte die Verabreichung von HES 130/0,4 innerhalb der ersten 24 Stunden der Volumentherapie nicht mit einem erhöhten Risiko für eine Nierenfunktionsstörung oder dem Bedarf an Nierenersatztherapie in Zusammenhang gebracht werden. In der Metaanalyse von He et al.¹¹⁷ wurden Studien an nicht-septischen Intensivpatienten ausgewertet und es konnte kein häufigerer Einsatz einer Nierenersatztherapie festgestellt werden. Die Fallzahlen und die Qualität der einzelnen Studien waren jedoch gering und die Autoren betonten, dass es notwendig sei, die Ergebnisse durch qualitativ hochwertige Daten zu verifizieren.

Hier schließt sich der Kreis und zusammenfassend kann festgehalten werden, dass, trotz der Hinweise zahlreicher Studien auf eine fehlende nierenschädliche Wirkung von HES 130/0,4 im perioperativen Setting Unsicherheiten bestehen bleiben, da die meisten Studien, die zu diesen Ergebnissen beigetragen haben, nur eine geringe Fallzahl aufwiesen und es daher möglich ist, dass sie zu wenig Power hatten, um einen tatsächlich bestehenden Unterschied im Risiko für seltene unerwünschte Ereignisse wie Nierenversagen und Mortalität auch erkennen und nachweisen zu können.

Pathophysiologisch bedeutsam ist die Tatsache, dass Patienten mit Hypovolämie ein sehr hohes Risiko haben ein akutes Nierenversagen zu entwickeln.⁸⁷ Ein Patient, der einen großen Blutverlust erleidet, benötigt viel Volumen um diesen Verlust auszugleichen. Verwendet man keine Kolloide, dann sind aufgrund des geringeren Volumeneffektes sehr große Mengen an Kristalloiden notwendig und es kommt zu einer positiven Flüssigkeitsbilanz mit den dadurch bedingten Nebenwirkungen. Wird der Verlust hingegen nicht adäquat ausgeglichen, kommt es zur Hypovolämie mit Hypotension und konsekutiver Vasopressorgabe, was wiederum die Nierenfunktion gefährden kann.¹¹⁸ Wichtig ist außerdem zu berücksichtigen, dass eine beeinträchtigte Nierenfunktion für sich alleine einen unabhängigen Risikofaktor für ein akutes Nierenversagen darstellt.¹¹⁹ Letztendlich können auch chloridreiche Lösungen, die als

Trägerlösungen verwendet werden, zu einem erhöhten Risiko für ein akutes Nierenversagen führen.¹²⁰

In der vorliegenden Analyse waren die Fallzahlen nach Bildung der Untergruppen teilweise gering und dadurch ist die Aussagekraft der Ergebnisse begrenzt. Hinzu kommt, dass in der NCH-Gruppe in 2012 ein signifikant erhöhtes Auftreten eines akuten Nierenversagens festgestellt werden konnte und 83% dieser Patienten (n=5) HES als Volumenersatzlösung erhalten hatten. Insgesamt handelt es sich um 6 von 183 Patienten, die ein Nierenversagen entwickelten. Opperer et al.¹²¹ zeigten in ihrer Studie, dass die Verabreichung von 6% HES oder Albumin, im Vergleich zu keiner Verabreichung dieser Kolloide, mit einem erhöhten Risiko für ein akutes Nierenversagen assoziiert war. Sie untersuchten über 1 Million Patienten, die sich einem elektiven Knie- oder totalen Hüftgelenkersatz unterzogen. In der Studie wurde allerdings Hespan; 6% Hetastarch mit einem mittleren molekularen Gewicht von 600kDa und einer Substitution von 0,7 verwendet. Dass hochmolekulare HES-Lösungen negative Effekte auf die Nierenfunktion ausüben, konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden und diese Lösungen sollten daher auch nicht mehr verabreicht werden.^{6,122}

Bei der Beurteilung der Effekte von HES-Lösungen auf die Nierenfunktion muss explizit beachtet werden, dass HES-Lösungen eine heterogene Gruppe von Infusionslösungen mit unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften (mittleres Molekulargewicht, Substitutionsgrad, C2/C6 Verhältnis, Konzentration, Trägerlösung und Herkunft) darstellen und dadurch unterschiedliche Auswirkungen auf die Nierenfunktion bedingen können. Jede Lösung sollte möglichst differenziert betrachtet werden, wobei zusätzlich der klinische Zustand der untersuchten Patienten und das klinische Setting berücksichtigt werden müssen. Bei kritisch kranken Patienten können zahlreiche Bedingungen wie Hypovolämie, Hypoxie, Minderperfusion, Inflammationsprozesse oder auch Medikamente zu einer Verschlechterung einer bestehenden Nierenfunktionsstörung bis hin zu einem akuten Nierenversagen führen. Die Beurteilung der Rolle von Infusionslösungen in diesem Kontext ist schwierig.¹²³

Die Kontroverse um die Beeinflussung der Nierenfunktion durch HES 130/0,4 bleibt weiterhin ungeklärt. Aufgrund der teilweise gegensätzlichen Ergebnisse in den Studien kann angenommen werden, dass moderne HES-Lösungen der 3. Generation nicht gänzlich einflusslos im Hinblick auf die Nierenfunktion sind. Das Ausmaß der Beeinflussung und die zugrundeliegenden Mechanismen bleiben noch ungewiss. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion durch die Verabreichung von HES 130/0,4 im perioperativen Setting kann ein Hinweis darauf sein, dass HES zwar nicht die alleinige Ursache für das Auftreten eines akuten

Nierenversagens ist, falls jedoch bestimmte Umstände bestehen und die Nierenfunktion des Patienten, dem HES 130/0,4 verabreicht wird, schon vor der Verabreichung beeinträchtigt ist, oder sich dieser Patient einem operativen Eingriff mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines Nierenversagens unterzieht, dann die Gefahr besteht, dass es durch die Verabreichung von HES zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen kommt. HES 130/0,4 könnte ein beitragender Faktor bei der Entwicklung eines akuten postoperativen Nierenversagens sein.^{117,119}

5.2.2 Mortalität

Bei der Mortalität zeigte sich weder in einer der 5 Gruppen (TSK, TKT, LSK, LPT, NCH) noch bei der gemeinsamen Auswertung aller 5 Gruppen ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Zeiträumen. Diese Ergebnisse stimmen mit den Resultaten der Metaanalyse von Gillies et al.⁴⁷, die den perioperativen Einsatz von HES untersuchte, überein. Im Review-Artikel von Van der Linden et al.⁴⁹ wurde bei den Patienten aus der Vergleichsgruppe sogar eine signifikant höhere Mortalität festgestellt, als bei den Patienten, die HES erhalten hatten. Wieder müssen bei der Beurteilung der Ergebnisse die Limitationen der eingeschlossenen Studien dieser Metaanalysen mitberücksichtigt werden. In der Studie von Feldheister et al.¹¹⁴ verstarben innerhalb von 3 Monaten mehr Patienten in der HES-Gruppe als in der Kristalloid-Gruppe (5 vs. 0, $p=0,051$). Vor Enthüllung der Verblindung war allerdings ein Zusammenhang der Fälle mit dem Studienprotokoll verneint worden und zwei Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen. In Metaanalysen an ICU Patienten^{32,33} konnte in den Subgruppenanalysen von nicht-septischen Patienten, im Unterschied zur Analyse des gesamten Patientenkollektives mit allen kritisch kranken und septischen Patienten, keine erhöhte Mortalität in den HES-Gruppen festgestellt werden. Auch in der Metaanalyse von He et al.¹¹⁷ aus 22 randomisierten kontrollierten Studien konnte bei nicht-septischen Intensivpatienten, denen 6% HES-Lösung verabreicht wurde, keine erhöhte Mortalität im Vergleich zu Patienten, denen andere Flüssigkeiten verabreicht wurden, gezeigt werden. Im systematischen Review von Gattas et al.⁹⁵ zeigte sich bei akut kranken oder perioperativen Patienten, die mit 6% HES 130/0,4 therapiert wurden, kein Unterschied beim relativen Risiko für Mortalität im Vergleich zu Patienten, denen andere Infusionsflüssigkeiten verabreicht wurden. Diese Arbeit untersuchte außerdem die Auswirkung des Widerrufs von zahlreichen Studien von Boldt et al. über die Sicherheit und Effektivität von HES 130/0,4 aufgrund von wissenschaftlichem Fehlverhalten.¹²⁴ Sowohl mit, als auch nach Ausschluss der

entsprechenden Studien von Boldt, ergaben sich im Hinblick auf die Mortalität keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass eine Verabreichung von HES 130/0,4 nicht grundsätzlich zu einer Erhöhung der Mortalität führt, sondern, dass bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis HES ein beitragender Faktor zu einer erhöhten Mortalitätsrate sein könnte. Es kann angenommen werden, dass ein perioperativer Einsatz von 6% HES 130/0,4 bei Patienten mit einer normalen Nierenfunktion vertretbar ist und zu keiner direkten Mortalitätserhöhung führt. Allerdings sind randomisierte kontrollierte klinische Studien notwendig um diese Behauptung zu verifizieren.

5.2.3 Blutverlust und Blutersatz

Um die Auswirkungen der HES-Verabreichung auf die Gerinnung zu beurteilen, wurde in unserer Studie primär der Blutverlust der Patienten herangezogen. Weiteres wurde auch die Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten, Fresh Frozen Plasma und Thrombozytenkonzentraten (Anteil der Patienten, die EKs, FFPs bzw. TKs bekommen haben) betrachtet. Bei den Eingriffen mittels Laparotomie war der Blutverlust 2012, als HES zur Verfügung stand, signifikant höher als 2013 (300ml vs. 250ml; $p=0,011$). In den restlichen Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Zeiträumen herausgearbeitet werden.

In der Literatur zeigen sich gegensätzliche Ergebnisse im Hinblick auf eine Verabreichung von HES 130/0,4 und dem beobachteten Blutverlust.

In der Studie von Kancir et al.¹¹² an Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen, konnte in der HES-Gruppe (6% HES 130/0,4) ein signifikant erhöhter Blutverlust im Vergleich zur Kristalloid-Gruppe festgestellt werden. Auch in der Studie von Rasmussen et al.¹²⁵ kam es bei chirurgischen Patienten, die HES 130/0,4 erhielten, zu einem annähernd doppelt so hohen Blutverlust im Vergleich zu Patienten, die mit Ringer-Laktat behandelt wurden. In der Studie von Hamaji et al.¹²⁶ kam es bei Patienten die sich einer Hüftoperation unterzogen durch HES 130/0,4 zu einem signifikant vermehrten Blutverlust, andererseits benötigte die HES-Gruppe weniger Bluttransfusionen. In der Metaanalyse von Rasmussen et al.¹²⁷ zeigte sich bei nicht kardiovaskulären Operationen beim Vergleich von HES 130/0,4 und Kristalloiden ein vermehrter Blutverlust mit HES.

Im Gegensatz dazu konnte bei kardiovaskulären Eingriffen¹⁰⁴, bei Patienten die sich einer Hüftoperation unterzogen¹¹¹ und bei älteren Patienten, die einen Hüftgelenkersatz

erhielten¹¹³, beim Vergleich von HES 130/0,4 und Kristalloiden kein vermehrter Blutverlust und kein erhöhter Bedarf an Bluttransfusionen festgestellt werden. In der Studie von Hung et al.¹⁰⁶ zeigte sich bei großen abdominal-chirurgischen Eingriffen trotz einer transienten Hypokoagulabilität durch HES kein erhöhter Blutverlust und keine vermehrte Transfusion von Blutprodukten. In der Metaanalyse von He et al.¹¹⁷ konnte bei nicht-septischen Intensivpatienten kein signifikanter Unterschied beim Blutverlust und der Transfusion von EKs zwischen 6% HES und anderen Flüssigkeiten festgestellt werden. Die Qualität und die Fallzahlen der eingeschlossenen Studien waren allerdings gering. Im Review Artikel von Van der Linden et al.⁴⁹ wurden insgesamt 38 Studien ausgewertet, die den Einfluss von HES 130/0,4 auf den Blutverlust bei Patienten, die sich einer Vielzahl von Operationen unterzogen, untersuchten. Im Vergleich zu anderen Kolloiden und Kristalloiden konnte durch die Verabreichung von Tetrastarch kein erhöhter Blutverlust und keine vermehrte Transfusionsrate von allogenen Blutersatzprodukten festgestellt werden.

