

**Aus der Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Transplantations-, und Gefäßchirurgie der
Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Werner

Therapie des Volumenmangelschocks nach Polytrauma:

Welche Bedeutung hat die HES- (Tetrastärke-) Dosis für Mortalität und Morbidität?

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Felix Tassilo Beyer

aus München

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Hugo Hartl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Karl-Georg Kanz

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Heiko Trentzsch

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

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.2020

Meinen Eltern, Sonja und Heinz-Jochen Beyer

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1	Einleitung	1
2	Fragestellung	4
3	Methoden	5
3.1	Studiendesign	5
3.2	Datenerhebung	5
3.2.1	Patientenkollektiv.....	5
3.2.2	Datenbanken	6
3.2.3	Das Traumaregister	6
3.2.4	Patientendaten	9
3.2.5	Einschlusskriterien und Basisdaten im TraumaRegisterDGU®	10
3.3	RISC - Revised Injury Severity Classification	20
3.4	Therapeutische Grundsätze	23
3.4.1	Allgemeine Versorgung von Traumapatienten	23
3.4.2	Hypovolämischer Schock.....	24
3.5	Endpunkte.....	25
3.6	Statistische Analyse	25
3.6.1	Darstellung von mit der Überlebenszeit verknüpften Variablen	25
3.6.2	Darstellung von Variablen mit Assoziation zum akuten Nierenversagen	26
3.6.3	Regressionsanalysen.....	26
3.6.4	Sensitivitätsanalyse	27

4	Ergebnisse	28
4.1	Klinische Ergebnisse	28
4.2	Nicht-adjustierte Assoziation zwischen Tetrastärkevolumina und 90-Tage-Mortalität	34
4.3	Nicht-adjustierte Assoziation zwischen Tetrastärkevolumina und dem Auftreten eines akuten Nierenversagens.....	36
4.4	Unabhängige Prädiktoren der 90-Tages Überlebenszeit	39
4.5	Unabhängige Prädiktoren des akuten Nierenversagens	42
5	Diskussion.....	44
5.1	Klinische Ergebnisse	44
5.2	Assoziation des Tetrastärkevolumens mit der 90-Tage Überlebenszeit bzw. mit der Häufigkeit eines akuten Nierenversagens	45
5.3	Risiken von Tetrastärke.....	48
5.4	Vorteile von Tetrastärke	58
5.5	Stärken und Einschränkungen der Studie	60
6	Zusammenfassung.....	61
7	Anhang.....	64
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	64
7.2	Literaturverzeichnis	66
8	Danksagung.....	83

I. Abkürzungsverzeichnis

AIS	Abbreviated Injury Scale
ATLS	Advanced Trauma Life Support
AUC	Area under the Curve
CT	Computertomographie
FAST	Focused Assessment with Sonography for Trauma
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Scale
ICU	Intensive Care Unit
IMC	Intermediate Care Unit
INR:	International Normalized Ratio
MAIS	Maximum of the Abbreviated Injury Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
NACA	National Advisory Committee for Aeronautics
NIS	Sektion Notfall-, Intensivmedizin und Schwerverletztenversorgung
NISS	New Injury Severity Score
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PTT	Partielle Thromboplastinzeit

RIFLE	Risk – Injury – Failure – Loss
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TRISS	Trauma and Injury Severity Score

1 Einleitung

Der Verwendung von Hydroxyethylstärke (HES) zur Flüssigkeitssubstitution wird vorgeworfen, das Sterberisiko, sowie das Risiko des akuten Nierenversagens zu erhöhen. Im Juni 2013 empfahlen die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) und das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), dass die Zulassungen für HES aufgehoben werden sollte. Seitdem änderte das PRAC seine Empfehlung zweimalig und empfahl im Oktober 2013, dass HES für eine kurzfristige Behandlung einer Hypovolämie (niedriges Blutvolumen), die durch akuten (plötzlichen) Blutverlust verursacht wird, und bei der die Behandlung mit alternativen Infusionslösungen (Kristalloide) nicht als ausreichend angesehen werden kann, weiterhin verfügbar bleiben sollte (94).

Im Januar 2018 zog das PRAC diese Empfehlung jedoch zurück und empfahl im selben Monat und - nach einer weiteren Überprüfung der vorliegenden Evidenz - erneut im Mai 2018 die Aussetzung der Zulassung.

Die European Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh) stimmte der negativen Beurteilung des PRAC im Januar 2018 zunächst zu, änderte ihre Ansicht jedoch im Juni 2018, und kam zu dem Schluss, dass HES-Lösungen auf dem Markt bleiben sollten, vorausgesetzt, es wird eine Kombination von zusätzlichen Maßnahmen zum Schutz der Patienten implementiert. Die Angelegenheit wurde an die Europäische Kommission weitergeleitet, die am 17. Juli 2018 dazu eine europaweite, rechtsverbindliche Entscheidung traf (25, 26)

Die anhaltend starke Meinungsverschiedenheit über Risiken und Nutzen von HES 6% - Lösungen hat seine Entsprechung in heftigen öffentlichen Kontroversen zwischen wissenschaftlichen Experten (10, 16, 23), aber auch zwischen Medizinprodukteagenturen verschiedener europäischer Länder. So unterstützte Schweden eine Aufhebung der

Zulassung, während Frankreich, Spanien, Italien und die Tschechische Republik eine Aufhebung der Zulassung verweigerten (25).

Dementsprechend sind aktive nationale Richtlinien unentschieden, ob die Verwendung von Kolloiden für eine sichere und schnelle hämodynamische Stabilisierung kritisch kranker Patienten im Schock innerhalb der ersten 6 Stunden empfohlen werden soll oder nicht (54), bzw. ob statt Kolloiden Kristalloide für die Erstversorgung von Traumapatienten bevorzugt werden sollten (69, 79); einige Leitlinien empfehlen sogar, dass Tetrastärke bei Erwachsenen überhaupt nicht zur Anwendung kommen sollte (92).

Für ein besseres Verständnis des Zusammenhangs zwischen HES-Exposition und schädlichen Nebenwirkungen ist das Wissen über die Dosis-Wirkungs-Beziehung unerlässlich. Beispielsweise wurde für HES 6% 130 / 0,4 eine Dosisgrenze von 50 ml / kg Tag (3500 ml Voluven® für einen 70-kg-Patienten) empfohlen. In Abhängigkeit von den Co-Variablen fanden jedoch klinische Studien (Übersicht in Tab.7, Seite 46), dass Zusammenhänge zwischen der HES-Dosis und der Häufigkeit von Nebenwirkungen entweder nicht existent waren (42, 46, 47, 53, 58) oder durch niedrigere Schwellenwerte (500 ml (33), 1000 ml (34), 2000 ml (84) oder 2300 ml (82)) oder sogar durch eine kontinuierliche lineare (14) oder exponentielle (41) Beziehung geprägt waren.

Aufgrund zahlreicher methodischer Schwächen dieser Studien steht jedoch die Bestimmung eines sicheren Tetrastärke-Volumens noch aus (58); die EMA empfiehlt weitere Studien zur Verwendung von HES bei elektiven Operationen und Traumapatienten (94).

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, den Zusammenhang zwischen dem absoluten bzw. relativen Volumen von Tetrastärke, welche zur Therapie eines akuten Volumenmangelschocks nach Polytrauma appliziert worden war, und der 90-Tage Überlebenszeit, sowie der Häufigkeit eines akuten Nierenversagens genau zu bestimmen. In

der Studie wurde eine Kohorte schwer verletzter Patienten untersucht, für die anhand des Traumaregisters der DGU genaue Aufzeichnungen hinsichtlich der Flüssigkeitsmengen vorlagen, welche während des prä- und akut-klinischen Schockmanagements verabreicht worden waren.

2 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollten folgende Fragen beantwortet werden.

1. Gibt es bei der Therapie von polytraumatisierten Patienten eine Verbindung zwischen dem absoluten oder relativen Volumen von Tetrastärke und der damit verbundenen 90-Tages Überlebenszeit?

2. Gibt es bei der Therapie von polytraumatisierten Patienten eine Verbindung zwischen dem absoluten oder relativen Volumen von Tetrastärke und der Häufigkeit eines akuten Nierenversagens?

3 Methoden

3.1 Studiendesign

Diese retrospektive Beobachtungskohortenstudie beinhaltet Daten aus zwei Trauma-Zentren der Universitätsklinik der LMU München, Deutschland (Campus Grosshadern und Campus Innenstadt). Beide Zentren sind auf die Diagnose und Behandlung von schwerverletzten Patienten spezialisiert. Der primäre Studienendpunkt war die 90-Tage-Überlebenszeit. Die Studie wurde darauf ausgelegt, eine multivariate Regressionsanalyse von drei unabhängigen Variablen zu ermöglichen. Folglich mussten - um der Studie genügend Aussagekraft zu verleihen, und um eine unabhängige Verbindung zwischen absoluten und relativen Volumina von HES und der 90-Tages-Sterblichkeit zu ermitteln - insgesamt mindestens 30 Patienten, die nach schwerer Trauma-Verletzung gestorben waren, analysiert werden (66). Auf der Grundlage von Daten, die das Outcome der Patienten in Deutschland zum Zeitpunkt der Studie (19) widerspiegeln, wurde die Sterblichkeit bei Patienten nach schwerer Trauma-Verletzung mit etwa 15% angenommen. Daher musste die Studie, um das primäre Ziel untersuchen zu können, etwa 280 Patienten nach schwerem Trauma beinhalten. Die retrospektive Datenerhebung wurde von der Ethikkommission der LMU genehmigt. Jeder Patient oder sein gesetzlicher Vertreter hatte einer anonymen Datenanalyse zugestimmt (Projekt # 137-08).

3.2 Datenerhebung

3.2.1 *Patientenkollektiv*

Es wurde eine retrospektive Suche nach geeigneten Patienten durchgeführt, die vor Januar 2012 behandelt worden waren. Dieser spezielle Zeitpunkt wurde gewählt, um einen Bias zu vermeiden, der möglicherweise durch offizielle europäische und deutsche Warnungen zur Verwendung von HES bei Traumapatienten hätte entstehen können; Diese Warnungen waren nach Januar 2012 der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt worden (94). Die retrospektive Suche wurde, nach Miteinbeziehung aller Patienten mit vollständigen

Datensätzen (siehe unten), welche zwischen Januar 2005 und Dezember 2011 behandelt wurden, beendet.

Geeignete Patienten (≥ 18 Jahre) waren diejenigen, die einerseits nach einer schweren Trauma-Verletzung in der Notaufnahme aufgenommen wurden oder innerhalb von 24 Stunden nach der Verletzung von einem anderen Krankenhaus zu verlegt worden waren und die andererseits mehr als zwei Tage Intensivtherapie bedurften. Ausgeschlossen wurden Patienten, wenn sie nach der Entlassung aus dem Krankenhaus nicht kontaktiert werden konnten, kein kompletter Datensatz vorlag, oder wenn sie vor dem Trauma an einer schweren Niereninsuffizienz litten. (Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie und / oder Plasmakreatininkonzentration $\geq 3,5$ mg / dl).

3.2.2 Datenbanken

Beide Traumazentren hatten regelmäßig und standardisiert prospektiv gesammelte Daten schwer verletzter Patienten zum TraumaRegister DGU[®] (TR-DGU) (48) beigesteuert. Für den Zweck der Studie wurden die Daten aus dem TraumaRegister DGU[®] (TR-DGU) und - falls erforderlich - aus elektronischen institutionellen Datenbanken, die zum lokalen Management, bzw. zur krankenhausinternen Informationsübertragung zur Verfügung standen, verwendet.

3.2.3 Das Traumaregister

Die Idee der Entwicklung eines Trauma-Registers wurde von einer Gruppe Unfallchirurgen in den 80er Jahren ins Leben gerufen; im Jahr 1992 wurde die Arbeitsgemeinschaft "AG Scoring" der deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU[®]) gegründet, um das Outcome der Patienten trotz sehr unterschiedlicher Verletzungsmuster zu vergleichen (49).

Ziel war es, ein interklinisches Instrument zur multizentrischen Erfassung der Behandlungsdaten Schwerverletzter im deutschsprachigen Raum zu entwickeln (49). Es sollte zur Qualitätsbewertung der akuten Versorgung von schwerstverletzten Patienten, für wissenschaftliche Untersuchungen und zur Verbesserung der Traumaversorgung, sowie zur Aufdeckung möglicher Fehlerquellen dienen. Die wissenschaftlichen Untersuchungen umfassten dabei die Forschungsschwerpunkte Epidemiologie, Prognosefaktoren, sowie operative Behandlungsstrategien und Langzeitergebnisse. Eines der Hauptbestandteile der Qualitätssicherung im TraumaRegister DGU® (TR-DGU) ist der Vergleich der beobachteten Letalität der Traumapatienten mit der aus dem Schweregrad der Verletzungen abgeleiteten Prognose (20).

Diese Vergleiche von Outcome und Prognose werden nur bei primär versorgten Patienten durchgeführt und werden mit der Revised Injury Severity Classification (RISC) durchgeführt (20). Diese Klassifikation wird seit 2014 in einer überarbeiteten Version, dem RISC II, verwendet (20). Nur sechs deutsche Krankenhäuser nahmen von Beginn an am TraumaRegister DGU® (TR-DGU) teil und begannen 1993 mit der ersten Datenerhebung anhand eines Erhebungsbogens, welcher 1994 erstmalig von der Arbeitsgemeinschaft Scoring publiziert wurde (49).

2002 wurde eine webbasierte Eingabemaske für die Dateneingabe und Verwaltung der Daten geschaffen. Dieses Programm enthält eine große Anzahl von Validitätsprüfungen zur Verbesserung der Datenqualität. Es gibt den Krankenhäusern die Möglichkeit, ihre Daten selbst einzugeben. Verwaltet wird die Datenbank durch einen zentralen Datenbankserver an einer der teilnehmenden Universitätskliniken. Seit längerem ist es mittels elektronischer Datenübertragung über Exeldateien möglich, Daten direkt aus dem internen Kliniksystem zu importieren, sowie automatische Berichte und Statistiken zu generieren. Im Jahr 2009 wurde der TR-DGU® Datensatz auch an den "Utstein European Core Dataset for documentation of trauma patients" angepasst.

Dieser Kern-Datensatz aus 30 Parametern, der formal mit den verschiedenen internationalen Traumaregistern übereinstimmt, wurde zusammen mit mehreren europäischen Traumaregistern einschließlich des TR-DGU[®] entwickelt. Sowohl der Standard-Bogen, als auch der QM-Bogen des TR-DGU[®] erfüllen die Bedingungen des "Utstein European Core Dataset for documentation of trauma patients" (75).

Die Datenmaske des TraumaRegister DGU[®] (TR-DGU), anhand derer prospektive, anonymisierte, sowie standardisierte Daten zu vier verschiedenen Zeitpunkten nach dem Trauma erhoben werden, besteht mittlerweile aus insgesamt 100 Parametern (s. 3.2.5 Einschlusskriterien und Basisdaten im TraumaRegister DGU[®]). Dieser Datensatz wird in einem Intervall von ca. 3-4 Jahren überarbeitet und ein aktuelles Update veröffentlicht, bzw. die Eingabemaske des TraumaRegisterDGU[®] dahingehend aktualisiert. Die letzte Aktualisierung der Dokumentationsbögen erfolgte hierfür im Dezember 2015 (6, 49).

Ausschließlich für die Qualitätsbewertung (QM) wurde eine kurze Version des Datensatzes entwickelt (TR-DGU[®] QM-Form). Dieser Datensatz enthält ca. 40 Variablen mit dem Schwerpunkt auf den strukturellen Daten des Patientenmanagements des den Patienten behandelnden Krankenhauses. Zertifizierte Krankenhäuser des TraumaNetzwerk DGU[®] sind verpflichtet, diesen QM-Bogen für die Dateneingabe zu verwenden, können aber auch die Verwendung der Standard-Formulare für die Dateneingabe beantragen. (49)

Seit 1997 werden jeder, aktiv am Traumaregister DGU[®] teilnehmenden Klinik die Daten der erfassten Patienten einmal pro Jahr in Form eines Jahresberichtes vertraulich übermittelt. Dieser Jahresbericht gliedert sich in die Abschnitte: Patientenkollektiv, Behandlungsdaten, Behandlungsergebnis, Qualitätsmanagement und dient der Qualitätssicherung der eigenen innerklinischen Behandlung. Zudem beinhaltet er einen Auditfilter aus verschiedenen Qualitätskriterien zur Verbesserung der Prozess- und Strukturqualität, bzw. um ggf. Defizite in der Versorgung aufzuzeigen.

Inzwischen wird das TraumaRegister DGU® als obligatorisches Werkzeug für die Qualitätssicherung der Traumaversorgung genutzt und es existiert ein zentrales TraumaPortal DGU®, welches alle Zertifizierungsprozesse (TraumaNetzwerk DGU®) und Registrierungseinträge (TraumaRegister DGU®) enthält (18, 49).

Mit der Einrichtung von regionalen Traumanetzwerken soll eine, anhand von Behandlungsstandards und Qualitätszirkeln, verbesserte, regionale Qualität in der Schwerverletztenversorgung, und – durch kooperativen Zusammenschlusses mehrerer Kliniken zu einem regionalen/überregionalen Traumazentrum - eine Einsparung von Ressourcen gewährleistet werden (80).

Aktuell wird das TraumaRegister DGU® vom " Ausschuss für Notfallmedizin, Intensivmedizin und Schwerverletztenversorgung " der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU® - " Sektion NIS ") unter der Schirmherrschaft der AUC - Akademie für Unfallchirurgie GmbH, einer untergeordneten Geschäftseinheit der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU®), betrieben. Bis zum Jahr 2016 wurden im TraumaRegister DGU® Daten von 40.836 Patienten durch 645 aktiv teilnehmenden Kliniken u.a. aus Luxemburg, den Niederlanden, Österreich und der Schweiz im TraumaRegister DGU® dokumentiert. (20, 49)

3.2.4 Patientendaten

Die klinischen Daten umfassten detaillierte Informationen über Demographie, Verletzungsmuster, Komorbiditäten, über die präklinische (vor Ort oder an Board von bodengebundenen Rettungsmitteln, bzw. eines Hubschraubers), sowie über die akute klinische Versorgung (Notaufnahme, Notoperation) und über die intensivmedizinische Therapie. Basierend auf diesen Daten, wurde die Revised Injury Severity Classification (RISC) berechnet, welche eine individuelle Vorhersage des Todesrisikos nach schweren traumatischen Verletzungen erlaubt (51).

Darüber hinaus, um die Schwere der Blutungen während der akuten klinischen Versorgung zu berücksichtigen, registrierten wir die Anzahl der Erythrozytenkonzentrate (EK) und Thrombozytenkonzentrate (TK), die den Patienten während dieses Stadiums der Verletzung gegeben worden waren.

Auch wurde das genaue Volumen der balancierten Kristalloide und von HES 130 000 DA, 6% (Voluven[®] / Volulyte[®], molare Substitution 0,38 - 0,45, FRESENIUS KABI Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland oder Vitafusal[®], molar Substitution: 0,42, SerumWerk Bernburg AG, Bernburg, Deutschland), die in der präklinischen und in der akut klinischen Versorgung verabreicht worden waren, erfasst. Aus der Summe der balancierten Kristalloid- und der Tetrastärke-Volumina berechneten wir den relativen Anteil von Tetrastärke zur gesamten zugeführten Flüssigkeitsmenge (% Tetrastärke), welche während der präklinischen und akut klinischen Versorgung zugeführt worden war.

Die 90-Tages-Überlebenszeit nach Trauma wurde durch direkten Patientenkontakt oder mittels Anfrage bei der für den Patienten zuständigen, Meldebehörde bestimmt.

