

Aus der Klinik für Anaesthesiologie

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler



Vergleich von zwei Protokollen zur perioperativen Flüssigkeitssubstitution:

Hydroxyethylstärke/Vollelektrolytlösung und

Humanalbumin/Vollelektrolytlösung.

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Laura Annabell Hermann

aus Amberg

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

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

Mitberichterstatter: PD Dr. med Karl Reiter

Prof. Dr. med. Wolfgang Hugo Hartl

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

Tag der mündlichen Prüfung: 19.05.2020

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Vergleich von zwei Protokollen zur perioperativen Flüssigkeitssubstitution:

Hydroxyethylstärke/Vollelektrolytlösung und

Humanalbumin/Vollelektrolytlösung.

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.

Luzern, 24.05.2020

Laura Annabell Herman

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Volumenersatzmittel und deren Einsatz	1
1.2	Konzept der intraoperativen Volumenersatztherapie	5
1.3	Hydroxyethylstärke: Eigenschaften, Pharmakokinetik und Nebenwirkungen.....	7
1.4	Anwendungsbeschränkung von Hydroxyethylstärke	12
1.5	Ziel der Arbeit	14
2	Patienten und Methoden	16
2.1	Patientenkollektiv	16
2.2	Subgruppe.....	17
2.3	Parameter	17
2.4	Endpunkte.....	20
2.5	Statistische Methodologie.....	22
3	Ergebnisse	24
3.1	Patientenkollektiv Gesamtpopulation.....	24
3.1.1	Demographie	24
3.1.2	Hospitalisation.....	25
3.1.3	Intraoperatives Monitoring.....	26
3.1.4	Blutverlust	28
3.1.5	Letalität.....	29
3.1.6	Volumenersatz.....	30
3.1.7	Nephrotoxizität.....	31
3.2	Patientenkollektiv RIFLE.....	34
3.2.1	Demographie	35
3.2.2	Hospitalisation.....	35

3.2.3	Intraoperatives Monitoring.....	35
3.2.4	Blutverlust	36
3.2.5	Letalität.....	37
3.2.6	Volumenersatz.....	37
3.2.7	RIFLE-Kriterien	38
3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	39
4	Diskussion.....	56
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	56
4.2	Geschichte der Infusionstherapie.....	57
4.3	Gegenwart der Infusionstherapie	61
4.3.1	Diskussion der Ergebnisse	61
4.3.2	Zusammenfassende Beurteilung	74
4.3.3	Limitation der Studie.....	76
4.4	Zukunft der Infusionstherapie	77
4.4.1	Zukünftige Studien.....	77
4.4.2	Ausblick	79
4.5	Schlussfolgerung	80
5	Abstract	82
6	References.....	84
7	Anhang.....	90
7.1	Tabellenverzeichnis	90
7.2	Abbildungsverzeichnis	92
7.3	Abkürzungsverzeichnis	93
8	Danksagung.....	96

1 Einleitung

1.1 Volumenersatzmittel und deren Einsatz

Eine Hypovolämie kann während einer Operationen, einem Trauma oder in der Intensivmedizin zum Beispiel bei septischen Patienten entstehen und benötigt einen Volumenersatz.¹ Für diesen Zweck sind verschiedene Präparate verfügbar. Wichtig für die richtige Wahl des Volumenersatzmittels ist die Indikation mit Rücksicht auf die aktuelle klinische Situation und Patienteneigenschaften, die Pharmakokinetik- und Dynamik sowie die Nebenwirkungen der Präparate zu kennen, um für eine optimale Versorgung des Patienten zu sorgen. Bei dem Volumenersatz wird unter einer optimalen Versorgung das Ziel verstanden, die adäquate Perfusion der Organe wiederherzustellen.² Falls dies nicht geschieht, können sich aus den schädlichen Folgen des Sauerstoff-Mismatch zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch, der Hypotonie und der Lactatazidose Organ dysfunktionen entwickeln, die das Outcome des Patienten verschlechtert. Genauso kommt es jedoch bei einer Hypervolämie zu negativen Folgen wie ANP-Freisetzung mit daraus resultierender Glykokalyx-Schädigung mit einhergehender Ödembildung und Gerinnungsstörungen. Ein schlechtes Flüssigkeitsmanagement beeinflusst somit nicht nur die Akutsituation, sondern hat auch weitreichendere Folgen und kann zu einer erhöhten Verweildauer, zu vermehrten Komplikationen wie PONV, Wundheilungsstörungen, peripheren Ödemen und Lungenödem und zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko führen.^{3,4} Daher ist es essentiell, die Eigenschaften der einzelnen Präparate zum Volumenersatz genau zu kennen. Ein wichtiges Merkmal dabei ist der Volumeneffekt. Unter dem Volumeneffekt versteht man den Teil der intravenös verabreichten Lösung, der im Gefäßsystem verbleibt und sich nicht in das extravaskuläre Gewebe verlagert.⁵ Die Volumeneffekte der einzelnen Präparate sind Tabelle 1 zu entnehmen. Die Messung der angegebenen Volumeneffekte erfolgte mittels der direkten Messung des Blutvolumens vor und nach der Applikation der Infusionslösung.⁴

	Volumeneffekt [%]
Humanalbumin 5%	85
Humanalbumin 20%	185
HES 6% 200/0.5	90
HES 6% 130/0.4	98
Ringer-Laktat	18

Tabelle 1- Volumeneffekte von verschiedenen Volumenersatzpräparaten⁴

Für den Volumenersatz stehen diverse Präparate zur Verfügung. Es werden zwei große Gruppen unterschieden, zum einen die Kristalloide und zum anderen die Kolloide. Unter den Kristalloiden versteht man Infusionslösungen, die aus Wasser und Elektrolyten oder Zucker bestehen.⁶ Die Kristalloid-Lösungen liegen in verschiedenen Elektrolyt-Zusammensetzungen vor und werden daran unterschieden. Zum einen gibt es die Vollelektrolytlösungen, deren Elektrolytzusammensetzung als annähernd iso-tonische betrachtet werden kann und auch in größeren Mengen keine metabolische Azidose verursachen können. Des Weiteren gibt es die Kategorie der „physiologischen“ Kochsalzlösungen. Aufgrund des ausschließlichen Gehalts von Natrium und der hohen Konzentration von Chlorid, kann diesen Lösung dosisabhängig eine hyperchlorämie, metabolische Azidose provozieren.⁷ Folge dieser Säure-Basen-Haushalt Störung können PONV, Beeinflussung der Splanchnikusperfusion sowie der renalen Perfusion und Urinausscheidung sein.⁴ Die letzte Kategorie der Kristalloiden-Lösungen sind die Glukoselösungen, die eine 5% Konzentration von Glucose beinhalten.⁸ Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, haben Kristalloide-Lösungen, hier veranschaulicht an der Ringer-Laktat-Lösung, einen niedrigen Volumeneffekt, da sie rasch und in großen Umfang aus dem Intravasalraum in den Extravasalraum diffundieren. Somit verbleiben knapp 20% der verabreichten Menge mit einer mittleren intravaskulären Verweildauer von etwa 15-30 Minuten im Gefäßsystem.

Die Kolloide können in zwei große Untergruppen gegliedert werden. Zum einen die natürlichen und zum andern die künstlichen Kolloide. Zu den natürlichen Kolloiden zählt nur

Humanalbumin. Dextrane, Gelatine und Hydroxyethylstärke fallen in die Gruppe der künstlichen Kolloide.⁹

Das Albuminmolekül besteht aus 585 Aminosäuren, hat ein Molekulargewicht von 66.000 D und wird von der Leber synthetisiert. Für die Infusionslösung wird Albumin aus menschlichem Plasma gewonnen und es stehen zum klinischen Gebrauch Lösungen mit 5% oder mit 20% Konzentration zur Verfügung. Zudem handelt es sich bei Humanalbumin immer um monodisperse Lösungen. Die Lösungen werden aufgrund von einer Reihe von Test auf diverse Faktoren (z.B. HBsAg, Anti-HIV1/2, Anti-HCV) sowie aufgrund der hohen Sicherheitsstandards, der gezielten Spenderauswahl/ -testung, der Sperrlagerung, der Poolplasmaanalysen und der Hitzeinaktivierungsverfahren als virussicher angesehen. Die Indikation für HA ist vielseitig. Es wird zum einen als Volumenersatzmittel verwendet und wurde unter anderem aufgrund des hohen Volumeneffekts lange Zeit als das ideale Volumenersatzmittel angesehen. Des Weiteren findet Albumin als Medikament seine Anwendung bei Hypoalbuminämie, Malnutrition, Enteropathien, Leberzirrhose, hepatorenalem Syndrom, spontanbakteriellen Peritonitis, Postparazentese, Verbrennungen und beim Hyperstimulationssyndrom. Neben einer allergischen Reaktion ergeben sich weitere Nebenwirkungen. Dazu gehört das hypotensive Syndrom, das sich besonders bei zu rascher Zufuhr in Form von Hypotension und Bradykardie durch die Aktivierung des Komplementsystems zeigt. Ein weiterer Nachteil ist der hohe Preis für Humanalbumin.⁸

Bei den künstlichen Kolloiden handelt es sich immer um polydisperse Lösungen, die durch die enthaltenen Makromoleküle den Effekt von Albumin imitieren. Es wird die Gruppe der Polysaccharide (Hydroxyethylstärke) und der Polypeptide (Gelatine, Dextrane) unterschieden.⁶

Dextrane stellten die ersten (1944) künstlichen Kolloide dar, die klinisch eingesetzt wurden. Aufgrund des beträchtlichen Nebenwirkungsprofils (Anaphylaxie, Gerinnungsinterferenz)

werden diese aber seit 2005 in Europa nicht mehr verwendet. Dextrane sind Polysaccharide mit α - [1,6] - glykosidisch verbundenen Glucosemolekülen. Der kolloidosmotische Druck der Lösung hängt von der Wirkstoffkonzentration ab. Durch die Säurehydrolyse werden die Polysaccharide in unterschiedlich große Bruchstücke gespalten. Dextranmoleküle mit einer Größe von 50.000- 55.000 D werden über die Niere ausgeschieden. Somit ergibt sich kurze initiale Plasmahalbwertszeiten für Dextran 40 von 2,5 Stunden, hingegen hat Dextran 60/70 eine Halbwertszeit von 6-8 Stunden. Der endgültige Abbau erfolgt über zelluläre Enzyme in der Niere, Leber und Milz. Moleküle, die nicht nierengängig sind, weisen ein hohes Kumulationspotenzial für Zellen des mononukleären, phagozytierenden Systems auf. Die Eliminationszeit beträgt für 90% des Wirkstoffes 10 Tage. Der Volumeneffekt ist abhängig von der Wirkstoffdosis und wird für 10% Dextran 40 auf ca. 175-200% geschätzt, der jedoch nur kurz anhält.⁸ Dextrane sind – aufgrund hohen Nebenwirkungspotentials - heute nicht mehr für die Infusionstherapie beim Menschen zugelassen.

Gelatine-Lösungen werden aus kollagenem Bindegewebe von speziell gezüchteten Rindern hergestellt. Durch einen aggressiven Ausschmelzvorgang, weitere thermische Abbauvorgänge und durch Vernetzung der Polypeptide wird die klinisch verwendbare Gelatine gewonnen. Die klinisch relevante Gelatine besteht aus Gelatinepolysuccinat mit einem Molekulargewicht von 30.000 D und liegt als 4%- Lösung mit NaCl oder mit balancierten Lösungen vor. Der Volumeneffekt variiert zwischen den Präparaten und wird auf 4 Stunden mit 50-100% angegeben. Die Elimination erfolgt hauptsächlich über die Niere und zu einem kleinen Teil über dem Darm. Die Halbwertszeit beträgt dabei 5-8 Stunden. Bisher bestehen keine Hinweise auf eine langfristige Anreicherung im Gewebe. Wie bei den Dextranen treten bei den Gelatine-Lösungen Unverträglichkeitsreaktionen und mögliche Interaktionen mit Thrombozyten auf. Als weitere Nebenwirkung muss die potenzielle Übertragung der Creutzfeldt-Jakob- Erkrankung erwähnt werden. Durch den Herstellungsprozess können die Prionen letztendlich nicht

vollständig vernichtet und somit kann eine potenzielle Übertragung nicht ausgeschlossen werden. Dies führte in den USA zu einem Zulassungsverbot.⁸

Die Hydroxyethylstärke wird in einem separaten Kapitel genau erörtert.

1.2 Konzept der intraoperativen Volumenersatztherapie

Das wichtigste Ziel der intraoperativen Volumenersatztherapie ist eine Normovolämie aufrecht zu erhalten, um eine adäquate Organperfusion zu gewährleisten und somit die Letalität und die postoperativen Komplikationen zu verringern.² Um diese Ziele zu erreichen müssen gewisse Grundbedingungen beachtet werden:³

- Der gesunde Patient ist auch nüchtern normovoläm.
- Der Verlust über Perspiration beträgt maximal $1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, selbst bei großen Bauchoperationen.
- Einen Shift in den dritten Raum existiert nicht.

Des Weiteren sind die Indikationen für Kristalloide und Kolloide genau zu beachten:³

- Kristalloide: Ersatz von Verlusten per Perspiration und Urin
- Kolloide: Ersatz von Plasma durch Volumenshift und akuten Blutungen.

Aus diesen Grundbedingungen und Indikationen entsteht ein 3-stufiges Konzept für die Volumenersatztherapie:⁴

Erste Stufe: Blutverlust < 20% des initialen Blutvolumens (basale Kristalloidtherapie)

- Flüssigkeitsverluste (Urin und Perspiratio) werden mit balancierter kristalloiden Infusionslösungen im Verhältnis 1:1 ersetzt.
- Intravasaler Blutverlust wird zusätzlich im Verhältnis 4-5:1 ersetzt.
- Limitation: interstitielle Ödembildung (80% der infundierten Infusion), stark positive Flüssigkeitsbilanzierung

Zweite Stufe: Blutverlust > 20% des initialen Blutvolumens (effektive Therapie mit Kolloiden)

- Flüssigkeitsverluste (Urin und Perspiratio) werden weiterhin mit balancierter kristalloiden Infusionslösungen im Verhältnis 1:1 ersetzt.
- Über dem Stufe 1 hinaus anfallender Blutverlust wird mit 20% Humanalbumin/ isotonischen HES im Verhältnis 1:1 ersetzt.
- Limitation: zunehmende Dilution mit daraus resultierender Anämie und eingeschränkten Blutgerinnung.

Dritte Stufe: sehr großer Blutverlust (Transfusion)

- Differenzierte und bedarfsgerechte Transfusion von Blutprodukten (EK, FFP, TK, Gerinnungsfaktoren) abhängig von der Anämie und dem Verlust von Gerinnungsfaktoren.

Anhand dieses Stufenmodells ist es möglich eine bedarfsorientierte Volumentherapie den Patienten zuzuführen. Der Bedarf des Patienten kann mit Hilfe der Bedside-

Blutverlustberechnung: $\text{Blutverlust} = \frac{\text{Erythrozytenverlust}}{\text{mittlerer Hämatokrit}}$ anhand der Normwerte des

Blutvolumens und der intraoperativen Hb-/Hkt-Bestimmungen berechnet werden.⁴

1.3 Hydroxyethylstärke: Eigenschaften, Pharmakokinetik und Nebenwirkungen

Bei den HES Produkten können zwei Kategorien unterschieden werden. Dabei handelt es sich zum einem um HES Lösungen, die von Wachsmaisstärke und zum anderen HES-Lösungen, welche von Kartoffelstärke abgeleitet sind.⁴ Der HES Lösung werden drei Nummern zugeordnet mit der die chemischen Eigenschaften des Präparats eingesehen werden kann. Die erste Nummer steht für die Konzentration, die zweite für das mittlere molekulare Gewicht und die dritte Nummer stellt die molare Substitution dar.^{10,11}

Bei der Konzentration handelt es sich entweder um eine niedrige (6%) oder um eine hohe Konzentration (10%). Die Konzentration ist entscheidend für den initialen Volumeneffekt. Die 6%-Lösung wird als iso-onkotisch angesehen und besitzt somit einen Volumeneffekt von 100%, hingegen ist die 10%-Lösung hyper-onkotisch und daher ist der Volumeneffekt bei ca. 145%. Der Volumeneffekt von HES Lösungen hält für 8-12 Stunden an.^{12,13}

Das mittlere molekulare Gewicht kann in drei Kategorien unterteilt werden: niedrig (≈ 70 kDa), mittel (≈ 200 kDa) und hoch (≈ 450 kDa). Als Grundlage ist zu wissen, dass HES ein polydisperses System ist und daher Teilchen mit verschiedenen Größen beinhaltet. Daher schwankt das mittlere molekulare Gewicht zwischen 70 kDa bis 670 kDa. Kleine Moleküle bis zu einer Größe von 45 bis 60 kDa werden schnell über die Niere ausgeschieden, da diese Teilchen unterhalb der Nierenschwelle sind. Die größeren Teilchen verbleiben länger im Körper. Deren Abbau wird durch die Größe und deren Abbaubarkeit bestimmt. Wichtig ist, dass der onkotische Effekt der HES Präparate nicht von der Molekülgröße, sondern von der Anzahl der Moleküle abhängig ist. Daher sinkt der onkotische Effekt wenn die kleineren Moleküle kontinuierlich über die Niere ausgeschieden werden und steigt wiederum wenn größere Moleküle zu kleineren Fragmenten zerkleinert werden.¹²

Die molare Substitution stellt die wichtigste Nummer dar. Auch hier werden zwei Kategorien unterschieden. Zum einen die niedrige (0.45-0.58) und die hohe Substitution (0.62-0.70). Unter der Substitution wird der Grad der durchschnittlich angefügten Hydroxyethylgruppen pro Glukoseeinheit verstanden und bestimmt den Abbauwiderstand. Je höher die molare Substitution ist, desto schwieriger gestaltet sich deren Abbau und daraus resultiert eine längere intravaskuläre Verweildauer. Zudem erhöht sich mit der molaren Substitution auch die Wasserlöslichkeit. Der Abbau der Stärkepolymere findet über die α -Amylase intravaskulär statt. Unsubstituierte Anhydroglukose-Einheiten können eher durch die α -Amylase abgebaut werden, daher verlangsamt die Hydroxyethylation den Abbau der HES Moleküle, was wiederum zu einer erhöhten Akkumulation im Plasma führt.¹²

Neben der Anzahl der Substitutionen ist auch das Muster der Substitution entscheidend. Das Muster wird als C2/C6-Verhältnis bezeichnet. Das C2/C6-Verhältnis erscheint nicht als Nummer in der Produktbeschreibung. Das C2/C6-Verhältnis bezieht sich auf das Glucosemolekül, an dem die Substitution stattfindet. Häufig findet dies am C2 und C6 Kohlestoffatom statt. Dabei zeigt sich eine Hydroxyethylgruppe am C2 Atom widerstandsfähiger gegenüber dem Abbau durch die α -Amylase als die Hydroxyethylgruppe am C6 Atom. Somit ist mit einem hohen C2/C6-Verhältnis ein langsamerer Abbau verbunden.¹²

Über den Grad der Substitution werden die verschiedenen HES Generationen unterteilt. Die erste Generation hat einen Substitutionsgrad von 0.6 und wird als Hexastarch bezeichnet. Die zweite Generation Pentastarch definiert ein Substitutionsgrad von 0.5. Das Kennzeichen der dritten und aktuellen Generation Tetrastarch ist ein Grad von 0.4.¹²

	Konzentration und Trägerlösung	Mittleres molekulares Gewicht [kDa]	Molare Substitution	C2/C6- Verhältnis	Maximaldosis/ Tag [ml/kg]
HES 670/0.75	6% balanced	670	0.75	4.5:1	20
HES 600/0.7	6% saline	600	0.7	5:1	20
HES 450/0.7	6% saline	480	0.7	5:1	20
HES 200/0.62	6% saline	200	0.62	9:1	20
HES 200/0.5	6% saline	200	0.5	5:1	33
	10% saline				20
HES 130/0.42	6% saline	130	0.42	6:1	50
HES 130/0.42	6% balanced	130	0.42	6:1	50
	10% balanced				33
HES 130/0.4	6% saline	130	0.4	9:1	50
	10% saline				33
HES 130/0.4	6% balanced	130	0.4	9:1	50
HES 70/0.5	6% balanced	70	0.5	3:1	20

Tabelle 2- Verschiedene Hydrxyethylstärke-Präparate¹⁰

Die verschiedenen HES Präparate benötigen eine Trägerlösung. Dabei stehen zwei Optionen zur Verfügung. Zum einen die 0,9%ige Kochsalzlösung und zum anderen balancierte Lösungen.¹⁰ Aus physiologischer Sicht scheint die Wahl einer balancierten Lösung von Vorteil, um eine hyperchloräme metabloische Azidose zu vermeiden.^{9,11}

Initial erfolgt ein rascher Abbau des HES durch die α -Amylase und die Ausscheidung findet über die Niere statt. Somit zeigt sich eine Plasma-Halbwertszeit von 5 Tagen und eine Eliminationsrate von 90% nach 42 Tagen. Die Nierenausscheidung findet über die glomeruläre Filtration statt und betrifft kleine HES Moleküle bis zu einer Masse von 60,000 Da. Die mittleren Moleküle werden über die Galle und den Stuhl ausgeschieden. Zudem werden auch HES Moleküle vom retikulo-endothelialen System (RES) aufgenommen und dort verstoffwechselt. Über diesen Stoffwechselweg sind HES Moleküle selbst nach mehreren Wochen noch nachweisbar.^{12,13}

Neben den HES Moleküle, die sich im retikulo-endothelialen System angesammelt haben, wurde auch beobachtet, dass es zu Ablagerungen im Interstitium kam. Abgelagert werden Moleküle, die nicht von der α -Amylase abgebaut wurden und sich somit in der Haut, Hautnerven, Leber, Muskel, Milz, Darm, Throphoblasten und in der Plazenta anreichern können. Die klinische Folge der Ablagerung ist v.a. der medikamentenresistente Pruritus, der über Wochen anhalten kann.¹² Die Inzidenz des Pruritus zeigte sich je nach Studien von 0% bis hin zu 55%.^{10,14}

Des Weiteren können nach HES Infusionen Beeinträchtigungen der Gerinnungskaskade auftreten. HES wurde in Zusammenhang mit einer Verminderung des Faktors VIII und des von Willebrand Faktors in Verbindung gebracht. Zudem wurde eine Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion mit einer verlängerten PTT und aPTT aufgezeigt. Dadurch wurde HES mit vermehrte Blutungskomplikationen verbunden.^{12,13}

Wie bei jedem künstlichen Kolloid können auch anaphylaktische Reaktionen auftreten, deren mögliche Symptome können Angioödem, Hypotension und Urtikaria sein. Jedoch wird eine Antikörper-vermittelte (IgE) Immunreaktion als extrem selten erachtet. Bisher gibt es nur einen dokumentierten Fall (2007).^{14,15}

Ferner wurde ein erhöhter Serum-Amylase Spiegel nachgewiesen, der jedoch keine klinische Relevanz zeigte.¹²

Die bedeutendste Nebenwirkung nach einer HES Infusion ist jedoch die mögliche Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Bei den HES Präparaten der ersten und zweiten Generation konnten erhöhte Kreatinin-Spiegel, Oligurie und akutes Nierenversagen bei kritisch kranken Patienten mit vorbestehender Nierenbeeinträchtigung nachgewiesen werden.¹⁵

Aufgrund diesem Nebenwirkungsprofil wurde eine neue Generation HES entwickelt, um verbesserte chemische Eigenschaften mit optimierten Nebenwirkungsprofil bei gleichbleibendem Volumeneffekt zu schaffen. Bei der neuen Generation wurde das mittlere molekulare Gewicht und noch wichtiger der molare Substitutionsgrad vermindert. Dadurch entstand ein HES Präparat mit einer kürzeren Halbwertszeit, verbesserten pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften und weniger Nebenwirkungen.^{10,13}

	Wachsmaisstärke	Kartoffelstärke
	HES 130/0.4	HES 130/0.4
Molare Substitution	0,41	0,45-0,46
C2/C6-Verhältnis	9,05:1	6,9-7,7:1
Grad der Verzweigung	6,6 mol%	4,8-5,1 mol%
Freie Phosphate	-	34-84 ppm
Totale Phosphate	15 ppm	205-290 ppm
[parts per million]		
Viskosität	$K = 2,29 \times 10^{-3}$	$K = 2,73-3,52 \times 10^{-3}$

Tabelle 3- Chemische Eigenschaften der 3. Generation HES¹⁰

Es konnten sowohl *in vivo* als auch *in vitro* gezeigt werden, dass die dritte Generation einen verminderten Effekt auf die Blutgerinnung im Vergleich zu den älteren Präparaten besitzt. Zudem waren der intraoperative Blutverlust und die Transfusionsbedürftigkeit auch hier im

Vergleich zu den vorherigen Generationen niedriger.¹⁰ Ein weiterer Vorzug der dritten Generation ist der positive Einfluss auf die Gewebsoxygenierung und die Mikrozirkulation. In Studien mit großen Bauchoperationen konnte dieser Effekt dargestellt werden.¹⁰ Des Weiteren konnten in Studien mit Bauchoperationen eine verringerte Freisetzung an proinflammatorischen Zytokinen (IL-6 und IL-8) bei Patienten, die mit Tetrastarch behandelt worden sind, aufgezeigt werden.¹⁰ Aufgrund der niedrigeren Substitution und dem daraus resultierenden schnelleren Abbau, findet eine geringere Ablagerung der HES Moleküle im Gewebe statt. In einer Studie mit markierten HES konnte eine 10% verminderte Gewebsanreicherung im Vergleich zur vorherigen Generation nachgewiesen werden. Durch die niedrigere Tendenz zur Akkumulation sollten auch weniger renale Schäden durch HES entstehen.¹⁰ Insbesondere dieser Punkt sorgt seit Jahren für hitzigen Diskussion über das Präparat HES. Es gibt viele Studien aus der Intensivmedizin, an vor allem septischen Patienten, die den nierenschädlichen Effekt der alten Generation bestätigen und diesen auch bei der neuen Generation beobachtet haben. Jedoch gibt es auch Studien, die bezüglich der neuen Generation das Gegenteil behaupten. Durch die unklare Studienlage kam es im Jahr 2013 zu einem temporären Zulassungsstop, auf dem im kommenden Abschnitt näher eingegangen wird.

