Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. med. Bettina Jungwirth

Auswirkungen verschiedener Volumenregime auf die Blutgerinnung und Blutproduktsubstitution bei herzchirurgischen Patienten

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Ulm

vorgelegt von

Victoria Lisa Wieder

aus Düsseldorf

2022

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth
Erster Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Datzmann
Zweiter Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Kapapa
Tag der Promotion: 28.04.2023

Widmung

Meinen Eltern

Teile der Arbeit wurden in folgender Publikation veröffentlicht:

Datzmann T, Völtl T, Ortner N, **Wieder V**, Liebold A, Reinelt H, Hoenicka M: Effects of colloid-based (hydroxyethylstarch 6% 130/0.42, gelafundin 4%) and crystalloid-based volume regimes in cardiac surgery: a retrospective analysis. Journal of Thoracic Disease 14: S. 3782–3800 (2022) [17]

Reused with permission from AME Publishing Company

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III

1 Einleitung 1

1.1 Flüssigkeitstherapie in der Herzchirurgie 1

1.2 Bypass-Operation 2

1.3 Volumenregime 4

1.3.1 Kristalloide 6

1.3.2 Kolloide 7

1.4 Blutgerinnung 12

1.5 Blutproduktsubstitution 17

1.5.1 Erythrozytenkonzentrate 19

1.5.2 Thrombozytenkonzentrate 20

1.5.3 Gefrorenes Frischplasma 20

1.5.4 Fibrinogen 21

1.5.5 Prothrombinkonzentrat 22

1.6 Wirkung von Hydroxyethylstärke 23

1.7 Verwendungseinschränkung von Hydroxyethylstärke 24

1.8 Ziel der Arbeit 26

2 Material und Methoden 28

2.1 Studienaufbau 28

2.2 Volumenlösungen 29

2.2.1 Hydroxyethylstärkelösung 29

2.2.2 Gelatinelösung 30

2.2.3 Kristalloidlösung 30

2.3 Datenmaterial und Datenerhebung 30

2.4 Untersuchte Parameter 31

2.4.1 Patientendaten 31

2.4.2 Präoperative Dokumentation 31

2.4.3 Operation 33

2.4.4 Volumentherapie 33

2.4.5 Blutverlusts 35

2.4.6 Blutproduktsubstitution 35

2.4.7 Blutdruck 35

2.4.8 Intensivstations- und Krankenhausaufenthalt 36

2.4.9 Postoperative apparative Behandlungen 36

2.4.10 Labor ... 37
2.5 Biometrische Daten und Statistik ... 38
3 Ergebnisse ... 40
3.1 Demographische Daten ... 40
3.2 Ergebnisse der Zielgrößen ... 45
3.2.1 Ergebnisse der Flüssigkeitstherapie ... 45
3.2.2 Ergebnisse des Blutverlusts ... 46
3.2.3 Ergebnisse der Blutgerinnung ... 51
3.2.4 Ergebnisse der Blutproduktsubstitution ... 57
3.2.5 Ergebnisse der Subgruppenanalyse ... 65
4 Diskussion ... 89
4.1 Allgemein ... 89
4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse ... 90
4.2.1 Flüssigkeitstherapie ... 91
4.2.2 Blutverlust ... 92
4.2.3 Blutgerinnung ... 96
4.2.4 Blutproduktsubstitution ... 101
4.2.5 Subgruppenanalyse ... 106
4.3 Schlussfolgerung ... 107
5 Zusammenfassung ... 109
6 Literaturverzeichnis ... 111
7 Anhang ... 123
8 Danksagung ... 124
9 Lebenslauf ... 125

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome
AKI	Akute Niereninsuffizienz (acute kidney injury)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT	Antithrombin
BfArM	Bundesanstalt für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGA	Blutgasanalyse
Ca^{2+}	Kalzium
CABG	Koronararterien-Bypass (coronary artery bypass graft)
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Kreatininkinase
CK-MB	Kreatininkinase muscle-brain-type
Cl^-	Chlorid
CMDh	Koordinierungsgruppe für Verfahren der Gegenseitigen Anerkennung und Dezentrale Verfahren im Bereich Humanarzneimittel („co-ordination group for mutual recognition and decentralised procedures – human“ [26])
CO_2	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COX	Cyclooxygenase
CPAP	Continuous positive airway pressure
CPB	Kardiopulmonaler Bypass
CVVHD	Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse
EACTA	European Association of Cardiothoracic Anesthesiology
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	„European Medicines Agency“ [24]

EPI	Epinephrin
EURO-II-Score	„European System for Cardiac Operative Risk Evaluation" [76]
FFP	Gefrorenes Frischplasma (fresh frozen plasma)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GP	Glykoproteine
γ-GT	Gamma-Glutamyltransferase
Hb	Hämoglobin
HCO_3	Bikarbonat
HES	Hydroxyethylstärke
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HZV	Herzzeitvolumen
iABP	Intraaortale Ballonpumpe
IDDM	Insulinabhängiger Diabetes mellitus (insulin dependent diabetes mellitus)
iHD-SLEDD	Intermittierende Hämodialyse (slow extended daily dialysis)
INR	International Normalized Ratio
K^+	Kalium
KHK	Koronare Herzkrankheit
LV	Linker Ventrikel
Mg^{2+}	Magnesium
MI	Myokardinfarkt
Na^+	Natrium
NYHA	New York Heart Association
O_2	Sauerstoff
PPSB	Prothrombinkonzentrat
PRAC	Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz („EMA's pharmacovigilance risk assessment committee" [26])
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
ROTEM	Rotations-Thromboelastometrie
SAPS-II-Score	„Simplified Acute Physiology Score"[36]
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TK	Thrombozytenkonzentrat

TRALI	Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (transfusion related acute lung injury)
TX	Thromboxan
VA-ECMO	Venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung
VV-ECMO	Venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung
vWF	Von-Willebrand-Faktor

1 Einleitung

1.1 Flüssigkeitstherapie in der Herzchirurgie

In der Herzchirurgie ist das peri- und postoperative Flüssigkeitsmanagement ein elementarer Bestandteil der Therapie. Kardiochirurgische Patienten unterscheiden sich von Patienten anderer chirurgischer Fachgebiete aufgrund der mit herzchirurgischen Operationen einhergehenden Invasivität und pathophysiologischen Reaktionen, welche Einfluss auf den Blutverlust und die Blutgerinnung nehmen. Außerdem spielen kardiale Vorerkrankungen und dadurch entstehende Herzdysfunktionen eine entscheidende Rolle, sodass sich entsprechende Empfehlungen für die optimale Flüssigkeitstherapie auf die Herzchirurgie spezialisieren sollten [9].

Die perioperative Flüssigkeitszufuhr muss grundsätzlich einerseits Verluste, die ausschließlich traumatisch auftreten (hauptsächlich Blutverluste) und andererseits Verluste, die ständig auftreten (perspiratio insensibilis, v.a. Urinproduktion und Schwitzen) ausgleichen [15]. Im postoperativen Verlauf spielt das Flüssigkeitsmanagement eine Schlüsselrolle bei der Gewährleistung einer adäquaten Gewebeperfusion, einer stabilen Hämodynamik und bei der Verringerung der mit der Hämodynamik verbundenen Morbiditäten [53]. Der durch Blutungen bedingte Flüssigkeitsverlust, welcher bei kardiochirurgischen Patienten aufgrund von peri- oder postoperativem Blutverlust regelhaft auftritt, führt zu einem primär intravaskulären Defizit und beinhaltet den Verlust aller Blutbestandteile [15]. Dadurch tritt bei diesen Patienten häufig ein erhöhter Bedarf an Blutprodukttransfusionen auf. Das intravaskuläre Flüssigkeitsdefizit kann eine schwere intravaskuläre Hypovolämie auslösen, die mit einem verminderten Herzzeitvolumen (HZV) einhergeht und zu Gewebehypoperfusion sowie Organdysfunktion führen kann [47]. Die intravenöse Flüssigkeitstherapie ist zur Wiederherstellung des HZV und zur Verbesserung der Gewebeoxygenierung unerlässlich [58]. Peri- oder postoperative Blutungen können deshalb schnell schwerwiegend und lebensbedrohlich werden [20, 77], daher sollte die Infusionstherapie Blut- und Flüssigkeitsverluste so rechtzeitig und ausreichend wie möglich ersetzten [47]. Dennoch sollte in der Kardiochirurgie zwischen elektiv und dringend oder notfallmäßig operierten Patienten unterschieden werden, da letztere eine deutlich höhere Morbidität und Letalität aufweisen [9].

Aufgrund der genannten Mechanismen benötigen herzchirurgische Patienten postoperativ oft innerhalb eines kurzen Zeitraums eine beträchtliche Menge an intravenöser Flüssigkeit [84]. Aktuell gibt es in der Kardiochirurgie keinen Konsens über die optimale Flüssigkeitstherapie [11]. Die Europäischen Richtlinien empfehlen, bei massiven traumatischen Blutungen zuerst die Wiederherstellung des Kreislaufvolumens und anschließend hämostatische Maßnahmen anzustreben [69]. Aufgrund der dadurch entstehenden hohen Relevanz der jeweiligen Flüssigkeitstherapie mit unterschiedlichen Effekten auf die Hämostaseologie ist die Auswahl eines möglichst effizienten Volumenersatzes ohne relevante negative Wirkungen auf die Blutgerinnung von großer Bedeutung. Insbesondere durch den regelhaft hohen Bedarf an Blutersatzprodukten in der Kardiochirurgie ist die Kenntnis über die Effekte der verschiedenen Volumenregime essentiell [48].

1.2 Bypass-Operation

Die koronare Herzkrankheit (KHK) verursacht Angina Pectoris, Herzinfarkte sowie ischämische Herzinsuffizienz und trägt damit wesentlich dazu bei, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen weltweit eine der häufigsten Todesursachen darstellen [18]. Die KHK ist gekennzeichnet durch die Entstehung von atherosklerotischen Plaques in der Gefäßwand der Koronargefäße, wodurch deren Lumen verengt wird, eine Stenose entsteht und eine Ischämie ausgelöst wird [18]. Ein Myokardinfarkt oder eine chronische Ischämie durch eine stark stenotische KHK können zu Herzversagen führen und tödlich enden. Neben der medikamentösen Therapie, die hauptsächlich aus einer Kontrolle der Angina Pectoris und Verhinderung der Progression der Plaqueablagerungen besteht, gibt es invasive Strategien wie beispielswiese die koronare Bypass-Operation [18]. Diese zielt darauf ab, die Blutversorgung der minderperfundierten Myokardabschnitte aufgrund einer schweren Koronararterienstenose oder eines Gefäßverschlusses durch Eröffnung des Thorax und operativer Überbrückung des stenosierten Gefäßabschnitts wiederherzustellen [18].

Die koronare Bypass-Operation wird meist unter Einsatz eines kardiopulmonalen Bypasses (CPB), einer Form der extrakorporalen Zirkulation, durchgeführt [75]. Der CPB kann zusammen mit dem Temperaturmanagement und der Kreislaufs- sowie

Atemunterstützung die Operationen am Herzen oder den großen Gefäßen erleichtern [86]. Für intrakardiale Operationen ist das Abklemmen der Aorta mit einer Aortenkreuzklemme (aortic cross clamp) erforderlich, was zu einer Ischämie des Herzens führt. Anschließend wird durch die Kardioplegie ein elektromechanischer Stillstand verursacht, welcher das Myokard, aufgrund einer Reduzierung des Sauerstoffverbrauchs der Myokardzellen, schützt [86].

Das intraoperative anästhesiologische Volumenmanagement herzchirurgischer Patienten ist differenziert, da postoperativ oft eine hämodynamische Unterstützung und eine erhebliche Menge an intravenöser Flüssigkeit innerhalb kurzer Zeit benötigt werden [84, 91]. Durch die Gabe von Volumenlösungen wie kristalloiden und kolloidalen Lösungen kommt es während des CPB zu einer Hämodilution [38]. Diese tritt vor allem dann auf, wenn das Blutvolumen des Patienten mit den Volumenersatzstoffen, welche im CPB-Kreislauf vorbereitet werden, kombiniert wird [32]. Eine Hämodilution kann bis zu einem gewissen Grad vorteilhaft sein, da sie die Blutviskosität senkt und die mikrozirkulatorische Durchblutung verbessern kann [11]. Dennoch kann sie zu einer Abnahme der Blutzellen sowie der prokoagulierenden und antikoagulierenden Faktoren führen, was sich auf die postoperative Hämostase auswirken kann [11, 32]. Darüber hinaus kann eine gleichzeitige Verbrauchskoagulopathie (getriggert durch z.B. Gewebetrauma, Schock, Gewebehypoxie und Hypothermie [42]) zu einer Abnahme der prokoagulierenden Bestandteile führen und mit einer Veränderung des fibrinolytischen Systems sowie der Koagulation einhergehen [32, 38]. Während der extrakorporalen Zirkulation werden zusätzlich Plättchendysfunktionen induziert, die fibrinolytische Aktivität gefördert [79] und die Hämostase aktiviert [45, 88]. Überschüssiges Heparin, durch die Operation entstandene Gewebeschäden und die Rezirkulation von Kardiotomie-Saugblut können zusätzlich die Hämostase beeinträchtigen und zu einem weiteren Blutverlust führen [45].

Bei größeren chirurgischen Eingriffen kann außerdem eine erhöhte vaskuläre Permeabilität aufgrund der Aktivierung entzündlicher Prozesse, mit Beeinträchtigung der Endothelzellfunktion, auftreten [37]. Die Akute-Phase-Reaktion wird durch die Freisetzung von Komplementen, Zytokinen, Endotoxinen und Stickstoffmonoxid

ausgelöst, was zu einer erhöhten Kapillarpermeabilität führt [86]. Insbesondere werden die in der Kardiochirurgie auftretenden chirurgischen Gewebetraumata, die Gewebshypoperfusion aufgrund einer unzureichenden Flüssigkeitstherapie und die Verwendung einer extrakorporalen Zirkulation (z.B. CPB) als entzündliche Stimuli erkannt, wodurch die vaskuläre Integrität weiter beeinträchtigt wird [37]. Nach einem CPB im Speziellen können Ischämie, Reperfusionsverletzungen, Endotoxämie und der Kontakt des Blutes mit künstlichen Oberflächen eine systemische Entzündungsreaktion verursachen [86]. Diese, durch kardiovaskuläre Operationen ausgelöste Entzündungsreaktion, erhöht den Sauerstoffverbrauch und geht mit einer Veränderungen des HZV, sowie der Sauerstoffzufuhr einher [84]. Die systemische Entzündungsreaktion nach dem CPB spielt eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der hämodynamischen Veränderungen nach Herzoperationen [9]. Dabei wird die perioperative hämodynamische Unterstützung zusätzlich durch die kardiale Grunderkrankung des Patienten, die Invasivität, die Komplexität des chirurgischen Eingriffs und die Notwendigkeit einer perioperativen Antikoagulation beeinflusst [84].

Die beschriebenen Prozesse der perioperativen Aktivierung des Gerinnungs-, Fibrinolyse- und Entzündungssystems können zu verschiedenen unerwünschten Ergebnissen wie beispielsweise Blutungsstörungen, Funktionsstörungen lebenswichtiger Organe, Atemstillstand und infektiösen Komplikationen führen [72]. Zusätzlich ist die Transfusionsrate in der Herzchirurgie trotz großer Fortschritte weiterhin hoch, sodass die Therapie mit Blutkomponenten ein wichtiger Bestandteil der koronaren Bypass-Operation bleibt [61]. Dadurch besteht in der Kardiochirurgie ein großer Bedarf an einer Flüssigkeitstherapie, die den Blutverlust, die Gerinnung und die Blutproduktsubstitution möglichst wenig, zusätzlich zu den durch die Operation verursachten Faktoren, negativ beeinflusst.

1.3 Volumenregime

Vor über 180 Jahren wurden die Präparate der intravenösen Flüssigkeitstherapie eingeführt und bis heute sind sie weit verbreitet [85]. Der Großteil der Volumenlösungen wurde eingeführt und zugelassen, bevor eine angemessene Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit in großen klinischen Studien der Phase III obligatorisch

wurde, sodass sie nicht der gleichen Prüfung unterzogen wurden wie andere Medikamente [7, 85]. Es gibt verschiedene Arten von intravenösen Flüssigkeiten, die sich in ihren biologischen und chemischen Eigenschaften unterscheiden. Dies führt zu unterschiedlichen Verteilungsformen und Auswirkungen auf die Homöostase, die Gefäßintegrität sowie die Größe und Dauer der intravaskulären Volumenausdehnung [37, 53]. Deshalb müssen Volumenlösungen als Medikamente betrachtet werden, die das kardiovaskuläre, renale, gastrointestinale und immunologische System beeinflussen und dürfen nicht indikationslos verabreicht werden [66].

Bei der Volumentherapie unterscheidet man primär zwischen kristalloiden und kolloidalen Lösungen. Die unterschiedlichen Flüssigkeitspräparate zeichnen sich durch die verschiedenen Elektrolytkomponenten und durch die Zugabe eines Kolloids, welches einen onkotischen Druck erzeugt, aus [3]. Dies führt zu einer unterschiedlichen Verteilung von Kolloiden und Kristalloiden in den verschiedenen Kompartimenten des menschlichen Körpers [15]. Das Kapillarendothel ist frei durchlässig für kleine Ionen wie Natrium (Na^+) und Chlorid (Cl^-), aber relativ undurchlässig für größere Moleküle wie endogene Kolloide (Albumin) und halbsynthetische Kolloide (bpsw. Gelatine und Stärke), die daher normalerweise theoretisch in dem intravaskulären Raum verbleiben [37]. Ein gelöster Stoff erzeugt einen osmotischen Druck, der sich proportional zur Anzahl der Moleküle oder Ionen des Stoffes und deren Ladungseigenschaften verhält [37]. Wasser wird entlang des osmotischen Gradienten in Richtung der größeren Konzentration der gelösten Stoffe „gezogen", um eine Isotonie in allen Kompartimenten aufrechtzuerhalten. Deshalb wird das Verteilungsvolumen der infundierten Flüssigkeiten von ihrem Gehalt an gelösten Stoffen bestimmt [37].

Die zwei vorgestellten Mechanismen der Flüssigkeitstherapie sind beide mit Vor- und Nachteilen assoziiert. Obwohl das Ziel darin besteht, intravenöse Flüssigkeiten zur Expansion des intravasalen Raumes zu verwenden, bewegt sich die Flüssigkeit auch in den extravasalen Raum [2]. Eine intravenöse Flüssigkeitstherapie kann außerdem das Risiko postoperativer Blutungen als Folge von Koagulopathien beeinflussen, sodass die Auswahl der Präparate neben klinischen Aspekten die Pathophysiologie und die damit verbundenen Wirkmechanismen der einzelnen Produkte einschließen sollte [85, 100].

1.3.1 Kristalloide

Kristalloide sind reine Elektrolytlösungen, die sich durch ihre unterschiedlichen Elektrolytkomponenten unterscheiden [3, 26]. Diese können frei über die Membran diffundieren, wodurch sich die Flüssigkeit schneller im extrazellulären Raum verteilt und lediglich 20% des infundierten Volumens im intravasalen Raum verbleiben [15, 65, 74]. Dadurch wirken sie als Volumenexpander im Gegensatz zu Kolloiden ineffektiver bezüglich der Aufrechterhaltung des Verbleibs im intravasalen Raum [74]. Ein großer Flüssigkeitsverlust erfordert somit eine großvolumige Kristalloidinfusion, die mit ernsthaften Komplikationen assoziiert ist [37, 53]. Aufgrund der signifikanten extrazellulären Ausdehnung ist eine Ausbildung von Gewebeödemen möglich, die kleine Gefäße und Kapillaren komprimieren und eine beeinträchtigte Endorganperfusion und Oxygenierung verursachen können [37]. Innerhalb der Kristalloide unterscheidet man zwischen unbalancierten und balancierten Lösungen.

Eine häufig verwendete unbalancierte Kristalloidlösung ist die sog. „0,9%-ige physiologische Kochsalzlösung“. Dabei handelt es sich um eine klar unphysiologische Flüssigkeit, die im Gegensatz zu Blut lediglich die Elektrolyte Na^+ und Cl^- enthält [85]. Daneben ist die Konzentration von Na^+ (154 mmol l^{-1}) und Cl^- (154 mmol l^{-1}) weit oberhalb der des menschlichen Plasmas [85] (Tabelle 1). Dies kann zu einer Verdünnung des Plasmas sowie zu einem Elektrolytungleichgewicht führen, weshalb die Infusion von Kochsalzlösung mit einem vermehrten Auftreten von hyperchlorämischen Azidosen, einer verminderten Nierenperfusion, einer akuten Niereninsuffizenz (acute kidney injury= AKI), einer veränderten Entzündungskaskade und einer Senkung des arteriellen Blutdrucks assoziiert ist [3, 12].

Zu den balancierten Lösungen oder Vollelektrolytlösungen gehören unter anderem Ringer-Lösung, Ringer-Laktat-Lösung (Hartmann-Lösung) und Jonosteril 1/1, die sich durch verschiedene Konzentrationen der einzelnen Elektrolyte unterschieden [85] (Tabelle 1). Einer der Hauptunterschiede zwischen der unbalancierten Kochsalzlösung und balancierten Kristalloiden ist das Vorhandensein zusätzlicher Kationen (Na^+, Kalium (K^+), Magnesium (Mg^{2+}), Kalzium (Ca^{2+})) und Anionen (beispielsweise Laktat, Acetat, Malat oder Glukonat)) [85]. Diese metabolisierbaren Anionen können Azidosen, die durch die Verdünnung von Bikarbonat bei der Nutzung bikarbonatfreier Lösungen entstehen, entgegenwirken [94]. Ein weiterer Unterschied

zwischen der Kochsalzlösung und den balancierten Kristalloidlösungen ist die Chloridkonzentration, welche bei Kochsalzlösung supraphysiologisch (154 mmol l^{-1}), bei Plasma-Lyte-148® physiologisch (98 mmol l^{-1}) und bei Hartmann-Lösung im Vergleich zu Plasma leicht hyperchlorämisch ist (108 mmol l^{-1}) [98].

Tabelle 1: Vergleich von verschiedenen exemplarischen handelsüblichen Kristalloidlösungen mit menschlichem Plasma. Na+= Natrium, K+= Kalium, Cl-= Chlorid. Eigene Darstellung in Anlehnung an [85, 98]

	Na^+ (mmol l^{-1})	**K^+** (mmol l^{-1})	**Cl^-** (mmol l^{-1})	**Theoretische Osmolalität** (mosmol l^{-1})	**Anion**
Plasma	136-145	3,5-5,0	98-106	291	
Kochsalzlösung	154	-	154	308	-
Ringer-Laktat®	130	4	109	277	Laktat
Jonosteril 1/1®	137	4	110	291	Acetat
Plasma-Lyte-148®	140	5	98	294	Acetat, Glukonat

Ungeachtet der Kontroverse bezüglich der Behandlung mit Kolloiden sind Kristalloide essentiell und auch als erste Wahl für die Flüssigkeitstherapie empfohlen [66].

1.3.2 Kolloide

Kolloide enthalten große, nicht-lösliche, kolloidale Moleküle wie Stärke, Gelatine oder Albumin, welche in einer Trägerlösung suspendiert werden [3, 26] (Tabelle 2). Um eine möglichst unproblematische Substitution zu gewährleisten, werden heutzutage nahezu isoosmotische Lösungen genutzt [94].

Tabelle 2: Vergleich von verschiedenen exemplarischen handelsüblichen Kolloidlösungen mit menschlichem Plasma. Na^+= Natrium, K^+= Kalium, Cl^-=Chlorid, HES= Hydroxyethylstärke. Eigene Darstellung in Anlehnung an [66]

	Kolloid	**Na^+** ($mmol\ l^{-1}$)	**K^+** ($mmol\ l^{-1}$)	**Cl^-** ($mmol\ l^{-1}$)	**Theoretische Osmolalität** ($mosmol\ l^{-1}$)	**Anion**
Plasma	Albumin	136-145	3,5-5,0	98-106	291	
Albumin	Albumin	154	-	154	308	-
Voluven®	HES	154	-	154	308	-
Tetraspan®	HES	140	4	118	297	Acetat, Malat
Gelafundin®	Gelatine	151	4	103	284	Acetat
Gelosufsin®	Gelatine	150	-	100	284	

Kolloidale Lösungen verbleiben mehrere Stunden intravasal, wodurch sie eine Erhöhung des onkotischen Drucks der Gefäße bewirken [3]. Das Vorhandensein einer intakten engen Verbindung zwischen Glykokalyx und Gefäßendothel sorgt im Gesundheitszustand für die Retention von Kolloiden [64]. Eine erhöhte vaskuläre Permeabilität, welche beispielsweise bei Sepsis oder durch eine Entzündungsreaktion im Rahmen von größeren Operationen auftreten kann, ermöglicht die Extravasation der Kolloide [37, 64]. Die Ansammlung kolloidaler Moleküle im extravaskulären Kompartiment führt zu einem Anstieg des interstitiellen onkotischen Drucks, der den transkapillären Fluss zum Interstitium weiter erhöht und die Entwicklung eines Gewebeödems begünstigt [37]. Nach der Zwei-Poren-Theorie des transvaskulären Austauschs kommt es außerdem durch große Poren der Kapillar- oder Venenmembran zu einem transkapillären Austritt der Makromoleküle [65]. Dies scheint vermehrt bei gestörter Endothelintegrität aufzutreten [65]. Zusätzlich zu der Größe und Anzahl der großen Poren kann der transkapilläre Austritt von der Ladung der Moleküle sowie deren Wechselwirkung mit der Glykokalyx und anderen Endothelstrukturen beeinflusst werden [65].

Innerhalb der kolloidalen Lösungen unterscheidet man zwischen natürlichen Kolloiden (beispielsweise Albumin) und künstlichen Kolloiden (beispielsweise Hydroxyethylstärke (HES) und Gelafundin®). Synthetische Kolloide wurden in den 1960er Jahren ohne große Phase-III Versuche eingeführt, obwohl zu diesem Zeitpunkt nur

wenige Veröffentlichungen über deren Vorteile gegenüber anderen Flüssigkeitssubstitutionen, existierten [34]. Dennoch blieben sie über einen langen Zeitraum Teil der perioperativen Flüssigkeitstherapie. Dabei beeinflusst die jeweilige Konzentration der Lösungen den initialen Volumeneffekt am stärksten, eine höhere Konzentration führt somit zu einen größeren Volumeneffekt [34]. Das mittlere Molekulargewicht beeinflusst das Verbleiben der Flüssigkeiten im menschlichen Gefäßsystem, dabei sorgt ein höheres Molekulargewicht für eine langsamere Eliminierung der Substanz und führt somit zu einer längeren Wirkdauer [34]. Trotz international unterschiedlicher Präferenzen wurde vor 2013 innerhalb der Gruppe der Kolloide HES am Häufigsten verwendet [39]. Besonders im Rahmen der Kardiochirurgie wurden Kolloide regelhaft eingesetzt, auch um die linksventrikuläre Vorlast konstant aufrechtzuerhalten [79].

1.3.2.1 Hydroxyethylstärke

Hydroxyethylstärke (HES) ist ein hochverzweigtes Stärkepolymer, für das Amylopectin als Rohmaterial dient und welches entweder aus Mais- oder Kartoffelstärke gewonnen wird [34]. Zur Nutzung als medizinisches Produkt muss das native Stärkepolymer zunächst in kleinere Fragmente degradiert werden, was entweder durch Säure- oder enzymatische Hydrolyse geschieht [94]. Natürliche, unmodifizierte Stärke kann nicht als ein kolloidaler osmotischer Wirkstoff in einer Volumenersatzlösung eingesetzt werden, da dies unter anderem zu einem schnellen Abbau durch endogene α-Amylasen führen würde [94]. Um ihre Eigenschaften in-vivo zu verbessern, wird die Stärke an dem zweiten, dritten und sechsten Kohlenstoff jeder Glukoseuntereinheit hydroxyethyliert [94]. Dies geschieht durch die Nutzung von Amylopectin und Ethylenoxid in alkalischer Umgebung [94]. Dadurch wird die Wasserlöslichkeit erhöht, sowie der Abbau durch die α-Amylase verzögert, jedoch nicht vollständig verhindert, und es kommt zu einem verlängerten Volumeneffekt [94]. Dennoch werden HES-Moleküle enzymatisch degradiert, bis die Fragmente so klein sind, dass sie die renale Filtrationsbarriere passieren und ausgeschieden werden können [94]. Der Substitutionsgrad, ausgedrückt als Zahl zwischen 0 und 1, beschreibt das Verhältnis von substituierten zu nicht-substituierten Glukoseeinheiten [37]. Je höher dieser ist, desto größer ist die Widerstandsfähigkeit gegen die Hydrolyse und desto langsamer wird die Stärke verstoffwechselt [63].

Innerhalb der HES wird zwischen Präparaten unterschiedlicher Konzentrationen unterschieden. Die Pharmakologie von HES variiert zwischen den verschiedenen Lösungen je nach deren Eigenschaften stark [46]. Ältere HES-Lösungen (10%) haben ein Molekulargewicht von mehr als 200 kDa und einen molaren Substitutionsgrad von mehr als 0,5 (Pentastärken) oder 0,7 (Hetastärken) [64, 73]. Im Gegensatz dazu haben die oft verwendeten neueren Stärken eine niedrigere Konzentration (6%), ein Molekulargewicht von 130-200 kDa sowie einen Substitutionsgrad von 0,38, 0,4 oder 0,42 (Tetrastärken) [64, 73]. Diese Präparate sind mit verschiedenen kristalloiden Trägerlösungen erhältlich, beispielsweise enthält Voluven® (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Voluven® 6% Infusionslösung, Bad Homburg, Deutschland) Kochsalzlösung und somit als einzige Elektrolyte Na^+ und Cl^- [94]. Ein weiteres Produkt ist Tetraspan® 6% 130/0,42 (B. Braun Melsungen AG, Tetraspan® 6% Infusionslösung, Melsungen, Deutschland), welches im Gegensatz zu Voluven® eine balancierte Vollelektrolytlösung als kristalloide Trägerlösung enthält [66]. Die Elektrolytkonzentrationen sind physiologisch und entsprechen somit denen des menschlichen Plasmas. Bei den enthaltenen Anionen handelt es sich um eine Mischung aus Acetat (24 mmol l^{-1}), Malat (5,0 mmol l^{-1}) und Cl^- (118 mmol l^{-1}) [66]. Bei der hier vorgestellten Arbeit wurde Tetraspan® 6% 130/0,42 untersucht.

Die Verwendung von HES als Volumensubstitution im Allgemeinen ist mit unerwünschten Wirkungen auf den Blutverlust, die Hämostase und den Bedarf einer Blutproduktsubstitution assoziiert [50, 63]. Neben den Verdünnungseffekten durch die Lösung wird in Studien von einer begünstigten Fibrinolyse durch den Einbau von HES-Molekülen in den Thrombus, eine Veränderung der Thrombozytenaggregation und eine induzierte Thrombozytendysfunktion berichtet [63]. Die genauen Auswirkungen einer HES-Therapie auf die Blutgerinnung, den postoperativen Blutverlust und die Blutproduktsubstitution kardiochirurgischer Patienten ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht ausreichend untersucht.

1.3.2.2 Gelatine

Die beiden gängigen Formen von Gelatinelösungen im klinischen Einsatz sind harnstoffgebundene und succinylierte Gelatine [87]. Für die Herstellung von succinylierter Gelatine wird bovines Kollagen thermisch degradiert [94]. Anschließend wird

Bernsteinsäureanhydrid hinzugefügt, welches während des Succinylierungsprozesses mit den basischen Aminogruppen der Gelatine reagiert [94]. Dadurch werden diese Gruppen schließlich durch Carboxylgruppen substituiert, die bei einem physiologischen pH, im Gegensatz zu HES, deprotoniert werden. Die negativ geladene Succinylgruppe wird durch die gleichgeladene endotheliale Glykokalyx und die Konformationsänderung in der Molekularstruktur der succinylierten Gelatine abgestoßen [94]. Dies verlängert die intravaskulären Verweildauer der Lösung im Vergleich zu unmodifizierter Gelatine [94]. Der Effekt der Plasmaexpansion hält ein bis zwei Stunden an und liegt bei 80-100% des verabreichten Volumens unter der Bedingung der normovolämischen Hämodilution [78]. Die verschiedenen Gelatinepräparate unterscheiden sich hinsichtlich ihrer enthaltenen Elektrolyte und metabolisierbaren Anionen, beispielsweise enthält das in der vorgestellten Arbeit verwendete Gelafundin® 4% (B. Braun, Gelafundin® 4%, Melsungen, Deutschland) succinylierte Gelatine in einer balancierten Trägerlösung, wohingegen Gelofusin® 4% (B. Braun, Gelofusin® 4%, Melsungen, Deutschland) succinylierte Gelatine in Kochsalzlösung enthält [37, 66]. Das Molekulargewicht der Gelatinelösung ist mit 30-35 kDa im Vergleich zu anderen Kolloiden relativ gering [78]. Gelatinelösungen können häufiger Hypersensitivitätsreaktionen hervorrufen als HES [78]. Anaphylaktische Reaktionen scheinen die häufigste Komplikation mit akuter Lebensbedrohung von Gelatinelösungen zu sein, daneben wurden auch Bedenken hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Blutgerinnung geäußert [87].

1.3.2.3 Dextrane

Dextranlösung beinhaltet ein Glukosepolymer, das mit einem Molekulargewicht von 70 kDa (6% isoonkotische Lösung) oder 40 kDa (10% hyperonkotische Lösung) erhältlich ist [78]. Dextrane haben einen dosisabhängigen negativen Einfluss auf die Hämostase und können durch die Akkumulation im Gewebe eine hyperonkotische Nierenfunktionsstörung auslösen [78].

1.3.2.4 Albumin

Albumin ist das einzige natürliche Kolloid menschlichen Ursprungs. Klinisch verfügbares Albumin wird aus dem Plasma von erwachsenen Blutspendern hergestellt

und ist somit ein limitiertes und teures Volumenersatzmittel [63]. Albumin zirkuliert im menschlichen Plasma und ist für 75-80% des onkotischen Drucks im Plasma verantwortlich, weshalb es eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung des Blutvolumens spielt [63]. Albuminlösung ist ein in Kochsalzlösung gelöstes Kolloid mit einem homogenen Molekulargewicht von 69 kDa [78, 101]. Es kann hyperonkotisch (20%-Lösung), isoonkotisch (5%-Lösung) oder leicht hypoonkotisch (4%-Lösung) verabreicht werden [78]. Isoonkotische Albuminlösung führt zu einer dem infundierten Volumen entsprechenden Plasmavolumenexpansion [78]. Trotz Präparationsmethoden zur Risikominimierung ist das Risiko einer Infektion nicht ausgeschlossen [78]. Albuminlösung kann außerdem Hypersensitivitätsreaktionen hervorrufen und die Inzidenz von anaphylaktischen Reaktionen liegt höher als bei HES [78].

1.4 Blutgerinnung

Bei der Blutgerinnung unterscheidet man in erster Linie zwischen der primären und der sekundären Hämostase.

Der Prozess der primären Hämostase besteht aus einer Thrombozytenadhäsion an der Gefäßwand, sowie deren Aktivierung und Aggregation (Interaktion der Thrombozyten) [51]. Zusätzlich sind die Thrombozyten an der Bildung eines hämostatischen Thrombus und dessen Stabilisierung beteiligt, weshalb sie beim Ablauf der primären Hämostase eine wichtige Rolle einnehmen. Die Thrombozyten haften durch die Bindung ihrer Transmembranproteine (unter anderem Glykoproteine Ib (GPIb)) an den kollagengebundenen Von-Willebrand-Faktor (vWF)) an der extrazellulären Matrix, was zu einer Adhäsion führt [81]. Dies löst eine Konformationsänderung der Thrombozyten aus, um eine feste Adhäsion an der Arterienwand zu gewährleisten [14]. Nach der Adhäsion verstärken Adenosindiphosphat (ADP), Thrombin, Epinephrin (EPI) und Thromboxan A2 (TXA2) den Mechanismus und rekrutieren weitere zirkulierende Thrombozyten [81]. Diese aktivieren und sezernieren wiederum multiple Substanzen wie beispielsweise ADP, Serotonin, Fibrinogen, vWF, Fibronektin, Wachstumsfaktoren, Prokoagulantien und Thromboxan A26 (TXA26) [81]. Durch die ADP-Freisetzung und konsequente ADP-induzierte Thrombozytenaktivierung über deren P2Y1- und P2Y12-Rezeptoren entsteht eine irreversible Thrombozytenaggregation [14]. Der letzte Schritt der Thrombozytenaggregation

wird über eine Bindung des aktivierten Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptors (GP-IIb/IIIa-Rezeptor) der Thrombozytemembran mit Fibrinogen vermittelt [14, 81]. Fibrinogen stabilisiert den Thrombus und fungiert als Brücke zwischen den Thrombozyten [81].

Es gibt mehrere körpereigene Mechanismen, die Einfluss auf den Ablauf der primären Hämostase nehmen. Beispielsweise steuert das vaskuläre Endothel die Thrombozytenreaktivität unter anderem durch den Arachidonsäure-Prostazyklin-Weg [81]. Hierbei wird Arachidonsäure aus den Membranphospholipiden freigesetzt und durch die Cyclooxygenase 1 (COX1) und Cyclooxygenase 2 (COX2) in Prostaglandin umgewandelt [14, 81]. Dies führt zur Bildung des instabilen, biologisch aktiven TXA2, das wiederum, wie bereits beschrieben, zur Thrombozytenaktivierung beiträgt [14]. Bei diesem Prozess wirkt zum Beispiel das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Medikament Acetylsalicylsäure (ASS), ein irreversibler COX-Inhibitor, welcher die TXA2-Synthese reduziert und somit die Thrombozytenaggregation hemmt [82]. Die ebenfalls in der vorgestellten Arbeit mituntersuchten Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor bewirken als P2Y12-Hemmer eine Unterdrückung der Thrombozytenaktivierung und -aggregation [82] (Abbildung 1). Die Blockade der Thrombozytenaggregation gilt als wirksame Strategie zur Prävention und Behandlung von durch atherosklerotische Erkrankungen verursachte kardiovaskulären Ereignissen [81]. Während einer Bypass-Operation sollte die Therapie mit ASS fortgesetzt werden, während Clopidogrel und Ticagrelor fünf Tage und Prasugrel sieben Tage vorher, zur Vermeidung eines erhöhten Risikos für Blutungen, Transfusionen und Reoperationen, abgesetzt werden sollten [6].