Erwähnenswert ist außerdem, dass in einer gepoolten Analyse von Studien, die HES 130/0,4 und ältere HES-Generationen verglichen, bei der Verwendung von HES 130/0,4 ein signifikant verringerter Blutverlust und ein verminderter Bedarf an Bluttransfusionen aufgezeigt werden konnte.⁶⁷ Auch in einer Metaanalyse von kardiochirurgischen Studien war Tetrastarch mit einem signifikant verringerten Blutverlust im Vergleich zu Pentastarch assoziiert worden.⁴⁸

Bei der Auswertung unserer Daten konnte in der TSK-, TKT- und NCH-Gruppe in 2012, als HES 130/0,4 zur Verfügung stand, eine prozentual vermehrte Verabreichung von Blutersatzprodukten festgestellt werden. Die Unterschiede waren allerdings statistisch nicht signifikant.

In der Studie von Mittermayr et al.¹²⁸ benötigten mehr Patienten, denen Tetrastarch während einer orthopädischen Operation verabreicht wurde, allogene Blutprodukte und Fibrinogen, und sie erhielten auch häufiger Erythrozytenkonzentrate, als Patienten denen Ringer-Laktat verabreicht wurde. In der Studie von Feldheiser et al.¹¹⁴ hingegen konnte festgestellt werden, dass es durch die Verabreichung von 6% HES 130/0,4 im Vergleich zu Kristalloiden zu einem geringeren Bedarf an Transfusionen von FFP kam. In der Metaanalyse von He et al.¹¹⁷ konnte keine gesteigerte Transfusion von EKs festgestellt werden, ebenso wie in der Studie von Hung et al.¹⁰⁶

Die Ergebnisse in der Literatur bezüglich der Auswirkungen einer Verabreichung von HES 130/0,4 auf den Blutverlust bzw. die Transfusion von Blutersatzprodukten sind teilweise

widersprüchlich und die Mechanismen des Einflusses von HES auf die Blutgerinnung komplex und nicht abschließend erforscht. Die durchgeführten Vergleiche der beiden Zeiträume im Hinblick auf den Blutverlust und den Bedarf an Blutersatzprodukten eignen sich nicht um konkrete Aussagen zu dieser Thematik zu formulieren. Weitere Studien sind nötig, um valide Schlussfolgerungen ziehen zu können. Die Diskrepanz der Ergebnisse deutet darauf hin, dass es möglicherweise nicht nur einen HES-spezifischen Mechanismus gibt, sondern dass weitere Umstände die Auswirkungen von HES 130/0,4 auf die Blutgerinnung mitbeeinflussen.

5.2.4 Häodynamik

Den mittleren arteriellen Druck und die Herzfrequenz betreffend zeigte sich in keiner der 5 Gruppen ein relevanter Unterschied beim Vergleich der beiden Zeiträume.

Diese Ergebnisse stimmen mit vorhergehenden Studien an chirurgischen Patienten überein, in welchen größtenteils keine Unterschiede bei den hämodynamischen Werten zwischen den Kolloid- und Kristalloid-Gruppen festgestellt werden konnten.^{104,112,125,129} In der Studie von Feldheiser et al.¹¹⁴ betonten die Autoren, dass eine Verabreichung von balanciertem HES 130/0,4, sobald ein zielgerichteter hämodynamischer Algorithmus, um das Schlagvolumen zu optimieren angewandt wurde, mit einer besseren hämodynamischen Stabilität assoziiert war, als balancierte Kristalloide.

5.2.5 Katecholaminbedarf

Eine möglicherweise günstige Auswirkung von HES 130/0,4 konnte in der Gruppe der Eingriffe mittels Laparotomie festgestellt werden. Patienten in 2012 hatten einen signifikant verringerten Katecholaminbedarf. Auch in der Gruppe der laparoskopischen Eingriffe war der höchste eingestellte Wert von Norepinephrin am Perfusor 2012 signifikant geringer als 2013.

In der Studie von Kancir et al.¹¹¹ und Zhang et al.¹¹³ erhielten annähernd gleich viele Patienten in beiden Behandlungsgruppen ähnliche Mengen an Phenylephrin. In der Studie von Feldheiser et al.¹¹⁴ zeigte sich beim Norepinephrinbedarf kein Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen. In der Studie von Rasmussen et al.¹²⁵ erhielten die Patienten in der Ringer-Laktat-Gruppe mehr Ephedrin als in der HES 130/0,4 Gruppe.

Ein verringerter Katecholaminbedarf könnte ein Hinweis auf eine bessere hämodynamische Stabilisierung durch HES 130/0,4 sein. Die Ergebnisse sprechen möglicherweise für einen positiven Einfluss von HES 130/0,4 auf die Kreislaufstabilität.

5.2.6 Volumenersatz

2013, als kein HES zur Verfügung stand, konnte in 4 von 5 Gruppen (TKT, LSK, LPT, NCH) eine vermehrte Verabreichung von kristalloider Lösung festgestellt werden. Humanalbumin und balancierte Kristalloide waren die einzigen möglichen Komperatoren von HES 130/0,4. In allen 5 Untergruppen war die prozentuale Verabreichung von HA bei den Eingriffen in 2013 geringer im Vergleich zur prozentualen Verabreichung von HES in 2012. Es wurde ausschließlich 20% Humanalbumin verwendet, das einen Volumeneffekt von 184%³ aufweist. Die verringerten Volumina spiegeln die Tatsache wider, dass 6% HES 130/0,4 einen im Vergleich zu 20% Humanalbumin geringeren Volumeneffekt von 98%¹⁰ aufweist.

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Infusion von HES zu einem ausgeprägteren und länger andauernden Volumeneffekt führte als die Verabreichung von Kristalloiden.^{106,114,117,130,131} Bei der Verwendung von Kolloiden im Vergleich zu Kristalloiden war weniger Volumen notwendig, um die Patienten hämodynamisch zu stabilisieren und eine ausreichend hohe Gewebepfusion zu erhalten.^{106,114,132} In der Studie von Kancir et al.¹¹² fanden sich unterstützende Hinweise dafür, dass HES zu einem besseren Volumenausdehnungseffekt führte, da die verabreichten Volumina an Flüssigkeit in beiden Gruppen äquivalent waren, obwohl es in der HES-Gruppe zu einem vermehrten Blutverlust gekommen war. In einer anderen Studie von Kancir et al.¹¹¹ hingegen waren die verabreichten Volumina an Flüssigkeit (6% HES 130/0,4 und 0,9% Kochsalzlösung) und der Blutverlust in beiden Gruppen annähernd gleich. Die Studie war allerdings nicht ausreichend gepowert um hämodynamische Unterschiede zwischen HES und Kochsalzlösung im Detail zu analysieren. In der Studie von L'Hermite et al.¹²⁹ war das benötigte Volumen an Kolloiden und Kristalloiden, um die postinduktionelle Hypotension bei Patienten auszugleichen, identisch. Der Beobachtungszeitraum in der Studie beschränkte sich allerdings auf die Narkoseinduktion vor dem chirurgischen Schnitt und die Autoren selbst betonten, dass es möglich sei, dass im weiteren Verlauf der Operation mehr Volumen an Kristalloiden als an Kolloiden benötigt werde um das Schlagvolumen zu erhalten. Guidet et al. zeigten in der Crystmas-Studie⁴¹, dass signifikant weniger Volumen an HES für die initiale hämodynamische Stabilisierung notwendig war als Kochsalzlösung. Die kumulativ verabreichten Volumina über 4 Tage waren hingegen in beiden Gruppen annähernd gleich.

Der entscheidende physiologische bzw. theoretische Vorteil von Kolloiden gegenüber Kristalloiden ist der 4-5-fach höhere Volumeneffekt der Kolloide. Kolloide sind zur Behandlung von Volumenverlusten sehr effektiv. Sie ermöglichen einen raschen

Volumenersatz mit einem geringeren Volumen. Beim Einsatz von Kristalloiden hingegen sind viel größere Mengen notwendig um einen Volumenverlust adäquat auszugleichen und hämodynamische Stabilität zu erreichen. Dadurch kann es in der Folge zu einer positiven Flüssigkeitsbilanz mit Volumenüberladung und interstitieller Ödembildung kommen, was wiederum das Outcome der Patienten verschlechtert. In verschiedenen Studien war eine positive Flüssigkeitsbilanz mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert worden^{133,134} und führte zu weiteren postoperativen Komplikationen.¹³⁵⁻¹³⁷ Eine grundlegende Voraussetzung für den ausgeprägten Volumeneffekt von Kolloiden ist eine intakte Gefäßbarriere. Diese wird durch die Endothelzellen und die endotheliale Glykokalyx gebildet. Ist dieser selektive Filter zwischen den Blutgefäßen und dem interstitiellen Raum hingegen zerstört, kommt es zur Extravasation von Kolloiden und der Volumeneffekt fällt dann deutlich geringer aus (nur mehr etwa doppelt so hoch wie bei Kristalloiden).¹¹⁸ Folglich ist mehr Volumen an Kolloiden notwendig, um einen Flüssigkeitsverlust auszugleichen und durch die Ablagerung von Kolloiden im Extravasalraum kann es zu Nebenwirkungen kommen.¹³⁸ Es gibt zahlreiche Bedingungen, die zu einer Beeinträchtigung der Gefäßbarriere führen können. Im Rahmen einer Sepsis kann es zur Zerstörung der Glykokalyx kommen.^{139,140} Auch Volumenüberladung bzw. die Infusion von Flüssigkeiten ohne entsprechenden Verlust können zu einer undichten Gefäßbarriere führen^{2,59,141,142}, genauso wie Ischämie und Hypoxie.¹⁴³ Sogar bei großen abdominalchirurgischen Eingriffen, kann es zu einer Beeinträchtigung der Glykokalyx kommen, die Ausprägung ist allerdings geringer als bei septischen Patienten.¹⁴⁰ Bei ansonsten gesunden chirurgischen Patienten kann in den allermeisten Fällen davon ausgegangen werden, dass sie eine relativ normale, intakte endovaskuläre Barriere aufweisen.

Die beschriebenen Gegebenheiten könnten dazu beigetragen haben, dass in den großen Studien aus der Intensivmedizin bei kritisch kranken und septischen Patienten die Verwendung von HES mit einem erhöhten Auftreten von Nebenwirkungen assoziiert worden war und das Verhältnis von benötigtem Volumen an Kolloiden zu Kristalloiden beim Volumenersatz nicht so hoch wie theoretisch erwartet ausgefallen war (Verhältnis von Kolloiden zu Kristalloiden: Crystmas-Studie 1:1,2; SAFE-Studie¹⁴⁴ 1:1,3; VISEP-Studie: 1:1,6). Bei chirurgischen Patienten wurde das Verhältnis an benötigtem Volumen von Kolloiden zu Kristalloiden bisher nicht systematisch untersucht.

In der klinischen Praxis werden dem Patienten im Rahmen der Volumentherapie meist Kolloide und Kristalloide gemeinsam verabreicht. Dieses Vorgehen erfolgte auch bei den ausgewerteten Eingriffen in der vorliegenden Arbeit. Eine alleinige Gabe ausschließlich von Kolloiden kann zu einem hyperonkotischen Nierenversagen führen.⁸⁶

Die verringerte Verabreichung von kristalloider Lösung bei den Eingriffen in 2012, könnte ein Hinweis darauf sein, dass HES zu einer effektiveren Volumenausdehnung führte, als Humanalbumin.