3.2.5 *Einschlusskriterien und Basisdaten im TraumaRegisterDGU[®]*

In das TraumaRegister DGU[®] müssen alle Patienten, die über den Schockraum in ein Traumazentrum aufgenommen werden und intensivpflichtig werden bzw. vor Aufnahme auf einer Intensivstation versterben, aufgenommen werden. Durch diese Einschlusskriterien werden Patienten mit weniger schwerwiegenden Verletzungen von vornherein ausgeschlossen. Außerdem müssen alle Patienten in das Traumaregister aufgenommen werden, die nach Aufnahme über den Schockraum im Rahmen des TraumaNetzwerk DGU[®] in ein Krankenhaus einer höheren Versorgungsstufe verlegt werden. Für statistische Auswertungen können die in das TraumaRegister DGU[®] aufgenommenen Patienten unter bestimmten Kriterien einem Basiskollektiv zugeführt werden. Das Basiskollektiv aller eingeschlossenen Patienten im TraumaRegister DGU[®] wird definiert als: Jeder Patient mit einem Maximalen AIS (MAIS) ≥ 3 , sowie Patienten mit MAIS 2, wenn sie entweder

verstorben sind oder auf Intensivstation lagen (eine gültige Altersangabe muss vorliegen) (20). Zur Dokumentation des Traumas werden spezielle Masken des TraumaRegister DGU® verwendet (6).

Der erste Teil der Dokumentationsbögen ist der sogenannte Stammbogen (S), welcher verpflichtend für jeden eingeschlossenen Patienten anzulegen ist.

S: Stammdaten

Darauf wird jeder Patient zur Anonymisierung mit einer Indexnummer versehen. Dieser Index setzt sich - beginnend mit der Länderkennung des aufnehmenden Traumazentrums, sowie ihrer Postleitzahl - aus dem Erfassungsjahr und einer von der aufnehmenden Klinik für jeden Patienten individuell vergebenen, Dokumentationsnummer zusammen. Vermerkt wird außerdem der genaue Unfallzeitpunkt mit Datum und falls vorhanden, der Uhrzeit.

Zudem werden Alter und Geschlecht, sowie der Gesundheitszustand des Patienten vor dem Unfall auf dem Stammdatenblatt festgehalten. Bei weiblichen Patienten ist zusätzlich zu vermerken, ob eine Schwangerschaft besteht. Sollte das Geburtsdatum des Patienten nicht bekannt sein, kann ein geschätztes Alter vermerkt werden.

Der Gesundheitszustand vor dem erlittenen Trauma kann durch die ASA Klassifikation beschrieben werden (17). Des Weiteren werden die Art des Traumas, die Ursache, die Unfallart, sowie auch der Zeitpunkt des Unfalls dokumentiert. Dabei wird das Trauma in stumpf oder penetrierend unterteilt.

Abschließend ist anzugeben, ob der Patient aus einem anderen Krankenhaus zuverlegt worden ist, oder ob es sich um eine Primäraufnahme handelt. Bei sekundär zuverlegten Patienten wird auf die Erhebung des Bogens A: Präklinik verzichtet.

Der Zeitraum nach dem Trauma wird in vier Phasen unterteilt. Diese Phasen beschreiben die Verletzungsschwere und Ausdehnung, sowie die medizinische Versorgung nach dem

Trauma. Sie werden wie folgt unterteilt; Die Zeit von Unfall, bzw. Eintreffen des Rettungsdienstes bis zur Ankunft im Krankenhaus als präklinische Phase (A), die Zeit vom Eintreffen im Schockraum bis zur Aufnahme auf die Intensivstation oder Normalstation, einschließlich Notfalloperationen als akute klinische Phase (B), die Zeit während des Intensivaufenthaltes als die Phase der Intensivtherapie (C), und die Zeit bis zum Verlassen des Krankenhauses als die Phase der Krankenhausbehandlung (D). Für diese letzte Phase (D) wird in der Dateneingabemaske nochmals zwischen dem Teil Diagnosen und dem Teil Abschluss unterschieden. Unter Abschluss werden Entlassung und Outcome zusammengefasst.

A: Präklinik

Dieser Bogen umfasst die Zeit vom Eintreffen der Rettungsmittel bis zur Aufnahme im Schockraum eines Traumazentrums. Es werden, beginnend mit der Alarmierung, die Ankunft des Rettungsmittels an der Unfallstelle, der Zeitpunkt der Abfahrt von der Unfallstelle, die Rettungszeiten, sowie das Transportmittel erfasst. Dabei wird zwischen bodengebundenem Transport, dem Transport in einem Rettungshubschrauber, und der privaten/selbstständigen Zuführung unterschieden. Bei einem bodengebundenen Transport kann dabei noch dokumentiert werden, ob dieser von einem Notarzt begleitet wurde.

Angelehnt an das DIVI-Notarztprotokoll der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) werden physiologische Parameter, der neurologische Status, sowie die vom Notarzt diagnostizierten Verletzungen und der NACA-Index erfasst. Des Weiteren wird auf die präklinische Therapie eingegangen. Die physiologischen Parameter setzen sich aus systolischem Blutdruck (mmHg), der Pulsfrequenz (/min), sowie spontaner Atemfrequenz (/min) und Sauerstoffsättigung (SpO₂) zusammen. Auch muss in diesem Zusammenhang angegeben werden, ob eine Kapnometrie durchgeführt wurde. Der neurologische Status wird anhand von Pupillengröße und Lichtreaktion (jeweils ohne Seitenangabe) sowie der Glasgow Coma Scale (GCS) angegeben.

Der GCS wurde 1974 von Teasdale und Jennett ins Leben gerufen und dient zur objektiven Beurteilung des Bewusstseinszustands bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (SHT). Dabei werden das Augenöffnen, die beste verbale Antwort und die beste motorische Antwort, je nach Reaktion, mit einer Ziffer bewertet. Diese erhobenen Werte werden addiert und ergeben den GCS. Dabei können Werte zwischen 3 - 15 erreicht werden (Tab. 1, Seite 14) (91).

Tabelle 1:Glasgow Coma Scale (91)

Augen öffnen	spontan	4
	bei Aufforderung	3
	bei Schmerzreiz	2
	kein	1
Beste verbale Antwort	orientiert	5
	verwirrt	4
	inadäquate Reaktion	3
	unverständliche Laute	2
	keine	1
Beste motorische Antwort	bei Aufforderung	6
	gezielt bei Schmerzreiz	5
	ungezielt bei Schmerzreiz	4
	Beugesynergismen	3
	Strecksynergismen	2
	keine	1

Die vom Notarzt diagnostizierten Verletzungen werden dabei, angelehnt an die Abbreviated Injury Scale (AIS), anhand einer Tabelle in Körperregionen wie Schädel- Hirn, Gesicht, Thorax, Abdomen, Wirbelsäule, Becken, Extremitäten (obere/untere) und die Weichteile, sowie die Verletzungsschwere (keine/leicht/mittel/schwer) eingeteilt. Beendet wird der Dokumentationsbogen Teil A: Präklinik mit der Dokumentation von präklinischen Therapiemaßnahmen. Dabei werden zum einen die Volumengabe mit der jeweiligen Gabe von kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen in der Einheit Milliliter erfasst, sowie zum anderen die Durchführung folgender Maßnahmen:

- Endotracheale Intubation
- Alternative Atemwegssicherung
- Analgosedierung
- Herzdruckmassage
- Katecholamine
- Thoraxdrainage
- Tranexamsäure
- Beckengurt

B: akute klinische Phase (Schockraum/OP)

Die Dokumentation für die akute klinische Phase beginnt mit dem Eintreffen des Patienten im Schockraum (SR) eines Traumazentrums und endet bei der anschließenden stationären Weiterversorgung des Patienten. Nachdem das Datum und die Uhrzeit des Eintreffens im Schockraum dokumentiert wurde, werden physiologische und laborchemische Parameter erhoben, sowie Primärdiagnostik und -therapie dokumentiert. Es werden die Vitalparameter, sowie der neurologische Status des Patienten erhoben. Dazu werden dieselben Parameter, die schon im Teil A: Präklinik verwendet wurden, zum Zeitpunkt der Aufnahme dokumentiert und durch die Körpertemperatur (°C) ergänzt. Sollte der Patient durch den Notarzt präklinisch schon endotracheal intubiert worden sein, ist der vorliegende FiO₂ (Anteil

des Sauerstoffs im Inspirationsgas) und PaO_2 (arterieller Sauerstoff-Partialdruck) zu dokumentieren.

Unter Primärdiagnostik werden bildgebende Verfahren mit der Uhrzeit ihrer Durchführung, sowie evtl. Nutzung von teleradiologischer Befundung dokumentiert.

Bezüglich der Primärtherapie in dieser Phase werden Hämostase-Therapie, medikamentöse Gerinnungstherapie, Volumengabe, sowie operative Notfalleingriffe und weitere Therapiemaßnahmen unterschieden. Die Hämostase-Therapie setzt sich aus der Transfusion von Blut, Frischplasma und Thrombozytenkonzentraten zusammen. Diese Therapie wird anhand der Anzahl der jeweiligen Gaben, sowie mit der Uhrzeit der Erstgabe dokumentiert. Unter Volumengabe wird die Menge der infundierten kristalloiden und kolloiden Infusionslösungen, jeweils in Milliliter, dokumentiert. Neben der chirurgischen Therapie (operative Notfalleingriffe) werden die endotracheale Intubation, die Herzdruckmassage, die Katecholamingabe, sowie die Anlage einer Thoraxdrainage oder eines Beckengurtes verzeichnet. Abgeschlossen wird der Dokumentationsbogen mit der Weiterversorgung, welche die Verlegung auf die ICU/IMC oder in ein anderes Krankenhaus, oder den Tod des Patienten (einschließlich Zeitpunkt des Versterbens) beinhaltet. Zusätzlich können in einem Freitextfeld die Verlegung auf Normalstation oder sonstige Details dokumentiert werden (6).

C: Intensivstation

Dieser Bogen beginnt mit der Dokumentation des Aufnahmezeitpunktes auf der Intensivstation und bezieht sich auf den gesamten Aufenthalt des Patienten auf der Intensivstation. Neben Aufenthaltsdauer, sowie der Dauer einer mechanischen Beatmung in Tagen, werden die Körpertemperatur ($^{\circ}\text{C}$) und laborchemische Parameter bei Aufnahme erfasst. Die laborchemischen Parameter sind dabei die gleichen wie bei Aufnahme in den Schockraum. Auch werden, wie schon im vorhergegangenen Bogen, weitere diagnostische

und therapeutische Maßnahmen dokumentiert. Unter weiterer Therapie kann der Einsatz eines Nierenersatzverfahrens oder eines extrakorporalen Lungensupportes dokumentiert werden.

Anhand des Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score) (93), der von der Arbeitsgruppe „Sepsis-Related Problems“ der Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin entwickelt wurde und Rückschlüsse auf die Mortalität geben soll, wird das Auftreten eines Organversagens, sowie eines Multiorganversagens (MOV) dokumentiert (93). Dieses Organversagen wird in der Dokumentation zusätzlich in Atmung, Koagulation, Leber, Herz-Kreislauf, ZNS (Zentrales Nervensystem) und Niere unterteilt (93). Berechnet wird der Score anhand von vier Schweregradeinteilungen, welche durch intensivmedizinische Parameter und durch spezifische Grenzwerte festgelegt werden. Für jeden Schweregrad wird dabei eine Punktzahl (1 - 4) vergeben. Ein Organversagen liegt nach der Definition von Vincent et al. dann vor, wenn im Organ-spezifischen SOFA-Score mindestens 3 Punkte an mindestens zwei Tagen erreicht wurden. Dies wird erfüllt, wenn:

- Atmung SOFA 3: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg trotz Beatmung (> 100 mmHg SOFA 4) (93)
- Koagulation SOFA 3: Thrombozyten $< 50.000/\mu\text{l}$ bzw. 50 gpt/l ($> 20/\mu\text{l}$ SOFA 4) (93)
- Leber SOFA 3: Bilirubin $\geq 6,0$ mg/dl (> 12 mg/dl SOFA 4) (93)
- Herz-Kreislauf SOFA 3: Katecholamindosis: Dopamin > 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ min ODER jegliche Adrenalin-/Noradrenalin-Gabe (Dopamin > 15 SOFA 4) (93)
- ZNS SOFA 3: Glasgow Coma Scala (GCS) ≤ 9 Punkte (< 6 SOFA 4) (93)
- Niere SOFA 3: Kreatinin $\geq 3,5$ mg/dl oder Ausfuhrmenge < 500 ml/Tag (Kreatinin > 5 mg/dl oder Ausfuhrmenge < 200 ml/Tag SOFA 4) (93)

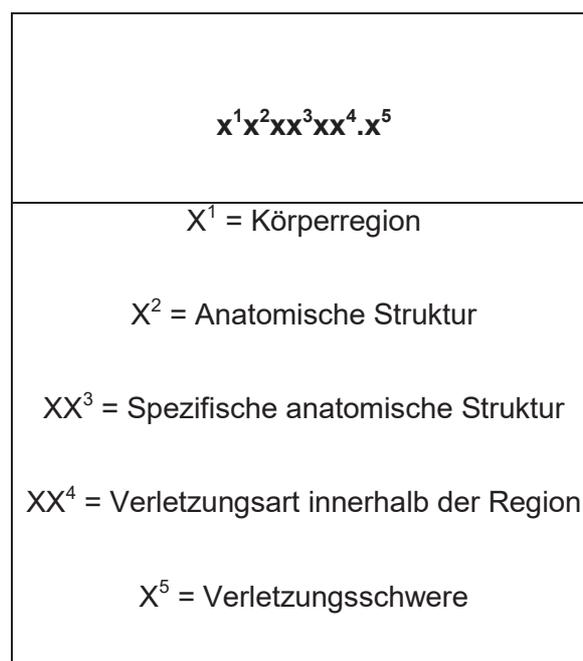
Ein MOV liegt vor, wenn diese Kriterien für mindestens zwei Organe erfüllt werden (93). Ebenfalls wird das Auftreten einer Sepsis und deren Fokus dokumentiert (12).

D: Diagnosen

Der erste Bogen des Teils (D) widmet sich den unmittelbaren Traumadiagnosen. Für die Beschreibung der Verletzungen wurde die Abbreviated Injury Scale (AIS) gewählt, welche die Grundlage für die Berechnung verschiedener Prognosescores, wie u.a. des RISC bildet. Diese Scores sind, trotz einiger Einschränkungen, weltweite Standards für die Berichterstattung über schwerverletzte Patienten. Bei jeder Aktualisierung des AIS wird das TR-DGU[®] ebenfalls dahingehend aktualisiert und angepasst.

Die aktuellste Version wurde 2005 überarbeitet und im Jahr 2008 aktualisiert (AIS2008) (9). Der Abbreviated Injury Scale beschreibt Verletzungen anatomisch und beurteilt die Lebensbedrohung aufgrund jeder einzelnen Verletzung eines gesunden Erwachsenen. Dabei wird eine Folge aus fünf Zahlenblöcken benützt (Abb. 1, Seite 18).

Abbildung 1: Aufbau des AIS-Codes (9)



Der erste Zahlenblock beschreibt mit einer Unterteilung zwischen Kopf, Gesicht, Hals, Thorax, Abdomen, Wirbelsäule, obere Extremitäten, untere Extremitäten und anderen äußeren Verletzungen, welche nicht spezifiziert sind, die Körperregion. Der zweite Block beschreibt die anatomische Struktur (z.B. Gefäße, Nerven, Organe). Der dritte Zahlenblock enthält die Spezifikation der anatomischen Struktur. Der vierte Zahlenblock enthält die Verletzungsart innerhalb der, mit den vorangegangenen Blöcken beschriebenen, Region. Im fünften Block wird schlussendlich noch auf die Verletzungsschwere eingegangen. Diese wird in sechs Grade eingeteilt (Minor - Maximum) und angelehnt an die Verletzungsschwere, in aufsteigender Reihenfolge durch die Ziffern 1 - 6 beschrieben. Bei unbekannter Verletzungsschwere wird die Ziffer "neun" verwendet. Der Grad der Verletzungsschwere findet Anwendung bei der Berechnung des RISC (7, 8, 9).

Zusätzlich wird im Erhebungsbogen D: Diagnosen angegeben, ob eine Damage Control-OP durchgeführt wurde. Darunter fallen die in der Schockraum- /OP-Phase durchgeführten operativen Notfalleingriffe. Weiterhin werden für jede erhobene Diagnose die beiden ggf. durchgeführten, führenden Operationen mit Angabe des Datums und der OPS-301 Kodierung (22), sowie die Anzahl erfolgter Folgeeingriffe dokumentiert. Bei Vorliegen einer Fraktur ist diese in eine der vier Grade entsprechend der Klassifikation nach Tscherne und Oestern zu klassifizieren (61).

D: Abschluss

Der zweite Bogen des Teils (D) bezieht sich auf Entlassung und Outcome. Bezüglich der Entlassung ist, mit dem genauen Zeitpunkt der Entlassung, anzugeben, ob der Patient nach Hause oder in eine Reha-Klinik entlassen wurde. Des Weiteren muss eine Weiterverlegung mit Angabe der Zielklinik dokumentiert werden. Ist ein Patient verstorben, ist der Todeszeitpunkt, sowie die Todesursache anzugeben. Die Todesursache kann dabei in SHT,

Hämorrhagie, Organversagen oder Sonstiges differenziert werden. Auch wird berücksichtigt, ob ein therapiebegrenzender Patientenwille vorlag. Das neurologische Outcome wird, angelehnt an die Glasgow Outcome Scale (GOS) nach Jennett und Bond, wie folgt angegeben (40).

- 5 - gut erholt (Gute Erholung)
- 4 - mäßig behindert: (Mäßige Behinderung ohne Pflegebedarf)
- 3 - schwer behindert: (Schwere Behinderung mit Pflegebedarf)
- 2 - nicht ansprechbar: (Komatös)
- 1 - tot: (verstorben)

3.3 RISC - Revised Injury Severity Classification

2001 wurde durch die TR-DGU[®] erstmalig entschieden, den bisher verwendeten TRISS-Score zur Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit von Traumapatienten zu überarbeiten, da er zuvor immer kritischer diskutiert wurde. Es sollte ein neuer Score entwickelt werden, durch den mittels weiterer Parameter, die Prognosevorhersage verbessert werden sollte (29). Es wurde bemängelt, dass im TRISS-Score weder das definitive Alter, noch Kopfverletzungen berücksichtigt wurden. Des Weiteren wurde angenommen, dass im TR-DGU[®] dokumentierte Untersuchungsergebnisse, wie die Gerinnungsfunktion, sowie der BaseExcess zu einer besseren Einschätzung der Ergebnisse führen könnten (73, 76).

2007/2008 wurde der sog. RISC Score geschaffen, welcher erstmals Laborwerte, sowie Interventionen berücksichtigte (51). Der RISC kombiniert dabei die in Tab. 2, Seite 21 dargestellten 11 Parameter. Der RISC-Score wurde nach einer Untersuchung von 2030 Traumapatienten der Jahre 1993–2000 geschaffen, welche im Traumaregister der DGU[®] dokumentiert waren, und zeigte im Vergleich zum älteren TRISS eine verbesserte prognostische Genauigkeit.