1.4 Anwendungsbeschränkung von Hydroxyethylstärke

2012 wurden zwei große klinische Studien veröffentlicht, zum einen die 6S-Studie¹⁶ und zum anderen die CHEST-Studie¹⁷. In diesen beiden Studien wurde die Anwendung von HES Lösungen mit Kristalloiden Lösungen bei intensivpflichtigen und v.a. septischen Patienten in Hinblick auf Mortalität und Nierenschädigung untersucht. Bereits 2008 wurde mit der VISEP-Studie¹⁸ eine nierenschädliche Wirkung von HES bei Patienten mit schwerer Sepsis nachgewiesen. Angesichts der Ergebnisse dieser drei Studien forderte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine grundlegende Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von HES Präparaten durch die Europäischen Arzneimittel-Agentur

(European Medicines Agency, EMA), welche durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA durchgeführt worden ist. Die Bewertung durch die PRAC wurde im Juni 2013 beendet und kam zu der Entscheidung, dass die Risiken den Nutzen von HES überwiegen. Daher wurde die Zulassung von HES Lösungen auf Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz der Europäischen Arzneimittel-Agentur ab dem 14. Juni 2013 für alle Patienten aufgehoben.¹⁹ Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte schloss sich der Empfehlung der PRAC an und hat ebenfalls ein temporäres Verbot von HES Lösungen angeraten.²⁰ Ferner folgten in weiteren Länder ein Verbot von HES, unter anderem in Österreich, Italien, Polen, Kanada, Neuseeland und Australien. In der USA wurde eine sogenannte „Black-Box“-Warnung von der Food and Drug Administration (FDA) ausgesprochen, in der auf die Risiken von HES hingewiesen worden ist.²¹ Als Reaktion auf das Zulassungsverbot, haben einige Zulassungsinhaber im Rahmen des Widerspruchsverfahren eine erneute Überprüfung gefordert. Zudem kam es in Großbritannien zu einer Marktrücknahme von HES Präparaten, die wiederum automatisch ein europäisches Verfahren zur Risikobewertung auslöste. Die beiden Verfahren wurden im Oktober 2013 abgeschlossen und die PRAC veröffentlichte ihre endgültige Empfehlung bezüglich des Anwendungsgebietes von HES. HES Lösungen dürfen ab sofort nicht mehr bei Patienten mit Sepsis, mit Verbrennungen oder bei intensivpflichtigen Patienten angewendet werden. Des Weiteren ist HES bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder bei nierenersatztherapiepflichtigen Patienten kontraindiziert. Ferner sollte die Anwendung von HES unverzüglich gestoppt werden, falls sich ein Hinweis auf eine Nierenschädigung ergeben sollte und nach der Infusion von HES Lösungen sollte die Nierenfunktion der Patienten bis zu 90 Tage überwacht werden. Als weitere Kontraindikation wurde für HES schwere Gerinnungsstörung festgelegt. Sobald es auch zu ersten Anzeichen von Gerinnungsstörungen kommen sollte, sollte die Zufuhr von HES beendet werden und die Blutgerinnungsparameter sorgfältig beobachtet werden. HES Lösungen dürfen weiterhin zur Behandlung von einer

Hypovolämie im Rahmen eines akuten Blutverlustes bei unzureichender Wirkung von Kristalloiden verwendet werden. Die Anwendung sollte dabei so kurz wie möglich mit der niedrigsten wirksamen Dosierung gewählt werden. Zusätzlich sollte eine kontinuierliche hämodynamische Überwachung zur Zielorientierung durchgeführt werden, um die HES Therapie bei Erreichen der Zielwerte umgehend beenden zu können. Bei Traumapatienten und bei chirurgischen Eingriffen wurde empfohlen den erwarteten Nutzen gegenüber der Unsicherheiten abzuwägen, da eine gesicherte Datenlage bei diesen Patientenkollektiv aktuell nicht vorhanden sei.²²

1.5 Ziel der Arbeit

Die unklare Lage bei der perioperativen Anwendung von HES kann bis zum heutigen Zeitpunkt nicht einheitlich geklärt werden. Die aktuelle Studienlage bezieht sich vor allem auf die Intensivmedizin mit septischen Patienten. Dort konnte in Studien wie in der VISEP-Studie¹⁸, 6S-Studie¹⁶ und der CHEST-Studie¹⁷ der nachteilige Effekt von verschiedenen HES Präparaten auf die Nierenfunktion und die Mortalität gezeigt werden. Aber selbst bei diesen Studien ist eine Übertragbarkeit auf die heutigen klinischen Situationen und vor allem für den intraoperativen Gebrauch von HES an nicht septischen Patienten nicht möglich. In den Studien wurden zum Teil ältere Generationen von HES sowie verschiedene Präparate mit verschiedenen Substitutionsgraden, Trägerlösungen und Ausgangssubstanzen benutzt. Die Maximaldosis von HES wurde teilweise nicht eingehalten, zudem waren die Beobachtungszeiträume und die Fallzahlen in den Studien gering. Größere Studien, die sich explizit mit dem perioperativen Gebrauch von HES beschäftigen, sind bis heute nicht vorhanden.

Somit kann zum jetzigen Zeitpunkt, abgeleitet von der aktuellen Studienlage, keine Aussage über die Sicherheit von HES 130/0.4 bei nichtseptischen Patienten in einem operativen Setting getroffen werden.

Die vorliegende Arbeit sollte genau in dieser unsicheren Situation mehr Klarheit schaffen. Ziel der Arbeit ist es herauszufinden, ob die Anwendung von HES 130/0.4 im operativen Bereich als sicher anzusehen ist. Der Hauptfokus liegt zum einen auf der Inzidenz eines neu aufgetretenen akuten Nierenversagen. Dieses wird durch die Erfüllung der RIFLE-Kriterien und/oder durch die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie definiert. Zum anderen liegt auch besonderes Augenmerk auf dem Mortalitätsrisiko nach der Anwendung von HES. Weitere Ziele der Arbeit sind es, Unterschiede in den Behandlungsgruppen festzustellen und einen Erfahrungsbericht über die Volumentherapie über einen 3-monatigen Zeitraum zu geben.

Diese Arbeit soll somit einen Beitrag zur aktuellen Diskussion über die Anwendung von HES im operativen Setting und für zukünftige Studien einen Anhalt für weitere Hypothesengenerierung liefern.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In die Datenbank für diese Arbeit wurden zwei Studienarme eingeschlossen. Der eine Studienarm beinhaltet Patienten aus dem Jahr 2012 und präsentiert den retrospektiven Teil der Studie und stellt die HES-Gruppe dar. Der zweite Arm der Studie umfasst Patienten aus dem Jahr 2013 und präsentiert die Nicht-HES-Gruppe. Für beide Studienarme galten die gleichen Einschlusskriterien, die wie folgt aussahen:

1. Volljährigkeit der Patienten
2. Operativer Eingriff mit Narkose im Zeitraum vom 01.08.2012/2013 bis 31.10.2012/2013 im Klinikum der Universität LMU München am Campus Großhadern oder am Campus Innenstadt
3. Erste Operation des aktuellen Falles/Aufenthaltes

Ausschlusskriterien beinhalteten Minderjährigkeit und Re-Operation während des laufenden Falles/Aufenthalt. Somit konnte in die Studie für den retrospektiven Arm 5.972 Patienten und für den zweiten Arm 6.117 Patienten rekrutiert werden. Der Zeitrahmen des Follow-Up wurde auf 90 Tage nach dem operativen Eingriff festgesetzt. Die Datenerhebung erfolgte mit Hilfe der Programme Coldfusion (Adobe) aus der Narko Datenbank (Oracle Datenbank von Oracle) und Andok Datenbank (Informix DB von IBM) und wurde durch eine entsprechende Abfrage erhoben. Die erhobenen Daten setzten sich somit aus den intraoperativ erfassten Operationsdaten aus dem Narkoseprotokoll zusammen. Die erfassten Daten wurden in HTML Form in einer Excel Tabelle abgespeichert. Die Daten wurden anonym erfasst und bedurften daher keiner Einverständniserklärung durch den betroffenen Patienten/in.

2.2 Subgruppe

Zur weiteren Analyse wurde aus dem Gesamtkollektiv eine Subgruppe gebildet. Ziel der Subgruppe war es den potenziellen Nierenschaden anhand der RIFLE-Kriterien noch genauer zu betrachten und eine Schweregradeinteilung zu ermöglichen. Daher erfüllten die Patienten neben den identischen Einschlusskriterien wie das Gesamtkollektiv (Volljährigkeit der Patienten, operativer Eingriff mit Narkose im Zeitraum vom 01.08.2012/2013 bis 31.10.2012/2013 im Klinikum der Universität LMU München am Campus Großhadern oder am Campus Innenstadt, erste Operation des aktuellen Falles/Aufenthaltes) auch das Kriterium, dass ein präoperativer und postoperativer Kreatinin-Wert vorhanden sein musste. Ausschlusskriterien waren ebenfalls Minderjährigkeit und eine Re-Operation während des laufenden Falles/Aufenthalt sowie ein Nichtvorhandensein eines präoperativen und/oder postoperativen Kreatinins. Ebenfalls betrug in dieser Gruppe das Follow-Up 90 Tage nach der Operation. Die Daten wurde durch Einsatz entsprechender Filter aus dem Datensatz des Gesamtkollektiv gewonnen.

2.3 Parameter

Es wurden folgende demographische Daten erfasst:

- Alter in Jahren
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Größe in cm
- Gewicht in kg
- Body Mass Index in $\frac{kg}{m^2}$

Die weiteren Parameter umfassen die Daten bezüglich des Aufenthaltes des Patienten:

- Verweildauer im Klinikum der Universität LMU München am Campus Großhadern oder am Campus Innenstadt in Tage
- Postoperative Verlegung (Normalstation/ Intensivstation)

Die Parameter zum intraoperativen Monitoring bestanden aus:

- Schnitt-Naht-Zeit (Operationsdauer) in Minuten
- Aufwachraumzeit in Minuten
- Intraoperativer mittlerer arterieller Druck in mmHg
- Intraoperative Herzfrequenz in $\frac{\text{Schläge}}{\text{Minute}}$
- Intraoperativer zentralvenöser Druck in mmHg
- Summe des intraoperativ verabreichten Noradrenalins in mg

Des Weiteren wurde der intraoperative Blutverlust in ml gemessen und anhand des Blutverlustes erfolgte eine Einteilung für Auswertungszwecken in vier Risikogruppen eingeteilt:

- Risikogruppe eins: Blutverlust von 0 bis 500 ml
- Risikogruppe zwei: Blutverlust von 500 bis 1000 ml
- Risikogruppe drei: Blutverlust von 1000 bis 2000 ml
- Risikogruppe vier: Blutverlust über 2000 ml

Die Letalität wurde durch die Entlassungsart des Patienten bestimmt und setzt sich aus den folgenden Entlassungsarten zusammen:

- Entlassung gegen ärztlichen Rat
 - Entlassung nach Hause
 - Verlegung in eine Rehabilitationseinrichtung
 - Verlegung in ein externes Krankenhaus
 - Verlegung in eine Hospizeinrichtung
 - Verlegung in eine Pflegeeinrichtung
 - Hirntot
 - Verstorben
-
- The diagram consists of two large curly braces on the right side of the list. The upper brace groups the first six items (from 'Entlassung gegen ärztlichen Rat' to 'Verlegung in eine Pflegeeinrichtung') and is labeled 'Lebend'. The lower brace groups the last two items ('Hirntot' and 'Verstorben') and is labeled 'Tot'.

Unter dem Volumenersatz wurde die Summe der gegebenen Infusionslösungen während der Operation und im Aufwachraum verzeichnet. Im Jahr 2012 standen Kristalloide, Kolloide (HES und HA) und Blutprodukte (EK, TK, FFP) zur Verfügung. 2013 waren ebenfalls Kristalloide und Blutprodukte (EK, TK, FFP) zugelassen, jedoch war als einziges Kolloid Humanalbumin verfügbar. Die Verabreichung der einzelnen Präparate erfolgt nach Ermessen des behandelnden Arztes:

- Summe Kristalloide ml
- Summe Hydroxyethylstärke (130/0.4) in ml
- Summe Humanalbumin (5%/20%) in ml
- Summe Erythrozytenkonzentrate in ml
- Summe Thrombozytenkonzentrate in ml
- Summe Fresh Frozen Plasma in ml

2.4 Endpunkte

Der primäre Endpunkt war die Nierenfunktion. Die Einstufung eines Nierenschadens wurde mit Hilfe von drei Parametern angenommen:

- Intraoperative Urinproduktion in ml
- Durchführung einer postoperativen Nierenersatztherapie
- RIFLE-Kriterien

Mit Hilfe der intraoperativen Urinmessung sollte ein direkter Effekt/Wirksamkeit der durchgeführten Volumenersatztherapie aufgezeigt werden. Bei der erfassten Nierenersatztherapie war die genaue Dialyseart irrelevant. Es wurde dokumentiert, ob eine Nierenersatztherapie und wann diese (präoperativ/postoperativ, Differenz in Tage zwischen Operation und Nierenersatztherapie) stattgefunden hat. Des Weiteren wurde das akute Nierenversagen anhand der RIFLE-Kriterien quantifiziert. Durch das Heranziehen der RIFLE-Kriterien sollte die Beurteilung des AKI nach einem allgemein gültigen, international standardisierten und hochwertigen Klassifikationssystem erfolgen, um dadurch eine Schweregradeinteilung des Nierenschadens treffen zu können.²³ Die RIFLE Kriterien setzten sich wie folgt zusammen:

Gruppe	Anstieg des Serumkreatinins	Abfall der GFR	Harnzeitvolumen
R- Risk	> 1,5-fache des Ausgangswertes	> 25%	< 0,5ml/kg KG/h (über 6h)
I- Injury	> 2,0-fache des Ausgangswertes	> 50%	< 0,5ml/kg KG/h (über 12h)
F- Failure	> 3,0-fache des Ausgangswertes	> 75%	< 0,3ml/kg KG/h (über 24h) oder Anurie
L- Loss	Verlust der Nierenfunktion für > 4 Wochen		
E- End Stage renal disease	Verlust der Nierenfunktion für > 3 Monate		

Tabelle 4- Erläuterung RIFLE Kriterien⁸

In dieser Arbeit wurde von den einzelnen Punkten der RIFLE Kriterien nur der Aspekt des Serumkreatinins berücksichtigt für die Definition des AKI. Dies lag daran, dass nur beim Serumkreatinin ein prä- und postoperativer Wert dokumentiert wurde. Postoperativ wurde die GFR und das Harnzeitvolumen bei den Patienten nicht mehr in die Datenbank eingepflegt.

Eine weitere Möglichkeit zur Einteilung des akuten Nierenversagen ist das Acute Kidney Injury Network (AKIN) Klassifikations-System. Dieses System wird in drei Stadien eingeteilt und sieht wie folgt aus:

	Anstieg des Serumkreatinins	Harnzeitvolumen
Stadium 1	$\geq 0,3\text{mg/dl}$ oder $\geq 150\text{-}200\%$ des Ausgangswertes	< 0,5ml/kg KG/h (über 6h)
Stadium 2	$\geq 200\text{-}299\%$ des Ausgangswertes	< 0,5ml/kg KG/h (über 12h)
Stadium 3	$\geq 300\%$ des Ausgangswertes oder absoluter Kreatininanstieg von $\geq 4,0\text{mg/dl}$ oder RRT	< 0,3ml/kg KG/h (über 24h) oder Anurie (über 12h)

Tabelle 5- Erläuterung AKIN Kriterien²³

In dieser Arbeit wurden die RIFLE Kriterien herangezogen, da in Hinblick auf die Diskussion in den zu vergleichenden Studien ebenfalls die RIFLE Kriterien zum Vergleich benutzt wurden.

Die sekundären Endpunkte waren:

- Mortalitätsrisiko in %
- Beeinflussung der Gerinnung anhand des intraoperativen Blutverlustes in ml und des Transfusionsbedarf von EK, TK und FFP in ml
- Volumenersatz mit Kristalloiden in ml
- Hämodynamik (MAP in mmHg, HF in $\frac{\text{Schläge}}{\text{Minute}}$, ZVD in mmHg)
- Katecholaminbedarf in \sum Norepi in mg (summierter Norepinephrin-Bedarf über den gesamten Eingriff)
- Perioperative Daten (Dauer der Hospitalisation in Tage, SN-Zeit in Minuten, AWR-Zeit in Minuten, Verlegung auf Intensivstation)
- Demographische Daten

2.5 Statistische Methodologie

Für die Auswertung der Daten wurde das Programm SPSS 23 verwendet. Die Nullhypothese (H0) und die entsprechende Alternative (H1) lauteten:

H0: es zeigen sich im Vergleich der beiden Studienprotokolle aus dem Jahr 2012 und 2013 kein Unterschied in Bezug auf die primären und sekundären Endpunkte.

H1: es zeigen sich im Vergleich der beiden Studienprotokolle aus dem Jahr 2012 und 2013 Unterschiede in Bezug auf die primären und sekundären Endpunkte.

Die Testung auf Normalverteilung erfolgte mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnow-Testes. Dabei zeigte sich bei den meisten Parametern keine Normalverteilung. Daher wurde der Mann-

Whitney-U-Test angewendet. Bei den wenigen Parametern, die eine Normalverteilung aufzeigten, konnte der T-Test angewendet werden. Für die ordinalen Skalenniveaus wurden Kreuztabellen angewendet und die Testung auf Unabhängigkeit erfolgte mit dem χ^2 -Test. Für alle statistischen Berechnungen wurde ein p-Wert $p < 0,05$ als signifikant festgelegt. Für den Fehler 1. (α / Signifikanzniveau) zur Prüfung der Hypothese wurden bei allem Test ein Wert von 0,05 festgelegt.

3 Ergebnisse

In die Studie konnten in Summe 12.089 Patienten eingeschlossen werden. Die nachfolgende Ergebnisauswertung wurde unterteilt in zwei große Gruppen. Zum einen erfolgt die Auswertung des gesamten Patientenkollektiv mit 12.089 Patienten und zum anderen der Subgruppe mit 174 Patienten. In dieser Subgruppe wurden alle Patienten berücksichtigt, bei denen prä- und postoperatives Kreatinin vorhanden waren und wurden als RIFLE Gruppe benannt.

3.1 Patientenkollektiv Gesamtpopulation

Bei der Gruppe Gesamtkollektiv beträgt die Anzahl der berücksichtigten Patienten 12.089. Dabei entfielen auf das Jahr 2012 5.972 Patienten, die im retrospektiven Arm der Studie intraoperativ Hydroxyethylstärke als Volumenersatzmittel erhalten haben. Im Jahr 2013, welches den zweiten Arm der Studie ohne Hydroxyethylstärke repräsentiert, konnten 6.117 Patienten eingeschlossen werden. Im nachfolgenden Abschnitt werden diese beiden Studienarme ausgewertet.

3.1.1 Demographie

Bei den demographischen erfassten Daten handelte es sich zum einem um das Geschlecht und das Alter. Zum anderen wurde Größe und Gewicht des Patienten mit der gängigen Formel (s. unten) zum Body-Mass-Index (BMI) zusammengefasst.

$$BMI = \frac{m}{l^2}$$

Dabei stellt m die Körpermasse in Kilogramm und l die Körperlänge in Meter dar.

	2012 (mit HES) n= 5.972	2013(ohne HES) n= 6.117	p-Wert
Geschlecht m/w [%]	44/56	45/55	0,593
Alter [Jahre]	53 (18-102)	53 (18-113)	0,394
BMI [kg/m²]	26,2	26,1	0,083

Tabelle 6- Demographie Gesamtkollektiv (Median (Minimum-Maximum); Prozent)

Im Jahr 2012 waren 44% (2.654) männlichen und 56% (3.318) weiblichen Patienten. 2013 war eine nahezu gleiche Geschlechtsverteilung mit 45% (2.748) männlich und 55% (3.369) weiblich Patienten. Auch in der Altersverteilung zeigten sich die beiden Jahre fast identisch mit einem Durchschnittsalter von 52,9 Jahre 2012 und 52,5 Jahren 2013. In der Auswertung des BMI konnte im Jahr 2012 ein durchschnittlicher Wert von $26,2 \frac{kg}{m^2}$ und im Jahr 2013 ein Wert von $26,1 \frac{kg}{m^2}$ gemessen werden.

Somit konnte nach der Auswertung der demographischen Daten gezeigt werden, dass es sich bei der Hydroxyethylstärke-Gruppe aus dem Jahr 2012 und bei der Humanalbumin-Gruppe aus dem Jahr 2013 um zwei homogene Patientenkollektive handelte und somit beide Studienarme vergleichbare Populationen beinhalten.

3.1.2 Hospitalisation

Unter den erfassten Daten zur Hospitalisation wurde die Verweildauer in der Universitätsklinik der LMU Standort Grosshadern und Standort Innenstadt und die postoperative Verlegung zusammengefasst. Hier wurde somit verglichen, ob sich in den beiden Gruppen durch ein verändertes intraoperatives Flüssigkeitsmanagement, eine Änderung der postoperativen Aufenthaltsdauer und Intensivpflichtigkeit ergeben hat.

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Verweildauer	n= 5.648	n= 5.747	0,539
[Tage]	11,1 (0-410)	14,4 (0-190)	
Verlegungsart	n= 5.972	n= 6.117	0,007
[Normalstation%/	95,2/4,8	94,0/6,0	
Intensivstation%]			

Tabelle 7- Hospitalisation Gesamtkollektiv (Median (Minimum-Maximum); Prozent)

Die Verweildauer wurde als zeitliche Differenz des Eintritts- und Austrittsdatums definiert und wurde in Tagen angegeben. Im Durchschnitt betrug diese im Jahr 2012 11,1 Tage und im Jahr 2013 14,4 Tage. Als postoperativen Verlegung wurde die Verlegung auf eine Normalstation oder auf eine Intensivstation erfasst. Im Jahr 2012 zeigte sich, dass von 5.972 Patienten 4,8% (289) und im Jahr 2013 von 6.117 Patienten 6,0% (364) nach Operationen intensivpflichtig waren. Die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation wurde dabei nicht dokumentiert.

In der Auswertung der Hospitalisationsparameter zeigte sich die Verweildauer im Klinikum als nicht signifikant verschieden. Im Jahr 2013 war eine signifikant höhere Anzahl an Verlegung auf die Intensivstation zu verzeichnen.

3.1.3 Intraoperatives Monitoring

Unter dem intraoperativen Monitoring wurden die Parameter Operationsdauer als Schnitt-Naht-Zeit in Minuten, Aufwachraumzeit in Minuten, intraoperativ gegebene Summe von Noradrenalin in mg sowie die Vitalparameter (mittlerer arterieller Druck in mmHg, Herzfrequenz in $\frac{\text{Schläge}}{\text{Minute}}$ und zentralvenöser Druck in mmHg) erfasst.

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
SN-Zeit [Minuten]	n= 5.466 91,7 (0-729)	n= 5.563 93,4 (0-811)	0,588
AW-Zeit [Minuten]	n= 5.972 74,1 (0-1274)	n= 6.117 69,4 (0-1038)	0,106
AVG MAP [mmHg]	n= 5.438 83,3 (40-185)	n= 5.542 83,3 (35-155)	0,814
AVG HF [Schläge/min]	n= 5.448 65,4 (33-147)	n= 5.543 65,3 (34-154)	0,555
AVG ZVD [mmHg]	n=536 8,9 (0-39)	n= 566 8,7 (1-37)	0,156
ΣNorepi [mg]	n= 3.012 1,106 (0-19)	n= 3.182 1,170 (0-20)	0,440

Tabelle 8- Intraoperatives Monitoring Gesamtkollektiv (Median (Minimum-Maximum))

Die Schnitt-Naht-Zeit betrug im Jahr 2012 durchschnittlich 91, 7 Minuten. Im Jahr 2013 war eine nicht signifikante leicht verlängerte Operationsdauer von 93,4 Minuten feststellbar. Bei der Zeit im Aufwachraum zeigt sich genau das Gegenteil. Hier zeigt sich im Jahr 2012 eine nicht signifikante längere Verweildauer im Aufwachraum von durchschnittlich 74,1 Minuten, gegenüber von 69,4 Minuten im Jahr 2013. Der mittlere arterielle Druck wurde bei 5.438 Patienten im Jahr 2012 und von 5.542 Patienten im Jahr 2013 erfasst. Im Durchschnitt betrug dieser im Jahr 2012 83,3 mmHg und im Jahr 2013 ebenfalls 83,3 mmHg. Die intraoperative Herzfrequenz wurde bei 5.448 Patienten im Jahr 2012 und bei 5.543 Patienten im Jahr 2013 dokumentiert. Dabei zeigte sich im Jahr 2012 eine mittlere Frequenz von $65 \frac{\text{Schläge}}{\text{Minute}}$, im Jahr 2013 betrug diese ebenfalls $65 \frac{\text{Schläge}}{\text{Minute}}$. 2012 betrug der ZVD im Durchschnitt 8mmHg bei 536 erfassten Patienten, 2013 war der durchschnittliche Wert ebenfalls 8mmHg bei 566 dokumentierten Patienten. 2012 war bei 3.012 Patienten eine Verabreichung von Noradrenalin nötig, dabei betrug die durchschnittliche gegebene Menge 1,11mg. 2013 benötigten 3.182

Patienten zusätzliche Kreislaufunterstützung mit einer durchschnittlichen Menge von 1,17mg Noradrenalin.

3.1.4 Blutverlust

Der intraoperative Blutverlust wurde in ml gemessen und wurde über den Zeitraum im Operationssaal und im Aufwachraum erfasst.

	2012 (mit HES) n= 5.972	2013 (ohne HES) n= 6.117	p-Wert
Blutverlust [ml]	298,7 (0-21.000)	240,6 (0-15.000)	<0,001

Tabelle 9- Blutverlust Gesamtkollektiv (Median (Minimum-Maximum))

Im Jahr 2012 konnte dieser mit durchschnittlich 298,7ml bemessen werden. Im Jahr 2013 zeigte sich der intraoperative Blutverlust signifikant niedriger mit durchschnittlich 240,6ml.

Es wurde zudem eine genauere Betrachtung des Blutverlustes vorgenommen. Die Patienten wurden anhand ihres Blutverlustes in vier Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe definierte einen Blutverlust bis 500ml, die zweite von 500 bis 1000ml, die dritte von 1000 bis 2000ml und die letzte Gruppe beinhaltete Patienten mit einem intraoperativen Blutverlust von über 2000ml Blut.

	2012 (mit HES) n= 5.972	2013 (ohne HES) n= 6.117	p-Wert
Blutverlust 0-500ml	73,2 (0-450)	64,9 (0-480)	<0,001
[ml/Anzahl%]	/82,8	/85,3	
Blutverlust 500-1000ml	620,0 (500-950)	633,4 (500-950)	0,128
[ml/Anzahl%]	/8,9	/8,2	
Blutverlust 1000-2000ml	1.306,1 (1.000-1.950)	1.258,2 (1.000-1.900)	0,015
[ml/Anzahl%]	/4,6	/4,3	
Blutverlust >2000ml	3.343,4 (2.000-21.000)	3.446,7 (2.000-15.000)	0,334
[ml/Anzahl%]	/3,7	/2,3	

Tabelle 10- Risikogruppen Gesamtkollektiv (Median (Minimum-Maximum); Prozent)

Wie aus Tabelle 9 ersichtlich wird, war in der ersten (Blutverlust bis 500ml) und in der dritten (Blutverlust von 1000 bis 2000ml) Gruppe ein signifikanter Unterschied in den beiden Jahren vorhanden. In beiden Gruppen war der Blutverlust im Jahr 2012 signifikant höher.

3.1.5 Letalität

Die Letalität wurde durch die Entlassungsart erfasst. Es wurde dabei weder die genaue Todesart/Ursache noch die zeitliche Differenz zwischen Todesereignis und Operation erfasst.

	2012 (mit HES) n= 5.649	2013 (ohne HES) n= 5.747	p-Wert
Letalität	98,4/1,6	98,5/1,5	0,621
[lebend%/ tot%]			

Tabelle 11- Letalität Gesamtkollektiv in Prozent

2012 zeigte sich eine postoperative Letalität von 1,6% (91) und 2013 von 1,5% (86). Das Mortalitätsrisiko wies keinen signifikanten Unterschied auf.

3.1.6 Volumenersatz

Der intraoperative Volumenersatz setzt sich aus der Gabe von Kristalloiden, Kolloiden und Blutprodukten zusammen. Bei den gegebenen Kristalloiden handelte es sich um Vollelektrolytlösungen. Die mögliche Auswahl an Kolloiden war im Jahr 2012 sowohl Hydroxyethylstärke (130/0.4) als auch Humanalbumin (5%/20%). 2013 war die einzig mögliche Kolloid-Lösung Humanalbumin (5%/20%). Bei den Blutprodukten wurden 2012 und 2013 Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma verabreicht.

	2012 (mit HES) n= 5.972	2013 (ohne HES) n= 6.117	p-Wert
Σ Kristalloide [ml]	1.399,1 (0-12.100)	1.546,8 (0-11.500)	<0,001
Σ HES [ml]	147,7 (0-3.000)	1,7 (0-1.500)	<0,001
Σ Humanalbumin [ml]	2,8 (0-3.000)	27,3 (0-2.000)	<0,001
Σ EK [ml]	56,5 (0-9.300)	53,9 (0-8.700)	0,206
Σ TK [ml]	19,2 (0-1.800)	23,0 (0-2.700)	0,918
Σ FFP [ml]	85,0 (0-13.000)	94,6 (0-14.000)	0,163

Tabelle 12- Volumenersatz Gesamtkollektiv (Median (Minimum-Maximum))

Die durchschnittlich verabreichte Menge an Vollelektrolytlösungen betrug 2012 1399ml mit einer maximalen Gabe von 12.100ml. 2013 erhielten die Patienten durchschnittlich signifikant mehr Kristalloide-Lösungen mit 1547ml und einer maximalen Gabe von 11.500ml. Die durchschnittlich gegebene Menge an HES betrug im Jahr 148ml. 2013 erhielten trotz klinikinternen Verbots 15 Patienten intraoperativ HES verabreicht. Hier betrug die durchschnittlich gegebene Menge weniger als 2ml. Die maximal verabreichte Menge betrug im Jahr 2012 3.000ml, 2013 1.500ml. Durchschnittlich wurden 3ml Humanalbumin 2012 und 2013 signifikant mehr mit durchschnittlich 27ml intraoperativ infundiert. Die maximal gegebene Menge betrug 2012 3.000ml und 2013 2.000ml. Die durchschnittlich verabreichte Menge an Erythrozytenkonzentraten betrug 2012 57ml und im Jahr 2013 54ml ohne signifikanten

Unterschied. 2012 wurden durchschnittlich 19ml Thrombozytenkonzentrate verabreicht. 2013 betrug die durchschnittlich gegebene Menge 23ml. Bei der Gabe von FFP zeigte sich, dass im Durchschnitt 2012 die Patienten 85ml und 2013 wieder ohne Signifikanz mehr mit 95ml erhielten.

Im intraoperativen Volumenersatz zeigen sich somit signifikante Unterschiede in den gegebenen Mengen von Kristalloiden und Kolloiden. 2013 wurde den Patienten mehr Kristalloide Lösungen und deutlich mehr Humanalbumin verabreicht. Wie zu erwarten war die verabreichte Menge an HES 2012 viel höher als 2013. Bei den gegebenen Blutprodukten konnte hingegen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.1.7 Nephrotoxizität

Die Nephrotoxizität im Gesamtkollektiv wurde anhand zweier Parameter festgelegt. Zum einen an der intraoperativen Urinproduktion und vor allem an der Durchführung einer Nierenersatztherapie innerhalb des Beobachtungszeitraum von 90 Tage postoperativ. Die Auswertung der RIFLE-Kriterien erfolgt gesondert in einer extra generierten Subgruppenanalyse.

3.1.7.1 Urinproduktion

Die Urinproduktion wurde in ml gemessen und setzt sich aus der Zeit im Operationssaal und im Aufwachraum zusammen. Durch die intraoperative Urinmessung sollte gezeigt werden, ob einer der beiden Flüssigkeitstherapien eine Überlegenheit in Bezug auf einen direkten intraoperativen Effekt besitzt.

	2012 (mit HES) n= 5.970	2013 (ohne HES) n= 6.117	p-Wert
Urinproduktion [ml]	532,3 (0-35.000)	519,2 (0-27.500)	0,226

Tabelle 13- Urinproduktion Gesamtkollektiv (Median (Minimum-Maximum))

2012 war eine höhere intraoperative Urinproduktion im Durchschnitt mit 532,3ml (Vergleich: 2013 519,2ml) zu verzeichnen, jedoch zeigte sich diese nicht als statistisch signifikant.

3.1.7.2 Nierenersatztherapie

Es wurde bis zu 90 Tagen nach der Operation beobachtet, ob eine Nierenersatztherapie nötig wurde. Zudem wurde bei einer postoperativ durchgeführten Nierenersatztherapie erfasst, ob der Patient bereits präoperativ schon dialysepflichtig war, um nur neu diagnostizierte postoperative dialysepflichtige Patienten zu erkennen. Außerdem wurden noch die Anzahl der Tage erfasst die zwischen der Operation und der Nierenersatztherapie lagen.

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
Nierenersatztherapie	n= 5.972	n= 6.117	0,686
[ja%/nein%]	3,0/97,0	3,1/96,9	
Nierenersatztherapie	n= 177	n= 189	0,846
[präoperativ%/ postoperativ%]	40,7/59,3	39,7/60,3	
Differenz zwischen Operation	n= 105	n= 114	0,843
und postoperativer	6,6 (0-59)	5,2 (0-59)	
Nierenersatztherapie [Tage]			

Tabelle 14- Nierenersatztherapie Gesamtkollektiv (Median (Minimum-Maximum); Prozent)

2012 musste bei 105 Patienten (1,8%) nach der Operation eine Nierenersatztherapie durchgeführt werden. Im Jahr 2013 betrug die Anzahl 114 Patienten (1,9%). Statistisch zeigte sich keine Signifikanz zwischen beiden Jahren. Auch in den Zeitraum zwischen Operation und Nierenersatztherapie war kein signifikanter Unterschied festzustellen.

In der Gruppe der Patienten, die postoperativ eine Nierenersatztherapie benötigten, wurde zusätzlich eine Auswertung über die Volumenersatzmittel, dem Mortalitätsrisiko und des Schweregrads des AKI durchgeführt.

3.1.7.2.1 Volumenersatzmittel

	2012 (mit HES) n= 105	2013 (ohne HES) n= 114	p-Wert
Σ Kristalloide [ml]	1.785,0 (100-7.500)	1.959,6 (0-7.500)	0,378
Σ HES [ml]	223,8 (0-2.500)	4,4 (0-500)	<0,001
Σ Humanalbumin [ml]	17,6 (0-750)	51,3 (0-750)	0,057
Σ EK [ml]	471,4 (0-8.100)	515,8 (0-3.600)	0,599
Σ TK [ml]	187,1 (0-1.800)	268,4 (0-1.800)	0,279
Σ FFP [ml]	623,8 (0-13.000)	647,6 (0-5.250)	0,217

Tabelle 15- Volumenersatz Subgruppe Nierenersatztherapie (Median (Minimum-Maximum))

Außer den zu erwartenden signifikanten Unterschieden in der verabreichten Menge an HES und HA, zeigten sich keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Jahren. In der Nicht-HES-Gruppe waren jedoch ohne Signifikanz die Menge an Kristalloiden und Blutprodukten höher als in der HES-Gruppe.

3.1.7.2.2 Letalität

	2012 (mit HES) n= 105	2013 (ohne HES) n= 111	p-Wert
Letalität [lebend%/ tot%]	70,5/29,5	78,4/21,6	0,183

Tabelle 16- Letalität Subgruppe Nierenersatztherapie in Prozent

Im Mortalitätsrisiko war kein signifikanter Unterschied erkennbar. 2012 lag in der Nierenersatztherapie Gruppe die Letalität bei 29,5% und im Jahr 2013 ohne Signifikanz niedriger bei 21,6%.

3.1.7.2.3 Schweregradeinteilung anhand der RIFLE-Kriterien

Zur Schweregradeinteilung des Nierenschadens wurden prä- und postoperatives Kreatinin analysiert und diese anhand der RIFLE-Kriterien eingeteilt. Von den 219 Patienten die

postoperativ zum ersten Mal eine Nierenersatztherapie erhielten wurden bei 80 Patienten prä- und postoperatives Kreatinin erfasst.

	2012 (mit HES) n= 34	2013 (ohne HES) n= 46	p-Wert
Präoperatives Kreatinin [mg/dl]	4,6 (0,8-10,2)	4,3 (0,7-14,2)	0,613
Postoperatives Kreatinin [mg/dl]	5,6 (1,7-10,9)	5,4 (1,1-11,0)	0,720
Relativer Kreatinin-Anstieg	1,57 (0,6-6,4)	1,56 (0,5-3,5)	0,633

Tabelle 17- Kreatinin-Werte Subgruppe Nierenersatztherapie (Median (Minimum-Maximum))

Es zeigt sich im postoperativen Kreatinin-Wert sowohl im durchschnittlich absoluten Wert und auch in der relativen Kreatinin-Erhöhung kein signifikanter Unterschied in den beiden Jahren. Bei der Betrachtung der genauen Aufteilung auf die RIFLE-Kriterien ist ebenfalls kein signifikanter Unterschied in den beiden Jahren zu beobachten.

	2012 (mit HES) n= 34	2013 (ohne HES) n= 46	p-Wert
RISK [ja%/nein%]	44,1/55,9	50,0/50,0	0,602
INJURY [ja%/nein%]	20,6/79,4	23,9/76,1	0,725
FAILURE [ja%/nein%]	2,9/97,1	4,3/95,7	0,743

Tabelle 18- RIFLE Kriterium Subgruppe Nierenersatztherapie in Prozent

3.2 Patientenkollektiv RIFLE

Im nachfolgenden Abschnitt wurde eine Subgruppenanalyse für die genaue Auswertung der RIFLE-Kriterien durchgeführt. Patienten in dieser Gruppe haben als Einschlusskriterium in ihrem Narkoseprotokoll sowohl einen prä- als auch postoperativ erfassten Kreatinin-Wert. Die Subgruppe schließt 174 Patienten ein, dabei entfallen 85 Patienten auf das Jahr 2012 und 89 auf das Jahr 2013.

3.2.1 Demographie

Auch in der Subgruppe folgt zuerst eine demographische Auswertung, um eine Homogenität der Subgruppe zu gewährleisten. Bis auf die Geschlechtsverteilung zeigten sich beide Jahre gleichwertig.

	2012 (mit HES) n= 85	2013(ohne HES) n= 89	p-Wert
Geschlecht m/w [%]	56,5/43,5	75,3/24,7%	0,009
Alter [Jahre]	64 (24-93)	63 (26-89)	0,603
BMI [kg/m²]	26,0 (13-58)	26,3 (17-40)	0,197

Tabelle 19- Demographie Subgruppe RIFLE (Median (Minimum-Maximum); Prozent)

3.2.2 Hospitalisation

Ebenfalls wurden in der Subgruppe Verweildauer und postoperative Verlegung ausgewertet. Bei diesen Parametern konnten keine signifikanten Unterschiede detektiert werden.

	2012 (mit HES) n= 85	2013 (ohne HES) n= 89	p-Wert
Verweildauer [Tage]	22,2 (1-175)	22,2 (1-130)	0,920
Verlegungsart	78,8/21,2	66,3/33,7	0,064
[Normalstation%/			
Intensivstation%]			

Tabelle 20- Hospitalisation Subgruppe RIFLE (Median (Minimum-Maximum); Prozent)

3.2.3 Intraoperatives Monitoring

Bei der Auswertung der Parameter des intraoperativen Monitorings waren in Bezug auf Operationsdauer, Aufwachraumzeiten, Hämodynamik und Katecholaminbedarf kein signifikanter Unterschied feststellbar.

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
SN-Zeit [Minuten]	n= 84 104,5 (15-436)	n= 89 131,9 (3-535)	0,135
AW-Zeit [Minuten]	n= 85 58,2 (0-730)	n= 89 47,6 (0-747)	0,630
AVG MAP [mmHg]	n= 84 86,9 (59-136)	n= 89 83,4 (57-132)	0,056
AVG HF [Schläge/min]	n= 84 75,8 (48-134)	n= 89 73,4 (39-122)	0,373
AVG ZVD [mmHg]	n= 21 10,2 (4-18)	n= 30 10,6 (3-27)	0,345
∑Norepi [mg]	n= 67 1,630 (0-9)	n= 68 2,446 (0-18)	0,158

Tabelle 21- Intraoperatives Monitoring Subgruppe RIFLE (Median (Minimum-Maximum))

3.2.4 Blutverlust

Der Blutverlust und dessen Einteilung in die Risikogruppen erbrachte in der Subgruppenanalyse keine signifikanten Unterschiede.

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
	n= 85	n= 89	
Blutverlust [ml]	442,3 (0-4.000)	585,6 (0-4.400)	0,714

Tabelle 22- Blutverlust Subgruppe RIFLE (Median (Minimum-Maximum))

	2012 (mit HES) n= 85	2013 (ohne HES) n= 89	p-Wert
Blutverlust 0-500ml	123,2 (0-400)	93,2 (0-400)	0,146
[ml/Anzahl%]	/72,9	/70,8	
Blutverlust 500-1000ml	587,5 (500-900)	585,7 (500-800)	0,902
[ml/Anzahl%]	/14,1	/7,9	
Blutverlust 1000-2000ml	1.277,3 (1.009-	1.364,3 (1.000-	0,661
[ml/Anzahl%]	1.500) /4,7	1.800) /7,9	
Blutverlust >2000ml	2.542,9 (2.000-	2.716,7 (2.000-	0,482
[ml/Anzahl%]	4.000) /8,2	4.400) /13,5	

Tabelle 23- Risikogruppen Subgruppe RIFLE (Median (Minimum-Maximum); Prozent)

3.2.5 Letalität

In der Subgruppe lag die Letalität im Jahr 2012 bei durchschnittlich 12,9% und im Jahr 2013 nicht signifikant niedriger bei 9,0%.

	2012 (mit HES) n= 85	2013 (ohne HES) n= 89	p-Wert
Letalität	87,1/12,9	91,0/9,0	0,403
[lebend%/ tot%]			

Tabelle 24- Letalität Subgruppe RIFLE in Prozent

3.2.6 Volumenersatz

2013 wurde ohne Signifikanz mehr Kristalloide verabreicht. Bei der Gabe von Blutprodukten (EK, TK, FFP) zeigte sich durchwegs im Jahr 2013 signifikant höhere Mengen als im Jahr 2012.

	2012 (mit HES) n= 85	2013 (ohne HES) n= 89	p-Wert
∑Kristalloide [ml]	1.358,8 (0-4.000)	1.411,8 (0-6.500)	0,726
∑HES [ml]	196,5 (0-2.000)	0,0 (0-0)	<0,001
∑Humanalbumin [ml]	12,9 (0-750)	51,1 (0-750)	0,031
∑EK [ml]	148,2 (0-2.700)	286,5 (0-3.600)	<0,001
∑TK [ml]	49,4 (0-1.200)	134,8 (0-1.800)	0,027
∑FFP [ml]	135,3 (0-4.500)	247,2 (0-3.750)	0,012

Tabelle 25- Volumenersatz Subgruppe RIFLE (Median (Minimum-Maximum))

3.2.7 RIFLE-Kriterien

Die Nephrotoxizität wurde in der Subgruppe im Gegensatz zum Gesamtkollektiv nicht anhand einer stattgefundenen Nierenersatztherapie und der Urinproduktion analysiert, sondern rein anhand der RIFLE-Kriterien. Bei der Auswertung der absoluten Kreatinin-Werte zeigten sich die präoperativen Werte auf einem identischen Niveau. Der absolute postoperative Wert war 2013 ohne Signifikanz leicht höher als im Jahr 2012. Kein signifikanter Unterschied konnte in der durchschnittlichen relativen Kreatinin-Erhöhung gesehen werden.

	2012 (mit HES) n= 85	2013 (ohne HES) n= 89	p-Wert
Präoperatives Kreatinin [mg/dl]	4,1 (0,4-12,5)	4,2 (0,6-14,2)	0,803
Postoperatives Kreatinin [mg/dl]	4,9 (0,5-16,1)	5,1 (0,7-11,3)	0,457
Relativer Kreatinin-Anstieg	1,41 (0,5-6,4)	1,46 (0,4-3,8)	0,415

Tabelle 26- Kreatinin-Werte Subgruppe RIFLE (Median (Minimum-Maximum))

Bei der genauen Aufteilung der Kreatinin-Werte anhand der RIFLE-Kriterien konnte kein statistischer Unterscheid in den beiden Jahren gesehen werden.

	2012 (mit HES)	2013 (ohne HES)	p-Wert
	n= 85	n= 89	
RISK [ja%/nein%]	32,9/67,1	39,3/60,7	0,381
INJURY [ja%/nein%]	14,1/85,9	20,2/79,8	0,286
FAILURE [ja%/nein%]	3,5/96,5	3,4/96,6	0,954

Tabelle 27- RIFLE Kriterium Subgruppe RIFLE in Prozent

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Vergleich des Gesamtkollektives und der RIFLE-Subgruppe mit dem retrospektiven Arm von 2012 und dem zweiten Arm von 2013 konnten folgende Ergebnisse aufgezeigt werden:

Demographie

Im Gesamtkollektiv haben sich weder in der Geschlechts- noch im Alters- und BMI-Verteilung Unterschiede gezeigt. Einzig in der RIFLE-Subgruppe waren signifikant mehr Männer eingeschlossen. Jedoch war diese Abweichung vermutlich ohne klinische Relevanz, sodass eine Beeinflussung der Ergebnisse nicht anzunehmen war. Für den Vergleich der beiden Jahre waren somit im Gesamtkollektiv und in der Subgruppe vergleichbare Patientenkollektive vorhanden.

Aufenthaltsdauer

Die postoperative Verweildauer im Gesamtkollektiv und in der Subgruppe waren in der HES- und in der Nicht-HES-Gruppe statistisch nicht verschieden.

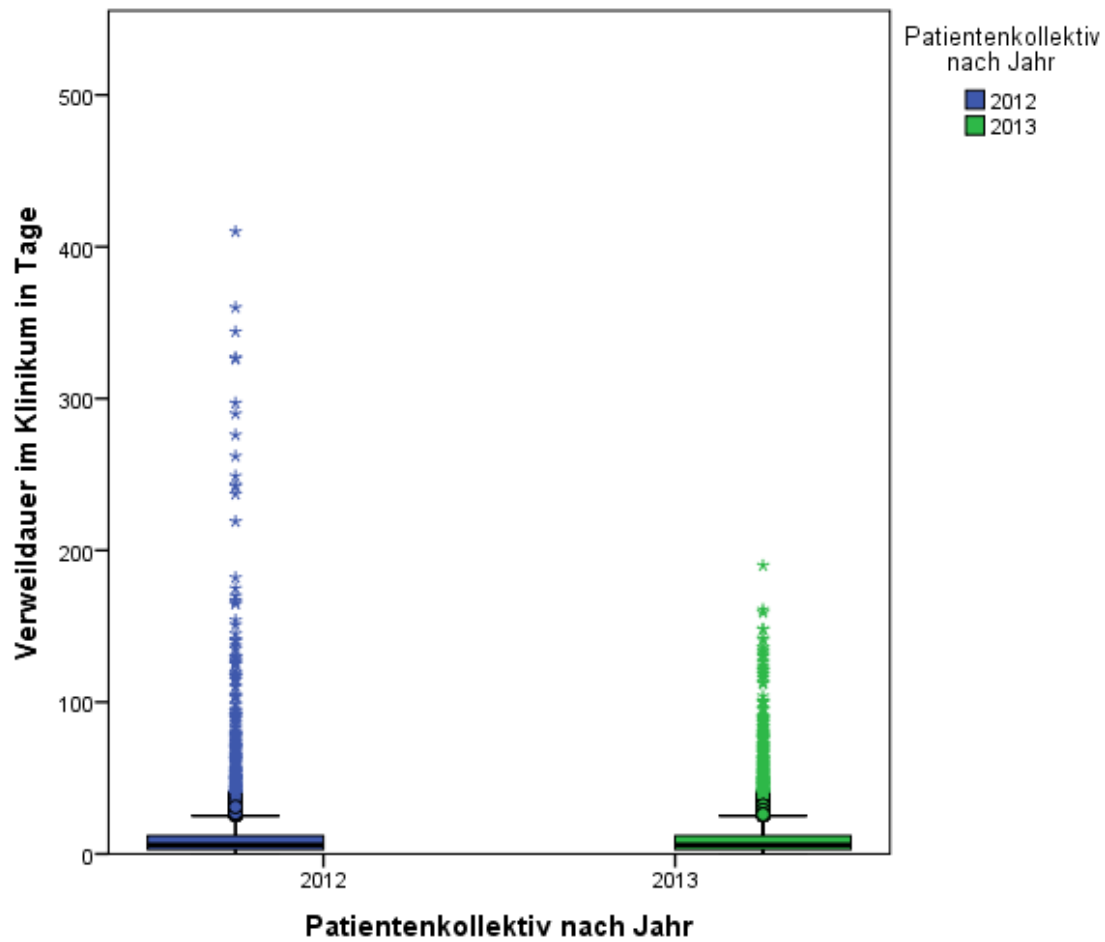


Abbildung 1- Verweildauer im Klinikum Gesamtkollektiv in Tage

Intensivpflichtigkeit

Einen Unterschied gab es hingegen bei der postoperativen Verlegung auf die Intensivstation. Sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Subgruppe war die Intensivpflichtigkeit in der Nicht-HES-Gruppe höher als in der HES-Gruppe. Im Gesamtkollektiv war dieser Unterschied statistisch signifikant, in der Subgruppe jedoch nicht.

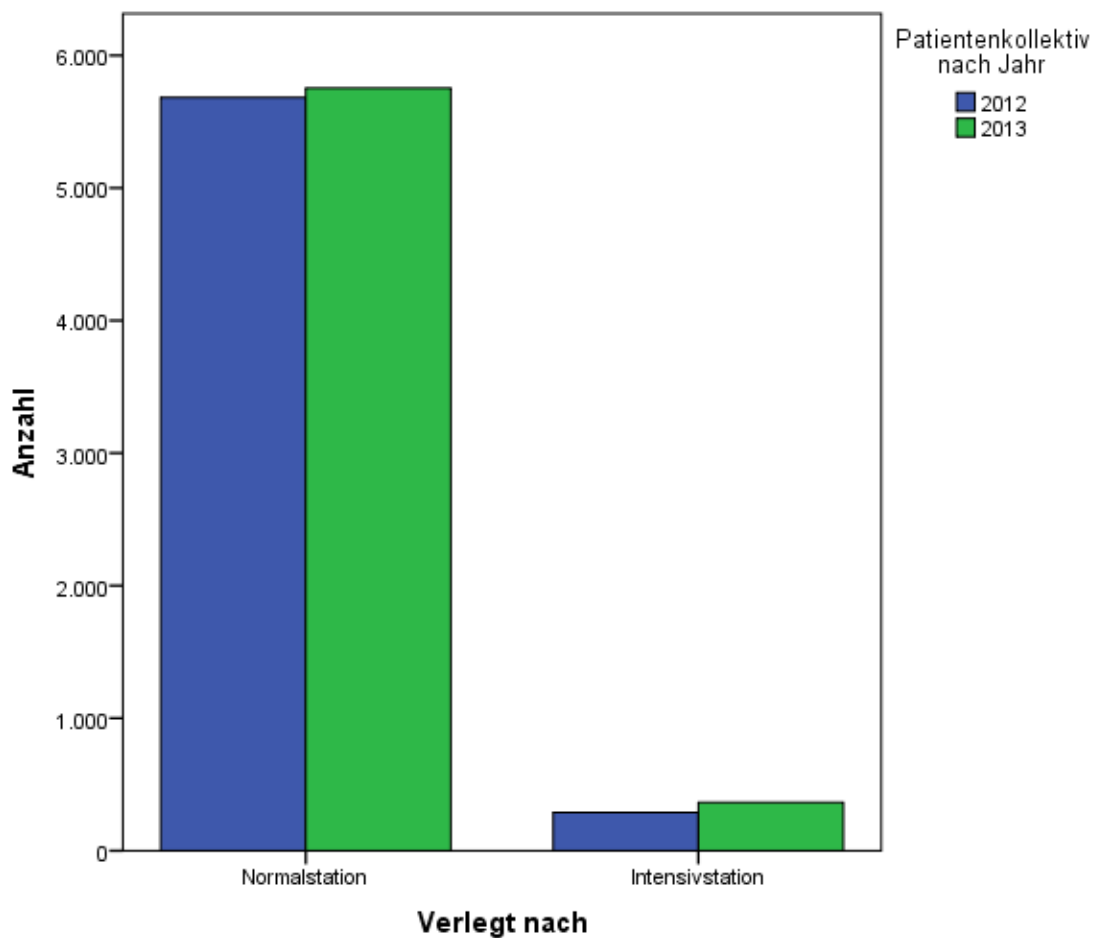


Abbildung 2- Verlegungsart postoperativ Gesamtkollektiv (Anzahl n)

Operationsdauer und Aufwachraumzeit

Im Gesamtkollektiv und in der Subgruppe war die Operationsdauer in der Nicht-HES-Gruppe ohne Signifikanz leicht erhöht während hingegen die Aufwachraumzeiten in der HES-Gruppe ohne Signifikanz länger waren.

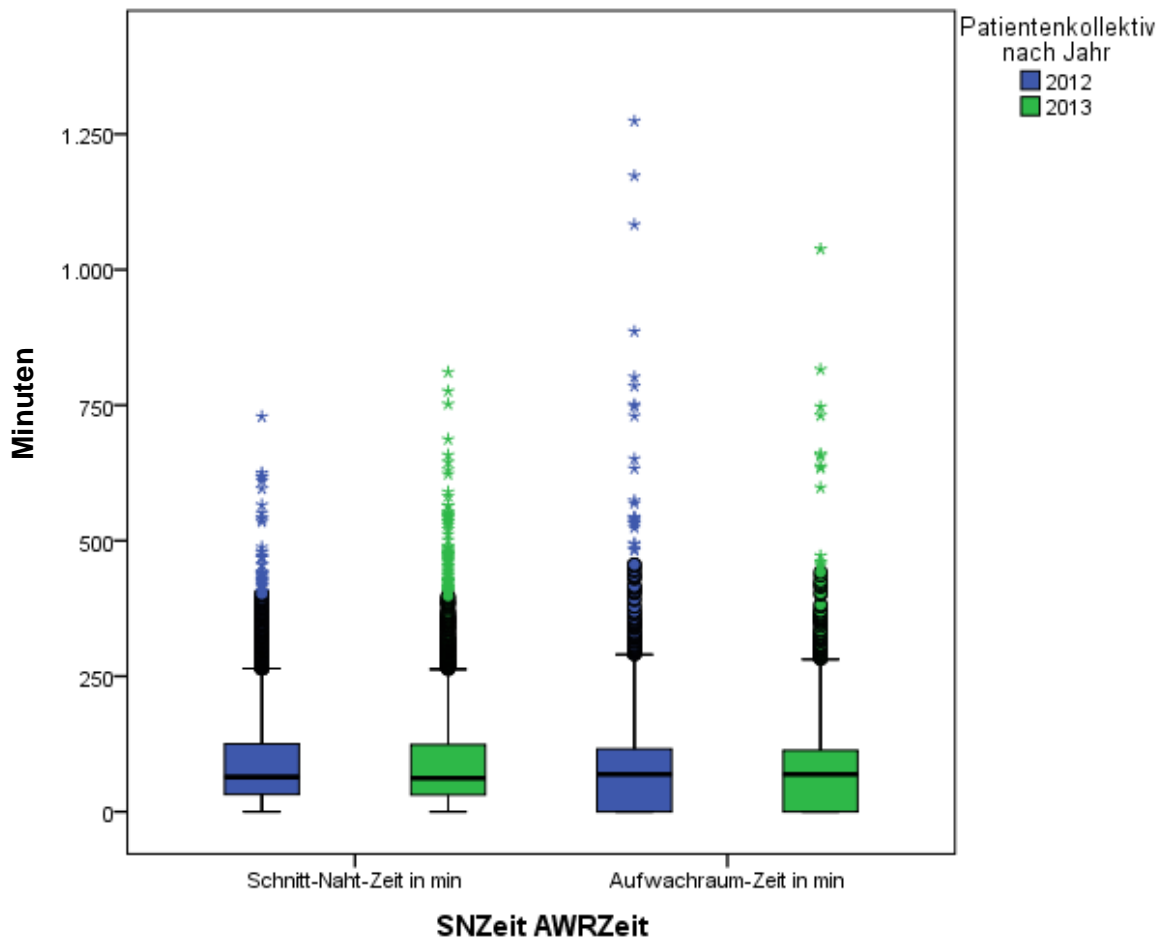


Abbildung 3- SN-Zeit und AWR-Zeit Gesamtkollektiv in Minuten (Median \pm IQR, Minimum-Maximum)

Vitalparameter

Die intraoperativen Vitalparameter (MAP, HF, ZVD) stellten sich in der HES- und in der Nicht-HES-Gruppen sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der Subgruppe als statistisch gleichwertig dar.

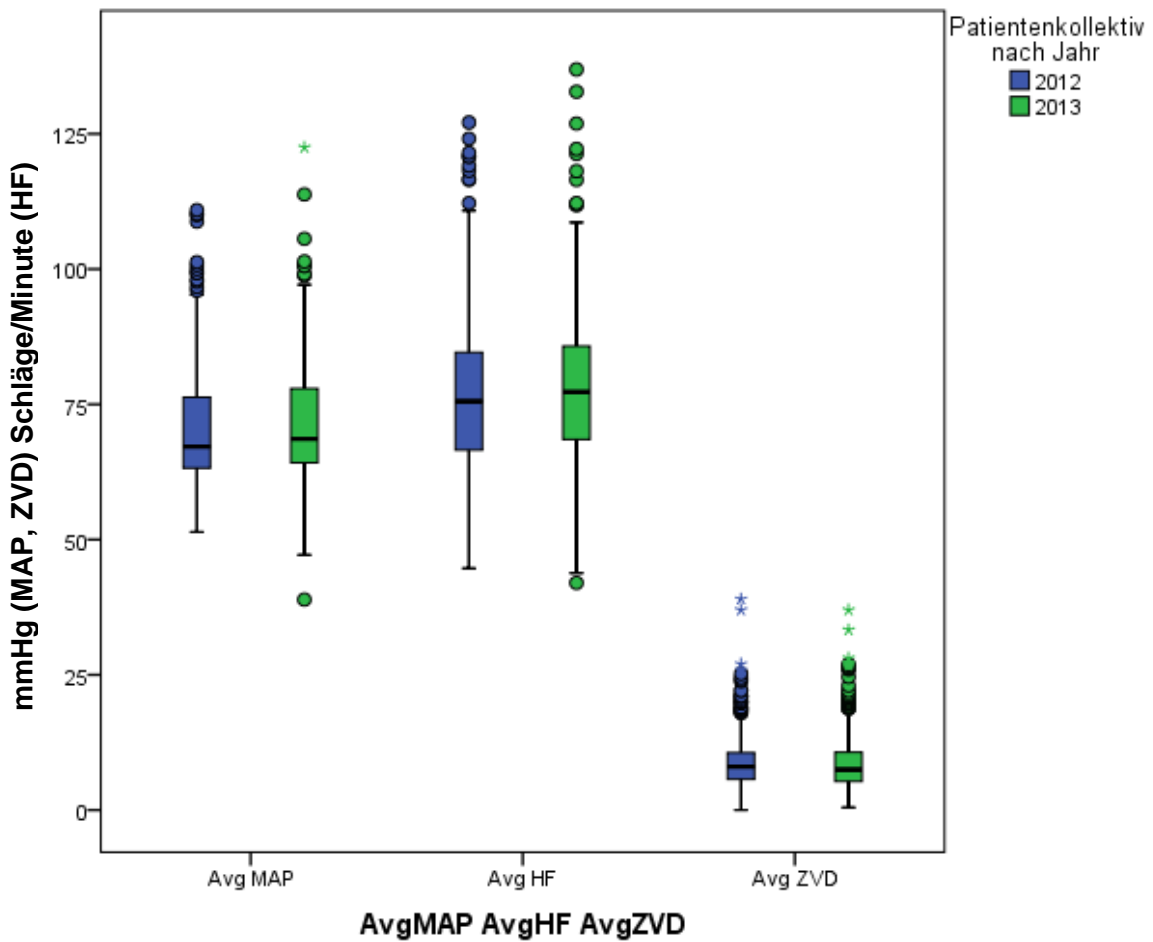


Abbildung 4- Vitalparameter Gesamtkollektiv Avg MAP in mmHg, Avg HF in Schläge/Minute, Avg ZVD in mmHg (Median \pm IQR, Minimum-Maximum)

Katecholaminbedarf

Auch bei der verabreichten Menge von Norepinephrin zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der HES- und in der Nicht-HES-Gruppe im Gesamtkollektiv und in der Subgruppe.

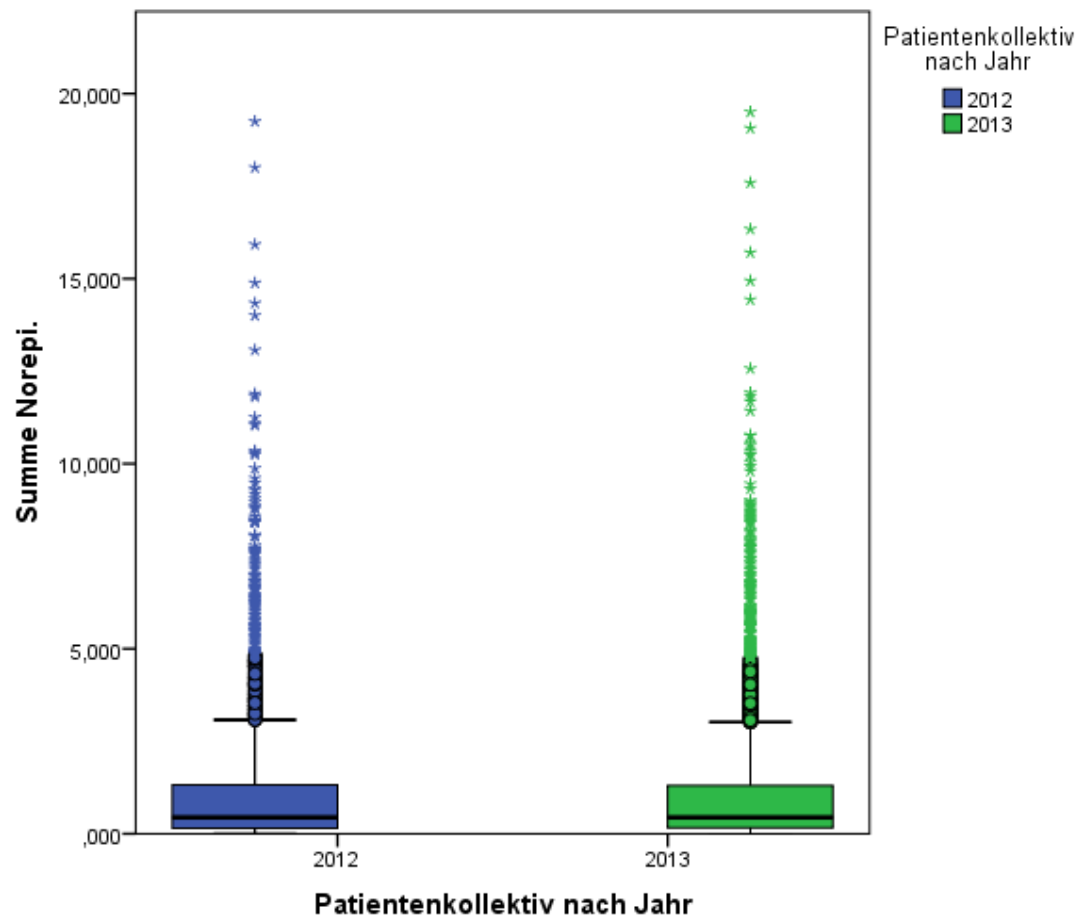


Abbildung 5- Summe Norepinephrin Gesamtkollektiv in mg (Median \pm IQR, Minimum-Maximum)

Blutverlust

Der intraoperative Blutverlust im Gesamtkollektiv war im Durchschnitt signifikant höher in der HES-Gruppe. Bei der genauen Auswertung des Blutverlustes anhand der Risikogruppen, konnte ein signifikanter Unterschied in der Gruppe eins (Blutverlust bis 500ml) und drei (Blutverlust von 1000-2000ml) verzeichnet werden. In der Subgruppe war das Gegenteil zu verzeichnen. Dort zeigte sich der Blutverlust lediglich im Trend, jedoch ohne Signifikanz in der Nicht-HES-Gruppe erhöht. In der Subgruppe konnten keine signifikanten Unterschiede in der Risikogruppenaufteilung nachgewiesen werden.

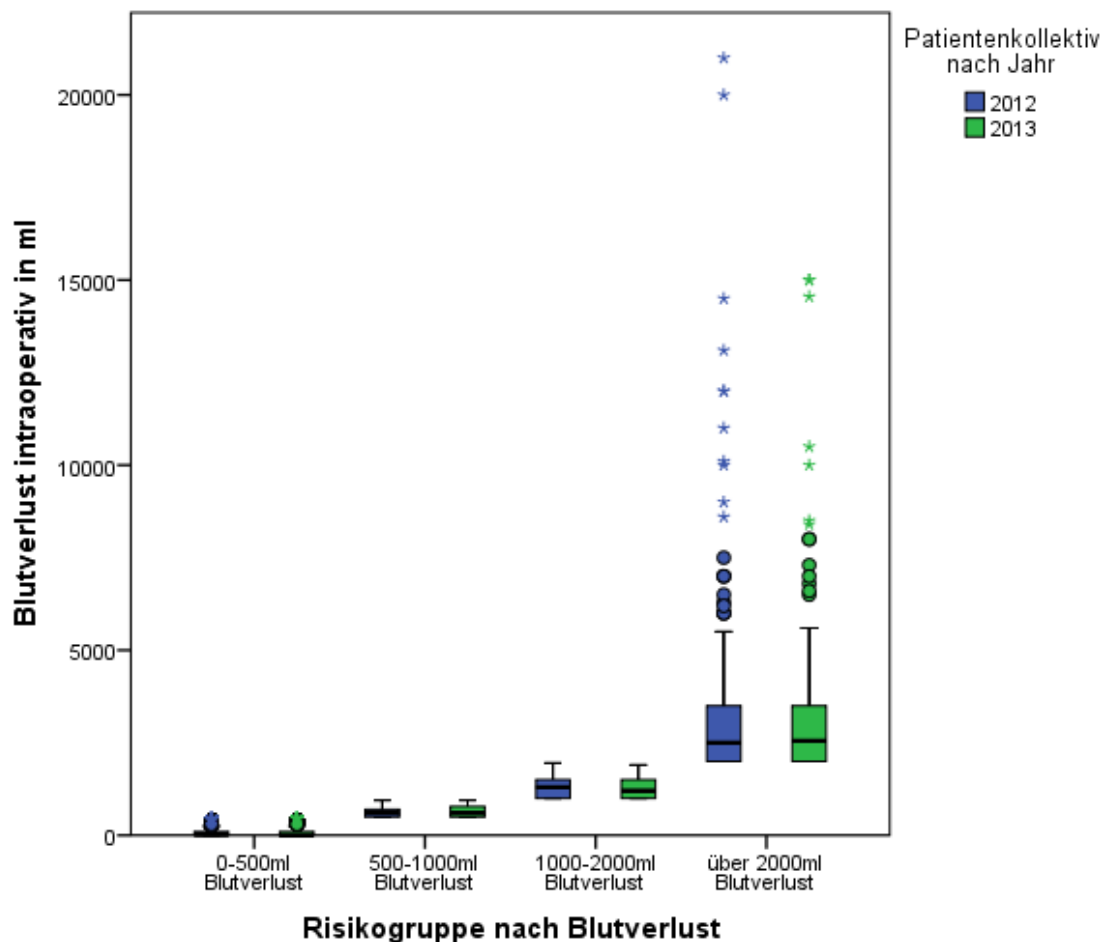


Abbildung 6- Blutverlust Gesamtkollektiv in ml (Median \pm IQR, Minimum-Maximum)

Letalität

In der Letalität konnte weder im Gesamtkollektiv noch in der Subgruppe ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

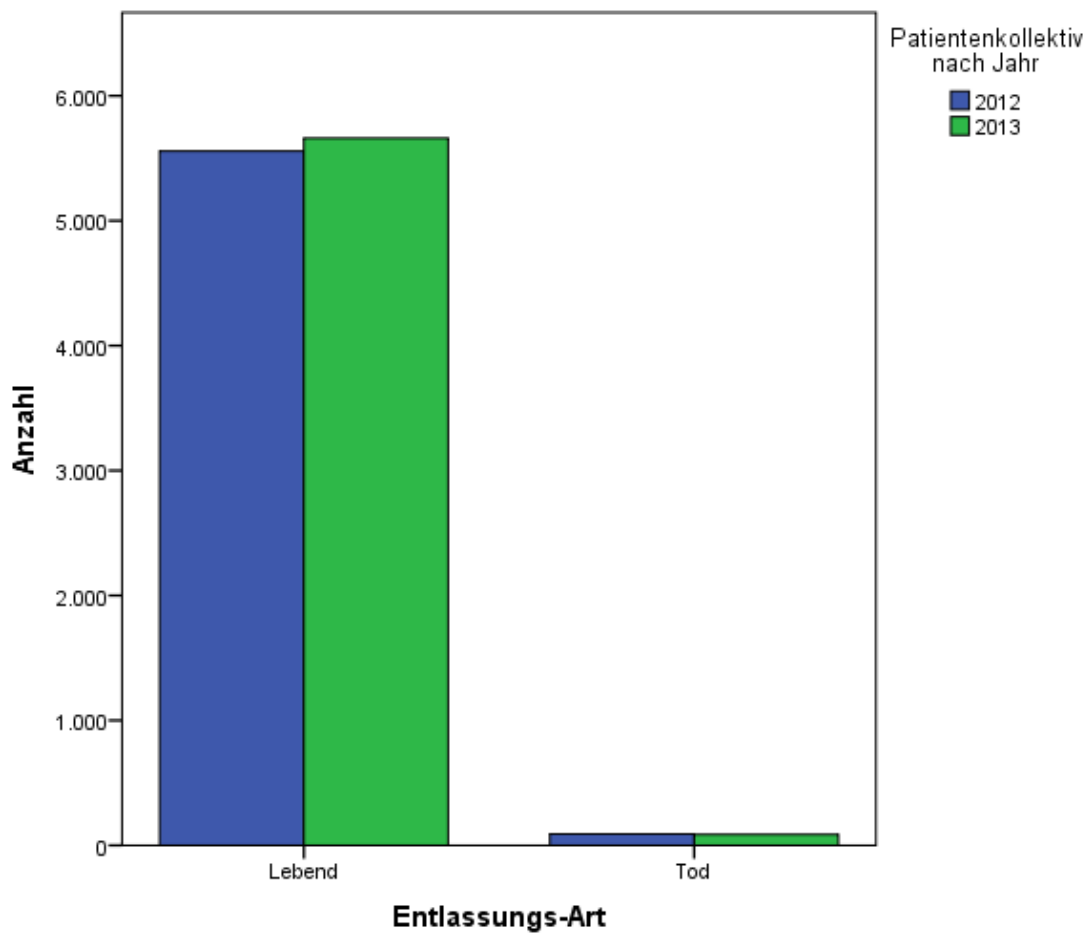


Abbildung 7- Letalität Gesamtkollektiv (Anzahl n)

Volumenersatz: Kristalloide

Die Menge an Kristalloiden zeigte sich in der Nicht-HES-Gruppe im Gesamtkollektiv als signifikant und in der Subgruppe nur mehr als Trend ohne Signifikanz höher im Vergleich zu der HES-Gruppe.

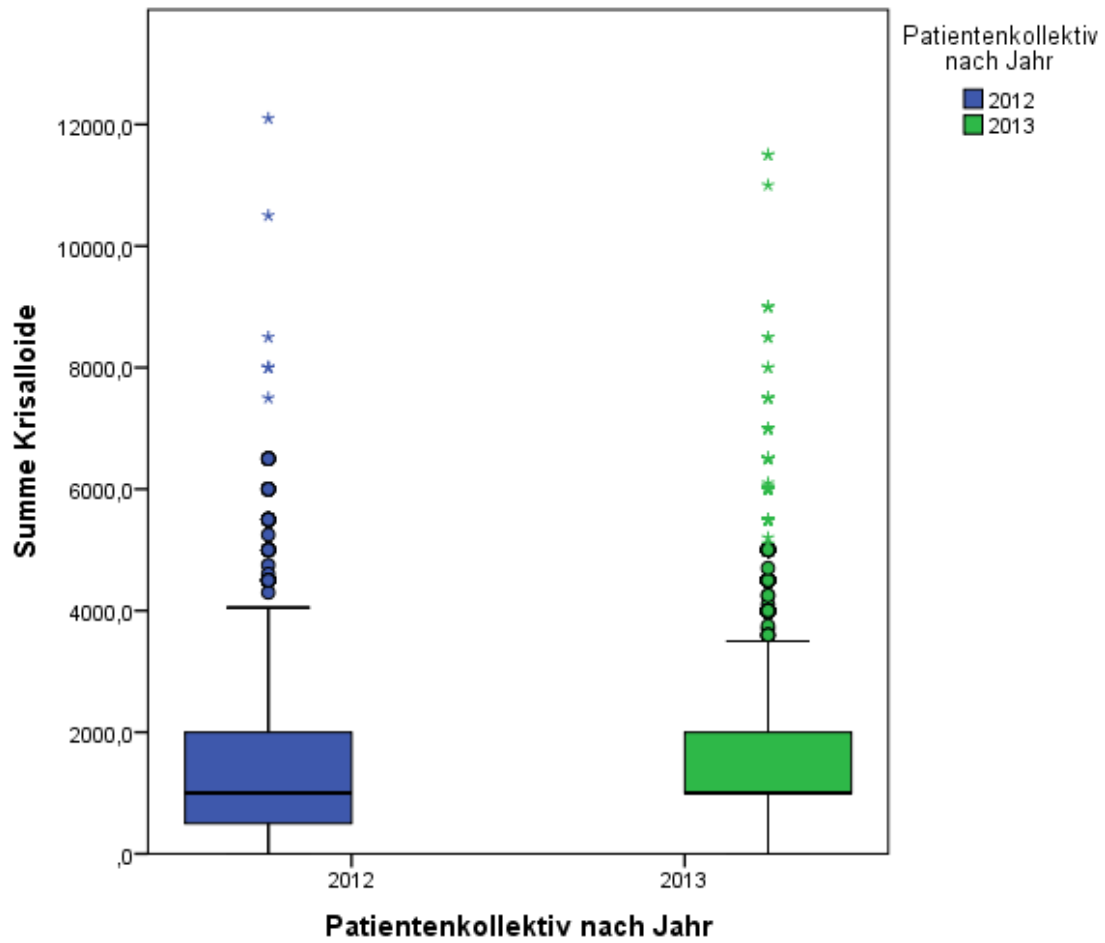


Abbildung 8- Summe Kristalloide Gesamtkollektiv in ml (Median \pm IQR, Minimum-Maximum)

Volumenersatz: Hydroxyethylstärke

Die gegebene Menge an HES war sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der Subgruppe signifikant höher in der HES-Gruppe.

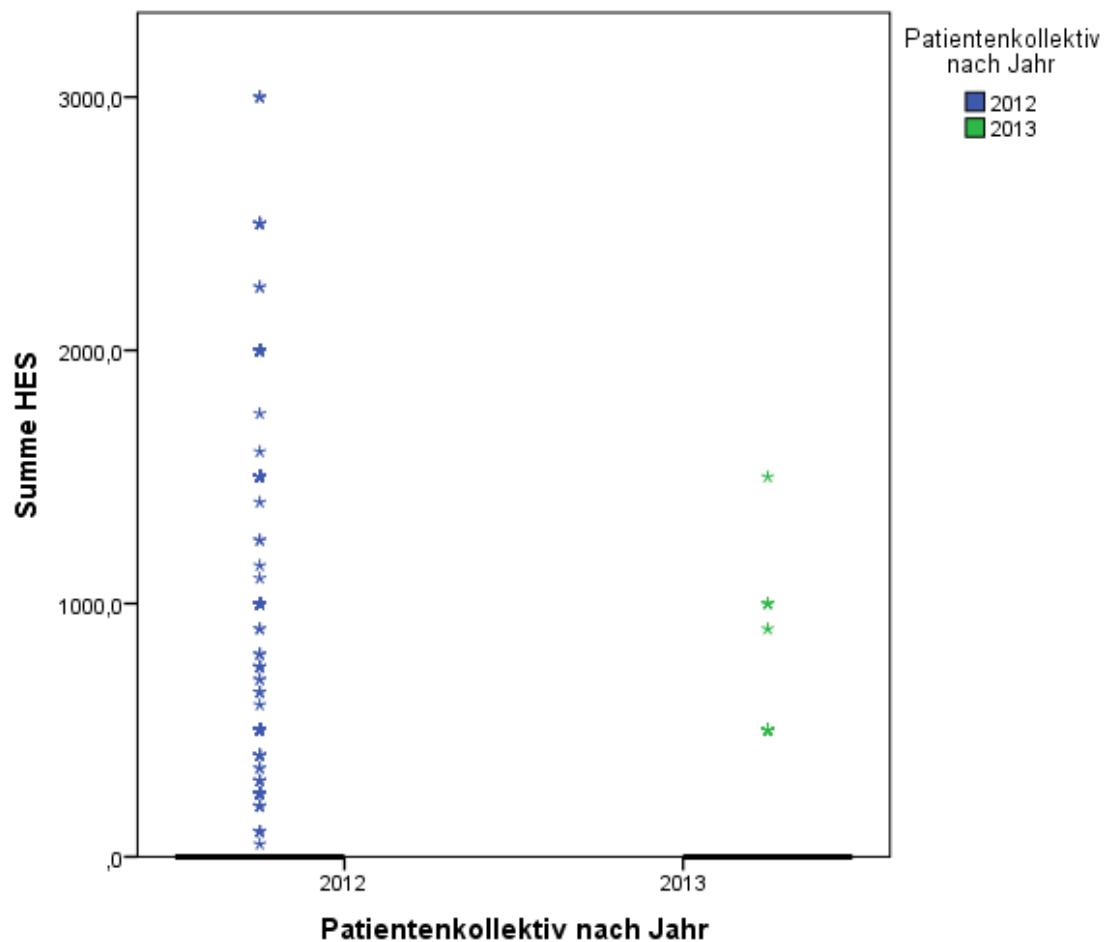


Abbildung 9- Summe HES Gesamtkollektiv in ml (Median \pm IQR, Minimum-Maximum)

Volumenersatz: Humanalbumin

Bei den verabreichten Mengen an Humanalbumin war im Gesamtkollektiv und in der Subgruppe in der Nicht-HES-Gruppe signifikant höhere Mengen zu verzeichnen.

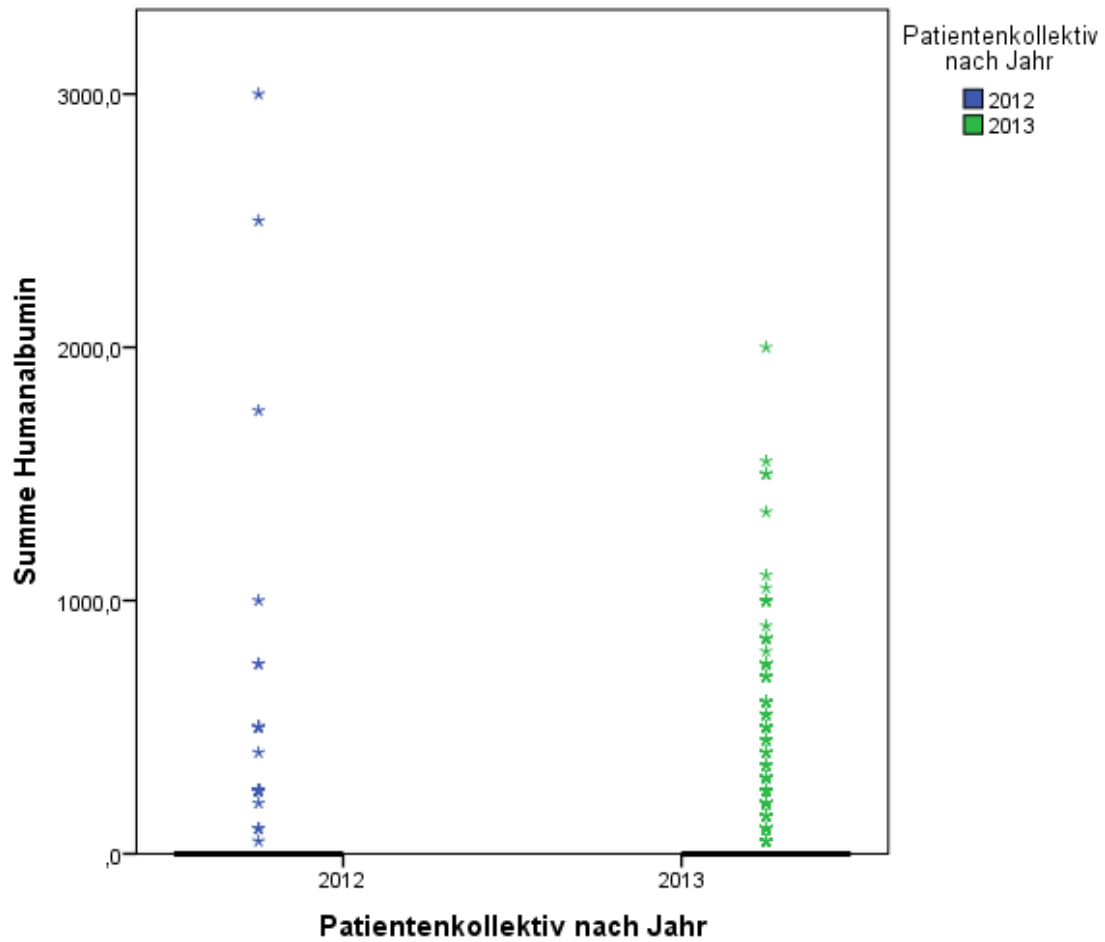


Abbildung 10- Summe Humanalbumin Gesamtkollektiv in ml (Median \pm IQR, Minimum-Maximum)

Volumenersatz: Blutprodukte

Bei der Gabe von Blutprodukten (EK, TK, FFP) waren im Gesamtkollektiv keine signifikanten Unterschiede zwischen der HES- und der Nicht-HES-Gruppe festzustellen. In der Subgruppe hingegen waren in der Nicht-HES-Gruppe in der Gabe von EK, TK und FFP signifikant höhere Menge zu verzeichnen.

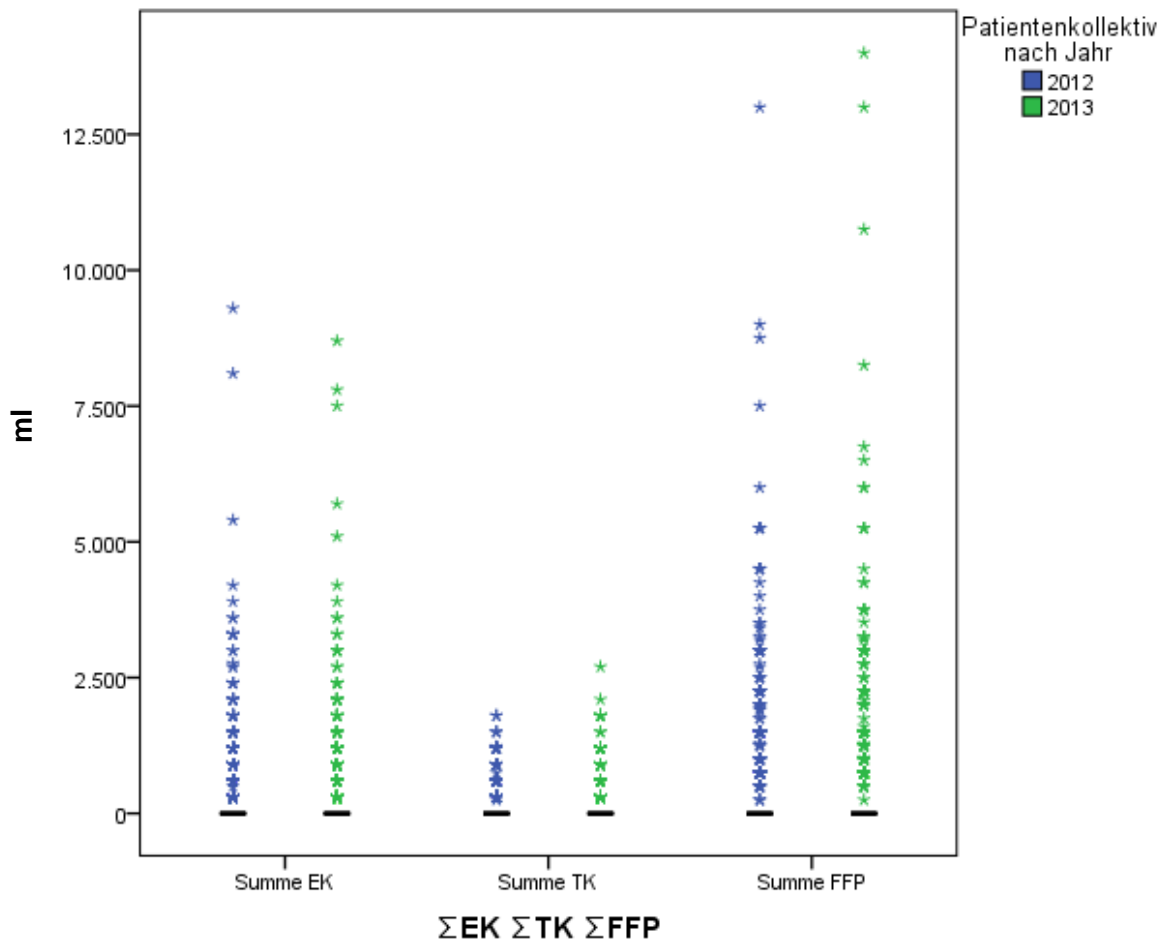


Abbildung 11- Summe Blutprodukte Gesamtkollektiv in ml (Median \pm IQR, Minimum-Maximum)

Nierenfunktion: intraoperative Urinproduktion

Ohne einen signifikanten Unterschied wurde eine leicht vermehrte Urinproduktion in der HES-Gruppe im Gesamtkollektiv gemessen.

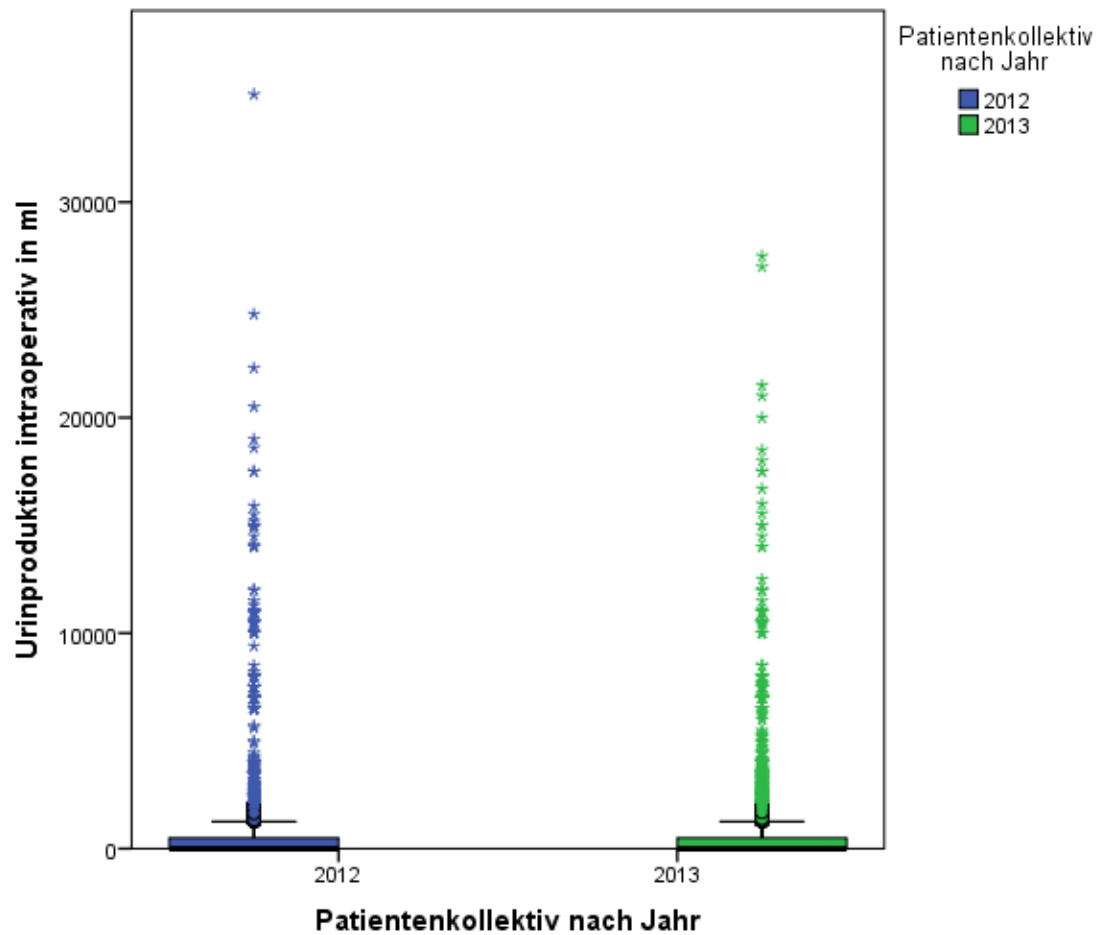


Abbildung 12- Urinproduktion Gesamtkollektiv in ml (Median \pm IQR, Minimum-Maximum)

Nierenfunktion: postoperative Nierenersatztherapie

Bei der Auswertung der postoperativ erstmalig durchgeführten Nierenersatztherapien konnten keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden. Der Anteil an Patienten im Gesamtkollektiv lag in der HES-Gruppe bei 1,8% und in der Nicht-HES-Gruppe bei 1,9%. Auch zeigte sich im Zeitraum zwischen Operation und Nierenersatztherapie in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied.

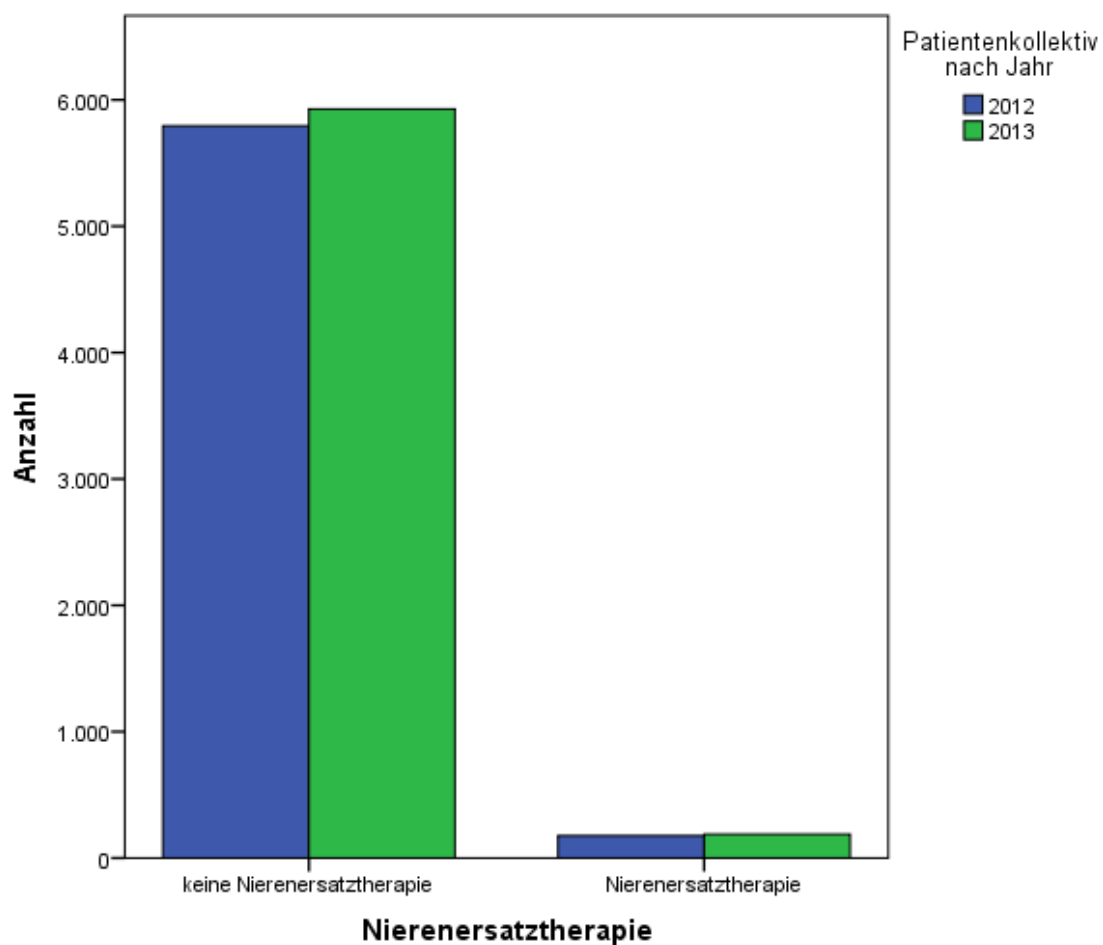


Abbildung 13-Nierenersatztherapie Gesamtkollektiv (Anzahl n)

Nierenfunktion: Absolute Kreatinin-Werte und relative Kreatinin-Erhöhung

Die Auswertung der Kreatinin-Werte wurde in zwei Gruppen durchgeführt. Die eine Gruppe beinhaltete Patienten, die postoperativ eine Nierenersatztherapie benötigten. In dieser Gruppe konnte kein signifikanter Unterschied in den absoluten postoperativen Kreatinin-Werten und in der postoperativen relativen Kreatinin-Erhöhung in der HES- und Nicht-HES-Gruppe gesehen werden. Die zweite Gruppe beinhaltete die Patienten aus der RIFLE-Subgruppe. Auch in dieser Subgruppe konnte in der HES- und in der Nicht-HES-Gruppe in den absoluten Kreatinin-Werten und im relativen postoperativen Kreatinin-Anstieg kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

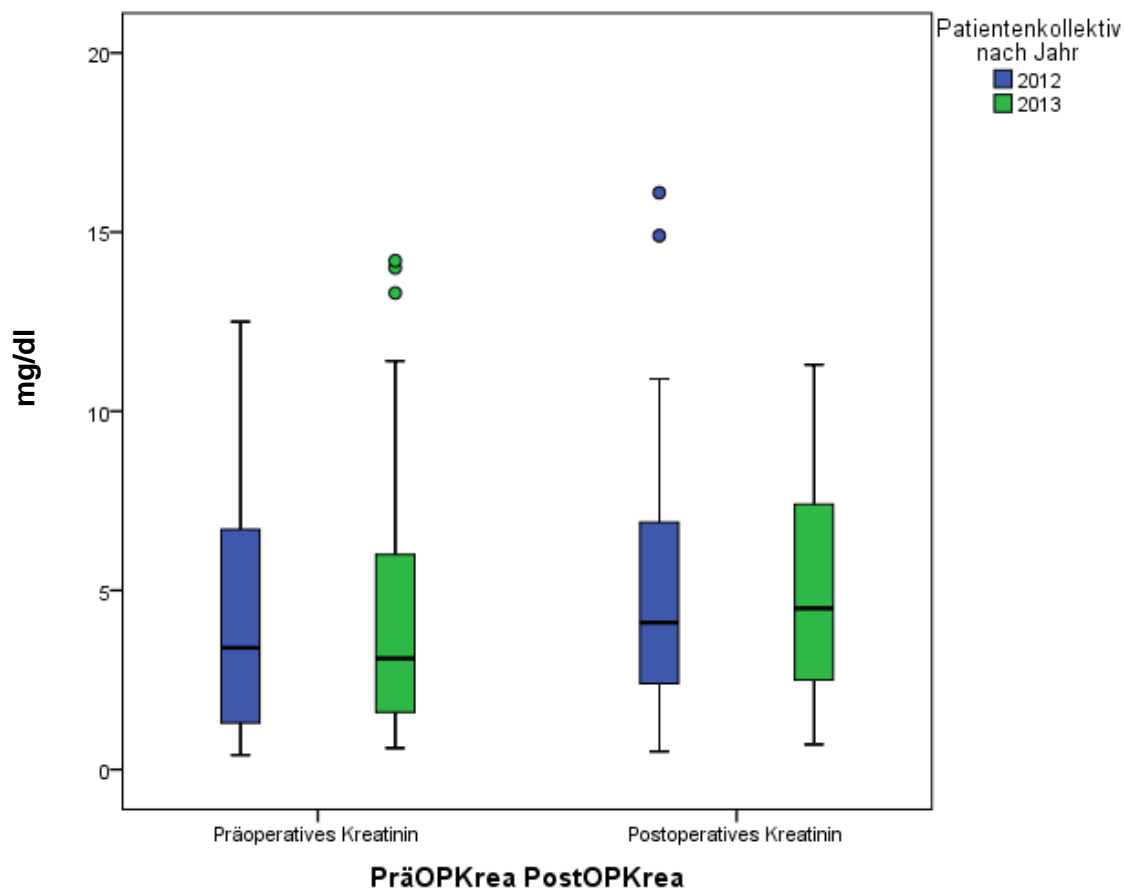


Abbildung 14- Absolute Kreatinin-Werte RIFLE Gruppe in mg/dl (Median \pm IQR, Minimum-Maximum)

Nierenfunktion: RIFLE-Kriterien

Die Einteilung der Kreatinin-Werte anhand der RIFLE-Kriterien sollte zudem eine Schweregradeinteilung des Nierenschadens ermöglichen. Die Kategorisierung erfolgte zum einen wieder bei Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhielten sowie in der RIFLE-Subgruppe. In beiden Gruppenauswertungen konnte in der Erfüllung eines der RIFLE-Kriterien in der HES- und in der Nicht-HES-Gruppe kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Im Vergleich der HES und Nicht-HES-Gruppe konnte also zusammenfassend gezeigt werden, dass keine der beiden Flüssigkeitstherapien eine signifikante Überlegenheit zeigte in Bezug auf:

- Verweildauer im Klinikum
- Operationsdauer
- Aufwachraumzeit
- Hämodynamik
- Katecholaminbedarf
- Letalität
- Intraoperative Urinproduktion
- Postoperative Nierenersatztherapie
- Postoperative absolute Kreatinin-Werte
- Postoperative relative Kreatinin-Erhöhung
- Erfüllung eines RIFLE-Kriterium

In folgenden Parametern waren signifikante Unterschiede zwischen der HES- und der Nicht-HES-Gruppe festzustellen:

- Postoperative Intensivpflichtigkeit

(höher in der Nicht-HES-Gruppe in der Gesamtkollektivauswertung)

- Intraoperativer Blutverlust

(höher in der HES-Gruppe in der Gesamtkollektivauswertung)

- Menge an Kristalloide

(höher in der Nicht-HES-Gruppe in der Gesamtkollektivauswertung)

- Menge an HES

(höher in der HES-Gruppe in der Gesamtkollektiv- und Subgruppenauswertung)

- Menge an HA

(höher in der Nicht-HES-Gruppe in der Gesamtkollektiv- und Subgruppenauswertung)

- Menge an EK, TK, FFP

(höher in der Nicht-HES-Gruppe in der Subgruppenauswertung)

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde die Anwendung von HES 130/0.4 auf unerwünschte intra- und postoperative Nebenwirkungen untersucht. Dafür wurden zwei Studiengruppen aus unterschiedlichen Zeiträumen gebildet. Zum einen wurde der Zeitraum von August bis Oktober 2012 (mit HES) und als Vergleichszeitraum August bis Oktober 2013 (ohne HES) gewählt. Der besondere Fokus lag bei der Untersuchung vor allem auf der potenziellen nierentoxischen Wirkung von HES. Daher wurde zur genaueren Auswertung der Ergebnisse aus den beiden Studiengruppen noch eine Subgruppe zur Analyse der RIFLE-Kriterien gebildet.