5.2.7 Eingriffe mittels Thorakotomie (TKT)

Bei den Eingriffen mittels Thorakotomie wurde am wenigsten kristalloide Lösung verabreicht (geringstes Volumen), während hingegen sehr viele Blutersatzprodukte eingesetzt wurden. Es konnte gezeigt werden, dass das verabreichte Volumen an Flüssigkeit während einer thoraxchirurgischen Operation mit dem Auftreten einer akuten Lungeninsuffizienz zusammenhängt.¹⁴⁵ Da intravenös verabreichte Flüssigkeiten pulmonale Komplikationen verschlimmern oder sogar verursachen können, erfolgt bei Patienten, die sich einer Thorakotomie unterziehen, eine Flüssigkeitsrestriktion. Um das verabreichte Volumen an Flüssigkeit zu reduzieren wird oft HES eingesetzt. Durch dieses Vorgehen besteht jedoch die Gefahr, dass es zu Hypovolämie mit beeinträchtigter Gewebepfusion kommt, die ihrerseits zu Organdysfunktion und einem akuten postoperativen Nierenversagen führen kann. Dies könnte eine mögliche Erklärung für die hohen Prozentzahlen beim Auftreten eines akuten Nierenversagens bei den Eingriffen mittels Thorakotomie im Vergleich zu den restlichen Gruppen in der vorliegenden Analyse sein. Die Verweildauer im Krankenhaus war bei den Patienten in der TKT-Gruppe am längsten und die Mortalität am höchsten. Demgegenüber stehen die Erkenntnisse aus der Studie von Ahn et al.¹¹⁹, in welcher eine Flüssigkeitsrestriktion von Kristalloiden nicht mit dem Auftreten eines akuten postoperativen Nierenversagens assoziiert werden konnte, während die Verabreichung von HES bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung einen Risikofaktor für ein akutes Nierenversagen darstellte.

5.2.8 Zusammenfassende Beurteilung

Der Schwerpunkt der Debatte über die Sicherheit von HES konzentriert sich auf eine Erhöhung der Mortalität, negative Auswirkungen auf die Nierenfunktion (erhöhte Rate an Nierenversagen mit Bedarf einer Nierenersatztherapie), negative Beeinflussung der Gerinnung und das Auftreten von Juckreiz bzw. Gewebeablagerungen. In den Studien aus der Intensivmedizin wurde aufgezeigt, was passiert, wenn man Patienten über einen verlängerten Zeitraum hohe Dosen von HES verabreicht. Obwohl viele der Patienten in den Studien (VISEP, 6S und CHEST) vor der Randomisierung durch Kolloide stabilisiert worden waren, empfahlen die Autoren bei Patienten auf der Intensivstation generell auf Kolloide bzw. HES

zu verzichten. Kolloide im Überschuss können schädliche Effekte auf die Nierenfunktion ausüben und die Mortalität erhöhen. Manche Lösungen sind schädlicher als andere und Patienten mit vorbestehenden Nierenfunktionseinschränkungen sind anfälliger für solche Schäden.³⁷ HES sollte gemäß den Empfehlungen bei kritisch kranken, septischen Intensivpatienten also nicht mehr verwendet werden.¹⁴⁶

Auf der Intensivstation gibt es abgesehen von septischen Patienten aber auch viele nicht-septische Patienten, die aufgrund einer Hypovolämie durch ein Trauma, starken Blutverlust oder eine Operation einen Volumenersatz benötigen. Man kann annehmen, dass es bei diesen Patienten nicht zu denselben Auswirkungen bei der Verabreichung von HES wie bei septischen Patienten kommt. In der Cristal-Studie⁴⁵ zeigte sich, dass ein indikationsgemäßer Einsatz von Kolloiden bzw. HES 130/0,4 gegenüber Kristalloiden für den Patienten von Vorteil sein kann. Es konnte kein erhöhter Bedarf einer Nierenersatztherapie und eine Verringerung der Mortalität nach 90 Tagen bei Patienten, die Kolloide erhalten hatten, festgestellt werden. Auch in der FIRST Studie¹⁰⁵ konnte die Sicherheit und Effektivität von HES 130/0,4 bei Patienten mit penetrierendem Trauma bestätigt werden. 6% HES 130/0,4 war mit weniger Nierenschädigung und Organdysfunktion im Vergleich zu Kristalloiden assoziiert worden. Demzufolge lässt die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin die Gabe von HES im hypovolämischen Schock auch bei Intensivpatienten zu.¹⁴⁶

Im Bereich der operativen Medizin werden Kolloide u. a. eingesetzt um einen absoluten Volumenmangel durch akuten Blutverlust zu therapieren. Es kann festgehalten werden, dass Kolloide bei einem zielorientierten perioperativen Einsatz bei hypovolämischen Patienten zur Optimierung der Vorlast Vorteile aufweisen. Werden allerdings isoonkotische Kolloide Patienten infundiert, die keinen Volumenmangel aufweisen d. h., dass keine Hypovolämie besteht, fällt der Volumeneffekt mit 40% geringer aus und der restliche Anteil der infundierten Lösung wird ins Interstitium verlagert, wodurch es zu Nebenwirkungen kommen kann. Der Grund hierfür ist eine Schädigung der vaskulären Barriere (endotheliale Glykokalyx) durch die Hypervolämie.¹⁴¹ Der Volumeneffekt einer Lösung hängt somit vom Volumenstatus des Patienten ab.¹²

Die abweichenden, teilweise gegensätzlichen Ergebnisse der Studien sind wahrscheinlich durch mehrere Faktoren bedingt, unter anderem dadurch, dass unterschiedliche Patientenkollektive mit unterschiedlichem klinischen Hintergrund untersucht und verschiedene HES-Präparate verwendet wurden. Eine Bewertung der Sicherheit und

Wirksamkeit von HES muss kontextbezogen sein, da der Einsatz von HES im perioperativen Setting bei ansonsten gesunden Patienten und in der Intensivmedizin bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann. Bei der Beurteilung von möglichen Nebenwirkungen durch HES müssen die unterschiedlichen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der verschiedenen HES-Lösungen berücksichtigt werden. Die Konzentration, der Substitutionsgrad, das molekulare Gewicht, das Substitutionsmuster, die Trägerlösung und das Rohmaterial der HES-Lösung genauso wie die tägliche bzw. kumulativ verabreichte Dosis, der Zeitpunkt der Verabreichung, der klinische Zustand des Patienten (vorhandene Nierenfunktionsstörung, Hydratationszustand) und das klinische Setting können zu Unterschieden in der Effektivität und Sicherheit der eingesetzten Lösung führen.

5.3 Limitationen der Studie

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse von verschiedenen Patientengruppen. Durch eine solche Beobachtungsstudie können keine Kausalzusammenhänge festgestellt werden, allerdings können beobachtete Assoziationen zwischen HES und Zielparametern wertvolle Informationen für zukünftige prospektive, kontrollierte, randomisierte Studien liefern und zu deren sinnvollen Planung und Ausführung beitragen.

Die Einteilung der Patienten nach der Art des durchgeführten chirurgischen Eingriffs erfolgte mit der Absicht herauszuarbeiten, welches Patientenkollektiv besonders geeignet ist, um die perioperative Sicherheit von HES zu untersuchen. Es kann festgehalten werden, dass in einer zukünftigen Studie grundsätzlich ein Patientenkollektiv mit einer hohen Fallzahl untersucht werden sollte. Außerdem muss sichergestellt werden, dass die Zielparameter häufig genug auftreten, um einen möglicherweise bestehenden Unterschied zwischen zwei Behandlungsgruppen auch erkennen zu können. In der durchgeführten Analyse war die Patientenanzahl in einigen Gruppen (v.a. TSK) sehr gering und die Zielereignisse (Nierenversagen und Mortalität) traten in den meisten Gruppen nur selten auf. Durch die gemeinsame Auswertung aller 5 Gruppen wurde aber ein großer Stichprobenumfang erreicht. Hinweise auf ein besonders geeignetes Patientenkollektiv konnten nicht herausgearbeitet werden. Laparoskopische Eingriffe scheinen aufgrund ihres geringen Blutverlustes, Volumen- und Flüssigkeitsbedarfes und dem geringen Risiko für postoperative Komplikationen ungeeignet, um die Sicherheit von HES 130/0,4 als Infusionslösung zu untersuchen. Hingegen

zeigten sich in den beiden Gruppen mit den Eingriffen mittels Thorakotomie die höchsten Mortalitätsraten und die höchste Inzidenz für ein akutes Nierenversagen.

Die Daten auf denen unsere Analyse beruht stammen aus den automatisch erstellten Anästhesieprotokollen und dem Patientendaten Management System der Klinik. Die Daten sind bis auf wenige Ausnahmen vollständig und fehlerlos, allerdings sind keine zusätzlichen Details verfügbar.

Eine Limitation der Analyse ist, dass es kein klares und verbindliches Vorgehen bei der Feststellung eines akuten Nierenversagens gab. Das Verschlüsseln mittels ICD-10-Code erfolgte durch die behandelnden Stationsärzte und wurde vom Studienteam nicht kontrolliert. Zudem lieferte es keine klinischen Details über die Schwere der Nierenfunktionsstörung. Die Bedingungen für den Einsatz einer Nierenersatztherapie waren nicht standardisiert bzw. einheitlich vordefiniert und die Verantwortung und Entscheidung lag beim jeweiligen behandelnden Arzt. Es ist möglich, dass leichte Formen eines akuten Nierenversagens von bestimmten Ärzten vernachlässigt wurden und dadurch in den Daten unterrepräsentiert sind. Beide Zeiträume sind von diesen Nachteilen gleichermaßen betroffen, wodurch der Gruppenvergleich unbeeinflusst blieb.

In Studien, in denen verschiedene Infusionsregimes in Bezug auf Outcome-Parameter untersucht werden, besteht ein hohes Risiko für die Nichtberücksichtigung einer Drittvariablen bzw. Störgröße (Confounding). Das heißt, es besteht die Gefahr, dass bei der Bewertung der Parameter Nierenversagen und Mortalität unberücksichtigte Bedingungen zu einer statistischen Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Hierbei zu erwähnen sind die Komorbiditäten der Patienten und auch die teilweise sehr heterogenen chirurgischen Eingriffe mit unterschiedlichem perioperativen Risiko, sowohl für die Entwicklung eines Nierenversagens, als auch für die Mortalität oder den Blutverlust. Zusätzlich stellt eine präoperativ bestehende Nierenfunktionsstörung einen prädisponierenden Faktor für die Entwicklung eines akuten postoperativen Nierenversagens dar. Auch die Dauer der Operation, der erwartete Blutverlust, die Urinausscheidung und die intraoperative Verabreichung von Blutersatzprodukten oder Vasopressoren stellen mögliche Störfaktoren bei der Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen HES-Verabreichung und dem Auftreten eines akuten Nierenversagens dar.¹⁴⁷ All diese Störfaktoren sollten durch Adjustierung kontrolliert werden. In der durchgeführten Analyse konnten mögliche Störfaktoren nicht angemessen berücksichtigt werden.

Bei den Eingriffen mittels Laparotomie konnte in der HES-Gruppe ein vermehrter Blutverlust festgestellt werden (2012: 300ml (100-650) vs. 2013: 250ml (100-600) ($p=0,011$)). Hierbei ist jedoch davon auszugehen, dass der Blutverlust und die Transfusionsrate über die Wahl des Kolloids hinaus auch durch eine Vielzahl an weiteren Parametern wie Alter, Größe, Gewicht, BMI, OP-Dauer und präoperativer Hb-Wert beeinflusst worden sind bzw. weitere Unterschiede zwischen den Kollektiven die Ergebnisse mitbeeinflusst haben könnten. So waren z.B. bei den Eingriffen mittels Laparotomie die Patienten in 2012 älter und signifikant kleiner als die Patienten in 2013. In der Gruppe der thorakoskopischen Eingriffe waren die Patienten 2013 signifikant schwerer und der BMI war signifikant höher, beim Blutverlust zeigte sich ein Unterschied von einem um 100ml geringeren Median in 2013 im Vergleich zu 2012 (2012: 200ml (100-300) vs. 2013: 100ml (5-300)). In einer zukünftigen Studie sollten diese Einflussgrößen auf angemessene Art und Weise berücksichtigt werden, z.B. durch eine Randomisierung.

Eine Matched pair Analyse, bei der nur diejenigen Patienten aus 2012, die HES erhalten haben, mit möglichst in vielen Eigenschaften übereinstimmenden Patienten aus 2013, denen kein HES verabreicht wurde, verglichen werden, könnte hierzu ebenfalls einen sinnvollen Ansatz darstellen um bestehende Patientendatenbanken (wie auch die der Analyse zugrundeliegende Datenbank) retrospektiv auszuwerten und zusätzliche Informationen über die Sicherheit von HES 130/0,4 zu erhalten. Durch eine solche Analyse könnte eine hohe Standardisierung der Gruppen in Bezug auf die Grundmerkmale der Patienten, die durchgeführte chirurgische Prozedur, die verabreichten Volumina und den Blutverlust erreicht werden.