Tabelle 2: Parameter und Koeffizienten zur Berechnung des RISC (51)

Parameter	Kategorie	Koeffizient
Alter	55-64	-1,0
	65-74	-2,0
	ab75	-2,3
NISS	Scorewert	-0,03
AIS Kopf	4	-0,5
	5/6	-1,8
AIS Extremitäten	5	-1,0
GCS präklinisch	3 - 5	-0,9
Gerinnung: PTT (Sek.)	40-49	-0,8
	50-79	-1,0
	ab 80	-1,2
Base Excess (mmol/l)	-9 bis -19,9	-0,8
	≤ -20	-2,7
Herz-Kreislauf-Stillstand	Ja	-2,5
Anzahl der indirekte Blutungszeichen*	1	-0,4
	2	-0,8
	3	-1,6
Konstante	-	5,0

Indirekte Blutungszeichen: 1. Hb-Wert bei Aufnahme < 9mg/dl; 2. Massentransfusion mit > 9 Erythrozytenkonzentraten bis Intensivaufnahme; 3. Hypotonie: systolischer Blutdruck präklinisch < 90 mmHg; NISS, New Injury Severity Score; AIS, Abbrviatet Injury Scale; GCS, Glasgow Coma Scale; PTT, partielle Thromboplastinzeit

Die Berechnung des RISC erfolgt folgendermaßen: Die Konstante dient als Ausgangswert. Von dieser Konstanten werden die zugehörigen Koeffizienten der bei jedem Parameter erhobenen Daten subtrahiert. Den einzigen Sonderfall in der Berechnung stellt der NISS-

Wert da. Dieser wird mit seinem Koeffizienten multipliziert. Bei erhobenen Parametern, die außerhalb der festgelegten Grenzen des Scores liegen, findet keine Substraktion statt. Bei fehlenden Werten wurden, um einem Ausschluss der Patienten entgegen zu wirken, sogenannte "Ersatzvariablen" bestimmt, welche in Tab. 3, Seite 22 veranschaulicht werden.

Tabelle 3: Ersatzvariablen zur Berechnung des RISC bei fehlenden Werten (51)

Herzstillstand in Teil A	Blutdruck = 0 mmHg oder Herzstillstand (Teil B)
GCS (Teil A)	GCS (Teil B)
Hämoglobin (Teil B)	Blutdruck (Teil B)
Blutdruck (Teil A)	Blutdruck (Teil B)
Bluttransfusion (Teil B)	Standartkategorie
PTT (sec, Teil B)	Quick-Wert
40-49	50-79%
50-79	30-40%
ab 80	<30%
Base Excess (Teil B)	Thrombozyten <100000
-9 bis -19,9	Herzstillstand (Teil B)
≤ -20	

"Teil A" und "Teil B" beziehen sich auf die Unterteilung der Datenmaske im TR-DGU® (A:präklinische Phase, B:klinische Akut-Phase); GCS, Glasgow Coma Scale; PTT, partielle Thromboplastinzeit.

Allerdings können diese "Ersatzvariablen" nicht eingesetzt werden, wenn keine AIS Codierung vorliegt, oder wenn mehr als 50% der benötigten Parameter fehlen (51). Die so ermittelten Werte („x“), werden durch folgende Formel in eine Zahl zwischen 0 und 1 umgewandelt, welche die Überlebenswahrscheinlichkeit beschreibt:

$$P = \frac{1}{1+e^{-x}}$$

Dabei liegt bei positiven Werten eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit vor. Analog dazu sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei negativen Werten (19).

Der RISC-Score zeigte erstmalig eine AUC von 0,9 in der ROC-Kurve. Bei den zuvor etablierten Prognosescores lag die AUC in der ROC-Kurve unterhalb von 0,9. Beispielsweise ergab eine 2010 von D. Brilej et.al. durchgeführte Vergleichsstudie von TRISS und RISC bzgl. des prognostischen Vorhersagewerts der Mortalität für den TRISS eine AUC von 0.89, für den RISC jedoch von 0,94 (13). Damit kann mit dem RISC-Score im Vergleich zu früheren Prognosescores eine bessere Sensitivität und Spezifität bei der Vorhersage der Mortalität erreicht werden (101).

3.4 Therapeutische Grundsätze

3.4.1 *Allgemeine Versorgung von Traumapatienten*

Ein wesentliches Charakteristikum der Studie ist es, dass auf den beiden Intensivstationen, auf denen die Polytraumapatienten versorgt worden waren, im Beobachtungszeitraum nur balancierte Kristalloide zur Therapie eines Volumenmangels verwendet worden waren. Stärkelösungen waren bereits 2004 mit Nierenversagen und Blutungskomplikationen in Verbindung gebracht worden (4).

Die Prinzipien der präklinischen Versorgung (100), des Blutungsmanagements (88), der Versorgung von chirurgischen Traumata (70, 83) und der intensivmedizinischen Versorgung (56) richteten sich nach den zum Zeitpunkt der Studie geltenden nationalen Richtlinien / Empfehlungen.

Indikationen für eine NET (Nierenersatztherapie, kontinuierliche venovenöse Hämofiltration) folgten Abteilungsstandards (28).

Für das Blutungsmanagement galten als therapeutische Richtwerte eine Hämoglobinkonzentration von 7-9 g / dl, und eine Thrombozytenzahl von $> 50 \times 10^9 / l$. Frisches gefrorenes Plasma (FFP) und EKs wurden im Verhältnis 1:1 verabreicht. Niedrigere Hämoglobinkonzentrationen wurden bei Patienten unter 40 Jahren toleriert, wenn es zu keinen massiven Blutungen kam.

3.4.2 *Hypovolämischer Schock*

Die präklinische und die akute klinische Versorgung basierten auf Empfehlungen der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (38). Primäres Ziel war die Aufrechterhaltung eines systolischen Blutdrucks zwischen 80-100 mmHg. Darüber hinaus wurde das akute klinische Flüssigkeitsmanagement durch Basenüberschuss und Laktatkonzentration gesteuert. Bei Notfalloperationen wurden alle Patienten mit Erhaltungsdosen an Flüssigkeit von 8 bis $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ versorgt. Der Blutverlust wurde durch zusätzliche Flüssigkeitssubstitution im Verhältnis 3:1 ersetzt. Zusätzliche Flüssigkeit wurde bei Bedarf gegeben, um eine Urinausscheidung von mindestens $1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ aufrechtzuerhalten. Bei Patienten, die nicht mehr auf die Flüssigkeitsgabe reagierten, wurde mit Norepinephrin in einer Dosis von $0.5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ in $0.3\text{-}\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ Schritten begonnen. Die Details der präklinischen und akut klinischen Versorgung (im Speziellen der Verwendung von balancierten Kristalloiden oder Kolloiden) wurden dem Ermessen des behandelnden Arztes überlassen.

3.5 Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war die 90-Tages Überlebenszeit. Ein sekundärer Endpunkt war die Häufigkeit eines akuten, schweren Nierenversagens, welches während des Krankenhausaufenthaltes neu erworben wurde. Eine schwere Niereninsuffizienz wurde diagnostiziert, wenn der Nieren-SOFA-Score > 2 Punkte betrug und / oder wenn eine Nierenersatztherapie (kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration) notwendig wurde.

3.6 Statistische Analyse

Kategoriale Variablen wurden als prozentuale und kontinuierliche Variablen als Median (interquartile Bereich, IQR) angegeben. Univariate Vergleiche zwischen verschiedenen Patientengruppen erfolgten durch die Chi-Quadrat-Statistik für binäre Variablen, durch Mann-Whitney U-Tests für kontinuierliche Variablen, und durch Log-Rank-Tests (Kaplan-Meier-Plots) für die Überlebenszeit. Die statistische Signifikanz wurde als $p < 0,05$ definiert.

3.6.1 Darstellung von mit der Überlebenszeit verknüpften Variablen

Die Assoziation von Variablen mit der 90-Tages Überlebenszeit wurde mit Cox-ähnlichen Risikomodellen untersucht. Es wurden nur solche Variablen aufgenommen, die zu dem Zeitpunkt bekannt waren, an dem ein Patient auf die Intensivstation aufgenommen worden war (99). Die Annahme, dass die Assoziation einer kontinuierlichen Variable mit der abhängigen Variablen linear war, wurde durch die Assoziation von geschätzten Koeffizienten von Designvariablen (Quartilen oder Sixtilen) auf die Überlebenszeit getestet (36). Im Falle eines nicht-linearen Effektes wurde eine logarithmische, exponentielle, quadratische oder kubische Modellierung der Variablen getestet. Wenn diese Ansätze bei der Anpassung der Daten nicht zielführend waren, wurde die Variable in zwei Klassen entsprechen des Median, der Quartilen oder der Sixtilen kategorialisiert. Es wurde die Form der Kategorialisierung

verwendet, welche mit der stärksten Assoziation mit der abhängigen Variable verbunden war (35).

Um für einzelne Konfounder ev. Abweichungen der proportionalen Risikoannahme zu prüfen, untersuchten wir Interaktionen zwischen den Prädiktoren und dem Logarithmus der Überlebenszeit (43). Mathematisch können diese Wechselwirkungen als das Produkt zwischen dem Wert der Prädiktorvariablen und dem entsprechenden Logarithmus der Überlebenszeit beschrieben werden. Wenn diese Wechselwirkung signifikant war ($p < 0,10$), wurden davon ausgegangen, dass die Prädiktoren mit einem nichtproportionalen Risiko assoziiert waren, d.h. eine Zeit-variiierende Wirkung besaßen.

3.6.2 Darstellung von Variablen mit Assoziation zum akuten Nierenversagen

Assoziationen von Variablen mit der Inzidenz eines akuten Nierenversagens wurden durch logistische Regressionsanalyse untersucht. Verfahren zur Identifikation von Variablen, die mit der Häufigkeit eines Nierenversagens assoziiert waren, entsprachen denen, die für die Überlebenszeit angewendet wurden.

3.6.3 Regressionsanalysen

Für die abhängige Variable definierten wir zunächst ein separates Startmodell, das nur die unabhängige Variable "vorhergesagte Mortalität nach RISC" und "Geschlecht" enthielt. Um das vorläufige Konfounder-Modell für die Überlebenszeit / Häufigkeit eines akuten Nierenversagens zu konstruieren, fügten wir dann zusätzliche Variablen ($p < 0,20$ bei der univariater Analyse) in das schrittweise rückwärts laufende Cox-ähnliche proportionale Risikomodell oder das multivariable logistische Regressionsmodell (LR) ein, um so die adjustierten Hazard Ratios (HR) oder Odds Ratios (ORs) und 95% Konfidenzintervalle (CI) abzuschätzen.

Um Assoziationen mit dem absoluten oder relativen Volumen (%) von Tetrastärke, welche vor der Aufnahme auf die Intensivstation gegeben worden war, zu testen, fügten wir dann letzteren Variablen den vorläufigen Cox- oder LR-Modellen hinzu, um so die endgültigen Modelle mit einer nichtparametrischen Assoziation mit der Überlebenszeit / dem Auftreten eines akuten Nierenversagens zu erzeugen. Die Güte der LR-Modelle wurde mittels Hosmer-Lemeshow-Statistiken untersucht.

3.6.4 Sensitivitätsanalyse

Für die Primäranalyse nahmen wir an, dass Patienten, die vor dem Tag 90 nach der Verletzung gestorben waren und die bis zum Tod kein akutes Nierenversagen entwickelt hatten, auch keines entwickelt hätten, wenn sie bis zum Tag 90 überlebt hätten (Best-Case-Szenario). In einer Sensitivitätsanalyse gingen wir davon aus, dass - anders als in der Primäranalyse - diese Patienten alle ein akutes Nierenversagen entwickelt hätten, wenn sie bis zum Tag 90 überlebt hätten (Worst-Case-Szenario).

Die statistische Analyse wurde mit einem SPSS-Paket (SPSS Version 15.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Ergebnisse

Während des 6-jährigen Auswertungszeitraums dieser Studie erfüllten 543 Traumapatienten unsere Kriterien für die Einbeziehung in die Datenauswertung. 272 Patienten konnten nicht ausgewertet werden, da sie nicht über vollständige Datensätze verfügten (n = 194), vor der Verletzung an einem schweren Nierenversagen litten (n = 20), oder da sie nach der Krankenhausentlassung nicht kontaktiert werden konnten (n = 58).

Die Mehrheit der 271 ausgewerteten Patienten war männlich (69,7%) und hatte ein stumpfes Trauma erlitten. Im Durchschnitt waren die Patienten 45 Jahre alt (Median, IQR 26-63 Jahre), und ihre vorhergesagte Mortalität (nach RISC) betrug 6% (Median, IQR 2-17%) oder $15,1 \pm 1,4\%$ [Mittelwert, Standarddeviation (SD)]. Während der präklinischen und der akut klinischen Versorgung erhielten die meisten Patienten keine EKs (0 Einheiten, IQR 0-2 Einheiten), und benötigten insgesamt 3500 ml Flüssigkeiten (Median, IQR 2000-5500 ml), von denen 25% in Form von Tetrastärke zugeführt worden war (Median, IQR 2,2-33,3%). Bei Patienten, die Tetrastärke erhalten hatten, betrug das Verhältnis von Kristalloid zu Kolloid 2,33 (Median, IQR 1,51 - 3,40) bzw. $2,93 \pm 2,60$ [Mittelwert, Standarddeviation (SD)]. 24,7% der Patienten erhielten keine Tetrastärke.

Es fand sich eine starke lineare Korrelation (Abb. 2, Seite 29, $r = 0,81$, $p < 0,001$) zwischen der absoluten und der relativen (% der Gesamtflüssigkeiten) Menge an Tetrastärke, und eine signifikante logarithmische Assoziation zwischen der vorhergesagten Mortalität (%) nach RISC und der Zahl von transfundierten EK (Abb. 3, Seite 30, $p < 0,001$), sowie zwischen der Anzahl der transfundierten EK und der absoluten Menge an Tetrastärke (Abb. 4, Seite 33, $p < 0,001$). 28-Tage- und 90-Tage-Mortalität betragen 9,6% bzw. 11,1%. 7,8% der Patienten entwickelten ein akutes Nierenversagen.

Abbildung 2: Korrelation zwischen absolutem und relativem (% der Gesamtflüssigkeit) Volumen von Tetrastärke (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman = 0,81, $p < 0,001$). (Einige Punkte in der Grafik enthalten Daten von mehr als einem Patienten)

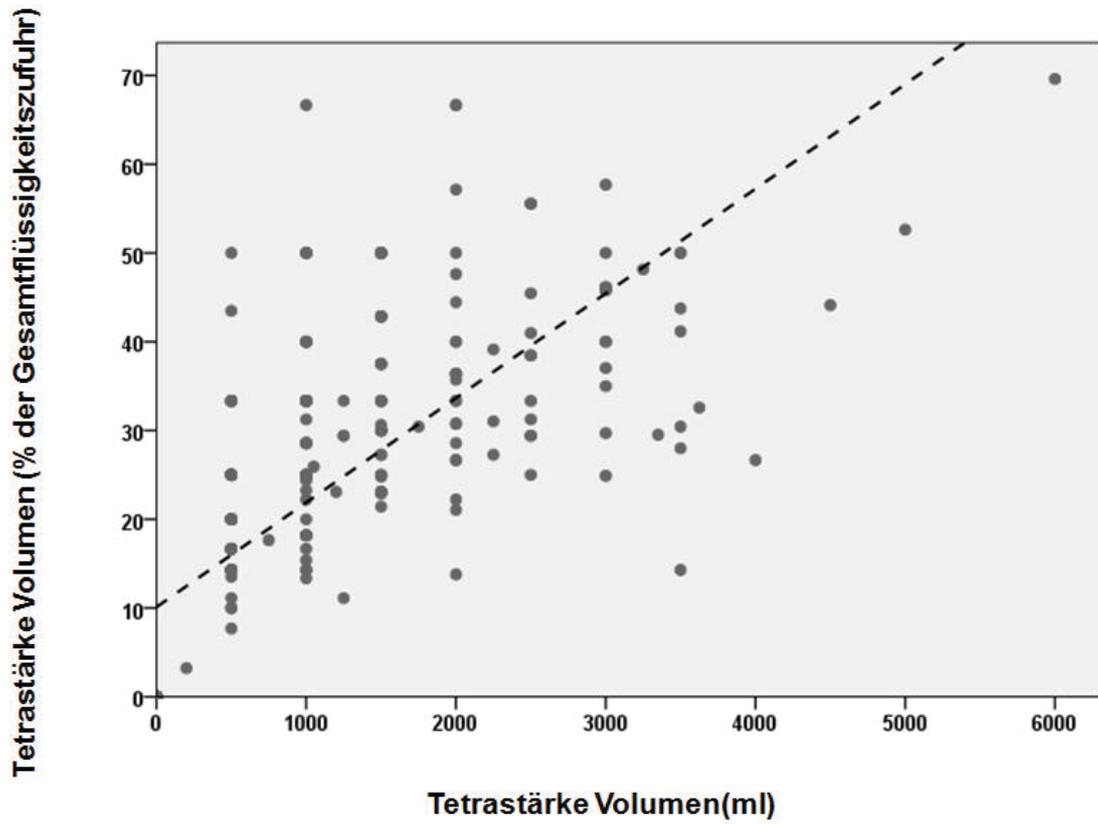
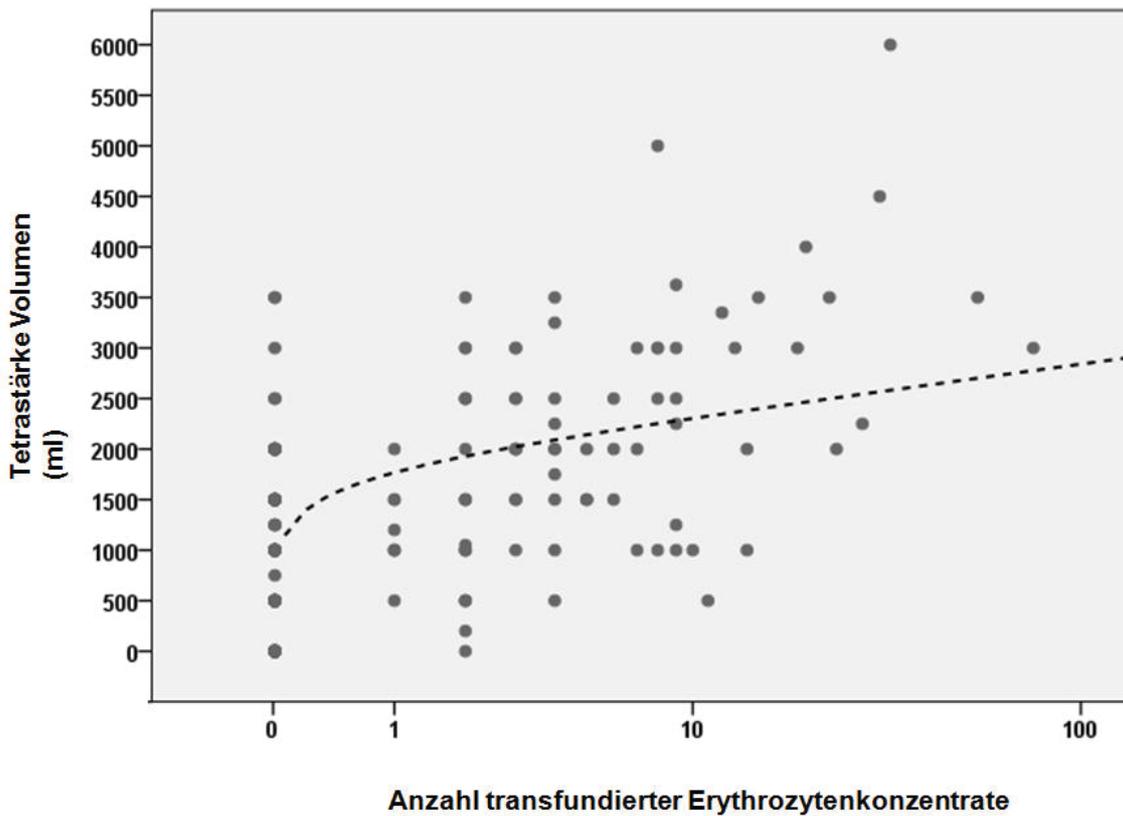


Abbildung 3: Logarithmische Assoziation zwischen der Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate und dem absoluten Tetrastärkevolumen ($p < 0,001$) (Einige Punkte in der Grafik enthalten Daten von mehr als einem Patienten).