In der Auswertung der demographischen und perioperativen Daten (Operationsdauer, Aufwachraumzeiten, Hämodynamik, Katecholaminbedarf) konnten keine signifikanten Unterschiede bei der Anwendung von HES festgestellt werden. Bei der postoperativen Intensivpflichtigkeit zeigten sich in der Nicht-HES-Gruppe signifikant mehr Patienten. Zur Abschätzung der Auswirkungen von HES auf die Gerinnung wurde der intraoperative Blutverlust und die Transfusionsbedürftigkeit von Blutprodukten (EK, TK, FFP) gemessen. Der Blutverlust zeigte sich in der HES-Gruppe signifikant erhöht während hingegen in der Nicht-HES-Gruppe mehr Blutprodukte nötig waren. In der HES-Gruppe war wie zu erwarten eine signifikant höhere Verabreichung an HES und in der Nicht-HES-Gruppe an Humanalbumin zu verzeichnen. Zudem waren auch in der Nicht-HES-Gruppe signifikant mehr Mengen an Kristalloiden perioperativ notwendig. In Bezug auf die Mortalität und nephrotoxische Wirkung konnte kein signifikantes höheres Risiko in der HES-Gruppe festgestellt werden. Die perioperative Urinproduktion, die Notwendigkeit einer postoperativen Nierenersatztherapie und Erfüllung der RIFLE-Kriterien zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen der HES- und der Nicht-HES-Gruppe.

4.2 Geschichte der Infusionstherapie

Die Geschichte der Infusionstherapie beginnt an dem Punkt, an dem William Harvey 1628 in seiner Schrift „Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus“ die Entdeckung eines beständigen Kreislaufes mit einem pumpenden Herz vorstellte. Daraufhin erfolgten Experimente erst an Hunden und später auch an Menschen, um in diesem Kreislauf, an freigelegten, eröffneten Venen, Stoffe zu implizieren. Als Kanüle wurden Federkiele und als Arzneimittelreservoir wurden Tierblasen benutzt. Im Jahr 1817 gelang dem Chirurgen Carl Ferdinand von Graefe mit seiner Erfindung des Trokars ein Durchbruch und konnte die Venenpunktion mit weniger Schmerz und Risiko verbinden. Die erste Injektion mittels einer Spritze mit Kolben, ähnlich der heutigen Modelle, erfolgt 1843 durch den Arzt Alexander Wood, der zur Schmerzreduktion Morphin subkutan verabreichte. Der noch heute gültige Luer Standard wurde 1897 patentiert in Form einer Ganzglasspritze.²⁴ Nun war der Weg geebnet, um Infusionen in die Venen einzubringen.

Die ersten Versuche, Flüssigkeiten intravenös zu verabreichen, wurden während der Choleraepidemie durchgeführt. Eine der ersten dokumentierten Versuche, Wasser zu infundieren, fand 1830 durch zwei russische Ärzte in Moskau statt. Bei der reinen Infusion von Wasser wurde zwar eine kurzzeitige Besserung beobachtet, jedoch starben die Patienten zwei Stunden später. Zur gleichen Zeit wurde von Dr. Thomas Aitchison Latta of Leith die Kochsalzlösung entdeckt. Der durchschlagende Erfolg der Kochsalzlösung während der Choleraepidemie führte zu einer Weiterentwicklung der Lösung durch Latta. Die initiale Kochsalzlösung setzte sich mit 106mmol/l Natrium, 78mmol/l Chlorid und 14mmol/l Bikarbonat zusammen. Die letzte von Latta entwickelte Lösung bestand aus 134mmol/l Natrium, 118mmol/l Chlorid und 16mmol/l Bikarbonat. Erst 50 Jahre später wurde durch den britischen Arzt und Pharmakologen Sidney Ringer die Ringer-Lösung erfunden. Seine Entdeckung beruhte auf der Erkenntnis, dass anorganische Salze wie Kalium und Calcium eine

entscheidende Rolle spielten und fügte diese bei. Im gleichen Jahr erforschte der niederländische Chemiker Hartog Jacob Hamburger den Einfluss der Kochsalzlösung auf die Erythrozyten und änderte die Kochsalzlösung aufgrund seiner Ergebnisse von einer 0,6%ige Lösung zu der heute noch verwendeten 0,9%ige Kochsalzlösung. In den 1930er wurde die Ringer-Lösung von dem amerikanischen Pädiater Alexander Hartmann verändert. Er fügte der Ringer-Lösung Laktat bei und stellte die balancierte Elektrolytlösung her.²⁵ Balancierte Elektrolytlösungen sind isoionisch und enthalten ein metabolisierbares Anion.²⁶ Durch erstes kann im Vergleich zur „physiologischen“ Kochsalzlösung eine hyperchloräme metabolische Azidose verhindert werden. Die hyperchloräme metabolische Azidose wurde mit Hilfe des Stewart-Modells entdeckt.²⁷ Zudem kann durch den zu hohen Chloridanteil in der „physiologischen“ Kochsalzlösung ein arterieller Blutdruckabfall durch die verminderte Reninausschüttung und Angiotensin II Bildung erfolgen. Zusätzlich kann eine Hyperchloridämie eine renale Vasokonstriktion bewirken, mit daraus resultierender Reduktion der GFR. Durch zweiteres, den metabolisierbaren Anionen, kann bei Zufuhr von großen Mengen an balancierten Lösungen die Dilutionsazidose (Verdünnung des Bikarbonats) verhindert werden. Bei der Metabolisierung des Anions werden H^+ -Ionen verbraucht wodurch wiederum Bicarbonat freigesetzt wird. Bei der Wahl des Anions sind Acetat oder Malat dem Laktat vorzuziehen. Acetat und Malat werden unabhängig der Leber metabolisiert, beeinflussen den Laktat-Wert nicht und verbrauchen bei Metabolisierung weniger Sauerstoff.²⁶ Aus diesen Gründen sind die balancierten Elektrolytlösungen der „physiologischen“ Kochsalzlösung in der Volumenersatztherapie eindeutig überlegen und somit zu bevorzugen. Dies spiegelt sich auch in den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin wider.²⁸

Die nächsten Entdeckungen in der Geschichte der Flüssigkeitstherapien entstand aus der Dringlichkeit des Ersten Weltkrieges. Bei den verletzten Soldaten reichte eine alleinige

Anwendung der Kristalloiden Lösungen zur Aufrechterhaltung des Kreislaufes nicht aus. Aus der daraus entstandenen Not, wandte man sich der Erforschung der Kolloide zu. Das erste verfügbare Kolloid war Harz aus dem Gummiarabikumbaum, welches bis 1937 seine Anwendung fand. Während des Zweiten Weltkrieges wurde das erste synthetische Kolloid von dem deutschen Chemiker Prof. Walter Reppe erfunden- Periston. Aufgrund seines hohen Molekulargewichts von 50kDa führte es aufgrund der fehlenden enzymatischen Abbauarbeit und der hohen Ablagerung zu schweren Nebenwirkungen und wurde in den 1960er verboten. Das nächste Kolloid konnte nur aufgrund der neuen technischen Möglichkeit zur Blutfraktionierung 1941 entdeckt werden- Humanalbumin. Die erste große Anwendung von Humanalbumin fand nach dem Angriff auf Pearl Harbor bei Verbrennungsoptionen statt. Aufgrund der geringen Verfügbarkeit und der hohen Kosten forschte das U.S. Army Medical Department weiter und diskutierte die 1942 neu entdeckte Gelatine. Die hohe Rate an schweren allergischen Reaktionen verhinderte jedoch das Durchsetzen der Gelatinelösungen. 1944 brachten die beiden Schweden Grönwall und Ingelmann die Dextrane auf den Markt. Aber auch hier war aufgrund der schädlichen Nebenwirkungen eine bis heute zurückgehende Anwendungszahl zu verzeichnen. Während des Vietnam Krieges wurde aus der Not heraus eine neue Substanz bei verletzten Soldaten angewandt, die sogar bis heute in Indonesien noch Anwendung findet. Dabei handelt es sich um Kokosnusswasser direkt aus der Frucht. Bei intakter Frucht ist das Kokosnusswasser steril und entspricht nahezu von seiner Zusammensetzung dem menschlichen Plasma.²⁵ Das nächste Kolloid, das erfunden wurde, ist das bis dato weltweit meist verwendete und das meist diskutierte Kolloid. 1957 wurde die erste Generation 10% HES 450/0.7 auf den Markt gebracht. Im Laufe der Jahre wurde HES immer weiter angepasst bis zu aktuellen dritten Generation mit 6% HES 140/0.4.²⁵

Bis heute stellen die oben vorgestellten Infusionslösungen die aktuellen Möglichkeiten zur Flüssigkeitssubstitution dar. Neue Erkenntnisse über diese Lösungen wurden mit Ende der

1990er und zu Beginn der 2000er gewonnen, als die ersten Untersuchungen auf immunologischer und zellulärer Ebene erfolgten. Die Ergebnisse dieser Forschung war die Entdeckung, dass es durch die Anwendung von Infusionslösungen, zu einer Beeinflussung des Immunsystem, der Genexpression und der extrazellulären Matrix kommt.²⁹ Eine Konsequenz dieser Entdeckungen war zum einen eine Weiterentwicklung der verschiedenen Lösungen wie zum Beispiel die Entdeckung der darm-, leber- und lungentoxischen Wirkung des D-Isomer der Laktats in der Ringer-Laktat-Lösung mit dessen Ersetzung durch das weniger schädliche L-Isomer.³⁰ Zum anderen wurden die offiziellen Anwendungsempfehlungen den neuen Erkenntnissen angepasst. Veranschaulichen lässt sich dies zum Beispiel im militärischen Bereich. Die durch das Militär ins Leben gerufene Office of Naval Research zusammen mit dem US Army Medical Research and Material Command hielt unter der Leitung des Institute of Medicine 1998 ihre erste Konferenz ab, in der die Empfehlung zur primären Therapie einer Blutung ein 250ml Bolus mit 7,5%ige Kochsalzlösung erfolgen sollte.³¹ Bereits 2001 fand die nächsten Konferenz statt, in der empfohlen wurde, 500ml Hetastarch als bevorzugte Lösung zu verabreichen und einen systolischen Blutdruck von maximal 80mmHg anzustreben. Noch im gleichen Jahr erfolgte erneut eine Konferenz aufgrund einer teilweise begrenzten Verfügbarkeit von Hetastarch in den übrigen NATO Ländern. Die neue Empfehlung wurde dahingehend angepasst, dass eine kombinierte Infusionstherapie mit einem 250ml Bolus einer 7,5%ige Kochsalzlösung mit einem 6% Dextran langsam über 10 bis 15 Minuten kombiniert werden soll.³² Durch die Erfahrungen im Afghanistan und Irak Krieg werden diese Empfehlungen bis heute immer weiter angepasst.²⁹

Auch bei der Empfehlung in Bezug auf die Mengen der zu verabreichenden Flüssigkeiten zeigte sich in der Geschichte ein Wandel von einem liberalen zu einem restriktiveren, ziel-orientierten Regime. Eine der ersten Kritiken gegenüber einer unkontrollierten Gabe von Flüssigkeiten wurde 1911 von dem Amerikaner Dr. George Evans erhoben, der die schädlichen Wirkungen

von großen Mengen an Kochsalzlösung erforschte und eine restriktive Anwendung forderte.²⁵ Weitere Zweifel kamen in den späten 1970er auf, nachdem das liberale Infusionsregime mit Gewebsödemen, ARDS, abdominellen Kompartmentsyndrom und Perikardergüssen in Verbindung gebracht wurde.³⁰ Die Wende trat in den 1990er auf. Es wurde ab sofort ein restriktives Flüssigkeitsmanagement offiziell empfohlen, nachdem Studien bei Trauma-Patienten einen Überlebensvorteil gegenüber einer aggressiven Flüssigkeitstherapie zeigten.²⁹

Die Geschichte lehrt uns, dass durch den technischen Fortschritt, den durchgeführten Studien und dem klinischen Alltag, mit den daraus gewonnen Erkenntnissen ständig ein Wandel herrscht und kein Medikament, egal wie lange es schon in Verwendung ist, als unumstritten angesehen werden darf. Die Auseinandersetzung über die bestmögliche Infusionstherapie mit den entsprechenden Volumina und Substanzen ist ein seit Jahrzehnten anhaltendes Thema und Zündstoff vieler hitziger Diskussionen.

4.3 Gegenwart der Infusionstherapie

4.3.1 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1.1 Nierenversagen

Die ersten Hinweise in Bezug auf die nephrotoxische Wirkung von HES wurde von der Studie von Schortgen et al.³³ 2001 erhoben. In dieser Studie wurden Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock zur Volumentherapie entweder 6% HES 200/0.60-0.66 oder 3% Gelatine verabreicht und 18 Monate nachbeobachtet. In der HES-Gruppe wurde signifikant häufiger ein akutes Nierenversagen und höhere Serum-Kreatinin-Werte festgestellt. Auch kam es häufiger zu einer Oligurie, jedoch war die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie in der Gelatine und in der HES-Gruppe gleich.

Die nächste große Studie, die sich mit dem Thema Nierenschädigung von HES als Volumentherapie bei Sepsis-Patienten beschäftigte, war die VISEP-Studie¹⁸ aus dem Jahr 2009. Hier wurde ebenfalls wie in der Studie von Schortgen et al. eine ältere Generation von HES (10% HES 200/0.5) mit Ringer-Laktat-Lösung verglichen. Hier zeigte sich neben einer erhöhten Anzahl an akutem Nierenversagen in der HES-Gruppe auch eine höhere Notwendigkeit an Nierenersatztherapien.

2012 folgten zwei weitere Studien, die HES eine schädliche Wirkung auf die Nierenfunktion anlasteten. In der 6S-Studie¹⁶ wurde die aktuelle HES Generation (6% HES 130/0.4) mit reiner Ringer-Acetat-Lösung verglichen. Hier war eine höhere Notwendigkeit an Nierenersatztherapien in der HES-Gruppe zu verzeichnen. In der CHEST-Studie¹⁷ wurde entweder 6% HES 130/0.4 oder 0.9% Natriumchlorid-Lösung bei Sepsis-Patienten und bei nicht-septischen intensivpflichtigen Patienten postoperativ angewendet. Bei der Auswertung wurde zum einen die RIFLE-Kriterien und die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie herangezogen. Bei den Ergebnissen der RIFLE-Kriterien war in der HES-Gruppe ein Vorteil, bei der Nierenersatztherapie ein Nachteil zu verzeichnen.

Die Studien aus der Intensivmedizin an Sepsis-Patienten zeigen klare Hinweise, dass die Anwendung bei diesem Patientenkollektiv zu einer höheren Inzidenz an akutem Nierenversagen und zu einer höheren Notwendigkeit an Nierenersatztherapien führt und als unsicher anzusehen ist. Jedoch ist anzumerken, dass in den Studien von Schortgen et al. und Brunkhorst et al. HES-Produkte aus der 2. Generation verwendet wurden. Zudem waren die Kreatinin-Werte in der HES-Gruppe in der Studie von Schortgen et al. bereits vor der Verabreichung von HES außerhalb des Normbereiches und wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Bei der VISEP-Studie ist ferner in der Kristalloid-Kontrollgruppe vor und teilweise nach der Randomisierung trotzdem HES verabreicht worden. Das gleiche geschah auch in der 6S- und in der CHEST-Studie. Die Randomisierung erfolgte erst nach initialer

Stabilisierung der Patienten zum Teil mit Kolloiden. Dazu wurden auch in der 6S-Studie und in der CHEST-Studie Patienten HES verabreicht, bei denen vorher eine Nierenfunktionsstörung vorlag und somit eine klare Kontraindikation zur Anwendung von HES bestanden hatte.

Eine Studie aus der Intensivmedizin an Sepsis-Patienten, die keine nephrotoxische Wirkung von HES aufzeigte, war die Crystmas-Studie³⁴ aus dem Jahr 2013. Auch hier wurde die Volumentherapie mit 6% HES 130/0.4 oder 0.9% Natriumchloridlösung bei Sepsis-Patienten durchgeführt und das Auftreten eines akuten Nierenversagens anhand der RIFLE-Kriterien untersucht. In den beiden Gruppen zeigte sich die Erfüllung der RIFLE-Kriterien als gleichwertig. Die Studie wies jedoch eine sehr geringe Fallzahl und damit verbundene geringe Power auf.

Die Anwendung von HES zur Volumentherapie bei Sepsis-Patienten bleibt, auch mit Hinblick auf die Ergebnisse der Crystmas-Studie, als unsicher anzusehen bei einem möglichen höheren Risiko für ein Nierenversagen.

Die Anwendung von HES im perioperativen Bereich wurde daraufhin ebenfalls genauer untersucht und es stehen einige Übersichtsarbeiten zur Verfügung.

In der Metaanalyse von Martin et al.³⁵ wurden 17 prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien, die sich mit dem perioperativen Gebrauch von HES in Bezug auf die Nierenfunktion beschäftigten, eingeschlossen. Es wurde als einziges HES Präparat 6% HES 130/0.4 an rein chirurgischen Patienten untersucht. Zum einen wurden das Auftreten eines akuten Nierenversagens (n=701 Patienten), der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (n= 531 Patienten) sowie die Auswirkungen auf die Kreatinin-Clearance (n= 344 Patienten) untersucht. In keinem der drei untersuchten Parameter konnten in der HES-Gruppe ein höheres Risiko im Vergleich zu den Kontrollgruppen festgestellt werden. Nachteilig an dieser Metaanalyse ist

jedoch die finanzielle Unterstützung durch das Unternehmen Fresenius-Kabi sowie die geringe Power der einzelnen eingeschlossenen Studien durch eine geringe Fallzahl.

Eine weitere Metaanalyse, die sich rein mit der perioperativen Anwendung von HES beschäftigte, wurde von Gillies et al.³⁶ durchgeführt. In dieser Studie wurden 19 Studien eingeschlossen, die sich mit gemischt chirurgischen Patienten (n= 1567 Patienten) mit der Anwendung von HES 450/0.7, HES 400/0.7 oder HES \leq 200kDA beschäftigte. Auch hier wurde bei den Parametern des akuten Nierenversagens (n= 401 Patienten) und der Nierenersatztherapie (n= 445 Patienten) kein signifikanter Unterschied festgestellt. Es wurde in dieser Metaanalyse auch eine Subgruppenanalyse mit Patienten, die nur Tetrastarch erhielten, durchgeführt. Auch in dieser Subgruppe konnte kein nachteiliger Effekt registriert werden. Allerdings zeigte sich auch in dieser Metaanalyse das Problem der geringen Fallzahlen mit dementsprechender geringer Power.

In der Metaanalyse von Van der Linden et al.³⁷ wurden insgesamt 59 Studien (n= 4.529 Patienten), bei denen HES 130/0.4-0.42 perioperativ verwendet wurden, ausgewertet. Die Metaanalyse bewertete die eingeschlossenen Studien in Bezug auf die Parameter des akuten Nierenversagens, der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, des Serum-Kreatinins, der Kreatinin-Clearance und der Urinausscheidung (n= 3.389 Patienten). Es konnte in keinem der untersuchten Parameter ein Hinweis auf die schädigende Wirkung von HES 130/0.4-0.42 gefunden werden. In dieser Metaanalyse lag der Nachteil in der geringen Fallzahl und in der Heterogenität der Kontrollgruppen (ältere HES Präparate, Humanalbumin, Gelatine, Kristalloide). Auch wurde diese Studie von dem Unternehmen Fresenius-Kabi unterstützt.

Die Metaanalysen weisen einheitlich daraufhin, dass bei der perioperativen Verabreichung von HES 130/0.4, im Gegensatz zu der Anwendung bei Sepsis-Patienten, keine negativen Effekte auf die Nierenfunktion festzustellen ist. Aufgrund der kurzen Beobachtungszeiträume, der

geringen Fallzahlen mit entsprechend geringer Power und der zum Teil ungeeigneten Kontrollgruppen, sind die Ergebnisse der Metanalyse jedoch als fragwürdig anzusehen.

Bei der Betrachtung einzelner Studien zur perioperativen Anwendung bei chirurgischen Patienten von 6% HES 130/0.4 im Vergleich zu Kristalloiden³⁸⁻⁴², Humanalbumin⁴²⁻⁴⁴ oder Gelatine^{40,42,45,46}, konnte kein Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion herausgefunden werden. In der Studie von Godet et al.⁴⁷ wurde die perioperative Anwendung von 6% HES 130/0.4 sogar an chirurgischen Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance $\leq 80 \text{ ml min}^{-1}$) im Vergleich zu 3% Gelatine untersucht. In den beiden Gruppen konnte kein Unterschied im postoperativen Anstieg des Kreatinin-Wertes und in der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie gesehen werden.

Um die Auswirkungen von 6% HES 130/0.4 auf die Nierenfunktion zu untersuchen, wurde in der vorliegenden Studie zum einen die perioperative Urinproduktion, die postoperative Serum-Kreatinin-Erhöhung und die postoperative Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie herangezogen. Die Beobachtung des Serum-Kreatinin und der Nierenersatztherapie erfolgte bis zu 90 Tage nach Operation, um einen möglichen Langzeiteffekt zu detektieren. Bei der perioperativen Urinausscheidung, als Marker für eine direkte Beeinflussung der Nierenfunktion, war kein Unterschied in der HES- und in der Nicht-HES-Gruppe bemerkbar. Auch konnte kein Unterschied in der HES- und in der Nicht-HES-Gruppe bei der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie und bei der Erhöhung des Serum-Kreatinins gezeigt werden. Bei der Einteilung der Serum-Kreatinin-Werte anhand der RIFLE-Kriterien war ebenfalls kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellbar. In der Analyse der RIFLE-Subgruppe war in der Urinausscheidung und in der Erfüllung der RIFLE-Kriterien kein Unterschied bemerkbar. In der vorliegenden Studie kann somit keine schädliche Wirkung von HES auf die Nierenfunktion festgestellt werden. Aufgrund der Limitationen der Studien und des initialen

Studiendesigns kann jedoch keine Aussage über die Sicherheit und die Auswirkung auf die Nierenfunktion von 6% HES 130/0.4 bei der perioperativen Anwendung getroffen werden.

Aus der Zusammenschau der gewonnenen Erkenntnisse ausgehend von der Studienlage aus der Intensivmedizin an septischen Patienten, dann den Metanalysen und einzelnen Studien aus der perioperativen Anwendung bis hin zu der vorliegenden Studie ist ersichtlich, dass eine sehr differenzierte Betrachtung bei der Anwendung von HES notwendig ist. Die großen Studien aus der Intensivmedizin¹⁶⁻¹⁸ konnten die Anwendung von HES mit einer erhöhten Inzidenz an akuten Nierenversagen und einem höheren Bedarf an Nierenersatztherapien in Verbindung setzen. Jedoch muss dringend von einer Generalisierung der Ergebnisse und eine Übertragung auf den perioperativen Bereich abgesehen werden. Septische Patienten weisen eine Prädisposition für das Entwickeln eines akuten Nierenversagens auf und könnten somit eine höhere Empfindlichkeit bezüglich der möglichen Beeinflussung der Nierenfunktion durch HES aufzeigen.⁴⁸ Zudem spielen bei kritisch kranken Patienten neben der Wahl der Infusionslösung und dem damit einhergehenden Nebenwirkungsprofil auch nicht-hämodynamische Faktoren wie immunologische, toxische und inflammatorische Mediatoren, Hypoxie, Vorerkrankungen und andere Medikamente in der Entwicklung des akuten Nierenversagen bei Sepsis eine bedeutende Rolle. Die Bedeutung und Gewichtung der einzelnen Faktoren, in der Entwicklung des akuten Nierenversagen bei Sepsis, kann bis heute nicht eindeutig geklärt werden.⁴⁹

Im perioperativen Bereich haben die Studien bisher keinen Hinweis gezeigt, dass durch die Anwendung der 3. Generation von HES es zu einer nierenschädigenden Wirkung gekommen ist. Es verbleibt jedoch eine Unsicherheit aufgrund der fehlenden Power der durchgeführten Studien. Auch im perioperativen Bereich stellt sich wie im Intensivmedizinischen Bereich das Dilemma der Ursache für das akute Nierenversagen. Denn auch bei nicht-septischen Patienten stellt sich die Suche nach Ursache aufgrund der multifaktoriellen Genese des surgery-associated acute kidney injury (SA-AKI) als schwierig dar. Bei der Durchführung einer Operation entsteht

durch die Hypovolämie, die Anästhesie und dem positiven Ventilationsdruck bereits Bedingungen, die eine Schädigung der Niere hervorrufen können. Allein durch diese Faktoren wird der Preload verringert und es kommt zu einer Minderperfusion der Niere, was die Entwicklung eines Nierenversagens begünstigt. Die verursachte Minderperfusion durch die Operationsbedingungen führt nicht nur bei der Niere, sondern auch bei anderen Organen zu deren Beeinträchtigung und führt zur Ausschüttung von nephrotoxischen Biomarkern. Zum Beispiel wird von der Muskulatur, durch die Minderperfusion, Biomarker wie Myoglobin, Harnsäure, HMGB1 ausgeschüttet und können die Nieren schädigen. Des Weiteren führt die Operation und der Heilungsprozess ebenfalls zu einer Ausschüttung von inflammatorischen Mediatoren wie zum Beispiel des α -Tumor-Nekrose-Faktor, der über die Aktivierung der Immunzellen, die Niere schädigen kann. Auch die direkte Gewebsschädigung bei Traumapatienten oder am operierten Gewebe führt zu Freisetzung von damage-associated molecular pattern (DAMP) und fördert die Inflammation. Ferner ist wie bei den Sepsis-Patienten, der Einfluss anderer Medikamente zu berücksichtigen. Zum Beispiel der Einfluss von verwendeten Antibiotika. Zum einen können diese auf direkten Weg zu einer Nierenschädigung und über das Abtöten der Bakterien, mit der damit verbundenen Freisetzung von Endotoxinen, zu einer indirekten Schädigung der Niere führen.⁵⁰ Auch führen andere Infusionslösungen zu einer Schädigung der Niere, allen voran die 0,9%ige Kochsalzlösung. Größere Mengen an dieser Lösung führen zu einer hyperchlorämen Azidose, die eine Vasokonstriktion in der Niere verursacht und somit das Auftreten eines akuten Nierenversagens ebenfalls fördert.⁵¹ Wie groß die Rolle von HES in der komplexen multifaktoriellen Genese des SA-AKI ist, kann bis heute nicht beantwortet werden.

Die Sicherheit von 6% HES 130/0.4 bei der perioperativen Anwendung kann aktuell nicht geklärt werden. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion scheint bislang im perioperativen Setting, laut der aktuellen Studienlage, nicht stattzufinden. Der Beweis für die sichere

Anwendung von HES 130/0.4 ist jedoch noch nicht erbracht worden. Dieser muss mit weiteren großen, randomisierten und kontrollierten Studien erbracht werden.

4.3.1.2 Mortalität

Die Letalität in der HES-Gruppe und in der Nicht-HES-Gruppe im Gesamtkollektiv und in der RIFLE-Subgruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied. Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nach der Anwendung von HES konnte in der vorliegenden Arbeit nicht gezeigt werden.

Diese Ergebnisse werden unterstützt von der Studie von Gondos et al.⁴². In dieser Studie wurde Ringer-Lösung, 4% Gelatine, 5% Humanalbumin und HES 130/0.4 bei Intensivpatienten nach großen chirurgischen Eingriffen verglichen. Im Follow Up zeigt sich in den einzelnen Gruppen kein Unterschied in der Gesamtmortalität. Es wurde in dieser Studie auch eine separate Betrachtung der Mortalität von septischen und nicht-septischen Patienten durchgeführt. Auch bei der differenzierten Betrachtung konnte keine erhöhte Mortalität in der HES-Gruppe festgestellt werden. Auch die Metanalyse von Gillies et al.³⁶ kam zu den gleichen Ergebnissen. Hier wurden 18 Studien (n= 1.461 Patienten) einbezogen und es konnte keine erhöhte Mortalität nach der Anwendung von HES im perioperativen Setting aufgewiesen werden. In der Metanalyse von Van der Linden et al.³⁷ mit 21 einbezogenen Studien (n= 1.918 Patienten) zeigte sich sogar in den Vergleichsgruppen eine höhere Mortalität als in den HES-Gruppen. Bei der Metaanalyse von Martin et al.³⁵, bei der 17 Studien (n= 701 Patienten) eingeschlossen wurden, die sich mit der perioperativen Anwendung von HES 130/0.4 beschäftigten, konnte ebenfalls keine erhöhte Mortalität gefunden werden. Die Metanalyse von Gattas et al.⁵² untersuchte das Mortalitätsrisiko von HES 130/0.4 im Vergleich zu anderen Infusionslösungen ebenfalls bei der perioperativen Anwendung und berücksichtigt dabei die neue Studienlage nach dem Widerruf der Studien von Boldt et al.⁵³. Die Analyse kam zu dem Ergebnis, dass auch

mit Ausschluss der Studien von Boldt et al. kein höheres Risiko in Bezug auf die Mortalität zu verzeichnen war.

Bei der perioperativen Anwendung von 6% HES 130/0.4 konnte kein generell erhöhtes Mortalitätsrisiko nachgewiesen werden. Somit kann der Einsatz von HES 130/0.4 im operativen Bereich bei nierengesunden Patienten als vertretbar angesehen werden.

4.3.1.3 Blutgerinnung

Den Einfluss von HES auf die Blutgerinnung wurde in *in vitro* Experimenten erforscht und besteht zum einen in der Verminderung der Aktivität des Faktor VIII und des von Willebrand Faktor⁵⁴ sowie die Beeinflussung des GP IIb/IIIa Rezeptor mit dessen verminderte Expression. In dessen Folge kommt es zu einer Beeinflussung der Plättchenaggregation mit einer prolongierten Gerinnung.⁵⁵ Der genaue Mechanismus ist jedoch bis heute nicht abschließend erforscht und geklärt.

Um den möglichen Effekt von HES 130/0.4 auf die Blutgerinnung zu untersuchen, wurde in der vorliegenden Studie der perioperative Blutverlust verwendet. Ergänzt wurde dieser Parameter durch die Aufzeichnung der verabreichten Mengen an Erythrozytenkonzentraten, Fresh Frozen Plasma und Thrombozytenkonzentraten.

Der Blutverlust zeigt sich in der HES-Gruppe im Durchschnitt signifikant höher im Vergleich zur Nicht-HES-Gruppe in der Auswertung des Gesamtkollektives. Bei genauerer Betrachtung des Blutverlustes war der signifikante Unterschied in der ersten (Blutverlust 0-500ml) und in der dritten (Blutverlust 1.000-2.000ml) Risikogruppe zu verzeichnen. In der Analyse der RIFLE-Subgruppe war ein anderes Ergebnis wie im Gesamtkollektiv zu verzeichnen. Der durchschnittliche Blutverlust zeigte sich in der Subgruppe ohne Signifikanz in der Nicht-HES-

Gruppe höher. In den einzelnen Risikogruppen war kein signifikanter Unterschied nachzuweisen.

Bei der Verabreichung von EK, FFP und TK konnte im Gesamtkollektiv kein signifikanter Unterschied gesehen werden. In der Auswertung der RIFLE-Subgruppe zeigte sich hingegen die Gabe von EK, FFP und TK in der Nicht-HES-Gruppe signifikant erhöht.

In der vorliegenden Studie war der intraoperative Blutverlust in der HES-Gruppe signifikant höher. Bei gleichwertigen demographischen Daten und bei gleich langer Operationsdauer in der HES- und in der Nicht-HES-Gruppen, kann abschließend der höhere Blutverlust nicht erklärt werden zumal sich die Transfusionsmengen von Blutprodukten als nicht signifikant höher darstellten. Auch die aktuelle Studienlage zeigt nicht eindeutige Ergebnisse, was die Auswirkungen von HES auf die Gerinnung betrifft:

In der Studie von Hamaji et al.⁵⁶ wurde HES 130/0.4 im Vergleich zu Ringer-Laktat in Bezug auf die Transfusionsbedürftigkeit und des intraoperativen Blutverlustes bei elektiver Hüftendoprothetik untersucht. Hier zeigte sich ebenfalls ein signifikant höherer Blutverlust in der HES-Gruppe. Jedoch mussten mehr EKs in der Ringer-Laktat-Gruppe transfundiert werden. Auch in der Studie von Kancir et al.⁵⁷ wurde bei Patienten, die sich einer radikalen Prostataektomie unterzogen haben, ein erhöhter intraoperativer Blutverlust nach der Anwendung von HES im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen. In die Metanalyse von Rasmussen et al.⁵⁸ wurden 17 Studien in Bezug auf den intraoperativen Blutverlust untersucht. In den nicht-kardiovaskulären Eingriffen zeigte sich in der Metanalyse in der HES-Gruppe ein vermehrter Blutverlust. In den kardiovaskulären Eingriffen war dieser Unterschied nicht erkennbar. Auf der anderen Seite gibt es genügend Studien, die bei HES keine vermehrte Blutungsneigung bei chirurgischen Eingriffen nachweisen konnten. In der prospektiven, randomisierten Studie von Hanart et al.⁴⁴ wurde der intraoperative Blutverlust bei der

Anwendung von HES 130/0.4 in Vergleich zu 4% Albumin bei elektiven Herzchirurgischen Eingriffen bei Kindern verglichen. Hier zeigte sich kein Unterschied beim Blutverlust und in der Gabe von FFP, EK und TK. Die gleiche Beobachtung wurde auch in der Studie von Ooi et al.⁴⁵ gemacht. Hier wurde die Transfusionsbedürftigkeit bei herzchirurgischen Eingriffen von HES 130/0.4 im Vergleich zu 4% Gelatine untersucht. Auch hier war HES nicht unterlegen. Die Studie von Van der Linden et al.⁵⁹ wurde ebenfalls bei elektiven herzchirurgischen Eingriffen durchgeführt mit dem Vergleich von HES 130/0.4 und 3% Gelatine. Auch hier konnten kein erhöhter Blutverlust und Transfusionsmengen in der HES-Gruppe nachgewiesen werden. In der Studie von Lee et al.³⁹ wurde der intraoperative Blutverlust von HES 130/0.4 an Patienten mit einer doppelte Plättchenaggregation (Clopidogrel und Aspirin) bei herzchirurgischen Eingriffen untersucht. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der HES-Gruppe in Bezug auf den Blutverlust und der transfundierten Blutprodukte gesehen.

Die Literatur weist ambivalente Meinungen bezüglich der Beeinflussung von HES auf das Gerinnungssystem auf. Auch aus der Pharmakokinetik können keine definitiven Schlüsse gezogen werden, da diese noch nicht endgültig erforscht ist. Die vorliegende Studie benutzt lediglich indirekt Messmethoden über die Summe des Blutverlustes und der Blutprodukte, um einen Hinweis auf eine mögliche Beeinflussung der Blutgerinnung durch HES erlangen zu können. Um konkretere Aussagen über den Effekt von HES auf die Blutgerinnung treffen zu können, sind präzisere Messmethoden und ein anderes Studiendesign/Protokoll notwendig.

4.3.1.4 Volumenersatz mit Kristalloiden

In dieser Studie wurde erfasst, wie viel an Kristalloiden-Lösungen in der HES und Nicht-HES-Gruppe verabreicht worden sind, um die hämodynamischen Zielparameter intraoperativ aufrecht zu erhalten. In der Auswertung zeigte sich mit statistischer Signifikanz, dass in der Nicht-HES-Gruppe mehr Kristalloide im Gesamtkollektiv verabreicht worden sind. Die

vermehrt gegebene Menge an Kristalloide kann zu einer Hypervolämie führen und für den Patienten negative Auswirkungen haben. Wie die Studie von Chappell et al.⁶⁰ zeigte, führt eine Hypervolämie zur Freisetzung von ANP. Dadurch kommt es direkt durch das Hormon zum Shift von Volumen aus dem Intravasalraum in das Interstitium und verursacht dadurch die Entwicklung von Gewebsödemen. Zum anderen werden durch ANP Bestandteile der Glykokalyx freigesetzt und zerstören damit die Intaktheit der Gefäßbarriere, was zu einem weiteren Shift von Flüssigkeiten in den Extravasalraum führt. Durch die gestörte Gefäßbarriere wird, durch die Flüssigkeitsverteilung in den Extravasalraum, die durchgeführte Infusionstherapie immer wirkungsloser und es können weitere Nebenwirkungen wie Gewebsödeme, Lungenödeme, Ileus, Anastomoseninsuffizienz und Wundinfektionen entstehen.

Diese Effekte müssen bei der Anwendung von Kristalloiden berücksichtigt werden, da aufgrund des niedrigen Volumeneffekts generell höhere Mengen als bei Kolloiden notwendig sind. Die in dieser Studie niedrigere Menge an Kristalloiden in der HES-Gruppe kann als Hinweis auf einen höheren Volumeneffekt von HES im Vergleich zum in der Nicht-HES-Gruppe verabreichten Humanalbumin gewertet werden und könnte in Hinblick auf die negativen Auswirkungen durch die Hypervolämie mit einer verminderten Mortalität einhergehen. Für diese Thesen müssen in Zukunft noch weitere Studien durchgeführt werden.

4.3.1.5 Hämodynamik und Katecholaminbedarf

Bei der Auswertung der Hämodynamik wurde der mittlere arterielle Blutdruck, die mittlere Herzfrequenz und der mittlere zentralvenöse Druck erfasst. Die Auswertung der Hämodynamik lieferte eine Aussage über die klinische Wirkung der durchgeführten Infusionstherapie. Es zeigte sich in der HES-Gruppe und in der Nicht-HES-Gruppe kein Unterschied in MAP, HF und ZVD. Zudem wurde auch die Menge an intraoperative verabreichten Norepinephrin

untersucht. Hier konnte kein Unterschied in der gegebenen Menge festgestellt werden. Auch in der Analyse der RIFLE-Subgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der HES- und in der Nicht-HES-Gruppe.

Diese Ergebnisse werden von der Studie von Feldheiser et al.⁴¹ unterstützt. In dieser Studie wurde in einer randomisierten, doppel-blinden Studie die Auswirkungen von HES 130/0.4 im Vergleich zu einer balancierten Kristalloid-Lösung in Bezug auf die Hämodynamik und Katecholaminbedarf untersucht. Die Studie konnte keinen Unterschieden erkennen. Zu dem gleichen Ergebnis ist auch die Studie von Hung et al.⁶¹ gekommen. Dort konnte ebenfalls kein Unterschied in der Hämodynamik bei dem Vergleich von HES 130/0.4 und Ringer-Lösung gesehen werden. In der Studie von Gondos et al.⁴² konnte sogar in der HES-Gruppe die beste Optimierung der Hämodynamik erreicht werden. Die Studie von Lee et al.³⁹ zeigte in der Zufuhr von Katecholaminen keinen höheren Bedarf in der HES-Gruppe.

In Zusammenschau der Literatur und der vorliegenden Studien kann bei der Anwendung von HES keine Unterlegenheit in Bezug auf die Stabilisierung und Aufrechterhaltung der hämodynamischen Parameter und der Notwendigkeit einer Kreislaufunterstützung mittels Katecholaminen gesehen werden.

4.3.1.6 Septische Patienten

In der vorliegenden Studie wurde keine Differenzierung zwischen septischen und nicht-septischen Patienten vorgenommen. Es erfolgte auch keine Subgruppenauswertung. Somit ist eine Aussage über die Gabe von HES bei septischen Patienten in Hinblick auf dessen Sicherheit in diesem spezifischen Patientenkollektiv nicht möglich.

Wirft man einen Blick auf die aktuelle Studienlage, zeigen die einzelnen Studien von Schortgen et al.³³ und die VISEP-Studie¹⁸ eine erhöhte Nephrotoxizität bei Patienten mit schwerer Sepsis

oder Patientin im septischen Schock im Vergleich zur 3% Gelatine und der Ringer-Laktat-Lösung. In der CHEST-Studie¹⁷ traten in der HES Gruppe im Vergleich zur Kochsalzgruppe weniger akutes Nierenversagen auf, jedoch wurden mehr Nierenersatztherapien in der HES Gruppe durchgeführt.

Bei der 6S-Studie¹⁶ und die CHEST-Studie¹⁷ wurde HES bei septischen Patienten mit Ringer-Acetat-Lösungen oder 0,9%ige Natriumchlorid Lösung im Hinblick auf die Mortalität verglichen. In der 6S-Studie war eine höhere 90 Tagen Mortalität in der HES-Gruppe zu verzeichnen, während bei der CHEST-Studie in der 90 Tagen Mortalität kein signifikanter Unterschied auftrat.

Bei der Auswertung der Metaanalysen von Patel et al.⁶², Mutter et al.⁶³, Zarychanski et al.⁶⁴ und Perel et al.⁶⁵ war bei der Verwendung von HES bei septischen Patienten eine erhöhte Mortalität und ein vermehrten Einsatz von Nierenersatztherapien zu verzeichnen. Jedoch erhielten viele Patienten eine ältere Generation von HES über einen verlängerten Zeitraum mit zu hohen Dosen.

Generell ist zu bedenken, dass septische Patienten eine Prädisposition für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens haben, so dass der Einsatz mit großer Vorsicht walten sollte.⁶⁶ Aktuell sehen die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin keinen Einsatz von HES bei kritisch kranken Patienten vor und empfehlen eine Volumenersatztherapie mit balancierten Kristalloiden bzw. balancierten kolloidalen Lösungen mit Gelatine oder Humanalbumin. Im hämorrhagischen Schock sei der Einsatz kritisch abzuwägen.²⁸

4.3.2 Zusammenfassende Beurteilung

Die Hydroxyethylstärke-Lösungen sind seit Jahren fester Bestandteil hitziger Diskussionen. In der Literatur herrscht keine Einigkeit über die Auswirkungen auf die Nierenfunktion,

Gerinnung und auf die Mortalität. Was aus dem fast schon unüberschaubaren Datenberg jedoch klar wird, HES muss sehr differenziert betrachtet werden.

HES-Lösungen liegen in unterschiedlichen Konzentrationen, Substitutionsgraden und Substitutionsmustern vor und weisen unterschiedliches molekulares Gewicht, Trägerlösungen und Rohmaterialien auf. Daraus lassen sich verschiedene pharmakokinetische und pharmakodynamische Wirkungen und Nebenwirkungen ableiten. Zudem müssen auch die Umstände wie geplante tägliche und kumulative Dosis, Maximaldosis, klinisches Setting und vor allem der Patient selbst berücksichtigt werden.

Gerade der Patient selbst scheint der Faktor zu sein, der am differenziertesten zu betrachten ist. Handelt es sich z.B. um einen septischen Patienten auf der Intensivstation, einen nicht-septischen aber dennoch intensivpflichtigen Patienten oder um einen rein traumatologischen/chirurgischen Patienten mit akutem Volumenmangel.

Die Studien aus der Intensivmedizin an septischen Patienten weisen eine klare Richtung in Bezug auf die nephrotoxische Wirkung und das Mortalitätsrisiko nach der Anwendung von HES. Große Studien wie die VISEP¹⁸-, 6S¹⁶- und CHEST¹⁷-Studie zeigen, dass bei langer Anwendung und hohen Dosen schädliche Effekte in der Nierenfunktion auftreten und die Mortalität erhöht ist. Daher sollte bei kritisch kranken, septischen Intensivpatienten auf die Verabreichung von HES verzichtet werden.

Anders verhält es sich mit nicht-septischen Intensivpatienten, die einen Volumenmangel aufweisen. Hier konnten die Cristal⁶⁷- und die FIRST⁶⁸-Studie aufzeigen, dass bei einem indikationsgerechten Einsatz von HES 130/0.4 weder die Mortalität noch der Bedarf an Nierenersatztherapien erhöht waren. Daher ist der Einsatz von HES 130/0.4 bei Intensivpatienten mit hypovolämischen Schock durch Trauma, Blutverlust oder durch eine Operation gemäß der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin zulässig.⁶⁹

Im perioperativen Bereich wird HES 130/0.4 zum Ausgleich eines akuten Blutverlustes eingesetzt. Hier fehlen in der Literatur aktuell große kontrollierte, prospektive, randomisierte Studien. Die bestehende Literatur lässt daraufhin weisen, dass der zielorientierte Einsatz im perioperativen Bereich zu keiner Schädigung der Nierenfunktion und zu einer Erhöhung der Mortalität führt. Unsicherheiten bleiben bei der Anwendung jedoch bestehen und benötigen in Zukunft eine genaue Erforschung. Es darf nicht der Fehler gemacht werden, dass durch eine generalisierte Betrachtung der chirurgischen Patienten eine pauschale Anwendungsempfehlung getroffen wird. Jedes Patientenkollektiv weist andere unterschiedliche klinische Besonderheiten auf, die bei der Anwendung von HES beachtet werden müssen.

4.3.3 Limitation der Studie

Die durchgeführte Studie besteht aus zwei Studienarmen mit einer retrospektiven Analyse von verschiedenen Patientengruppen und ist eine reine Beobachtungsstudie. Die Schwäche von diesem Studiendesign ist es, dass keine Kausalzusammenhänge identifiziert werden können. Jedoch kann mit Hilfe der beobachteten Assoziationen zwischen HES und den Zielparametern für kommende randomisierte, prospektive, kontrollierte Studien Informationen erzeugt werden und deren zukünftige Planung zu vereinfachen.

Um die Sicherheit von HES im perioperativen Bereich zu beurteilen, benötigt es eine große Fallzahl sowie ein genügend häufiges Auftreten des zu untersuchenden Parameters. In der Analyse des Nierenversagen mit Hilfe der RIFLE-Kriterien wurde speziell eine Subgruppe gebildet. Die Fallzahl erwies sich in der Subgruppe mit 174 Patienten zur Auswertung der prä- und postoperativen Kreatinin-Werte als gering. Geschuldet ist dies der Tatsache, dass die Daten für die Studien aus den Anästhesieprotokollen und den Patientendaten Management System der Klinik entnommen wurden. Kreatinin-Werte, die in beiden Datensätzen nicht eingetragen wurden, konnten somit in den Datensatz für die Studie nicht aufgenommen werden. Dies war

der große Nachteil an der Art der Datenbeschaffung, dass zusätzliche Daten nicht verfügbar waren. Der Vorteil der Datengewinnung war jedoch, dass die Daten bis auf die Kreatinin-Werte als nahezu vollständig und fehlerlos waren.

Neben den fehlenden Kreatinin-Werten war eine weitere Limitation zur Beurteilung der nierentoxischen Wirkung von HES, dass bei der Feststellung des akuten Nierenversagen kein verbindliches Vorgehen festgelegt worden ist. Die Diagnose des akuten Nierenversagen mit ICD-10-Codierung wurde durch den behandelnden Arzt vorgenommen und von dem Studienteam nicht kontrolliert. Die Schwere konnte nur durch die im geringen Umfang der vorhandenen Kreatinin-Werte vom Studienteam abgeschätzt werden. Auch bei der Entscheidung zur Durchführung einer Nierenersatztherapie wurden keine einheitlichen Vorgaben gegeben. Wieder wurde die Entscheidung vom behandelnden Arzt getroffen und die Indikation vom Studienteam nicht überprüft. Die genaue Art der Nierenersatztherapie sowie die Dauer der Durchführung wurde nicht erfasst. Nachdem dies jedoch in beiden Studienarmen gleichermaßen durchgeführt worden ist, sind beide Gruppen in gleicher Weise betroffen, so dass eine gerichtete Beeinflussung sehr unwahrscheinlich ist.

Zudem fand bei den einzelnen Patienten keine Berücksichtigung der bestehenden Komorbiditäten, des geplanten chirurgischen Eingriffes und des individuellen präoperativen Risikos statt. Somit besteht das Risiko, dass die Zielparameter durch Drittvariablen/ Störgrößen (Confounding) beeinflusst worden sind und dies nicht berücksichtigt werden konnte.

4.4 Zukunft der Infusionstherapie

4.4.1 Zukünftige Studien

Um die Sicherheit von HES 130/0.4 bei der perioperativen Anwendung als sicher zu deklarieren, ist die Durchführung von weiteren Studien nötig.

Bei der Durchführung der Studien ist vor allem auf ein einheitliches Protokoll zu achten. In diesem Protokoll muss genau definiert werden, was die entsprechende Indikation für die Verabreichung von HES ist und wie genau die Hypovolämie definiert wird. Zudem darf bei den Patienten keine Kontraindikation gegen HES vorliegen. Als Volumenersatzmittel sollte in dem Protokoll genau erfasst sein, wie der anzuwendende standardisierte Algorithmus auszusehen hat. Dieser beinhaltet eine vorher definierte Maximaldosis, die nicht überschritten werden sollte, bei ausreichend gewählter Minimaldosis, um Auswirkungen auf die Nierenfunktion feststellen zu können. Zudem sollte die Dauer der Anwendung auf die akute Volumensubstitution begrenzt sein und es muss genaue Vorgaben geben, unter welchen Bedingungen die Volumentherapie mit HES zu beenden ist. Dabei spielt im äußersten Maß die Definition der Zielparameter eine Rolle. Bisher verwendete Zielparameter wie ZVD oder MAP zeigten sich in Studie zur Messung des Erfolges der Volumentherapie bei Hypovolämie als unzureichend. Neuere Erkenntnisse präferieren als Zielparameter für die Wirksamkeit der Infusionstherapie die Mikrozirkulation.²⁵ Zudem ist bei der Durchführung der Studien auf eine ausreichend große Anzahl an Patienten mit einer ausreichend hohen Ereignisrate zu achten, um eine akzeptable Power zu erreichen.

Des Weiteren muss klar definiert werden, wie genau eine Beeinflussung der Nierenfunktion festgestellt wird. Hier stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Falls der Einsatz einer Nierenersatztherapie gewählt wird, muss klar sein, wann die Indikation dafür besteht. Eine weitere Möglichkeit wäre, als Funktionsparameter, die GFR, Serum-Kreatinin-Konzentration und die Kreatinin-Clearance zu wählen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass diese Größen vom Alter, Geschlecht, Ernährung Muskelmasse und der Medikamenteneinnahme abhängig ist.⁷⁰ Besser geeignet erscheint in diesen Hinblick der Einsatz einer Nierenersatztherapie, der RIFLE- oder der AKIN- Kriterien zur Detektion einer Beeinflussung der Nierenfunktion. Unabhängig von der Wahl des Funktionsparameters ist jedoch auf einem ausreichend langen

Beobachtungszeitraum von mindesten 5 Tagen mit einem angemessenen Follow-Up von bis zu 90 Tagen zu achten, um auch langfristige Schäden von HES erfassen zu können.

Zudem sollte es sich um eine randomisierte, klinische Studie halten, bei der die HES-Gruppe einer validen Kontrollgruppe gegenübergestellt wird, um das Risiko eines Confounding zu minimieren. In der Kontrollgruppe sollte eine Infusion verabreicht werden, die ein anderes Risikoprofil aufweist wie HES. Daher sollte auf die Gabe von Kolloiden in der Kontrollgruppe verzichtet werden.

Die Durchführung einer adäquaten Studie, um die Evidenz für die Sicherheit von HES zu erbringen, ist komplex und zeitaufwendig. Große Studien stellen sich dem Problem konfrontiert, bei einer hohen Anzahl an Patienten, noch eine ausreichend valide Datensammlung zu gewährleisten, während hingegen kleine Studien, die Studienprotokolle gut einhalten können, jedoch an einer unzureichenden Power scheitern. Die größte Herausforderung wird jedoch sein, die detektierten Nebenwirkungen dem Charakteristikum der HES- Infusion eindeutig zuzuordnen. Hierfür muss auch erforscht werden, ob das molekulare Gewicht, der Substitutionsgrad, die osmotische Kraft, die Molekülgröße, die Trägerlösung, die Quelle der Stärke oder die Kombination mehrerer dieser Bedingungen als Ursache für die aufgetretene Nebenwirkungen verantwortlich sind, um eine Verbesserung in der HES Lösung voranzutreiben.

4.4.2 Ausblick

Die aktuelle Studienlage bietet verschiedenste Blickwinkel auf unterschiedliche Anwendungsgebiete und Patientenkollektive bei der Anwendung von HES. Aber auch mit der Fülle an Studien kann die Frage über die Sicherheit bei der Anwendung von HES nicht geklärt werden. Einige Studien befürworten, andere Studien verurteilen den Gebrauch von HES.

Ein gemeinsamer Nenner sind die Limitationen der Studien, die eine allgemein gültige Aussage über HES verhindern. Daher sollte von einem pauschalen Verbot von HES im operativen Setting abgesehen werden. Vielmehr muss eine sehr differenzierte Betrachtung von HES in Bezug auf das Einsatzgebiet und das Patientenkollektiv durchgeführt werden. Eine weitere Gemeinsamkeit der Studienlage ist die Einigkeit über die neue Generation von HES, die weniger Nebenwirkungen mit sich bringt. Der Einsatz im operativen Bereich, bei einem akuten hohen Volumenbedarf, ist im Hinblick auf das Nutzen/Risikoverhältnis unter Beachtung der vorhandenen Gegenanzeigen gerechtfertigt. Bei ausgewählten Patientenkollektiven, die in Bezug auf die Kontraindikationen und Nebenwirkungen von HES eine Risikopopulation darstellen, ist die Verwendung von Albumin vorzuziehen.

4.5 Schlussfolgerung

Wie sollte eine ideale Infusionslösung aussehen?

- Sicher, mit wenig Nebenwirkungen und sogar mit einem Schutz für die verletzten Zellen.
- Effizient, am besten noch mit der Fähigkeit Sauerstoff und Nährstoffe zu den Zellen zu transportieren.
- Einfach in der Anwendung, im Transport und in der Lagerung.
- Preisgünstig, bei steigenden Gesundheitskosten.

Eine vor diesem Hintergrund ideale Infusionslösung gibt es bis dato noch nicht. Je mehr über die Infusionslösungen durch den technischen Fortschritt, durch die Forschung und die Studien entdeckt wird, desto unsicherer und schädlicher erscheinen die bekannten Infusionslösungen. Lösungen, die über Jahrzehnte als sicher angesehen wurden und in großen Massen verabreicht wurden, scheinen den Patienten mehr zu schaden als zu nutzen. Aber im Rahmen dieser Erkenntnisse, eröffnen sich auch neue Perspektiven. Es wird in den medizinischen Kreisen immer klarer, dass es sich bei Kristalloiden und Kolloiden nicht „einfach“ um ein bisschen

Wasser mit Salzen handelt, welches aus Gewohnheit dem Patienten in jeder Situation, in geraumen Mengen verabreicht werden kann. Es handelt sich um Medikamente deren Indikation und Kontraindikation, Nebenwirkungen und Dosierung akribisch beachtet werden müssen und bei deren Anwendung auch die Vorerkrankungen des Patienten, die Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und die akute Erkrankung/geplante Intervention mit einbezogen werden muss. Dies gilt sowohl für die „physiologischen“ Kochsalzlösungen wie auch für die Hydroxyethylstärke.

Das Ziel dieser Arbeit war es mit Hilfe einer explorativen Datenanalyse zwei Zeiträume zu vergleichen, um Unterschiede nach der perioperativen Anwendung von HES aufzeigen zu können. Es zeigten sich im Gesamtkollektiv und in der Subgruppenanalyse keine Hinweise auf einen möglichen Nachteil in Bezug auf den primären Endpunkt des Nierenversagens. Teilweise zeigte sich jedoch die Patientenzahl oder das Auftreten des Endpunktes zu gering, um daraus eine abschließende Schlussfolgerung ableiten zu können und eine Aussage über die Vor- und Nachteile von 6% HES 130/0.4 treffen zu können.

Um die Sicherheit von HES im OP zu beurteilen, müssen weitere methodische randomisierte kontrollierte Studien mit einer ausreichenden Fallzahl, Beobachtungszeitraum, Funktionstest und einer entsprechenden Kontrollgruppe durchgeführt werden. Erst dann wird eine Handlungsanweisung auch dem höchsten Anspruch der Evidenz-basierten Medizin gerecht.

5 Abstract

Background: In the last years some large trials were conducted in critically ill patients with severe sepsis which demonstrated a higher risk for acute kidney failure and death after the use of HES. These assumptions were confirmed by some meta-analyses. Subsequently, based on these results, in October 2013 the PRAC recommended suspending marketing authorizations for infusion solutions containing HES. After Re-evaluation the PRAC changed the recommendation and the use of HES is currently allowed except for critically ill patient as well as those suffering from sepsis or burns. But the uncertainty remains especially for the administration for surgical patients due to the lack of large trials in the perioperative setting.

Aim: This study compares two time periods, one with the use of 6% HES 130/0.4 and one without the use the 6% HES 130/0.4 during surgeries at the Clinic of Anaesthesiology, Ludwig-Maximilians-University. The aim was to investigate differences caused by the different administration of the infusions and to assess side effects especially acute kidney failures und the risk of death.

Methods: This controlled observational study was performed in a single-Centre university Hospital and compared two time periods including 12.089 patients. In the first period (1. August - 31. October 2012) the use of HES for fluid resuscitation during surgeries was allowed. In the second period (1. August - 31. October 2013) there was no administration of HES. For the assessment two groups were generated, one group with overall patients and one subgroup just for the assessment of the RIFLE-criteria. The primary outcome was the incidence of postoperative acute kidney failure within 90 days after surgery due to requiring RRT. Secondary outcomes were in-hospital mortality, blood loss, blood transfusions, fluid requirements, hemodynamic stability and the need for postoperative intensive care unit treatment.

Results: The administration of HES 130/0.4 for fluid resuscitation was not associated with an increased frequency of postoperative acute kidney failure. The in-hospital mortality and the hemodynamic stability did not differ significantly between the groups. There was a significantly higher blood loss in the HES-group, however the need for blood transfusions, the fluid requirements and the need for intensive care unit treatment were significantly higher in the Non-HES group.

Conclusions: Except of the higher intraoperative blood loss, there were no associations between intraoperative HES therapy and postoperative complications. There was no higher incidence of postoperative acute kidney failure and no higher risk of death after intraoperative administration of HES. Due to the limitations of the study, the results of this investigation are not valid for general recommendation for the use of HES 130/0.4 in the perioperative setting. For the evidence of the safety of HES 130/0.4, there must be conduct large, randomized trials with appropriate patients, a suitable control-group/control-fluid, a high power, a proper observation period and proper Follow-Up time in the future.

6 References

1. Casey JD, Brown RM, Semler MW. Resuscitation fluids. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24:512–18.
2. Sharma R SS. Physiology, Blood Volume. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
3. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology*. 2008;109:723–40.
4. Rehm M, Hulde N, Kammerer T, Meidert AS, Hofmann-Kiefer K. Stand der Wissenschaft in der Flüssigkeits- und Volumentherapie : Ein anwenderfreundliches Stufenkonzept. *Anaesthesist*. 2017;66:153–67.
5. Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Helfen T, Schuelke A, Jacob B, et al. The intravascular volume effect of Ringer's lactate is below 20%: a prospective study in humans. *Crit Care*. 2012;16:86.
6. Kaplan LJ, Kellum JA. Fluids, pH, ions and electrolytes. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16:323–31.
7. Orbegozo Cortés D, Rayo Bonor A, Vincent JL. Isotonic crystalloid solutions: a structured review of the literature. *Br J Anaesth*. 2014;112:968–81.
8. Rossaint R, Werner C, Zwißler B. Die Anästhesiologie: Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012.
9. Langer T, Ferrari M, Zazzeron L, Gattinoni L, Caironi P. Effects of intravenous solutions on acid-base equilibrium: from crystalloids to colloids and blood components. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014;46:350–60.
10. Westphal M, James MFM, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, van Aken H. Hydroxyethyl starches: different products--different effects. *Anesthesiology*. 2009;111:187–202.
11. Saudan S. Is the use of colloids for fluid replacement harmless in children? *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2010;23:363–67.
12. Mitra S, Khandelwal P. Are all colloids same? How to select the right colloid? *Indian J Anaesth*. 2009;53:592–607.
13. Kozek-Langenecker SA. Effects of Hydroxyethyl Starch Solutions on Hemostasis. *Anesthesiology*. 2005;103:654–60.
14. Datta R, Nair R, Pandey A, Kumar N, Sahoo T. Hydroxyethyl starch: Controversies revisited. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2014;30:472–80.

15. Hahn RG. Adverse effects of crystalloid and colloid fluids. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2017;49:303–08.
16. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367:124–34.
17. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012;367:1901–11.
18. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358:125–39.
19. European Medicine Agency. PRAC recommends suspending marketing authorisations for infusion solutions containing hydroxyethyl-starch:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/prac-recommends-suspending-marketing-authorisations-infusion-solutions-containing-hydroxyethyl_en.pdf;2013.
20. Medizinprodukte BfAu. BfArM - Risikobewertungsverfahren - Hydroxyethylstärke (HES): Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses:
https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/hes.html. 2013.
21. (FDA) USFaDA. FDA Safety Communication: Boxed Warning on increased mortality and severe renal injury, and additional warning on risk of bleeding, for use of hydroxyethyl starch solutions in some settings. mortality and severe renal injury, and additional warning on risk of bleeding, for use of hydroxyethyl starch solutions in some settings: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112095648/http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm358271.htm>. 2013.
22. European Medicine Agency. Hydroxyethylstärke(HES)-Lösungen dürfen bei Patienten mit Sepsis, mit Verbrennungen und bei intensivpflichtigen Patienten nicht mehr angewendet werden: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/hydroxyethyl-starch-solutions-hes-no-longer-be-used-patients-sepsis-burn-injuries-critically-ill_de-0.pdf. 2013.
23. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med.* 2009;35:1692–702.
24. Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH. Kurze Geschichte langer Nadeln: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-502007/kurze-geschichte-langer-nadeln/>. 2007.
25. Kampmeier T, Rehberg S, Ertmer C. Evolution of fluid therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2014;28:207–16.
26. Striebel HW. Nebenerkrankungen, fachspezifische Anästhesie, Aufwachraum, lebensrettende Sofortmaßnahmen. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2019.

27. Luecke T. Perioperative Flüssigkeitstherapie: Grundlagen – Kontroversen – Konzepte. *Anästh Intensivmed.* 2005;46:298–312.
28. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020k_S3_Intravasale_Volumentherapie_Erwachsenen_2014-09-abgelaufen.pdf. 2014.
29. Alam HB. An update on fluid resuscitation. *Scand J Surg.* 2006;95:136–45.
30. Santry HP, Alam HB. Fluid resuscitation: past, present, and the future. *Shock.* 2010;33:229–41.
31. Pope A, French G, Longnecker DE, editors. Fluid Resuscitation: State of the Science for Treating Combat Casualties and Civilian Injuries. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999.
32. Champion HR. Combat fluid resuscitation: introduction and overview of conferences. *J Trauma.* 2003;54:7-12.
33. Schortgen F, Lacherade J-C, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *The Lancet.* 2001;357:911–16.
34. Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care.* 2012;16:R94.
35. Martin C, Jacob M, Vicaut E, Guidet B, van Aken H, Kurz A. Effect of waxy maize-derived hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function in surgical patients. *Anesthesiology.* 2013;118:387–94.
36. Gillies MA, Habicher M, Jhanji S, Sander M, Mythen M, Hamilton M, et al. Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2014;112:25–34.
37. van der Linden P, James M, Mythen M, Weiskopf RB. Safety of modern starches used during surgery. *Anesth Analg.* 2013;116:35–48.
38. Tiryakioğlu O, Yildiz G, Vural H, Goncu T, Ozyazicioglu A, Yavuz S. Hydroxyethyl starch versus Ringer solution in cardiopulmonary bypass prime solutions (a randomized controlled trial). *J Cardiothorac Surg.* 2008;3:45.
39. Lee JS, Ahn SW, Song JW, Shim JK, Yoo K-J, Kwak YL. Effect of hydroxyethyl starch 130/0.4 on blood loss and coagulation in patients with recent exposure to dual antiplatelet therapy undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Circ J.* 2011;75:2397–402.
40. Alavi SM, Ahmadi BB, Baharestani B, Babaei T. Comparison of the effects of gelatin, Ringer's solution and a modern hydroxyl ethyl starch solution after coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovasc J Afr.* 2012;23:428–31.

41. Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, Jones A, Fotopoulou C, Sehouli J, et al. Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *Br J Anaesth*. 2013;110:231–40.
42. Gondos T, Marjanek Z, Ulakcsai Z, Szabó Z, Bogár L, Károlyi M, et al. Short-term effectiveness of different volume replacement therapies in postoperative hypovolaemic patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27:794–800.
43. Mukhtar A, Aboulfetouh F, Obayah G, Salah M, Emam M, Khater Y, et al. The safety of modern hydroxyethyl starch in living donor liver transplantation: a comparison with human albumin. *Anesth Analg*. 2009;109:924–30.
44. Hanart C, Khalife M, Villé A de, Otte F, Hert S de, van der Linden P. Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: albumin versus hydroxyethyl starch 130/0.4. *Crit Care Med*. 2009;37:696–701.
45. Ooi JSM, Ramzisham ARM, Zamrin MD. Is 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 safe in coronary artery bypass graft surgery? *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2009;17:368–72.
46. Mahmood A, Gosling P, Vohra RK. Randomized clinical trial comparing the effects on renal function of hydroxyethyl starch or gelatine during aortic aneurysm surgery. *Br J Surg*. 2007;94:427–33.
47. Godet G, Lehot J-J, Janvier G, Steib A, Castro V de, Coriat P. Safety of HES 130/0.4 (Voluven(R)) in patients with preoperative renal dysfunction undergoing abdominal aortic surgery: a prospective, randomized, controlled, parallel-group multicentre trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25:986–94.
48. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med*. 2008;36:198-203.
49. Wan L., Bellomo R., Di Giantomasso D., Ronco C. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2003;9:496–502.
50. Zarbock A, Koyner JL, Hoste EAJ, Kellum JA. Update on Perioperative Acute Kidney Injury. *Anesth Analg*. 2018;127:1236–45.
51. Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiwicz SM, Schermer CR, Shaw AD. Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg*. 2015;102:24–36.
52. Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, Billot L, Lo S, Finfer S. Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4) in acutely ill patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012;114:159–69.
53. Reilly C. Retraction. Notice of formal retraction of articles by Dr. Joachim Boldt. *Br J Anaesth*. 2011;107:116–17.
54. Gandhi SD, Weiskopf RB, Jungheinrich C, Koorn R, Miller D, Shangraw RE, et al. Volume replacement therapy during major orthopedic surgery using Voluven (hydroxyethyl starch 130/0.4) or hetastarch. *Anesthesiology*. 2007;106:1120–27.

55. Franz A, Bräunlich P, Gamsjäger T, Felfernig M, Gustorff B, Kozek-Langenecker SA. The Effects of Hydroxyethyl Starches of Varying Molecular Weights on Platelet Function. *Anesthesia & Analgesia*. 2001;92:1402–07.
56. Hamaji A, Hajjar L, Caiero M, Almeida J, Nakamura RE, Osawa EA, et al. Volume replacement therapy during hip arthroplasty using hydroxyethyl starch (130/0.4) compared to lactated Ringer decreases allogeneic blood transfusion and postoperative infection. *Braz J Anesthesiol*. 2013;63:27–35.
57. Kancir ASP, Johansen JK, Ekeloef NP, Pedersen EB. The effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function, arterial blood pressure, and vasoactive hormones during radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2015;120:608–18.
58. 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;95:4498.
59. van der Linden PJ, Hert SG de, Deraedt D, Cromheecke S, Decker K de, Paep R de, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus modified fluid gelatin for volume expansion in cardiac surgery patients: the effects on perioperative bleeding and transfusion needs. *Anesth Analg*. 2005;101:629–634.
60. Chappell D, Bruegger D, Potzel J, Jacob M, Brettner F, Vogeser M, et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit Care*. 2014;18:538.
61. Hung M-H, Zou C, Lin F-S, Lin C-J, Chan K-C, Chen Y. New 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss during major abdominal surgery - a randomized, controlled trial. *J Formos Med Assoc*. 2014;113:429–35.
62. 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;39:811–22.
63. Mutter TC, Ruth CA, Dart AB. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013:CD007594.
64. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309:678–88.
65. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013:CD000567.
66. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med*. 2004;351:159–69.
67. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA*. 2013;310:1809–17.

68. James MFM, 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;107:693–702.
69. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. S3-Leitlinie: intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. *Intensivmed.up2date*. 2015;11:10.
70. Haase M, Story DA, Haase-Fielitz A. Renal injury in the elderly: diagnosis, biomarkers and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2011;25:401–12.

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1- Volumeneffekte von verschiedenen Volumenersatzpräparaten ⁴	2
Tabelle 2- Verschiedene Hydrxyethylstärke-Präparate ¹⁰	9
Tabelle 3- Chemische Eigenschaften der 3. Generation HES ¹⁰	11
Tabelle 4- Erläuterung RIFLE Kriterien ⁸	21
Tabelle 5- Erläuterung AKIN Kriterien ²³	21
Tabelle 6- Demographie Gesamtkollektiv (Median (Minimum-Maximum); Prozent).....	25
Tabelle 7- Hospitalisation Gesamtkollektiv (Median (Minimum-Maximum); Prozent)	26
Tabelle 8- Intraoperatives Monitoring Gesamtkollektiv (Median (Minimum-Maximum))	27
Tabelle 9- Blutverlust Gesamtkollektiv (Median (Minimum-Maximum)).....	28
Tabelle 10- Risikogruppen Gesamtkollektiv (Median (Minimum-Maximum); Prozent).....	29
Tabelle 11- Letalität Gesamtkollektiv in Prozent	29
Tabelle 12- Volumenersatz Gesamtkollektiv (Median (Minimum-Maximum))	30
Tabelle 13- Urinproduktion Gesamtkollektiv (Median (Minimum-Maximum)).....	31
Tabelle 14- Nierenersatztherapie Gesamtkollektiv (Median (Minimum-Maximum); Prozent)	32
Tabelle 15- Volumenersatz Subgruppe Nierenersatztherapie (Median (Minimum-Maximum))	33
Tabelle 16- Letalität Subgruppe Nierenersatztherapie in Prozent.....	33
Tabelle 17- Kreatinin-Werte Subgruppe Nierenersatztherapie (Median (Minimum- Maximum)).....	34
Tabelle 18- RIFLE Kriterium Subgruppe Nierenersatztherapie in Prozent	34
Tabelle 19- Demographie Subgruppe RIFLE (Median (Minimum-Maximum); Prozent)	35
Tabelle 20- Hospitalisation Subgruppe RIFLE (Median (Minimum-Maximum); Prozent)	35
Tabelle 21- Intraoperatives Monitoring Subgruppe RIFLE (Median (Minimum-Maximum))	36

Tabelle 22- Blutverlust Subgruppe RIFLE (Median (Minimum-Maximum)).....	36
Tabelle 23- Risikogruppen Subgruppe RIFLE (Median (Minimum-Maximum); Prozent).....	37
Tabelle 24- Letalität Subgruppe RIFLE in Prozent	37
Tabelle 25- Volumenersatz Subgruppe RIFLE (Median (Minimum-Maximum))	38
Tabelle 26- Kreatinin-Werte Subgruppe RIFLE (Median (Minimum-Maximum))	38
Tabelle 27- RIFLE Kriterium Subgruppe RIFLE in Prozent	39

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1- Verweildauer im Klinikum Gesamtkollektiv in Tage.....	40
Abbildung 2- Verlegungsart postoperativ Gesamtkollektiv (Anzahl n)	41
Abbildung 3- SN-Zeit und AWR-Zeit Gesamtkollektiv in Minuten (Median \pm IQR, Minimum-Maximum).....	42
Abbildung 4- Vitalparameter Gesamtkollektiv Avg MAP in mmHg, Avg HF in Schläge/Minute, Avg ZVD in mmHg (Median \pm IQR, Minimum-Maximum)	43
Abbildung 5- Summe Norephinephrin Gesamtkollektiv in mg (Median \pm IQR, Minimum-Maximum).....	44
Abbildung 6- Blutverlust Gesamtkollektiv in ml (Median \pm IQR, Minimum-Maximum).....	45
Abbildung 7- Letalität Gesamtkollektiv (Anzahl n)	46
Abbildung 8- Summe Kristalloide Gesamtkollektiv in ml (Median \pm IQR, Minimum-Maximum).....	47
Abbildung 9- Summe HES Gesamtkollektiv in ml (Median \pm IQR, Minimum-Maximum)...	48
Abbildung 10- Summe Humanalbumin Gesamtkollektiv in ml (Median \pm IQR, Minimum-Maximum).....	49
Abbildung 11- Summe Blutprodukte Gesamtkollektiv in ml (Median \pm IQR, Minimum-Maximum).....	50
Abbildung 12- Urinproduktion Gesamtkollektiv in ml (Median \pm IQR, Minimum-Maximum)	51
Abbildung 13-Nierenersatztherapie Gesamtkollektiv (Anzahl n).....	52
Abbildung 14- Absolute Kreatinin-Werte RIFLE Gruppe in mg/dl (Median \pm IQR, Minimum-Maximum).....	53

7.3 Abkürzungsverzeichnis

HES 130/0.4	Hydroxyethylstärke mit einem Molekulargewicht von 130.000 Dalton bei einer Substitution von 0,4 (40%)
HA	Humanalbumin-Lösung
FFP	Fresh Frozen Plasma
EK	Erythrozytenkonzentrate
TK	Thrombozytenkonzentrate
NaCl	Natrium-Chlorid
m	Meter
cm	Zentimeter
mg	Milligramm
kg	Kilogramm
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
l	Liter
dl	Deziliter
ml	Milliliter
h	Stunde
min	Minute
m	Männlich
w	Weiblich
vs.	Versus
BMI	Body Maß Index
kDa	Kilodalton
D	Dalton

SN-Zeit	Schnitt-Naht Zeit
AWR-Zeit	Zeit im Aufwachraum
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
MAP	Mittlerer arterieller Druck
HF	Herzfrequenz
ZVD	Zentraler Venendruck
\sum Norepi	Summe Norepinephrin
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
AVG MAP	Durchschnittlicher mittlerer arterieller Druck
AVG HF	Durchschnittliche Herzfrequenz
AVG ZVD	Durchschnittlicher Zentraler Venendruck
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
HBsAG	Hepatitis-B-Virus Oberflächenantigen
Anti-HIV1/2	Antikörper gegen HIV1 und HIV2
Anti-HCV	Antikörper gegen Hepatitis-C-Virus
HMGB1	High-mobility-group-protein B1
DAMP	Damage-associated molecular pattern
IgE	Immunglobulin E
IL6/IL8	Interleukin 6/Interleukin 8
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate

RIFLE-Kriterien	(R: renal risk, I: injury, F: failure, L: Loss and E: End-stage renal disease)
AKI	Acute Kidney Injury (akutes Nierenversagen)
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AKI	Acute Kidney Injury
SA-AKI	surgery-associated acute kidney injury
AKIN-Kriterien	Acute Kidney Injury Network-Kriterien
RRT	Renal Replacement Therapy
RES	Retikulo-endothelialen System
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
GPIIb/IIIa Rezeptor	Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor
PRAC	Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz
FDA	Food and Drug Administration
EMA	Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
ICU	intensive-care-unit (Intensivmedizin, Intensivstation)
USA	vereinigte Staaten von Amerika
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
IBM	International Business Machines Corporation
IQR	Interquartilsabstand
NATO	North Atlantic Treaty Organization

8 Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person, deshalb möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mir die Erstellung meiner Dissertation ermöglicht haben.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Markus Rehm, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit, der freundlichen Hilfe und der mannigfachen Ideengebung, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnete. Ich habe unsere Dialoge stets als Ermutigung und Motivation empfunden. Die zahlreichen Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene werden mir in Erinnerung bleiben.

Ferner danke ich Frau Dr. med. Judith-Irina Pagel für die hervorragende Betreuung und ihre ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Klaus Hofmann-Kiefer für die vielen wertvollen statistischen und allgemeinen Hinweisen bedanken.

Mein ganz besonderer Dank aber gilt meiner Familie, meinen Eltern Petra und Siegfried und meinen beiden Brüdern Moritz und Lukas. Eure Hilfe bedeutet mir mehr, als sich irgendetwas überhaupt vorstellen kann. Dies war schon immer so und beschränkt sich nicht nur auf das Studium und die Dissertation. Dafür bin ich Euch auf ewig dankbar und widme Euch diese Arbeit.