5.4 Zukünftige Studien

Um Evidenz für die Sicherheit von HES 130/0,4 herzustellen, bzw. beweisen zu können, dass der Nutzen einer HES-Verabreichung bei chirurgischen Patienten die Risiken überwiegt, ist es notwendig qualitativ hochwertige Studien mit einem geeigneten Patientenkollektiv zu planen und durchzuführen. Von zahlreichen Autoren wurden Vorschläge und Empfehlungen in Bezug auf zukünftige Studien über HES formuliert.^{8,28,50,114,118,148} Im folgenden Abschnitt wurde erarbeitet, welche Voraussetzungen eine Studie über die Sicherheit von 6% HES 130/0,4 im perioperativen Setting erfüllen sollte.

Die Studie sollte eine angemessene Patientenzahl aufweisen, damit eine ausreichend hohe Ereignisrate erreicht wird und eine suffiziente statistische Power erlangt werden kann. Die

Patienten, denen HES verabreicht wird, müssen eine entsprechende Indikation für den Einsatz der Infusionslösung aufweisen und es dürfen keine Kontraindikationen vorhanden sein. Es sollten klare Kriterien für die Definition einer Hypovolämie festgelegt werden und die Flüssigkeiten sollten nach einem vorher definierten, verbindlichen und standardisierten Algorithmus mit adäquaten Zielparametern für die Volumentherapie titriert werden. Eine innovative und vielversprechende Methode, um die Volumentherapie in zukünftigen Studien zu kontrollieren, stellt das Monitoring der Mikrozirkulation dar.^{132,149} Die verabreichten Volumina an HES-Lösung sollten eine vorher definierte Maximaldosis nicht überschreiten, gleichzeitig sollten aber auch nicht zu geringe Dosen von HES verwendet werden, da dadurch z.B. Auswirkungen auf die Nierenfunktion nicht festgestellt werden können. Die Dauer der Verabreichung von HES sollte auf die akute Volumentherapie im Rahmen der initialen hämodynamischen Stabilisierungsphase begrenzt werden. Grundsätzlich sollte HES nicht länger als 24h verabreicht werden.⁹⁴ Der Volumenstatus der Patienten sollte im Verlauf reevaluiert werden und es sollten klare Regeln definiert werden, wann und unter welchen Bedingungen die HES-Verabreichung beendet werden sollte.²⁸ Die Indikationen für den Einsatz einer Nierenersatztherapie müssen klar definiert und vor Studienbeginn im Protokoll festgehalten werden. Ein ausreichend langer Beobachtungszeitraum (mind. 5 Tage) und ein angemessenes Follow-up (mindestens 28 Tage, eher 90 Tage) sollte eingeplant werden, um verspätete Auswirkungen von HES auf die Organfunktionen detektieren und eine langfristige Ablagerung von HES im Organismus nachweisen zu können. Dabei sollte bedacht werden, dass viele chirurgische Patienten nach der Operation relativ schnell aus dem Krankenhaus entlassen werden.

Durch die Untersuchung einer homogenen Patientengruppe, die sich einer bestimmten Operation unterzieht, könnte ein detaillierterer Einblick in die Thematik ermöglicht werden. Besonders operative Eingriffe mit einem hohen erwarteten Blutverlust, der eine mengenmäßig hohe Verabreichung von Kolloiden bedingt, und Eingriffe mit einem hohen Risiko für Komplikationen, wie Blutungen und Nierenfunktionsstörungen, könnten mögliche Nebenwirkungen durch HES leichter aufzeigen. Das perioperative Management der Patienten (Schmerztherapie, Mobilisation, Ernährung) sollte standardisiert sein um einer Beeinflussung der Zielparameter vorzubeugen.¹⁴⁸ Zukünftige Studien sollten versuchen patientenspezifische Faktoren, die das Auftreten eines akuten Nierenversagens im Rahmen einer Infusionstherapie mit HES triggern, zu ermitteln.

Der HES-Gruppe muss eine valide Kontrollgruppe gegenübergestellt werden, d. h. es sollte eine randomisierte klinische Studie durchgeführt werden, um ein möglichst geringes Risiko

für entsprechende Verzerrungen z.B. Confounding zu gewährleisten. Als Kontrollflüssigkeit sollten keine synthetischen Kolloide eingesetzt werden, da diese ein ähnliches Risikoprofil aufweisen wie HES und somit gleichermaßen schädliche Effekte hervorrufen könnten.⁶⁵ Besser geeignet erscheinen Kristalloide und allenfalls Albumin, da diese Lösungen kaum nephrotoxisches Potential besitzen. In der klinischen Praxis werden Kolloide meist gemeinsam mit Kristalloiden verabreicht. Um dies bei einer zukünftigen Studie zu berücksichtigen, könnte einer HES-Gruppe, in welcher die Patienten sowohl HES als auch Kristalloide erhalten, eine Kristalloid-Gruppe, in welcher den Patienten ausschließlich Kristalloide verabreicht werden, gegenübergestellt werden, um mögliche Unterschiede herauszuarbeiten.

In Hinblick auf das Ziel der Studien, die Sicherheit von HES zu beweisen, sollten sensitive klinische Endpunkte ausgewählt werden. Zur Untersuchung der Zielp Parameter müssen angemessene Funktionsparameter eingesetzt werden, die mittels erprobter und valider Tests ermittelt werden können und auch aussagekräftig sind. Die Serum Kreatinin Konzentration und die Kreatinin Clearance sind zu unspezifisch um kurzzeitige Veränderungen der Nierenfunktion aufzuzeigen und das Serum Kreatinin ist abhängig von Geschlecht, Alter, Ernährung, Medikation und Muskelmasse des Patienten und steigt bei einer Nierenschädigung erst verspätet an.¹⁵⁰ Auch die Urinausscheidung und die GFR (glomeruläre Filtrationsrate) sind störanfällige Parameter. Der Bedarf an Nierenersatztherapie, die RILFE- oder AKIN-Kriterien für akutes Nierenversagen sind spezifischer und besser geeignet, um Veränderungen der Nierenfunktion aufzuzeigen.^{151,152} Die Messung der Biomarker NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) und IL-18 (Interleukin-18) im Urin oder Blut stellt eine weitere Möglichkeit dar, die Nierenfunktion im Rahmen einer Infusionstherapie mit HES zu kontrollieren, da sie als Marker für Nierenschädigung eingesetzt werden können.^{153,154} α -1 Microglobulin ist ein sensitiver Marker für die Schädigung der Nierentubuli und N-acetyl-beta-D-glucosamidase (NAG) für einen lysosomalen Tubulusschaden.¹²³ Änderungen all dieser Marker können einem bevorstehenden akuten Nierenversagen vorausgehen und eine frühe Diagnose ermöglichen. Als Parameter für die Beeinflussung der Gerinnung wird häufig der beobachtete oder berechnete Blut- bzw. Drainageverlust herangezogen. Dieser ist aber nicht standardisiert und unterliegt oft einem Beobachter-Fehler. Besser geeignet sind die in Cochrane Analysen herangezogenen Transfusionsraten von allogenen Blutprodukten. Eine Gewebeablagerung kann histologisch beurteilt oder indirekt berechnet werden anhand der Differenz zwischen totaler verabreichter Dosis von HES und der Summe aus im Plasma verbleibendem HES und durch den im Urin ausgeschiedenen Anteil.^{50,89}

Eine Studie über die Sicherheit von HES durchzuführen ist komplex und langwierig. In kleinen Studien sind eine Standardisierung des Studienprotokolls und eine angemessene Datensammlung einfach, während die Fallzahl oft unzureichend für eine entsprechende Power der klinischen Endpunkte ist. In großen Studien mit hunderten oder tausenden von Patienten, die eine hohe Power aufweisen, ist hingegen eine valide Datensammlung schwierig.²⁸ Außerdem ist es kompliziert zu differenzieren, welches Charakteristikum einer HES-Lösung den größten Einfluss auf die Vermittlung von Nebenwirkungen hat. Wegweisend könnte sein, herauszufinden, ob die osmotische Kraft, das molekulare Gewicht, der Substitutionsgrad, das Substitutionsmuster, die Molekülgröße, die Trägerlösung, die Quelle der Stärke oder die Kombination mehrerer dieser Faktoren entscheidend für das Auftreten von Nebenwirkungen durch eine HES-Lösung ist.

5.5 Perioperative Infusionstherapie

Wie kann eine adäquate und effektive perioperative Infusionstherapie bei chirurgischen Patienten aussehen? Dazu wurde vor kurzem ein 3 Stufen Konzept zur Volumentherapie veröffentlicht.¹¹⁸ Die perioperative Flüssigkeitstherapie soll bedarfsgerecht sein mit dem Ziel die Normovolämie des Patienten zu erhalten bzw. wiederherzustellen. Sowohl Hypo- als auch Hypervolämie können zu einem verschlechterten Outcome mit vermehrtem Auftreten von Komplikationen und einer verlängerten Krankenhausverweildauer führen.¹⁵⁵ Die Wahl der Infusionslösung spielt in diesem Zusammenhang eine entscheidende Rolle. Um eine bedarfsgerechte Infusionstherapie zu verwirklichen sollten kristalloide- und kolloide Infusionslösungen gemeinsam eingesetzt werden, um Volumenverluste adäquat auszugleichen.¹⁵⁶ Wichtig und sinnvoll ist, zwischen Flüssigkeitsverlusten ohne kolloidosmotisch wirksame Moleküle aus dem Extravasalraum (wie Urin und Perspiratio) und Volumenverlusten, also Flüssigkeitsverlusten mit onkotisch wirksamen Makromolekülen aus dem Intravasalraum und Interstitium (Blutverluste oder Plasmaverluste) zu unterscheiden.¹¹⁸ Die grundlegende Indikation für den Einsatz von Kolloiden ist eine intravaskuläre Hypovolämie. Kristalloide werden darüber hinaus auch bei extrazellulärem Flüssigkeitsverlust eingesetzt. Bei hämodynamisch instabilen Patienten kann man folglich zwischen einer initialen Phase der Wiederherstellung eines angemessenen intravaskulären Volumens (ca. 6h), bei welcher Kristalloide und/oder Kolloide zum Einsatz kommen, und einer darauffolgenden Erhaltungsphase, die primär mit Kristalloiden durchgeführt wird, unterscheiden.²⁵

Das vorgestellte Stufenkonzept¹¹⁸ sieht folgendermaßen aus:

- Flüssigkeitsverluste durch Urinausscheidung und Perspiratio insensibilis (0,5–1,0 ml/kg/h) sollten im Verhältnis 1:1 mit balancierten, isoonkotischen, kristalloiden Infusionslösungen ausgeglichen werden.
- Stufe 1: Intravasale Volumenverluste bis zu einem Blutverlust von 20% des Gesamtblutvolumens werden mit balancierten Kristalloiden im Verhältnis 4–5:1 ausgeglichen.
- Stufe 2: Darüber hinausgehende Blutverluste sind im Verhältnis 1:1 mit isoonkotischen Kolloiden (bevorzugt balanciert) zu behandeln.
- Stufe 3: Bei sehr großem Blutverlust kann es zu Anämie und Blutgerinnungsstörungen kommen. Wenn die Indikation zur Gabe von Fremdblut besteht, erfolgt ein differenzierter Einsatz von Blut und Blutprodukten.

Ein Großteil der Patienten im OP weist lediglich einen Blutverlust bis zu 20% des Gesamtblutvolumens auf. Durch Anwendung des Stufenkonzepts könnten die meisten chirurgischen Patienten mittels Einsatz von Kristalloiden therapiert werden. Die Autoren erklärten außerdem, dass auf Stufe 2, unter Beachtung der Kontraindikationen wie Sepsis, Verbrennungen, kritische Erkrankung (i.d.R. Patienten auf der Intensivstation), eingeschränkte Nierenfunktion oder Nierenersatztherapie, intrakranielle Blutung oder schwere Gerinnungsstörungen, perioperativ auch künstliche Kolloide wie z.B. HES zum Volumenersatz verwendet werden können.¹¹⁸

Dieses Stufenkonzept scheint klinisch gut umsetzbar und zeigt auf, wie eine perioperative Infusionstherapie konzipiert sein kann. Gleichzeitig kann es die Grundlage für einen sinnvollen Algorithmus für die Volumentherapie in einer zukünftigen Studie über die Verwendung von HES 130/0,4 sein.