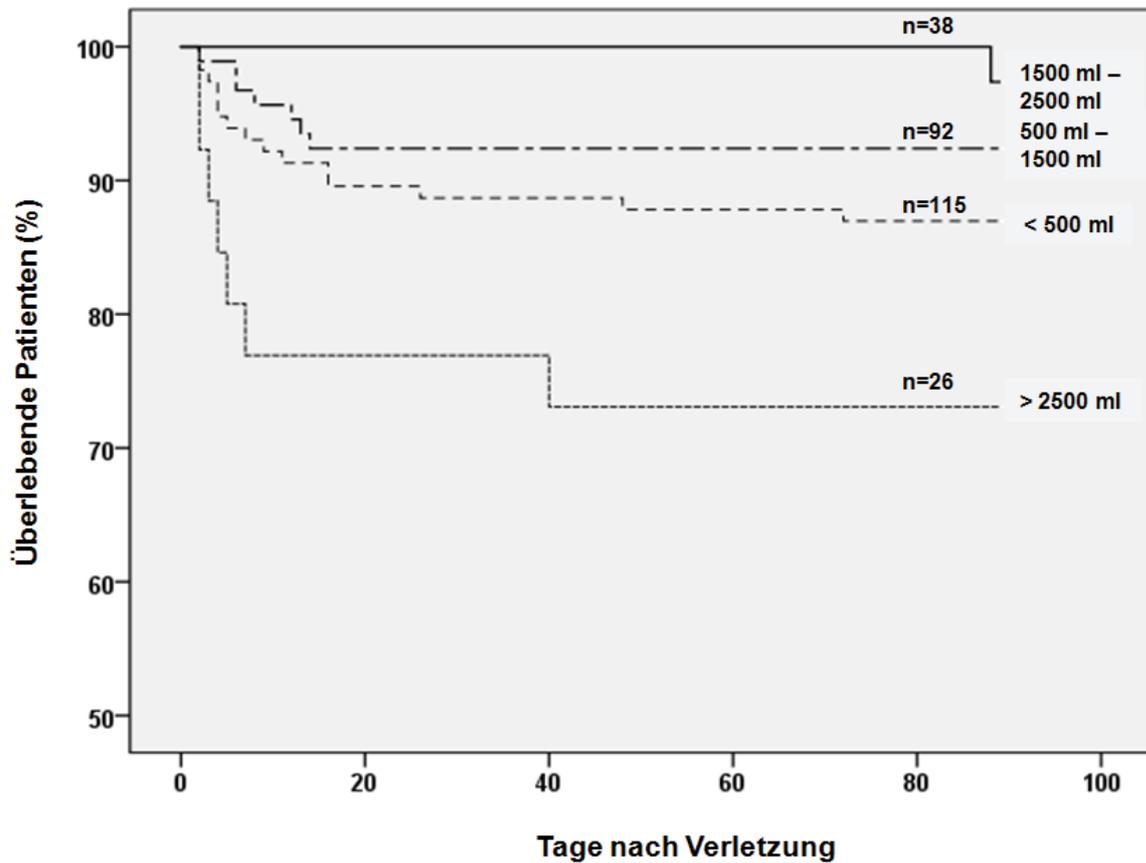
Im Vergleich zu den Überlebenden waren die Patienten, die bis zum Tag 90 nach Krankenhausaufnahme gestorben waren, älter, hatten eine höhere prognostizierte Mortalität nach RISC, hatten mehr EKs und Thrombozytenkonzentrate erhalten und entwickelten häufiger ein akutes Nierenversagen (Tab. 4, Seite 31). Im Durchschnitt hatten sie jedoch nicht mehr Tetrastärke, Kristalloide oder Gesamtflüssigkeiten erhalten. Im Detail hing die Überlebenszeit jedoch signifikant und nicht-linear von den Volumina ab, wobei die Überlebensraten am höchsten waren, wenn 1500-2500 ml Tetrastärke gegeben wurde (Abb. 4, Seite 33)

Tabelle 4: Baseline Charakteristika, Variablen der vorklinischen- und akuten innerklinischen Versorgung und Häufigkeit eines akuten Nierenversagens (Median, IQR)

Variable	Überlebt	Verstorben	p-Wert
Anzahl der Patienten	241	30	
Geschlecht (% weiblich)	28.6	43.3	0.138
Alter (Jahre)	44.0 (26.0 – 61.0)	63.0 (31.3 - 82.8)	0.018
Stumpfes Trauma (%)	95.4	100.0	0.615
Vorhergesagte Mortalität gemäß RISC (%)	4.0 (2.0 – 12.5)	31.5 (11.3 – 82.3)	<0.001
Erythrozytenkonzentrate (EK) (Einheiten)	0.0 (0.0 – 2.0)	0.5 (0.0 – 8.0)	0.007
Transfusion > 4 EK (%)	11.2	30.0	0.009
Thrombozytenkonzentrate (TK) (Einheiten)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 - 0.3)	0.036
Transfusion ≥ 1 TK (%)	10.4	23.3	0.064
Gesamtflüssigkeitszufuhr (ml)	3500 (2000 – 5500)	3500 (1875 – 6000)	0.695
Tetrastärke (% der Gesamtflüssigkeitszufuhr)	25.0 (10.6 – 33.3)	21.6 (0 - 38.5)	0.720
Gesamte Zufuhr von Kristalloiden (ml)	2500 (1500 – 3550)	2560 (1500 – 4200)	0.583

Variable	Überlebt	Verstorben	p-Wert
Patienten, die Tetrastärke erhielten (%)	76.3	66.7	0.264
Häufigkeit eines akuten Nierenversagens (%)	4.6	33.3	<0.001

Abbildung 4: Assoziation zwischen verschiedenen Tetrastärkenvolumina und dem Anteil der Patienten, die an einem konkreten Tag nach der Verletzung noch am Leben sind (Kaplan-Meier-Plot, $p = 0,007$ gemäß Log Rank-Test).



Im Vergleich zu Patienten, die kein akutes Nierenversagen entwickelt hatten, hatten die Patienten, die ein akutes Nierenversagen entwickelt hatten, mehr Tetrastärke (median, 1500 ml, IQR 500-3250 ml, $p = 0,046$ vs. 1000 ml, median IQR 0-1500ml) erhalten. Der Anteil der Patienten, die Tetrastärke erhalten hatten, war jedoch vergleichbar (81,0% vs. 74,8%; $p = 0,792$).

4.2 Nicht-adjustierte Assoziation zwischen Tetrastärkevolumina und 90-Tage-Mortalität

Wir fanden nicht-lineare Assoziationen (quadratische oder kubische Modelle) zwischen absoluten oder relativen Volumina von Tetrastärke und der 90-Tage-Mortalität (absolutes Volumen der Tetrastärke: Abb. 5 Seite 34, $p < 0,001$, relatives Volumen von Tetrastärke: Abb. 6, Seite 35, $p = 0,131$).

Abbildung 5: Assoziation zwischen dem absoluten Tetrastärkevolumen und der 90-Tage-Mortalität. Die Punkte repräsentieren Durchschnittswerte der Mortalität, die für verschiedene Tetrastärkevolumina (<500 ml, 500-1500 ml, 1500-2500 ml, > 2500 ml) beobachtet wurden. Die Assoziation kann durch ein kubisches Modell beschrieben werden ($p < 0,001$).

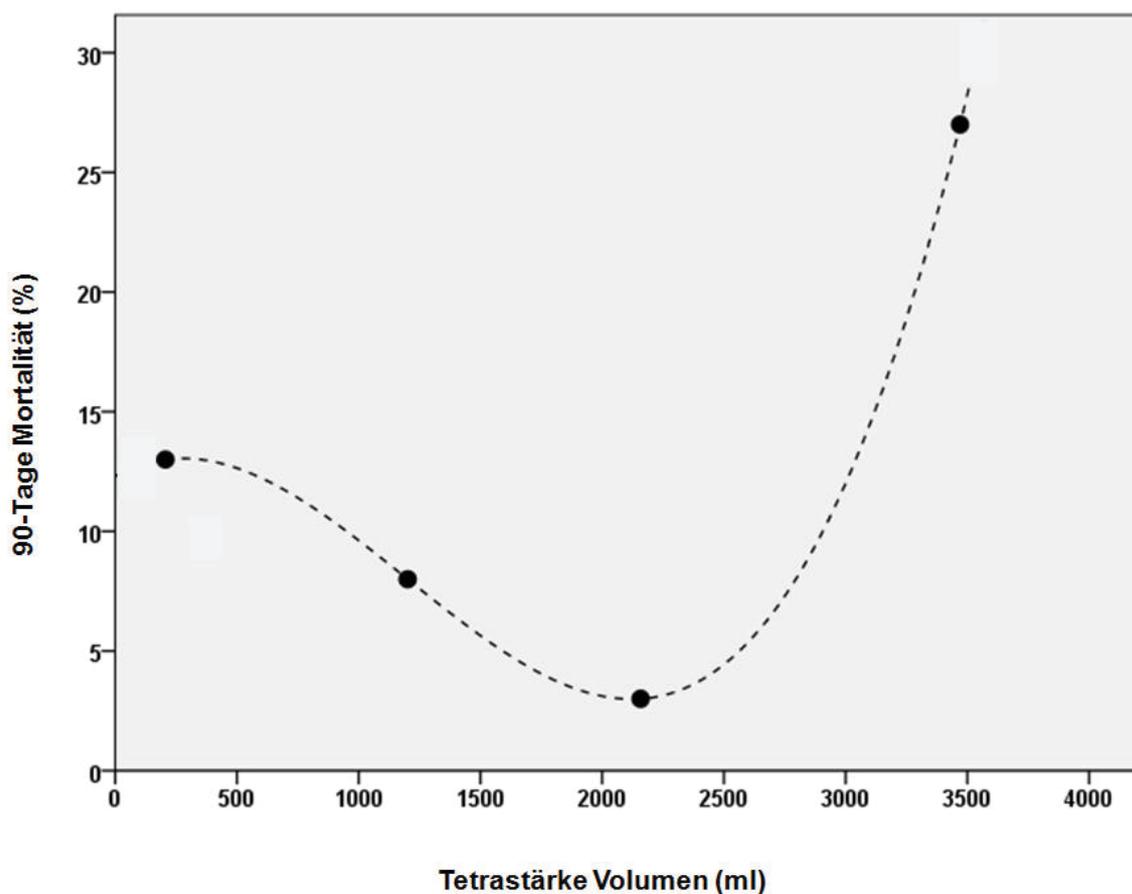
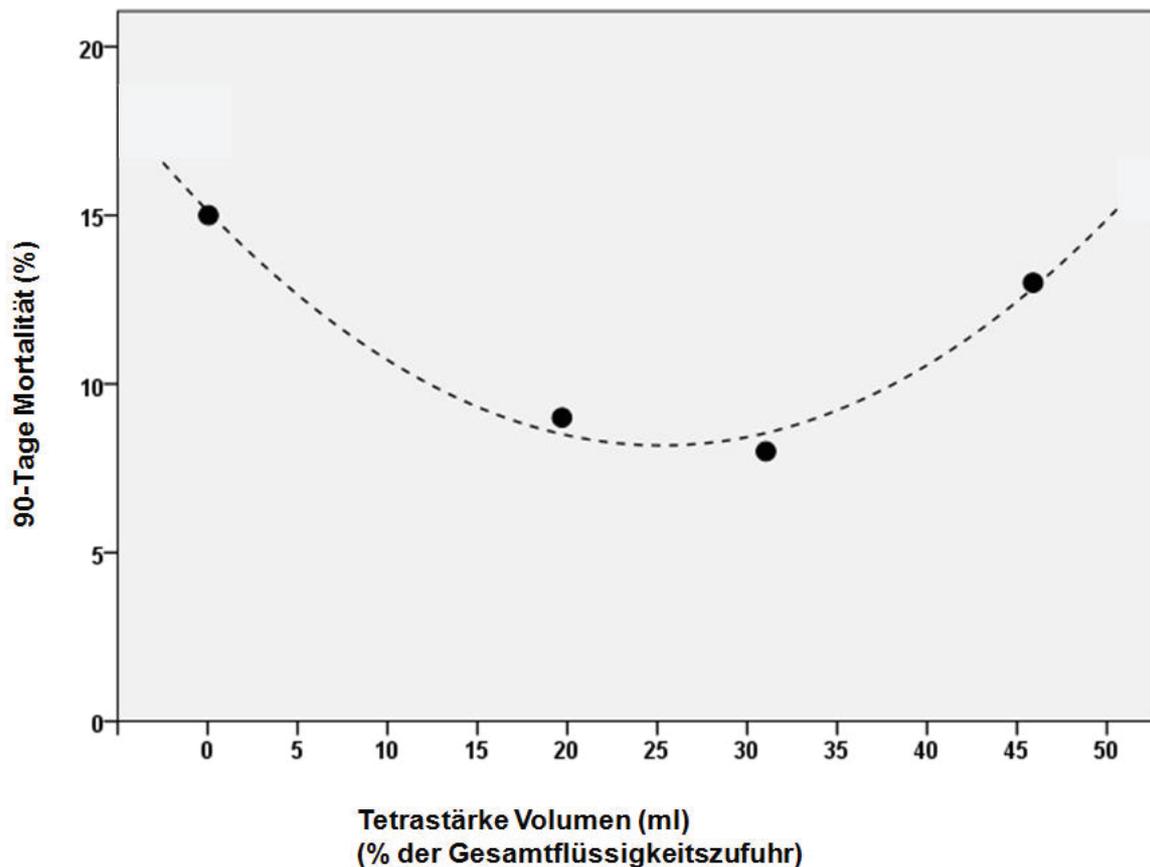


Abbildung 6: Assoziation zwischen dem relativen Tetrastärkevolumen und der 90-Tage-Mortalität. Die Punkte stellen Durchschnittswerte der Mortalität dar, die für verschiedene relative Mengen von Tetrastärke beobachtet wurden (<5%, 5-25%, 25-35%, > 35% der Gesamtflüssigkeitszufuhr). Die Assoziation kann durch ein quadratisches Modell angenähert werden ($p = 0,131$).



Die niedrigste Mortalität wurde beobachtet, wenn etwa 2000-2500 ml Tetrastärke (etwa 20-30% der Gesamtflüssigkeitsmenge, Kristalloid/Kolloid-Verhältnis 2,5-4,0) gegeben worden war. Bei niedrigeren oder höheren absoluten oder relativen Volumina erhöhte sich die Mortalität. Diese U-förmigen Muster konnten durch nicht-adjustierte Cox-ähnliche Regressionsanalysen bestätigt werden, für die wir einzelne absolute oder relative Tetrastärke-Volumina verwendet hatten, sowie quadratische oder kubische Gleichungen, um diese Variablen zu modellieren (nicht-adjustiertes Hazard Ratio (HR) für absolute Volumina von Tetrastärke: 3.879, 95% Konfidenzintervall (CI) 2.213 - 6.801, $p < 0,001$, nicht-

adjustiertes HR für relative Volumina von Tetrastärke: 13.730 * E3, 95% CI 5.373 - 35.008 * E5, p = 0.017).

4.3 Nicht-adjustierte Assoziation zwischen Tetrastärkevolumina und dem Auftreten eines akuten Nierenversagens

In gleicher Weise konstruierten wir nicht-lineare quadratische Assoziationen zwischen absoluten oder relativen Volumina von Tetrastärke und den zugehörigen Häufigkeiten eines akuten Nierenversagens (absolutes Volumen von Tetrastärke: Abb. 7 Seite 37, p <0,001, relatives Volumen an Tetrastärke: Abb. 8 Seite 38, p <0,001).

Abbildung 7: Assoziation zwischen dem absoluten Volumen von Tetrastärke und der Häufigkeit eines akuten Nierenversagens. Die Punkte stellen die mittleren Häufigkeiten eines akuten Nierenversagens dar, das für verschiedene Tetrastärkenvolumina (<1500 ml, 1500-2500 ml) beobachtet worden war. Die Assoziation kann durch ein quadratisches Modell beschrieben werden ($p < 0,001$).

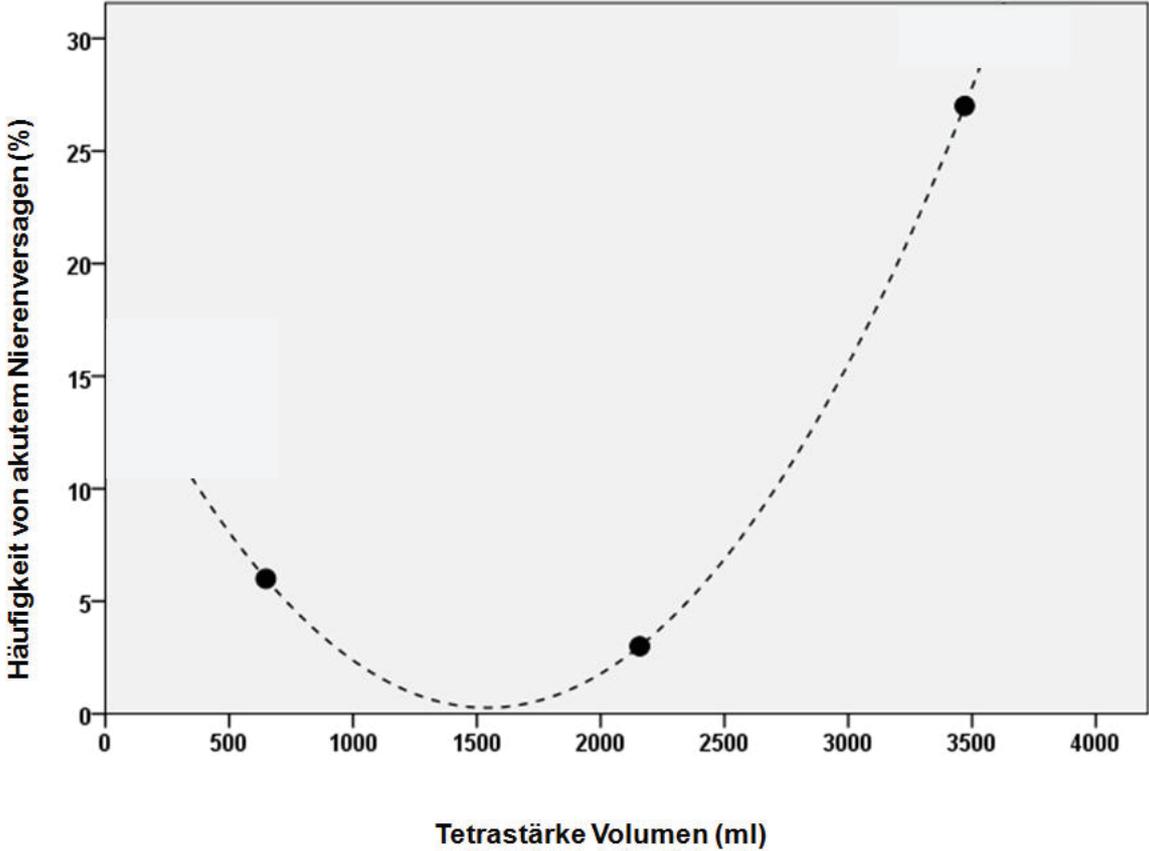
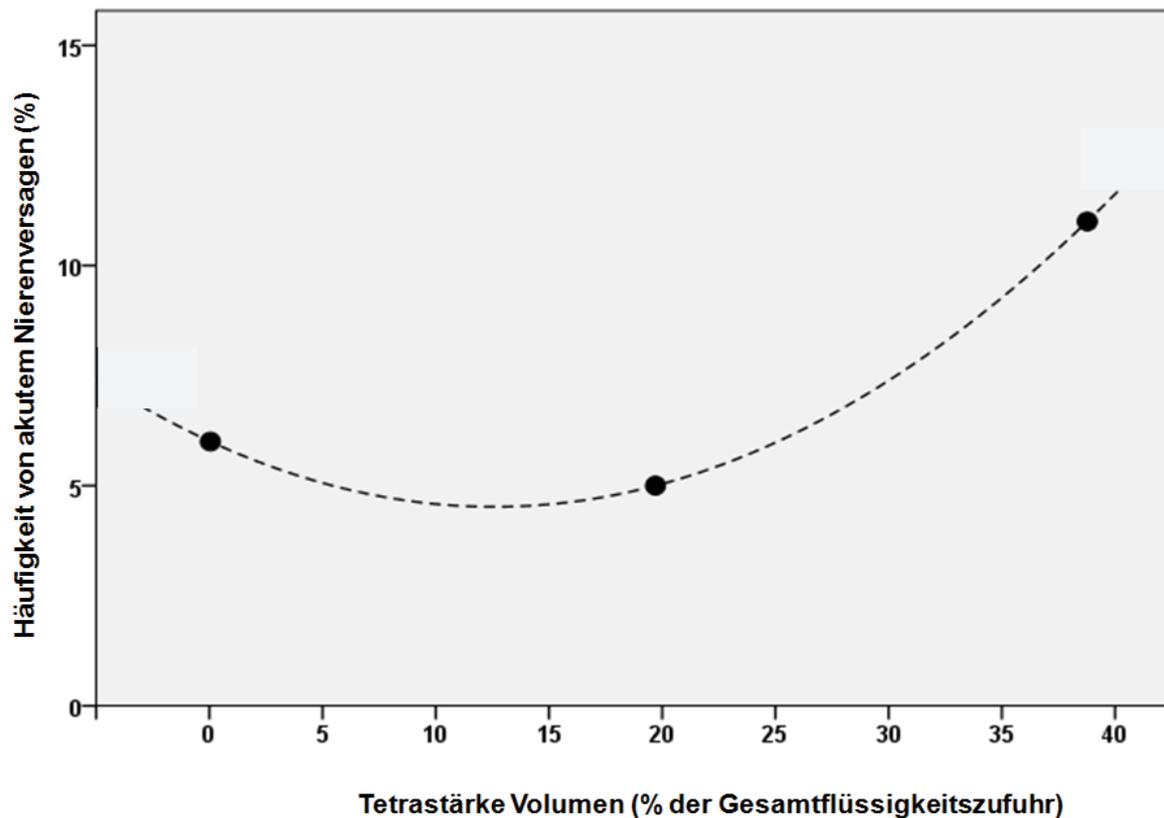