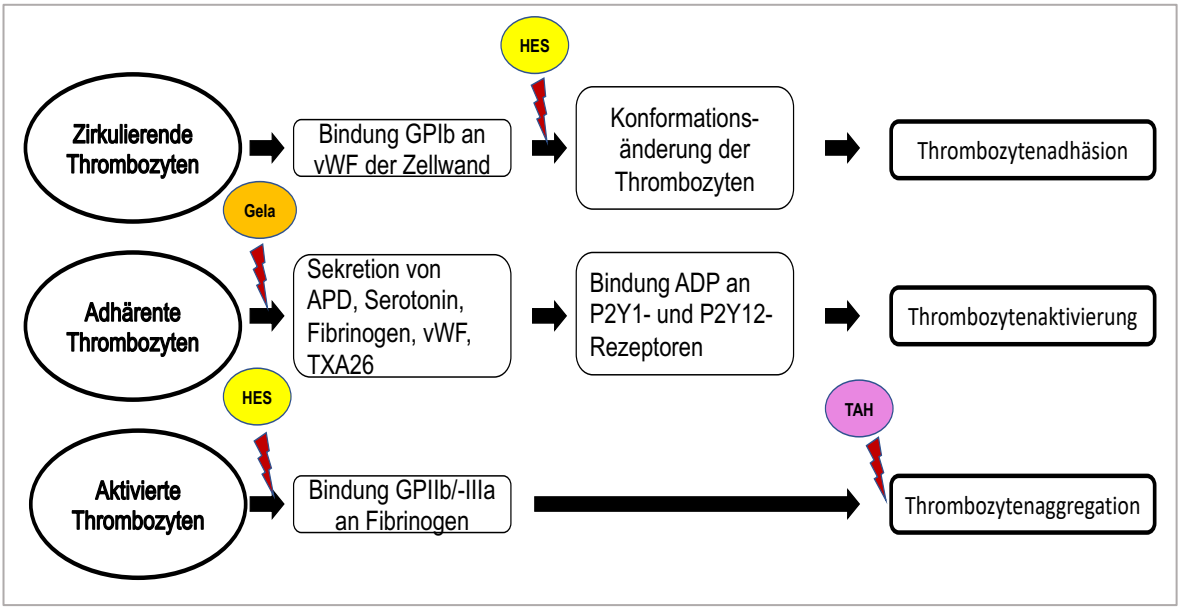

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Ablaufs der primären Hämostase und Einwirkung der HES- und Gelatinepräparate sowie der Thrombozytenaggregationshemmer. HES= Hydroxyethylstärke, Gela= Gelafundin, ADP= Adenosindiphosphat, vWF= Von-Willebrand-Faktor, GPIIb/-IIIa= Glykoprotein IIb/-IIIa, GPIb= Glykoproteine Ib, TAH= Thrombozytenaggregationshemmer, TXA26= Thromboxan A26

Es gibt mehrere Ansätze, inwiefern und in welchem Ausmaß die verschiedenen Flüssigkeitstherapien, abhängig von ihrer Zusammensetzung, Einfluss auf die primäre Hämostase nehmen. Zunächst kann die Volumentherapie im Allgemeinen zu einer Verdünnung der Konzentration von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren führen und somit die Hämostase beeinträchtigen [58]. In Bezug auf HES haben Studien gezeigt, dass dies in Abhängigkeit von Molekulargewicht und Substitutionsgrad die Blutgerinnung stört [51]. Aufgrund einer beschriebenen verminderten Verfügbarkeit des GP-IIb/IIIa-Komplexes auf der Oberfläche aktivierter Thrombozyten kann eine hemmende Wirkung auf die Thrombozytenfunktion erklärt werden [30, 93]. Einerseits vermutet man eine durch HES ausgelöste Modifikation der zytoplasmatischen Thrombozytenmembranstruktur, wodurch die konformative Aktivierung des GP-IIb/IIIa-Komplexes gehemmt wird [93]. Andererseits wird die Bindung des GP-IIb/IIIa-Komplexes an Fibrinogen durch vWF vermittelt und könnte durch eine Verminderung der vWF-Aktivität und zusätzlich durch eine Reduktion des vWF-Spiegels erklärt werden [28, 63]. Der Mechanismus, der für die Abnahme oder das Ausbleiben einer Zunahme des vWF verantwortlich ist, ist nicht vollständig geklärt [63]. Man geht davon aus, dass die Bindung von Abschnitten des HES-Moleküls an vWF

die Elimination der VIII/vWF-Komplexe beschleunigt [63]. Die beschriebenen Mechanismen könnten eine Beeinträchtigung der Thrombozytenadhäsion und -aggregation durch eine HES-Therapie bedeuten (Abbildung 1).

Auch bei der Infusion von Gelatinelösungen berichteten Studien über eine signifikante Verlängerung der Blutungszeit und eine Beeinträchtigung der Thrombozytenaggregation, was auf einen Gelatine-induzierten Mangel an vWF zurückgeführt werden könnte [58] (Abbildung 1).

Die sekundäre Hämostase bezeichnet die Gerinnungskaskade, welche aus einer Reihe von proteolytischen Reaktionen der Gerinnungsfaktoren besteht, die zur Herstellung von Thrombin und damit zur Thrombusbildung führen kann [51]. Nach einer Verletzung der Gefäßwand beginnt Faktor III (FIII) mit der Bindung von Faktor VII (FVII), aktiviert diesen und bildet den Faktor-III/VIIa-Komplex [51]. Dieser Komplex aktiviert Faktor X (FX), dann Faktor Va (FVa) und Faktor Xa (FXa), um den Faktor-Xa/Va-Komplex (Prothrombinase-Komplex) zu bilden [51]. Anschließend spaltet der Prothrombinase-Komplex Prothrombin (FII) zu Thrombin (FIIa). Außerdem gibt es einen Prozess der positiven Rückkopplung, der zur Bildung von FIIa führt, gefolgt von der Aktivierung des Faktors V (FV), Faktors VIII (FVIII) und Faktors XI (FXI), um die FIIa-Bildung zu beschleunigen [51]. Zuletzt aktiviert FIIa Fibrinogen (FI) zu Fibrin (FIa) [51] (Abbildung 2). Antithrombin (AT), Protein C und Protein S stellen physiologische Gerinnungsinhibitoren dar, die eine angemessene Thrombusbildung ermöglichen und gleichzeitig eine Thrombose verhindern [51]. Bei der medikamentösen Therapie mit beispielsweise Marcumar, einem in der präsentierten Arbeit untersuchten Vitamin-K-Antagonisten, werden die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren FII, FVII, FIX und FX sowie die antikoagulatorischen Proteine C und S gehemmt [62]. Die Marcumartherapie lässt sich mit Hilfe des eigens dazu entwickelten Parameters, des Quick- oder INR-Werts, kontrollieren [6]. Das ebenfalls untersuchte Heparin übt seine primäre gerinnungshemmende Wirkung durch Bindung an Antithrombin aus und beschleunigt die Hemmung von Thrombin und FXa [6]. Das Ansprechen auf Heparin ist daher stark von der Konzentration und Funktion des Antithrombins im Plasma abhängig, das durch verschiedene patienten- und operations-

bedingte Faktoren negativ beeinflusst wird (beispielweise durch Hämodilution, Gerinnungsaktivierung infolge von Sepsis oder disseminierter intravasaler Gerinnung) [6].

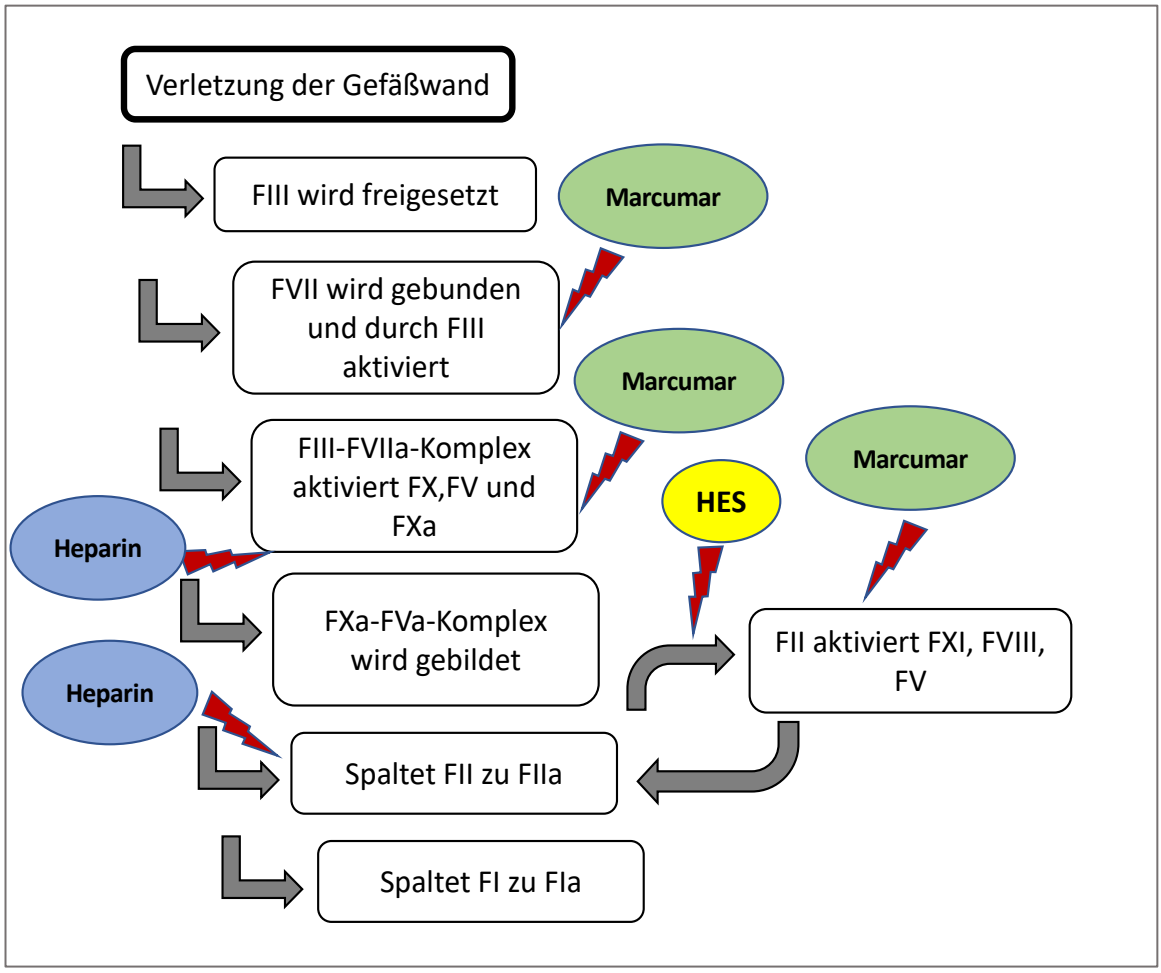

Abbildung 2: Schematische Darstellung des Ablaufs der sekundären Hämostase und Einwirkung der HES-Präparate sowie Heparin- und Marcumartherapie [51]. HES= Hydroxyethylstärke, FIII= Faktor III, FVII= Faktor VII, FVIIa= Faktor VIIa, FXa= Faktor Xa, FVa= Faktor Va, FII= Faktor II, FIIa= Faktor IIa, FI= Faktor I, FIa= Faktor Ia, FXI= Faktor XI, Faktor FVIII= Faktor VIII, FV= Faktor V

Die verschiedenen Volumentherapien wirken sich neben den bereits beschriebenen Einflüssen auf die primäre Hämostase zusätzlich auf die sekundäre Hämostase aus. Für Veränderungen der Blutgerinnung durch die Kristalloidtherapie scheint der Grad der Hämodilution entscheidend zu sein, da die Volumentherapie im Allgemeinen die Hämostase vor allem aufgrund der fortschreitenden Verdünnung der plasmatischen und zellulären Koagulationsfaktoren beeinflusst [50, 51, 63]. Sowohl die durch Hämodilution verursachte Verminderung, als auch der Mangel an Antithrombinaktivität

führen zu einer anhaltenden Thrombinaktivität und Thrombinbildung [50]. In Bezug auf die sekundäre Hämostase wurde bei der Therapie mit Kolloiden eine Reduktion des vWF- und Faktor-VIII-Spiegels beschrieben, welche möglicherweise durch die Bindung von Abschnitten des HES-Moleküls an vWF und eine daraus resultierende beschleunigte Elimination der VIII/vWF-Komplexe auftritt [28, 63]. Eine andere Hypothese impliziert einen durch HES induzierten protektiven Effekt auf Endothelebene, der die postoperative Zunahme des FVIII hemmt und durch den resultierenden verminderten FVIII-Spiegel zu einer Verzögerung und Verminderung der Thrombinbildung führt [50, 63]. Zusätzlich wurde eine Störung der Fibrinformation beschrieben, welche eine Beeinträchtigung der Fibrin-Fibrinogen-Interaktion sowie eine Instabilität des Thrombus vermuten lässt [27, 88]. Dieses Phänomen könnte auf eine beschleunigte Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin zurückgeführt werden oder mit einem fibrinolytischen Effekt aufgrund einer erhöhten Plasminogenaktivität zusammenhängen [63]. Somit wird die anfängliche Fibrinbildung, die Fibrinpolymerisation und die Stärke des Thrombus durch HES beeinflusst [88] (Abbildung 2).

Gelatine-Präparate sind mit einer verminderten Gerinnungsstärke bei fehlender Veränderung der initialen Fibrinbildung und des Fibrinaufbaus assoziiert [50]. Dieser primär fibrinvermittelte Mechanismus scheint daran zu liegen, dass Gelatine nachweislich an Fibronektin bindet und dessen Plasmakonzentration in vivo verringert, wodurch kovalente Quervernetzungen und nicht-kovalente Assoziationen mit Fibrin entstehen [50]. Gelatinebasierte Produkte können dadurch in neuentstehende Thromben eingebaut werden und deren Architektur und Mechanik beeinträchtigen [50] (Abbildung 2).

1.5 Blutproduktsubstitution

Bis zu 40% der herzchirurgischen Patienten zeigen präoperativ eine leicht oder deutlich verminderte Hämoglobin-Konzentration im Blut (Anämie) [11]. Perioperativ verursachen in der Kardiochirurgie der anhaltende Blutverlust und die Hämodilution als Folge des CPB zudem niedrige Hämoglobinwerte [11], postoperativ kommt es bei 5-10% der Patienten zu einem signifikanten Blutverlust [40]. Gesunde Patienten können den Blutverlust häufig gut ausgleichen, im Gegensatz dazu sind bei Patienten mit KHK diese Kompensationsmechanismen nur begrenzt wirksam [96]. Ohne

Behandlung kann die Anämie zu myokardialen Ischämien und daraus folgenden Myokardinfarkten führen [96]. Die European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [11] und die European Association of Cardiothoracic Anesthesiology (EACTA) [11] liefern in Zusammenarbeit eine Empfehlung für das Patientenblutmanagement von Erwachsenen in der Herzchirurgie, welches zur Aufrechterhaltung der perioperativen Hämostase und zur Minimierung von Blutungen beitragen soll [11]. Die intraoperative Aufrechterhaltung der Hämostase ist eine multidisziplinäre und multifaktorielle Aufgabe, die das Anstreben einer Normothermie, eine angemessene Antikoagulationstherapie und ein hämostatisches Monitoring benötigt [11].

Bei der Therapie mit allogenen Blutprodukten besteht das am besten bekannte Risiko einer AB0/Rh-Inkompatibilität, wobei nichtletale aber schwerwiegende Transfusionsfehler in 1 von 160.000 Transfusionen vorkommen [61]. Zu den häufigsten schweren Nebenwirkungen zählen außerdem die akute hämolytische Transfusionsreaktion, welche besonders nach der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) auftritt, sowie die vor allem nach einer Therapie mit Thrombozytenkonzentraten (TK) durch bakterielle Kontamination ausgelöste Transfusionsreaktion [11]. Außerdem kann es nach einer Blutprodukttransfusion zu einer Sepsis, febrilen Reaktionen, Immunsuppression und Virus-Transmission kommen [11, 61]. Eine kleine Anzahl von Patienten benötigt eine Transfusion mit bestrahlten Blutkomponenten, um die Entwicklung einer transfusionsassoziierten Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion zu verhindern [55]. Des Weiteren ist nach einer Transfusion von gefrorenem Frischplasma (FFP) und TK eine transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) möglich [11], wobei es sich bei FFP um das am häufigsten mit TRALI assoziierte Blutprodukt handelt [97]. TRALI ist eine seltene aber potenziell tödliche schwere unerwünschte Bluttransfusionsreaktion [60]. Diese ist durch ein plötzliches, nicht kardiales Lungenödem gekennzeichnet, das innerhalb von sechs Stunden nach der Blutprodukttransfusion auftritt und zu einer ausgeprägten Hypoxie führt [60]. Laut Kumar et al. zählen zu den gefährdeten Gruppen Patienten mit einer koronaren Bypass-Operation [60]. Eine TRALI muss schnellstmöglich erkannt werden, da nur eine sofortige Behandlung lebensrettend sein kann (5 bis 25% der Fälle verlaufen letal) [60, 97].

Übermäßige Blutungen nach herzchirurgischen Eingriffen bleiben trotz erheblicher Fortschritte der chirurgischen Technik und des anästhesiologischen Managements ein komplexes klinisches Problem [20]. Obwohl Transfusionen mit den genannten Risiken einhergehen, besitzen sie eine hohe Relevanz in der Kardiochirurgie, da für die Behandlung des perioperativen Blutverlusts häufig Transfusionen allogener Blutprodukte wie EK, TK, FFP, Fibrinogen und Prothrombinkonzentrat (PPSB) benötigt werden [20]. Dadurch besteht eine hohe Relevanz der Auswirkung verschiedener Flüssigkeitsregime auf den Bedarf an Blutersatzprodukten in der Kardiochirurgie.

1.5.1 Erythrozytenkonzentrate

Das Ziel einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) ist die Aufrechterhaltung einer adäquaten Sauerstoffversorgung des Gewebes durch die Erhöhung der Erythrozytenkonzentration [95]. Die Transfusion von EK stellt aktuell die Standardtherapie einer perioperativen Anämie dar [55]. Die Hämoglobinkonzentration ist sowohl von der Erythrozytenmasse, als auch von dem Plasmavolumen abhängig und kann durch Hämodilution aufgrund intravenöser Flüssigkeitsverabreichung sinken [55]. Dahingegen kann bei blutenden Patienten die Hämoglobinkonzentration trotz erheblichem Blutverlust durch unzureichende Flüssigkeitswiederherstellung als „falsch hoch“ wahrgenommen werden [55]. Perioperativ können die Patienten vorübergehend niedrigere Hb-Werte tolerieren, da sowohl der Stoffwechsel als auch der Sauerstoffbedarf aufgrund der Hypothermie und Anästhesie reduziert ist [96]. Der akzeptable Hämatokritwert während der CPB hängt vom Risikoprofil des Patienten und seiner Fähigkeit, eine angemessene Gewebedurchblutung und Oxygenierung aufrechtzuerhalten, ab [11].

Aus prozessualer Sicht gibt es drei primäre Methoden zur Gewinnung von Erythrozyten, eine davon ist die Dichtedifferenzmethode bei der die Erythrozyten von den nukleierten Zellen (d.h. Stammzellen) getrennt werden. Zusätzlich können Erythrozyten durch antikörperbasierte Trennung und mikrofluidikbasierte Techniken, welche auf hydrodynamischen Auftriebskräften oder deterministischen Querverschiebungen basieren, gewonnen werden [71]. Dabei liegt die Aufbewahrungstemperatur für EK zwischen +2 °C und +6 °C [5] und ein EK enthält etwa 300 ml.

1.5.2 Thrombozytenkonzentrate

Thrombozyten stellen einen elementaren Teil der Hämostase dar (siehe Kapitel 1.4 Blutgerinnung). TK können entweder aus der Einzelspenderapherese oder gepoolt aus vier bis sechs Einheiten Zufallsspender-Vollblut gewonnen werden [1]. Zu den Vorteilen der Transfusion von Einzelspender-TK gehört die Reduzierung infektiöser, septischer und nicht-septischer Thrombozytentransfusionsreaktionen. Tatsächlich sind die gepoolten Konzentrate mit einem doppelten Risiko einer bakteriellen Kontamination und einem ebenfalls doppelten Risiko einer transfusionsbedingten Infektion verbunden [1]. Die Empfehlungen für einen Thrombozytenschwellenwert bei invasiven Eingriffen und Operationen variieren je nach aktueller Leitlinie erheblich, weshalb im Allgemeinen keine Empfehlungen für oder gegen eine TK-Transfusion bei Patienten mit TAH und schweren Blutungen bestehen [1].

Thrombozytenkonzentrate sollten bei +22 °C in einem zugelassenen Inkubator mit konstanten, schonenden Bewegungen gelagert werden [5, 55]. Die Haltbarkeitsfrist beträgt vier Tage (ab 24 Uhr des Entnahmetages). Die Transfusion sollte idealerweise innerhalb von 30 Minuten nach der Entnahme aus dem Thrombozytenspeicherinkubator beginnen. Jede Packung enthält 250-350 ml [55].

1.5.3 Gefrorenes Frischplasma

Gefrorenes Frischplasma (FFP) enthält alle löslichen pro- und antikoagulatorischen Faktoren des Gerinnungssystems und in unterschiedlichem Ausmaß die labilen Faktoren FV und FVIII [55] (siehe Kapitel 1.4 Blutgerinnung). FFP wird oft bei intensivmedizinisch betreuten Patienten oder zur Behandlung und Prävention von Blutungen bei kritisch kranken Patienten eingesetzt [10]. International wird häufig „gepooltes Plasma“, welches das Plasma von mehreren Spendern enthält, verwendet [11]. Das Pooling bewirkt eine Nivellierung interindividueller Schwankungen des Plasmaspiegels und eine Verdünnung der gegebenenfalls vorliegenden Antikörper, wodurch ein niedrigeres Risiko für transfusionsbedingte Lungenschäden besteht [11, 80]. FFP enthält Antikörper, die Komplikationen wie beispielsweise eine hämolytische Reaktion oder TRALI auslösen können [10]. Außerdem besteht die äußerst geringe Möglichkeit einer Übertragung von Viren wie dem Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Virus [10], weshalb der erwartete klinische Nutzen einer Therapie mittels FFP

gegenüber den Folgen einer möglichen Übertragung abgewogen werden muss [80]. FFP kann zur Umkehrung der Wirkung einer oralen Antikoagulation oder bei persistierenden perioperativen Blutungen eingesetzt werden [11]. In Situationen, in denen eine schnelle Umkehrung der Vitamin-K-Antagonisten erforderlich ist, wird jedoch mittlerweile häufiger PPSB zusammen mit Vitamin K verabreicht [62].

FFP wird, um die Integrität der labilen Gerinnungsfaktoren zu erhalten, schnell auf unter -25 °C gefroren [55] und kann aus Vollbluteinheiten oder durch Plasmapherese hergestellt werden [80]. Nach dem Erwärmen kann es anschließend bis zu 24 Stunden verwendet werden, solange die Temperatur während der Lagerung +4 °C beträgt. Bei dieser Temperatur kann die Zeit gegebenenfalls auf 5 Tage verlängert werden, wenn die Konzentrate für größere Blutungen im Zusammenhang mit einem Trauma verwendet werden [55]. Nach dem Verlassen des Kühlschranks muss FFP innerhalb von 30 Minuten transfundiert werden und sollte nach dem Auftauen niemals wieder eingefroren werden [55]. Das Volumen pro Beutel beträgt circa 300 ml [55].

1.5.4 Fibrinogen

Unter den verschiedenen verfügbaren hämostatischen Behandlungen hat die Supplementierung von Fibrinogen in den letzten Jahren zunehmend an Aufmerksamkeit gewonnen [69]. Fibrinogen spielt eine entscheidende Rolle bei der Hämostase [69] (siehe Kapitel 1.4 Blutgerinnung). Die traumatisch bedingte Koagulopathie resultiert aus der raschen Erschöpfung der zirkulierenden Gerinnungsfaktoren aufgrund eines Blutverlusts [69]. Fibrinogen erreicht als erster prokoagulatorischer Gerinnungsfaktor bei Blutungen oder der Aktivierung der Koagulation eine kritische niedrige Konzentration [69]. Bei massiven traumatischen Blutungen empfehlen die europäischen Leitlinien zunächst die Wiederherstellung des zirkulierenden Volumens und in zweiter Linie hämostatische Maßnahmen durch Transfusion von Blutprodukten oder Arzneimitteln [69]. Die Hypofibrinogenämie ist mit einem erhöhten Risiko für perioperative Blutungen nach Herzoperationen verbunden, da die Verwendung eines CPB zu einem signifikanten Abfall des Plasmafibrinogenspiegels und somit zu übermäßigen postoperativen Blutungen führen kann [68].

Fibrinogenkonzentrat ist ein virusinaktiviertes Derivat, das aus gepooltem Plasma hergestellt wird [21]. Bei einer Therapie mit einem Gramm Fibrinogenkonzentrat kommt es zu einem Anstieg des Fibrinogenspiegels um 0,2-0,3 g l^{-1}. Bei dem in der vorgestellten Studie verwendeten Fibrinogenkonzentrat handelte es sich um Haemocomplettan® (CSL Behring GmbH, Haemocomplettan® P 1 g, Marburg, Deutschland). Laut den Vorgaben des Herstellers wurde das Produkt in sterilem Wasser gelöst und mit einer Konzentration von 20 g l^{-1} verabreicht [21].

1.5.5 Prothrombinkonzentrat

Prothrombinkonzentrate (PPSB) beinhalten die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren FII, FVII, FX und FIX sowie die Proteine C und S und somit anti- und prokoagulatorische Eigenschaften [35]. Die Thrombinbildung wird nach einer PPSB-Gabe durch das Auffüllen der Faktoren bei mit Vitamin-K-Antagonisten-behandelten Patienten wiederhergestellt [32]. Da sich die FII-Konzentration proportional zur Thrombinbildung verhält, ist FII für die Erhaltung und Förderung der hämostatischen Wirksamkeit von entscheidender Bedeutung [32] (siehe Kapitel 1.4 Blutgerinnung). Begleitend zu der Gerinnungskaskade wird der gerinnungshemmende Protein-C-Weg aktiviert, um eine übermäßige Thrombusbildung oder Thrombose zu vermeiden [51]. Aktiviertes Protein C inaktiviert FVa und FVIIIa wodurch die weitere Thrombinbildung begrenzt wird [51]. PPSB ist für die dringende Aufhebung eines durch Vitamin-K-Antagonisten induzierten erworbenen Gerinnungsfaktormangels bei erwachsenen Patienten mit akuten schweren Blutungen zugelassen [32].

PPSB-Konzentrate werden als lyphilisiertes Pulver bei Raumtemperatur gelagert und im Gegensatz zu Plasma in einem kleineren Volumen und mit kürzerer Infusionszeit verabreicht [35, 62]. PPSB-Konzentrate sind virusinaktiviert, um das Risiko einer Erregerübertragung zu minimieren, und können unabhängig von der Blutgruppe des Patienten transfundiert werden [62]. Bei dem in der vorgestellten Studie verwendeten PPSB-Konzentrat handelte es sich um PPSB Beriplex P/N 500 (CSL Behring GmbH, Beriplex® P/N 500, Marburg, Deutschland), welches 400-960 I.E. FII, 200-500 I.E. FVII, 400-620 I.E. FIX, 440-1200 I.E. FX, 300-900 I.E. Protein C und 240-760 I.E. Protein S enthält [62].

1.6 Wirkung von Hydroxyethylstärke

Die Verwendung von Hydroxyethylstärke ist umstritten und zum aktuellen Zeitpunkt nur noch für eine eingeschränkte Patientengruppe unter strengen Auflagen erlaubt [43]. Es wurden verschiedene Auswirkungen durch eine Therapie mit HES beschrieben, welche allerdings vor allem bei Schwerkranken und bei Patienten mit Sepsis festgestellt wurden [16]. Diese Auswirkungen bezogen sich auf Blutverlust, Hämostase, Blutproduktsubstitution, Nierenfunktion [39, 83] und Letalität [22, 39, 83].

Der spezifische Einfluss der Kolloide auf die Hämostase variiert unter anderem durch die Unterschiede von Mischverhältnis, Molekulargewicht und Substitutionsgrad [31]. Wie bereits beschrieben, bestehen mehrere Ansätze, um die Auswirkung der HES-Therapie auf die Hämostase zu erklären (siehe Kapitel 1.4 Blutgerinnung). Die Wirkung von Kolloiden kann möglicherweise einen Verdünnungseffekt, begleitende Veränderungen der Blutviskosität und der Thrombozytenzahl, einen Effekt auf die Aktivität der Blutgerinnungsfaktoren und der Fibrinolyse sowie einen Einfluss auf die Thrombozytenfunktion haben [50]. Die hämostatischen Veränderungen im Zusammenhang mit der Verwendung von Flüssigkeitssubstitutionen hängen mit der fortschreitenden Verdünnung der plasmatischen und zellulären Koagulationsfaktoren zusammen [63]. Sie betreffen jedoch nicht nur die Hämodilution im Zusammenhang mit der induzierten Volumenausdehnung, sondern auch die Abnahme von Faktoren aufgrund eines peri- oder postoperativ auftretenden Blutverlusts [63]. Die biochemischen Mechanismen, welche eine Verdünnungskoagulopathie nach der Infusion von HES verursachen, sind nicht im Detail bekannt [28].

Daneben wurden in mehreren Studien Nebenwirkungen von HES bezüglich der Nierenfunktion beschrieben, vor allem ein signifikant erhöhtes Risiko für den Einsatz einer Nierenersatztherapie [39, 83], sowie eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion [83]. Des Weiteren wurde eine Erhöhung der Letalität bei den mit HES therapierten Patienten beobachtet [83].

Aufgrund von fehlenden aussagekräftigen Daten der Auswirkung von HES auf den Blutverlust, die Blutgerinnung und Blutproduktsubstitution in der Herzchirurgie wäre eine Studie für diese Patientenpopulation dringend notwendig. Die unterschiedliche

und sehr limitierte Patientenauswahl der vorhandenen Studien mit anderem Pathomechanismus ermöglicht nur sehr eingeschränkt einen direkten Vergleich der Ergebnisse. Daher sollten diese Ergebnisse der zur Restriktion führenden Studien mit Vorsicht insbesondere im Bereich der Kardiochirurgie überprüft werden.

1.7 Verwendungseinschränkung von Hydroxyethylstärke

Im November 2012 stellte die Bundesanstalt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArm) einen Antrag auf die Prüfung der Verwendung von HES als Flüssigkeitstherapie aufgrund der Ergebnisse mehrerer Studien, die von einer erhöhten Letalität bei Patienten mit Sepsis sowie einem vermehrten Auftreten von Nierenversagen mit dialysepflichtigen Nierenschäden bei schwerverletzen Patienten nach einer Therapie mit HES berichteten [24]. Die zum damaligen Zeitpunkt neuen Erkenntnisse, welche zu Zeiten der ersten Empfehlung noch nicht verfügbar waren, bezogen sich auf die Studien von Myburgh et al., Perner et al. und Brunkhorst et al. [13, 73, 83, 99]. Myburgh et al. beschrieben eine vermehrte Anzahl an Blutprodukten nach einer HES-Therapie, dennoch konnten sie keinen signifikanten Unterschied in der Letalität nach 90 Tagen nachweisen [73]. Die “Scandinavian Starch For Severe Sepsis/Septic Shock” (6S)-Studie von Perner et. al beschrieb eine beeinträchtigte Koagulation, eine Zunahme der EK-Therapie, eine signifikante Erhöhung des Letalitätsrisikos sowie einen vermehrten Dialysebedarf bei der Gabe von HES [83]. Brunkhorst et al. beobachteten ein vermehrtes Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz (AKI) bei schwer septischen Patienten, welche mit einem hochmolekularen HES behandelt wurden [13, 83]. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)) der European Medicines Agency (EMA) legte daraufhin am 13. Juni 2013 fest, dass HES in allen Patientengruppen vermieden werden sollte [25]. Die EMA ist eine Arzneimittelzulassungsbehörde, die für die Überprüfung und Regulierung biomedizinischer Produkte in den Staaten der Europäischen Union zuständig ist [99]. Der PRAC berücksichtigte diese Ergebnisse, reevaluierte, ob eine Patientengruppe von der Behandlung mit HES profitieren würde und empfahl im Oktober 2013 Beschränkungen für die Verwendung von HES [25]. Diese beinhalteten ein Verbot bei der Behandlung von Intensivpatienten oder Patienten mit Sepsis, da in den klinischen

Studien vor allem diese Patienten untersucht wurden [25]. HES konnte jedoch weiterhin, unter der Voraussetzung angemessener Maßnahmen zur Minimierung des Risikos, zur Behandlung von akuter Hypovolämie bei Patienten mit akuten Blutungen verwendet werden. Zu diesen Maßnahmen zählte, dass Kolloidlösungen nicht über einen Zeitraum länger als 24 Stunden verabreicht werden dürften, sowie eine Überprüfung der Nierenfunktion für mindestens 90 Tage [23, 25]. Weiterhin forderte der PRAC die Durchführung von Studien für elektive Operationen und Traumapatienten [25]. Aufgrund der nationalen Autorisierung von HES wurden die Empfehlungen des PRAC an die „Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – Human“ (CMDh) [26] weitergeleitet, per Mehrheitsbeschluss angenommen und anschließend an die europäische Kommission übermittelt [24]. Die europäische Kommission folge der CMDh und fasste am 19. Dezember 2013 einen entsprechenden Beschluss [23]. Am 17. Oktober 2017 wurde auf Antrag der schwedischen Arzneimittelagentur eine erneute Prüfung von HES eingeleitet [26]. Nach Überprüfung durch den PRAC und der Weiterleitung an die CMDh [26] wurde am 24. Januar 2018 beschlossen, dass HES als Infusion auf dem Markt bleiben sollte sofern eine Kombination von zusätzlichen Maßnahmen zum Schutz der Patienten umgesetzt wird [24]. Seit 17. Juli 2018 besteht dies als eine EU-weite rechtsverbindliche Entscheidung der Europäischen Kommission [24]. Die CMDh stellte fest, dass frühere Maßnahmen zur Risikominimierung Auswirkungen zeigten und vertrat deshalb die Ansicht, dass eine Kombination neuer Maßnahmen zu einer Reduzierung des Risikos führen würden [24]. Zu diesen Maßnahmen gehörten eine Schulung der medizinischen Fachkräfte über die sichere Verwendung von HES als Infusion sowie Warnhinweise auf der Verpackung der Medikamente und in der Zusammenfassung der Produkteigenschaften [24].

Jedoch ist umstritten, ob die die Beobachtungen von Perner et al., Myburgh et al. und Brunkhorst et al. auf Patienten mit anderer zugrundeliegender Pathologie, wie z.B. kardiochirurgische Patienten, übertragbar sind. Die in den genannten Studien gewählten Patientengruppen, bei Perner et al. sowie Brunkhorst et al. septische und bei Myburgh et al. intensivpflichtige Patienten, unterscheiden sich deutlich von dem Patientenspektrum der Herzchirurgie. Bei septischen Patienten führt regelhaft ein reduzierter systemischer Gefäßwiderstand zur hämodynamischen Instabilität und

zum intravasalen Volumenbedarf [9]. Im Gegensatz dazu ist die Ursache einer hämodynamischen Instabilität bei herzinsuffizienten Patienten oft die verminderte Pumpfunktion und ein relativ gesehen erhöhter systemischer Gefäßwiderstand [9]. Das wichtigste pathophysiologische Phänomen bei herzchirurgischen Eingriffen, insbesondere mit CPB, ist eine peri- und unmittelbar postoperativ auftretende systemische mikrozirkulatorische Dysfunktion. Diese kann durch zahlreiche Charakteristika der Herzchirurgie verursacht werden, wie beispielsweise Hypothermie, Hämodilution, Operation und Anästhesie selbst, Ischämie und Reperfusionsschäden, verlängerte mechanische Beatmung, systemische Heparinisierung, Gerinnungsstörungen, Mikroemboliebildung und Entzündungsreaktionen [9]. Die bereits beschriebene Entzündungsreaktion nach CPB spielt eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der hämodynamischen Veränderung nach Herzoperationen. Da bei herzchirurgischen Patienten routinemäßig ein differenzierter Bedarf einer Volumentherapie besteht und in kurzer Zeit erhebliche Mengen an intravenöser Flüssigkeit benötigen werden können [74,82], sind die Auswirkungen der verschiedenen Flüssigkeitssubstitutionen von großer Bedeutung. Aktuell gibt es nur wenige aussagekräftige Studien, welche die Flüssigkeitsregime und deren Auswirkung auf den Blutverlust, die Hämostase und den Blutproduktbedarf in der Herzchirurgie untersuchen.

1.8 Ziel der Arbeit

Die Frage nach der geeigneten Flüssigkeitstherapie in der Kardiochirurgie bleibt weiterhin unbeantwortet. Die aus den genannten Studien gezogenen Schlussfolgerungen gelten in ihrer Auslegung für alle Patientenkollektive als höchst umstritten und können nicht uneingeschränkt auf herzchirurgische Patienten übertragen werden [52].

Zu den Kritikpunkten gehört zunächst die Auswahl der untersuchten HES-Präparate [52], da Brunkhorst et al. beispielsweise 10% Pentastärke, eine Hydroxyethylstärke HES 200/0,5, verwendeten [13]. Diese älteren Stärken, welche bereits zur Zeit der Restriktion als „überholt“ galten, wurden zu dem damaligen Zeitpunkt weitestgehend von Letztgenerations-HES-Präparaten ersetzt [83]. Neben der verwendeten Stärke sollten auch die eingesetzten Kristalloidlösungen diskutiert werden. Myburgh et al. verglichen HES mit reiner Kochsalzlösung (0.9% NaCl), dessen Verwendung

aufgrund der hohen Chloridkonzentration mit der Entwicklung einer hyperchlorämischen metabolischen Azidose und einer veränderten Entzündungskaskade assoziiert ist [4]. Die Auswirkungen einer niedermolekularen, balancierten Letztgenerations-HES-Lösung im Vergleich zu einer balancierten Kristalloidlösung waren zum Zeitpunkt der Verwendungseinschränkung nicht ausreichend untersucht und wurden somit auch nicht in den Entscheidungsprozess miteinbezogen.

Ein anderer wichtiger Kritikpunkt ist die Auswahl der untersuchten Patienten, da in den genannten Studien vor allem septische Patienten [13, 83] oder Patienten mit prologiertem klinischen Verlauf auf der Intensivstation [73] untersucht wurden. Kritisch kranke Patienten unterscheiden sich deutlich von anderen Patienten in ihrer Pathophysiologie [70]. Die Wirksamkeit und Sicherheit von HES ist deshalb wahrscheinlich in der Anwendung an relativ gesunden, kardial vorerkrankten oder septischen Patienten differenziert zu betrachten [64]. Daher sind die Ergebnisse der Studien von Myburgh et al., Perner et al. und Brunkhorst et al. durch die festgelegten Kriterien der Patientengruppen in puncto Extrapolierbarkeit auf Patienten mit anderen zugrundeliegenden Pathomechanismen umstritten.

Die Herzchirurgie ist aufgrund der Invasivität der Verfahren, der Notwendigkeit einer hochdosierten Antikoagulation und der Exposition gegenüber einem CPB mit einem relativ hohen Risiko von perioperativem Blutverlust, allogenen Bluttransfusionen und vor allem einem hohen Volumenbedarf verbunden [11]. Durch die Standardisierung, Häufigkeit und Relevanz von koronaren Bypass-Operationen eignen sich diese Patienten in besonderem Maße, um die umstrittenen Effekte verschiedener Volumenregime mit einer großen Fallzahl zu analysieren.

Das Ziel der vorgestellten Arbeit ist, die Auswirkungen der verschiedenen Volumentherapien auf den postoperativen Blutverlust, die Blutgerinnung sowie die hämorrhagisch bedingte Transfusionsnotwendigkeit in der Kardiochirurgie zu untersuchen. Deshalb wurden Patienten, die sich einer einfachen oder kombinierten Bypass-Operation unterzogen, in Form einer retrospektiven Arbeit untersucht. Dabei wurden diese Effekte von Behandlungen mit einem niedermolekularen Letztgenerations-HES, Gelafundin® und einer balancierten Kristalloidlösung verglichen.