5.6 Ausblick

Es existieren viele Studien über die Verwendung verschiedener HES-Lösungen an einer Vielzahl von unterschiedlichen Patientenkollektiven mit Fokus auf unterschiedlichen Endpunkten. Einige Studien sprechen sich für, andere wiederum gegen den Einsatz von HES aus. Die meisten Studien weisen jedoch Limitationen und Mängel auf. In welcher Patientengruppe und unter welchen Bedingungen eine Verabreichung von HES sicher ist, konnte bisher nicht abschließend untersucht werden. Fest steht, dass eine differenzierte

Betrachtung des Einsatzes von HES erfolgen sollte und eine pauschale Verbannung von allen HES-haltigen Infusionslösungen aus dem OP zumindest fragwürdig ist.

Die neue Generation von Hydroxyethylstärke scheint gut geeignet zu sein für eine kurzfristige Volumetherapie im perioperativen oder präklinischen Setting, wenn große Mengen an Flüssigkeit notwendig sind.¹⁵⁷ Bei diesem Patientenkollektiv bringt der nachgewiesene ausgeprägte Volumeneffekt dem Patienten Vorteile. Bei Patienten, die sich Operationen mit hohem Risiko unterziehen, muss der Einsatz von HES kritisch überlegt werden.

Im Oktober 2017 wurde durch die EMA ein erneutes Risikobewertungsverfahren zur Beurteilung von HES-haltigen Arzneimitteln eingeleitet. Nach Abschluss des Verfahrens empfahl die PRAC am 12. Januar 2018 die Zulassung für HES-haltige Arzneimittel zur Infusion in Europa ruhen zu lassen.¹⁵⁸ Die PRAC kam zu diesem Entschluss, da die im Jahr 2013 eingeführten Beschränkungen für den Einsatz von HES-haltigen Infusionslösungen nicht ausreichend effektiv waren und HES weiterhin bei kritisch kranken und septischen Patienten eingesetzt worden war. Diese Empfehlung wurde am 26. Januar 2018 durch die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) bestätigt¹⁵⁹ und wird nun der Europäischen Kommission übersandt, die eine EU-weite rechtsverbindliche Entscheidung treffen wird. Daraufhin haben sich Expertengruppen zusammengeschlossen und mit Gegenargumenten ein Verbot von HES als gefährlich eingestuft.¹⁶⁰ Nach wie vor findet also eine intensive Diskussion über den Einsatz von HES-haltigen Infusionslösungen statt. Die endgültigen Schlussfolgerungen müssen abgewartet werden.

5.7 Conclusio

Das Hauptziel der Arbeit war es, im Rahmen einer explorativen Datenanalyse, die entsprechenden Patientengruppen (TSK, TKT, LSK, LPT NCH) zweier verschiedener Zeiträume (2012 (mit HES) vs. 2013 (ohne HES)) miteinander zu vergleichen und vorhandene Unterschiede aufzuzeigen. In einigen Gruppen konnten diskrete Hinweise auf mögliche Vorteile einer perioperativen Verabreichung von HES aufgezeigt werden, während sich in anderen Gruppen mögliche Hinweise auf Nachteile durch eine perioperative Verwendung von HES feststellen ließen. Diese Hinweise sind schlussendlich jedoch zu inkonstant und in einigen Gruppen war die Patientenzahl zu gering bzw. das Auftreten der untersuchten Endpunkte (Nierenversagen, Mortalität) zu selten, um wirklich einen Vor- oder Nachteil von 6% HES 130/0,4 beweisen zu können.

Um dem Anspruch der Evidenz-basierten Medizin nachzukommen und die Sicherheit von HES zu beweisen, müssen methodisch hochwertige randomisierte kontrollierte Studien mit angemessenen Funktionstests, Beobachtungszeiträumen, Fallzahlen („Power“) und einer validen Kontrollgruppe durchgeführt werden. Durch diese Studien sollte geklärt werden, ob der Nutzen einer indikationsgemäßen Verabreichung von HES die Risiken bei einem bestimmten Patientenkollektiv und in bestimmten klinischen Situationen überwiegt.

6. Zusammenfassung

Hintergrund: In großen Studien an kritisch kranken, septischen Patienten aus der Intensivmedizin konnte die Verwendung von HES als Infusionslösung mit einem erhöhten Auftreten eines akuten Nierenversagens und einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert werden. Obwohl methodologische Mängel und Limitationen dieser Studien aufgezeigt wurden, steht man dem Einsatz von HES kritisch gegenüber. Studien mit entsprechend hohen Fallzahlen an chirurgischen Patienten gibt es bisher nicht. Ob die Verwendung von modernem HES 130/0,4 bei chirurgischen Patienten mit denselben Risiken verbunden ist, bleibt daher nicht eindeutig geklärt.

Zielsetzung: Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Wechsel des perioperativen Infusionsregimes an der Klinik für Anaesthesiologie der LMU 2013 im Vergleich zu 2012. Übergeordnetes Ziel war die Beurteilung eines Zusammenhanges zwischen der Verabreichung von HES 130/0,4 als Infusionslösung und dem Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen, im Besonderen einem erhöhten Auftreten von akutem postoperativen Nierenversagen und einem möglicherweise erhöhten Mortalitätsrisiko.

Methoden: Dazu wurden chirurgische Patientengruppen zweier Zeiträume untersucht und miteinander verglichen. Während des ersten Zeitraumes (1. August - 31. Oktober 2012) wurde HES als Volumenersatzmittel verabreicht, während des zweiten Zeitraumes (1. August - 31. Oktober 2013) wurde kein HES mehr eingesetzt. Zunächst wurden aus dem Gesamtkollektiv, nach Art des chirurgischen Vorgehens, 5 Untergruppen ausgewählt: Thorakoskopische Eingriffe (TSK), Eingriffe mittels Thorakotomie (TKT), Abdominelle laparoskopische Eingriffe (LSK), Abdominelle Eingriffe mittels Laparotomie (LPT) und Neurochirurgische Eingriffe (NCH). Im Vordergrund der Analyse stand der Vergleich der beiden Zeiträume 2012 (mit HES) vs. 2013 (ohne HES) innerhalb der einzelnen Untergruppen. Die primäre Zielvariable war das Auftreten eines akuten postoperativen Nierenversagens. Sekundäre Zielvariablen waren die Krankenhausmortalität, der Katecholaminbedarf, die Hämodynamik, der Transfusionsbedarf (FFP, EK, TK), der Flüssigkeitsbedarf (Kristalloide, Kolloide), der Blutverlust und perioperative Daten, wie Krankenhausverweildauer, SN-Zeit, AWR-Zeit und Verlegung auf eine Intensivstation.

Ergebnisse: Die Verwendung von HES 130/0,4 als Infusionslösung führte in der TSK-, TKT-, LSK- und LPT-Gruppe zu keinen offensichtlichen Unterschieden im Hinblick auf das Auftreten eines akuten postoperativen Nierenversagens. In der NCH-Gruppe hingegen

entwickelten signifikant mehr Patienten 2012, als HES zur Verfügung stand, ein Nierenversagen als 2013. Die Mortalitätsraten wurden durch die perioperative Verabreichung von HES 130/0,4 nicht beeinflusst, genauso wenig wie die hämodynamischen Parameter und der Großteil der perioperativen Daten. In der LPT-Gruppe war der Blutverlust 2012 signifikant höher, während in den restlichen Gruppen keine relevanten Unterschiede beim Vergleich der beiden Zeiträume festgestellt werden konnten. In allen Gruppen, mit Ausnahme der thorakoskopischen Eingriffe, zeigte sich 2013, als kein HES zur Verfügung stand, eine vermehrte Verabreichung von kristalloider Lösung. In der LPT-Gruppe zeigte sich 2013 ein signifikant erhöhter Katecholaminbedarf und in der TSK-Gruppe konnte 2012 eine erhöhte Transfusionsrate festgestellt werden. Durch die Auswertung der restlichen Gruppen konnten diese Tendenzen jedoch nicht bestätigt werden.

Conclusio: In einigen Gruppen konnten bei einzelnen Parametern mögliche Vorteile, in anderen Gruppen wiederum mögliche Nachteile einer HES-Verabreichung festgestellt werden. Die Ergebnisse sind zu inkonstant und in einigen Gruppen war die Patientenzahl zu gering, um gültige Aussagen über die Sicherheit von HES 130/0,4 als Infusionslösung formulieren zu können.

Ausblick: Um zu beweisen, dass HES 130/0,4 im perioperativen Setting sicher ist bzw. keine nierenschädliche Wirkung entfaltet und die Mortalität nicht erhöht, müssen qualitativ hochwertige randomisierte Studien mit modernen HES-Lösungen der 3. Generation an einem geeigneten chirurgischen Patientenkollektiv durchgeführt werden. Folgende Bedingungen müssen in den Studien berücksichtigt werden:

- hohe Fallzahl und Power
- valide Kontrollgruppen und Kontrollflüssigkeiten
- sensitive und spezifische Funktionstests
- angemessene Beobachtungszeiträume und längerfristiges Follow-up
- Berücksichtigung des klinischen Zustandes der untersuchten Patienten.

Nur so kann die gegensätzliche Diskussion über die Sicherheit von HES auf eine Ebene gebracht werden, die dem Anspruch der evidenzbasierten Medizin gerecht wird.

7. Literaturverzeichnis

1. Marx G, Muhl E, Zacharowski K, Zeuzem S. *Die Intensivmedizin*. Vol 12: Springer-Verlag; 2014; S. 1254.
2. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology*. Oct 2008;109(4):723-740.
3. Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K, et al. The intravascular volume effect of Ringer's lactate is below 20%: a prospective study in humans. *Critical care (London, England)*. May 16 2012;16(3):R86.
4. Bagchi A, Eikermann M. Mashed potatoes and maize: are the starches safe? *Anesthesiology*. Feb 2013;118(2):244-247.
5. Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, Van Aken H. Hydroxyethyl starches: different products--different effects. *Anesthesiology*. Jul 2009;111(1):187-202.
6. Mitra S, Khandelwal P. Are all colloids same? How to select the right colloid? *Indian journal of anaesthesia*. Oct 2009;53(5):592-607.
7. Forster H, Lehmann G, Asskali F. [The in vivo molecular weight and renal threshold of hydroxyethyl starch in the example of molar substituted HES70/0/5]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS*. Jan 2001;36(1):31-37.
8. Datta R, Nair R, Pandey A, Kumar N, Sahoo T. Hydroxyethyl starch: Controversies revisited. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. Oct 2014;30(4):472-480.
9. Van der Linden P, Ickx BE. The effects of colloid solutions on hemostasis. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. Jun 2006;53(6 Suppl):S30-39.
10. Jacob M, Rehm M, Orth V, et al. [Exact measurement of the volume effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven) during acute preoperative normovolemic hemodilution]. *Der Anaesthesist*. Oct 2003;52(10):896-904.
11. Sommermeyer K, Cech F, Schossow R. Differences in chemical structures between waxy maize- and potato starch-based hydroxyethyl starch volume therapeutics. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. 2007;9(3):127-133.
12. Ertmer C, Rehberg S, Van Aken H, Westphal M. Relevance of non-albumin colloids in intensive care medicine. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*. Jun 2009;23(2):193-212.
13. Kozek-Langenecker SA. Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. *Anesthesiology*. Sep 2005;103(3):654-660.
14. EMA. PRAC recommends suspending marketing authorisations for infusion solutions containing hydroxyethyl-starch. 2013; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Solutions_for_infusion_containing_hydroxyethyl_starch/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500144448.pdf. Accessed 15.01.2017.
15. BfArM. Hydroxyethylstärke (HES): Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. 2013; http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/hes.html. Accessed 19.05.2017.
16. FDA. FDA Safety Communication: Boxed Warning on increased mortality and severe renal injury, and additional warning on risk of bleeding, for use of hydroxyethyl starch solutions in some settings. 2013; <http://wayback.archive->