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen dem relativen Tetrastärkenvolumen und der Häufigkeit eines akuten Nierenversagens. Die Punkte stellen die mittleren Häufigkeiten eines akuten Nierenversagens dar, das für verschiedene relative Tetrastärke-Volumina (<5%, 5-25%, > 25 % der Gesamtflüssigkeitszufuhr) beobachtet worden war. Die Assoziation kann durch ein quadratisches Modell beschrieben werden ($p < 0,001$).



Das niedrigste Risiko wurde beobachtet, wenn 1000-2000 ml Tetrastärke (5-15% des gesamten Flüssigkeitsvolumens) gegeben worden waren. Niedrigere oder höhere Volumina von Tetrastärke waren mit einem höheren Risiko assoziiert. Un-adjustierte logistische Regressionsanalysen, die auf nicht-linearen quadratischen Modellen beruhten, bestätigten jedoch nur die U-förmige Assoziation für die absoluten Volumina von Tetrastärke (nicht adjustiertes HR: 320,05, 95% CI 7,404 - 13,834 * E3, $p = 0,003$), nicht aber für die relativen Volumina (nicht adjustiertes HR: 71.102, 95% CI 0.047 - 10.674 * E4, $p = 0.235$).

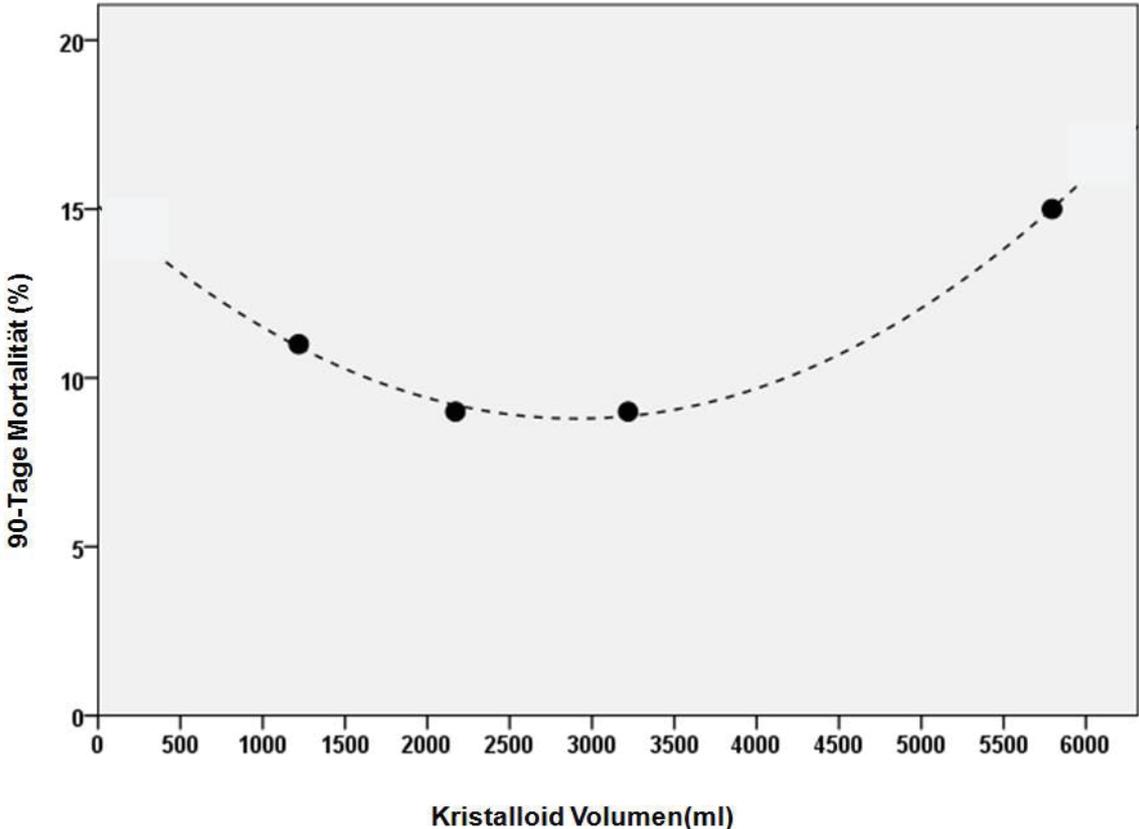
Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Sensitivitätsanalyse gewonnen (nicht adjustiertes HR für absolute Volumina von Hydroxyethylstärke: 134.293, 95% CI 4.938 - 3.652 * E3, $p =$

0,004, nicht adjustiertes HR für relative Volumina von Hydroxyethylstärke: $2.122 \cdot E3$, 95% CI $0.046 - 98.169 \cdot E6$, $p = 0,162$).

4.4 Unabhängige Prädiktoren der 90-Tages Überlebenszeit

Bei der unadjustierten Analyse waren mehrere Confounder mit der 90-Tages Überlebenszeit bei einem p-Wert von $<0,2$ assoziiert: RISC-Score-Wert (lineare Assoziation); Geschlecht, ein Transfusionsbedarf von mehr als vier EKs, die Gabe von einem oder mehreren Thrombozytenkonzentraten und das Kristalloidvolumen (U-förmige nicht-lineare quadratische Assoziation; Abb. 9, Seite 40).

Abbildung 9: Unadjustierte Assoziation zwischen dem Kristalloiden-Volumen und der 90-Tage-Mortalität. Die Punkte stellen Mittelwerte der 90-Tage-Mortalität dar, die für verschiedene Volumina von Kristalloiden (<1500 ml, 1500–2500 ml, 2500-3500 ml,> 3500 ml) beobachtet worden waren. Die Assoziation kann durch ein quadratisches Modell angenähert werden ($p = 0,052$).



Das vorläufige Confounder-Modell enthielt nur den RISC-Score-Wert. Nach Adjustierung an den RISC-Scorewert blieben die U-förmigen Assoziationen zwischen den absoluten bzw. den relativen Tetrastärke-Volumina als unabhängige, signifikante Vorhersagevariablen für die 90-Tages Überlebenszeit bestehen (Tab. 5, Seite 41).

Tabelle 5: Adjustierte U-förmige Assoziationen zwischen absoluten oder relativen Tetrastärkevolumina und der 90-Tage Überlebenszeit gemäß dem endgültigen Regressionsmodell vom Cox-Typ.

	p-Wert	Hazard ratio	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Endpunkt	Oberer Endpunkt
Absolutes Tetrastärkevolumen ^{a)}	0.003	2.606	1.376	4.935
Relatives Tetrastärkevolumen (% der Gesamtlüssigkeitszufuhr) ^{b)}	0.025	9.724·E3	3.115	30.343·E6

^{a)} Kubisches Modell, ^{b)} quadratisches Modell

Die einzige andere wichtige unabhängige Vorhersagevariable für die 90-Tage Überlebenszeit war der RISC-Score-Wert (adjustiertes HR: 1,03, 95% CI 1,02 - 1,04, p <0,001). Die Verwendung von Tetrastärke selbst (unabhängig von der Menge) war nicht signifikant mit der 90-Tage-Mortalität assoziiert (p = 0,244 nach Anpassung an die RISC-Score-Werte).

4.5 Unabhängige Prädiktoren des akuten Nierenversagens

Wir identifizierten mehrere Confounder, die – univariat - mit der Häufigkeit eines akuten Nierenversagens mit einem p-Wert $<0,2$ assoziiert waren: RISC-Score-Wert (lineare Assoziation), Transfusionsbedarf von mehr als vier EK, oder von mindestens einem Thrombozytenkonzentrat, sowie Verabreichung von großen Mengen an Kristalloiden (> 2500 ml). Das vorläufige Confounder-Modell enthielt den RISC-Score-Wert und die Notwendigkeit der Gabe von mindestens einem Thrombozytenkonzentrat.

Nach Anpassung an diese Confounder blieb – bei sehr hoher Modellgüte - die signifikante U-förmige Assoziation zwischen der absoluten Menge von Tetrastärke und dem Risiko, ein akutes Nierenversagen zu entwickeln erhalten. Weitere unabhängige Prädiktoren für dieses Risiko waren der RISC-Score und die Notwendigkeit der Gabe von mindestens einem Thrombozytenkonzentrat (Tab. 6, Seite 43).

Tabelle 6: Unabhängige Prädiktoren der Häufigkeit eines akuten schweren Nierenversagens: gemäß dem endgültigen logistischen Regressionsmodell. Der P-Wert für die Hosmer-Lemeshow-Statistik betrug 0,852.

	p-Wert	Odds ratio	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Endpunkt	Oberer Endpunkt
Vorhergesagte Mortalität gemäß RISC	0.035	1.108	1.001	1.035
Benötigte Transfusion von einem oder mehreren Thrombozytenkonzentraten	<0.001	8.133	2.828	23.386
Absolutes Tetrastärkevolumen ^{a)}	0.023	87.570	1.840	41.676·E2

^{a)} *Quadratisches Modell*

Die Verwendung von Tetrastärke selbst (unabhängig von der Dosis) war nicht signifikant mit der Häufigkeit eines akuten Nierenversagens assoziiert ($p = 0,511$ nach Adjustierung an die Confounder). Ebenfalls nicht assoziiert mit der Häufigkeit eines akuten Nierenversagens waren – nach Anpassung an Confounder - die relativen Volumina von Tetrastärke (adjustiertes Odds Ratio (OR): 32,545, 95% CI 0,011 - 98,002 * E3, $p = 0,394$).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse entsprachen denen der Primäranalyse (adjustiertes OR für absolute Volumina von Tetrastärke: 32.545, 95% CI 1.020 - 3365.099, $p = 0.049$ [quadratisches Modell], adjustiertes OR für relative Volumina von Tetrastärke: 8.797 * E2, 95% CI 0,005 - 164,699 * E6, $p = 0,274$ [quadratisches Modell]).

5 Diskussion

5.1 Klinische Ergebnisse

Unsere Analyse beschreibt Assoziationen zwischen verschiedenen absoluten oder relativen Volumina von Tetrastärke, die während der präklinischen und akut klinischen Versorgung gegeben wurden, und der 90-Tages Überlebenszeit bzw. der Häufigkeit eines neu erworbenen akuten Nierenversagens; untersucht wurde eine Kohorte von 271 Trauma-Patienten. Diese Patienten hatten verschiedene Arten und Ausmaße eines meist stumpfen Polytraumas erlitten und bedurften alle einer postoperativen ICU-Therapie für mindestens drei Tage. Die 90-Tage-Mortalität betrug 11,1% und ein akutes Nierenversagen trat bei 7,8% der Patienten auf.

Die Sterblichkeitsrate unserer Kohorte entsprach der von Traumapatienten, die in großen randomisierten Studien (5, 59) eingeschlossen worden waren, oder die in großen Beobachtungsstudien mit einem hohen Anteil an Patienten nach einem stumpfen Trauma, untersucht worden waren (24, 47, 52, 62). Höhere Raten wurden nur dann beobachtet, wenn ein frühzeitiges Versterben (z.B. innerhalb von 24 Stunden nach dem Trauma) mit in die Auswertung mit einbezogen wurde (81, 89). Niedrigere Raten wurden beobachtet, wenn der Anteil der Patienten mit einem penetrierenden Trauma hoch ist (1, 2). Somit erscheint unsere Kohorte repräsentativ für Patienten nach stumpfem Polytrauma zu sein, die die Akutphase überlebt haben.

Das akute Nierenversagen (ANV) trat in anderen randomisierten oder Beobachtungsstudien häufiger auf (15-37%) als in unserer Studie (39, 47, 85, 87, 89). Diese Diskrepanz kann höchstwahrscheinlich durch eine andere Definition des Nierenversagens erklärt werden. Zum Beispiel berücksichtigt die RIFLE-Klassifikation drei Schwereklassen der akuten Nierenschädigung (AKI) (Risiko, Schädigung und Versagen) und ist damit empfindlicher als

unsere restriktive Einstufung (SOFA-Score), die nur auf einer Kreatininkonzentration $\geq 3,5$ mg / dl und / oder auf dem Bedarf für eine Nierenersatztherapie basierte.

In einer 2018 durchgeführten Studie des Traumaregister der DGU[®] lag der Anteil an Patienten mit ANV jedoch nur bei 4,9%, obwohl die Definition des ANV der in unserer Studie entsprach. Diese im Vergleich zu unserer Studie geringere Häufigkeit kann am wahrscheinlichsten durch den kurzen Beobachtungszeitraum [nur ca.16 Tage] in dieser Studie erklärt werden (34).

5.2 Assoziation des Tetrastärkevolumens mit der 90-Tage Überlebenszeit bzw. mit der Häufigkeit eines akuten Nierenversagens

Zentrale Erkenntnis unserer Studie war der Nachweis einer signifikanten, unabhängigen und zugleich U-förmige Assoziation zwischen den Tetrastärke-Volumina und der Überlebenszeit bzw. der Häufigkeit eines akuten Nierenversagens. Unsere Studie ist die erste, die sich genau mit der Frage einer Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Tetrastärke-Exposition und schädlichen Nebenwirkungen bei Traumapatienten befasst. Schlussfolgerungen von älteren Dosis-Wirkungs-Studien bzgl. HES sind fragwürdig und können nicht mit denen unserer Studie verglichen werden, da sich die älteren Studien (Tab. 7, Seite 46) – im Vergleich zu unserer Studie - unterscheiden a) in der Diagnose: Aneurysmale Subarachnoidalblutung (42, 46), Sepsis (14, 53), elektive oder nicht-elektive Operationen (33, 41, 82) oder eine Kombination von verschiedenen Grunderkrankungen (58, 84), b) in der Art der untersuchten Stärkelösungen: Hetastärke (41), Pentastärke (14) oder ein Gemisch von Stärkelösungen, kombiniert mit anderen Kolloiden wie Dextran oder Albumin (58, 82, 84), c) in der Dauer der Interventionszeit, die sich in einige Studien über die gesamte Dauer des ICU-Aufenthalts erstreckte (14, 42, 46, 82, 84), d) in der Dauer des Follow-up, welcher in einigen Studien nur eine Woche andauerte (33, 41, 47), und e) in der Qualität der statistischen Analyse (keine Adjustierung an Confounder) (47)

Tabelle 7: Studien zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen der HES-Dosis und der Häufigkeit von Nebenwirkungen (Dosis-Wirkungs-Beziehungen)

<i>Autor</i>	<i>Studientyp</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>	<i>Diagnose</i>	<i>Stärkeart</i>	<i>Art der Nebenwirkung</i>	<i>Interventionszeitraum</i>	<i>Dauer der Nachverfolgung</i>	<i>Dosis-Wirkungsbeziehung für Nebenwirkungen</i>
Kieninger M et al, Neurocrit Care 2017 (42)	Retrospektive Beobachtung	81	Aneurysmatische Subarachnoidalblutung	6% Tetrastärke 130/0.4	ANV	ICU Aufenthalt (kumulativ)	ICU AD	keine
Kunze E et al, J Neurosurg Anesthesiol 2016 (46)	Retrospektive Beobachtung	107	Aneurysmatische Subarachnoidalblutung	6% Tetrastärke 130/0.4	ANV	ICU Aufenthalt (kumulativ)	ICU AD	keine
Hand WR et al, Anesth Analg 2015 (33)	Retrospektive Beobachtung	174	orthotope Lebertransplantation	6% Tetrastärke 130/0.4	ANV	Intraoperativ	7 Tage pop	Schwelle 500 ml
Kashy BK et al, Anesthesiology 2014 (41)	Retrospektive Beobachtung	29,360	Keine kardiale Operation	6% Hetastärke 670/0.75	ANV	Intraoperativ	7 Tage pop	Exponentieller Anstieg

<i>Autor</i>	<i>Studientyp</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>	<i>Diagnose</i>	<i>Stärkeart</i>	<i>Art der Nebenwirkung</i>	<i>Interventionszeitraum</i>	<i>Dauer der Nachverfolgung</i>	<i>Dosis-Wirkungsbeziehung für Nebenwirkungen</i>
Ma PL et al, Chinese Med J 2017 (53)	Meta-Regression	4408	Sepsis	6% Tetrastärke 130/0.4 or 0.42	Mortalität	n. s.	n. s.	keine
Leberle R et al, Injury 2015 (47)	Retrospektive Beobachtung	260	Schweres Trauma	6% Tetrastärke 130/0.4	ANV+/- NET benötigt	Präklinische und akute innerklinische Versorgung	7 Tage pop	keine (getestete Schwelle 2000ml)
Brunkhorst FM et al, New Engl J Med 2008 (14)	Prospektive randomisierte, kontrollierte Studie	537	Schwere Sepsis	10% Pentastärke 200/0.5	Mortalität, NET benötigt	Bis zu 4 Tage nach ICU Aufnahme	90 Tage	Linearer Anstieg (pro 20 ml HES/kg)
Schortgen F et al, Int Care Med 2008 (84)	Prospektive Beobachtung	1013	Patienten mit Schock bei ICU Aufnahme	Dextran and Stärke	Unerwünschte renale Ereignisse	Bis zu 8 Tage nach ICU Aufnahme	ICU AD	Schwelle 2000 ml
Hilbert-Carius et al, Sci.Rep. 2018 (34)	Retro-spektive Beobachtung	48.484	Schweres Trauma	HES (Art des synthetischen Kolloids nicht näher spezifiziert)	ARF, Mortalität	Präklinische und akute innerklinische Versorgung	ICU AD	Schwelle 1000 ml

n. s., nicht spezifiziert; ANV, akutes Nierenversagen gemäß den RIFLE Kriterien; ARF, vom Autor definiertes, akutes Nierenversagen; AD, Dauer des Aufenthaltes; pop, postoperativ; NET, Nierenersatztherapie; ICU, Intensivstation

Laut unserer Studie lag das optimale Verhältnis von Kristalloiden zu Kolloiden für das Therapiemanagement eines akuten Schocks näherungsweise zwischen 2,5 und 4,0. Höhere oder niedrigere Verhältnisse waren mit einer schlechteren Prognose assoziiert, wodurch die Wichtigkeit der Analyse von Tetrastärke-Assoziationen mit dem Outcome gemäß dem Kristalloid / Kolloid-Verhältnis betont wird. Da Tetrastärkevolumina > 2000 ml das Risiko eines akuten Nierenversagens erhöhen können, sollte diese Stärkemenge als obere Dosisgrenze angesehen werden; dies bedeutet auch, dass einige empfohlene Grenzwerte (z. B. 50 ml / kg für Voluven®) wahrscheinlich zu hoch sind.