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

In der durchgeführten Studie wurden in Form von einer retrospektiven Analyse alle kardiochirurgischen Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die zwischen dem 01.01.2012 und dem 31.12.2014 eine einfache oder kombinierte (bspw. Herzklappenersatz, Aorta Ascendens-Ersatz, Verschluss des linken Vorhofohrs oder Radiofrequenzablation) Bypass-Operation erhielten, untersucht [17]. Dies beinhaltete alle elektiven, dringlichen und Notfalloperationen. Dabei sollten die Auswirkungen der Volumenregime auf den postoperativen Blutverlust, die Blutgerinnung sowie die hämorrhagisch bedingte Transfusionsnotwendigkeit in der Kardiochirurgie dargestellt werden.

Der Beobachtungszeitraum für die Dokumentation von Volumentherapie, Blutverlust, Bluttransfusionen, Blutdruck, Katecholamingabe, Urinausscheidung und Furosemidgabe, Labor und Blutgasanalyse (BGA) beinhaltet die Dauer der durchgeführten Operation (iOP), den restlichen Operationstag (OPD) und den ersten (Pod1), zweiten (Pod2) und dritten postoperative Tag (Pod3) auf der herzchirurgischen Intensivstation [17]. Die Parameter Reoperation, Intensivstationsaufenthalt und postoperative apparative Behandlungen wurden über den gesamten Klinikaufenthalt untersucht. Bei diesen apparativen Behandlungen handelte es sich um die kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD), die Intermittierende Hämodialyse (iHD-SLEDD-Genius = slow extended daily dialysis), die venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung (VA-ECMO), die venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung (VV-ECMO), die intraaortale Ballonpumpe (iABP) und die mechanische Ventilation. Außerdem wurde dokumentiert, ob die Patienten während des Aufenthalts auf der kardiochirurgischen Intensivstation oder des gesamten Krankenhausaufenthalts verstarben (Abbildung 3).

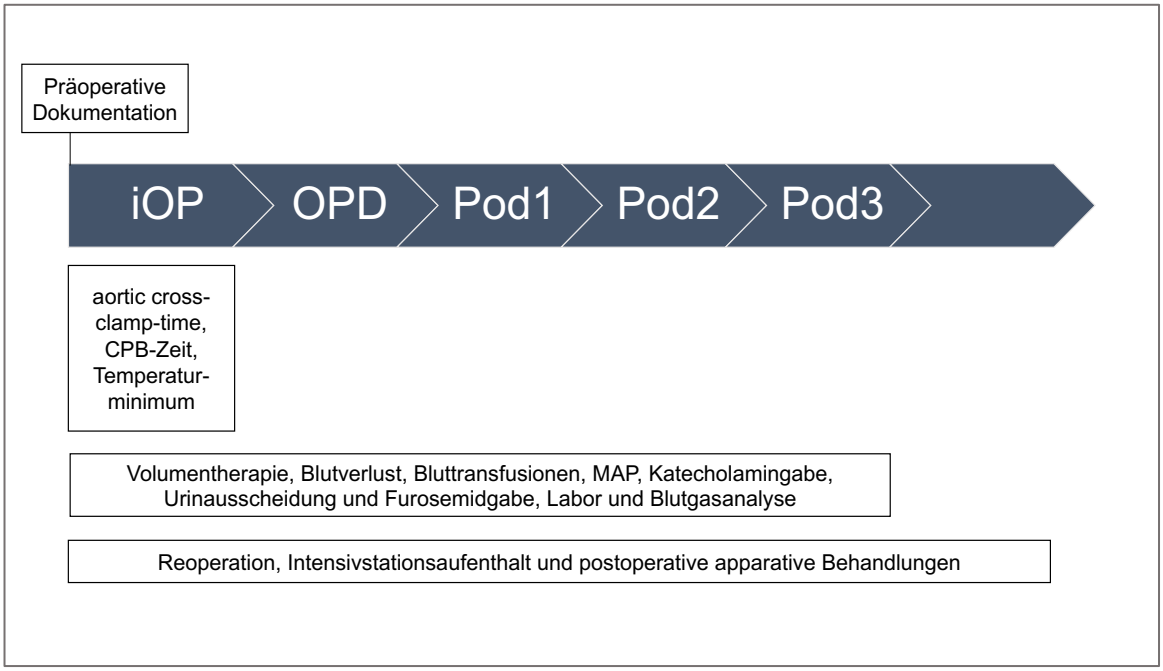

Abbildung 3: Beobachtungszeitpunkte und -zeiträume der untersuchten Parameter der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. Der Zeitraum ist unterteilt in die jeweiligen festgelegten Abschnitte. iOP= intraoperativ, OPD= Operationstag, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag, MAP= mittlerer arterieller Blutdruck, CPB= kardiopulmonaler Bypass

Ein Ethikantrag mit der Antragsnummer Nr. 50/17 wurde vor Beginn der Datenauswertung verfasst und von der zuständigen Ethikkomission der Universität Ulm zugelassen [17].

2.2 Volumenlösungen

2.2.1 Hydroxyethylstärkelösung

Im gesamten Zeitraum der Studie wurde ein Letztgenerations-HES verwendet (Tetraspan 6% 130/0,42 (B. Braun, Tetraspan® 6% Infusionslösung, Melsungen, Deutschland)), welches eine Konzentration von 6%, ein Molekulargewicht von 130 kDa und einen Substitutionsgrad von 0,42 besitzt. Die Na^+-Konzentration beträgt 140 mmol l^{-1} und die K^{+-}Konzentration 4 mmol l-1 (Tabelle 2). Bei den enthaltenen Anionen handelt es sich um eine Mischung aus Acetat (24 mmol l^{-1}), Malat (5,0 mmol l^{-1}) und Cl^- (118 mmol l^{-1}). Die theoretische Osmolalität von der in der vorgestellten Arbeit verwendeten Stärke beträgt 297 mosmol l^{-1} und der pH-Wert 5,6- 6,4

[9]. Da es sich bei der Trägerlösung um eine balancierte Kristalloidlösung handelt sind die Elektrolytkonzentrationen im physiologischen Bereich. Die Halbwertszeit von Tetraspan® 6% beträgt etwa 6 Stunden und die maximale Tagesdosis 30 ml kg^{-1} des Körpergewichts [9].

2.2.2 Gelatinelösung

Bei der in der vorgestellten Arbeit untersuchten Gelatinelösung handelte es sich um Gelafundin® 4% (B. Braun, Gelafundin® 4%, Melsungen, Deutschland). Diese enthält succinylierte Gelatine, gelöst in einer balancierten Trägerlösung mit einer Konzentration von 4% und einem Molekulargewicht von 30-35 kDa. Die in dieser Lösung enthaltenen Anionen sind Acetat (24 mmol l^{-1}) und Cl^- (103 mmol l^{-1}). Die Na^+-Konzentration liegt bei 151 mmol l^{-1} und die K^+-Konzentration bei 4 mmol l^{-1} (Tabelle 2). Die theoretische Osmolalität von der untersuchten Gelatinelösung beträgt 284 mosmol l^{-1} und der pH-Wert 7,1-7,7 [37].

2.2.3 Kristalloidlösung

Die verwendete Kristalloidlösung war Jonosteril®, eine balancierte Vollelektrolytlösung. Jonosteril beinhaltet eine Konzentration von 137 mmol l^{-1} Na^+, 4 mmol l^{-1} K^+, 1,25 mmol l^{-1} Mg^{2+} und 1,65 mmol l^{-1} Ca^{2+}. Die Konzentrationen der enthaltenen Anionen betragen 110 mmol l^{-1} Cl^- und 36,8 mmol l^{-1} Acetat (Tabelle 1). Die theoretische Osmolalität der untersuchten Kristalloidlösung beträgt 291 mosmol l^{-1} und der pH-Wert 6,9-7,9 [85].

2.3 Datenmaterial und Datenerhebung

Die Daten wurden schriftlich anhand eines standardisierten Dokumentationsbogens für den jeweiligen Patienten aus der SAP-Datenbank des Universitätsklinikums Ulm gesammelt. Es wurden die entsprechenden ärztliche Aufnahmebogen der Anästhesie, Notarztprotokolle, Operationsberichte, anästhesiologische Protokolle, Geräteprotokolle, Dokumentationsprotokolle der Abrechnung mit Auflistung der benötigten intensivmedizinischen Therapien, hausinterne sowie externe Arztbriefe und Kurvendokumentationen der herzchirurgischen Intensivstation ausgewertet. Zusätzlich

wurden die jeweiligen Laborbefunde aus der klinischen Chemie ausgewertet. Die Daten der erstellten Dokumentationsbögen wurden anschließend in Form einer Excel Tabelle (Software Microsoft® Excel® für Office 365) festgehalten. Patienten, bei denen Dokumente mit essenziellen und auf keinem anderen Dokument festgehaltene Informationen (OP-Narkoseprotokoll, Intensivkurven, OP-CPB-Protokoll, Laborbefunde) fehlten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

2.4 Untersuchte Parameter

2.4.1 Patientendaten

Die Patientendaten wurden anhand der Patienten-ID des Universitätsklinikum Ulms und der Initialen erfasst. Es wurden Geburtsdatum, Alter, Geschlecht (weiblich/ männlich), Größe (cm) und Gewicht (kg) dokumentiert und in einer fortlaufenden Nummer anonymisiert und in anonymisierter Form zur weiteren Analyse verwendet.

2.4.2 Präoperative Dokumentation

Zur Einschätzung des präoperativen Risikoprofils der Patienten wurden die folgenden Kategorien anhand der untersuchten Dokumente präoperativ binär erörtert und mit ja/ nein klassifiziert:

- Angina Pectoris (stabil/ instabil)
- Vorhofflimmern (paradox/ persistierend)
- Arterielle Hypertonie
- Hyperlipidämie
- Familiäre Disposition für kardiovaskuläre Risikofaktoren
- Diabetes mellitus (nicht insulinpflichtiger/ insulinpflichtiger)
- Nikotinabusus
- Gerinnungserkrankungen
- COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
- Asthma bronchiale
- Renale Vorerkrankungen
- Präoperative Dialysepflichtigkeit
- Apoplex/ zerebrovaskuläre Krankheiten

- Akutes Koronarsyndrom (NSTEMI/ STEMI)
- Myokardinfarkt (MI) (< 2 Wochen / > 2 Wochen präoperativ)
- Rezidiveingriff
- Notfalloperation
- Präoperative Medikation, v.a. Heparin/ Marcumar/ ASS/ Clopidogrel/ Prasugrel/ Ticagrelor [17]

Mit dem Ziel, das kardiale Risikoprofil der Patienten besser vergleichen zu können wurde in der Kardiochirurgie der NYHA (New York Heart Association)-Score (NYHA I-IV) des jeweiligen Patienten präoperativ erfasst. Außerdem wurde die präoperativ festgehaltene Ejektionsfraktion (EF) dokumentiert (EF= >51%, 31-50%, 21-30% und <20%) und in der präsentierten Arbeit verwendet. Der präoperative Blutdruck wurde anhand des dokumentierten mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) verglichen. Dieser wurde aus dem systolischen und diastolischen Druck mit folgender Formel errechnet:

MAP= $\frac{\text{systolischer Blutdruck+2x diastolischer Blutdruck}}{3}$ ([8]).

Um eine Vergleichbarkeit der Patienten zu erreichen, wurden zwei gängige Scores herangezogen. Zum einen der „European System for Cardiac Operative Risk Evaluation“ (EURO-II-Score), der ein weltweit eingesetztes kardiales Risikomodell zur Vorhersage der Letalität nach einer kardiochirurgischen Operation darstellt [76]. Neben der Risikomessung wird dies auch als Maßstab für die Beurteilung der Qualität herzchirurgischer Behandlungen eingesetzt [76]. Er wurde anhand einer festgelegten Tabelle für jeden Patienten errechnet. Die Risikofaktoren waren definiert als das Alter des Patienten, weibliches Geschlecht, NYHA-Klasse oder Canadian Cardiovascular Society(CCS)-Klasse 4, Vorliegen eines insulinabhängigen Diabetes mellitus, extrakardiale Arteriopathie, chronische Lungenerkrankung, schlechte Beweglichkeit, Nierenfunktionsstörung, frühere Herzoperation, aktive Endokarditis, kritischer präoperativer Zustand, linksventrikuläre Funktion, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 90 Tage, pulmonale Hypertonie, Dringlichkeit der Operation und die Operation selbst. Bei dieser wurde zwischen einem isolierten Bypass, einem einzigen größeren kardialen Eingriff, welcher kein isolierter Bypass war, zwei größeren kardialen Eingriffen und drei oder mehr größeren kardialen Eingriffen unterschieden. Laut Stähli et al. ist es sinnvoll, anhand des EURO-II-Scores die Patienten in drei

Gruppen zu unterteile [92]. Deshalb wurden Patienten mit einem EURO-II-Score < 4% in die Niedrigrisikogruppe, Patienten mit einem EURO-II-Score zwischen 4 und 9% in die Mittelrisikogruppe und Patienten mit einem EURO-II-Score > 9% in die Hochrisikogruppe eingeteilt [92]. Zusätzlich wurde als zweiter Score der „Simplified Acute Physiology Score“ (SAPS-II-Score) aus der SAP-Dokumentation entnommen. Der SAPS-II-Score ist ein in Europa etablierter Intensivscore und dient auch dazu, das Sterberisiko im Krankenhaus abzuschätzen. Der Score enthält 17 Variablen, die während der ersten 24 Stunden des Intensivstationsaufenthalts gesammelt werden und von denen anschließend die schlechtesten Werte zur Analyseherangezogen werden [36].

2.4.3 Operation

Zunächst wurde das Datum des durchgeführten Eingriffs und im Falle eines Kombinationseingriffs die Art der Operation dokumentiert. Außerdem wurde die Anzahl der erhaltenen Koronararterien-Bypässe festgehalten.

Die folgenden Kombinationseingriffe wurden binär mit ja/ nein dokumentiert:

- Radiofrequenzablation
- Verschluss des linken Herzohrs
- Mitralklappenersatz
- Aortenklappenersatz
- Trikuspidalklappenersatz
- Aorta Ascendens-Ersatz

Die intraoperativ gemessene Zeit der aortalen Klemmphase (aortic cross-clamp-time) (min) und des CPB (min) wurden erfasst. Außerdem wurde das in dem Anästhesieprotokoll erfasste intraoperative Temperaturminimum (°C) dokumentiert.

2.4.4 Volumentherapie

Die Volumengabe (ml) wurde intraoperativ, am restlichen Operationstag sowie am ersten, zweiten und dritten Tag postoperativ kumulativ erfasst. Dabei wurde zwischen einer Kristalloid-, Albumin-, Gelafundin- und Kolloidtherapie unterschieden.

Ab dem Zeitpunkt der Verwendungseinschränkung von HES wurden die beobachteten Patienten entweder mit Gelafundin® und Kristalloiden oder nur Kristalloiden therapiert (Abbildung 4).

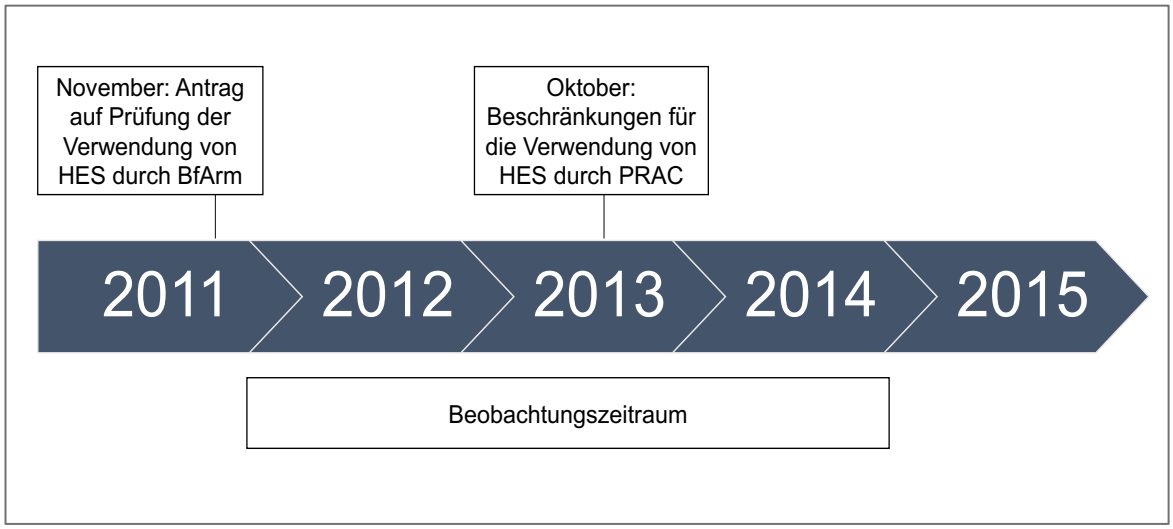

Abbildung 4: Beobachtungszeitraum von 01.01.2012 bis zum 31.12.2014 mit dem Zeitpunkt der Verwendungseinschränkung von Hydroxyethylstärke durch den PRAC. PRAC= Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz („EMA's pharmacovigilance risk assessment committee" [26]), BfArm= Bundesanstalt für Arzneimittel und Medizinprodukte, HES= Hydroxyethylstärke

Das gesamte intraoperativ verabreichte Volumen der jeweiligen Flüssigkeit wurde anhand der Summe, der in dem Narkoseprotokoll und OP-CPB-Protokoll dokumentierten, einzelnen Dosen errechnet. Das Volumen der jeweils am OPD, Pod1, Pod2 und Pod3 infundierten Flüssigkeitssubstitution wurde für jeweils 24 Stunden aus dem Protokoll der herzchirurgischen Intensivstation entnommen und dokumentiert. Hierbei wurden einzeln dokumentierte Volumina mit den über einen Perfusor infundierten Volumina zur Ermittlung der Gesamtdosis summiert. Die mittels Perfusor verabreichten Flüssigkeitsvolumina wurden anhand der Laufgeschwindigkeit (ml h^{-1}) und Laufzeit (h) errechnet. Im Falle einer frühzeitigen Entlassung oder bei Versterben des Patienten wurden am Entlassungs-/ Todestag und den darauffolgenden Tagen keine Daten dokumentiert. Im zeitlichen Verlauf der HES-Restriktion wurde das Volumenregime nach Ermessen des behandelten Arztes ausgewählt, wodurch unterschiedliche Gruppengrößen entstanden. Zur Optimierung der Vergleichbarkeit wurden die infundierten Flüssigkeitsvolumina auf das bei Aufnahme dokumentierte Patientengewicht normiert (ml kg^{-1}).

2.4.5 Blutverlusts

Der Blutverlust (ml) wurde kumulativ innerhalb der ersten 6, 12, 18 Stunden sowie am Pod1, Pod2 und Pod3 über 24 Stunden kumulativ bestimmt. Es kam teilweise vor, dass sich die ersten 18 Stunden postoperativ mit dem Zeitraum des Pod1 überschnitten. In diesem Fall wurde für den Pod1 der Zeitraum nach den 18 Stunden postoperativ bis zum Beginn des Pod2 definiert. Die Menge des Blutverlusts wurde durch das in den Patientenkurven dokumentierte Blutvolumen in den einliegenden Drainagen errechnet.

2.4.6 Blutproduktsubstitution

Die Anzahl der erhaltenen Blutprodukte wurde intraoperativ und anschließend bis zur Entlassung von der Intensivstation oder alternativ bis zum dritten postoperativen Tag erfasst.

Bei den Produkten der Blutproduktsubstitution wurde unterschieden zwischen:

- Erythrozytenkonzentraten
- Thrombozytenkonzentraten
- Gefrorenem Frischplasma
- Fibrinogen
- PPSB

Die Anzahl oder Menge der transfundierten Präparate wurden den Protokollen und Patientenkurven der Intensivstation entnommen und jeweils für die Zeit der Operation, den OPD, Pod1, Pod2 und Pod3 summiert. Die EK, TK, FFP wurden anhand ihrer Anzahl dokumentiert und Fibrinogen anhand der verabreichten Menge (g) [17].

2.4.7 Blutdruck

Der Blutdruck wurde anhand des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) verglichen. Dieser wurde präoperativ, intraoperativ und postoperativ aus dem systolischen und diastolischen Druck mit folgender Formel errechnet:

$$\text{MAP} = \frac{\text{systolischer Blutdruck} + 2\text{x diastolischer Blutdruck}}{3}$$ ([8]).

Zur Dokumentation des intraoperativen MAP-Werts wurde anhand der im anästhesiologischen Narkoseprotokoll festgehaltenen Blutdruckamplitude der durchschnittliche, über den Operationszeitraum gemittelte MAP-Wert anhand der angegebenen Formel errechnet. Anschließend wurden aus dem ersten gemessenen Blutdruck im Intensivprotokoll und jeweils 6, 12, 18 Stunden postoperativ der MAP errechnet und dokumentiert. Der MAP der ersten drei postoperativen Tage wurde aus dem ersten dokumentierten Blutdruck des Dienstes (ab 5:00Uhr) aus der Patientenkurve errechnet und dokumentiert. Bei vorzeitiger Entlassung oder Versterben des Patienten wurde kein Wert dokumentiert.

2.4.8 Intensivstations- und Krankenhausaufenthalt

Der Intensivstationsaufenthalt wurde definiert als die Anzahl der auf der Intensivstation verbrachten Tage nach Operationsende. Bei vorzeitigem Tod des Patienten wurden die Tage bis zu dem Versterben gezählt. Der Krankenhausaufenthalt beinhaltete alle Tage von Aufnahme bis zu Entlassung des Patienten aus dem Universitätsklinikum Ulm oder bis zum Versterben des Patienten. Zusätzlich wurde bei verstorbenen Patienten zwischen dem Versterben auf der Intensivstation und dem gesamten Krankenhausaufenthalt unterschieden. Im Falle eines Todes wurde die Todesursache anhand der Entlassungsbriefe oder der Todesbescheinigung dokumentiert.

2.4.9 Postoperative apparative Behandlungen

Die postoperativen apparativen Behandlungen wurden anhand der Dokumentationsprotokolle der Abrechnung mit Auflistung der benötigten intensivmedizinischen Therapien dokumentiert. Dabei wurde die kumulative Zeit (h) der Nutzung des jeweiligen Gerätes über den gesamten Krankenhausaufenthalt festgehalten. Zu den postoperativen apparativen Behandlungen zählten die CVVHD, iHD-SLEDD-Genius, VA-ECMO, VV-ECMO, iABP und mechanische Ventilation.

2.4.10 Labor

Die Laborparameter wurden aus den Daten der Klinischen Chemie des Universitätsklinikums Ulm entnommen (Tabelle 3). Es wurden jeweils präoperativ, initial postoperativ, 6 Stunden postoperativ und am Pod1, Pod2 und Pod3 die Parameter aus der ersten entnommenen Blutprobe des Dienstes (ab 5:00 Uhr) dokumentiert. Bei unvollständigen Laboren wurden nur die vorhandenen Werte eingeschlossen.

Tabelle 3: Untersuchte Parameter mit angegebenen Standard-Referenzwerten für Erwachsene am Universitätsklinikum Ulm. INR= International Normalized Ratio, PTT= partielle Thromboplastinzeit, GFR= glomeruläre Filtrationsrate, AST= Aspartat-Aminotransferase, ALT= Alanin-Aminotransferase, ɣ-GT= Gamma-Glutamyltransferase, AP= Alkalische Phosphatase, CK= Kreatininkinase, CK-MB= Kreatininkinase muscle-brain-type, Hb= Hämoglobin, Hkt= Hämatokrit, ADP= Adenosindiphosphat, EPI= Epinephrin

Blutgerinnung	
Quick	70-130%
INR	1
PTT	26-36 s
Nierenfunktion	
Urea	3,0-9,2 mmol l^{-1}
Kreatinin	59-104 µmol l^{-1}
GFR	>90 ml min^{-1}
Leberfunktion	
AST	<50 U l^{-1}
ALT	<45 U l^{-1}
ɣ-GT	<60 U l^{-1}
AP	40-130 U l^{-1}
Herzenzyme	
CK	20-200 U l^{-1}
CK-MB	<6,73 µg l^{-1}
Troponin T	<14 ng l^{-1}
Blutbild	
Hb	14,0-17,4 g dl^{-1}
Hk	0,41-0,50 %
Thrombozyten	150-459x 10^9 l^{-1}
ADP	68-121 s
EPI	84-160 s

2.5 Biometrische Daten und Statistik

Die Daten der Patienten wurden in einer Tabelle gesammelt. Die deskriptive Auswertung erfolgte durch Microsoft Excel (Version 16.39 (20071300), 2020). Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software R Version 3.6.3 (R Foundation for

Statistical Comuting, Wien, Österreich) und den Zusatzpaketen conover test, ordinal, emmeans, nlme und geepack [17].

Die Normalverteilung der numerischen Daten wurde mittels Shapiro-Wilk-Test analysiert. Die Notation der numerischen Daten erfolgte anhand des Medians (1. bis 3. Quartil). Numerische Daten zwischen den drei Gruppen wurden mithilfe des Conover-Iman-Tests mit Holm-Korrektur ausgewertet. Der Vergleich der Häufigkeitsdaten erfolgte anhand des Chi-Quadrat-Test, gefolgt von paarweisen z-Tests mit Bonferroni-Korrektur [17]. Die ordinalen Daten wurden durch kumulative Link-Modelle mit dem Tukey-post-hoc-Test analysiert. Die Auswertung des Zeitverlaufs der numerischen Daten wurde durch mixed models durchgeführt. Dabei stellten die Patienten eine Quelle zusätzlicher Effekte dar. Der Volumenersatz und die Zeit stellten feste unabhängige Effekte dar. Wurde bei mindestens einem Faktor ein signifikanter Einfluss festgestellt oder wurde eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren gefunden, erfolgte die Testung der Daten zu den einzelnen Zeitpunkten. Bei zwei Gruppen wurde dies mit dem Wilcoxon-Rangsummentest, bei drei Gruppen wie bereits beschrieben mit dem Conover-Iman-Test durchgeführt [17].

Bei der Analyse des Zusammenhangs von Prämedikation oder Notfalloperation und Blutverlust sowie Hb-Wert (Subgruppenanalyse) wurde der punkt-bi-seriale Korrelationskoeffizient r_{pb} berechnet. Bei allen genannten Hypothesentests lag das Signifikanzniveau (α) bei 0,05. Somit wurde bei einem p-Wert kleiner als 0,05 der Unterschied bzw. Einfluss als signifikant angesehen [17].

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Die eingeschlossenen Patienten wurden anhand der erhaltenen Flüssigkeitstherapie in drei Gruppen eingeteilt. Es wurde dabei zwischen einer Therapie mit nur Kristalloiden (Kristalloidgruppe), Kristalloiden kombiniert mit HES (HES-Gruppe) und Kristalloiden kombiniert mit Gelafundin® (Gelafundingruppe) unterschieden. Zunächst wurden 1613 Patienten untersucht, von denen 1540 in die Auswertung aufgenommen und 73 (4,5%) aufgrund des Fehlens wesentlicher Daten in der retrospektiven Aufarbeitung oder einer Gabe von verschiedenen Kolloiden ausgeschlossen wurden. Zu diesen Daten gehörte das Fehlen wichtiger Dokumente wie Operationsbericht, Anästhesie- oder Operationsverlaufsbogen. In der HES-Gruppe wurden 938 Patienten, in der Gelafundingruppe 397 Patienten und in der Kristalloidgruppe 205 Patienten in die Auswertung aufgenommenen (Abbildung 5) [17].

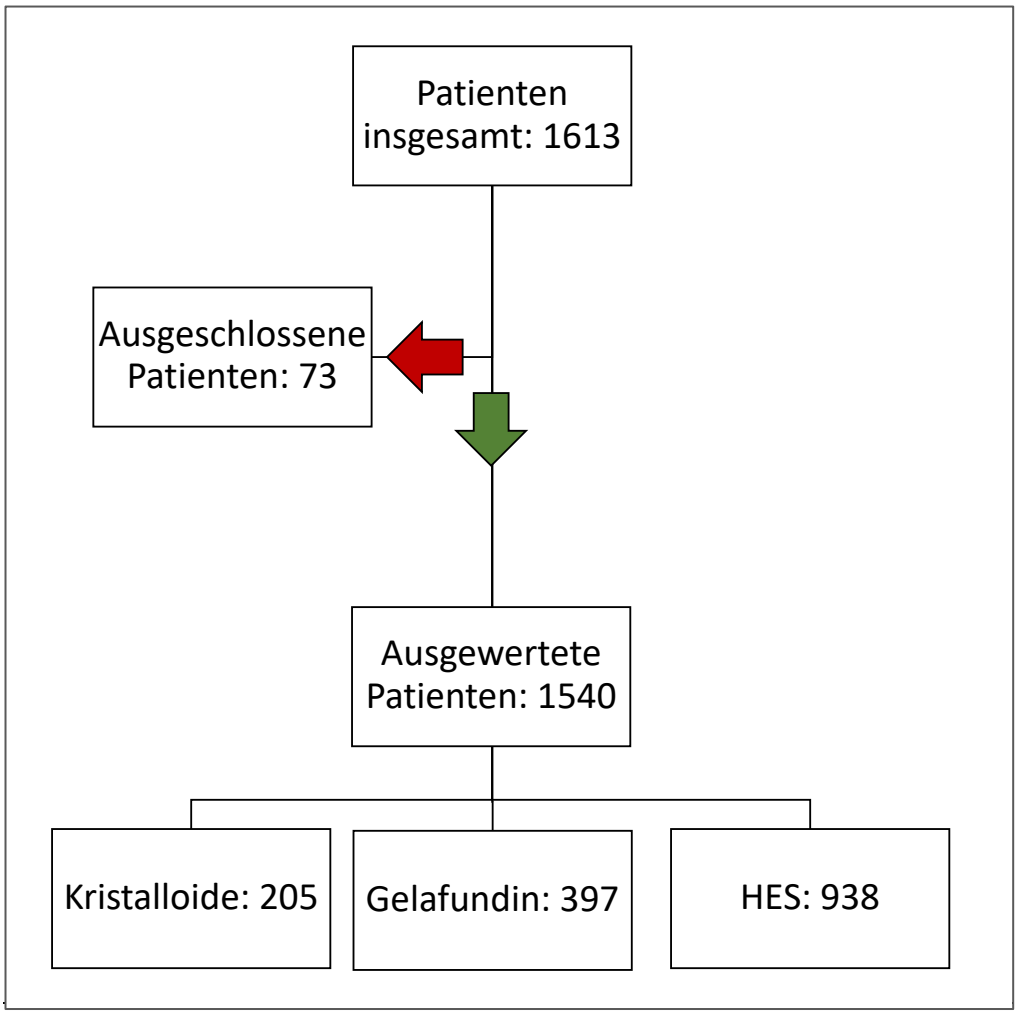

Abbildung 5: Anzahl der ausgewerteten Patienten und der endgültigen Gruppengröße. HES= Hydroxyethylstärke.

Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [17]

In allen drei Gruppen befanden sich mehr männliche als weibliche Patienten. Der Median des Alters der Patienten betrug in der Kristalloidgruppe 69 (61 bis 76) Jahre, in der Gelafundingruppe 70 (63 bis 75) Jahre und in der HES-Gruppe 71 (62 bis 76) Jahre [17]. In der Kristalloidgruppe gab es keine Patienten mit einer Koagulationsvorerkrankung, während in der Gelafundingruppe vier (1,0%) und in der HES-Gruppe 17 (1,8%) Personen mit einer vorbekannten Koagulationsstörung dokumentiert wurden. Unter diesen Patienten gab es zwei Personen mit einen Faktor XII-Mangel, vier mit einer heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT), zwei mit einer Thrombozytopenie und eine Person mit einem Phospholipidsyndrom. Während des Beobachtungszeitraums trat bei keinem der untersuchten Patienten ein TRALI auf (Tabelle 4).

Tabelle 4: Demographische Daten, angegeben als Median (1.Quartil bis 3.Quartil) oder absolut und in Prozent der jeweiligen Gruppenstärke der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. HES= Hydroxyethylstärke, BMI= Body-Mass-Index, EURO-II-Score= „European System for Cardiac Operative Risk Evaluation" [76], SAPS-II-Score= „Simplified Acute Physiology Score"[36], NYHA= New York Heart Association, EF= Ejektionsfraktion, TAH= Thrombozytenaggregationshemmer, INR= International Normalized Ratio, PPT= partielle Thromboplastinzeit, ALT= Alanin-Aminotransferase, AST= Aspartat-Aminotransferase , ɣ-GT= Gamma-Glutamyltransferase, AP= alkalische Phosphatase, n= Anzahl.
Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [17]

		Kristalloide n= 205	**Gelafundin® n= 397**	**HES n= 938**	**p**
Alter (Jahre)		69 (61 bis 76)	70 (63 bis 75)	71 (62 bis 76)	0,75
Gewicht (kg)		84 (75 bis 93)	83 (71 bis 92)	81 (72 bis 92)	0,27
BMI (kg m^{-2})		28,0 (25,0 bis 31,2)	27,8 (24,9 bis 30,5)	27,4 (24,9 bis 30,5)	0,3
Geschlecht	**männlich**	160 (78,0%)	319 (80,4%)	738 (78,6%)	0,74
	weiblich	45 (22,0%)	78 (19,6%)	200 (21,3%)	
EURO-II-Score		1,82 (1,08 bis 3,46)	2,13 (1,17 bis 3,97)	2,06 (1,17 bis 3,83)	0,21
SAPS-II-Score		28,0 (24,0 bis 32,5)	29,0 (25,0 bis 33,0)	29,0 (24,0 bis 33,0)	0,85
NYHA	**I**	18 (8,8%)	21 (5,3%)	44 (4,7%)	0,17
	II	51 (24,9%)	114 (28,7%)	246 (26,2%)	
	III	117 (57,1%)	237 (59,7%)	551 (58,7%)	
	IV	18 (8,8%)	23 (5,8%)	90 (10,0%)	
EF	**>50%**	145 (71%)	262 (66,0%)	651 (69,3%)	0,53
	31% bis 50%	52 (25,4%)	89 (22,4%)	207 (22,0%)	
	21% bis 30%	5 (2,4%)	23 (5,8%)	54 (5,8%)	

Fortsetzung Tabelle 4: Demographische Daten, angegeben als Median (1.Quartil bis 3.Quartil) oder absolut und in Prozent der jeweiligen Gruppenstärke der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. HES= Hydroxyethylstärke, BMI= Body-Mass-Index, EURO-II-Score= „European System for Cardiac Operative Risk Evaluation" [76], SAPS-II-Score= „Simplified Acute Physiology Score"[36], NYHA= New York Heart Association, EF= Ejektionsfraktion, TAH= Thrombozytenaggregationshemmer, INR= International Normalized Ratio, PPT= partielle Thromboplastinzeit, ALT= Alanin-Aminotransferase, AST= Aspartat-Aminotransferase , ɣ-GT= Gamma-Glutamyltransferase, AP= alkalische Phosphatase, n= Anzahl.
Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [17]

		Kristalloide n= 205	**Gelafundin ® n= 397**	**HES n= 938**	**p**
EF	**20% und weniger**	1 (0,5%)	8 (2,0%)	24 (2,6%)	
Notfall-OP		64 (31,2%)	128 (32,2%)	273 (29,1%)	0,09
Präop. TAH		180 (87,8%)	347 (87,%)	772 (82,2%)	0,021
Präop. Marcumar		10 (4,9%)	21 (5,3%)	56 (6,0%)	0,36
Präop. Heparin		14 (6,8%)	45 (11,3%)	122 (13,0%)	0,079
Hypertension		191 (93,2%)	365 (91,9%)	848 (90,3%)	0,46
Diabetes mellitus		67 (32,7%)	137 (34,5%)	281 (29,9%)	0,24
Koagulations-vorerkrankungen		0 (0 %)	4 (1,0 %)	17 (1,8 %)	0,306
Hämoglobin ($g\ dl^{-1}$)		14,0 (12,7 bis 15,0)	13,7 (12,5 bis 14,9)	14,1 (12,7 bis 15,0)	0,16
Hämatokrit (%)		41 (38 bis 44)	41 (38 bis 44)	42 (38 bis 44)	0,3
Thrombozyten ($10^9\ l^{-1}$)		195 (166 bis 236)	202 (167 bis 244)	201 (168 bis 242)	0,61
Quick (%)		89 (81 bis 97)	98 (88 bis 107)	91 (81 bis 98)	<0,0001
INR		1,0 (1,0 bis 1,1)	1,0 (1,0 bis 1,1)	1,0 (1,0 bis 1,1)	<0,0001
PTT (s)		31 (29 bis 35)	31 (20 bis 35)	32 (20 bis 36)	0,02

Fortsetzung Tabelle 4: Demographische Daten, angegeben als Median (1.Quartil bis 3.Quartil) oder absolut und in Prozent der jeweiligen Gruppenstärke der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. HES= Hydroxyethylstärke, BMI= Body-Mass-Index, EURO-II-Score= „European System for Cardiac Operative Risk Evaluation" [76], SAPS-II-Score= „Simplified Acute Physiology Score"[36], NYHA= New York Heart Association, EF= Ejektionsfraktion, TAH= Thrombozytenaggregationshemmer, INR= International Normalized Ratio, PPT= partielle Thromboplastinzeit, ALT= Alanin-Aminotransferase, AST= Aspartat-Aminotransferase , ɣ-GT= Gamma-Glutamyltransferase, AP= alkalische Phosphatase, n= Anzahl.
Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [17]

	Kristalloide n= 205	**Gelafundin® n= 397**	**HES n= 938**	**p**
ALT ($U\ l^{-1}$)	27,5 (21,0 bis 38,0)	26,0 (19,0 bis 35,0)	26,0 (21,0 bis 37,0)	0,78
AST ($U\ l^{-1}$)	24 (21 bis 30)	26 (21 bis 33)	25 (21 bis 32)	0,41
ɣ-GT ($U\ l^{-1}$)	37,0 (25,0 bis 57,0)	38,5 (25,0 bis 68,8)	36,0 (25,0 bis 56,0)	0,25
AP ($U\ l^{-1}$)	68,5 (57,8 bis 83,0)	67,0 (57,0 bis 82,0)	66,5 (56,0 bis 80,0)	0,26

Die Patienten wurden anhand ihres Risikoprofils, bestimmt durch die EURO-II-Score-Punktzahl, weiter unterteilt. Bei der Verteilung der Risikogruppen innerhalb der einzelnen Flüssigkeitsgruppen war die Prozentzahl der Patienten mit einem EURO-II-Score über 9 Punkten in der HES-Gruppe mit 8,4% am höchsten (Kristalloidgruppe= 6,3%, Gelafundingruppe= 6,8%). Der Anteil der Patienten mit einem EURO-II-Score unter 4 Punkten war in der Kristalloidgruppe mit 79% am höchsten (Gelafundingruppe= 73,6%, HES-Gruppe= 74,8%) (Abbildung 6) [17].

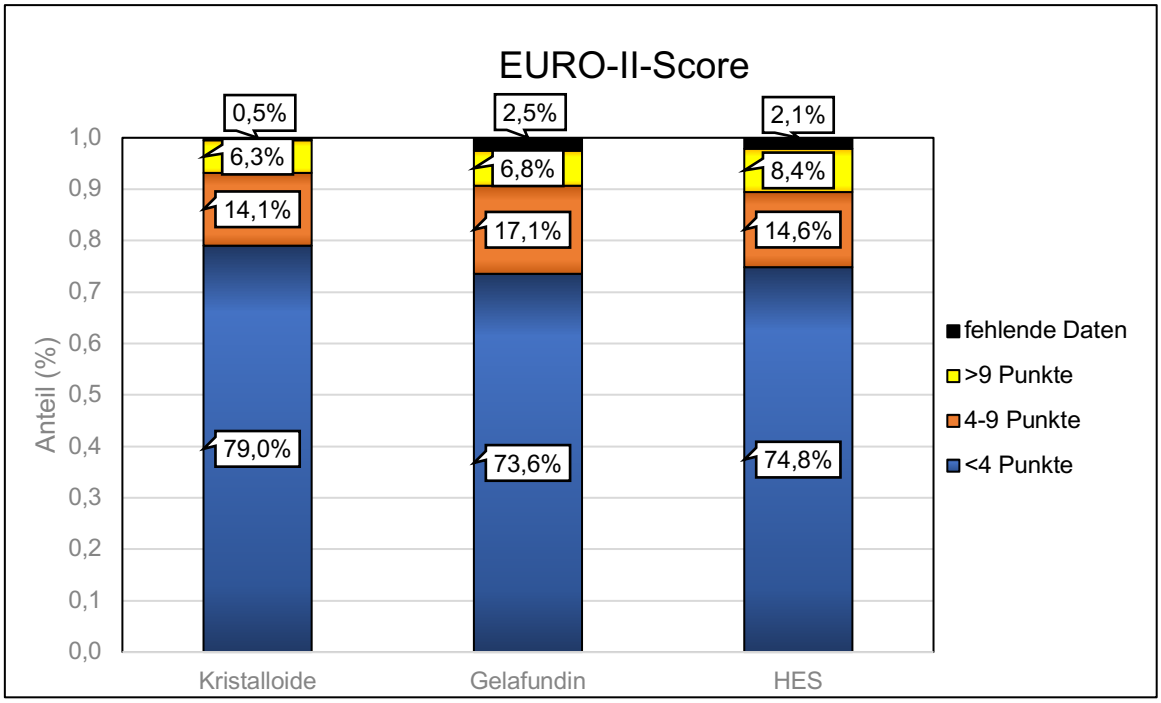

Abbildung 6: Anteil in Prozent der Patienten in den angegebenen Risikogruppen des EURO-II-Scores der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. EURO-II-Score= „European System for Cardiac Operative Risk Evaluation" [76], HES= Hydroxyethylstärke.

Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [17]

3.2 Ergebnisse der Zielgrößen

Im Besonderen wurden die Parameter, die den Verlauf von Blutverlust, Blutgerinnung und Blutproduktsubstitution wiedergeben, sowie die Daten der Flüssigkeitstherapie, wie beispielsweise Dauer und Menge der einzelnen Produkte analysiert.

3.2.1 Ergebnisse der Flüssigkeitstherapie

Die Menge des totalen Volumenersatzes lag in der HES-Gruppe bei 12746 ml (10326-15576), in der Gelafundingruppe bei 11125 ml (8500-14468) und in der Kristalloidgruppe bei 9829 ml (7510-11862). Dieser Unterschied war hoch signifikant ($p< 0,0001$) [17]. Die Summe der infundierten Kristalloide zeigte die höchsten Werte in der HES-Gruppe während Patienten der Kristalloidgruppe mit der geringsten Menge an Kristalloidlösungen therapiert wurden. Bei der Analyse der Kolloidtherapie lag die verabreichte Kolloidmenge in der HES-Gruppe bei 2000 ml (1000-3038)

und in der Gelafundingruppe bei 1000 ml (500-1500). Dieses Ergebnis zeigte eine hohe Signifikanz (p< 0,0001) (Tabelle 5) [17].

Tabelle 5: Flüssigkeitsmenge der Kristalloide, Kolloide und der totale Volumenersatz, angegeben als Median (1.Quartil bis 3.Quartil) in der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. HES= Hydroxyethylstärke, n= Anzahl.
Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [17]

	Kristalloide n= 205	**Gelafundin® n= 397**	**HES n= 938**	**p**
Kristalloide (ml)	9829 ml (7510-11862)	10055 ml (7641-13460)	10543 ml (8234-12756)	0,05
Kolloide (ml)	-	1000 ml (500 -1500)	2000 ml (1000-3038)	< 0,0001
Totaler Volumenersatz (ml)	9829 ml (7510-11862)	11125 ml (8500-14468)	12746 ml (10326-15576)	< 0,0001

Die Kristalliod-Therapie wurde in der HES-Gruppe bei deutlich mehr Patienten über einen längeren Zeitraum fortgeführt. Diese Beobachtung war hoch signifikant (p< 0,0001). Bei dem Vergleich der beiden Kolloidtherapien zeigte sich ein hoch signifikant verlängerter Behandlungszeitraum in der HES-Gruppe (p< 0,0001) [17].

3.2.2 Ergebnisse des Blutverlusts

Der postoperative Blutverlust wurde durch das gemessene Volumen wie Drainagenverluste beurteilt. Zusätzlich wurde der Verlauf der laborchemischen Werte (Hb, Hkt) herangezogen.

6 Stunden postoperativ verloren Patienten der HES-Gruppe eine größere Menge Blut als die Patienten der anderen Gruppen. In der Kristalloidgruppe kam es zu diesem Zeitpunkt zu dem geringsten Blutverlust. Der Unterschied war zwischen allen drei Gruppen hoch signifikant (p< 0,0001). Nach 12 und 18 Stunden zeigte sich im Vergleich zu der Gelafundin- und Kristalloidgruppe ein signifikant größerer Blutverlust in der HES-Gruppe (12h: p< 0,0001; 18h: p= 0,01). Am Pod2 kam es in der HES- Gruppe zu einem signifikant höheren Blutverlust verglichen mit den anderen

beiden Flüssigkeitsgruppen (p< 0,0001). Zwischen der Kristalloid- und Gelafundingruppe konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Am Pod1 und Pod3 kam es zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Abbildung 7) [17].

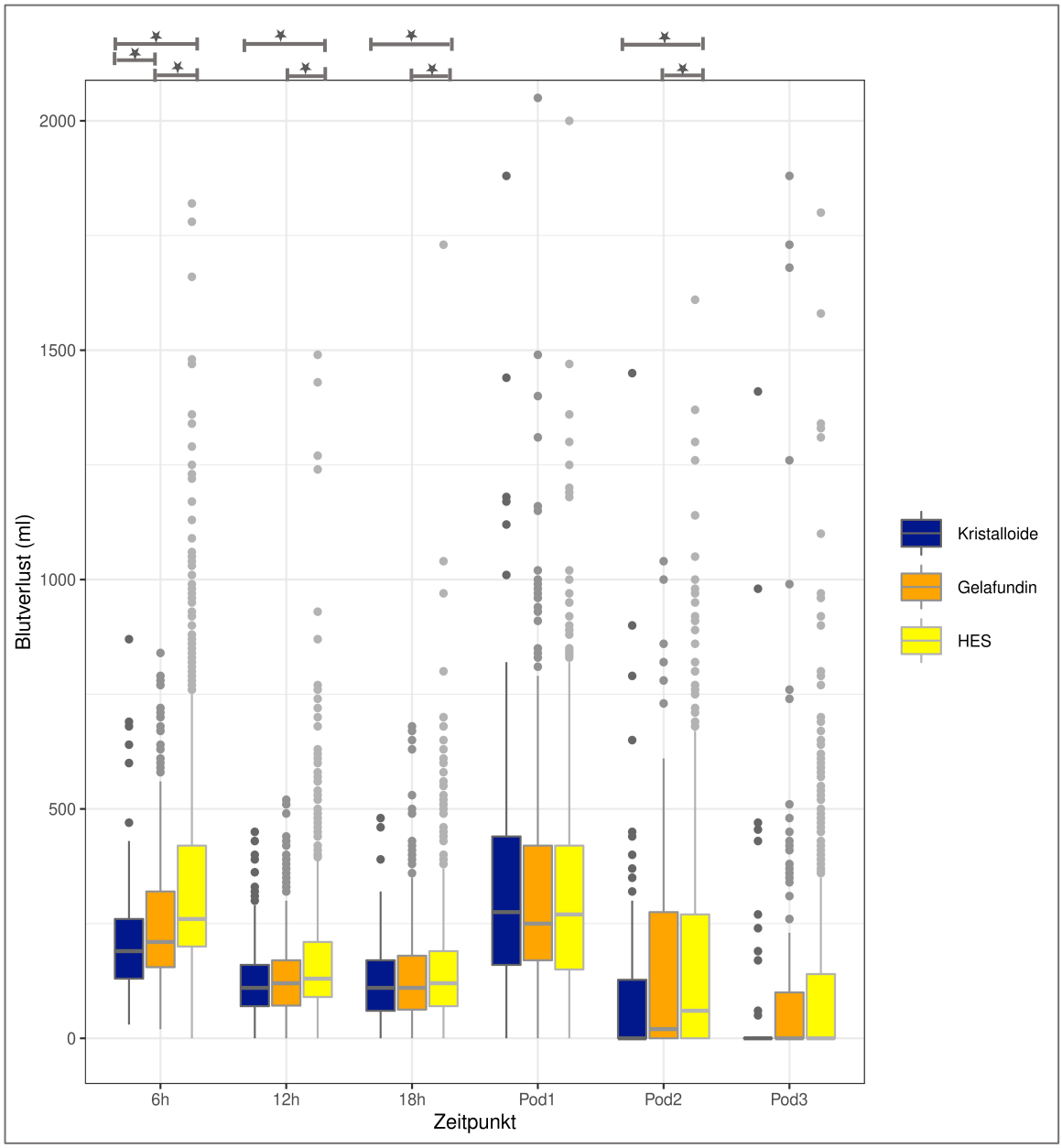

Abbildung 7: Kumulativer Blutverlust innerhalb der angegebenen Zeitintervallen der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind nur Blutverluste bis ca. 2000 ml dargestellt, insgesamt lagen 14 Messwerte über 2000 ml (Kristalloidgruppe: 0; Gelafundingruppe: 4; HES-Gruppe: 10). Daten dargestellt als Boxplot (Median, Reichweite der Werte, Ausreißer werden als Punkte dargestellt), ∗= signifikanter Unterschied. HES= Hydroxyethylstärke, Hb= Hämoglobin, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag.

Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [17]

Präoperativ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Hb-Werten der Patientengruppen (p= 0,16). In allen Gruppen kam es initial postoperativ zu einem allgemeinen Hb-Abfall. Bis zum Pod1 zeigten sich signifikant größere Hb-Abfälle in der HES- und Gelafundingruppe im Gegensatz zu der Kristalloidgruppe (p< 0,0001). Zwischen der HES- und Gelafundingruppe konnte kein Unterschied festgestellt werden. Ab dem Pod2 lag der Hb-Wert der Gelafundingruppe am niedrigsten. Der Unterschied zu der HES- und Kristalloidgruppe war hoch signifikant (Pod 2: p< 0,0001; Pod3: p= 0,01) (Abbildung 8) [17].

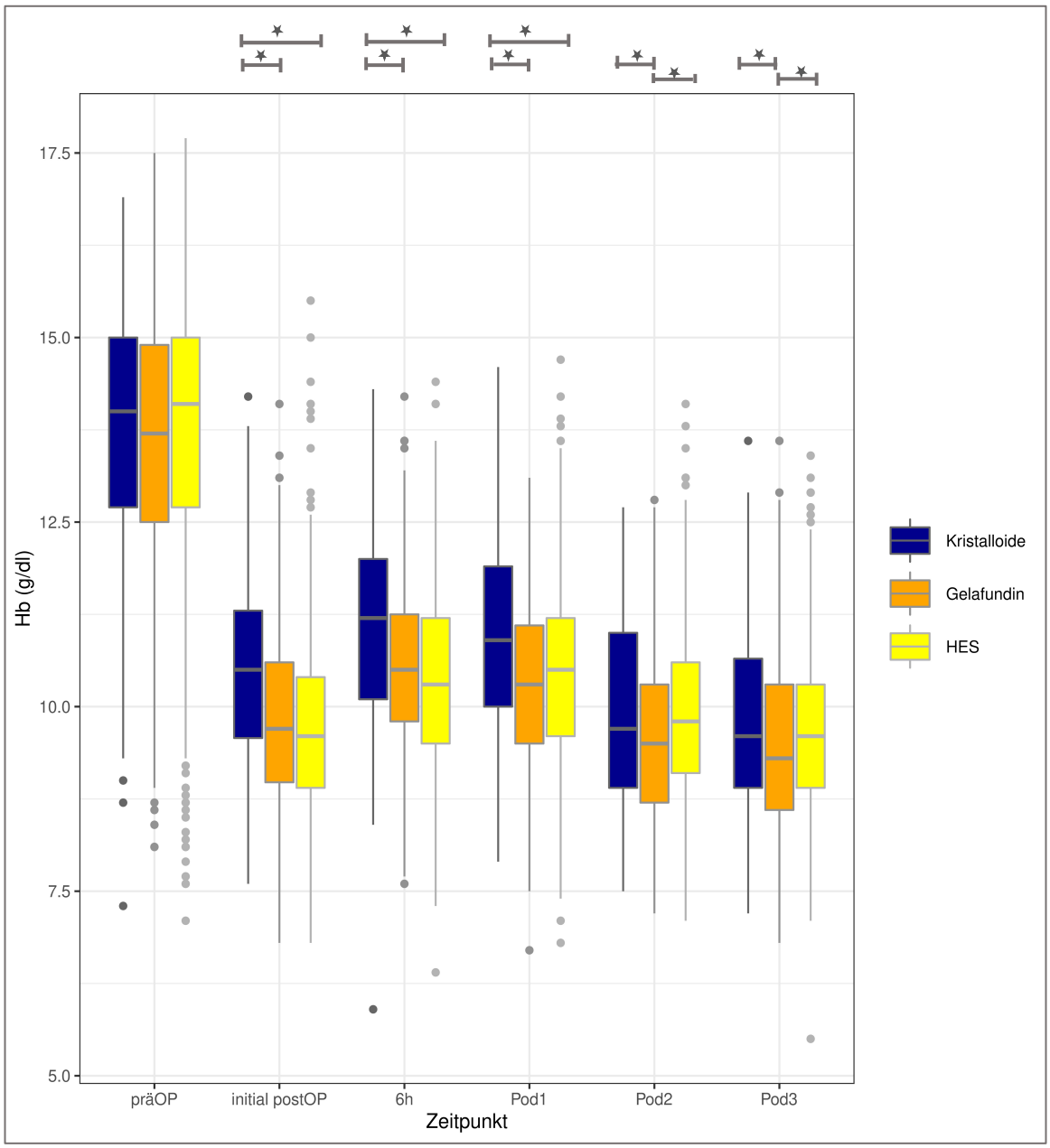

Abbildung 8: Hb-Wert zum angegebenen Zeitpunkt der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. Daten dargestellt als Boxplot (Median, Reichweite der Werte, Ausreißer werden als Punkte dargestellt), ∗= signifikanter Unterschied. HES= Hydroxyethylstärke, Hb= Hämoglobin, präOP= präoperativ, initial postOP= initial postoperativ, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag.
Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [17]

Der präoperative Hämatokritwert (Hkt) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (p= 0,30). Der Verlauf des Hkt-Werts war in allen drei Gruppen vergleichbar. Vor allem initial und 6 Stunden postoperativ lagen die höchsten Werte

in der Kristalloidgruppe, gefolgt von der Gelafundin- und HES-Gruppe. Zwischen den Gruppen bestand ein hoch signifikanter Unterschied (p< 0,0001). Am Pod2 und Pod3 waren die Hkt-Werte der HES-Gruppe signifikant höher als die der Gelafundingruppe (Pod2: p< 0,0001; Pod3: p= 0,01) (Abbildung 9) [17].

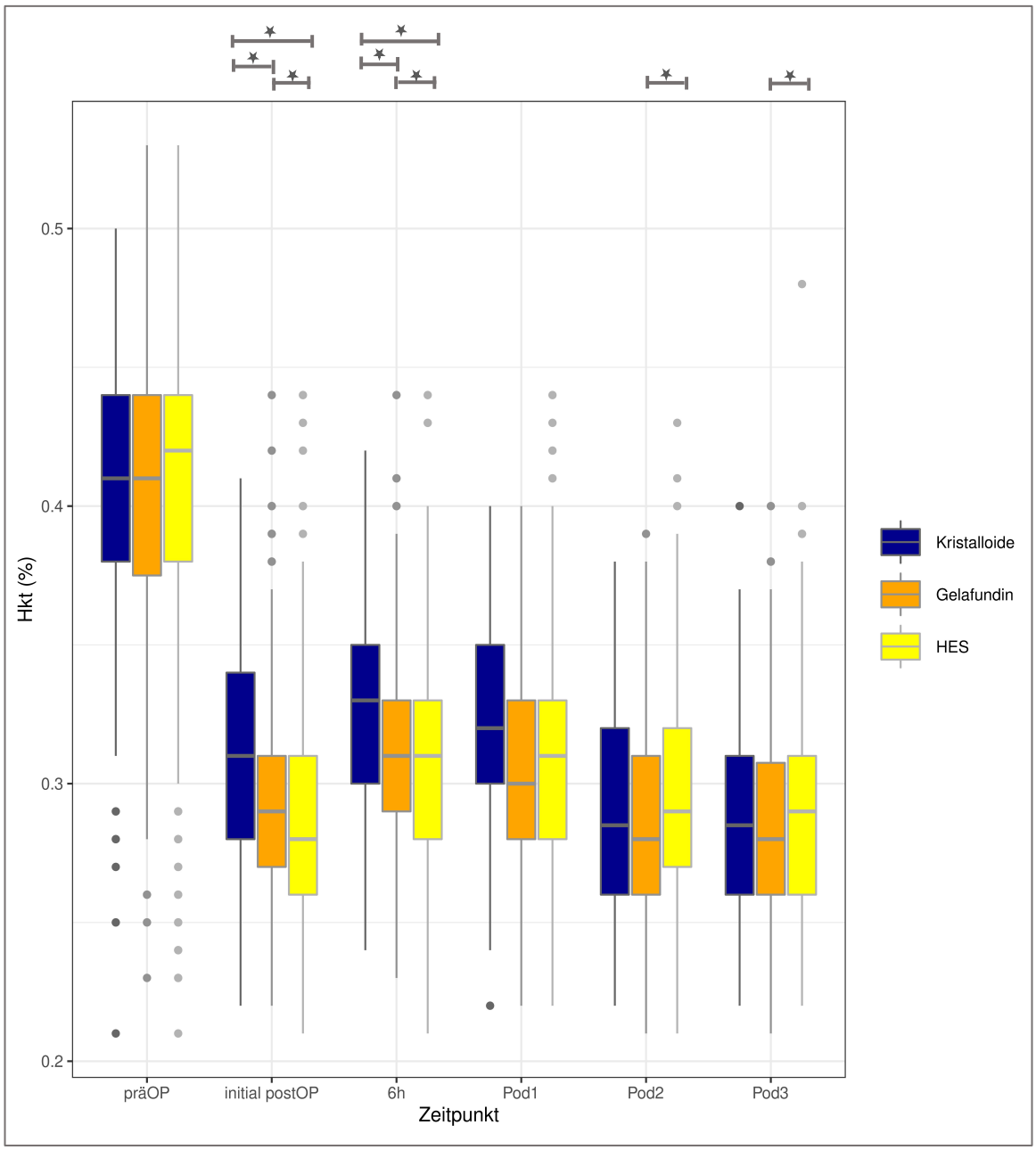

Abbildung 9: Hkt-Wert zum angegebenen Zeitpunkt der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. Daten dargestellt als Boxplot (Median, Reichweite der Werte, Ausreißer werden als Punkte dargestellt), ∗= signifikanter Unterschied. HES= Hydroxyethylstärke, Hkt= Hämatokrit, präOP= präoperativ, initial postOP= initial postoperativ, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag.
Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [17]

3.2.3 Ergebnisse der Blutgerinnung

Die Blutgerinnung wurde anhand der regelhaft bestimmten Parameter Quick-, INR- und PTT-Werts sowie der Thrombozytenzahl analysiert.

Der präoperative Quick-Wert war in der Gelafundingruppe signifikant höher als in den anderen beiden Gruppen ($p< 0,0001$). Es kam im postoperativen Verlauf in allen drei Gruppen zunächst zu einem Abfall des Quick-Werts und anschließend zu einem langsamen Anstieg. Dabei bestand eine signifikante Abhängigkeit von der Wahl der Flüssigkeitstherapie ($p< 0,0001$). Bis zum Pod1 waren die Quick-Werte in der HES-Gruppe signifikant niedriger als in den anderen beiden Gruppen ($p< 0,0001$). Am Pod2 und Pod3 lagen die Werte der Gelafundingruppe am höchsten, gefolgt von der Kristalloid- und HES-Gruppe. Der Unterschied zwischen den drei Gruppen war hoch signifikant ($p< 0,0001$) (Abbildung 10).

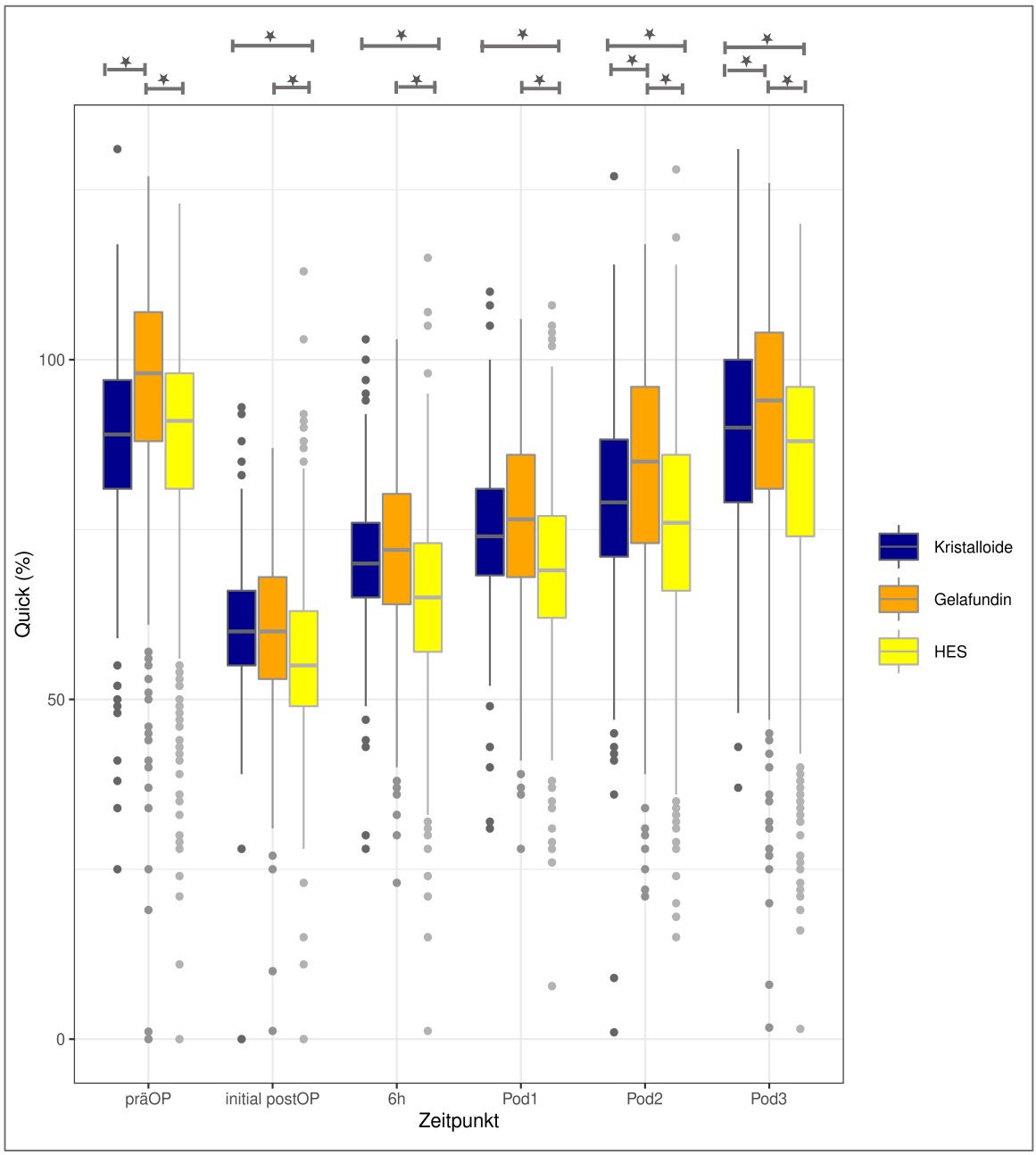

Abbildung 10: Quick-Wert zum angegebenen Zeitpunkt der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. Daten dargestellt als Boxplot (Median, Reichweite der Werte, Ausreißer werden als Punkte dargestellt), ∗= signifikanter Unterschied. HES= Hydroxyethylstärke, präOP= präoperativ, initial postOP= initial postoperativ, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag

Auch der präoperative INR-Wert -analog zum Quick- unterschied sich zwischen den Gruppen signifikant. Dabei lag er in der HES-Gruppe am höchsten. Es kam in allen drei Gruppen initial postoperativ zu einem Anstieg und im weiteren Verlauf zu einem Abfall des Wertes auf das präoperative Niveau. Dabei lag der Wert in der HES-

Gruppe über den gesamten postoperativen Zeitraum signifikant höher als in den anderen beiden Gruppen (initial postoperativ: p< 0,0001; 6h: p< 0,0001; Pod1: p< 0,0001; Pod 2: p< 0,0001; Pod3: p< 0,0001). Zwischen den Patienten der Gelafundin- und Kristalloidgruppe bestand kein signifikanter Unterschied (Abbildung 11).

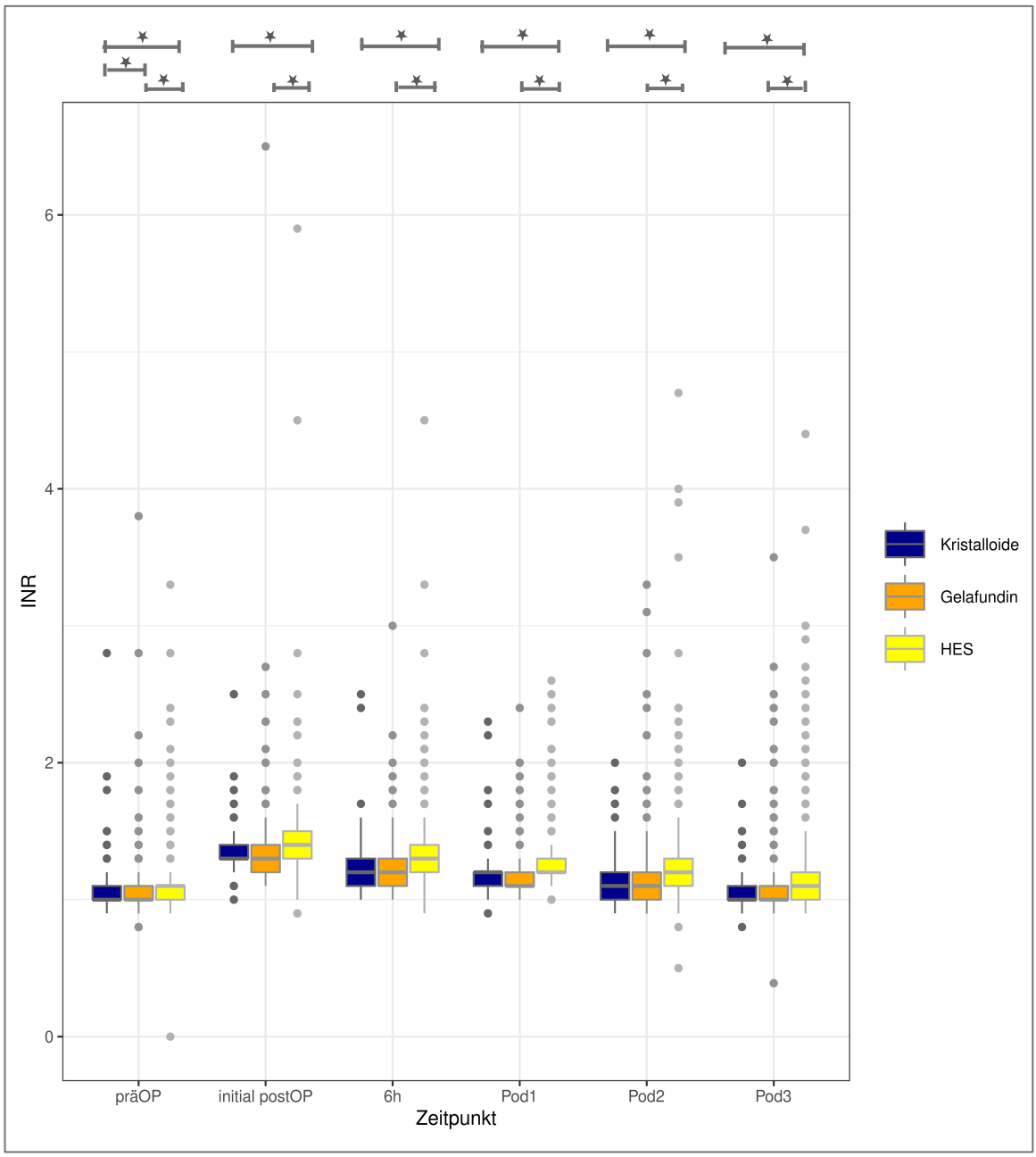

Abbildung 11: INR-Wert zum angegebenen Zeitpunkt der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. Daten dargestellt als Boxplot (Median, Reichweite der Werte, Ausreißer werden als Punkte dargestellt), ∗= signifikanter Unterschied. HES= Hydroxyethylstärke, INR= International Normalized Ratio, präOP= präoperativ, initial postOP= initial postoperativ, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag

Der PTT-Wert war präoperativ in der HES-Gruppe höher als in den anderen beiden Gruppen. Der Unterschied zu der Gelafundingruppe war signifikant (p= 0,02). Initial postoperativ stieg der PTT-Wert in allen drei Gruppen an. Die Werte der HES-Gruppe waren über den gesamten Zeitraum signifikant höher als in den anderen beiden Gruppen. Des Weiteren war der PTT-Wert der Gelafundingruppe bis zum Pod1 höher als der Wert der Kristalloidgruppe. Bis zum Pod1 war der Unterschied zwischen allen drei Gruppen hoch signifikant (p< 0,0001). Ab dem Pod2 war der Unterschied zwischen der HES-Gruppe und den anderen beiden hoch signifikant (p< 0,0001). Ab diesem Zeitpunkt unterschieden sich die Werte der Gelafundin-gruppe nicht signifikant von denen der Kristalloidgruppe (Pod 2: p= 0,35; Pod 3: p= 0,56) (Abbildung 12).

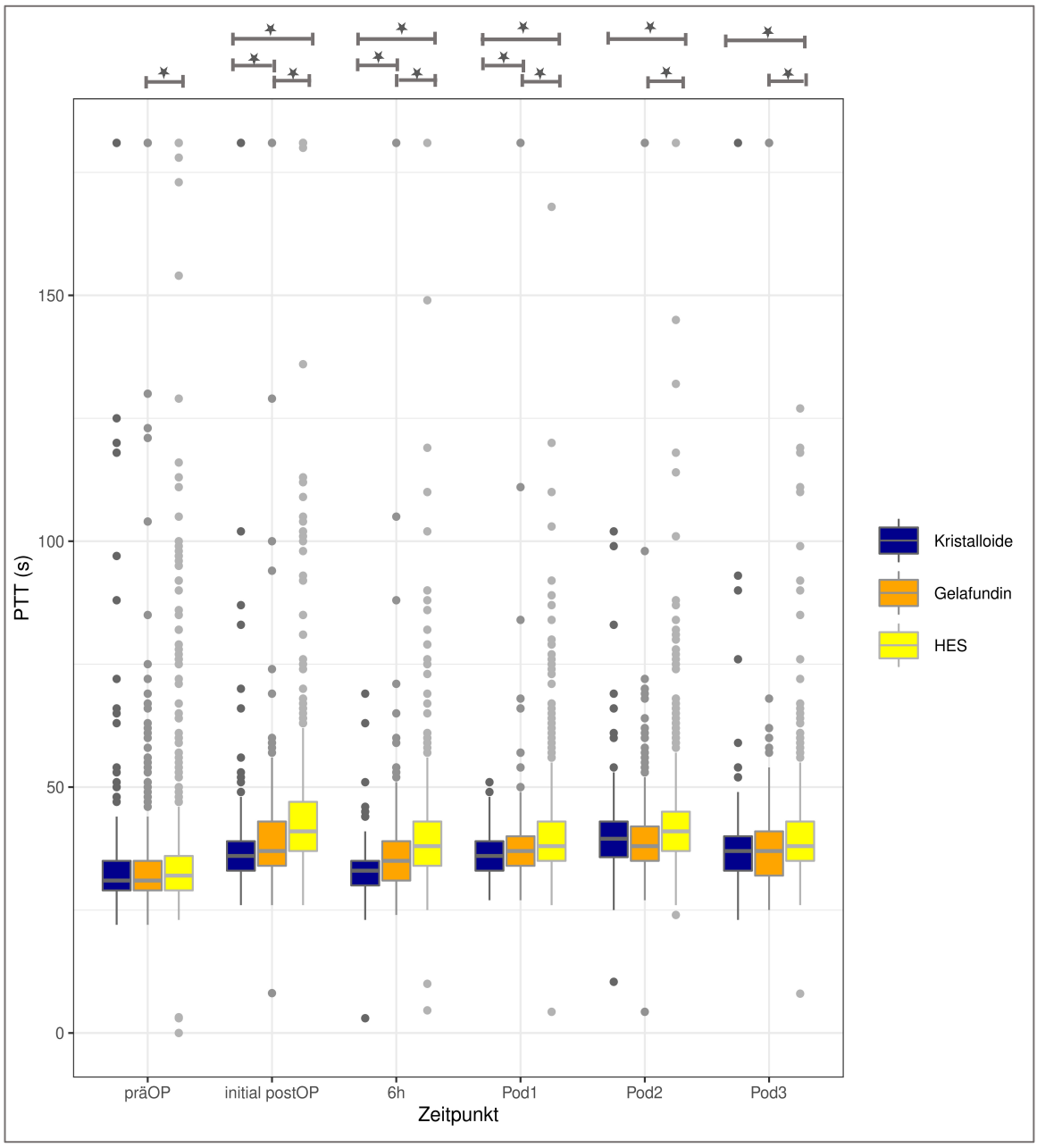

Abbildung 12: PTT-Wert zum angegebenen Zeitpunkt der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. Daten dargestellt als Boxplot (Median, Reichweite der Werte, Ausreißer werden als Punkte dargestellt), *= signifikanter Unterschied. HES= Hydroxyethylstärke, PTT= partielle Thromboplastinzeit, präOP= präoperativ, initial postOP= initial postoperativ, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag

Die präoperative Thrombozytenzahl war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den drei Flüssigkeitsgruppen (p= 0,61) [17]. Die Thrombozytenzahl zeigte postoperativ einen Abfall. Dabei war die Anzahl in der Kristalloidgruppe initial postoperativ

am höchsten, gefolgt von der Gelafundin- und HES-Gruppe. Dieser beschriebene Unterschied zwischen den drei Gruppen war hoch signifikant ($p< 0,0001$). 6 Stunden postoperativ zeigte sich eine erniedrigte Thrombozytenzahl in der HES-Gruppe. Dieser Unterschied war hoch signifikant im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen ($p< 0,0001$). Ab dem Pod1 gab es keine signifikanten Differenzen der Thrombozytenzahlen zwischen den untersuchten Flüssigkeitsgruppen (Pod1: $p= 0,20$; Pod2: $p= 0,99$; Pod3: $p= 0,22$) (Abbildung 13) [17].

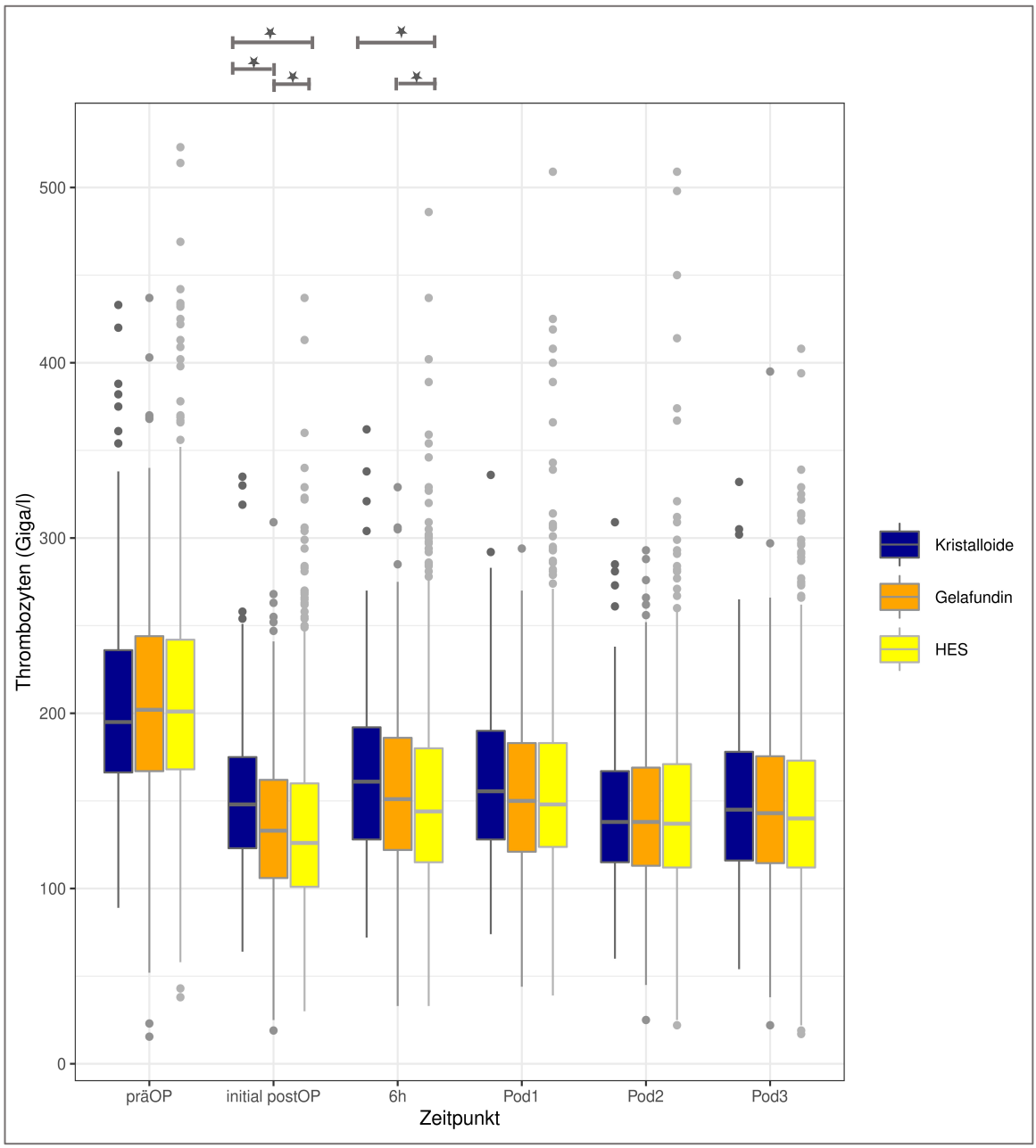

Abbildung 13: Thrombozytenwert zum angegebenen Zeitpunkt der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. Daten dargestellt als Boxplot (Median, Reichweite der Werte, Ausreißer werden als Punkte dargestellt), ∗= signifikanter Unterschied. HES= Hydroxyethylstärke, präOP= präoperativ, initial postOP= initial postoperativ, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag. Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [17]

3.2.4 Ergebnisse der Blutproduktsubstitution

In der HES-Gruppe wurden während des beobachteten Zeitraums 55,0% der Patienten mit einer EK-, 19,0% mit einer TK-, 12,1% mit einer Fibrinogen-, 6,1% mit

einer FFP- und 7,4% mit einer PPSB-Transfusion behandelt. In der Gelafundingruppe erhielten 42,1% der Patienten im Verlauf eine EK-Therapie, 5,5% eine TK-, 4,3% eine Fibrinogen-, 2,3% eine FFP- und 2,8% eine PPSB-Therapie [17]. 26,8% der Patienten der Kristalloidtherapie wurden mit EK behandelt, 4,4% mit TK, 2,9% mit Fibrinogen, 2,0% mit FFP und 1,5% mit PPSB. Der Unterschied der EK-Therapie war zwischen allen drei Gruppen hoch signifikant (p< 0,0001). Bei der TK-, Fibrinogen- und FFP-Therapie war der Unterschied zwischen der HES-Gruppe und den beiden anderen Gruppen hoch signifikant (TK: p< 0,0001; Fibrinogen: p< 0,0001; FFP: p= 0,002, PPSB: p> 0,0001). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Kristalloid- und Gelafundingruppe gefunden werden (Tabelle 6) [17].

Tabelle 6: Anteil der Patienten, welche mit (+) oder ohne (-) EK, TK, Fibrinogen, FFP und PPSB therapiert wurden, angegeben in absoluten Zahlen und Prozent der jeweiligen Gruppenstärke in der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. HES= Hydroxyethylstärke, EK= Erythrozytenkonzentrat, TK= Thrombozytenkonzentrat, FFP= gefrorenes Frischplasma, PPSB= Prothrombinkonzentrat, n= Anzahl.
Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [17]

		Kristalloide n=205	**Gelafundin ® n=397**	**HES n=938**	**p**
EK	**+**	55 (26,8%)	167 (42,1%)	516 (55,0%)	<0,0001
	-	150 (73,2%)	230 (57,9%)	422 (45,0%)	
TK	**+**	9 (4,4%)	22 (5,5%)	178 (19,0%)	<0,0001
	-	196 (95,6%)	375 (94,5%)	760 (81,0%)	
Fibrinogen	**+**	6 (2,9%)	17 (4,3%)	113 (12,1%)	<0,0001
	-	199 (97,1%)	380 (95,7%)	825 (88,0%)	
FFP	**+**	4 (2,0%)	9 (2,3%)	57 (6,1%)	0,0015
	-	201 (98,0%)	388 (97,7%)	881 (93,9%)	
PPSB	**+**	3 (1,5%)	11 (2,8%)	69 (7,4%)	<0,0001
	-	202 (98,5%)	386 (97,3%)	869 (92,6%)	

Der Zeitraum, in dem der größte Anteil an Patienten eine EK-Transfusion erhielt, lag bei allen Gruppen intraoperativ. Des Weiteren zeigte sich, dass in der HES-Gruppe die größte Anzahl an Produkten transfundiert, wurde während Patienten,

die nur mit Kristalloiden behandelt wurden, die geringste Menge an EK-Transfusionen erhielten. Dieser Unterschied zwischen den drei Gruppen war hoch signifikant ($p< 0,0001$) [17]. Im Vergleich zu der Gelafundin- und Kristalloidgruppe erhielten mehr Patienten der HES-Gruppe zu einem späteren postoperativen Zeitpunkt eine EK-Transfusion. Am OPD erhielten 4,9% der Patienten der Kristalloidgruppe eine EK-Transfusion, 9,3% in der Gelafundingruppe und 23,3% in der HES-Gruppe. Dieser Unterschied war hoch signifikant ($p< 0,0001$). In der Kristalloidgruppe wurden am Pod1 3,9%, am Pod2 4,4% und am Pod3 32,0% mit einem oder mehreren EK behandelt, in der Gelafundingruppe am Pod1 8,8%, am Pod2 7,6% und am Pod3 4,8%. In der HES-Gruppe erhielten am Pod1 12,8%, am Pod2 10,3% und am Pod3 5,0% eine oder mehrere EK-Transfusionen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der HES-Gruppe und den beiden anderen Gruppen (Pod1: $p= 0,00066$; Pod2: $p= 0,017$; Pod3: $p= 0,18$) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Anteil der Patienten, welche über den beobachteten Zeitraum keine, 1-3, 4-6 oder >6 EK erhielten, angegeben in absoluten Zahlen und Prozent der jeweiligen Gruppenstärke in der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. EK= Erythrozytenkonzentrat, HES= Hydroxyethylstärke, iOP= intraoperativ, OPD= Operationstag, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag, n= Anzahl.

Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [17]

	EK	**Kristalloide n= 205**	**Gelafundin® n= 397**	**HES n= 938**	**p**
iOP	**0**	164 (80,0%)	279 (70,3%)	611 (65,1%)	<0,0001
	1-3	36 (17,6%)	101 (25,4%)	254 (27,1%)	
	4-6	3 (1,5%)	14 (3,5%)	58 (6,2%)	
	>6	2 (1,0%)	3 (0,8%)	15 (1,6%)	
OPD	**0**	195 (95,1%)	360 (90,7%)	719 (76,7%)	<0,0001
	1-3	10 (4,9%)	35 (8,8%)	185 (19,7%)	
	4-6	0 (0%)	2 (0,5%)	29 (3,1%)	
	>6	0 (0%)	0 (0%)	5 (0,5%)	
Pod1	**0**	197 (96,1%)	362 (91,2%)	818 (87,2%)	0,00066
	1-3	8 (3,9%)	32 (8,1%)	106 (11,3%)	
	4-6	0 (0%)	2 (0,5%)	10 (1,1%)	
	>6	0 (0%)	1 (0,3%)	4 (0,4%)	
Pod2	**0**	196 (95,6%)	367 (92,4%)	841 (89,7%)	0,017
	1-3	9 (4,4%)	29 (7,3%)	92 (9,8%)	
	4-6	0 (0%)	1 (0,3%)	3 (0,3%)	
	>6	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,2%)	
Pod3	**0**	201 (98,1%)	378 (95,2%)	891 (95,0%)	0,18
	1-3	4 (2,0%)	19 (4,8%)	45 (4,8%)	
	4-6	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,2%)	
	>6	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Der Zeitpunkt, an dem die größte Anzahl an Patienten eine TK-Therapie erhielten, lag in allen drei untersuchten Gruppen intraoperativ. In der HES-Gruppe wurde die größte Menge an Produkten verabreicht während Patienten der Gelafundin- und Kristalloidgruppe mit weniger TK-Präparaten behandelt wurden. Insgesamt war in

der Kristalloidgruppe die Menge der transfundierten TK am geringsten. Der beschriebene Unterschied zwischen der HES-Gruppe und den beiden anderen Gruppen war hoch signifikant ($p< 0,0001$) [17]. Zwischen der Kristalloid- und Gelafundingruppe konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Ab dem ersten postoperativen Tag wurde in der Kristalloidgruppe kein Patient mit einem TK behandelt, in der Gelafundingruppe am Pod1 0,5%, am Pod2 0,3% und am Pod3 0,3%. In der HES-Gruppe erhielten am Pod1 0,9%, am Pod2 0,4% und am Pod3 0,2% eine TK-Transfusion (Tabelle 8) [17].

Tabelle 8: Anteil der Patienten, welche über den beobachteten Zeitraum keine, 1-2, 3-4 oder >4 TK erhielten, angegeben in absoluten Zahlen und Prozent der jeweiligen Gruppenstärke in der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. TK= Thrombozytenkonzentrat, HES= Hydroxyethylstärke, iOP= intraoperativ, OPD= Operationstag, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag, n= Anzahl.

Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [17]

	TK	**Kristalloide n= 205**	**Gelafundin® n= 397**	**HES n= 938**	**p**
iOP	**0**	197 (96,1%)	384 (96,7%)	822 (87,6%)	<0,0001
	1-2	6 (2,9%)	10 (2,5%)	104 (11,1%)	
	3-4	2 (1,0%)	2 (0,5%)	10 (1,1%)	
	>4	0 (0%)	1 (0,3%)	2 (0,2%)	
OPD	**0**	204 (99,5%)	389 (98,0%)	866 (92,3%)	<0,0001
	1-2	1 (0,5%)	8 (2,0%)	65 (6,9%)	
	3-4	0 (0%)	0 (0%)	5 (0,5%)	
	>4	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,2%)	
Pod1	**0**	205 (100%)	395 (99,5%)	929 (99,0%)	
	1-2	0 (0%)	1 (0,3%)	8 (0,9%)	
	3-4	0 (0%)	1 (0,3%)	0 (0%)	
	>4	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,1%)	
Pod2	**0**	205 (100%)	396 (99,8%)	934 (99,6%)	
	1-2	0 (0%)	1 (0,3%)	3 (0,3%)	
	3-4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	>4	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,1%)	
Pod3	**0**	205 (100%)	396 (99,8%)	936 (99,8%)	
	1-2	0 (0%)	1 (0,3%)	1 (0,1%)	
	3-4	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,1%)	
	>4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Am OPD wurde in allen drei Gruppen eine größere Zahl an Patienten mit Fibrinogen behandelt als in den anderen untersuchten Zeitintervallen. In der HES-Gruppe befanden sich die höchsten Werte an Fibrinogentransfusionen, dieser Unterschied war im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen hoch signifikant ($p< 0,0001$). Des

Weiteren wurden Patienten der HES-Gruppe über einen längeren Zeitraum mit Fibrinogen therapiert (Tabelle 9) [17].

Tabelle 9: Anteil der Patienten, welche über den beobachteten Zeitraum keine, 1-2, 3-4 oder >4 Fibrinogenkonzentrate erhielten, angegeben in absoluten Zahlen und Prozent der jeweiligen Gruppenstärke in der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. Fib= Fibrinogen, HES= Hydroxyethylstärke, iOP= intraoperativ, OPD= Operationstag, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag , n= Anzahl.

Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [17]

	Fib	**Kristalloide n= 205**	**Gelafundin® n= 397**	**HES n= 938**	**p**
iOP	**0**	202 (98,5%)	392 (98,7%)	919 (98,0%)	0,59
	1-2	0 (0%)	2 (0,5%)	2 (0,2%)	
	3-4	3 (1,5%)	2 (0,5%)	10 (1,1%)	
	>4	0 (0%)	1 (0,3%)	7 (0,8%)	
OPD	**0**	202 (98,5%)	386 (97,2%)	847 (90,3%)	<0,0001
	1-2	2 (1%)	2 (0,5%)	14 (1,5%)	
	3-4	1 (0,5%)	8 (2,0%)	57 (6,1%)	
	>4	0 (0%)	1 (0,3%)	20 (2,1%)	
Pod1	**0**	205 (100%)	395 (99,5%)	930 (99,2%)	
	1-2	0 (0%)	2 (0,5%)	1 (0,1%)	
	3-4	0 (0%)	0 (0%)	4 (0,4%)	
	>4	0 (0%)	0 (0%)	3 (0,3%)	
Pod2	**0**	205 (100%)	396 (99,8%)	937 (99,9%)	
	1-2	0 (0%)	1 (0,3%)	0 (0%)	
	3-4	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,1%)	
	>4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Pod3	**0**	205 (100%)	397 (100%)	937 (99,9%)	
	1-2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	3-4	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,1%)	
	>4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Der Zeitpunkt, an dem die größte Anzahl von FFP verabreicht wurde, war in allen drei Gruppen am OPD. Diese war in der HES-Gruppe am größten während Patienten der Kristalloidgruppe die geringsten Mengen an FFP-Konzentraten erhielten. Dieses Ergebnis war signifikant (p= 0,002). Patienten der HES-Gruppe erhielten FFP über einen längeren Zeitraum (Tabelle 10) [17].

Tabelle 10: Anteil der Patienten, welche über den beobachteten Zeitraum keine, 1-2, 3-4 oder >4 FFP erhielten, angegeben in absoluten Zahlen und Prozent der jeweiligen Gruppenstärke in der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. FFP= gefrorenes Frischplasma, HES= Hydroxyethylstärke, iOP= intraoperativ, OPD= Operationstag, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag, n= Anzahl.

Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [17]

	FFP	**Kristalloide n= 205**	**Gelafundin® n= 397**	**HES n= 938**	**p**
iOP	**0**	202 (98,5%)	392 (98,7%)	915 (98,6%)	0,32
	1-2	1 (0,5%)	0 (0%)	7 (0,8%)	
	3-4	2 (1,0%)	3 (0,8%)	9 (1,0%)	
	>4	0 (0%)	2 (0,5%)	7 (0,8%)	
OPD	**0**	203 (99,0%)	395 (99,5%)	900 (96,0%)	0,0025
	1-2	1 (0,5%)	0 (0%)	3 (0,3%)	
	3-4	1 (0,5%)	2 (0,5%)	25 (2,7%)	
	>4	0 (0%)	0 (0%)	10 (1,1%)	
Pod1	**0**	205 (100%)	396 (99,8%)	927 (98,9%)	
	1-2	0 (0%)	0 (0%)	5 (0,5%)	
	3-4	0 (0%)	1 (0,3%)	3 (0,3%)	
	>4	0 (0%)	0 (0%)	3 (0,3%)	
Pod2	**0**	205 (100%)	396 (99,8%)	932 (99,4%)	
	1-2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	3-4	0 (0%)	1 (0,3%)	2 (0,2%)	
	>4	0 (0%)	0 (0%)	4 (0,4%)	
Pod3	**0**	205 (100%)	396 (99,8%)	936 (99,8%)	
	1-2	0 (0%)	1 (0,3%)	0 (0%)	
	3-4	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,1%)	
	>4	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,1%)	

In der Kristalloidgruppe erhielten die mit PPSB therapierten Patienten im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen eine größere Menge. Dieser Unterschied war nicht signifikant (p= 0,45) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Menge an PPSB, angegeben als Median (1.Quartil bis 3.Quartil) in der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. HES= Hydroxyethylstärke, PPSB= Prothrombinkonzentrat, n= Anzahl

	Kristalloide n= 205	**Gelafundin® n= 397**	**HES n= 938**	**p**
PPSB (IE)	3500 (3250-4750)	3000 (2000-4000)	3000 (2000-4000)	0,45

3.2.5 Ergebnisse der Subgruppenanalyse

Der Blutverlust wurde in unterschiedlichen Subgruppen analysiert. Diese wurden anhand der präoperativen Medikation der Patienten eingeteilt. Dabei wurden der postoperative Blutverlust und der Hb-Wert untersucht. Bei den analysierten Medikamenten handelte es sich um Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), Marcumar und Heparin. Außerdem wurden die Subgruppen der notfallmäßig operierten sowie der elektiven isolierten Bypass-Patienten untersucht.

3.2.5.1 Präoperative Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern

Der Anteil an präoperativ mit TAH behandelten Patienten war in der Kristalloidgruppe am größten (88,3%), gefolgt von der Gelafundingruppe (87,4%) und der HES-Gruppe (82,2%). Der Unterschied war signifikant (p= 0,01) (Abbildung 14) [17].

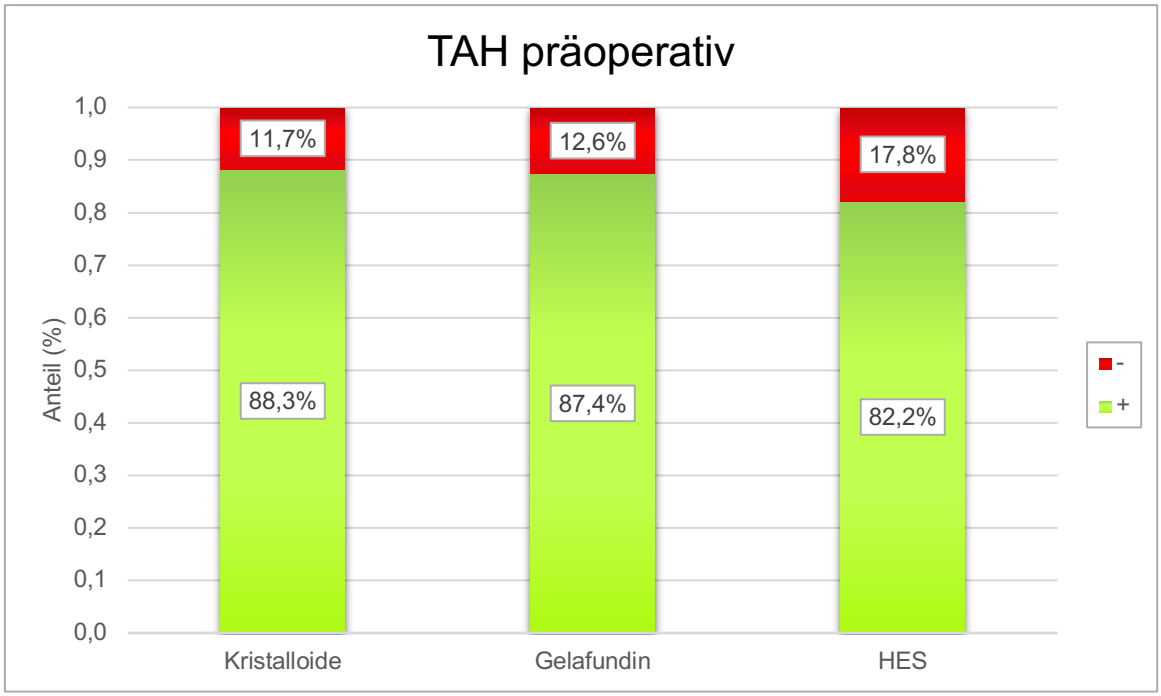

Abbildung 14: Prozentzahl der mit (+) oder ohne (-) TAH präoperativ therapierten Patienten in der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. HES= Hydroxyethylstärke, TAH= Thrombozytenaggregationshemmer.
Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [17]

In der Kristalloid- und Gelafundingruppe zeigte sich ein verminderter Blutverlust im Gegensatz zu nicht therapierten Patienten. In der HES-Gruppe war dieser initial postoperativ und am Pod2 sowie Pod3 erniedrigt, 12, 18 Stunden postoperativ und am Pod1 erhöht. Die Korrelation war in allen drei Gruppen gering und nicht signifikant (p= 0,0625) (Tabelle 12).

Tabelle 12: Korrelation (Korrelationskoeffizient r_{pb} mit Konfidenzintervallen und p-Werten) zwischen einer präoperativen Thrombozytenaggregationshemmertherapie und dem postoperativen Blutverlust innerhalb der festgelegten Zeitintervalle in der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. HES= Hydroxyethylstärke, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag, r_{pb}= Korrelationskoeffizient, CI= Konfidenzintervall, n= Anzahl

	Kristalloide n= 205		**Gelafundin® n= 397**		**HES n= 938**	
	r_{pb} (95% CI)	**p**	**r_{pb} (95% CI)**	**p**	**r_{pb} (95% CI)**	**p**
6h	-0,035 (-0,172 bis 0,103)	0,620	-0,063 (-0,161 bis 0,036)	0,213	-0,032 (-0,096 bis 0,033)	0,333
12h	-0,039 (-0,176 bis 0,099)	0,583	-0,021 (-0,120 bis 0,079)	0,683	0,030 (-0,044 bis 0,057)	0,364
18h	-0,209 (-0,339 bis -0,07)	0,003	-0,038 (-0,138 bis 0,064)	0,466	0,041 (-0,023 bis 0,106)	0,210
Pod1	-0,0485 (-0,2031 bis 0,1085)	0,545	-0,038 (-0,145 bis 0,07)	0,494	0,01 (-0,056 bis 0,076)	0,763
Pod2	-0,045 (-0,245 bis 0,16)	0,669	-0,189 (-0,320 bis -0,051)	0,008	-0,076 (-0,149 bis -0,002)	0,043
Pod3	-0,017 (-0,286 bis 0,255)	0,905	-0,194 (-0,353 bis -0,024)	0,026	-0,041 (-0,126 bis 0,044)	0,345

In allen drei Gruppen war der präoperative Hb-Wert im Vergleich zu nicht mit TAH behandelten Patienten erhöht. Im Verlauf war dieser über den beobachteten Zeitraum bei einer präoperativen TAH-Therapie in der Kristalloidgruppe höher, in der Gelafundin- und HES-Gruppe erniedrigt. Es handelte sich dabei um einen sehr geringen Unterschied. Dieser Einfluss war in allen drei Gruppen nicht signifikant (p= 0,9871) (Tabelle 13).

Tabelle 13: Korrelation (Korrelationskoeffizient r_{pb} mit Konfidenzintervallen und p-Werten) zwischen einer präoperativen Thrombozytenaggregationshemmertherapie und dem Hb-Wert zum angegebenen Zeitpunkt in der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. HES= Hydroxyethylstärke, Hb= Hämoglobin, initial postop= initial postoperativ, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag, r_{pb}= Korrelationskoeffizient, CI= Konfidenzintervall, n= Anzahl

	Kristalloide n= 205		**Gelafundin® n= 397**		**HES n= 938**	
	r_{pb} (95% CI)	**p**	**r_{pb} (95% CI)**	**p**	**r_{pb} (95% CI)**	**p**
Prä-operativ	0,086 (-0,052 bis 0,221)	0,22	0,094 (-0,006 bis 0,192)	0,065	0,056 (-0,009 bis 0,1203)	0,093
Initial postop	0,043 (-0,097 bis 0,180)	0,548	-0,011 (-0,111 bis 0,09)	0,831	-0,026 (-0,0910 bis 0,039)	0,43
6h	0,046 (-0,097 bis 0,187)	0,532	-0,041 (-0,142 bis 0,06)	0,425	-0,033 (-0,109 bis 0,036)	0,352
Pod1	0,059 (-0,084 bis 0,2)	0,418	0,068 (-0,035 bis 0,17)	0,195	-0,068 (-0,133 bis -0,002)	0,042
Pod2	-0,018 (-0,156 bis 0,121)	0,8	-0,055 (-0,154 bis 0,046)	0,284	-0,038 (-0,102 bis 0,027)	0,257
Pod3	0,0405 (-0,109 bis 0,188)	0,595	-0,016 (-0,123 bis 0,091)	0,766	-0,031 (-0,097 bis 0,035)	0,352

3.2.5.2 Präoperative Therapie mit Marcumar

In der HES-Gruppe wurden 6,0%, in der Gelafundingruppe 5,3% und in der Kristalloidgruppe 4,9% der Patienten präoperativ mit Marcumar behandelt. Dieser Unterschied war nicht signifikant (p= 0,36) (Abbildung 15) [17].

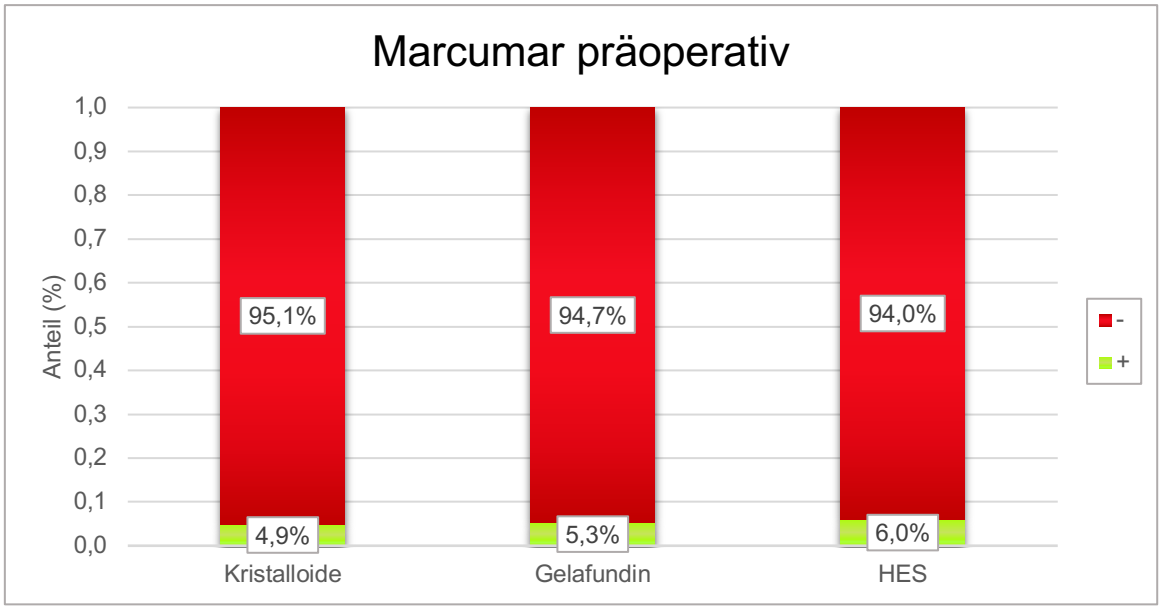

Abbildung 15: Prozentzahl der mit (+) oder ohne (-) Marcumar präoperativ therapierten Patienten in der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. HES= Hydroxyethylstärke.

Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [17]

Es zeigte sich im Vergleich zu der nicht mit Marcumar behandelten Patientengruppe ein vermehrter Blutverlust in der HES- und Gelafundingruppe, während dieser in der Kristalloidgruppe vermindert war. In allen drei Gruppen handelte es sich um geringe Unterschiede. Die beschriebene Korrelation war nicht signifikant (p= 0,1744) (Tabelle 14).

Tabelle 14: Korrelation (Korrelationskoeffizient r_{pb} mit Konfidenzintervallen und p-Werten) zwischen einer präoperativen Marcumartherapie und dem postoperativen Blutverlust innerhalb der festgelegten Zeitintervalle in der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. HES= Hydroxyethylstärke, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag, r_{pb}= Korrelationskoeffizient, CI= Konfidenzintervall, n= Anzahl

	Kristalloide n= 205		**Gelafundin® n= 397**		**HES n= 938**	
	r_{pb} (95% CI)	**p**	**r_{pb} (95% CI)**	**p**	**r_{pb} (95% CI)**	**p**
6h	-0,035 (-0,172 bis 0,104)	0,624	0,088 (-0,012 bis 0,185)	0,084	-0,001 (-0,035 bis 0,094)	0,972
12h	-0,035 (-0,172 bis 0,104)	0,623	-0,048 (-0,146 bis 0,052)	0,349	0,022 (-0,042 bis 0,086)	0,5
18h	-0,058 (-0,197 bis 0,083)	0,418	0,004 (-0,098 bis 0,105)	0,946	0,059 (-0,006 bis 0,123)	0,074
Pod1	0,003 (-0,154 bis 0,159)	0,973	0,05 (-0,059 bis 0,156)	0,368	0,032 (-0,034 bis 0,098)	0,346
Pod2	-0,025 (-0,227 bis 0,178)	0,808	0,008 (-0,132 bis 0,147)	0,917	0,101 (0,027 bis 0,173)	0,008
Pod3	-0,1150 (-0,374 bis 0,16)	0,412	0,122 (-0,049 bis 0,287)	0,162	0,054 (-0,032 bis 0,138)	0,217

Der präoperative Hb-Wert war in allen drei Gruppen bei mit Marcumar vorbehandelten Patienten erniedrigt. Er war in der Kristalloid- und Gelafundingruppe bei einer Marcumartherapie über den beobachteten postoperativen Zeitraum erniedrigt. In der HES-Gruppe war dieser bei mit Marcumar vortherapierten Patienten erhöht. Es handelte sich in allen Gruppen um einen geringen Betrag. Diese Korrelation war nicht signifikant (p= 0,6249) (Tabelle 15).

Tabelle 15: Korrelation (Korrelationskoeffizient r_{pb} mit Konfidenzintervallen und p-Werten) zwischen einer präoperativen Marcumartherapie und dem Hb-Wert zum angegebenen Zeitpunkt in der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. HES= Hydroxyethylstärke, TAH= Thrombozytenaggregationshemmer, Hb= Hämoglobin, initial postop= initial postoperativ, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag, r_{pb}= Korrelationskoeffizient, CI= Konfidenzintervall, n= Anzahl

	Kristalloide n= 205		**Gelafundin® n= 397**		**HES n= 938**	
	r_{pb} (95% CI)	**p**	**r_{pb} (95% CI)**	**p**	**r_{pb} (95% CI)**	**p**
Präoperativ	-0,029 (-0,079 bis 0,022)	0,262	-0,064 (-0,163 bis 0,036)	0,935	-0,02 (-0,085 bis 0,045)	0,544
Initial postop	-0,014 (-0,152 bis 0,126)	0,85	0,01 (-0,091 bis 0,11)	0,846	0,05 (-0,015 bis 0,115)	0,131
6h	-0,008 (-0,151 bis 0,134)	0,908	-0,107 (-0,207 bis -0,006)	0,038	0,012 (-0,057 bis 0,08)	0,743
Pod1	-0,044 (-0,186 bis 0,099)	0,547	-0,023 (-0,126 bis 0,081)	0,67	0,044 (-0,022 bis 0,109)	0,192
Pod2	0,014 (-0,125 bis 0,152)	0,846	-0,046 (-0,146 bis 0,055)	0,371	0,027 (-0,038 bis 0,092)	0,413
Pod3	-0,185 (-0,325 bis -0,038)	0,014	-0,026 (-0,133 bis 0,082)	0,64	-0,0004 (-0,066 bis 0,066)	0,991

3.2.5.3 Präoperative Therapie mit Heparin

In der HES-Gruppe wurden 13,0% der Patienten präoperativ mit Heparin therapiert. In der Gelafundingruppe lag der Anteil bei 11,3% und in der Kristalloidgruppe bei 6,8%. Hierbei handelt es sich um einen nicht signifikanten Unterschied (p= 0,079) (Abbildung 16).

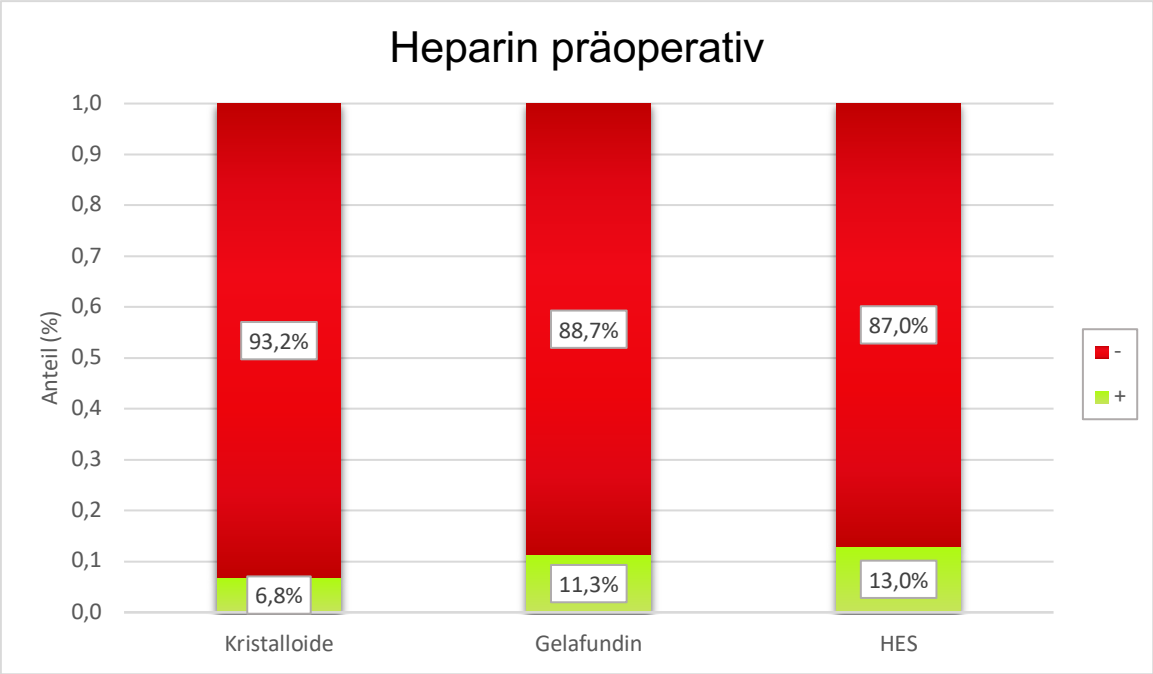

Abbildung 16: Prozentzahl der mit (+) oder ohne (-) Heparin präoperativ therapierten Patienten in der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. HES= Hydroxyethylstärke

Es zeigte sich in allen drei Gruppen ein signifikant erhöhter Blutverlust bei mit Heparin vortherapierten Patienten (p= 0,0142). Dabei handelte es sich um einen geringen Unterschied zu der nicht mit Heparin behandelten Patientengruppe (Tabelle 16).

Tabelle 16: Korrelation (Korrelationskoeffizient mit Konfidenzintervallen und p-Werten) zwischen einer präoperativen Heparintherapie und dem postoperativen Blutverlust innerhalb der festgelegten Zeitintervalle in der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. HES= Hydroxyethylstärke, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag, r_{pb}= Korrelationskoeffizient, CI= Konfidenzintervall, n= Anzahl

	Kristalloide n= 205		**Gelafundin® n= 397**		**HES n= 938**	
	r_{pb} (95% CI)	**p**	**r_{pb} (95% CI)**	**p**	**r_{pb} (95% CI)**	**p**
6h	0,143 (0,005 bis 0,275)	0,043	0,006 (-0,093 bis 0,105)	0,904	0,054 (-0,011 bis 0,118)	0,101
12h	0,258 (0,124 bis 0,382)	0,0002	-0,021 (-0,120 bis 0,078)	0,674	0,024 (-0,04 bis 0,088)	0,467
18h	0,0405 (-0,101 bis 0,18)	0,574	-0,015 (-0,115 bis 0,087)	0,779	-0,022 (-0,086 bis 0,043)	0,511
Pod1	0,08 (-0,078 bis 0,233)	0,323	0,006 (-0,102 bis 0,113)	0,917	0,068 (0,002 bis 0,133)	0,043
Pod2	0,046 (-0,158 bis 0,246)	0,66	0,067 (-0,073 bis 0,205)	0,346	0,074 (0,0005 bis 0,148)	0,049
Pod3	-0,037 (-0,304 bis 0,236)	0,794	0,067 (-0,105 bis 0,235)	0,448	0,058 (-0,028 bis 0,142)	0,188

In der Kristalloidgruppe war der präoperative Hb-Wert erhöht, in der Gelafundin- und HES-Gruppe war dieser erniedrigt. In allen drei Gruppen zeigte sich der postoperative Hb-Wert als erniedrigt im Vergleich zu der nicht mit Heparin vortherapierten Patientengruppe. Der Werteunterschied war sehr gering, die Korrelation zeigte sich als hoch signifikant (p= 0,0006) (Tabelle 17).

Tabelle 17: Korrelation (Korrelationskoeffizient r_{pb} mit Konfidenzintervallen und p-Werten) zwischen einer präoperativen Heparintherapie und dem Hb-Wert zum angegebenen Zeitpunkt in der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. HES= Hydroxyethylstärke, Hb= Hämoglobin, initial postop= initial postoperativ, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag, r_{pb}= Korrelationskoeffizient, CI= Konfidenzintervall, n= Anzahl

	Kristalloide n= 205		**Gelafundin® n= 397**		**HES n= 938**	
	r_{pb} (95% CI)	**p**	**r_{pb} (95% CI)**	**p**	**r_{pb} (95% CI)**	**p**
Präoperativ	0,082 (-0,057 bis 0,217)	0,246	-0,1 (-0,193 bis 0,004)	0,06	-0,12 (-0,183 bis -0,055)	0,0003
Initial postop	-0,069 (-0,206 bis 0,071)	0,336	-0,054 (-0,154 bis 0,046)	0,29	-0,062 (-0,127 bis 0,003)	0,061
6h	-0,081 (-0,221 bis 0,062)	0,267	-0,102 (-0,201 bis -0,0004)	0,049	-0,054 (-0,123 bis 0,014)	0,12
Pod1	-0,158 (-0,294 bis -0,016)	0,03	-0,117 (-0,217 bis -0,014)	0,026	-0,0215 (-0,087 bis 0,0444)	0,523
Pod2	-0,024 (-0,162 bis 0,115)	0,735	-0,121 (-0,219 bis -0,021)	0,018	-0,018 (-0,082 bis 0,0469)	0,59
Pod3	-0,038 (-0,186 bis 0,111)	0,618	-0,077 (-0,183 bis 0,03)	0,157	0,023 (-0,043 bis 0,089)	0,496

3.2.5.4 Patienten mit Notfalloperation

In einer weiteren Subgruppenanalyse wurden die notfallmäßig operierten Patienten in der Gegenüberstellung mit den elektiv operierten Patienten, welche eine einfache Bypass-Operation erhielten, untersucht.

In der Gelafundingruppe war der Anteil der notfalloperierten Patienten mit 32,2% am höchsten, gefolgt von der Kristalloidgruppe mit 31,4% und der HES-Gruppe mit 29,1%. Dieser Unterschied war nicht signifikant (p= 0,09) (Abbildung 17) [17].

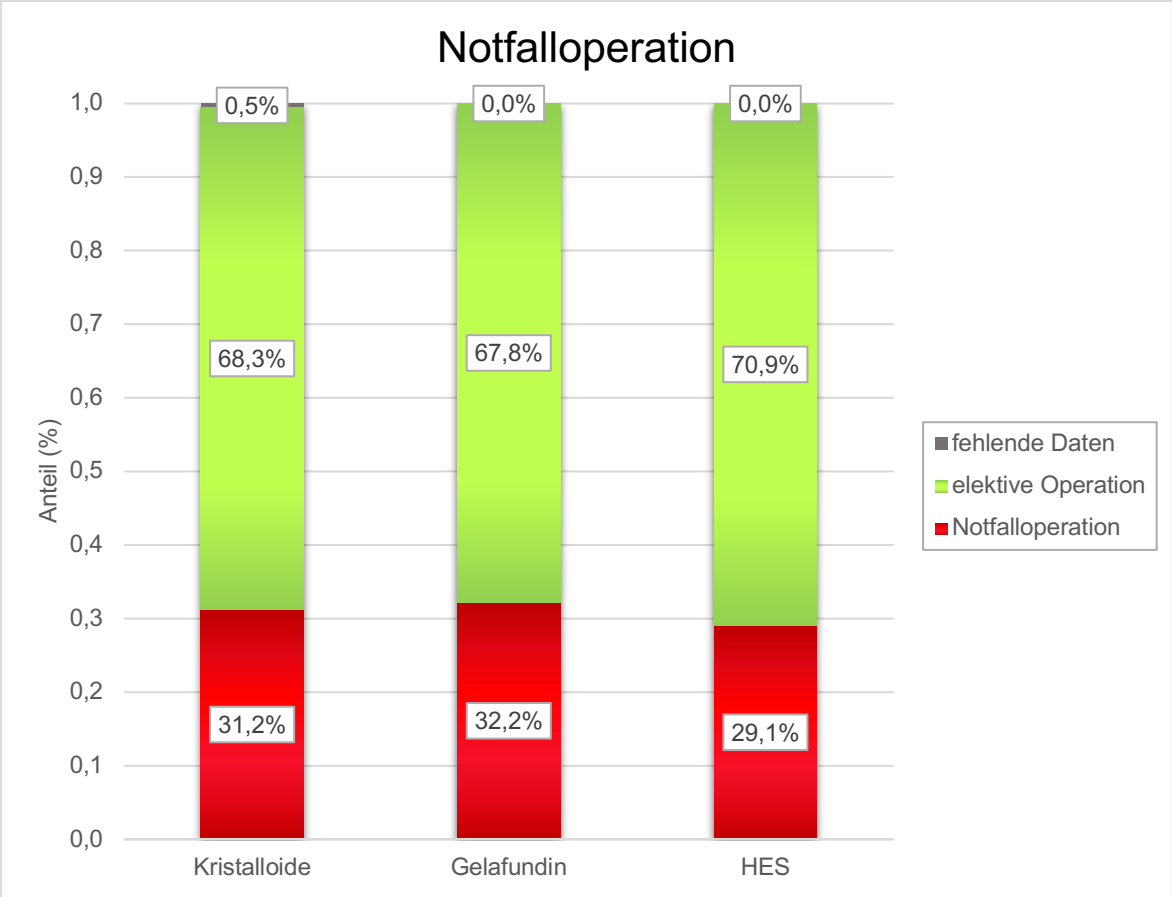

Abbildung 17: Prozentzahl der notfallmäßigen und nicht-notfallmäßigen Operationen in der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. HES= Hydroxyethylstärke.

Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [17]

Bei den notoperierten Patienten zeigte sich in der Kristalloidgruppe 6 und 12 Stunden postoperativ sowie am Pod1 ein verminderter Blutverlust im Vergleich zu den elektiv operierten Patienten. 18 Stunden postoperativ sowie am Pod2 und Pod3 zeigte sich ein vermehrter Blutverlust der notoperierten Patienten. In der Gelafundingruppe zeigte sich bis auf 12 und 18 Stunden postoperativ ein verminderter Blutverlust. Die notoperierten Patienten der HES-Gruppe wiesen einen erhöhten Blutverlust auf. Diese Korrelation war nicht signifikant (p= 0,83) (Tabelle 18).

Tabelle 18: Korrelation (Korrelationskoeffizient r_{pb} mit Konfidenzintervallen und p-Werten) zwischen einer Notfalloperation und dem postoperativen Blutverlust innerhalb der festgelegten Zeitintervalle in der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. HES= Hydroxyethylstärke, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag, r_{pb}= Korrelationskoeffizient, CI= Konfidenzintervall, n= Anzahl

	Kristalloide n= 205		**Gelafundin® n= 397**		**HES n= 938**	
	r_{pb} (95% CI)	**p**	**r_{pb} (95% CI)**	**p**	**r_{pb} (95% CI)**	**p**
6h	-0,059 (-0,195 bis 0,08)	0,406	-0,057 (-0,154 bis 0,042)	0,262	0,124 (0,061 bis 0,187)	0,0001
12h	-0,023 (-0,161 bis 0,115)	0,745	0,0029 (-0,070 bis 0,128)	0,566	0,006 (-0,059 bis 0,07)	0,863
18h	0,037 (-0,104 bis 0,177)	0,606	0,009 (-0,092 bis 0,109)	0,869	0,035 (-0,029 bis 0,099)	0,287
Pod1	-0,12 (-0,272 bis 0,037)	0,134	-0,061 (-0,168 bis 0,046)	0,261	-0,0004 (-0,066 bis 0,066)	0,992
Pod2	0,098 (-0,107 bis 0,294)	0,35	-0,039 (-0,177 bis 0,101)	0,588	0,075 (0,0009 bis 0,148)	0,047
Pod3	0,252 (-0,19 bis 0,489)	0,068	-0,013 (-0,183 bis 0,157)	0,879	0,082 (-0,003 bis 0,167)	0,059

Der präoperative Hb-Wert der notoperierten Patienten aller drei Gruppen war im Vergleich zu den elektiv operierten Patienten erniedrigt. In der Kristalloid- und Gelafundingruppe zeigte sich der Hb-Wert im postoperativen Verlauf erhöht. In der Subgruppe der notoperierten Patienten der HES-Gruppe war dieser postoperativ erniedrigt. Die Korrelation war nicht signifikant (p= 0,37) (Tabelle 19).

Tabelle 19: Korrelation (Korrelationskoeffizient r_{pb} mit Konfidenzintervallen und p-Werten) zwischen einer Notfalloperation und dem Hb-Wert zum angegebenen Zeitpunkt in der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. HES= Hydroxyethylstärke, Hb= Hämoglobin, initial postop= initial postoperativ, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag, r_{pb}= Korrelationskoeffizient, CI= Konfidenzintervall, n= Anzahl

	Kristalloide n= 205		**Gelafundin® n= 397**		**HES n= 938**	
	r_{pb} (95% CI)	**p**	**r_{pb} (95% CI)**	**p**	**r_{pb} (95% CI)**	**p**
Präoperativ	-0,099 (-0,234 bis 0,039)	0,158	-0,180 (-0,278 bis -0,083)	0,0003	-0,07 (-0,134 bis -0,005)	0,035
Initial postop	0,088 (-0,05 bis 0,224)	0,219	0,056 (-0,045 bis 0,155)	0,278	0,059 (-0,006 bis 0,123)	0,075
6h	0,081 (-0,063 bis 0,221)	0,27	0,02 (-0,082 bis 0,121)	0,707	-0,073 (-0,141 bis -0,005)	0,034
Pod1	0,087 (-0,057 bis 0,226)	0,239	-0,013 (-0,116 bis 0,09)	0,801	-0,078 (-0,143 bis -0,012)	0,02
Pod2	0,032 (-0,107 bis 0,17)	0,655	0,012 (-0,089 bis 0,111)	0,821	-0,04 (-0,104 bis 0,025)	0,227
Pod3	0,013 (-0,136 bis 0,161)	0,867	0,028 (-0,079 bis 0,134)	0,612	-0,006 (-0,072 bis 0,06)	0,855

3.2.5.5 Patienten mit elektiver isolierter Bypass-Operation

In der Subgruppe der Patienten, welche mit einer isolierten Bypass-Operation, nicht-notfallmäßig operiert wurden lag dieser Anteil in der Kristalloidgruppe mit 46,8% am höchsten. In der Gelafundingruppe lag dieser Anteil bei 42,9% und in der HES-Gruppe bei 42,6%. Dieser Unterschied war nicht signifikant (p=0,5485) (Abbildung 18).

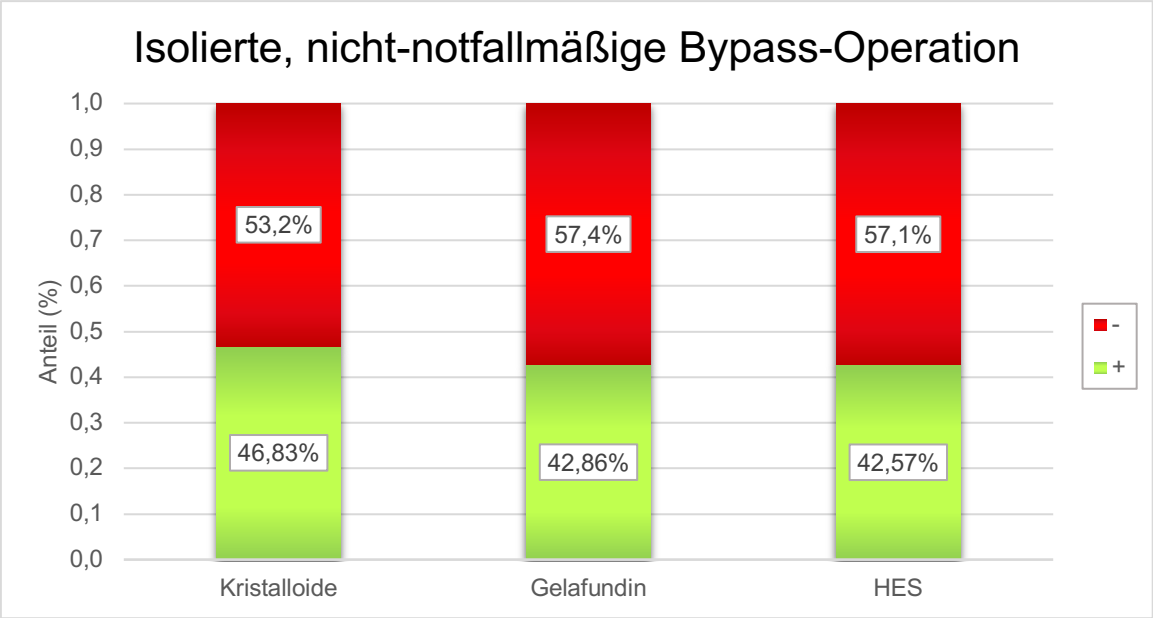

Abbildung 18: Prozentzahl der Patienten der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe, welche eine isolierte, nicht-notfallmäßige Bypass-Operation (+) oder eine kombinierte, notfallmäßige Bypass-Operation (-) am Universitätsklinikum Ulm zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. HES= Hydroxyethylstärke

In allen drei Gruppen befanden sich mehr männliche als weibliche Patienten. Der Median des Alters der Patienten betrug in der Kristalloidgruppe 68 (60 bis 75) Jahre, in der Gelafundingruppe 70 (62 bis 74) Jahre und in der HES-Gruppe 70 (62 bis 75) Jahre. In der Kristalloidgruppe gab es keine Patienten mit einer Koagulationsvorerkrankungen, während in der Gelafundingruppe drei (1,8%) und in der HES-Gruppe ebenfalls drei Personen (0,8%) mit einer Koagulationsstörung dokumentiert wurden. Während des Beobachtungszeitraums trat bei keinem der untersuchten Patienten ein TRALI oder ein Todesfall ein (Tabelle 20).

Bei dem präoperativen Thrombozytenwert kam es zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen ($p= 0,13$). Präoperativ lag der Quick-Wert in der Gelafundingruppe signifikant höher als in den anderen beiden Gruppen ($p< 0,0005$). Der INR-Wert war in den drei Gruppen signifikant unterschiedlich ($p< 0,0005$) (Tabelle 20).

Tabelle 20: Demographische Daten, angegeben als Median (1.Quartil bis 3.Quartil) oder absolut und in Prozent der jeweiligen Gruppenstärke der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine isolierte, nicht-notfallmäßige Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. HES= Hydroxyethylstärke, BMI= Body-Mass-Index, EURO-II-Score= „European System for Cardiac Operative Risk Evaluation" [76], SAPS-II-Score= „Simplified Acute Physiology Score"[36], NYHA= New York Heart Association, EF= Ejektionsfraktion, TAH= Thrombozytenaggregationshemmer, INR= International Normalized Ratio, PPT= partielle Thromboplastinzeit, ALT= Alanin-Aminotransferase, AST= Aspartat-Aminotransferase , ɣ-GT= Gamma-Glutamyltransferase, AP= alkalische Phosphatase, n= Anzahl

		Kristalloide n= 96	**Gelafundin® n= 169**	**HES n= 402**	**p**
Alter (Jahre)		68 (60 bis 75)	70 (62 bis 74)	70 (62 bis 75)	0,58
Gewicht (kg)		84 (75 bis 95)	84 (72 bis 93)	81 (73 bis 91)	0,35
BMI (kg m^{-2})		27,9 (25,1 bis 31,4)	27,9 (25,4 bis 30,0)	27,6 (25,0 bis 30,5)	0,56
Geschlecht	**männlich**	77 (80,2%)	141 (83,4%)	333 (82,5%)	0,79
	weiblich	19 (19,8%)	28 (16,6%)	69 (17,2%)	
EURO-II-Score		1,14 (0,8 bis 1,77)	1,25 (0,82 bis 1,81)	1,19 (0,86 bis 1,92)	0,72
SAPS-II-Score		27,0 (23,0 bis 30,0)	27,0 (23,0 bis 30,0)	27,0 (23,0 bis 30,0)	0,91
NYHA	**I**	11 (12%)	15 (8,9%)	24 (6,0%)	0,69
	II	29 (30,2%)	50 (29,6%)	127 (31,6%)	
	III	51 (53,1%)	97 (57,4%)	236 (58,7%)	
	IV	5 (5,2%)	7 (4,1%)	15 (3,7%)	
EF	**>50%**	75 (78,1%)	123 (72,8%)	303 (75,4%)	0,61

Fortsetzung Tabelle 20: Demographische Daten, angegeben als Median (1.Quartil bis 3.Quartil) oder absolut und in Prozent der jeweiligen Gruppenstärke der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine isolierte, nicht-notfallmäßige Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. HES= Hydroxyethylstärke, BMI= Body-Mass-Index, EURO-II-Score= „European System for Cardiac Operative Risk Evaluation" [76], SAPS-II-Score= „Simplified Acute Physiology Score"[36], NYHA= New York Heart Association, EF= Ejektionsfraktion, TAH= Thrombozytenaggregationshemmer, INR= International Normalized Ratio, PPT= partielle Thromboplastinzeit, ALT= Alanin-Aminotransferase, AST= Aspartat-Aminotransferase , ɣ-GT= Gamma-Glutamyltransferase, AP= alkalische Phosphatase, n= Anzahl

		Kristalloide n= 96	**Gelafundin® n= 169**	**HES n= 402**	**p**
EF	**31% bis 50%**	17 (18,8%)	37(21,9%)	73 (18,2%)	
	21% bis 30%	2 (2,1%)	7 (4,1%)	15 (3,7%)	
	20% und weniger	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (1,7%)	
Präop. TAH		87 (90,6%)	161 (95%)	361 (90%)	0,10
Präop. Marcumar		1 (1,0%)	2 (1,2%)	7 (1,7%)	0,5
Präop. Heparin		2 (2,1%)	6 (3,6%)	35 (8,7%)	0,01
Hypertension		95 (99,0%)	161 (95,3%)	377 (93,8%)	0,11
Diabetes mellitus		33 (34%)	63 (37%)	121 (30%)	0,23
Koagulationsvorerkrankungen		0 (0 %)	3 (1,8 %)	3 (0,8 %)	0,3
Hämoglobin (g dl^{-1})		14,1 (12,8 bis 15,1)	14,2 (13,1 bis 15,0)	14,3 (13,2 bis 15,1)	0,31
Hämatokrit (%)		41 (38 bis 45)	42 (39 bis 44)	42 (39 bis 45)	0,26

Fortsetzung Tabelle 20: Demographische Daten, angegeben als Median (1.Quartil bis 3.Quartil) oder absolut und in Prozent der jeweiligen Gruppenstärke der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, welche eine isolierte, nicht-notfallmäßige Bypass-Operation zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 erhielten. HES= Hydroxyethylstärke, BMI= Body-Mass-Index, EURO-II-Score= „European System for Cardiac Operative Risk Evaluation" [76], SAPS-II-Score= „Simplified Acute Physiology Score"[36], NYHA= New York Heart Association, EF= Ejektionsfraktion, TAH= Thrombozytenaggregationshemmer, INR= International Normalized Ratio, PPT= partielle Thromboplastinzeit, ALT= Alanin-Aminotransferase, AST= Aspartat-Aminotransferase , ɣ-GT= Gamma-Glutamyltransferase, AP= alkalische Phosphatase, n= Anzahl

	Kristalloide n= 96	**Gelafundin® n= 169**	**HES n= 402**	**p**
Thrombozyten ($10^9 l^{-1}$)	197 (166 bis 240)	209 (176 bis 252)	200 (169 bis 242)	0,13
Quick (%)	91 (84 bis 102)	103 (93 bis 110)	93 (85 bis 99)	<0,0001
INR	1,0 (1,0 bis 1,1)	1,0 (0,9 bis 1,0)	1,0 (1,0 bis 1,1)	<0,0001
PTT (s)	31 (29 bis 32)	30 (28 bis 33)	31 (29 bis 33)	0,06
ALT ($U\ l^{-1}$)	26,0 (21,0 bis 37,0)	27,0 (20,0 bis 34,5)	26,0 (20,0 bis 36,0)	1
AST ($U\ l^{-1}$)	23,5 (21 bis 27,8)	25 (21 bis 30)	25 (20 bis 31)	0,46
ɣ-GT ($U\ l^{-1}$)	36,0 (26,0 bis 50,0)	34,0 (24,0 bis 58,0)	34,0 (25,0 bis 50,3)	0,72
AP ($U\ l^{-1}$)	68,0 (57,0 bis 79,8)	71,0 (58,0 bis 82,0)	66,0 (56,0 bis 79,0)	0,06

Der gemessene Blutverlust war 6 Stunden postoperativ in der HES-Gruppe signifikant größer als in der Gelafundin- und Kristalloidgruppe (p< 0,0005). In der Gelafundingruppe war der Blutverlust nicht signifikant höher als in der Kristalloidgruppe (p= 0,065). 12 Stunden postoperativ war dieser weiterhin hoch signifikant höher in der HES-Gruppe im Vergleich zu der Gelafundingruppe (p= 0,00013). Anschließend gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei untersuchten Gruppen

(18 Stunden postoperativ: p= 0,4; Pod1: p= 0,16; Pod2: p= 0,09; Pod3: p= 0,14) (Abbildung 19).

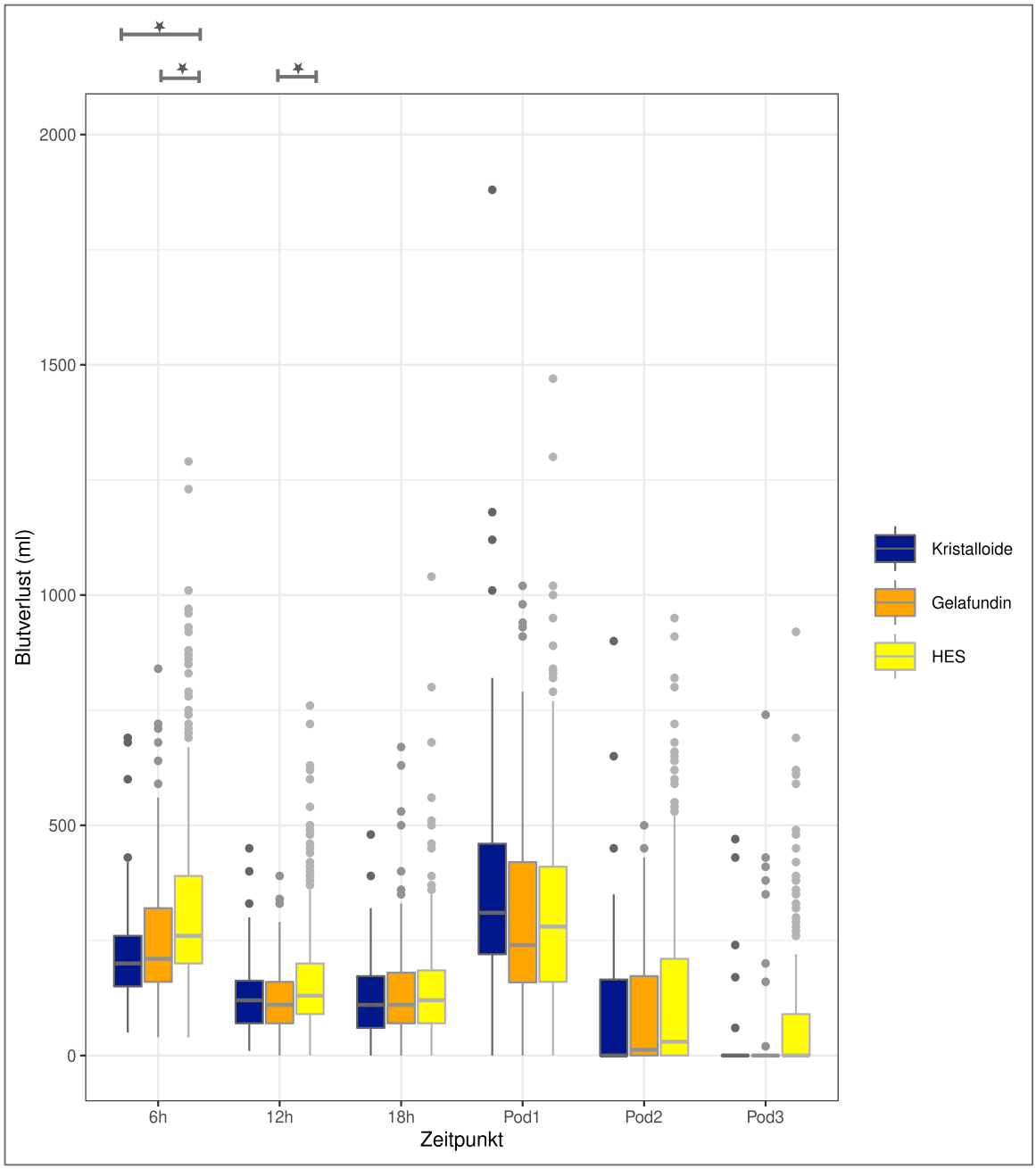

Abbildung 19: Blutverlust innerhalb der angegebenen Zeitintervalle der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten mit einer isolierten, nicht-notfallmäßigen Bypass-Operation des Universitätsklinikums Ulm, welche zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 operiert wurden. Daten dargestellt als Boxplot (Median, Reichweite der Werte, Ausreißer werden als Punkte dargestellt), ∗= signifikanter Unterschied. HES= Hydroxyethylstärke, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag

In der HES-Gruppe wurden während des beobachteten Zeitraums 40,3% der Patienten mit einer EK-, 9,2% mit einer TK-, 8,7% mit einer Fibrinogen- und 1,5% mit einer FFP- Transfusion behandelt. In der Gelafundingruppe erhielten 33,7% der Patienten im Verlauf eine EK-Therapie, 3,0% eine TK-, 3,6% eine Fibrinogen- und 1,2% eine FFP-Therapie. 25,0% der Patienten der Kristalloidtherapie wurden mit EK behandelt, 2,0% mit TK, 3,1% mit Fibrinogen und 1,0% mit FFP. Der Unterschied der EK-, TK- und Fibrinogentherapie war hoch signifikant (EK: p= 0,014; TK: p= 0,004; Fibrinogen: p= 0,026) (Tabelle 21).

Tabelle 21: Anteil der Patienten, welche mit (+) oder ohne (-) EK, TK, Fibrinogen und FFP therapiert wurden, angegeben in absoluten Zahlen und Prozent der jeweiligen Gruppenstärke der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten mit einer isolierten, nicht-notfallmäßigen Bypass-Operation des Universitätsklinikums Ulm, welche zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 operiert wurden. HES= Hydroxyethylstärke, EK= Erythrozytenkonzentrat, TK= Thrombozytenkonzentrat, FFP= gefrorenes Frischplasma, n= Anzahl

		Kristalloide n=96	**Gelafundin ® n=169**	**HES n=402**	**p**
EK	**+**	24 (25,0%)	57 (33,7%)	162 (40,3%)	0,014
	-	72 (75,0%)	112 (66,3%)	240 (59,7%)	
TK	**+**	2 (2,0%)	5 (3,0%)	37 (9,2%)	0,004
	-	94 (97,9%)	164 (97,0%)	365 (90,8%)	
Fibrinogen	**+**	3 (3,1%)	6 (3,6%)	35 (8,7%)	0,026
	-	93 (96,9%)	163 (96,4%)	367 (91,3%)	
FFP	**+**	1 (1,0%)	2 (1,2%)	6 (1,5%)	0,92
	-	95 (99,0%)	167 (98,8%)	396 (98,5%)	

Der Zeitraum, in dem der größte Anteil an Patienten eine EK-Transfusion erhielt, lag bei allen Gruppen intraoperativ. Des Weiteren zeigte sich, dass in der HES-Gruppe die größte Anzahl an Produkten transfundiert wurde. Im Vergleich zu der Gelafundin- und Kristalloidgruppe erhielten mehr Patienten der HES-Gruppe zu einem späteren postoperativen Zeitpunkt eine EK-Transfusion. Am OPD erhielten 2,1% der Patienten der Kristalloidgruppe mindestens eine EK-Transfusion, 6,5% in der Gelafundingruppe und 17,2% in der HES-Gruppe. Dieser Unterschied war hoch signifikant (p< 0,0001). Im weiteren Verlauf zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen (Pod1: p= 0,89; Pod2: p= 0,6; Pod3: p= 0,69).

Zusätzlich fehlen ab dem Pod1 bei einem großen Anteil der Patienten aller drei Gruppen Daten. Diese Patienten wurden zu den Patienten ohne eine EK-Therapie gezählt (Tabelle 22).

Tabelle 22: Anteil der Patienten, welche über den beobachteten Zeitraum keine, 1-3, 4-6 oder >6 EK erhielten, angegeben in absoluten Zahlen und Prozent der jeweiligen Gruppenstärke der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten mit einer isolierten, nicht-notfallmäßigen Bypass-Operation des Universitätsklinikums Ulm, welche zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 operiert wurden. EK= Erythrozytenkonzentrat, HES= Hydroxyethylstärke, iOP= intraoperativ, OPD= Operationstag, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag, n= Anzahl

	EK	**Kristalloide n=96**	**Gelafundin ® n=169**	**HES n=402**	**p**
iOP	**0**	79 (82,3%)	130 (76,9%)	315 (78,4%)	0,67
	1-3	17 (17,7%)	37 (21,9%)	79 (19,7%)	
	4-6	0 (0%)	1 (0,6%)	8 (2,0%)	
	>6	0 (0%)	1 (0,6%)	1 (0,3%)	
OPD	**0**	94 (97,9%)	158 (93,5%)	333 (82,8%)	<0,0001
	1-3	2 (2,1%)	11 (6,5%)	63 (15,7%)	
	4-6	0 (0%)	0 (0%)	5 (1,2%)	
	>6	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,3%)	
Pod1	**0**	91 (94,8%)	156 (92,3%)	368 (91,5%)	0,89
	1-3	5 (5,2%)	13 (7,7%)	33 (8,3%)	
	4-6	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,3%)	
	>6	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Pod2	**0**	92 (95,8%)	163 (96,4%)	369 (91,8%)	0,6
	1-3	4 (5,2%)	6 (3,6%)	33 (8,2%)	
	4-6	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	>6	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Pod3	**0**	94 (97,9%)	166 (98,2%)	391 (97,3%)	0,69
	1-3	2 (2,1%)	3 (1,8%)	9 (2,2%)	
	4-6	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,5%)	
	>6	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

In der HES-Gruppe wurde die größte Menge an Produkten verabreicht während Patienten der Gelafundin- und Kristalloidgruppe mit weniger TK-Präparaten behandelt wurden. Am OPD wurden in der HES-Gruppe 5,7% mit mindestens einer TK-Transfusion therapiert, in der Kristalloidgruppe 1% und in der Gelafundingruppe 0,6%. Der beschriebene Unterschied war zwischen der HES- und Gelafundingruppe hoch signifikant (p= 0,01). Über den restlichen Zeitraum konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden (iOP: p= 0,18; Pod1: p= 0,77; Pod3: p= 0,09). Am Pod2 wurde bei keinem Patienten eine TK-Transfusion dokumentiert. Intraoperativ, am Pod1, Pod2 und Pod3 fehlen in allen drei Gruppen Daten, teilweise bei mehr als der Hälfte der Patienten. Diese Patienten wurden erneut zu den Patienten ohne eine TK-Therapie gezählt (Tabelle 23).

Tabelle 23: Anteil der Patienten, welche über den beobachteten Zeitraum keine, 1-2, 3-4 oder >4 TK erhielten, angegeben in absoluten Zahlen und Prozent der jeweiligen Gruppenstärke der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten mit einer isolierten, nicht-notfallmäßigen Bypass-Operation des Universitätsklinikums Ulm, welche zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 operiert wurden. TK= Thrombozytenkonzentrat, HES= Hydroxyethylstärke, iOP= intraoperativ, OPD= Operationstag, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag, n= Anzahl

	TK	**Kristalloide n=96**	**Gelafundin ® n=169**	**HES n=402**	**p**
iOP	**0**	95 (98,9%)	166 (98,2%)	386 (96,0%)	0,18
	1-2	1 (1,0%)	2 (1,2%)	15 (3,7%)	
	3-4	0 (0%)	1 (0,6%)	1 (0,3%)	
	>4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
OPD	**0**	95 (99,0%)	168 (99,4%)	380 (94,5%)	0,01
	1-2	1 (1,0%)	1 (0,6%)	21 (5,2%)	
	3-4	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,3%)	
	>4	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,2%)	
Pod1	**0**	96 (100%)	169 (100%)	401 (99,7%)	0,77
	1-2	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,3%)	
	3-4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	>4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Pod2	**0**	96 (100%)	169 (100%)	402 (100%)	
	1-2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	3-4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	>4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Pod3	**0**	96 (100%)	168 (99,4%)	402 (100%)	0,09
	1-2	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)	
	3-4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	>4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Am OPD wurde in allen drei Gruppen eine größere Zahl an Patienten mit Fibrinogen behandelt als in den anderen untersuchten Zeitintervallen. In der HES-Gruppe befanden sich mit 7,9% die höchsten Werte an Fibrinogentransfusionen, in der Kristalloidgruppe 2% und in der Gelafundingruppe 3%. Der Unterschied zwischen der HES-Gruppe und den anderen beiden Gruppen war hoch signifikant ($p< 0,01$). Am Pod1 und Pod2 wurde bei keinem Patienten eine Fibrinogentherapie dokumentiert.

Es fehlen an beiden Tagen in allen drei Gruppen Daten, am Pod3 fehlen die gesamten Daten. Bei den Patienten mit fehlenden Daten wurden weiterhin keine Therapie mit Fibrinogen angenommen (Tabelle 24).

Tabelle 24: Anteil der Patienten, welche über den beobachteten Zeitraum keine, 1-2, 3-4 oder >4 Fibrinogenkonzentrate erhielten, angegeben in absoluten Zahlen und Prozent der jeweiligen Gruppenstärke der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten mit einer isolierten, nicht-notfallmäßigen Bypass-Operation des Universitätsklinikums Ulm, welche zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 operiert wurden. Fib= Fibrinogen, HES= Hydroxyethylstärke, iOP= intraoperativ, OPD= Operationstag, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag, n= Anzahl

	Fib	**Kristalloide n=96**	**Gelafundin ® n=169**	**HES n=402**	**p**
iOP	**0**	95 (99,0%)	168 (99,4%)	399 (99,3%)	0,92
	1-3	1 (1,0%)	0 (0%)	1 (0,3%)	
	4	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,3%)	
	>4	0 (0%)	1 (0,6%)	1 (0,3%)	
OPD	**0**	94 (97,9%)	164 (97,0%)	370 (92,0%)	0,01
	1-3	1 (1,0%)	5 (3,0%)	17 (4,2%)	
	4	1 (1,0%)	0 (0%)	8 (2,0%)	
	>4	0 (0%)	0 (0%)	7 (1,7%)	
Pod1	**0**	96 (100%)	169 (100%)	402 (100%)	
Pod2	**0**	96 (100%)	169 (100%)	402 (100%)	
Pod3	**0**	96 (100%)	169 (100%)	402 (100%)	

Der Zeitpunkt, an welchem dem größten Anteil an Patienten FFP verabreicht wurde war in der Kristalloid- und HES-Gruppe am OPD und in der Gelafundingruppe intraoperativ. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (iOP: p= 0,45; OPD: p= 0,42). Am Pod1, Pod2 und Pod3 wurden keine FFP-Transfusionen dokumentiert, es fehlen in allen drei Gruppen ein Großteil der Daten (Tabelle 25).

Tabelle 25: Anteil der Patienten, welche über den beobachteten Zeitraum keine, 1-2, 3-4 oder >4 FFP erhielten, angegeben in absoluten Zahlen und Prozent der jeweiligen Gruppenstärke der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe bei Patienten mit einer isolierten, nicht-notfallmäßigen Bypass-Operation des Universitätsklinikums Ulm, welche zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 operiert wurden. FFP= gefrorenes Frischplasma, HES= Hydroxyethylstärke, iOP= intraoperativ, OPD= Operationstag, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag, n= Anzahl

	FFP	**Kristalloide n=96**	**Gelafundin ® n=169**	**HES n=402**	**p**
iOP	**0**	96 (100%)	167 (98,8%)	400 (99,5%)	0,45
	1-3	0 (0%)	1 (0,6%)	1 (0,3%)	
	4	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,3%)	
	>4	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)	
OPD	**0**	95 (99,0%)	169 (100%)	398 (99,0%)	0,42
	1-2	1 (1,0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	3-4	0 (0%)	0 (0%)	4 (1,0%)	
Pod1	**0**	96 (100%)	169 (100%)	402 (100%)	1
Pod2	**0**	96 (100%)	169 (100%)	402 (100%)	
Pod3	**0**	96 (100%)	169 (100%)	402 (100%)	

4 Diskussion

4.1 Allgemein

Da die Frage nach der idealen Flüssigkeitstherapie in der Kardiochirurgie weiterhin unbeantwortet bleibt, war das Ziel der hier vorliegenden Arbeit, die Auswirkungen verschiedener Flüssigkeitsregime auf die Blutgerinnung, den postoperativen Blutverlust und die Blutproduktsubstitution in der Herzchirurgie zu untersuchen. Hierzu wurde einerseits die Volumentherapie mit Kristalloiden (Jonosteril 1/1®), andererseits die Behandlung mit Kristalloiden und Kolloiden analysiert. Bei der kolloidalen Flüssigkeitssubstitution wurde außerdem zwischen einer HES-Therapie, einer balancierten Letztgenerationen-6% HES-Lösung (Tetraspan 6% 130/0,42 (B. Braun, Tetraspan® 6% Infusionslösung, Melsungen, Deutschland)), und einer Gelafundintherapie mit Gelafundin® 4% (B. Braun, Gelafundin® 4%, Melsungen, Deutschland) unterschieden. Der untersuchte Zeitraum von 01.01.2012 bis 31.12.2014 beinhaltete die Zeit unmittelbar vor und nach der im Oktober 2013 von dem PRAC veröffentlichten Verwendungseinschränkung für HES [23–26]. Bei der untersuchten Patientengruppe handelte es sich um kardiochirurgische Patienten, welche eine kombinierte oder einfache Bypass-Operation in dem festgelegten Zeitraum erhielten [17]. Um trotz der unterschiedlich großen Patientengruppen eine ausreichende Vergleichbarkeit der Volumenregime herzustellen, wurden zusätzlich die Verteilungen des EURO-II-Scores, SAPS-II-Scores und beispielsweise der Anteil an notfalloperierten Patienten analysiert. Bei diesen Parametern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, wodurch trotz der unterschiedlich großen Flüssigkeitsgruppen eine aussagekräftige Vergleichbarkeit hergestellt werden konnte.

Im Rahmen der zugrundliegenden Arbeit wurden signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Flüssigkeitsregimen in Bezug auf die Blutgerinnung, den postoperativen Blutverlust und die Blutproduktsubstitutionen beobachtet [17]. Zusätzlich zeigte die Subgruppenanalyse einen signifikanten Einfluss der Vorbehandlung mit Heparin auf den Blutverlust und Hb-Wert, wohingegen die Therapie mit TAH oder Marcumar keine signifikanten Auswirkungen hatte. Die Subgruppenanalyse der isolierten, nicht-notfallmäßig operierten Bypass-Patienten demonstrierte einen initial signifikant erhöhten postoperativen Blutverlust und eine größere Anzahl

an mit EK behandelten Patienten bei der Therapie mit HES im Vergleich zu einer Therapie mit Gelafundin® oder Kristalloiden.

4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Patienten der untersuchten Gruppen wiesen keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung des EURO-II- oder SAPS-II-Scores auf [17]. Die HES-Gruppe beinhaltete mit 1,8% die meisten Patienten mit einer vorbestehenden Koagulationsstörung, wohingegen sich in der Kristalloidgruppe kein Patient mit einer Koagulationsstörung befand. Außer dem Quick-, INR- und PTT-Wert sowie der präoperativen Therapie mit TAH zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der präoperativen Parameter zwischen den untersuchten Gruppen [17].

Im Vergleich des totalen Volumenersatzes, sowie des infundierten Kristalloidvolumens zeigten sich mit hoher Signifikanz die größten Werte in der HES-Gruppe, gefolgt von der Gelafundin- und Kristalloidgruppe [17]. Die Analyse des Blutverlusts zeigte signifikant höhere Werte in den Kolloidgruppen im Vergleich zu der Kristalloidgruppe. Zusätzlich konnte in den HES- und Gelafundingruppen trotz präoperativ vergleichbarer Werte postoperativ ein signifikant stärkerer Abfall des Hb- und Hämatokritwerts im Vergleich zu der Kristalloidgruppe beobachtet werden [17]. Die Analyse der Blutgerinnungsparameter zeigte bei Patienten der HES-Gruppe einen durchgehend signifikant niedrigeren Quick-Wert sowie signifikant höhere INR- und PTT-Werte im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen. Die Thrombozytenzahl lag initial postoperativ in der HES-Gruppe signifikant niedriger als in der Gelafundin- und Kristalloidgruppe [17]. Die Analyse des Bedarfs an Blutproduktsubstitutionen zeigte, dass bei Patienten der HES-Gruppe, im Unterschied zu den anderen beiden Gruppen, eine signifikant größere Anzahl an EK-, TK-, FFP- und Fibrinogengaben erfolgte [17].

Die Subgruppenanalyse zeigte einen Einfluss der präoperativen Therapie mit Heparin auf den Blutverlust in allen drei Flüssigkeitsgruppen. Weitergehend hatte eine Therapie mit Marcumar, TAH oder eine notfallmäßige Operation insgesamt keinen signifikanten Einfluss auf den Blutverlust. In der Subgruppenanalyse der elektiven isolierten Bypass-Patienten zeigte sich lediglich initial postoperativ ein Einfluss von

HES auf den postoperativen Blutverlust und ein hoch signifikanter Unterschied der Anzahl an Patienten, welche im HES-Kollektiv eine EK-, TK- oder Fibrinogentherapie erhielten im Vergleich zu den Gelafundin- und Kristalloidgruppen.

4.2.1 Flüssigkeitstherapie

Die beschriebenen Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine HES-Therapie im Vergleich zu einer Gelafundin- oder Kristalloidtherapie die Menge der benötigten Flüssigkeitssubstitution, sowohl Kristalloide als auch Kolloide, im Sinne eines erhöhten Bedarfes an Volumen beeinflusst und zu einem längeren Bedarf einer Volumentherapie führt. Aufgrund der verschiedenen Therapieschemata ist der Vergleich der Menge an infundierten Kristalloiden nur eingeschränkt beurteilbar, da Patienten der Kolloidgruppen im Gegensatz zu der Kristalloidgruppe weitere in der präsentierten Arbeit untersuchte Flüssigkeitssubstitutionen erhielten. Somit ist die Analyse des totalen Volumenersatzes, welche korrelierende Ergebnisse zeigte, deutlich aussagekräftiger.

Im Gegensatz zu den in der hier vorliegenden Arbeit beschriebenen Ergebnissen stellten Martin et al. in ihrer Studie ein signifikant größeres verabreichtes Flüssigkeitsvolumen bei einer Therapie mit balancierten Kristalloiden im Vergleich zu einer Therapie mit HES fest [67]. In einer systematischen Übersicht und Metaanalyse werteten Martin et al. Daten aus 55 randomisierten, kontrollierten Studien zur Flüssigkeitstherapie mit Kristalloiden und Kolloiden bei insgesamt 27.000 Intensivpatienten aus [67]. In der vorliegenden Arbeit ist ein höherer Bedarf an Flüssigkeitssubstitution bei einer Therapie mit HES im Vergleich zu einer Kristalloid- oder Gelafundintherapie festzustellen. Auch wenn die Veröffentlichung von Martin et al. randomisierte Studien untersuchte, wurde trotz breit gefächerten Such- und Auswahlkriterien keine Einschränkung hinsichtlich postoperativer Intensivüberwachung oder auch des Publikationszeitpunkt gemacht [67]. In der vorliegenden Arbeit ist das Patientenkollektiv an einem Universitätsklinikum behandelt, in toto aus der hochinvasiven Kardiochirurgie mit postoperativem Intensivaufenthalt, wodurch dieser Unterschied erklärt werden könnte.

4.2.2 Blutverlust

Die Analyse der Auswirkung verschiedener Flüssigkeitssubstitutionen auf den Blutverlust erfolgte anhand der dokumentierten Werte des gemessenen Blutverlusts, sowie Mitbeurteilung des Hb- und Hkt-Werts. In der vorliegenden Arbeit zeigte die Analyse des Blutverlusts initial postoperativ in der HES-Gruppe signifikant höhere Werte als in der Kristalloid- und Gelafundingruppe, während gegen Ende des beobachteten Zeitraums ein signifikant größerer Blutverlust in beiden Kolloidgruppen im Vergleich zu der Kristalloidgruppe beobachtet wurde [17]. Zusätzlich konnte in den HES- und Gelafundingruppen trotz des präoperativ vergleichbaren Hb-Werts postoperativ ein signifikant stärkerer Abfall beobachtet werden. Bei der Analyse des Hämatokritwerts konnten postoperativ signifikante Unterschiede zwischen allen drei Gruppen beobachtet werden, wobei dieser in der HES-Gruppe am niedrigsten war, gefolgt von der Gelafundin- und der Kristalloidgruppe. Jedoch zeigten sich im Verlauf mit einer hohen Signifikanz die niedrigsten Werte bei den Patienten der Gelafundingruppe [17].

Im Gegensatz zu der hier vorliegenden Arbeit beschrieben Gurbuz et al. in ihrer Studie keinen Unterschied zwischen der Therapie mit HES und einer Kristalloidlösung für das CPB-Priming hinsichtlich postoperativer Ergebnisse, wie beispielsweise Nachblutungen oder den Einsatz von Vollblut und FFP [38]. Gurbuz et al. untersuchten in einer prospektiven randomisierten Studie die Auswirkungen von 6% HES 130/0,4 in Kochsalzlösung (Voluven®) im Vergleich zu einer balancierten Multielektrolytlösung (Isolyte-M®) an Patienten, die sich einer isolierten Bypass-Operation mit Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine unterzogen [38]. Ausgeschlossen wurden Patienten, welche notfallmäßig operiert oder präoperativ mit Clopidogrel behandelt worden waren, an einer kongestiven Herzinsuffizienz litten oder bereits mehrfach am Herz operiert worden waren [38]. Die vorliegende Arbeit schloss im Gegensatz dazu alle Patienten der von Gurbuz et al. aufgeführten Kriterien ein und beinhaltete als Ausschlusskriterien lediglich eine fehlende Dokumentation, eine Therapie mit unterschiedlichen Kolloiden sowie eine Flüssigkeitstherapie mit Albumin. Es ist außerdem zu beachten, dass Gurbuz et al. und die hier vorgestellte Arbeit unterschiedliche Zeitpunkte der Flüssigkeitstherapie untersuchten, da letztere den Fokus nicht auf die Nutzung der Flüssigkeiten als Priming-Lösung, sondern auf die gesamte intra- und postoperative Therapie legte. Das gesamte perioperative

Volumenregime wie beispielsweise die Gabe von HES durch das Anästhesieteam wird bei Gurbuz et al. leider nicht erläutert. Ein wichtiger Unterschied ist zudem das Verwenden von verschiedenen Trägerlösungen der Stärke, bei der es sich einerseits, in der vorliegenden Arbeit, um eine balancierte und andererseits, bei Gurbuz et al., um eine unbalancierte Lösung handelte. Diese ist mit unterschiedlichen Nebenwirkungen, wie beispielsweise einer beeinträchtigten Blutgerinnung und dem Auftreten einer hyperchlorämischen Azidose, assoziiert. Trotz des eindeutigen Vorteils des von Gurbuz et al. gewählten Studiendesigns besteht aufgrund der genannten Einschränkungen eine limitierte Aussagekraft der Ergebnisse für die Auswirkung der Verwendung von HES auf den postoperativen Blutverlust und die Blutproduktsubstitution bei kardiochirurgischen Patienten.

In der Studie von Kimenai et al. wurde kein signifikanter Unterschied des Blutverlust und der Blutgerinnung während einer Therapie mit einer HES- oder Gelatinelösungen gefunden [54]. Ziel der Studie war es, in einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie die Wirkung von HES 130/0,4 (Volulyte® 6%) und Gelatine (Gelofusin® 4%), beide in Kombination mit Ringer-Lactat-Lösung, auf den Blutverlust und die Blutgerinnung bei einem Einsatz als CPB-Priming-Lösung während einer Bypass-Operation zu vergleichen [54]. Im Gegensatz zu der hier vorliegenden Arbeit wurden unterschiedliche Therapiezeiträume und Flüssigkeitslösungen, bei Kimenai et al. ein Präparat mit einer höheren Konzentration, welche mit mehr Nebenwirkungen assoziiert ist, gewählt. Eine weitere Einschränkung der Studie von Kimenai et al. stellen die festgelegten Ausschlusskriterien dar, zu denen beispielsweise Notfalloperationen, eine präoperative TAH-Therapie, Gerinnungsstörungen oder Nierenfunktionsstörungen zählten [54]. Aufgrund der genannten Auswahlkriterien sind diese Ergebnisse nicht uneingeschränkt auf die Kardiochirurgie übertragbar.

Die Metaanalyse von Jacob et al. zeigte ebenfalls keine Hinweise eines höheren Risikos für eine Blutung oder Bluttransfusion im Zusammenhang mit der Verwendung einer dritten Generation HES bei herzchirurgischen Patienten [48]. Jacob et al. bewerteten in ihrer Studie den Einsatz von HES in der Herzchirurgie, indem sie verschiedene Datenbanken nach deutsch- und englischsprachigen, randomisierten und kontrollierten klinischen Studien, bei denen die Therapie mit HES mit anderen

Flüssigkeitstherapien während offener Herzoperationen verglichen wurde, untersuchten [48]. HES wurden nach der molaren Substitution klassifiziert (Tetrastärken 0,4, Pentastärken 0,45, Pentastärken 0,5, Hetastärken 0,6) und separat mit einer Albumin-, Kristalloid- und Gelatinetherapie verglichen [48]. Aufgrund der fehlenden Relevanz älterer HES-Generationen sind lediglich die beschriebenen Ergebnisse der Tetrastärken, nicht aber die der Penta- und Hetastärken, mit der hier vorgestellten Arbeit, die ebenfalls eine Tetrastärke untersuchte, vergleichbar. Als eine sehr wichtige Einschränkung der Studie von Jacob et al. sind die verschiedenen Kolloiddosen der analysierten Studien und die möglicherweise unterschiedlichen Behandlungsschemata zu erwähnen [48], wodurch die Möglichkeit einer Heterogenität besteht. Im Kontrast dazu weist die vorliegende Arbeit durch die Behandlung der Patienten an demselben Universitätsklinikum wahrscheinlich eine geringere Heterogenität auf. Zusätzlich handelte es sich bei dem von Jacob et al. gewählten Beobachtungszeitraum von 24 Stunden um eine deutlich kürzere Zeitspanne als die der präsentierten Arbeit, welche die ersten 72 Stunden postoperativ beinhaltete. Bei dem Vergleich der Ergebnisse der jeweils ersten 24 Stunden postoperativ wurden dennoch in den Studien divergente Ergebnisse in Bezug auf den Einsatz von Blutprodukten und dem gemessenen Blutverlust festgestellt. Aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums, der Variabilität der Kolloiddosen der untersuchten Studien sowie der geringen Fallzahl einiger Analysen können die Ergebnisse von Jacob et al. nicht uneingeschränkt mit der vorliegenden Arbeit verglichen werden.

Auch Ghijselings et al. beschrieben in ihrer Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen einer Gelatinelösung und einem Stärke- oder Kristalloidpräparat in Hinsicht auf den Blutverlust [33]. Ghijselings et al. analysierten in einer Metaanalyse an randomisierten, kontrollierten Studien das Sicherheitsprofil von Gelatinelösungen für das CPB-Priming bei elektiven Herzoperationen im Vergleich zu kristalloiden oder HES-Lösungen der neuesten Generation [33]. Eine wichtige Einschränkung der Studie von Ghijselings et al. ist, dass es sich bei den zehn eingeschlossenen Studien, welche zudem zwischen 1995 und 2013 veröffentlicht wurden, um eine geringe Anzahl handelt wodurch eine begrenzte Aussagekraft besteht. Außerdem stellt die Patientenauswahl mit lediglich rein elektiv operierten Patienten im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit nicht das gesamte Spektrum der Kardiochirurgie dar und kann deshalb nicht vorbehaltslos angenommen werden.

Hingegen korrelieren die in der hier vorliegenden Arbeit beschriebenen Beobachtungen mit den Ergebnissen der Studie von Hans et al., welche ebenfalls einen erhöhten Blutverlust bei der Therapie mit einer balancierten HES-Lösung im Vergleich zu balancierten Kristalloidlösungen dokumentierte [41]. Hans et al. analysierten in einer retrospektiven Studie die Auswirkung von Kristalloiden und Kolloiden auf die Anzahl der Blutprodukttransfusionen sowie den Einfluss des intraoperativ und präoperativ als Priming verwendeten Flüssigkeitsschemas auf Blutverlust, Blutgerinnung, Komplikationen, Dauer der Intensivstation, Krankenhausaufenthalte und die 30-Tage-Letalität bei Patienten, welche einen CPB erhielten [41]. Hans et al. untersuchten, ähnlich wie die vorliegende Arbeit, 6% HES 130/0,4 in einer balancierten Lösung und in der Kontrollgruppe eine balancierte Kristalloidlösung [41], wodurch die Studiendesigns vergleichbar sind. Zusätzlich untersuchten Hans et al. ebenfalls herzchirurgische Patienten. Jedoch handelte es sich mit 240 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten um eine deutlich geringere Fallzahl im Vergleich zu den hier untersuchten 1540 Patienten. Der Untersuchungszeitraum beinhaltet in beiden Studien die Flüssigkeitstherapie vor und nach der im Oktober 2013 empfohlene Verwendungsbeschränkung von HES, jedoch umfasste die Zeitspanne der vorgestellten Arbeit einen deutlich längeren Zeitraum. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit, welche die intra- und postoperative Therapie der verschiedenen Volumenregime untersuchte, analysierten Hans et al. die intra- und präoperative Verwendung der Flüssigkeitsprodukte. Trotz der niedrigeren Patientenzahl und der unterschiedlich gewählten Zeitpunkte der Flüssigkeitstherapie konnten Hans et al. übereinstimmend eine Auswirkung von HES auf den Blutverlust feststellen.

In der Studie von Koponen et al. wurde analog zu der präsentierten Arbeit ein vermehrter Blutverlust und Einsatz von Blutersatzprodukten bei einer Therapie mit einem Gelatinepräparat in der Kardiochirurgie festgestellt [56]. Sie untersuchten in Form einer retrospektiven Kohortenstudie den Einfluss einer Gelatineinfusion im Gegensatz zu einer Kristalloidtherapie auf den postoperativen Blutverlust bei insgesamt 3067 intensivpflichtigen kardiochirurgischen Patienten zwischen Januar 2010 und Juli 2014 [56]. Bei der Trägerlösung des von Koponen et al. verwendeten Gelatinepräparats (Gelofusin® 4%) handelte es sich im Gegensatz zu dem der hier

vorgestellten Arbeit um nichtphysiologische Kochsalzlösung, welche mit Nebenwirkungen assoziiert ist. Dennoch konnten mit der vorliegenden Studie übereinstimmende Ergebnisse gefunden werden.

Abschließend kann aufgrund der aktuellen Datenlage eine Auswirkung von HES auf den postoperativen Blutverlust bei einer intra- und postoperativen Flüssigkeitstherapie in der Kardiochirurgie im Vergleich zu Kristalloidlösungen und wahrscheinlich auch im Vergleich zu Gelatinelösungen vermutet werden. Zusätzlich muss eine Beeinflussung von Gelafundin® im Gegensatz zu Kristalloidlösungen angenommen werden, weshalb von einem klaren Vorteil einer reinen Kristalloidtherapie gegenüber einer Therapie mit Kolloiden ausgegangen werden kann.

4.2.3 Blutgerinnung

Die Beurteilung der Blutgerinnung erfolgte in der vorliegenden Arbeit anhand der Thrombozytenzahl sowie des Quick-, INR- und PTT-Werts. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Therapie mit HES die Blutgerinnung aufgrund durchgängig signifikant erniedrigter Quick-Werte sowie signifikant erhöhter INR- und PTT-Werte im Vergleich zu einer Gelafundin- oder Kristalloidtherapie beeinträchtigt. Zusätzlich kann vermutet werden, dass HES in diesem Vergleich initial postoperativ die Thrombozytenzahl vermindert, sich jedoch im weiteren Verlauf nicht signifikant auf die Anzahl der Thrombozyten auswirkt [17].

In der Veröffentlichung von Kozek-Langenecker wurden die verschiedenen, in anderen Studien beschriebenen Nebenwirkungen von Kolloiden weitergehend diskutiert. Hierbei wurden die pathophysiologische Folgen der milden kolloidalen Thrombozytenaggregationshemmung unter anderem als eine Abnahme der Thrombozytenaggregation und -adhäsion sowie eine Verschlechterung der Gerinnungszeit in der Rotations-Thromboelastometrie (ROTEM), ein viskoelastischer hämostatischer Test, beschrieben [57]. Dennoch stellte Kozek-Langenecker in Frage, ob sich Abweichungen der Laborparameter in klinisch relevanten Blutungsmanifestationen oder Beeinträchtigungen niederschlagen und ob die flüssigkeitsinduzierte Koagulopathie einen unabhängigen Risikofaktor für Anämie, Bluttransfusionen und Mortali-

tät darstellt [57]. Die in der vorliegenden Arbeit diskutierten Ergebnisse zeigten vermehrte Blutverluste, erniedrigte Hb-Werte sowie signifikant erniedrigte Quick-Werte und erhöhte INR- und PTT-Werte nach einer Flüssigkeitstherapie mit HES im Vergleich zu einer Kristalloidtherapie. Kozek-Langenecker diskutierte weitergehend, ob der in einigen Studien beobachtete erhöhte Transfusionsbedarf aufgrund einer von dem Hämoglobinwerten abhängigen Transfusionsindikation anstelle von physiologischen Transfusionstriggern erfolgte [57]. Ein erniedrigter Hb-Wert könne laut Kozek-Langenecker aufgrund der höheren Volumeneffizienz und einem dadurch verminderten Hämoglobin nach kolloidalen im Vergleich zu kristalloiden Flüssigkeitstherapien zurückgeführt werden [57]. Diese Annahmen konnten in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden, da bei einer HES-Therapie im Vergleich zu einer Kristalloidtherapie eine erhöhte Menge an Flüssigkeitsinfusionen eingesetzt werden musste und sich in der Gegenüberstellung ebenfalls ein erniedrigter Hb-Wert zeigte.

Duncan et al. berichteten, dass in ihrer Studie die Therapie mit HES während einer Herzoperation im Vergleich zu Albumin keinen negativen Effekt auf die Gerinnung, die Thrombozytenzahl und die Thrombozytenfunktion hatte [19]. Duncan et al. überprüften die Sicherheit von HES der dritten Generation, insbesondere 6% HES 130/0,4 im Vergleich zu 5% Humanalbumin in Bezug auf die Hämostase und die postoperative Nierenfunktion bei Patienten, welche sich einer Herzoperation unterzogen [19]. Insgesamt wurden 149 Patienten, welche einen elektiven Aortenklappenersatz mit oder ohne Koronararterien-Bypass-Operation sowie mit oder ohne zusätzliche kleinere chirurgische Eingriffe erhielten, in der randomisierten Studie untersucht [19]. Duncan et al. schlossen kritisch kranke erwachsene Patienten, einschließlich Patienten mit Sepsis und vorbestehenden Gerinnungs- oder Blutungsstörungen, aus der Studie aus und setzten ihren Fokus auf elektive Operationen. Im Gegensatz dazu beinhaltete die hier vorliegende Arbeit alle der von Duncan et al. festgelegten Ausschlusskriterien und verglich HES mit Gelatine und rein Kristalloiden bei elektiven und notfallmäßig operierten Patienten. Eine der größten Einschränkungen der Studie von Duncan et al. ist die Auswahl der Flüssigkeit der Kontrollgruppe, da es sich hierbei mit Albuminlösung ebenfalls um ein Kolloid handelte und somit nur eine Aussage über die Unterschiede der Therapie mit HES und Albumin, nicht aber über die unterschiedlichen Einflüsse der verschiedenen Flüssig-

keitsstrategien möglich war. In der Studie von Duncan et al. kann nicht ausgeschlossen werden, dass Albumin die Blutgerinnung sowie die Thrombozytenzahl und -funktion ebenfalls beeinflusste. Ein möglicher Unterschied zwischen den kolloidalen Präparaten und Kristalloiden wurde in der Studie von Duncan et al. nicht bewertet oder analysiert. Obwohl aufgrund des prospektiven Studiendesigns deutliche Vorteile der Studie von Duncan et al. bestehen, können die Ergebnisse aufgrund des Flüssigkeitsvergleichs von HES und Albumin, der Ausschlusskriterien, sowie der geringen Fallzahl nicht uneingeschränkt mit der hier vorliegenden Arbeit verglichen werden.

Auch die bereits diskutierte Studie von Kimenai et al. zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen einer HES- und Gelatinetherapie auf die Blutgerinnung [54].

Dahingenen zeigte die Studie von Kuitunen et al. eine herabgesetzte Blutgerinnung bei Patienten nach der Behandlung mit einer HES-Lösung, sodass die Hypothese aufgestellt wurde, dass die erhöhten Blutungen zumindest teilweise auf eine weniger stabile Thrombusbildung zurückgeführt werden können [59]. Die Studie von Kuitunen et al. untersuchte den Einfluss von HES auf die postoperative Hämostase und den postoperativen Blutverlust bei dem Einsatz als Priming-Lösung für einen kardiopulmonalen Bypass an insgesamt 45 rein elektiv operierten Patienten [59]. Sie verglich die Auswirkungen von HES und Albumin auf mehrere hämostatische Variablen und den postoperativen Blutverlust, wenn diese Lösungen als Hauptbestandteil der CPB-Priming-Lösung verwendet wurden [59]. Es wurden zwei HES-Lösungen mit einem hohen Substitutionsgrad (0,7), einerseits ein HES-Präparat mit einem niedrigen Molekulargewicht von 120 kDa, andererseits ein Präparat mit einem hohen Molekulargewicht von 400 kDa, mit einer Albuminlösung verglichen [59]. Wesentliche Unterschiede zu der hier vorliegenden Arbeit sind zum einen der untersuchte Therapiezeitpunkt, zum anderen die verschiedenen untersuchten Stärkepräparate. Zusätzlich wurden bei der Studie von Kuitunen et al. die HES-Präparate mit Albumin verglichen und somit ähnlich wie in der Studie von Duncan et al. nur die Therapie mit verschiedenen Kolloiden untersucht, wohingegen in der vorliegenden Arbeit HES mit Gelafundin® und Kristalloiden verglichen wurde. Somit war es Kuitunen et al. nicht möglich, eine Aussage über den unterschiedlichen Einfluss von Kristalloiden und Kolloiden auf den postoperativen Blutverlust und die Hämostase

zu treffen. Außerdem wurden in der Studie von Kuitunen et al. im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit nur elektive Patienten untersucht. In der Subgruppenanalyse der elektiv operierten isolierten Bypass-Patienten konnte die hier präsentierte Arbeit übereinstimmend mit Kuitunen et a. keinen Einfluss der Flüssigkeiten auf die Blutgerinnung finden.

Zudem beschrieb die Studie von Brunkhorst et al., die zusammen mit der „6S“-Studie zu der Verwendungseinschränkung von HES durch den PRAC führte, eine niedrigere mittlere Thrombozytenzahl bei mit HES therapierten Patienten. Brunkhorst et al. verglichen in Form einer multizentrischen randomisierten Studie die Therapie mit HES und Ringer-Laktat sowie die intensive mit der konventionellen Insulintherapie [13]. Die Studie schloss Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock ein, die auf einer multidisziplinären Intensivstation an einer akademischen Hochschulklinik in Deutschland behandelt wurden [13]. Bei einer geplanten Zwischenanalyse nach der Rekrutierung von 600 Patienten stellten Brunkhorst et al. eine signifikant höhere Inzidenz von Nierenversagen und einen Trend zu einer höheren 90-Tage-Letalität bei der Therapie mit HES im Gegensatz zu der Therapie mit Ringer-Laktat fest, weshalb die Studie vom Data and Safety Monitoring Board beendet und die zweite Stufe des adaptiven Designs abgebrochen wurde [13]. In der Studie von Brunkhorst et al. wurde HES mit einem Molekulargewicht von 200 kDa und einer Substitutionsration von mehr als 0,4 verwendet, welche im klinischen Gebrauch bis dahin weitestgehend von dem in der vorgestellten Studie untersuchten HES 130/0,4 ersetzt wurde [83]. Ein weiterer relevanter Kritikpunkt an der Studie von Brunkhorst et al. ist, dass einige Patienten in der Ringer-Laktat-Gruppe zu einem Zeitpunkt während des Untersuchungszeitraums HES oder andere Kolloide wie Albumin, Gelatine oder Dextran erhielten, wodurch keine eindeutige Aussage über die Auswirkungen der einzelnen Präparate möglich ist. In der hier vorgestellten Arbeit wurden die Patienten der Kristalloid-Gruppe zu keinem Zeitpunkt mit einem Kolloid behandelt.

Die Annahme einer beeinträchtigten Koagulation unter einer HES-Therapie beschrieben auch Perner et al. mit den Ergebnissen ihrer „6S“ Studie, welche wesentlich zu der Verwendungseinschränkung von HES im Jahr 2013 beitrug [83]. Die

„6S“-Studie untersuchte in Form einer randomisierten Multizenter-Studie den Einfluss von HES 130/0,4 im Vergleich zu Ringer-Acetat auf die Gesamtauswirkung von Tod oder terminalem Nierenversagen bei Patienten mit einer schweren Sepsis [83]. Bei den insgesamt 798 Patienten handelte es sich um Patienten der Intensivstation, welche die Kriterien für eine schwere Sepsis innerhalb der letzten 24 Stunden erfüllten und eine Flüssigkeitstherapie benötigten [83]. Dieses Patientenkollektiv unterscheidet sich aufgrund der unterschiedlichen Pathomechanismen und Kompensationsmöglichkeiten fundamental von den in der vorliegenden Arbeit untersuchten kardiochirurgischen Patienten, wodurch ein Vergleich nur eingeschränkt möglich ist. Als relevante Einschränkung der Studie von Perner et al. ist zu beachten, dass das Studiendesign keine hämodynamischen Überwachungen oder Co-Interventionen enthielt, da die Zentren lediglich dazu aufgefordert wurden internationale Richtlinien zu befolgen und nicht alle Co-Interventionen während des Untersuchungszeitraums bewertet wurden [83]. Ein deutlicher Vorteil besteht dahingegen in dem im Vergleich zu anderen diskutierten Studien längeren Beobachtungszeitraum von 90 Tagen. Trotz des unterschiedlich gewählten Studiendesigns und der verschiedenen Patientenkollektive, konnten die von Perner et al. genannten Ergebnisse der Auswirkung von HES auf die Blutgerinnung und Blutproduktsubstitution an septischen intensivpflichtigen Patienten auch bei den kardiochirurgischen, zu einem großen Anteil elektiv operierten Patienten der vorliegenden Arbeit, beobachtet werden.

Die Studie von Sevcikova et al. zeigte gleichfalls bei einer Therapie mit HES und Gelatine eine Beeinträchtigung der Thrombusbildung im Vergleich zu Kristalloiden [89]. Dabei wurde die Blutproben von 30 Patienten während einer Kniearthroskopie vor sowie nach Verabreichung von 500 ml Kristalloid-, HES- und Gelatinelösung entsprechend der Randomisierung entnommen und in Bezug auf die koagulopathische Wirkung der Flüssigkeiten untersucht [89]. Bei den eingesetzten Präparaten handelte es sich um HES 130/0,4 (Volulyte® 6%), Plasma-Lyte-148® und Gelaspan® 4% [89]. Erneut wurden im Vergleich zu der präsentierten Arbeit unterschiedliche Patientenauswahl- sowie Studienkriterien festgelegt. Jedoch zeigte die Studie von Sevcikova et al. mit der hier vorliegenden Arbeit übereinstimmend eine Auswirkung der Kolloidlösungen auf die Blutgerinnung.

In der Studie von Ziebart et al. wurde ebenfalls eine beeinträchtigte Gerinnungsaktivität, die sowohl die zeitliche Kinetik als auch die Festigkeit des Gerinnsels als Folge der Flüssigkeitstherapie betraf, nach einer Verabreichung eines HES- und Gelatinepräparats beschrieben [102]. Hierbei untersuchten sie den Einfluss von HES 130/0,4 (Volulyte® 6%), Gelafundin® und Sterofundin® auf die Gerinnung während eines frühen hämorrhagischen Schocks an 24 männlichen Jungschweinen in Form eines prospektiven, randomisierten Tierversuchs [102]. Ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit wurde eine physiologische Kristalloidlösung und Gelafundin® verwendet, jedoch unterscheiden sich die HES-Präparate in ihrer Konzentration. Ein Unterschied zu der vorliegenden Arbeit ist das experimentelle Studiendesign sowie die Untersuchung von Tieren. Zusätzlich unterscheidet sich die Pathogenese kardiochirurgischer Patienten von Patienten mit einem hämorrhagischen Schock erheblich. Dennoch konnten in der Studie von Ziebart et al. und der vorliegenden Arbeit eine Beeinträchtigung der Blutgerinnung nach einer Therapie mit Kolloiden beobachtet werden.

Abschließend kann nach der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse sowie der Sichtung der zuvor veröffentlichten Studien eine Verminderung der Thrombozytenzahl und des Quick-Werts sowie eine Erhöhung des INR- und PTT-Werts durch HES im Vergleich zu Kristalloiden bei kardiochirurgischen Patienten und somit ein entsprechender Vorteil einer Kristalloidtherapie angenommen werden. Gelafundin® sollte durch randomisierte Studien weiter gegen Kristalloide untersucht werden.

4.2.4 Blutproduktsubstitution

Die Beurteilung der Blutproduktsubstitution erfolgte anhand des Bedarfs einer EK-, TK-, Fibrinogen-, FFP- oder PPSB-Therapie sowie der transfundierten Menge an Produkten. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei einer HES-Therapie im Vergleich zu einer Kristalloid- oder Gelafundintherapie mehr Patienten den Einsatz von Blutprodukten benötigen und im Verlauf die Anzahl und Dauer der benötigten Blutprodukte steigt. Des Weiteren kann ein erhöhter Bedarf von EK bei einer Therapie mit Gelafundin® im Vergleich mit kristalloiden Lösungen vermutet werden [17]. Außerdem ist zu beachten, dass der Bedarf an Blutprodukten in der vorgestellten Arbeit abhängig von dem Untersuchungszeitpunkt war, da die meisten EK und TK in

allen Gruppen intraoperativ benötigt wurden, jedoch der Zeitpunkt der häufigsten Transfusionen von Fibrinogen und FFP am Operationstag lag.

Im Widerspruch zu der vorliegenden Arbeit konnte die bereits diskutierte Studie von Gurbuz et al. keinen Unterschied zwischen HES und Kristalloiden hinsichtlich der Verwendung von Blut und FFP dokumentieren [38]. Dabei sind die Ergebnisse von Gurbuz et al. durch die Wahl der Flüssigkeitspräparate, die Ausschlusskriterien der untersuchten Patientengruppen und den Therapiezeitpunkt nur eingeschränkt repräsentativ. Die Metaanalyse von Jacob et al. zeigte ebenfalls keine Hinweise auf ein höheres Risiko für Bluttransfusion im Zusammenhang mit der dritten Generation HES bei kardiochirurgischen Patienten [48]. Jedoch sollten die Ergebnisse von Jacob et al. aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums und der Variabilität der Kolloiddosen der analysierten Studien kritisch betrachtet werden. Zusätzlich wurden für die Analyse des Bluttransfusionsrisiko von Kristalloiden im Vergleich zu Tetrastärken in der Studie von Jacob et al. nur eine geringe Anzahl an Studien eingeschlossen [48]. Da nur zwei von acht Publikationen mit insgesamt 154 Patienten in dieser Metaanalyse untersucht werden konnten, sind die gewonnenen Ergebnisse nur eingeschränkt aussagekräftig.

Ein mit der hier vorliegenden Arbeit übereinstimmendes Ergebnis beschrieben Myburgh et al., in deren Studie den Patienten, die eine HES-Therapie erhielten, eine vermehrte Anzahl an Blutprodukten transfundiert wurden [73]. Bei der Studie von Myburgh et al., die wesentlich mit zu der Verwendungseinschränkung von HES im Jahr 2013 führte, handelte es sich um eine groß angelegte, randomisierte Studie, welche die Sicherheit und Wirksamkeit von 6% HES 130/0,4 evaluierte [73]. Dabei wurde einerseits die Gabe von HES und Kochsalzlösung, andererseits die Therapie mit Kochsalzlösung für die Flüssigkeitssubstitution bei insgesamt 7000 erwachsenen Intensivpatienten analysiert [73]. Eine Einschränkung der Studie von Myburgh et al. im Vergleich zu der hier vorliegenden Arbeit ist der Einsatz einer unbalancierten 0,9%-igen Kochsalzlösung, da aufgrund der mit Kochsalzlösung assoziierten unerwünschten Nebenwirkungen ein Einfluss des Kristalloids nicht ausgeschlossen werden kann. Außerdem wurde von Myburgh et al. mit Patienten der Intensivstation eine divergente Patientengruppe untersucht, da der Fokus der vorliegenden Arbeit auf kardiochirurgischen Patienten lag. Trotz der genannten Differenzen kam auch

die vorgestellte Arbeit zu dem Schluss, dass eine Behandlung mit HES den Bedarf an Blutprodukten im Vergleich zu Kristalloiden erhöht.

Auch Haase et al. stellten in ihrer Studie ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für eine Transfusion mit EK bei mit HES therapierten Patienten fest [39]. Die Studie untersuchte die Auswirkungen von HES 130/0,38-0,45, Kristalloiden und Albuminlösung auf die Letalität sowie das Auftreten von Nierenschäden, Blutungen oder schwerwiegenden Nebenwirkungen bei septischen Patienten [39]. Dabei muss zwingend die große Variabilität der untersuchten Patienten beachtet werden, da beispielsweise eine Studie ausschließlich Patienten mit einem septischen Schock einschloss, während andere Studien vor allem Patienten mit Organversagen untersuchten [39]. Zusätzlich beschrieben die Autoren selbst keine klare Definition von Organversagen, sodass selbst in dieser Patientengruppe sehr unterschiedliche Zustände möglich waren [39]. Die beschriebenen Ergebnisse bezüglich des erhöhten Bedarfs an EK bei einer Therapie mit HES im Vergleich zu einer Kristalloidtherapie konnten in der Studie von Haase et al. sowie der hier vorliegenden Arbeit übereinstimmend gefunden werden.

Bayer et al. berichteten, dass in ihrer Studie Patienten mit einer HES- oder Gelatinetherapie eine größere Anzahl an FFP- und TK-Transfusionen benötigten [7]. Sie analysierten in einer prospektiven Beobachtungskohortenstudie das perioperative Flüssigkeitsmanagement mit 6% HES 130/0,4 in einer unbalancierten Lösung (Voluven®), Gelatine und Kristalloiden an herzchirurgischen Patienten in Bezug auf den Bedarf einer Nierenersatztherapie, der kardiovaskulären Stabilisierung, Flüssigkeitsbilanz und Letalität [7]. Bei den untersuchten Patienten handelte es sich um 6478 Patienten, die alle eine kardiopulmonale Bypass-Operation erhielten [7]. In der vorliegenden Arbeit konnte ebenfalls ein vermehrter Einsatz von FFP- und TK-Präparaten durch eine HES-Therapie, jedoch lediglich ein vermehrter Einsatz von EK, nicht aber von FFP- und TK-Präparaten bei einer Gelafundintherapie im Vergleich zu einer Kristalloidtherapie beobachtet werden. Jedoch verwendeten Bayer et al. im Gegensatz zu der vorgestellten Arbeit keine balancierte HES-Lösung, sondern ein in Kochsalzlösung gelöstes HES-Präparat, weshalb durch Kochsalzlösung bedingte Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden können. Einen eindeutigen Vorteil der Studie von Bayer et al. stellt das prospektive Design dar. Somit konnten die

Studie von Bayer et al. und die vorliegende Arbeit übereinstimmenden Ergebnisse bei einer ähnlichen Patientenauswahl in Bezug auf die Blutproduktsubstitution bei einer HES-Therapie, nicht aber bei der Therapie mit Gelafundin® in der Kardiochirurgie finden.

Gillies et al. berichteten ebenfalls von einer vermehrten EK-Gabe bei mit HES therapierten Patienten [34]. Dabei wurde in Form einer Metaanalyse eine systematische Überprüfung und Analyse der Auswirkungen aller 6% HES-Lösungen, unabhängig von Molekulargewicht oder Substitution, im Vergleich zu Nicht-Stärke-Lösungen an erwachsenen chirurgischen Patienten durchgeführt [34]. Bei der Subgruppenanalyse für Patienten mit kardiochirurgischen und nicht-kardiochirurgischen Eingriffen kam es ebenfalls zu einem vermehrten Einsatz von EK in der HES-Gruppe [34]. Die Studie von Gillies et al. zeigte ein signifikant häufigeres Auftreten von schweren, unerwünschten Ereignissen, jedoch wurden diese nicht klar definiert und variierten zwischen den einzelnen Studien von allergischem Schock über starke Blutungen bis hin zu keiner klaren Definition [34]. Deshalb kann mit diesen Ergebnissen nicht abschließend geklärt werden, ob HES-Lösungen entweder mit unentdeckten Schäden oder einem eindeutigen Nutzen verbunden sind [34]. Des Weiteren wurde im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit nicht nur eine festgelegte moderne Stärke untersucht, sodass die Möglichkeit einer Variabilität innerhalb der HES-Gruppe aufgrund verschiedener Präparate bestand. Dennoch stellte die Studie von Gillies et al. bei der Analyse der kardiochirurgischen Patienten analog zu der hier vorliegenden Arbeit einen Einfluss der HES-Therapie auf den EK-Bedarf in der Herzchirurgie fest.

Auch Skhirtladze et al. berichteten, dass in ihrer Studie eine erhöhte Anzahl an EK-Transfusion sowie Transfusion jeglicher Blutprodukte während der ersten 24 Stunden postoperativ bei einer HES-Therapie beobachtet wurden [90]. Bezüglich des Blutverlusts konnten sie keinen Unterschied zwischen den von ihnen untersuchten Flüssigkeitstherapien finden. Die Studie von Skhirtladze et al. untersuchte den Blutverlust über Thoraxdrainagen, die Anzahl der Bluttransfusionen, die gesamte perioperative Flüssigkeitsbilanz, den Verlauf von Serumkreatinin und Thrombozytenzahl, die Intubationszeit sowie den Intensivstations- und Krankenhausaufenthalt bei der Therapie mit 6% HES 120/0,4, Ringer-Laktat und Humanalbumin [90]. Dabei

wurden Patienten eingeschlossen, die sich einer elektiven kardiovaskulären Operation (beispielsweise Koronararterien-Bypass-Operation, Klappenreparatur oder Klappenersatz, Operation der Aorta ascendens) an einem CPB unterzogen [90]. Die vorgestellte Arbeit zeigte ebenfalls einen Anstieg der Blutproduktsubstitutionen innerhalb des genannten Zeitraums bei einer HES-Therapie im Vergleich zu einer Therapie mit Kristalloden und Gelafundin®. Allerdings zeigte sich zusätzlich ein erhöhter Blutverlust der Kolloidgruppen im Gegensatz zu der Kristalloidgruppe. Obwohl die Studie von Skhirtladze et al. im Kontrast zu der vorgestellten Arbeit nicht nur Bypass-Operationen untersuchte, sodass sie ein größeres Spektrum der Herzchirurgie abbildete, besteht eine deutliche Einschränkung aufgrund des Ausschlusses notfallmäßig operierter Patienten. In der Subgruppenanalyse der hier vorgestellten Arbeit konnte jedoch kein signifikanter Einfluss einer Notfalloperation auf den Blutverlust festgestellt werden. Des Weiteren wurde im Gegensatz zu der Studie von Skhirtladze et al. in der Subgruppenanalyse der elektiven Patienten initial postoperativ ein erhöhter Blutverlust in der HES-Gruppe und nur ein größerer Anteil an Patienten mit einer EK-Transfusion, nicht aber einer TK-, FFP- oder Fibrinogentransfusion, gefunden. Es wurden außerdem unterschiedliche Flüssigkeiten untersucht, da statt dem in der vorgestellten Arbeit ausgewählten Gelafundin® von Skhirtladze et al. Albuminlösung mit HES und Ringer-Laktat verglichen wurde [90]. Obwohl Unterschiede in der Patientenauswahl und dem damit verbundenen Risiko für Blutverlust und Blutproduktsubstitutionen bestehen, beziehen sich beide Studien auf herzchirurgische Patienten und untersuchten Letztgenerationenstärken. Insofern stärken die in der hier vorgestellten Arbeit beschriebenen Ergebnisse die Aussage von Skhirtladze et al. in Bezug auf den Einfluss einer HES-Therapie auf den Blutproduktbedarf.

Die bereits diskutierten Studien von Brunkhorst et al. und Perner et al. stellten bei den mit HES therapierten Patienten einen vermehrten Einsatz von EK-Transfusionen fest [13, 83]. Auch Hans et al. berichten von einer höheren Transfusionsfrequenz bei der Verwendung von balanciertem HES 130/0,4 für die Pump-Prime- und intraoperative Flüssigkeitstherapie [41]. Die Studie von Koponen et al. beschrieb außerdem einen vermehrten Einsatz von Blutersatzprodukten bei einer Gelatinetherapie im Gegensatz zu einer Kristalloidtherapie [56].

Abschließend scheint im Vergleich zu einem rein kristalloiden Volumenregime aufgrund der vorliegenden Daten die Gabe von HES mit einem vermehrten Einsatz von Blutersatzprodukten und die Therapie mit Gelafundin® mit einem erhöhten Bedarf an EK-Transfusionen in der Kardiochirurgie assoziiert zu sein.

4.2.5 Subgruppenanalyse

Bei der Analyse der Subgruppen wurden der Einfluss einer präoperativen medikamentösen Therapie mit Heparin, Marcumar und TAH auf den postoperativen Blutverlust und Hb-Wert untersucht. Der Einfluss dieser Medikamente wurde bereits in Kapitel 1.4 Blutgerinnung erläutert und ist von besonderer Relevanz, da viele herzchirurgische Patienten präoperativ aufgrund ihrer Vorerkrankungen mit einem oder mehreren der untersuchten Medikamente behandelt werden [44]. Des Weiteren wurden der Einfluss einer notfallmäßigen Operation sowie der Blutverlust und der Einsatz von Blutprodukten in der Subgruppe der isolierten nicht-notfallmäßig operierten Bypass-Patienten untersucht.

Anhand der Ergebnisse kann eine Beeinträchtigung des Blutverlusts in allen drei Flüssigkeitsgruppen bei einer präoperativen Therapie mit Heparin vermutet werden ($p= 0,0142$). Des Weiteren ist davon auszugehen, dass eine präoperative TAH- oder Marcumartherapie keinen unmittelbar fassbaren Einfluss auf den postoperativen Blutverlust besitzt (TAH: $p= 0,0625$; Marcumar: $p= 0,1744$).

Es zeigte sich in der retrospektiven Untersuchung kein signifikanter Unterschied des Anteils an Patienten mit einer Notfalloperation zwischen der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe ($p= 0,09$) [17]. Da der postoperative Blutverlust und der Hb-Wert in der Subgruppe der notoperierten Patienten im Vergleich zu den elektiv operierten Patienten nicht signifikant verändert war ($p= 0,8284$), ist anzunehmen, dass die Notwendigkeit einer Notfalloperation keinen Einfluss auf den Blutverlust hat.

Die Ergebnisse der isolierten nicht-notfallmäßig operierten Bypass-Patienten entsprachen bei der Analyse des initial postoperativen Blutverlusts und dem Anteil der mit EK behandelten Patienten den Ergebnissen der gesamten Patienten, sodass auch in dieser Subgruppe eine Auswirkung von HES im Vergleich zu Gelafundin®

und Kristalloiden beobachtet werden konnte. Jedoch wurde kein signifikanter Einfluss der untersuchten Flüssigkeitsprodukte auf den Einsatz von TK-, FFP- und Fibrinogenkonzentraten in dieser Subgruppe festgestellt.

Mit Hilfe der Subgruppenanalyse der isolierten nicht-notfallmäßigen Bypass-Patienten kann ein besserer Vergleich mit den Ergebnissen der Studien von Gurbuz et al., Kuitunen et al., Duncan et al. und Skhirtladze et al. erzielt werden. Wie bereits diskutiert konnten Skhirtladze et al. ein übereinstimmendes, Gurbuz et al. ein unterschiedliches Ergebnis bezüglich der Blutproduktsubstitution finden. Kuitunen et al. beschrieben ähnlich wie die hier vorgestellte Arbeit einen Einfluss von HES auf die Blutgerinnung, während in der Studie von Duncan et al. keine beeinträchtigte Gerinnung feststellt wurde.

4.3 Schlussfolgerung

Die Untersuchungsergebnisse der vorgestellten Arbeit an vergleichbaren Patientenkollektiven zeigten, dass die Therapie mit HES einen signifikant höheren postoperativen Blutverlust, gesteigerten Bedarf an Blutproduktsubstitutionen und eine herabgesetzte Blutgerinnung im Vergleich zu einem rein kristalloiden Volumenregime aufweist. Auch die Therapie mit Gelafundin® hatte einen signifikant höheren postoperativen Blutverlust, auch messbar in den laborchemischen Analysen und einen gesteigerten EK-Bedarf im Vergleich zu einem rein kristalloiden Volumenregime [17]. Infolgedessen kann aufgrund der vorgestellten Ergebnisse ein signifikanter Vorteil einer Kristalloidtherapie im Vergleich zu der Therapie mit HES und Gelafundin® in Bezug auf Blutverlust, Blutgerinnung und Blutproduktsubstitution bei den untersuchten Patienten angenommen werden.

Es zeigten sich in der Analyse der HES-Therapie mit den diskutierten Studien vergleichbare Ergebnisse, vor allem in Bezug auf die Blutproduktsubstitution [7, 13, 34, 39, 41, 65, 73, 83, 90]. In vorherigen Studien wurde bereits von einem vermehrten Blutverlust sowie einer Beeinträchtigung der Blutgerinnung berichtet [13, 41, 83, 90]. Trotz wichtiger Unterschiede zu den Studien von Myburgh et al. und Brunkhorst et al. konnten die Annahmen in Bezug auf den Einsatz von Blutprodukten und die Beeinträchtigung der Blutgerinnung auch in der hier vorgestellten Arbeit nachgewiesen

werden. Vor allem sollte jedoch in Betracht der analysierten Ergebnisse beachtet werden, dass sich die bisher angenommene Überlegenheit einer Kolloidtherapie bezüglich der Aufrechterhaltung des intravasalen Volumens und des folglich reduzierten Volumenbedarfs nicht bestätigte. Im Vergleich zu der untersuchten Kristalloidlösung wurde bei einer HES- oder Gelafundintherapie ein größeres Flüssigkeitsvolumen infundiert, wodurch sich aufgrund der diskutierten und in der vorgestellten Arbeit bestätigten schweren unerwünschten Wirkungen die Frage nach Nutzen und Risiko einer Kolloidtherapie per se stellt.

Die wichtigste Einschränkung der vorgestellten Arbeit ist ihr retrospektives Design und die lineare Abfolge der Volumenregime (mögliche Zeiteffekte), wodurch die Ergebnisse anfällig für selection bias, measurement bias und unbekannte Störfaktoren sind. Weitergehend kann aufgrund dieses Studiendesigns ein Einfluss weiterer, in der vorgestellten Arbeit nicht analysierter Faktoren nicht abschließend ausgeschlossen werden. Eine zusätzliche Schwäche stellt der im Vergleich zu anderen Studien kürzer gewählte Beobachtungszeitraum dar. Während andere Studien teilweise von einem Beobachtungszeitraum bis zu 90 Tagen berichteten, wurden in der vorgestellten Arbeit die ersten 72 Stunden postoperativ untersucht. Zusätzlich bestand eine ungleiche Verteilung der Patienten zwischen den untersuchten Flüssigkeitsgruppen, auch wenn die Gruppen in Bezug auf EURO-II-, SAPS-II-Score und weitere Parametern ohne Unterschied waren.

Die Stärke der hier vorgestellten Arbeit stellt die Analyse einer großen Patientenzahl, die an ein und demselben Universitätsklinikum behandelt wurden, dar. Laut einer Studie von Finfer et al. besteht eine erhebliche Variabilität in der Wahl des Flüssigkeitsregimes zwischen den einzelnen Intensivstationen sowie den geografische Standorten, welche nicht durch Patientenfaktoren erklärt werden kann [29]. Diese Beobachtung wurde durch die genannten Studienkriterien somit umgangen, sodass mutmaßlich eine deutlich geringere Variabilität besteht.

Die vorliegende Arbeit kann eine Grundlage bilden, um im Rahmen einer prospektiven Studie die beobachteten Ergebnisse insbesondere von Gelafundin® im Vergleich zu Kristalloiden zu untersuchen.

5 Zusammenfassung

Aufgrund der hohen Relevanz einer Flüssigkeitstherapie in der Kardiochirurgie ist die Auswahl eines möglichst effizienten Volumenersatzes ohne relevante Beeinträchtigungen auf die Blutgerinnung, den Blutverlust und den Bedarf an Blutersatzprodukten von großer Bedeutung. Im Jahr 2013 wurde von dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz aufgrund der Ergebnisse mehrerer großer Studien eine Verwendungseinschränkung für die Flüssigkeitstherapie mit Hydroxyethylstärke (HES) ausgesprochen. Bei dem bis dahin häufig verwendeten Kolloid beschrieben die Studien von Myburgh et al., Perner et al. und Brunkhorst et al. unter anderem eine Beeinträchtigung der Blutgerinnung und eine Zunahme der Therapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK). Diese Schlussfolgerungen wurden aufgrund der untersuchten HES- und Kristalloidpräparate sowie der Patientenauswahl insbesondere bei kardiochirurgischen Patienten wegen unterschiedlicher Pathogenese kritisch diskutiert. Folglich blieb die Frage nach der idealen Flüssigkeitstherapie in der Herzchirurgie weiterhin unbeantwortet.

Die vorgestellte Arbeit analysiert in Form einer retrospektiven Studie die Auswirkungen verschiedener Volumenstrategien auf den postoperativen Blutverlust, die Blutgerinnung sowie die hämorrhagisch bedingte Transfusionsnotwendigkeit in der Kardiochirurgie. Untersucht wurden alle Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die zwischen dem 01.01.2012 und dem 31.12.2014 eine einfache oder kombinierte Bypass-Operation erhielten. Insgesamt 1540 Patienten erfüllten alle Auswahlkriterien und wurden anhand ihrer Flüssigkeitstherapie in die HES-Gruppe (Therapie mittels HES und Kristalloiden), die Gelafundingruppe (Therapie mittels Gelafundin® und Kristalloiden) und die Kristalloidgruppe (Therapie nur mittels Kristalloide) eingeordnet. Anschließend erfolgte die Sammlung der Patientendaten anhand eines standardisierten Datenerfassungsbogens sowie deren Auswertung. Aufgrund der unterschiedlich großen Patientengruppen wurden zusätzlich die Verteilungen des European-System-for-Cardiac-Operative-Risk-Evaluation (EURO-II-Score), des Simplified-Acute-Physiology-Scores (SAPS-II-Score) und beispielsweise der Anteil an notfalloperierten Patienten analysiert, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt wurden. Die Analyse des totalen Volumenersatzes sowie des infundierten Kristalloidvolumens ergab mit hoher Signifikanz die größten Werte in der HES-Gruppe, gefolgt von der Gelafundin- und Kristalloidgruppe ($p < 0{,}0001$). Es zeigte sich in der HES-Gruppe ein signifikant größerer postoperativer

Blutverlust (p< 0,0001), eine signifikante Beeinträchtigung der mitbestimmten Blutgerinnungsparameter (Quick: p< 0,0001; INR (International Normalized Ratio): p< 0,0001; PTT (Partielle Thromboplastinzeit): p< 0,0001) und eine signifikant vermehrte Gabe von Blutproduktsubstitutionen (EK: p< 0,0001; Thrombozytenkonzentrate (TK): p< 0,0001; Fibrinogen: p< 0,0001; gefrorenes Frischplasma: p= 0,002; Prothrombinkonzentrat: p< 0,0001). Des Weiteren zeigte sich ein signifikant vermehrter Blutverlust gegen Ende des beobachteten Zeitraums (p< 0,0001) sowie ein vermehrter Einsatz von EK (p> 0,0001) in der Gelafundingruppe. Außerdem wurde in der Subgruppenanalyse bei Patienten, welche eine präoperative Therapie mit Heparin erhielten ein signifikant erhöhter Blutverlust (p= 0,0142) und ein erniedrigter Hämoglobinwert (p= 0,0006) festgestellt. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Patienten, bei denen eine Vortherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Marcumar durchgeführt wurde oder welche notfallmäßig operierten wurden kein signifikanter Unterschied in Bezug auf diese Parameter. In der Subgruppenanalyse der isolierten, nicht-notfallmäßig operierten Bypass-Patienten zeigte sich in der HES-Gruppe initial ein signifikant erhöhter postoperativer Blutverlust (p< 0,0005) und eine größere Anzahl an mit EK, TK oder Fibrinogen behandelten Patienten (EK: p= 0,014; TK: p= 0,004; Fibrinogen: p= 0,026).

Die Schlussfolgerungen der vorliegenden Arbeit zeigen negative Effekte der Volumentherapie mit HES und in abgeschwächter Form für Gelafundin in puncto Blutverlust und Transfusionsbedarf verglichen mit einem kristalloid-basiertem Volumenregime. Die Therapie mit Kristalloiden zeigte keinen Einfluss auf einen der analysierten Parameter, wodurch ein klinischer Vorteil dieses Flüssigkeitsregimes vermutet werden kann. Somit können trotz großer Unterschiede in der Patienten- und teilweise auch Flüssigkeitsauswahl die Annahmen von Myburgh et al. und Brunkhorst et al. in Bezug auf den Einsatz von Blutprodukten und die Beeinträchtigung der Blutgerinnung ebenso in der vorgestellten Arbeit erläutert werden. Nachdem die HES-Therapie als Kolloid für kardiochirurgische Patienten praktisch nicht mehr zulässig ist, stellt sich für künftige Studien die Frage inwieweit nachweisbare Vorteile oder potenziell negative Effekte einer kolloidbasierten Therapie insbesondere mit Gelafundin® im Vergleich zu rein kristalloider Volumengabe bestehen.

6 Literaturverzeichnis

1. Alcaina P S: Platelet transfusion: And update on challenges and outcomes. Journal of Blood Medicine 11: S. 19–26 (2020)
2. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère A D, Preiser J C, Outin H, Troché G, Charpentier C, Trouillet J L, Kimmoun A, Forceville X, Darmon M, Lesur O, Reignier J, Abroug F, Berger P, Clec'h C, Cousson J, Thibault L, Chevret S: Effects of Fluid Resuscitation With Colloids vs Crystalloids on Mortality in Critically Ill Patients Presenting With Hypovolemic Shock. Journal of the American Medical Association 310: S. 1809–1817 (2013)
3. Bampoe S, Odor P M, Dushianthan A, Bennett-Guerrero E, Cro S, Gan T J, Grocott M P W, James M F M, Mythen M G, O'Malley C M N, Roche A M, Rowan K, Burdett E: Perioperative administration of buffered versus non-buffered crystalloid intravenous fluid to improve outcomes following adult surgical procedures. Cochrane Database of Systematic Reviews 9: S. 2–60 (2017)
4. Base E M, Standl T, Lassnigg A, Skhirtladze K, Jungheinrich C, Gayko D, Hiesmayr M: Efficacy and Safety of Hydroxyethyl Starch 6% 130/0.4 in a Balanced Electrolyte Solution (Volulyte) During Cardiac Surgery. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 25: S. 407–414 (2011)
5. Basu D, Kulkarni R: Overview of blood components and their preparation. Indian Journal of Anaesthesia 58: S. 529–537 (2014)
6. Baumann Kreuziger L, Karkouti K, Tweddell J, Massicotte M P: Antithrombotic therapy management of adult and pediatric cardiac surgery patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis 16: S. 2133–2146 (2018)
7. Bayer O, Schwarzkopf D, Doenst T, Cook D, Kabisch B, Schelenz C, Bauer M, Riedemann N C, Sakr Y, Kohl M, Reinhart K, Hartog C S: Perioperative Fluid Therapy With Tetrastarch and Gelatin in Cardiac Surgery-A Prospective Sequential Analysis. Critical Care Medicine 41: S. 2532–2542 (2013)
8. Bender J J, Allison J R, Goehring J J, Patel M D, Niederst S M, Douce F H: Arterial Sampler Filling Time During Arterial and Venous Punctures, and Its Relationship with Mean Arterial Pressure in Human Subjects. Respiratory Care 57: S. 1945–1948 (2012)

9. Bignami E, Guarnieri M, Gemma M: Fluid management in cardiac surgery patients: pitfalls, challenges and solutions. Minerva Anestesiologica 83: S. 638–651 (2017)
10. Biu E, Beraj S, Vyshka G, Nunci L, Çina T: Transfusion of Fresh Frozen Plasma in Critically Ill Patients: Effective or Useless?. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences 6: S. 820–823 (2018)
11. Boer C, Meesters M I, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, Von Heymann C, Jeppsson A, Koster A, Osnabrugge R L, Ranucci M, Ravn H B, Vonk A B A, Wahba A, Pagano D: 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 32: S. 88–120 (2018)
12. Brown R M, Semler M W: Fluid Management in Sepsis. Journal of Intensive Care Medicine 34: S. 364–373 (2019)
13. Brunkhorst F M, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K: Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. The New England Journal of Medicine 358: S. 125–139 (2008)
14. Buch M H, Prendergast B D, Storey R F: Antiplatelet therapy and vascular disease: an update. Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease 4: S. 249–275 (2010)
15. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M: A Rational Approach to Perioperative Fluid Management. Anesthesiology 109: S. 723–740 (2008)
16. Datzmann T, Hoenicka M, Reinelt H, Liebold A, Gorki H: Influence of 6% Hydroxyethyl Starch 130/0.4 Versus Crystalloid Solution on Structural Renal Damage Markers After Coronary Artery Bypass Grafting: A Post Hoc Subgroup Analysis of a Prospective Trial. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 32: S. 205–211 (2018)
17. Datzmann T, Völtl T, Ortner N, Wieder V, Liebold A, Reinelt H, Hoenicka M: Effects of colloid-based (hydroxyethylstarch 6% 130/0.42, gelafundin 4%) and crystalloid-based volume regimes in cardiac surgery: a retrospective analysis. Journal of Thoracic Disease 14: S. 3782–3800 (2022)

18. Doenst T, Haverich A, Serruys P, Bonow R O, Kappetein P, Falk V, Velazquez E, Diegeler A, Sigusch H: PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. Journal of the American College of Cardiology 73: S. 964–976 (2019)
19. Duncan A E, Jia Y, Soltesz E, Leung S, Yilmaz H O, Mao G, Timur A A, Kottke-Marchant K, Rogers H J, Ma C, Ince I, Karimi N, Yagar S, Trombetta C, Sessler D I: Effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 on kidney and haemostatic function in cardiac surgical patients: a randomised controlled trial. Anaesthesia 75: S. 1180–1190 (2020)
20. Dyke C, Aronson S, Dietrich W, Hofmann A, Karkouti K, Levi M, Murphy G J, Sellke F W, Shore-Lesserson L, Von Heymann C, Ranucci M: Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 147: S. 1458–1463 (2014)
21. Erdoes G, Koster A, Meesters M I, Ortmann E, Bolliger D, Baryshnikova E, Ahmed A, Lance M D, Ravn H B, Ranucci M, Von Heymann C, Agarwal S: The role of fibrinogen and fibrinogen concentrate in cardiac surgery: an international consensus statement from the Haemostasis and Transfusion Scientific Subcommittee of the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology. Anaesthesia 74: S. 1589–1600 (2019)
22. Ertmer C, Zwißler B, Van Aken H, Christ M, Spöhr F, Schneider A, Deisz R, Jacob M: Fluid therapy and outcome: a prospective observational study in 65 German intensive care units between 2010 and 2011. Annals of Intensive Care 8: S. 1–11 (2018)
23. European Medicines Agency: Hydroxyethyl-starch solutions (HES) no longer to be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients. . [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/hydroxyethyl-starch-solutions-hes-no-longer-be-used-patients-sepsis-burn-injuries-critically-ill_en-0.pdf (28.04.2019) (2013)
24. European Medicines Agency: Hydroxyethyl starch solutions : CMDh introduces new measures to protect patients. . [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/news/hydroxyethyl-starch-solutions-cmdh-introduces-new-measures-protect-patients (28.04.2019) (2018)
25. European Medicines Agency: PRAC confirms that hydroxyethyl-starch

solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients. . [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-confirms-hydroxyethyl-starch-solutions-hes-should-no-longer-be-used-patients-sepsis-burn (28.04.2019) (2013)

26. European Medicines Agency: PRAC recommends suspending hydroxyethyl-starch solutions for infusion from the market. . [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-recommends-suspending-hydroxyethyl-starch-solutions-infusion-market (28.04.2019) (2018)
27. Fenger-Eriksen C, Anker-Møller E, Heslop J, Ingerslev J, Sørensen B: Thrombelastographic whole blood clot formation after ex vivo addition of plasma substitutes: Improvements of the induced coagulopathy with fibrinogen concentrate. British Journal of Anaesthesia 94: S. 324–329 (2005)
28. Fenger-Eriksen C, Tønnesen E, Ingerslev J, Sørensen B: Mechanisms of hydroxyethyl starch-induced dilutional coagulopathy. Journal of Thrombosis and Haemostasis 7: S. 1099–1105 (2009)
29. Finfer S, Liu B, Taylor C, Bellomo R, Billot L, Cook D, Du B, McArthur C, Myburgh J: Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross sectional study in 391 intensive care units. Critical Care 14: S. 1–12 (2010)
30. Franz A, Bräunlich P, Gamsjäger T, Felfernig M, Gustorff B, Kozek-Langenecker S A: The Effects of Hydroxyethyl Starches of Varying Molecular Weights on Platelet Function. Anesthesia and Analgesia 92: S. 1402–1407 (2001)
31. Fries D, Innerhofer P, Klingler A, Berresheim U, Mittermayr M, Calatzis A, Schobersberger W: The Effect of the Combined Administration of Colloids and Lactated Ringer's Solution on the Coagulation System: An In Vitro Study Using Thrombelastograph® Coagulation Analysis (ROTEG®). Anesthesia and Analgesia 94: S. 1280–1287 (2002)
32. Ghadimi K, Levy J H, Welsby I J: Prothrombin Complex Concentrates for Bleeding in the Perioperative Setting. Anesthesia and Analgesia 122: S. 1287–1300 (2016)
33. Ghijselings I, Himpe D, Rex S: Safety of gelatin solutions for the priming of cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a systematic review and meta-

analysis. Perfusion 32: S. 350–362 (2017)
34. Gillies M A, Habicher M, Jhanji S, Sander M, Mythen M, Hamilton M, Pearse R M: Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. British Journal of Anaesthesia 112: S. 25–34 (2014)
35. Goldstein J N, Refaai M A, Milling T J, Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug B A, Sarode R: Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. The Lancet 385: S. 2077–2087 (2015)
36. Granholm A, Møller M H, Krag M, Perner A, Hjortrup P B: Predictive Performance of the Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II and the Initial Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score in Acutely Ill Intensive Care Patients: Post-Hoc Analyses of the SUP-ICU Inception Cohort Study. PLoS ONE 11: S. 1–15 (2016)
37. Grocott M P W, Mythen M G, Gan T J: Perioperative Fluid Management and Clinical Outcomes in Adults. Anesthesia and Analgesia 100: S. 1093–1106 (2005)
38. Gurbuz H A, Durukan A B, Salman N, Tavlasoglu M, Durukan E, Ucar H I, Yorgancioglu C: Hydroxyethyl starch 6%, 130/0.4 vs. a balanced crystalloid solution in cardiopulmonary bypass priming: A randomized, prospective study. Journal of Cardiothoracic Surgery 8: S. 1–5 (2013)
39. Haase N, Perner A, Hennings L I, Siegemund M, Lauridsen B, Wetterslev M, Wetterslev J: Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. British Medical Journal 346: S. 1–12 (2013)
40. Hans G A, Hartstein G, Roediger L, Hubert B, Peters P, Senard M: Impact of 6 % hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 on the correlation between standard laboratory tests and thromboelastography (TEG®) after cardiopulmonary bypass. Thrombosis Research 135: S. 984–989 (2015)
41. Hans G A, Ledoux D, Roediger L, Hubert M B, Koch J-N, Senard M: The Effect of Intraoperative 6% Balanced Hydroxyethyl Starch (130/0.4) During Cardiac Surgery on Transfusion Requirements. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 29: S. 328–332 (2015)

42. Hardy J-F, De Moerloose P, Samama C M: Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie 53: S. S40–S57 (2006)
43. Hartog C S, Kohl M, Reinhart K: A Systematic Review of Third-Generation Hydroxyethyl Starch (HES 130/0.4) in Resuscitation: Safety Not Adequately Addressed. Anesthesia and Analgesia 112: S. 635–645 (2011)
44. Hiatt W R, Fowkes F G R, Heizer G, Berger J S, Baumgartner I, Held P, Katona B G, Mahaffey K W, Norgren L, Jones W S, Blomster J, Millegard M, Reist C, Patel M R: Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. The New England Journal of Medicine 376: S. 32–40 (2017)
45. Hoenicka M, Rupp P, Müller-Eising K, Deininger S, Kunert A, Liebold A, Gorki H: Anticoagulation management during multivessel coronary artery bypass grafting: A randomized trial comparing individualized heparin management and conventional hemostasis management. Journal of Thrombosis and Haemostasis 13: S. 1196–1206 (2015)
46. Ickx B E, Bepperling F, Melot C, Schulman C, Van der Linden P J: Plasma substitution effects of a new hydroxyethyl starch HES 130/0.4 compared with HES 200/0.5 during and after extended acute normovolaemic haemodilution. British Journal of Anaesthesia 91: S. 196–202 (2003)
47. Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Helfen T, Schuelke A, Jacob B, Burges A, Conzen P, Rehm M: The intravascular volume effect of Ringer's lactate is below 20%: A prospective study in humans. Critical Care 16: S. 1–11 (2012)
48. Jacob M, Fellahi J L, Chappell D, Kurz A: The impact of hydroxyethyl starches in cardiac surgery: A meta-analysis. Critical Care 18: S. 1–13 (2014)
49. Jahn M, Rekowski J, Gerken G, Kribben A, Canbay A, Katsounas A: The predictive performance of SAPS 2 and SAPS 3 in an intermediate care unit for internal medicine at a German university transplant center; A retrospective analysis. PLoS ONE 14: S. 1–16 (2019)
50. Jin S-L, Yu B-W: Effects of Acute Hypervolemic Fluid Infusion of Hydroxyethyl Starch and Gelatin on Hemostasis and Possible Mechanisms. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 16: S. 91–98 (2010)

51. Jin S, Yu G, Hou R, Shen B, Jiang H: Effect of Hemodilution In Vitro with Hydroxyethyl Starch on Hemostasis. Medical Science Monitor 23: S. 2189–2197 (2017)
52. Kammerer T, Brettner F, Hilferink S, Hulde N, Klug F, Pagel J-I, Karl A, Crispin A, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M: No Differences in Renal Function between Balanced 6% Hydroxyethyl Starch (130/0.4) and 5% Albumin for Volume Replacement Therapy in Patients Undergoing Cystectomy. Anesthesiology 128: S. 67–78 (2018)
53. Kayilioglu S I, Dinc T, Sozen I, Bostanoglu A, Cete M, Coskun F: Perioperative fluid management. World Journal of Critical Care Medicine 4: S. 192–201 (2015)
54. Kimenai D M, Bastianen G W, Daane C R, Megens-Bastiaanse C M, van der Meer N J M, Scohy T V, Gerritse B M: Effect of the colloids gelatin and HES 130/0.4 on blood coagulation in cardiac surgery patients: a randomized controlled trial. Perfusion 28: S. 512–519 (2013)
55. Klein A A, Arnold P, Bingham R M, Brohi K, Clark R, Collis R, Gill R, McSporran W, Moor P, Rao Baikady R, Richards T, Shinde S, Stanworth S, Walsh T S: AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternatives 2016. Anaesthesia 71: S. 829–842 (2016)
56. Koponen T, Musialowicz T, Lahtinen P: Gelatin and the risk of bleeding after cardiac surgery. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 64: S. 1438–1445 (2020)
57. Kozek-Langenecker S A: Fluids and coagulation. Current Opinion in Critical Care 21: S. 285–291 (2015)
58. Krzych Ł J, Czempik P F: Effect of fluid resuscitation with balanced solutions on platelets: In vitro simulation of 20% volume substitution. Cardiology Journal 25: S. 254–259 (2018)
59. Kuitunen A H, Hynynen M J, Vahtera E, Salmenperä M T: Hydroxyethyl Starch as a Priming Solution for Cardiopulmonary Bypass Impairs Hemostasis After Cardiac Surgery. Anesthesia and Analgesia 98: S. 291–297 (2004)
60. Kumar R, Sedky M J, Varghese S J, Sharawy O E: Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI): A Single Institution Experience of 15 Years. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion 32: S. 320–327 (2016)

61. Lako S, Bilali S, Memishaj S, Daka A, Dedej T, Nurka T, Bilali V, Gjylameti V: The impact of blood use on patients undergoing coronary artery bypass surgery: a prospective study. Il Giornale di Chirurgia 35: S. 20–26 (2014)
62. Levy J H, Douketis J, Steiner T, Goldstein J N, Milling T J: Prothrombin complex concentrates for perioperative vitamin K antagonist and non vitamin K anticoagulant reversal. Anesthesiology 129: S. 1171–1184 (2018)
63. Van Der Linden P, Ickx B E: The effects of colloid solutions on hemostasis. Canadian Journal of Anesthesia 53: S. 30–39 (2006)
64. Van Der Linden P, James M, Mythen M, Weiskopf R B: Safety of Modern Starches Used During Surgery. Anesthesia and Analgesia 116: S. 35–48 (2013)
65. Margraf A, Herter J M, Kühne K, Stadtmann A, Ermert T, Wenk M, Meersch M, Van Aken H, Zarbock A, Rossaint J: 6% Hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) diminishes glycocalyx degradation and decreases vascular permeability during systemic and pulmonary inflammation in mice. Critical Care 22: S. 1–12 (2018)
66. Martin C, Cortegiani A, Gregoretti C, Martin-Loeches I, Ichai C, Leone M, Marx G, Einav S: Choice of fluids in critically ill patients. BMC Anesthesiology 18: S. 1–14 (2018)
67. Martin G S, Bassett P: Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. Journal of Critical Care 50: S. 144–154 (2019)
68. Masoumi G, Mardani D, Musavian S M, Bigdelian H: Comparison of the effect of fibrinogen concentrate with fresh frozen plasma (FFP) in management of hypofibrinogenemic bleeding after congenital cardiac surgeries: A clinical trial study. ARYA Atherosclerosis 14: S. 248–253 (2018)
69. Mengoli C, Franchini M, Marano G, Pupella S, Vaglio S, Marietta M, Liumbruno G M: The use of fibrinogen concentrate for the management of trauma-related bleeding: A systematic review and meta-analysis. Blood Transfusion 15: S. 318–324 (2017)
70. Moerman A, Van Eeckhout C, Vanderstraeten K, De Somer F, Van Belleghem Y, De Hert S: The effect of hydroxyethyl starch 6% 130/0.4 compared with gelatin on microvascular reactivity. Anaesthesia 71: S. 798–805 (2016)

71. Moore L R, Mizutani D, Tanaka T, Buck A, Yazer M, Zborowski M, Chalmers J J: Continuous, intrinsic magnetic depletion of erythrocytes from whole blood with a quadrupole magnet and annular flow channel; pilot scale study. Biotechnology and Bioengineering 115: S. 1521–1530 (2018)
72. Morisaki A, Nakahira A, Sasaki Y, Hirai H, Okada Y, Suehiro S, Shibata T: Is elimination of cardiotomy suction preferable in aortic valve replacement? Assessment of perioperative coagulation, fibrinolysis and inflammation. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 17: S. 507–514 (2013)
73. Myburgh J A, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Class A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor C B, Webb S A R: Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. The New England Journal of Medicine 367: S. 1901–1911 (2012)
74. Myburgh J A, Mythen M G: Resuscitation Fluids. The New England Journal of Medicine 369: S. 1243–1251 (2013)
75. Nadeem R, Agarwal S, Jawed S, Yasser A, Altahmody K: Impact of Cardiopulmonary Bypass Time on Postoperative Duration of Mechanical Ventilation in Patients Undergoing Cardiovascular Surgeries: A Systemic Review and Regression of Metadata. Cureus 11: S. 1–7 (2019)
76. Nashef S A M, Roques F, Sharples L D, Nilsson J, Smith C, Goldstone A R, Lockowandt U: EuroSCORE II. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 41: S. 734–745 (2012)
77. Navickis R J, Haynes G R, Wilkes M M: Effect of hydroxyethyl starch on bleeding after cardiopulmonary bypass: A meta-analysis of randomized trials. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 144: S. 223–230 (2012)
78. Niemi T T, Miyashita R, Yamakage M: Colloid solutions: A clinical update. Journal of Anesthesia 24: S. 913–925 (2010)
79. Niemi T T, Suojaranta-Ylinen R T, Kukkonen S I, Kuitunen A H: Gelatin and Hydroxyethyl Starch, but Not Albumin, Impair Hemostasis After Cardiac Surgery. Anesthesia and Analgesia 102: S. 998–1006 (2006)
80. O'Shaughnessy D F, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, Williamson L M: Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. British Journal of Haematology 126: S.

11–28 (2004)
81. Oliveira D C de, Silva R F, Silva D J, Lima V C de: Aspirin resistance: Fact or fiction?. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 95: S. e91–e94 (2010)
82. Patti G, Micieli G, Cimminiello C, Bolognese L: The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. Cardiovascular Therapeutics 2020: S. 1–12 (2020)
83. Perner A, Haase N, Guttormsen A B, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, Madsen K R, Møller M H, Elkjær J M, Poulsen L M, Bendtsen A, Winding R, Steensen M, Berezowicz P, Søe-Jensen P, Bestle M, Strand K, Wiis J, White J O, Thornberg K J, Quist L, Nielsen J, Andersen L H, Holst L B, Thormar K, Kjældgaard A-L, Fabritius M L, Mondrup F, Pott F C, Møller T P, Winkel P, Wetterslev J: Hydroxyethyl Starch 130/0.4 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. The New England Journal of Medicine 367: S. 124–134 (2012)
84. Pfortmueller C A, Faeh L, Müller M, Eberle B, Jenni H, Zante B, Prazak J, Englberger L, Takala J, Jakob S M: Fluid management in patients undergoing cardiac surgery: effects of an acetate- versus lactate-buffered balanced infusion solution on hemodynamic stability (HEMACETAT). Critical Care 23: S. 1–11 (2019)
85. Reddy S, Weinberg L, Young P: Crystalloid fluid therapy. Critical Care 20: S. 1–9 (2016)
86. Sarkar M, Prabhu V: Basics of cardiopulmonary bypass. Indian Journal of Anaesthesia 61: S. 760–767 (2017)
87. Saw M M, Chandler B, Ho K M: Benefits and risks of using gelatin solution as a plasma expander for perioperative and critically ill patients: a meta-analysis. Anaesthesia and Intensive Care 40: S. 17–32 (2012)
88. Schramko A A, Suojaranta-Ylinen R T, Kuitunen A H, Kukkonen S I, Niemi T T: Rapidly Degradable Hydroxyethyl Starch Solutions Impair Blood Coagulation After Cardiac Surgery: A Prospective Randomized Trial. Anesthesia and Analgesia 108: S. 30–36 (2009)
89. Sevcikova S, Durila M, Vymazal T: Rotational thromboelastometry assessment of ballanced crystalloid, hydroxyethyl starch and gelatin effects on coagulation: a randomized trial. Brazilian Journal of Anesthesiology 69: S. 383–389 (2019)
90. Skhirtladze K, Base E M, Lassnigg A, Kaider A, Linke S, Dworschak M,

Hiesmayr M J: Comparison of the effects of albumin 5%, hydroxyethyl starch 130/0.4 6%, and Ringer's lactate on blood loss and coagulation after cardiac surgery. British Journal of Anaesthesia 112: S. 255–264 (2014)

91. Sponholz C, Schelenz C, Reinhart K, Schirmer U, Stehr S N: Catecholamine and Volume Therapy for Cardiac Surgery in Germany – Results from a Postal Survey. PLoS ONE 9: S. 1–8 (2014)
92. Stähli B E, Tasnady H, Lüscher T F, Gebhard C, Mikulicic F, Erhart L, Bühler I, Landmesser U, Altwegg L, Wischnewsky M B, Grünenfelder J, Falk V, Corti R, Maier W: Early and late mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: Comparison of the Novel EuroScore II with established risk scores. Cardiology 126: S. 15–23 (2013)
93. Stögermüller B, Stark J, Willschke H, Felfernig M, Hoerauf K, Kozek-Langenecker S A: The effect of hydroxyethyl starch 200 kD on platelet function. Anesthesia and Analgesia 91: S. 823–827 (2000)
94. Teloh J K, Ferenz K B, Petrat F, Mayer C, De Groot H: Acid-Base and Electrolyte Status during Normovolemic Hemodilution with Succinylated Gelatin or HES- Containing Volume Replacement Solutions in Rats. PLoS ONE 8: S. 1–10 (2013)
95. Tezcan B, Bölükbaşi D, Şaylan A, Turan S, Yakin S S, Kazanci D, Özgök A, Yazicioğlu H: Effect of dilutional anemia that can be treated with only one unit of red blood cell transfusion on tissue oxygenation in cardiac surgery patients. Turkish Journal of Medical Sciences 49: S. 1102–1108 (2019)
96. Vlot E A, Verwijmeren L, Van De Garde E M W, Kloppenburg G T L, Van Dongen E P A, Noordzij P G: Intra-operative red blood cell transfusion and mortality after cardiac surgery. BMC Anesthesiology 19: S. 1–7 (2019)
97. Watson J J J, Pati S, Schreiber M A: Plasma transfusion: History, current realities, and novel improvements. Shock 46: S. 468–479 (2016)
98. Weinberg L, Collins N, Van Mourik K, Tan C, Bellomo R: Plasma-Lyte 148: A clinical review. World Journal of Critical Care Medicine 5: S. 235–250 (2016)
99. Wiedermann C J, Eisendle K: Comparison of hydroxyethyl starch regulatory summaries from the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. Journal of Pharmaceutical Policy and Practice 10: S. 1–6 (2017)

100. Wilkes M M, Navickis R J, Sibbald W J: Albumin Versus Hydroxyethyl Starch in Cardiopulmonary Bypass Surgery: A Meta-Analysis of Postoperative Bleeding. Annals of Thoracic Surgery 72: S. 527–534 (2001)
101. Yanartas M, Baysal A, Aydin C, Ay Y, Kara I, Aydin E, Cevirme D, Köksal C, Sunar H: The effects of tranexamic acid and 6% hydroxyethyl starch (HES) solution (130/0.4) on postoperative bleeding in coronary artery bypass graft (CABG) surgery. International Journal of Clinical and Experimental Medicine 8: S. 5959–5971 (2015)
102. Ziebart A, Ruemmler R, Möllmann C, Kamuf J, Garcia-Bardon A, Thal S C, Hartmann E K: Fluid resuscitation-related coagulation impairment in a porcine hemorrhagic shock model. PeerJ 8: S. 1–38 (2020)

7 Anhang

Tabelle 26: Auswertung SAPS-II-Score [49]. SAPS-II-Score= “Simplified Acute Physiology Score“ [36], CPAP= continuous positive airway pressure, K^+= Kalium, Na^+= Natrium, AIDS= acquired immune deficiency syndrome

SAPS-II-Score		
Klinische Parameter	1.	Alter (Jahre)
	2.	Herzfrequenz (min^{-1})
	3.	Systolischer Blutdruck (mmHg)
	4.	Körpertemperatur (°C)
	5.	Glaskow Coma Scale
	6.	Urinausscheidung (ml $24h^{-1}$)
Respiratorische Parameter	7.	CPAP/ maschinelle Beatmung/ Pulmonalvenenkatheter innerhalb der letzten 24h
Laborparameter	8.	Bikarbonat (mmol l^{-1})
	9.	Blut-Harnstoff-Stickstoff (mg dl^{-1})
	10.	Gesamt-Bilirubin (mg dl^{-1})
	11.	Leukozyten (10^9 l^{-1})
	12.	K^+ (mmol l^{-1})
	13.	Na^+ (mmol l^{-1})
Chronische Erkrankungen/ Komorbiditäten	14.	Metastasiertes Karzinom
	15.	Hämatologische Malignität
	16.	AIDS
Aufnahmebezogene Parameter	17.	Art der Aufnahme (internistisch/ geplant chirurgisch/ ungeplant chirurgisch)

8 Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

9 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.