- it.org/7993/20170112095648/http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm358271.htm. Accessed 15.01.2017.
17. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *The New England journal of medicine*. Jul 12 2012;367(2):124-134.
 18. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *The New England journal of medicine*. Nov 15 2012;367(20):1901-1911.
 19. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *The New England journal of medicine*. Jan 10 2008;358(2):125-139.
 20. EMA. Hydroxyethylstärke(HES)-Lösungen dürfen bei Patienten mit Sepsis, mit Verbrennungen und bei intensivpflichtigen Patienten nicht mehr angewendet werden. 2013; http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/Referrals_document/Solutions_for_infusion_containing_hydroxyethyl_starch/European_Commission_final_decision/WC500162361.pdf. Accessed 15.01.2017.
 21. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet (London, England)*. Mar 24 2001;357(9260):911-916.
 22. Gosling P, Rittoo D, Manji M, Mahmood A, Vohra R. Hydroxyethylstarch as a risk factor for acute renal failure in severe sepsis. *Lancet (London, England)*. Aug 18 2001;358(9281):581; author reply 582.
 23. Godet G. Hydroxyethylstarch as a risk factor for acute renal failure in severe sepsis. *Lancet (London, England)*. Aug 18 2001;358(9281):581; author reply 582.
 24. Bernal W, Wendon JA. Hydroxyethylstarch as a risk factor for acute renal failure in severe sepsis. *The Lancet*. 358(9281):583.
 25. Chappell D, Jacob M. Hydroxyethyl starch - the importance of being earnest. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. Aug 09 2013;21:61.
 26. Thomas G, Balk EM, Jaber BL. Effect of intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation on acute kidney injury in severe sepsis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Jul 2008;52(1):13-17.
 27. EMA. Assessment report for solutions for infusion containing hydroxyethyl starch. 2013; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Solutions_for_infusion_containing_hydroxyethyl_starch/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500154414.pdf. Accessed 17.01.2017.
 28. Meybohm P, Van Aken H, De Gasperi A, et al. Re-evaluating currently available data and suggestions for planning randomised controlled studies regarding the use of hydroxyethyl starch in critically ill patients - a multidisciplinary statement. *Critical care (London, England)*. Jul 26 2013;17(4):R166.
 29. Hartog CS, Brunkhorst FM, Engel C, et al. Are renal adverse effects of hydroxyethyl starches merely a consequence of their incorrect use? *Wiener klinische Wochenschrift*. Mar 2011;123(5-6):145-155.
 30. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine*. Nov 08 2001;345(19):1368-1377.

31. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive care medicine*. Mar 2017;43(3):304-377.
32. Mutter TC, Ruth CA, Dart AB. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *The Cochrane database of systematic reviews*. Jul 23 2013(7):Cd007594.
33. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. Feb 20 2013;309(7):678-688.
34. Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, Billot L, Lo S, Finfer S. Fluid resuscitation with 6 % hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. *Intensive care medicine*. Apr 2013;39(4):558-568.
35. Haase N, Perner A, Hennings LI, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. Feb 15 2013;346:f839.
36. Patel A, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of 6% tetrastarch (hydroxyethyl starch 130/0.4 or 0.42) for severe sepsis reporting mortality: systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine*. May 2013;39(5):811-822.
37. Shaw AD, Kellum JA. The risk of AKI in patients treated with intravenous solutions containing hydroxyethyl starch. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. Mar 2013;8(3):497-503.
38. Wiedermann CJ, Joannidis M. Increased mortality after infusion of "modern" hydroxyethyl starch. *Swiss medical weekly*. Jan 21 2013;143:w13747.
39. Wiedermann CJ, Joannidis M. Mortality after hydroxyethyl starch 130/0.4 infusion: an updated meta-analysis of randomized trials. *Swiss medical weekly*. Jul 30 2012;142:w13656.
40. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. Feb 28 2013(2):Cd000567.
41. Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al. 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. *Critical care (London, England)*. May 24 2012;16(3):R94.
42. Hartog CS, Reinhart K. CRYSTMAS study adds to concerns about renal safety and increased mortality in sepsis patients. *Critical care (London, England)*. 2012;16(6):454.
43. Rehm M. [Limited applications for hydroxyethyl starch : background and alternative concepts]. *Der Anaesthetist*. Aug 2013;62(8):644-655.
44. Ertmer C, Kampmeier T, Van Aken H. Fluid therapy in critical illness: a special focus on indication, the use of hydroxyethyl starch and its different raw materials. *Current opinion in anaesthesiology*. Jun 2013;26(3):253-260.
45. Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *Jama*. Nov 06 2013;310(17):1809-1817.

46. Martin C, Jacob M, Vicaut E, Guidet B, Van Aken H, Kurz A. Effect of waxy maize-derived hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function in surgical patients. *Anesthesiology*. Feb 2013;118(2):387-394.
47. Gillies MA, Habicher M, Jhanji S, et al. Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. *British journal of anaesthesia*. Jan 2014;112(1):25-34.
48. Jacob M, Fellahi JL, Chappell D, Kurz A. The impact of hydroxyethyl starches in cardiac surgery: a meta-analysis. *Critical care (London, England)*. 2014;18(6).
49. Van Der Linden P, James M, Mythen M, Weiskopf RB. Safety of modern starches used during surgery. *Anesthesia and analgesia*. Jan 2013;116(1):35-48.
50. Hartog CS, Kohl M, Reinhart K. A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: safety not adequately addressed. *Anesthesia and analgesia*. Mar 2011;112(3):635-645.
51. Jungheinrich C, Neff TA. Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch. *Clinical pharmacokinetics*. 2005;44(7):681-699.
52. Gallandat Huet RC, Siemons AW, Baus D, et al. A novel hydroxyethyl starch (Voluven) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. Dec 2000;47(12):1207-1215.
53. Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P. Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesthesia and analgesia*. Apr 2001;92(4):855-862.
54. Gandhi SD, Weiskopf RB, Jungheinrich C, et al. Volume replacement therapy during major orthopedic surgery using Voluven (hydroxyethyl starch 130/0.4) or hetastarch. *Anesthesiology*. Jun 2007;106(6):1120-1127.
55. Jungheinrich C, Sauermann W, Bepperling F, Vogt NH. Volume efficacy and reduced influence on measures of coagulation using hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) with an optimised in vivo molecular weight in orthopaedic surgery : a randomised, double-blind study. *Drugs in R&D*. 2004;5(1):1-9.
56. Sander O, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Equivalence of hydroxyethyl starch HES 130/0.4 and HES 200/0.5 for perioperative volume replacement in major gynaecological surgery. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. Oct 2003;47(9):1151-1158.
57. Ickx BE, Bepperling F, Melot C, Schulman C, Van der Linden PJ. Plasma substitution effects of a new hydroxyethyl starch HES 130/0.4 compared with HES 200/0.5 during and after extended acute normovolaemic haemodilution. *British journal of anaesthesia*. Aug 2003;91(2):196-202.
58. Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, Opitz J, Muller M, Francois Baron J. Pharmacokinetics and Tolerability of a New Hydroxyethyl Starch (HES) Specification [HES (130/0.4)] after Single-Dose Infusion of 6% or 10% Solutions in Healthy Volunteers. *Clinical drug investigation*. 1998;16(2):151-160.
59. Rehm M, Zahler S, Lotsch M, et al. Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed. *Anesthesiology*. May 2004;100(5):1211-1223.
60. Chen G, Yan M, Lu QH, Gong M. Effects of two different hydroxyethyl starch solutions (HES200/0.5 vs. HES130/0.4) on the expression of platelet membrane glycoprotein. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. Oct 2006;50(9):1089-1094.

61. Neff TA, Doelberg M, Jungheinrich C, Sauerland A, Spahn DR, Stocker R. Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with severe head injury. *Anesthesia and analgesia*. May 2003;96(5):1453-1459, table of contents.
62. Treib J, Haass A, Pindur G, Treib W, Wenzel E, Schimrigk K. Influence of intravascular molecular weight of hydroxyethyl starch on platelets. *European journal of haematology*. Mar 1996;56(3):168-172.
63. Treib J, Haass A, Pindur G, et al. HES 200/0.5 is not HES 200/0.5. Influence of the C2/C6 hydroxyethylation ratio of hydroxyethyl starch (HES) on hemorheology, coagulation and elimination kinetics. *Thrombosis and haemostasis*. Dec 1995;74(6):1452-1456.
64. Franz A, Braunlich P, Gamsjager T, Felfernig M, Gustorff B, Kozek-Langenecker SA. The effects of hydroxyethyl starches of varying molecular weights on platelet function. *Anesthesia and analgesia*. Jun 2001;92(6):1402-1407.
65. Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. A systematic review of the comparative safety of colloids. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*. May 2004;139(5):552-563.
66. Treib J, Haass A, Pindur G. Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch. *Thrombosis and haemostasis*. Sep 1997;78(3):974-983.
67. Kozek-Langenecker SA, Jungheinrich C, Sauermann W, Van der Linden P. The effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) on blood loss and use of blood products in major surgery: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Anesthesia and analgesia*. Aug 2008;107(2):382-390.
68. Hartog CS, Reuter D, Loesche W, Hofmann M, Reinhart K. Influence of hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 on hemostasis as measured by viscoelastic device analysis: a systematic review. *Intensive care medicine*. Nov 2011;37(11):1725-1737.
69. Wiedermann CJ, Joannidis M. Accumulation of hydroxyethyl starch in human and animal tissues: a systematic review. *Intensive care medicine*. Feb 2014;40(2):160-170.
70. Sirtl C, Laubenthal H, Zumtobel V, Kraft D, Jurecka W. Tissue deposits of hydroxyethyl starch (HES): dose-dependent and time-related. *British journal of anaesthesia*. Apr 1999;82(4):510-515.
71. Morgan PW, Berridge JC. Giving long-persistent starch as volume replacement can cause pruritus after cardiac surgery. *British journal of anaesthesia*. Nov 2000;85(5):696-699.
72. Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive care medicine*. Dec 2008;34(12):2157-2168.
73. Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU, Zaraca F, Joannidis M. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. *Critical care (London, England)*. 2010;14(5):R191.
74. Legendre C, Atinault A. [Hydroxyethylstarch and osmotic nephrosis]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 1994;13(5):766-767.
75. Dickenmann M, Oetl T, Mihatsch MJ. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Mar 2008;51(3):491-503.
76. Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P. Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet (London, England)*. Dec 14 1996;348(9042):1620-1622.

77. Coronel B, Mercatello A, Martin X, Lefrancois N. Hydroxyethylstarch and renal function in kidney transplant recipients. *Lancet (London, England)*. Mar 22 1997;349(9055):884; author reply 884.
78. Deman A, Peeters P, Sennesael J. Hydroxyethyl starch does not impair immediate renal function in kidney transplant recipients: a retrospective, multicentre analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. Jun 1999;14(6):1517-1520.
79. Hokema F, Ziganshyna S, Bartels M, et al. Is perioperative low molecular weight hydroxyethyl starch infusion a risk factor for delayed graft function in renal transplant recipients? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. Oct 2011;26(10):3373-3378.
80. Blasco V, Leone M, Antonini F, Geissler A, Albanese J, Martin C. Comparison of the novel hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6 in brain-dead donor resuscitation on renal function after transplantation. *British journal of anaesthesia*. Apr 2008;100(4):504-508.
81. Mahmood A, Gosling P, Vohra RK. Randomized clinical trial comparing the effects on renal function of hydroxyethyl starch or gelatine during aortic aneurysm surgery. *The British journal of surgery*. Apr 2007;94(4):427-433.
82. Sakr Y, Payen D, Reinhart K, et al. Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. *British journal of anaesthesia*. Feb 2007;98(2):216-224.
83. Dehne MG, Muhling J, Sablotzki A, Dehne K, Sucke N, Hempelmann G. Hydroxyethyl starch (HES) does not directly affect renal function in patients with no prior renal impairment. *Journal of clinical anesthesia*. Mar 2001;13(2):103-111.
84. Godet G, Lehot JJ, Janvier G, Steib A, De Castro V, Coriat P. Safety of HES 130/0.4 (Voluven(R)) in patients with preoperative renal dysfunction undergoing abdominal aortic surgery: a prospective, randomized, controlled, parallel-group multicentre trial. *European journal of anaesthesiology*. Dec 2008;25(12):986-994.
85. Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, Bepperling F, Baron JF. The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%, 500 mL) in mild-to-severe renal impairment. *Anesthesia and analgesia*. Sep 2002;95(3):544-551, table of contents.
86. Moran M, Kapsner C. Acute renal failure associated with elevated plasma oncotic pressure. *The New England journal of medicine*. Jul 16 1987;317(3):150-153.
87. Niemi TT, Miyashita R, Yamakage M. Colloid solutions: a clinical update. *Journal of anesthesia*. Dec 2010;24(6):913-925.
88. Huter L, Simon TP, Weinmann L, et al. Hydroxyethylstarch impairs renal function and induces interstitial proliferation, macrophage infiltration and tubular damage in an isolated renal perfusion model. *Critical care (London, England)*. 2009;13(1):R23.
89. Bellmann R, Feistritz C, Wiedermann CJ. Effect of molecular weight and substitution on tissue uptake of hydroxyethyl starch: a meta-analysis of clinical studies. *Clinical pharmacokinetics*. Apr 01 2012;51(4):225-236.
90. Qureshi SH, Rizvi SI, Patel NN, Murphy GJ. Meta-analysis of colloids versus crystalloids in critically ill, trauma and surgical patients. *The British journal of surgery*. Jan 2016;103(1):14-26.