5.3 Risiken von Tetrastärke

Unsere Ergebnisse zeigen, dass - unter Ignoranz der Tetrastärkedosis - die Gabe von Tetrastärke an sich keinen Risikofaktor für eine kürzere Überlebenszeit bzw. höhere Inzidenz eines schweren ANV darstellt. Die Einordnung dieser Beobachtung ist jedoch schwierig. Es gibt keine groß angelegte klinische Studie zum klinischen Nutzen von Tetrastärke bei der Behandlung des posttraumatischen hämorrhagischen Schocks. Nur drei randomisierte Studien und zehn Beobachtungsstudien haben analysiert, ob die Verabreichung von HES an sich nach einem schweren Polytrauma Auswirkungen auf Mortalität oder Morbidität hat, oder mit diesen Zielvariablen assoziiert ist. (Tab. 8, Seite 49).

Verschiedene Aspekte schränken jedoch die Ergebnisse all dieser Studien ein und verhindern auch deren Vergleich mit unserer Studie: Die Ergebnisse der CRYSTAL-Studie (5) können aufgrund eines Allokations- /Randomisierungsfehlers, der Einbeziehung früher Todesfälle und aufgrund der Verwendung verschiedener Stärken / Kolloide (11, 68) verfälscht sein; Die CRYSTAL- und die CHEST-Studie (5, 59) umfassten nur eine kleine Anzahl von Traumapatienten (6-8% der Gesamtzahl). Darüber hinaus wurde die CHEST-Studie (59) kritisiert, da Patienten in dieser Studie bereits vor der Randomisierung große Mengen Tetrastärke bekommen hatten, und da auch während der gesamten Dauer des Intensivaufenthalts Tetrastärke verwendet worden war.

Tabelle 8: Klinische Studien zur Untersuchung der Wirkung von HES auf Morbidität und Mortalität bei Traumapatienten. Es wurde nur zwischen Gabe und keiner Gabe von HES unterschieden.

<i>Autor</i>	<i>Studien- typ</i>	<i>Anzahl der Trauma- patienten</i>	<i>Akute Mortalität [%AKI]</i>	<i>Stärkeart</i>	<i>HES Dosis (Maximum)</i>	<i>Outcome Variable</i>	<i>Interventions- zeitraum</i>	<i>Auswirkung auf/ Assoziation mit dem Outcome</i>	<i>Wesentliche Einschränkungen</i>
Myburgh JA et al, N Engl J Med 2012 (59)	PRCT	532 (7.8% der Gesamt- zahl)	6.9%	6% Tetrastärke 130/0.4	Tag 1-4: 530±430 ml [Mittelwert± SD] (50 ml/ kg d)	90-Tage Mortalität	ICU Aufenthalt (kumulativ)	keine	Flüssigkeitszufuhr wurden nicht präzise durch den Schockzustand gesteuert
Annane D et al, JAMA 2013 (5)	PRCT	177 (6.2% der Gesamt- zahl)	14.5%	HES (68.8% der Patienten)	1000 ml (500-2000 ml) [Median, IQR] (30 ml/ kg d)	28- Tage Mortalität	Erstes Auftreten von einem hypo- volämischen Schock während des ICU Aufenthaltes	keine	Allokationsfehler, Einschluss von Todesfällen innerhalb von 24 Stunden, Einsatz von HES vor der Randomisierung
James MFM et al, Br J Anaesth 2011 (39)	PRCT	115 (36.5% stumpfes Trauma)	16.5% [27.8%]	6% Tetrastärke 130/0.4	5000-6000 ml	30- Tage Mortalität /Morbidität (ANV/ OV)	Akute Schockbehand- lung	ANV/OV↓ bei pene- trierendem Trauma	Monozentrisch; Endpunkte während der Studie geändert; Einschluss von Todesfällen innerhalb von 24 Stunden

<i>Autor</i>	<i>Studien- typ</i>	<i>Anzahl der Trauma- patienten</i>	<i>Akute Mortalität [%AKI]</i>	<i>Stärkeart</i>	<i>HES Dosis (Maximum)</i>	<i>Outcome Variable</i>	<i>Interventions- zeitraum</i>	<i>Auswirkung auf/ Assoziation mit dem Outcome</i>	<i>Wesentliche Einschränkungen</i>
Allen CJ et al, Milit Med 2016 (1)	Retro-spektive Beobachtung	816 (0% stumpfes Trauma)	3.2% [3.2%]	6% Hetastärke 450/0.7	500 ml (500-500 ml) [Median, IQR]	90- Tage Mortalität /ANV	Akute Schockbehandlung	keine	Monozentrisch; keine Anpassung an die HES-Dosis
Allen CJ et al, J Trauma 2014 (2)	Retro-spektive Beobachtung	1410 (68.2% stumpfes Trauma)	3.4% [4.4%]	6% Hetastärke 450/0.7	500 ml (250-1500 ml) [Median, IQR]	90-Tage Mortalität /ANV	Akute Schockbehandlung	ANV/Mortalität↑ bei stumpfem Trauma	Monozentrisch; keine Anpassung an die HES-Dosis
Ryan ML et al, J Spec Oper Med 2012 (81)	Retro-spektive Beobachtung	281 (25.6% stumpfes Trauma)	14.7%	6% Hetastärke 450/0.7	0-1500 ml	Krankenhaus mortalität	Akute Schockbehandlung	keine	Monozentrisch; Endpunkte während der Studie geändert; Einschluss von Todesfällen innerhalb von 24 Stunden, keine Adjustierung für Störfaktoren
Ogilvie MP et al, J Am Coll Surg 2010 (62)	Retro-spektive Beobachtung	1714 (73.7% stumpfes Trauma)	7.2%	6% Hetastärke 450/0.7	500-1000 ml	Krankenhaus mortalität	Akute Schockbehandlung	keine	Monozentrisch; keine Anpassung an die HES-Dosis

<i>Autor</i>	<i>Studien- typ</i>	<i>Anzahl der Trauma- patienten</i>	<i>Akute Mortalität [%AKI]</i>	<i>Stärkeart</i>	<i>HES Dosis (Maximum)</i>	<i>Outcome Variable</i>	<i>Interventions- zeitraum</i>	<i>Auswirkung auf/ Assoziation mit dem Outcome</i>	<i>Wesentliche Einschränkungen</i>
Leberle R et al, Injury 2015 (47)	Retro-spektive Beobachtung	260 (meist stumpfes Trauma)	9.2% [22.3%]	6% Tetrastärke 130/0.4	0- ~4000 ml	7-Tage Morbidität (ANV+/-NET benötigt)	Akute Schockbehandlung	keine	Monozentrisch; keine Anpassung für Störfaktoren
Lissauer ME et al, Am J Surg 2011 (52)	Retro-spektive Beobachtung	2225 (86.6% stumpfes Trauma)	13.3% [8.8%]	6% Hetastärke 450/0.7	725±400 ml [Mittelwert±SD]	Mortalität /Morbidität im Krankenhaus (ANV)	Akute Schockbehandlung	ANV/Mortalität↑	Monozentrisch; keine Anpassung an die HES-Dosis
Eriksson M et al, J Trauma 2015 (24)	Retro-spektive Beobachtung	413 (89.2% stumpfes Trauma)	8.7% [24.9%]	6% Tetrastärke 130/0.4	500 ml (500-1500 ml) [Median, IQR]	7-Tage Morbidität (ANV)	Akute Schockbehandlung	ANV ↑	Monozentrisch; keine Anpassung an die HES-Dosis
Guidry C et al, J Surg Res 2013 (31)	Fall-Kontroll-Studie	56 (28.6% stumpfes Trauma)	23.2%	6% Hetastärke 670/0.75	1000 ml (0-1500 ml) [Median, IQR]	10-Tage Mortalität	Akute Schockbehandlung	Mortalität↓	Monozentrisch; Einschluss von Todesfällen innerhalb von 24 Stunden
Sprengel K et al, Eur J Med Res 2016 (89)	Retro-spektive Beobachtung	2969 (meist stumpfes Trauma)	28.9%	6% Tetrastärke 130/0.4	0 - > 5000ml	30-Tage Mortalität /Morbidität im Krankenhaus (KAD, Dauer der MB)	Schockbehandlung (< 48h)	keine bei Mortalität, Morbidität↑	Monozentrisch; keine Anpassung an die HES-Dosis, Einschluss von Todesfällen innerhalb von 24 Stunden

<i>Autor</i>	<i>Studien- typ</i>	<i>Anzahl der Trauma- patienten</i>	<i>Akute Mortalität [%AKI]</i>	<i>Stärkeart</i>	<i>HES Dosis (Maximum)</i>	<i>Outcome Variable</i>	<i>Interventions- zeitraum</i>	<i>Auswirkung auf/ Assoziation mit dem Outcome</i>	<i>Wesentliche Einschränkungen</i>
Hilbert-Carius et al, Sci.Rep. 2018 (34)	Retro-spektive Beobachtung	48.484 nur stumpfes Trauma	10,4% [4%]	HES (Art des synthetischen Kolloids nicht näher spezifiziert)	0 - > 1000ml	28- Tage Mortalität im Krankenhaus/ Morbidität (ANV/ OV)	Akute Schockbehandlung	keine	Kurzer Beobachtungszeitraum, Art des synthetischen Kolloids nicht näher spezifiziert, Gabe von HES während der Intensivtherapie

PRCT, Prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie; ANV, akutes Nierenversagen gemäß den RIFLE Kriterien, KDIGO oder AKIN Kriterien; ARF, vom Autor definiertes, akutes Nierenversagen; AD, Dauer des Aufenthaltes; pop, postoperativ; NET, Nierenersatztherapie; KAD, Dauer des Krankenhausaufenthaltes; MV, mechanische Beatmung; OV, Organversagen

Die FIRST-Studie (39) wurde kritisiert wegen ihres geringen Umfangs, der Einbeziehung früher Todesfälle, der Änderung der Endpunkte während der Studie, der fehlenden Darstellung einer Effektgröße, der nicht vergleichbaren Patientencharakteristika in den Studienarmen, fehlerhafter statistischer Analysen, und nicht zuletzt wegen der finanziellen Unterstützung durch den Hersteller des Studienmedikaments (74, 98).

Eine kürzlich durchgeführte Meta-Analyse kombinierte vier randomisierte Studien und stellte fest, dass die Verwendung von Kolloiden bei Patienten, die ein Trauma erlitten hatten, das Risiko einer akuten Nierenschädigung verringerte (71). Die Ergebnisse können jedoch nicht auf Tetrastärke extrapoliert werden, da drei der untersuchten Studien hypertonische Kochsalzlösungen bzw. Dextran als Testlösungen verwendeten. Die vierte Studie war die FIRST Studie, deren Einschränkungen oben beschrieben wurden.

Innerhalb der Beobachtungsstudien berücksichtigten acht nicht die potentielle Assoziation unterschiedlicher HES-Volumina mit der Prognose (1, 2, 24, 31, 52, 62, 81, 89), zwei Studien adjustierten Assoziationen von HES mit der Prognose nicht an Konfounder (47, 81), vier Studien berücksichtigten Todesfälle innerhalb von 24 Stunden in ihrer Analyse (31, 34, 81, 89), sechs Studien verwendeten Hetastärke bei der Flüssigkeitstherapie (1, 2, 31, 52, 62, 81), drei Studien hatten eine außergewöhnlich kurze Nachbeobachtungszeit (7 bis 10 Tage nach Trauma) (24, 31, 47) und vier Studien hatten eine große Anzahl von Patienten nach penetrierendem Trauma eingeschlossen (1, 2, 31, 81).

Mehrere Metaanalysen untersuchten, ob die Gabe von Tetrastärke an sich (unter Ignoranz der Tetrastärkedosis) bei kritisch kranken Patienten (einschließlich Sepsis) prognostisch relevant ist (Tab. 9, Seite 54)

Tabelle 9: Neuere Metaanalysen, welche die Auswirkungen von Tetrastärke an sich auf Morbidität und Mortalität bei Traumapatienten untersuchen

<i>Autor</i>	<i>Patientenanzahl [Studien]</i>	<i>Diagnose</i>	<i>Gesamtdosis</i>	<i>Kontrollflüssigkeiten</i>	<i>Heterogenität</i>	<i>Outcome Variable</i>	<i>Dauer der Nachverfolgung</i>	<i>Risiko für hohen Bias (%)</i>	<i>Auswirkungen auf das Outcome</i>	<i>Wesentliche Einschränkungen</i>
Ma PL et al, Chin Med J 2015 (53)	4372 [9] (Untergruppe)	Sepsis	500 - ≈5000 ml	Kristalloide	hoch	Gesamtmortalität	10-90 Tage	27%	keine	Unvollständige Beurteilung des Bias; Mortalität ↑ gemäß Studien mit geringem Bias
Qureshi SH et al, Br J Surg 2016 (71)	8402 [9] (Untergruppe)	Intensivpflichtig/Sepsis, kardiale/nicht-kardiale Operation	1000 – 6000 ml	Kristalloide	n. s.	Mortalität ANV+NET	n. s.	44%	keine ↑	Einbeziehung von Patienten, die keine Intensivtherapie benötigten
Rochwerg B et al, Int Care Med 2015 (77)	2398 [4]	Sepsis	2000 – 4000 ml	Kochsalz	n. s.	NET	Krankenhausaufenthalt	keine	↑	Hypothesengenerierend
Rochwerg B et al, Ann Intern Med 2014 (78)	844 [2]	Sepsis	≤ 3000 ml	Balancierte Kristalloide	n. s.	Mortalität	10-90 Tage	keine	↑	Zuverlässigkeit unsicher

Autor	Patientenanzahl [Studien]	Diagnose	Gesamtdosis	Kontrollflüssigkeiten	Heterogenität	Outcome Variable	Dauer der Nachverfolgung	Risiko für hohen Bias (%)	Auswirkungen auf das Outcome	Wesentliche Einschränkungen
Gattas DJ et al, Int Care Med 2013 (30)	8315 [11] (Untergruppe)	ICU Patienten, intra- oder perioperativ	<1000 - > 3000 ml	Kristalloide	n. s.	Mortalität NET	n. s.	36%	keine ↑	Einbeziehung von Studien mit kurzer Nachbeobachtungszeit; keine Einhaltung der Empfehlungen der CC
Patel A et al, Int Care Med 2013 (65)	3033 [6]	Schwere Sepsis	1400 – 3000 ml	Kristalloide/Albumin	gering	Mortalität	n. s.	33.3%	↑	Sekundäres Outcome
Mutter TC et al, Cochrane Data Base Syst Rev 2013 (58)	8353 [10]	Varia	n. s.	Kristalloide/Kolloide	n. s.	NET	n. s.	n. s.	↑	Einbeziehung von Patienten, die keine Intensivtherapie benötigten

n. s., nicht spezifiziert; ANV, akutes Nierenversagen gemäß den RIFLE Kriterien, KDIGO oder AKIN Kriterien; NET, Nierenersatztherapie;

CC,

CochraneCollaboration

Die Metaanalysen zeigen einheitlich, dass die Anwendung von Tetrastärke zu einer signifikant höheren Rate an schwerem Nierenversagen führt, welches eine Nierenersatztherapie erfordert (30, 32, 58, 65, 71, 77). Einige Metaanalysen fanden ebenfalls ein erhöhtes Sterberisiko (32, 65, 77). Die letztgenannte Beobachtung war jedoch nicht universell und konnte durch andere Metaanalysen (53, 71) nicht reproduziert werden. Möglicherweise lag dies daran, dass diese Metaanalysen entweder Patienten einschlossen, die keine Intensivtherapie benötigten (30, 71), oder das Risiko für einen Bias unvollständig analysierten (53), bzw. auch Studien mit einem hohen Bias (97) in die Auswertung mit einschlossen.

Es gibt mehrere Gründe, warum - in Bezug auf die Verwendung von Tetrastärke an sich - die Ergebnisse dieser Metaanalysen sich von den Ergebnissen unserer Studie unterscheiden können: a) Die Metaanalysen bewerteten klinische Studien, die meist unter Bedingungen durchgeführt wurden, die sich deutlich von denen bei Patienten mit akutem hypovolämischem Schock nach Trauma unterschieden (79), b) im Durchschnitt betrug das Verhältnis von Kristalloiden / Kolloiden in unserer Studie etwa 2,9, in den randomisierten Studien aber variierte es zwischen 1,0 und 1,4 (63), c) die Interventionszeiten waren deutlich unterschiedlich.

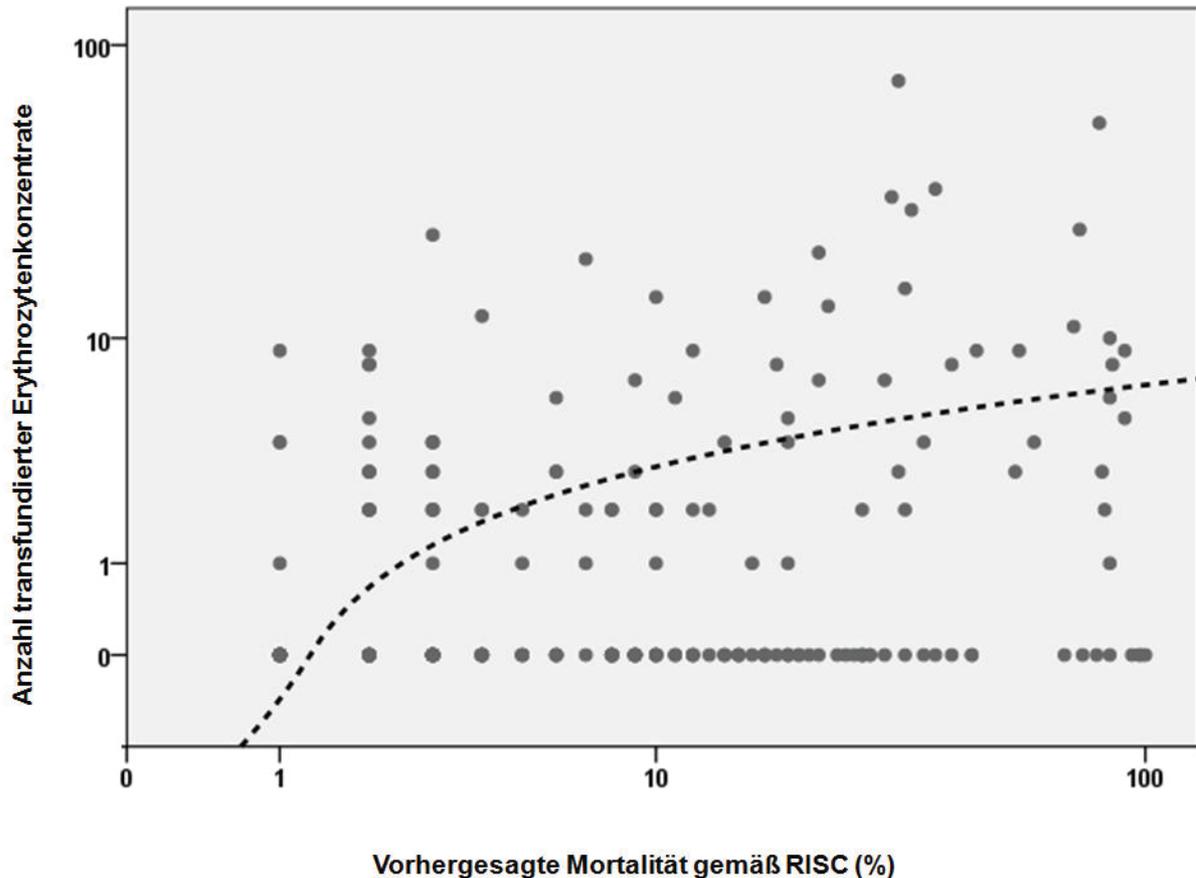
Die Ergebnisse der obigen Metaanalysen wurden weitgehend von den Ergebnissen der beiden größten randomisierten Studien auf diesem Gebiet (2741 Patienten) bestimmt. In diesen Studien wurde Tetrastärke während des gesamten Aufenthalts auf der Intensivstation verwendet (59, 67), wohingegen Tetrastärke in unserer Studie nur beim präklinischen und akuten innerklinischen Schockmanagement verabreicht worden war.

In Übereinstimmung mit den obigen Metaanalysen erhöhte in unserer Studie jedoch die Verwendung von Tetrastärke das Risiko schwererer Nebenwirkungen bei den Patienten, welche Kristalloide und Kolloide in einem Verhältnis von $< 2,5$ erhalten hatten. Mehrere

toxische Mechanismen sind bekannt, durch die große Tetrastärkenvolumina die Nierenfunktion schädigen können. Dazu zählen die Gewebespeicherung, osmotische nephrotische Läsionen, proliferative Erkrankungen des renalen Interstitiums, tubuläre Schädigung durch Makrophageninfiltration, hyperchlorämische Azidose, Stimulation proinflammatorischer Thrombozytenfunktionsreaktionen, und eine Unterdrückung von Neutrophilen-abhängigen Abwehrmechanismen (37, 90, 95, 96).

Schließlich können wir nicht ausschließen, dass große Mengen von Tetrastärke auch den Blutverlust und damit den Bedarf an EK-Transfusionen erhöhen können. In unserer Studie bestand ein signifikanter nicht-linearer Zusammenhang zwischen dem Tetrastärkevolumen und der Anzahl der transfundierten EK (Abb. 3, Seite 30); Diese Beobachtung würde mit den Ergebnissen mehrerer Metaanalysen übereinstimmen (32, 72). Eine 2018 mit Daten aus dem Traumaregister der DGU[®] durchgeführte Beobachtungsstudie zeigte ebenfalls, dass Patienten, die höhere HES-Volumina erhalten hatten, auch eine höhere Anzahl von EK-Transfusionen bekommen hatten (34). Dabei ist es jedoch schwierig, Ursache und Wirkung voneinander zu trennen. In unserer Studie war der Bedarf an EK-Transfusionen auch eng mit dem Schweregrad der Verletzung verbunden (Abb. 10, Seite 58). Daher kann die Ursache-Wirkungs-Beziehung auch umgekehrt gewesen sein, und das Ausmaß des Blutverlustes wäre der Auslöser für die Gabe von Tetrastärke gewesen.

Abbildung 10: Logarithmischer Zusammenhang zwischen der vorhergesagten Mortalität gemäß RISC und der Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate ($p < 0,001$) (Einige Punkte in der Grafik enthalten Daten von mehr als einem Patienten).



5.4 Vorteile von Tetrastärke

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass der vollständige Verzicht von Tetrastärke während der Schockbehandlung mit klinischen Nachteilen verbunden sein könnte, und dass das Hinzufügen von Kolloiden zur Flüssigkeitssubstitution bei einem Kristall / Kolloid-Verhältnis von weniger als 4,0 (aber $> 2,5$) die Prognose verbessern könnte.

Infusion von großen Volumina an Kristalloiden wurde wiederholt mit der Entwicklung von Gewebeödemen, Koagulopathie und einer erhöhten Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht (15). Im Vergleich zur ausschließlichen Verwendung von Kristalloiden zur

Flüssigkeitssubstitution kann ein Kristalloid / Kolloid-Verhältnisse zwischen 2,5 und 4,0 die Entzündungsreaktion abschwächen und die Mortalität des Crush-Syndroms in einem Kaninchen-Modell verringern (44), sowie die Gewebepfusion und den Säure-Basen-Status nach einem klinischen oder experimentellen hämorrhagischen Schock verbessern (27, 55). Untersucht man Tetrastärke experimentell im Hinblick auf die akute normovolämische Hämodilution, so kann dieses Kolloid die Kristalloid-assoziierte Zunahme des Gewebeödems und der Gewebeschädigung, sowie die Verschlechterung der Organoxygenierung abschwächen (45, 64, 86).

Insgesamt können unsere Ergebnisse als eine Brücke dienen zwischen jenen, die noch immer Tetrastärke für die Flüssigkeitssubstitution im akuten hämorrhagischen Schock bevorzugen (16), und jenen, die verbissen gegen die Verwendung dieses Präparates kämpfen (10). Die U-förmige Assoziation zwischen dem Kristalloid/Kolloid-Verhältnis und der Prognose steht im Einklang mit beiden Denkrichtungen.

Obwohl es ein klares Risiko bei der Verwendung von hohen Mengen an Tetrastärke gibt, kann die Einhaltung einer "vermutlich korrekten Indikation" und ein strenges Dosislimit während der Anwendung von Tetrastärke mit einer besseren Prognose verbunden sein, als es unter ausschließlicher Verwendung von Kristalloiden zur Flüssigkeitssubstitution der Fall wäre (57).

5.5 Stärken und Einschränkungen der Studie

Diese Studie ist durch ihr retrospektives Design limitiert, und durch die Tatsache, dass sie nur an zwei Zentren durchgeführt wurde, die durch einen spezifischen Fallmix, Organisationsstrukturen und Behandlungsprozesse gekennzeichnet sind.

Darüber hinaus kann der beobachtende Charakter unserer Studie nur Ergebnisse liefern, die hypothesengenerierend sind. Um unsere Ergebnisse zu erhärten, werden randomisierte Studien notwendig sein, die sich auf Traumapatienten mit hämorrhagischem Schock konzentrieren sollten, und bei denen streng definierte Kristalloid- / Kolloidverhältnisse und Algorithmen für die Flüssigkeitstherapie verwendet werden.

Eine wesentliche Stärke unserer Studie ist die Präzision der statistischen Analyse, ihre lange Nachbeobachtungszeit und die Verwendung von Daten, dokumentiert nach den Standards des nationalen TraumaRegister DGU® (TR-DGU) (mit mehreren Dateneingabe- und Plausibilitätsprüfungen, und mit detaillierten Informationen über Art und Umfang der Flüssigkeitstherapie).

6 Zusammenfassung

Bei der Therapie von Polytraumapatienten im Volumenmangelschock gibt es zahlreiche Verfechter aber auch Gegner einer Verabreichung von Tetrastärke. Tetrastärke wird vorgeworfen, die Sterblichkeit bzw. die Häufigkeit eines akuten Nierenversagens zu erhöhen. Alle aktuell zum Thema vorliegenden Studien leiden an zahllosen Limitierungen speziell im Hinblick auf die Einschlusskriterien, die Grunderkrankungen, die Art der verwendeten Stärkelösung, sowie die Dauer des Follow-up. Aufgrund dieser Limitierungen und der begrenzten Anzahl an größeren, aussagekräftigen Metaanalysen kann aktuell weder eine uneingeschränkte Empfehlung für, noch gegen die Therapie mit Tetrastärke (HES) ausgesprochen werden. Die Probleme bei der aktuellen Studienlage zur Verwendung von Tetrastärke spiegeln sich wieder in den Problemen hinsichtlich der Zulassungen bzw. Zulassungsbeschränkung dieses Produktes.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand der Datenbank des TraumaRegister DGU® (TR-DGU) die Menge der Tetrastärke genauer zu analysieren, welche zur präklinischen und akuten innerklinischen Therapie des traumainduziertem Kreislaufschocks zugeführt worden war. Dabei sollte speziell untersucht werden, ob eine unabhängig Assoziation bestand zwischen den relativen bzw. absoluten Tetastärke-Volumina und der 90-Tage Überlebenszeit, bzw. der Häufigkeit des Auftretens einer schweren akuten Niereninsuffizienz.

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie wurden 543 Patienten aus dem TraumaRegister DGU® (TR-DGU) gescreent, die nach schwerem stumpfen Polytrauma zwischen 2005 und 2011 (vor der öffentlichen Kritisierung der HES-Anwendung) in zwei überregionalen Traumazentren (Klinikum der Universität München, Campus Großhadern und Campus Innenstadt) mehr als zwei Tage intensivmedizinisch behandelt worden waren. Dabei war

bereits zu dieser Zeit auf die Anwendung von HES im intensivmedizinischen Kontext verzichtet worden.

Bei 271 Patienten (Alter > 18 Jahre) fand sich eine vollständige Dokumentation der Daten, der interessierenden Behandlungsvariablen, und der abhängigen Ziel-Variablen. 272 Patienten konnten nicht ausgewertet werden, da die Datensätze nicht vollständig waren (n = 194), oder da bereits vor dem Trauma ein schweres Nierenversagen vorlag (n = 20), oder da ein Teil der Patienten nach der Krankenhausentlassung nicht kontaktiert werden konnte (n = 58).

Die 90-Tages Überlebenszeit nach Trauma wurde durch den direkten Patientenkontakt oder durch Anfrage bei der für den Patienten zuständigen Meldebehörde bestimmt. Ein akutes Nierenversagen wurde angenommen bei einem Nieren-SOFA-Score >2 Punkte und / oder beim Einsatz einer Nierenersatztherapie (kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration).

Als wesentliche Konfounder wurde die Revised Injury Severity Classification (RISC), die Zahl der in der präklinischen und akuten innerklinischen Phase verabreichten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate, und die Menge an balancierter kristalloider Flüssigkeit berücksichtigt. Aus der Summe der applizierten Kristalloid- und Tetrastärke-Mengen berechneten wir den relativen Anteil von Tetrastärke an der infundierten Gesamtflüssigkeit (% Tetrastärke). Unabhängige Assoziationen der interessierenden Variablen (Kolloidmenge und % Kolloid) mit der 90-Tages Überlebenszeit wurden mit Cox-ähnlichen-Risikomodellen und mit der Inzidenz eines akuten Nierenversagens mittels logistischer Regressionsanalyse untersucht.

Die 28-Tage- und 90-Tage-Mortalität betrug 9,6% bzw. 11,1%. Ein akutes Nierenversagen trat bei 7,8% der Patienten auf. Hauptergebnis war eine U-förmige Assoziation zwischen der absoluten und relativen Tetrastärke-Dosis und der Überlebenszeit bzw. Morbidität. Die

längste Überlebenszeit wurde beobachtet, wenn etwa 2000-2500 ml Tetrastärke (etwa 20-30% der Gesamtfüssigkeitsmenge, Kristalloid/Kolloid-Verhältnis 2,5-4,0) gegeben worden waren. Die niedrigste Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines akuten Nierenversagens zeigte sich unter Zufuhr von etwa 1000-2000 ml Tetrastärke (5-15% des gesamten Flüssigkeitsvolumens). Die U-förmigen Assoziationen hatten auch nach Adjustierung an Konfounder Bestand.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass schädliche Wirkungen von Tetrastärke differenziert betrachtet werden müssen und sehr wahrscheinlich von der Dosis, aber auch vom Verhältnis zur gleichzeitigen Kistalloidmenge abhängen. Dabei kann sowohl zu viel wie auch zu wenig Tertrastärke von Nachteil sein. Gegenwärtig empfohlene Tertrastärke-Obergrenzen scheinen jedoch zu hoch zu sein.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau des AIS-Codes (9)	18
Abbildung 2: Korrelation zwischen absolutem und relativem (% der Gesamtflüssigkeit) Volumen von Tetrastärke	29
Abbildung 3: Logarithmische Assoziation zwischen der Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate und dem absoluten Tetrastärkevolumen.....	30
Abbildung 4: Assoziation zwischen verschiedenen Tetrastärkevolumina und dem Anteil der Patienten, die an einem konkreten Tag nach der Verletzung noch am Leben sind.....	33
Abbildung 5: Assoziation zwischen dem absoluten Tetrastärkevolumen und der 90-Tage-Mortalität.	34
Abbildung 6: Assoziation zwischen dem relativen Tetrastärkevolumen und der 90-Tage-Mortalität.	35
Abbildung 7: Assoziation zwischen dem absoluten Volumen von Tetrastärke und der Häufigkeit eines akuten Nierenversagens.....	37
Abbildung 8: Zusammenhang zwischen dem relativen Tetrastärkevolumen und der Häufigkeit eines akuten Nierenversagens.....	38
Abbildung 9: Unadjustierte Assoziation zwischen dem Kristalloiden-Volumen und der 90-Tage-Mortalität.	40
Abbildung 10: Logarithmischer Zusammenhang zwischen der vorhergesagten Mortalität gemäß RISC und der Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentraten.	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:Glasgow Coma Scale (91)	14
Tabelle 2: Parameter und Koeffizienten zur Berechnung des RISC (51).....	21
Tabelle 3: Ersatzvariablen zur Berechnung des RISC bei fehlenden Werten (51)	22
Tabelle 4: Baseline Charakteristika, Variablen der vorklinischen- und akuten innerklinischen Versorgung und Häufigkeit eines akuten Nierenversagens (Median, IQR)	31
Tabelle 5: Adjustierte U-förmige Assoziationen zwischen absoluten oder relativen Tetrastärkevolumina und der 90-Tage Überlebenszeit gemäß dem endgültigen Regressionsmodell vom Cox-Typ.....	41
Tabelle 6: Unabhängige Prädiktoren der Häufigkeit eines akuten schweren Nierenversagens: gemäß dem endgültigen logistischen Regressionsmodell.. ..	43
Tabelle 7: Studien zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen der HES-Dosis und der Häufigkeit von Nebenwirkungen (Dosis-Wirkungs-Beziehungen)	46
Tabelle 8: Klinische Studien zur Untersuchung der Wirkung von HES auf Morbidität und Mortalität bei Traumapatienten.....	49
Tabelle 9: Neuere Metaanalysen, welche die Auswirkungen von Tetrastärke an sich auf Morbidität und Mortalität bei Traumapatienten untersuchen	54

7.2 Literaturverzeichnis

1. Allen CJ, Ruiz XD, Meizoso JP, Ray JJ, Livingstone AS, Schulman CI, Namias N, Proctor KG. Is Hydroxyethyl Starch Safe in Penetrating Trauma Patients? *Mil Med.* 2016 May;181(5 Suppl):152-5
2. Allen CJ, Valle EJ, Jouria JM, Schulman CI, Namias N, Livingstone AS, Proctor KG. Differences between blunt and penetrating trauma after resuscitation with hydroxyethyl starch. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014 Dec;77(6):859-64.
3. American College of Surgeons (ACS). Advanced Trauma Life Support 2012. <https://www.44c.in.ua/files/book11.pdf>
4. American Thoracic Society. Evidence-based colloid use in the critically ill: American Thoracic Society Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Dec 1;170(11):1247-59.
5. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD, Preiser JC, Outin H, Troché G, Charpentier C, Trouillet JL, Kimmoun A, Forceville X, Darmon M, Lesur O, Reignier J, Abroug F, Berger P, Clec'h C, Cousson J, Thibault L, Chevret S; CRISTAL Investigators. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA.* 2013 Nov 6;310(17):1809-17.

- 6.AUC - Akademie der Unfallchirurgie GmbH / Sektion NIS.TraumaRegister DGU®.
Leitfaden für das Ausfüllen des Erhebungsbogens des TraumaRegister DGU®.
Version 1.2. 2018 Jan. http://www.traumaregister-dgu.de/fileadmin/user_upload/traumaregister-dgu.de/docs/Downloads/TR-DGU_-_Leitfaden_Standard_QM-Bogen.pdf
- 7.Barnes, J., Hassan, A., Cuerden, R., Cookson, R. & Kohlhofer, J. Comparison of injury severity between AIS 2005 and AIS 1990 in a large injury database. *Ann Adv Automot Med* 53, 83–89 (2009).
- 8.Barrington, II. (2001) The Abbreviated Injury Scale 1990 Revision Update 1998. Association for the Advancement of Automotive Medicine (AAAM).
- 9.Barrington, II. (2005) The Abbreviated Injury Scale 2005. Association for the Advancement of Automotive Medicine (AAAM).
- 10.Bellomo R, Bion J, Finfer S, Myburgh J, Perner A, Reinhart K; all co-signatories. Open letter to the Executive Director of the European Medicines Agency concerning the licensing of hydroxyethyl starch solutions for fluid resuscitation. *Br J Anaesth*. 2014 Mar;112(3):595-600.
- 11.Bion J, Bellomo R, Myburgh J, Perner A, Reinhart K, Finfer S. Hydroxyethyl starch: putting patient safety first. *Intensive Care Med*. 2014 Feb;40(2):256-9.
- 12.Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al.; „Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine.“, *Chest*, 1992 Jun;101(6):1644-55.