91. Lehmann G, Marx G, Forster H. Bioequivalence comparison between hydroxyethyl starch 130/0.42/6 : 1 and hydroxyethyl starch 130/0.4/9 : 1. *Drugs in R&D*. 2007;8(4):229-240.
92. Finfer S, Liu B, Taylor C, et al. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Critical care (London, England)*. 2010;14(5):R185.
93. Mizzi A, Tran T, Karlinski R, Anderson A, Mangar D, Camporesi EM. Voluven, a new colloid solution. *Anesthesiology clinics*. Sep 2011;29(3):547-555.
94. Fresenius Kabi. SPC, Labelling and Package Leaflet (Voluven Fresenius 6% Solution for Infusion). 2014; https://www.fresenius-kabi.com/cz/documents/Voluven_EU-SmPC.pdf. Accessed 15.05.2017.
95. Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, Billot L, Lo S, Finfer S. Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4) in acutely ill patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Anesthesia and analgesia*. Jan 2012;114(1):159-169.
96. Takala J, Hartog C, Reinhart K. Safety of modern starches used during surgery: misleading conclusions. *Anesthesia and analgesia*. Aug 2013;117(2):527-528.
97. Farag E, Argalious M, O'Hara J, Doyle DJ. Safety of HES 130/0.4 not yet settled. *Anesthesia and analgesia*. Aug 2013;117(2):528-529.
98. Fenger-Eriksen C, Hartig Rasmussen C, Kappel Jensen T, et al. Renal effects of hypotensive anaesthesia in combination with acute normovolaemic haemodilution with hydroxyethyl starch 130/0.4 or isotonic saline. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. Aug 2005;49(7):969-974.
99. Yang J, Wang WT, Yan LN, Xu MQ, Yang JY. Alternatives to albumin administration in hepatocellular carcinoma patients undergoing hepatectomy: an open, randomized clinical trial of efficacy and safety. *Chinese medical journal*. May 2011;124(10):1458-1464.
100. Harten J, Crozier JE, McCreath B, et al. Effect of intraoperative fluid optimisation on renal function in patients undergoing emergency abdominal surgery: a randomised controlled pilot study (ISRCTN 11799696). *International journal of surgery (London, England)*. Jun 2008;6(3):197-204.
101. Jover JL, Garcia JP, Martinez C, Espi A, Gregori E, Almagro J. [Hydroxyethyl starch to protect renal function in laparoscopic surgery]. *Revista espanola de anestesiologia y reanimacion*. Jan 2009;56(1):27-30.
102. Shahbazi S, Zeighami D, Allahyary E, Alipour A, Esmaeeli M, Ghaneie M. Effect of Colloid versus Crystalloid Administration of Cardiopulmonary Bypass Prime Solution on Tissue and Organ Perfusion. *Int Cardiovasc Res J*. 2011;5(1):24-31.
103. Tiryakioglu O, Yildiz G, Vural H, Goncu T, Ozyazicioglu A, Yavuz S. Hydroxyethyl starch versus Ringer solution in cardiopulmonary bypass prime solutions (a randomized controlled trial). *Journal of cardiothoracic surgery*. Jul 12 2008;3:45.
104. Lee JS, Ahn SW, Song JW, Shim JK, Yoo KJ, Kwak YL. Effect of hydroxyethyl starch 130/0.4 on blood loss and coagulation in patients with recent exposure to dual antiplatelet therapy undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2011;75(10):2397-2402.
105. James MF, Michell WL, Joubert IA, Nicol AJ, Navsaria PH, Gillespie RS. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in

- Resuscitation of Severe Trauma). *British journal of anaesthesia*. Nov 2011;107(5):693-702.
106. Hung MH, Zou C, Lin FS, Lin CJ, Chan KC, Chen Y. New 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss during major abdominal surgery - a randomized, controlled trial. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. Jul 2014;113(7):429-435.
107. Gondos T, Marjanek Z, Ulakcsai Z, et al. Short-term effectiveness of different volume replacement therapies in postoperative hypovolaemic patients. *European journal of anaesthesiology*. Sep 2010;27(9):794-800.
108. Alavi SM, Ahmadi BB, Baharestani B, Babaei T. Comparison of the effects of gelatin, Ringer's solution and a modern hydroxyl ethyl starch solution after coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovascular journal of Africa*. Sep 2012;23(8):428-431.
109. Hanart C, Khalife M, De Ville A, Otte F, De Hert S, Van der Linden P. Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: albumin versus hydroxyethyl starch 130/0.4. *Critical care medicine*. Feb 2009;37(2):696-701.
110. Mukhtar A, Aboulfetouh F, Obayah G, et al. The safety of modern hydroxyethyl starch in living donor liver transplantation: a comparison with human albumin. *Anesthesia and analgesia*. Sep 2009;109(3):924-930.
111. Kancir AS, Pleckaitiene L, Hansen TB, Ekelof NP, Pedersen EB. Lack of nephrotoxicity by 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 during hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. Nov 2014;121(5):948-958.
112. Kancir AS, Johansen JK, Ekeloef NP, Pedersen EB. The effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function, arterial blood pressure, and vasoactive hormones during radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Anesthesia and analgesia*. Mar 2015;120(3):608-618.
113. Zhang Y, Yu Y, Jia J, et al. Administration of HES in elderly patients undergoing hip arthroplasty under spinal anesthesia is not associated with an increase in renal injury. *BMC anesthesiology*. Feb 21 2017;17(1):29.
114. Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, et al. Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *British journal of anaesthesia*. Feb 2013;110(2):231-240.
115. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *The New England journal of medicine*. Jul 08 2004;351(2):159-169.
116. Muller L, Jaber S, Molinari N, et al. Fluid management and risk factors for renal dysfunction in patients with severe sepsis and/or septic shock. *Critical care (London, England)*. Feb 29 2012;16(1):R34.
117. He B, Xu B, Xu X, et al. Hydroxyethyl starch versus other fluids for non-septic patients in the intensive care unit: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical care (London, England)*. Mar 19 2015;19:92.
118. Rehm M, Hulde N, Kammerer T, Meidert AS, Hofmann-Kiefer K. [State of the art in fluid and volume therapy : A user-friendly staged concept]. *Der Anaesthesist*. Mar 2017;66(3):153-167.
119. Ahn HJ, Kim JA, Lee AR, Yang M, Jung HJ, Heo B. The Risk of Acute Kidney Injury from Fluid Restriction and Hydroxyethyl Starch in Thoracic Surgery. *Anesthesia and analgesia*. Jan 2016;122(1):186-193.
120. Yunos NM, Bellomo R, Glassford N, Sutcliffe H, Lam Q, Bailey M. Chloride-liberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis. *Intensive care medicine*. Feb 2015;41(2):257-264.

121. Opperer M, Poeran J, Rasul R, Mazumdar M, Memtsoudis SG. Use of perioperative hydroxyethyl starch 6% and albumin 5% in elective joint arthroplasty and association with adverse outcomes: a retrospective population based analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. Mar 27 2015;350:h1567.
122. Davidson IJ. Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review. *European journal of anaesthesiology*. Sep 2006;23(9):721-738.
123. Simon TP, Schuerholz T, Huter L, et al. Impairment of renal function using hyperoncotic colloids in a two hit model of shock: a prospective randomized study. *Critical care (London, England)*. Jan 25 2012;16(1):R16.
124. Reilly C. Retraction. Notice of formal retraction of articles by Dr. Joachim Boldt. *British journal of anaesthesia*. Jul 2011;107(1):116-117.
125. Rasmussen KC, Johansson PI, Hojskov M, et al. Hydroxyethyl starch reduces coagulation competence and increases blood loss during major surgery: results from a randomized controlled trial. *Annals of surgery*. Feb 2014;259(2):249-254.
126. Hamaji A, Hajjar L, Caiero M, et al. Volume replacement therapy during hip arthroplasty using hydroxyethyl starch (130/0.4) compared to lactated Ringer decreases allogeneic blood transfusion and postoperative infection. *Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)*. Jan 2013;63(1):27-35.
127. Rasmussen KC, Secher NH, Pedersen T. Effect of perioperative crystalloid or colloid fluid therapy on hemorrhage, coagulation competence, and outcome: A systematic review and stratified meta-analysis. *Medicine*. Aug 2016;95(31):e4498.
128. Mittermayr M, Streif W, Haas T, et al. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesthesia and analgesia*. Oct 2007;105(4):905-917, table of contents.
129. L'Hermite J, Muller L, Cuvillon P, et al. Stroke volume optimization after anaesthetic induction: An open randomized controlled trial comparing 0.9% NaCl versus 6% hydroxyethyl starch 130/0.4. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. Oct 2013;32(10):e121-127.
130. McIlroy DR, Kharasch ED. Acute intravascular volume expansion with rapidly administered crystalloid or colloid in the setting of moderate hypovolemia. *Anesthesia and analgesia*. Jun 2003;96(6):1572-1577, table of contents.
131. Lobo DN, Stanga Z, Aloysius MM, et al. Effect of volume loading with 1 liter intravenous infusions of 0.9% saline, 4% succinylated gelatine (Gelofusine) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: a randomized, three-way crossover study in healthy volunteers. *Critical care medicine*. Feb 2010;38(2):464-470.
132. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al. Comparison of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 and saline solution for resuscitation of the microcirculation during the early goal-directed therapy of septic patients. *Journal of critical care*. Dec 2010;25(4):659.e651-658.
133. Teixeira C, Garzotto F, Piccinni P, et al. Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury. *Critical care (London, England)*. Jan 24 2013;17(1):R14.
134. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Critical care medicine*. Feb 2011;39(2):259-265.
135. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic

- resection: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. May 25 2002;359(9320):1812-1818.
136. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology*. Jul 2005;103(1):25-32.
137. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Annals of surgery*. Nov 2003;238(5):641-648.
138. Weiskopf RB. Equivalent efficacy of hydroxyethyl starch 130/0.4 and human serum albumin: if nothing is the same, is everything different? The importance of context in clinical trials and statistics. *Anesthesiology*. Dec 2013;119(6):1249-1254.
139. Marechal X, Favory R, Joulin O, et al. Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress. *Shock (Augusta, Ga.)*. May 2008;29(5):572-576.
140. Steppan J, Hofer S, Funke B, et al. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalix. *The Journal of surgical research*. Jan 2011;165(1):136-141.
141. Rehm M, Haller M, Orth V, et al. Changes in blood volume and hematocrit during acute preoperative volume loading with 5% albumin or 6% hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. *Anesthesiology*. Oct 2001;95(4):849-856.
142. Chappell D, Bruegger D, Potzel J, et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Critical care (London, England)*. Oct 13 2014;18(5):538.
143. Ward BJ, Donnelly JL. Hypoxia induced disruption of the cardiac endothelial glycocalyx: implications for capillary permeability. *Cardiovascular research*. Mar 1993;27(3):384-389.
144. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *The New England journal of medicine*. May 27 2004;350(22):2247-2256.
145. Alam N, Park BJ, Wilton A, et al. Incidence and risk factors for lung injury after lung cancer resection. *The Annals of thoracic surgery*. Oct 2007;84(4):1085-1091; discussion 1091.
146. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (federführend). S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen 2014; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020k_S3_Intravasale_Volumen_therapie_Erwachsenen_2014-09.pdf. Accessed 15.05.2017.
147. Kashy BK, Podolyak A, Makarova N, Dalton JE, Sessler DI, Kurz A. Effect of hydroxyethyl starch on postoperative kidney function in patients having noncardiac surgery. *Anesthesiology*. Oct 2014;121(4):730-739.
148. Holte K, Kehlet H. Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery. *Journal of the American College of Surgeons*. Jun 2006;202(6):971-989.
149. Prankunas A, Koopmans M, Koetsier PM, Pilvinis V, Boerma EC. Microcirculatory blood flow as a tool to select ICU patients eligible for fluid therapy. *Intensive care medicine*. Apr 2013;39(4):612-619.

150. Haase M, Story DA, Haase-Fielitz A. Renal injury in the elderly: diagnosis, biomarkers and prevention. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*. Sep 2011;25(3):401-412.
151. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive care medicine*. Mar 2007;33(3):409-413.
152. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. 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. *Critical care (London, England)*. Aug 2004;8(4):R204-212.
153. Singer E, Marko L, Paragas N, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta physiologica (Oxford, England)*. Apr 2013;207(4):663-672.
154. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet (London, England)*. Apr 2-8 2005;365(9466):1231-1238.
155. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *British journal of anaesthesia*. Oct 2002;89(4):622-632.
156. Kammerer T, Klug F, Schwarz M, et al. Comparison of 6% hydroxyethyl starch and 5% albumin for volume replacement therapy in patients undergoing cystectomy (CHART): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. Aug 28 2015;16:384.
157. Guidet B, Soni N, Della Rocca G, et al. A balanced view of balanced solutions. *Critical care (London, England)*. 2010;14(5):325.
158. EMA. PRAC recommends suspending hydroxyethyl-starch solutions for infusion from the market. 2018; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Hydroxyethyl_starch_107i/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500241325.pdf. Accessed 13.02.2018.
159. EMA. Hydroxyethyl-starch solutions for infusion to be suspended – CMDh endorses PRAC recommendation. 2018; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/01/news_detail_002892.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Accessed 13.02.2018.
160. Annane D, Fuchs-Buder T, Zoellner C, Kaukonen M, Scheeren TWL. EMA recommendation to suspend HES is hazardous. *The Lancet*. 2018.

8. Anhang

8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Verschiedene Hydroxyethylstärke(HES)-Lösungen ^{5,13}	4
Tabelle 2 Thorakoskopische Eingriffe	25
Tabelle 3 Demografische Daten (Median (25.-75. Perzentile); Prozent).....	25
Tabelle 4 Perioperative Daten (Median (25.-75. Perzentile); Prozent).....	26
Tabelle 5 Blutverlust (Median (25.-75. Perzentile))	26
Tabelle 6 Volumenersatz Kristalloide (Median (25.-75. Perzentile))	26
Tabelle 7 Volumenersatz Kolloide (prozentuale Verabreichung; Median (25.-75. Perzentile) bei Verabreichung).....	27
Tabelle 8 Blutersatz (prozentuale Verabreichung; Median (25.-75. Perzentile) bei Verabreichung).....	27
Tabelle 9 Hämodynamik (Median (25.-75. Perzentile))	27
Tabelle 10 Katecholaminbedarf (Median (25.-75. Perzentile))	28
Tabelle 11 Mortalität in Prozent.....	28
Tabelle 12 Nierenversagen in Prozent	28
Tabelle 13 Eingriffe mittels Thorakotomie	29
Tabelle 14 Demografische Daten (Median (25.-75. Perzentile); Prozent).....	29
Tabelle 15 Perioperative Daten (Median (25.-75. Perzentile); Prozent).....	30
Tabelle 16 Blutverlust (Median (25.-75. Perzentile))	30
Tabelle 17 Volumenersatz Kristalloide (Median (25.-75. Perzentile)).....	30
Tabelle 18 Volumenersatz Kolloide (prozentuale Verabreichung; Median (25.-75. Perzentile) bei Verabreichung).....	31
Tabelle 19 Blutersatz (prozentuale Verabreichung; Median (25.-75. Perzentile) bei Verabreichung).....	31
Tabelle 20 Hämodynamik (Median (25.-75. Perzentile))	31
Tabelle 21 Katecholaminbedarf (Median (25.-75. Perzentile))	32
Tabelle 22 Mortalität in Prozent.....	32
Tabelle 23 Nierenversagen in Prozent	32
Tabelle 24 Abdominelle laparoskopische Eingriffe.....	33
Tabelle 25 Demografische Daten (Median (25.-75. Perzentile); Prozent).....	34
Tabelle 26 Perioperative Daten (Median (25.-75. Perzentile); Prozent).....	34

Tabelle 27 Blutverlust (Median (25.-75. Perzentile))	34
Tabelle 28 Volumenersatz Kristalloide (Median (25.-75. Perzentile))	35
Tabelle 29 Volumenersatz Kolloide (prozentuale Verabreichung; Median (25.-75. Perzentile) bei Verabreichung)	35
Tabelle 30 Blutersatz (prozentuale Verabreichung; Median (25.-75. Perzentile) bei Verabreichung)	35
Tabelle 31 Hämodynamik (Median (25.-75. Perzentile))	36
Tabelle 32 Katecholaminbedarf (Median (25.-75. Perzentile))	36
Tabelle 33 Mortalität in Prozent	36
Tabelle 34 Nierenversagen in Prozent	37
Tabelle 35 Abdominelle Eingriffe mittels Laparotomie	38
Tabelle 36 Demografische Daten (Median (25.-75. Perzentile); Prozent)	38
Tabelle 37 Perioperative Daten (Median (25.-75. Perzentile); Prozent)	39
Tabelle 38 Blutverlust (Median (25.-75. Perzentile))	39
Tabelle 39 Volumenersatz Kristalloide (Median (25.-75. Perzentile))	40
Tabelle 40 Volumenersatz Kolloide (prozentuale Verabreichung; Median (25.-75. Perzentile) bei Verabreichung)	40
Tabelle 41 Blutersatz (prozentuale Verabreichung, Median (25.-75. Perzentile) bei Verabreichung)	40
Tabelle 42 Hämodynamik (Median (25.-75. Perzentile))	41
Tabelle 43 Katecholaminbedarf (Median (25.-75. Perzentile))	41
Tabelle 44 Mortalität in Prozent	41
Tabelle 45 Nierenversagen in Prozent	42
Tabelle 46 Neurochirurgische Eingriffe	42
Tabelle 47 Demografische Daten (Median (25.-75. Perzentile); Prozent)	43
Tabelle 48 Perioperative Daten (Median (25.-75. Perzentile); Prozent)	43
Tabelle 49 Blutverlust (Median (25.-75. Perzentile))	43
Tabelle 50 Volumenersatz Kristalloide (Median (25.-75. Perzentile))	44
Tabelle 51 Volumenersatz Kolloide (prozentuale Verabreichung; Median (25.-75. Perzentile) bei Verabreichung)	44
Tabelle 52 Blutersatz (prozentuale Verabreichung; Median (25.-75. Perzentile) bei Verabreichung)	44
Tabelle 53 Hämodynamik (Median (25.-75. Perzentile))	45
Tabelle 54 Katecholaminbedarf (Median (25.-75. Perzentile))	45

Tabelle 55 Mortalität in Prozent.....	45
Tabelle 56 Nierenversagen in Prozent	45
Tabelle 57 Gruppenübergreifende Mortalität in Prozent	46
Tabelle 58 Gruppenübergreifendes Nierenversagen in Prozent.....	46

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Gruppenverteilung (Anzahl n)	47
Abbildung 2 Kristalloide (Median \pm IQR); *: $p < 0,05$	48
Abbildung 3 Kolloide (prozentuale Verabreichung).....	49
Abbildung 4 Blutersatz (prozentuale Verabreichung)	49
Abbildung 5 Mortalität in Prozent	50
Abbildung 6 Nierenversagen in Prozent; *: $p = 0,015$	51

8.3 Abkürzungsverzeichnis

HES 130/0.4	Hydroxyethylstärke mit einem Molekulargewicht von 130.000 Dalton bei einer Substitution von 0,4 (40%)
HA	20% Humanalbumin Lösung
TSK	Thorakoskopische Eingriffe
TKT	Eingriffe mittels Thorakotomie
LSK	Abdominelle laparoskopische Eingriffe
LPT	Abdominelle Eingriffe mittels Laparotomie
NCH	Neurochirurgische Eingriffe
m	Meter
mg	Milligramm
kg	Kilogramm
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
l	Liter
ml	Milliliter
h	Stunde
Min./min	Minute
m	männlich
w	weiblich
SN-Zeit	Schnitt-Naht Zeit
AWR-Zeit	Zeit im Aufwachraum
FFP	Fresh Frozen Plasma
EK	Erythrozytenkonzentrate
TK	Thrombozytenkonzentrate
MAP	mittlerer arterieller Druck
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
HF	Herzfrequenz
BMI	Body Maß Index
MaxNorepi	Maximaldosis Norepinephrin

Σ Norepi	Summe Norepinephrin
Σ Norepi/ DauerNor.	Summe Norepinephrin/ Dauer Norepinephrin Verabreichung
CVP	zentraler Venendruck
ScvO ₂	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
RRT	Nierenersatztherapie (renal replacement therapy)
RIFLE-Kriterien	(R: renal risk, I: injury, F: failure, L: Loss and E: End-stage renal disease)
AKIN-Kriterien	Acute Kidney Injury Network
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocalin
IL-18	Interleukin-18
NAG	N-acetyl-beta-D-glucosamidase
NaCl	Natriumchlorid Lösung
IQR	Interquartilbereich (25.-75. Perzentile)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
OP	Operationssaal
FDA	Food and Drug Administration
EMA	Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
PRAC	Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CMDh	Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human)
EU	Europäische Union
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
ICU	intensive-care-unit (Intensivmedizin, Intensivstation)
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
USA	Vereinigte Staaten von Amerika

WA	Washington
vs.	versus
incl.	inclusive
u.	und
u. a.	unter anderem

9. Danksagung

Das Verfassen der medizinischen Doktorarbeit stellte eine letzte anspruchsvolle Herausforderung im Rahmen meines Medizinstudiums dar. Deshalb möchte ich mich aufrichtig bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Markus Rehm für die Überlassung des Dissertationsthemas und vor allem für seine wertvolle fachliche und menschliche Unterstützung bedanken. Trotz der vielen Arbeit fand er immer die Zeit, gemeinsam mit mir am Grundgerüst meiner Dissertation zu feilen. Durch seine Zuversicht und seine aufbauenden Worte hat er maßgeblich zum erfolgreichen Gelingen der Arbeit beigetragen.

Aufrichtig bedanken möchte ich mich außerdem bei Herrn PD Dr. med. Klaus Hofmann-Kiefer für seine zahlreichen Hilfestellungen und richtungsweisenden Verbesserungs- und Korrekturvorschläge. Durch seine fachlichen Anregungen gelang der Schritt hin zur Fertigstellung der Arbeit.

Ein weiterer Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. Joerg Hasford für seine hilfreichen statistischen und allgemeinen Hinweise.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. Judith-Irina Pagel für Ihre Unterstützung in der Anfangsphase.

Zusätzlich bedanken möchte ich mich noch bei allen, die mir mit Rat und Tat bei der Durchführung meiner Doktorarbeit zur Seite standen.

Mein herzlichster Dank gilt meiner Familie, die mir in jeder Phase meines Studiums uneingeschränkten Rückhalt bot.

10. Eidesstattliche Versicherung

Schwienbacher, Maria Magdalena

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Perioperative Infusionstherapie mit und ohne Hydroxyethylstärke.

Eine vergleichende Analyse bei ausgewählten Patientengruppen.

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.

Meran, 11.02.2019

Schwienbacher Maria Magdalena