13. Brilej D, Vlaovic M, Komadina R. Improved prediction from revised injury severity classification (RISC) over trauma and injury severity score (TRISS) in an independent evaluation of major trauma patients. *Journal of International Medical Research*. 2010 Aug; 38(4):1530-8.
14. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008 Jan 10;358(2):125-39.
15. Coppola S, Froio S, Chiumello D. Fluid resuscitation in trauma patients: what should we know? *Curr Opin Crit Care*. 2014 Aug;20(4):444-50.
16. Coriat P, Guidet B, de Hert S, Kochs E, Kozek S, Van Aken H; all co-signatories listed online. Counter statement to open letter to the Executive Director of the European Medicines Agency concerning the licensing of hydroxyethyl starch solutions for fluid resuscitation. *Br J Anaesth*. 2014 Jul;113(1):194-5.
17. Daabiss M. American Society of Anaesthesiologists physical status classification. *Indian J Anaesth* 2011;55:111-5

18. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V.: Weißbuch Schwerverletztenversorgung: Empfehlungen zur Struktur, Organisation, Ausstattung sowie Förderung von Qualität und Sicherheit in der Schwerverletzten-Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Erstauflage. Berlin: 2006 Sept. https://www.dgu-online.de/fileadmin/published_content/5.Qualitaet_und_Sicherheit/PDF/2010_DGU_Weissbuch_Auflage1.pdf
19. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU®). Arbeitsgemeinschaft Polytrauma. Traumaregister Jahresbericht 2010. http://www.traumaregister-dgu.de/fileadmin/user_upload/traumaregister-dgu.de/docs/Downloads/TR-DGU-Jahresbericht_2010.pdf
20. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU®). Arbeitsgemeinschaft Polytrauma. Traumaregister Jahresbericht 2017. http://www.traumaregister-dgu.de/fileadmin/user_upload/traumaregister-dgu.de/docs/Downloads/TR-DGU-Jahresbericht_2017.pdf
21. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). Notarztprotokoll. Version 5.1. 2013 Jul. http://p100527.typo3server.info/images/Dokumente/Empfehlungen/MIND/NAP_5_01/divi-5.1_final_1_04.pdf
22. Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information. Operationen- und Prozedurenschlüssel Version 2017. 2017 Jul. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2017/index.htm>

23. Doshi P. EMA recommendation on hydroxyethyl starch solutions obscured controversy. *BMJ*. 2018 Mar 20;360:k1287.
24. Eriksson M, Brattström O, Mårtensson J, Larsson E, Oldner A. Acute kidney injury following severe trauma: Risk factors and long-term outcome. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015 Sep;79(3):407-12.
25. European Medicines Agency (EMA), Hydroxyethyl starch solutions: CMDh introduces new measures to protect patients, 29 June 2018, EMA/422341/2018 <https://www.ema.europa.eu/en/news/hydroxyethyl-starch-solutions-cmdh-introduces-new-measures-protect-patients>
26. European Medicines Agency (EMA), Hydroxyethyl starch solutions: CMDh introduces new measures to protect patients, 17 July 2018 EMA/498908/2018 https://www.ema.europa.eu/documents/referral/hydroxyethyl-starch-article-107i-referral-hydroxyethyl-starch-solutions-cmdh-introduces-new-measures_en.pdf.
27. Ferreira EL, Terzi RG, Silva WA, de Moraes AC. Early colloid replacement therapy in a near-fatal model of hemorrhagic shock. *Anesth Analg*. 2005 Dec;101(6):1785-91.
28. Fertmann J, Wolf H, Küchenhoff H, Hofner B, Jauch KW, Hartl WH. Prognostic factors in critically ill surgical patients requiring continuous renal replacement therapy. *J Nephrol*. 2008 Nov-Dec;21(6):909-18.
29. Gabbe BJ, Cameron PA, Wolfe R. TRISS: does it get better than this? *Acad Emerg Med* 2004 Feb;11(2):181-6.

30. Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, Billot L, Lo S, Finfer S; CHEST Management Committee. Fluid resuscitation with 6 % hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2013 Apr;39(4):558-68.
31. Guidry C, Gleeson E, Simms ER, Stuke L, Meade P, McSwain NE Jr, Duchesne JC. Initial assessment on the impact of crystalloids versus colloids during damage control resuscitation. *J Surg Res.* 2013 Nov;185(1):294-9.
32. Haase N, Perner A, Hennings LI, Siegemund M, Lauridsen B, Wetterslev M, Wetterslev J. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ.* 2013 Feb 15;346:f839.
33. Hand WR, Whiteley JR, Epperson TI, Tam L, Crego H, Wolf B, Chavin KD, Taber DJ. Hydroxyethyl starch and acute kidney injury in orthotopic liver transplantation: a single-center retrospective review. *Anesth Analg.* 2015 Mar;120(3):619-26.
34. Hilbert-Carius P, Schwarzkopf D, Reinhart K, et al. Synthetic colloid resuscitation in severely injured patients: analysis of a nationwide trauma registry (TraumaRegister DGU). *Sci Rep.* 2018;8(1):11567. Published 2018 Aug 1. doi:10.1038/s41598-018-30053-0
35. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression.* Wiley, New York, 1989, pp 84
36. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied survival analysis.* Wiley, New York, 1999, pp 158

37. Hüter L, Simon TP, Weinmann L, Schuerholz T, Reinhart K, Wolf G, Amann KU, Marx G. Hydroxyethylstarch impairs renal function and induces interstitial proliferation, macrophage infiltration and tubular damage in an isolated renal perfusion model. *Crit Care*. 2009;13(1):R23.
38. Interdisziplinäre Arbeitsgruppe (IAG) Schock der DIVI. Interdisziplinäre Behandlungspfade zur Versorgung von Patienten mit hypovolämischem Schock 2009. <http://p100527.typo3server.info/images/Dokumente/Empfehlungen/Notfallmedizin/1-Empf-Hypovol-Schock-Text-IAG.pdf>
39. 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). *Br J Anaesth*. 2011 Nov;107(5):693-702.
40. Jennett B, Bond M. Assessment of Outcome after Severe Brain Damage: A practical scale. *Lancet*. 1975 Mar 1;1(7905):480-4.
41. 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*. 2014 Oct;121(4):730-9.
42. Kieninger M, Unbekannt D, Schneiker A, Sinner B, Bele S, Prasser C. Effect of Hydroxyethyl Starch Solution on Incidence of Acute Kidney Injury in Patients Suffering from Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2017 Feb;26(1):34-40.

43. Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis. Techniques for censored and truncated data. Springer, New York, 2003, pp 295
44. Kong DY, Hao LR, Zhang L, Li QG, Zhou JH, Shi SZ, Zhu F, Geng YQ, Chen XM. Comparison of two fluid solutions for resuscitation in a rabbit model of crush syndrome. Clin Exp Nephrol. 2015 Dec;19(6):1015-23.
45. Konrad FM, Mik EG, Bodmer SI, Ates NB, Willems HF, Klingel K, de Geus HR, Stolker RJ, Johannes T. Acute normovolemic hemodilution in the pig is associated with renal tissue edema, impaired renal microvascular oxygenation, and functional loss. Anesthesiology. 2013 Aug;119(2):256-69.
46. Kunze E, Stetter C, Willner N, Koehler S, Kilgenstein C, Ernestus RI, Kranke P, Muellenbach RM, Westermaier T. Effects of Fluid Treatment With Hydroxyethyl Starch on Renal Function in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. J Neurosurg Anesthesiol. 2016 Jul;28(3):187-94.
47. Leberle R, Ernstberger A, Loibl M, Merkl J, Bunz M, Creutzenberg M, Trabold B. Association of high volumes of hydroxyethyl starch with acute kidney injury in elderly trauma patients. Injury. 2015 Jan;46(1):105-9.
48. Lefering R, Paffrath T, Nienaber U. [The TraumaRegister DGU[®] as data source for monitoring severe injuries]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2014 Jun;57(6):660-5.
49. Lefering R, Paffrath T, Nienaber U. TraumaRegister DGU[®]. 20 years TraumaRegister DGU[®]: Development, aims and structure. TraumaRegister DGU[®]. 2014 Oct;45 Injury Supplement 3:S6-S13. doi: 10.1016/j.injury.2014.08.011.

50. Lefering R, Huber-Wagner S, Nienaber U, Maegele M, Bouillon B. Update of the trauma risk adjustment model of the TraumaRegister DGU®: the Revised Injury Severity Classification, version II. *Crit Care*. 2014 Sep; 18(5): 476.
51. Lefering R. Development and validation of the revised injury severity classification score for severely injured patients. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2009 Oct;35(5):437-47.
52. Lissauer ME, Naranjo LS, Kirchoffner J, Scalea TM, Johnson SB. Patient characteristics associated with end-of-life decision making in critically ill surgical patients. *J Am Coll Surg*. 2011 Dec;213(6):766-70.
53. Ma PL, Peng XX, Du B, Hu XL, Gong YC, Wang Y, Xi XM. Sources of Heterogeneity in Trials Reporting Hydroxyethyl Starch 130/0.4 or 0.42 Associated Excess Mortality in Septic Patients: A Systematic Review and Meta-regression. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Sep 5;128(17):2374-82.
54. Marx G, Schindler AW, Mosch C, Albers J, Bauer M, Gnass I, Hobohm C, Janssens U, Kluge S, Kranke P, Maurer T, Merz W, Neugebauer E, Quintel M, Senninger N, Trampisch HJ, Waydhas C, Wildenauer R, Zacharowski K, Eikermann M. Intravascular volume therapy in adults: Guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. *Eur J Anaesthesiol*. 2016 Jul;33(7):488-521.
55. Masoumi K, Forouzan A, Darian AA, Rafaty Navaii A. Comparison of the Effectiveness of Hydroxyethyl Starch (Voluven) Solution With Normal Saline in Hemorrhagic Shock Treatment in Trauma. *J Clin Med Res*. 2016 Nov;8(11):815-818.

56. Meier J, Habler O. [The polytrauma patient in the intensive care unit]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2007 Oct;42(10):724-30.
57. Meybohm P, Van Aken H, De Gasperi A, De Hert S, Della Rocca G, Girbes AR, Gombotz H, Guidet B, Hasibeder W, Hollmann MW, Ince C, Jacob M, Kranke P, Kozek-Langenecker S, Loer SA, Martin C, Siegemund M, Wunder C, Zacharowski K. Re-evaluating currently available data and suggestions for planning randomized controlled studies regarding the use of hydroxyethyl starch in critically ill patients - a multidisciplinary statement. *Crit Care.* 2013 Jul 26;17(4):R16.
58. Mutter TC, Ruth CA, Dart AB. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Data base Syst Rev.* 2013 Jul 23;7.
59. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012 Nov 15;367(20):1901-11.
60. Nast-Kolb, D., Ruchholtz, S., Oestern, HJ. et al. *Notfall & Rettungsmedizin* (2000) 3: 147. <https://doi.org/10.1007/s100490050218>.
61. Oestern HJ, Tscherne H, Sturm J, Nerlich M. Classification of the severity of injury. *Der Unfallchirurg* 1985;88:465-472.

62. Ogilvie MP, Pereira BM, McKenney MG, McMahon PJ, Manning RJ, Namias N, Livingstone AS, Schulman CI, Proctor KG. First report on safety and efficacy of hetastarch solution for initial fluid resuscitation at a level 1 trauma center. *J Am Coll Surg*. 2010 May;210(5):870-80, 880-2.
63. Orbeago Cortés D, Gamarano Barros T, Njimi H, Vincent JL. Crystalloids versus colloids: exploring differences in fluid requirements by systematic review and meta-regression. *Anesth Analg*. 2015 Feb;120(2):389-402.
64. Pape A, Kutschker S, Kertscho H, Stein P, Horn O, Lossen M, Zwissler B, Habler O. The choice of the intravenous fluid influences the tolerance of acute normovolemic anemia in anesthetized domestic pigs. *Crit Care*. 2012 Dec 12;16(2):R69.
65. 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 Med*. 2013 May;39(5):811-22.
66. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996 Dec;49(12):1373-9.
67. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, Madsen KR, Møller MH, Elkjær JM, Poulsen LM, Bendtsen A, Winding R, Steensen M, Berezowicz P, Søre-Jensen P, Bestle M, Strand K, Wiis J, White JO, Thornberg KJ, Quist L, Nielsen J, Andersen LH, Holst LB, Thormar K, Kjældgaard AL, Fabritius ML, Mondrup F, Pott FC, Møller TP, Winkel P, Wetterslev J; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012 Jul 12;367(2):124-34.

68. Perner A, Haase N, Wetterslev J. Mortality in patients with hypovolemic shock treated with colloids or crystalloids. *JAMA*. 2014 Mar 12;311(10):1067.
69. Perner A, Juntila E, Haney M, Hreinsson K, Kvåle R, Vandvik PO, Møller MH; Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. Scandinavian clinical practice guideline on choice of fluid in resuscitation of critically ill patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015 Mar;59(3):274-85.
70. Piek J, Jantzen JP. [Recommendations for early care of patients with skull and brain trauma in multiple injuries (prepared by the German Interdisciplinary Union for Intensive and Trauma Care (DIVI) on November 5, 1999]. *Zentralbl Neurochir*. 2000;61(1):50-6.
71. Qureshi SH, Rizvi SI, Patel NN, Murphy GJ. Meta-analysis of colloids versus crystalloids in critically ill, trauma and surgical patients. *Br J Surg*. 2016 Jan;103(1):14-26.
72. 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 (Baltimore)*. 2016 Aug;95(31):e4498.
73. Raum M, Bouillon B, Rixen D, Lefering R, Tiling T, Neugebauer E. German Polytrauma Study Group of the German Trauma Society. The prognostic value of prothrombin time in predicting survival after major trauma: a prospective analysis of 1351 patients from the German trauma registry. *Eur J Trauma* 2001;27:110–6.

74. Reinhart K, Hartog CS. Hydroxyethyl starch in patients with trauma. *Br J Anaesth*. 2012 Feb;108(2):321-2.
75. Ringdal KG, Coats TJ, Lefering R, Di Bartolomeo S, Steen PA, Roise O, Handolin L, Lossius HM: The Utstein template for uniform reporting of data following major trauma: a joint revision by SCANTEM, TARN, DGUTR and RITG. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2008, 16:7, 10.1186/1757-7241-16-7.
76. Rixen D, Raum M, Bouillon B, Lefering R, Neugebauer E. Arbeitsgemeinschaft "Polytrauma" der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie. Base deficit development and its prognostic significance in posttrauma critical illness: an analysis by the trauma registry of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. *Shock* 2001;15:83–9.
77. Rochwerg B, Alhazzani W, Gibson A, Ribic CM, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, Mbuagbaw L, Szczeklik W, Alshamsi F, Altayyar S, Ip W, Li G, Wang M, Włodarczyk A, Zhou Q, Annane D, Cook DJ, Jaeschke R, Guyatt GH; FISSH Group (Fluids in Sepsis and Septic Shock). Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2015 Sep;41(9):1561-71.
78. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, Mbuagbaw L, Szczeklik W, Alshamsi F, Altayyar S, Ip WC, Li G, Wang M, Włodarczyk A, Zhou Q, Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Annane D; Fluids in Sepsis and Septic Shock Group. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014 Sep 2;161(5):347-55.

79. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer EA, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Spahn DR. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*. 2016 Apr 12;20:100.
80. Ruchholtz S, Kuhne CA, Siebert H. Arbeitskreis Umsetzung Weissbuch/Traumanetzwerk in der DGU®. *AKUT: Das Traumanetzwerk der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie. Zur Einrichtung, Organisation und Qualitätssicherung eines regionalen Traumanetzwerkes der DGU®. Unfallchirurg* 2007; 110: 373–80.
81. Ryan ML, Ogilvie MP, Pereira BM, Gomez-Rodriguz JC, Livingstone AS, Proctor KG. Effect of hetastarch bolus in trauma patients requiring emergency surgery. *J Spec Oper Med*. 2012 Fall;12(3):57-67.
82. Schabinski F, Oishi J, Tuche F, Luy A, Sakr Y, Bredle D, Hartog C, Reinhart K. Effects of a predominantly hydroxyethyl starch (HES)-based and a predominantly non HES-based fluid therapy on renal function in surgical ICU patients. *Intensive Care Med*. 2009 Sep;35(9):1539-47.
83. Schnabel M, Kill C, El-Sheik M, Sauvageot A, Klose KJ, Kopp I. [From clinical guidelines to clinical pathways: development of a management-oriented algorithm for the treatment of polytraumatized patients in the acute period]. *Chirurg*. 2003 Dec;74(12):1156-66.

- 84.Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L; CRYCO Study Group. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med.* 2008 Dec; 34(12): 2157-68.
- 85.Shashaty MG, Meyer NJ, Localio AR, Gallop R, Bellamy SL, Holena DN, Lanken PN, Kaplan S, Yarar D, Kawut SM, Feldman HI, Christie JD. African American race, obesity, and blood product transfusion are risk factors for acute kidney injury in critically ill trauma patients. *J Crit Care.* 2012 Oct;27(5):496-504.
- 86.Silva PL, Güldner A, Uhlig C, Carvalho N, Beda A, Rentzsch I, Kasper M, Wiedemann B, Spieth PM, Koch T, Capelozzi VL, Pelosi P, Rocco PR, de Abreu MG. Effects of intravascular volume replacement on lung and kidney function and damage in nonseptic experimental lung injury. *Anesthesiology.* 2013 Feb;118(2):395-408.
- 87.Skinner DL, Hardcastle TC, Rodseth RN, Muckart DJ. The incidence and outcomes of acute kidney injury amongst patients admitted to a level I trauma unit. *Injury.* 2014 Jan;45(1):259-64.
- 88.Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Gordini G, Stahel PF, Hunt BJ, Komadina R, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Rossaint R; Task Force for Advanced Bleeding Care in Trauma. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Crit Care.* 2007;11(1):R17.
- 89.Sprengel K, Simmen H, Werner CM, Sulser S, Plecko M, Keller C, Mica L. Resuscitation with polymeric plasma substitutes is permissive for systemic inflammatory response syndrome and sepsis in multiply injured patients: a retrospective cohort study. *Eur J Med Res.* 2016 Oct 13;21(1):39.

90. Tao JP, Huang QQ, Huang HQ, Yang JJ, Shi M, Zhou Y, Wan LJ, Zhou C, Ou YJ, Tong YY, Yang DG, Si YY. Effects of goal-directed fluid therapy with different lactated Ringer's: hydroxyethyl starch ratios in hemorrhagic shock dogs. *Genet Mol Res.* 2015 Jun 18;14(2):6649-63.
91. Teasdale G, Jennett B. Assessment of Coma and impaired consciousness – A Practical Scale. *Lancet.* 1974 Jul 13;2(7872):81-4.
92. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Clinical Guideline 174. Intravenous fluid therapy in adults in hospital. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG174>
93. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 Jul;22(7):707-10.
94. Wiedermann CJ, Eisendle K. Comparison of hydroxyethyl starch regulatory summaries from the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. *J Pharm Policy Pract.* 2017 Mar 21;10:12
95. Wiedermann CJ, Joannidis M. Accumulation of hydroxyethyl starch in human and animal tissues: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2014 Feb;40(2):160-70.
96. Wiedermann CJ. Impairment of innate immune function by hydroxyethyl starch. *Br J Anaesth.* 2016 Aug;117(2):260.

97. Wiedermann CJ. Low-quality Trials as a Source of Heterogeneity in the Association of Hydroxyethyl Starch 130/0.4 or 0.42 with Excess Mortality in Sepsis. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Jan 5;129(1):116-7.
98. Wiedermann CJ. Reporting bias in trials of volume resuscitation with hydroxyethyl starch. *Wien Klin Wochenschr*. 2014 Apr;126(7-8):189-94.
99. Wolfe RA, Strawderman RL. Logical and statistical fallacies in the use of Cox regression models. *Am J Kidney Dis*. 1996 Jan;27(1):124-9.
100. Wöfl CG, Gliwitzky B, Wentzensen A. [Standardised primary care of multiple trauma patients. Prehospital Trauma Life Support und Advanced Trauma Life Support]. *Unfallchirurg*. 2009 Oct;112(10):846-53.
101. Wutzler S, Maegele M, Wafaisade A, Wyen H, Marzi I, Lefering R. Risk stratification in trauma and haemorrhagic shock: Scoring systems derived from the TraumaRegister DGU®. *TraumaRegister DGU®*. 2014 Oct;45 Suppl 3:S29-34.

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Wolfgang H. Hartl, für die kompetente und engagierte Betreuung, sowie seine unermüdliche Geduld und die überaus schnellen Korrekturen. Ohne seine außergewöhnliche Unterstützung wäre die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Herrn Dr. med. Heiko Trentzsch danke ich für die engagierte Betreuung und die tatkräftige Hilfe bei dieser Arbeit. Besonders möchte ich mich auch dafür bedanken, dass er mir die Mitarbeit am TraumaRegister DGU[®] überhaupt erst ermöglicht hat und mir dabei jahrelang immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Dem Direktor der Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Transplantations-, und Gefäßchirurgie Klinikum der Universität München, Herrn Prof. Dr. med. J. Werner, danke ich für die Überlassung des Themas und für die Annahme der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. H. Küchenhoff vom Institut für Statistik der LMU München danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung unserer Daten.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Felix Beyer

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Therapie des Volumenmangelschocks nach Polytrauma:
Welche Bedeutung hat die HES- (Tetrastärke-) Dosis für Mortalität und Morbidität?**

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.

München, 21.01.2020

Ort, Datum

Felix Tassilo Beyer

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand