**Universitätsklinikum Ulm**

**Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin**

Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. med. Bettina Jungwirth

# Auswirkungen der Verwendungseinschränkungen von Hydroxyethylstärke auf die Nierenfunktion bei kardiochirurgischen Patienten

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Nicola Carina Conrady
aus München
2024

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: 10.04.2025

Widmung

Meinen Eltern und Schwestern

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), DOI: 10.21037/jtd-22-450 [18].

Reused with permission from AME Publishing Company

# Inhaltsverzeichnis

**Abkürzungsverzeichnis ..... III**

**1 Einleitung ..... 1**

1.1 Volumentherapie allgemein ..... 1

1.1.1 Kristalloide ..... 2

1.1.2 Kolloide ..... 5

1.2 Volumentherapie in der Herzchirurgie ..... 11

1.3 Nierenfunktion ..... 13

1.4 Akute und chronische Nierenschädigung ..... 16

1.5 Nierenersatzverfahren ..... 18

1.6 Wirkungen von Hydroxyethylstärke ..... 20

1.7 Verbot von Hydroxyethylstärke ..... 21

1.8 Ziel der Arbeit ..... 23

**2 Material und Methoden ..... 25**

2.1 Studienaufbau ..... 25

2.2 Infundierte Lösungen ..... 26

2.3 Datenmaterial und Datenerhebung ..... 27

2.4 Analysierte Parameter ..... 28

2.4.1 Patientendaten ..... 28

2.4.2 Präoperative Datenerhebung ..... 28

2.4.3 Operation ..... 30

2.4.4 Volumensubstitution ..... 30

2.4.5 Diurese ..... 31

2.4.6 Nierenersatzverfahren und andere apparative Behandlungen ..... 31

2.4.7 Blutdruck ..... 32

2.4.8 Klinikaufenthalt und Aufenthalt auf Intensivstation ..... 32

2.4.9 Laborwerte ..... 33

2.5 Biometrische Daten und Statistik ..... 34

**3 Ergebnisse ..... 35**

3.1 Demographische Daten ....36
3.2 Ergebnisse der Zielgrößen ....38
3.2.1 Flüssigkeitstherapie....39
3.2.2 Nierenfunktion ....40
3.2.3 Akute Nierenschädigung ....43
3.2.4 Nierenersatztherapie ....44
3.2.5 Subgruppenanalyse ....45
**4 Diskussion .... 53**
4.1 Allgemein ....53
4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse ....53
4.2.1 Flüssigkeitstherapie....54
4.2.2 Nierenfunktion ....55
4.2.3 Akute Nierenschädigung ....56
4.2.4 Nierenersatztherapie ....60
4.2.5 Subgruppenanalyse ....65
4.3 Limitationen und Schlussfolgerung....66
**5 Zusammenfassung.... 68**
**6 Literaturverzeichnis .... 71**
**7 Anhang .... 81**
**8 Danksagung.... 88**
**9 Lebenslauf .... 89**

# Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| ADP | Adenosindiphosphat |
| AIDS | Aquired immune deficiency syndrome |
| AKI | Akuter Nierenschaden/ acute kidney injury |
| AKIN | Acute Kidney Injury Network |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AP | Alkalische Phosphatase |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| BGA | Blutgasanalyse |
| BMI | Body mass index |
| $Ca^{2+}$ | Calcium |
| CABG | Koronararterien-Bypass/ coronary artery bypass graft |
| CK | Creatinkinase |
| CKD | Chronische Nierenerkrankung/ chronic kidney disease |
| CK-MB | Creatinkinase muscle-brain type |
| $Cl^{-}$ | Chlorid |
| CPAP | Continuous positive airway pressure |
| CPB | Kardiopulmonaler Bypass |
| CVVHD | kontinuierliche venovenöse Hämodialyse |
| EF | Ejektionsfraktion |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPI | Epinephrin |
| EURO- Score II | European System for Cardiac Operative Risk Evaluation |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |

| | |
|---|---|
| GGT | Gamma-Glutamyltransferase |
| Hb | Hämoglobin |
| HD | Hämodialyse |
| HES | Hydroxyethylstärke |
| Hk | Hämatokrit |
| IABP | Intraaortale Ballonpumpe |
| iHD-SLED | Intermittierende Hämodialyse/ sustained low-efficient dialysis |
| iHD-SLEDD | Intermittierende Hämodialyse/ slow extended daily dialysis |
| INR | International Normalized Ratio |
| i.v. | Intravenös |
| $K^+$ | Kalium |
| KDIGO | Kidney Disease Improving Global Outcomes |
| KG | Körpergewicht |
| MAP | Mittlerer arterieller Druck/ mean arterial pressure |
| $Mg^{2+}$ | Magnesium |
| MS | Molekulare Substitution |
| MW | Molekulargewicht/ molecular weight |
| $Na^+$ | Natrium |
| NaCl | Kochsalzlösung |
| NYHA | New York Heart Association |
| PBM | Patient Blood Management |
| PCI | Percutane coronare Intervention |
| PRAC | Pharmacovigilance Risk Assessment Committee |
| pTT | Partielle Thromboplastinzeit |
| RRT | Nierenersatztherapie/renal replacement therapy |

| | |
|---|---|
| SAPSII- Score | Simplified acute physiology scale |
| SID | Starke Ionendifferenz/ strong ion difference |
| VA-ECMO | Venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung |
| VV-ECMO | Venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung |

# 1 Einleitung

## 1.1 Volumentherapie allgemein

Ziele einer Volumensubstitution sind die Aufrechterhaltung des Blutvolumens sowie des Perfusionsdrucks, um ein ausreichendes Herzzeitvolumen und eine genügende Gewebeperfusion zu generieren und somit eine gute Sauerstoffversorgung zu gewährleisten. Hierbei ist eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr häufig der erste Schritt der hämodynamischen Unterstützung [61]. Ziel der Substitution ist es, ein Organversagen durch eine Hypoperfusion des Gewebes zu verhindern [16]. Grund für eine Flüssigkeitssubstitution kann zum einen ein hypovolämer Schock bei Blutung oder Exsikkose oder eine Umverteilung des intravasalen Volumens bei distributivem Schock sein. Auch eine verstärkte Perspiration im Rahmen eines Infektes oder eines Schocks kann eine Volumensubstitution notwendig machen. Intravasale Flüssigkeiten werden jedoch nicht nur bei Volumenverlust verabreicht, sondern auch als Trägerlösungen für Medikamente genutzt.

Die intravenöse Verabreichung von Flüssigkeit führt zu einer Vergrößerung des Plasmavolumens mit kurzfristiger oder länger anhaltender Wirkung [61]. Hierbei hängt der physiologische Effekt der substituierten Infusion unter anderem vom Elektrolyt-Gehalt, der Integrität der endothelialen Glykokalyx, dem Kolloid-Gehalt der infundierten Lösung (wenn vorhanden) sowie von der insgesamt verabreichten Menge ab [87]. Hinzu kommt die Wirkung des kolloidosmotischen Plasmadrucks bei der Flüssigkeitsretention im Intravasalraum [97]. Das Kapillarendothel, welches das extrazelluläre Kompartiment in das intravaskuläre und interstitielle Kompartiment teilt, ist durchlässig für kleine Ionen wie Natrium ($Na^+$) und Chlorid ($Cl^-$). Für größere Moleküle wie beispielsweise Albumin aber auch halbsynthetische Kolloide wie Gelatine ist es relativ undurchlässig [35].

Ein unzureichender Flüssigkeitsersatz führt zu einer verminderten Herzleistung und einer Sauerstoffunterversorgung des verletzten Gewebes, was mit einem

Übermaß an Komplikationen verbunden ist [71]. Die Verabreichung von Infusionen ist daher eine wichtige therapeutische Maßnahme, wobei sowohl kristalloide (Molekulargewicht (MW) weniger als 30 kDa) als auch kolloidale Lösungen (MW mehr als 30 kDa) verwendet werden [5].

Kristalloide wie zum Beispiel isotone Kochsalzlösung oder Sterofundin® sind Lösungen aus Wasser, Salz und Pufferbasen, die in der Klinik häufig verwendet werden [52]. Da der Austausch von Kristalloiden durch die Kapillarmembran nicht eingeschränkt ist, werden sie schnell im gesamten extrazellulären Volumen umverteilt [73], wobei sich etwa 70-80 % des infundierten Volumens rasch im Interstitium verteilen und somit nicht mehr als Volumenexpander wirken [5].

Kolloide, die heutzutage in kristalloiden Lösungen suspendiert sind, werden ebenfalls als Volumenexpander eingesetzt. Man unterscheidet zwischen synthetischen, halbsynthetischen (z.B. Gelatine, Dextran) und natürlichen kolloidalen Lösungen (z.B. Albumin). Im Gegensatz zu Kristalloiden können Kolloide das Kapillarendothel weniger leicht überwinden und verbleiben somit länger im Intravasalraum [52].

Zu erwähnen ist noch, dass eine übermäßige Flüssigkeitszufuhr auch nachteilige Auswirkungen haben kann, darunter Gerinnungsstörungen und Ödeme in der Lunge und im peripheren Gewebe.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr wie jede andere intravenöse Arzneimitteltherapie sowohl positive Effekte als auch unerwünschte Wirkungen haben kann [71]. Daher müssen der Zeitpunkt und die Dosis sorgfältig evaluiert werden [61].

### 1.1.1 Kristalloide

Kristalloide sind die am häufigsten verwendeten intravenösen (i.v.) Lösungen und werden fast allen Patienten im Laufe ihres Klinikaufenthaltes verabreicht [66]. Durch die Verabreichung kristalloider Lösungen kommt es zu einer Verdünnung der kolloidosmotischen Albuminmoleküle im Intravasalraum und dadurch zu einer

Flüssigkeitsverschiebung nach extravasal in das Interstitium [19]. Das bedeutet, dass Kristalloide zwar kurzzeitig das Gefäßvolumen erhöhen und hierdurch die Hämodynamik verbessern, dieser Effekt jedoch geringer ist als bei kolloidalen Lösungen [61]. Nach ca. 30 Minuten hat ungefähr 50 % des infundierten Volumens keinen Effekt mehr [38]. Kristalloide sind insbesondere bei niedrigem Kapillardruck, wie es zum Beispiel bei einem hypovolämen Schock bei Hämorrhagie der Fall ist, effektive intravaskuläre Volumenexpander [87]. Große Mengen an Infusionen verdünnen vorübergehend die Plasmaproteine, dies führt zu einer Verringerung des transkapillären onkotischen Drucks, was den Flüssigkeitstransfer in den extravaskulären Raum erhöht und auch die Absorptionskräfte an der Kapillarmembran verringert [5]. Hierdurch wird wiederum die Bildung von Ödemen begünstigt [52].

Kristalloide Lösungen werden häufig in balancierte und unbalancierte Lösungen unterteilt. Das mit am häufigsten verwendete Kristalloid ist 0,9 %-ige Kochsalzlösung (NaCl). Es handelt sich um ein isotones Kristalloid mit einer Natriumkonzentration von 154 mmol/l und einer Chloridkonzentration von 154 mmol/l (Tabelle 1). Aufgrund der Zusammensetzung ist NaCl eine unbalancierte Lösung [8]. Lösungen, deren Zusammensetzung der extrazellulären Flüssigkeit ähnlicher sind, werden als balanciert bezeichnet. Beispiele hierfür sind Ringerlaktat-Lösung, Jonosteril 1/1® und Sterofundin® [16]. Im Gegensatz zu unbalancierten Infusionen werden der Lösung hier zusätzliche Kationen und Anionen beigefügt.

Tabelle 1: Zusammensetzung menschliches Plasma und unterschiedliche kristalloide Lösungen. $K^+$ = Kalium, $Na^+$ = Natrium, $Cl^-$ = Chlorid, NaCl = Kochsalzlösung [77]

| | $K^+$ (mmol/l) | $Na^+$ (mmol/l) | $Cl^-$ (mmol/l) | Osmolalität theoretisch (mosmol/l) | Anion |
|---|---|---|---|---|---|
| Plasma | 3,5-5 | 136-145 | 98-106 | 291 | |
| NaCl | -- | 154 | 154 | 308 | -- |
| Ringer-Laktat® | 4 | 130 | 109 | 277 | Laktat |
| Sterofundin® | 4 | 145 | 127 | 304 | Acetat, Malat |
| Jonosteril 1/1® | 4 | 137 | 110 | 291 | Acetat |
| Plasmayte® | 5 | 140 | 98 | 294 | Acetat, Glukonat |

#### 1.1.1.1 Unbalancierte Lösungen

Obwohl sie oft als „normal“ bezeichnet wird, ist 0,9 %-ige Kochsalzlösung physiologisch gesehen alles andere als normal. Zum einen hat die Lösung mit 154 mmol/l einen deutlich höheren Chloridgehalt als das menschliche Plasma (98-106 mmol/l [42]) [77]. Die Verabreichung von 0,9 %i-gem NaCl kann zu einem Anstieg der Serumchloridkonzentration mit nachfolgender Abnahme der Serumbikarbonatkonzentration führen, woraus eine hyperchlorämische metabolische Acidose folgen kann. Die Hyperchlorämie erhöht die Chloridkonzentration in der Macula densa, was den afferenten Arteriolenwiderstand erhöht und dadurch den renalen Blutfluss und die glomeruläre Filtrationsrate verringert [48].

Zum anderen hat die unbalancierte Lösung eine andere starke Ionendifferenz (SID) als das Plasma des Menschen. Der pH-Wert wird teilweise durch die SID bestimmt, welche sich aus der Summe der starken Kationenkonzentrationen der Lösung ($Na^+$, $K^+$, Magnesium ($Mg^{2+}$)) abzüglich der Summe der starken Anionenkonzentrationen der Lösung ($Cl^-$, Laktat) ergibt. Nach der Verabreichung von 0,9 %-iger Kochsalzlösung kommt es zu einer Nettoabnahme der Plasma-SID, welche wiederum zu einer metabolischen Acidose führt [77].

Untersuchungen haben zudem gezeigt, dass eine intraoperativ verabreichte Infusion von 0,9 %-igem NaCl ein potentiell höheres Risiko einer Nierenschädigung mit sich bringt und zu einer Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie führen kann [47].

#### 1.1.1.2 Balancierte Lösungen

Im Gegensatz zu 0,9 %-iger Kochsalzlösung sind physiologisch ausgewogene Lösungen solche, deren Elektrolytgehalt eher dem des menschlichen Plasmas entsprechen und deren SID näher am physiologischen Bereich liegt [87]. So enthalten balancierte Infusionen insbesondere physiologische bzw. fast physiologische Mengen an Chlorid und zusätzliche Anionen wie Laktat, Acetat, Malat und Glukonat, die als physiologische Puffer zur Erzeugung von Bikarbonat dienen [77]. Die Zusammensetzung der balancierten Lösungen wurde mit dem Ziel entwickelt, das Risiko einer hyperchlorämischen, metabolischen Acidose [48] sowie das Entstehen einer Acidose durch eine unphysiologische SID zu reduzieren. Beispiele für balancierte Kristalloide sind Sterofundin® und PlasmaLyte®, welche, im Gegensatz zur Ringerlaktat-Lösung, beide nicht mit Laktat sondern mit Acetat und Malat bzw. Glukonat gepuffert werden [42]. Trotz der Tatsache, dass gepufferte kristalloide Flüssigkeiten so konzipiert sind, dass sie der Zusammensetzung des menschlichen Plasmas sehr nahe kommen, ist derzeit keine perfekt ausgewogene oder physiologisch "normale" kristalloide Flüssigkeit verfügbar [77].

### 1.1.2 Kolloide

Kolloide sind Lösungen, die aufgrund ihrer Zusammensetzung einen kolloidosmotischen Druck über die mikrovaskuläre Gewebeschranke ausüben und hierdurch Flüssigkeit im Intravasalraum halten [61]. Kolloidale Substanzen sind einer wässrigen Trägerlösung beigefügt [90] und enthalten sowohl kleine Ionen, die das Gefäßendothel leicht passieren können, als auch größere Moleküle, die im Intravasalraum verbleiben und hierdurch den kolloidosmotischen Druck erhöhen

[94]. Kolloide haben hierdurch den Vorteil, dass sie eine längere intravasale Halbwertszeit als Kristalloide haben und somit eine längere Volumenwirkung [58]. Das Verhältnis von Kolloiden zu Kristalloiden in Bezug auf die volumenerweiternde Wirkung scheint bei 1,2:1 bis 1,4:1 zu liegen, d. h. die Wirksamkeit von Kolloiden ist in bestimmten Situationen höchstens um 30 % höher als die früher angenommene Wirksamkeit von 300 % [87]. Die Dauer der Volumenexpansion durch das Kolloid wird unter anderem durch die Verlustrate der Kolloidmoleküle durch die kapilläre Endothelbarriere in den interstitiellen Raum und durch die Nierenglomeruli in den Urin beeinflusst. Hierbei spielen die Molekülgröße (und somit das Gewicht) und die Oberflächenladungseigenschaften eine wichtige Rolle. Ein weiterer Faktor, der die Dauer der Volumenexpansion bestimmt, ist der intra- und extravaskuläre Stoffwechsel. Dieser wird durch spezifische chemische Eigenschaften der Moleküle (z.B. $C_2/C_6$-Verhältnis bei Hydroxyethylstärke (HES)) beeinflusst. Nach einiger Zeit gehen immer mehr Kolloidmoleküle in das Interstitium über. Die Ansammlung von Molekülen im extravaskulären Kompartiment führt zu einem Anstieg des interstitiellen osmotischen Drucks, der den transkapillären Fluss in Richtung des Interstitiums erhöht. Hierdurch wird letztlich die Bildung von Gewebeödemen begünstigt [35].

Kolloide werden unterteilt in natürlich vorkommende Lösungen (z.B. Albumin) und synthetische Lösungen (z.B. HES, Gelatinen, Dextrane) [16] (Tabelle 2).

Tabelle 2: Zusammensetzung menschliches Plasma und unterschiedlicher kolloider Lösungen. $K^+$ = Kalium, $Na^+$ = Natrium, $Cl^-$ = Chlorid, HES = Hydroxyethlystärke [64]

| | $K^+$ (mmol/l) | $Na^+$ (mmol/l) | $Cl^-$ (mmol/l) | Osmolalität theoretisch (mosmol/l) | Anion | Kolloid |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Plasma | 3,5-5 | 136-145 | 98-106 | 291 | | Albumin |
| Albumin | -- | 154 | 154 | 308 | -- | Albumin |
| Tetraspan® | 4 | 140 | 118 | 297 | Acetat, Malat | HES |
| Voluven® | -- | 154 | 154 | 308 | -- | HES |
| Gelafundin® | 4 | 151 | 103 | 284 | Acetat | Gelatine |
| Gelofusin® | -- | 150 | 100 | 284 | -- | Gelatine |

### 1.1.2.1 Hydroxyethylstärke

Hydroxyethylstärken sind synthetische Polymere, die von Amylopektin, einem verzweigten Polysaccharidpolymer, das entweder aus Wachsmais- oder Kartoffelstärke gewonnen wird [20], abgeleitet werden [95]. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften von Hydroxyethylstärken werden durch ihre Konzentration (6 %- oder 10 %-ige Lösung), das mittlere Molekulargewicht, den Substitutionsgrad (MS) und das $C_2/C_6$-Verhältnis bestimmt [64].

Die Bindung von Hydroxyethylethergruppen an die Glukoseeinheiten verlangsamt den Abbau durch die Serumamylase [95]. Die Hydroxyethylierung kann an den Positionen $C_2$, $C_3$ und $C_6$ [86] im Glukosemolekül erfolgen, wobei die meisten Hydroxyethylsubstitutionen am Kohlenstoff-Atom 2 im Glucosering stattfinden [35]. Hydroxyethylgruppen an der Position des $C_2$-Atoms hemmen den Zugang der Amylase zum Substrat effektiver als Hydroxyethylgruppen an der $C_6$-Position [100].

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften von HES werden auch durch ihr molares Substitutionsverhältnis beeinflusst [95]. Der Substitutionsgrad, ausgedrückt als Zahl zwischen 0 und 1, beschreibt das Verhältnis zwischen substituierten und nicht substituierten Glukoseteilen [35] und liegt zwischen 0,4 (Tetrastärke) und 0,7 (Hetastärke). Dementsprechend werden HES mit einer

molaren Substitution von 0,5 oder 0,6 als „Pentastärke" bzw. „Hexastärke" bezeichnet. In diesem Zusammenhang werden HES der ersten Generation als Heta- und Hexastärke bezeichnet, während die Pentastärke der zweiten Generation zugeordnet wird. Die neuesten Hydroxyethylstärken der dritten Generation bestehen aus modernen Tetrastärken (HES 130/0,4 und HES 130/0,42). Nach der Infusion von HES werden kleine Moleküle (< 60.000 Da) in den Urin filtriert, während größere Moleküle durch die Plasmaamylase abgebaut werden. Eine hohe molare Substitution und ein hohes $C_2/C_6$-Verhältnis machen das HES-Molekül weniger anfällig für Plasma-Amylase und erhöhen somit die intravaskuläre Halbwertszeit von HES-Molekülen [20].

Der zweite wichtige Faktor, der die Kolloidwirkung und die Pharmakokinetik bestimmt, ist das in vitro Molekulargewicht der Infusion [95]. Das MW von HES schwankt zwischen 70 und 670 kDa [64]. HES-Produkte können nach ihrem gewichtsgemittelten MW in drei Klassen eingeteilt werden: hohes MW (450-480 kDa), mittleres MW (etwa 200 kDa) und niedriges MW (70-130 kDa). Beispiele für im Handel erhältliche Stärken waren unter anderem 6 % Hetastärke mit hohem MW in Kochsalzlösung, Pentastärke mit mittlerem MW in Kochsalzlösung und Tetrastärke mit niedrigem MW in Kochsalzlösung (Voluven®) [35]. Eine gute plasmaexpandierende Kapazität einer HES-Lösung mit relativ niedrigem Molekulargewicht und Substitutionsgrad (d. h. HES 130 kDa/0,38-0,45) wird durch Erhöhung des $C_2/C_6$-Verhältnisses erreicht [64].

Das erste HES-Produkt, nämlich Hespan® (DuPont Pharmaceuticals, Wilmington, DE), wurde in den 1970er Jahren in den Vereinigten Staaten auf den Markt gebracht und seitdem wurden Hydroxyethylstärken als Standardlösungen für die Volumenersatztherapie verwendet [44]. Es wurden weitere Generationen von HES entwickelt, die sich in ihrem mittleren Molekulargewicht, ihrer molaren Substitution und ihrem $C_2/C_6$-Verhältnis unterscheiden [100]. Insbesondere das Molekulargewicht und die molare Substitution der Moleküle wurden optimiert, was zu einem durchschnittlichen Molekulargewicht von etwa 130 kDa und einer molaren Substitution von etwa 0,4 führte [55]. Reduzierungen bzw. Optimierungen von MW und MS [57] haben Produkte mit kürzeren Halbwertszeiten, verbesserten

pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften und weniger Nebenwirkungen hervorgebracht [100].

#### 1.1.2.2 Gelafundin

Gelatineprodukte werden aus Rinderkollagen gewonnen und durch mehrfache chemische Modifikationen hergestellt. Durch Denaturierung und Hydrolyse des natürlichen Kollagens entstehen Polypeptidfraktionen, die durch verschiedene Zusatzstoffe vernetzt werden [20]. Die Polypeptide werden entweder mit Harnstoff oder Succinyl vernetzt [86]. Die Succinylierung führt zu einer Spreizung der Molekularstruktur, die wiederum den Volumeneffekt im Vergleich zu nicht succinylierten Gelatinen mit gleicher Molekülmasse erhöht [20].

Da Gelatinelösungen mit hohem molekularen Gewicht zum Gelieren neigen, ist das durchschnittliche MW der vorliegenden Lösungen auf 30-35 kDa begrenzt, welches ihren onkotischen Druck und ihre intravaskuläre Persistenz reduziert [86]. Das Molekulargewicht der Gelatinelösung ist mit 30-35 kDa im Vergleich zu dem anderer Kolloide relativ niedrig [64]. Die unmittelbare plasmaexpandierende Wirkung von Gelatine beträgt 80-100 % des verabreichten Volumens unter den Bedingungen einer normovolämen Hämodilution [64]. Ungefähr 50 % der Gelatinemoleküle werden während oder kurz nach der Infusion mit dem Urin ausgeschieden. Die größeren Moleküle verbleiben im intravaskulären Raum, bis sie von endogener Peptidase abgebaut und von den Nieren filtriert werden. Die Dauer der Volumenexpansion ist auf zwei bis drei Stunden begrenzt und nicht mit Dextranen oder HES vergleichbar [20].

Obwohl Gelatine die älteste der kolloidalen Flüssigkeiten ist, gibt es bis heute erstaunlich wenig grundlegende Daten über ihr Verhalten im menschlichen Körper [38]. Anaphylaktische Reaktionen scheinen mit einer angegebenen Inzidenz von 0,038 % die häufigste schwerwiegende Komplikation von Gelatinelösungen zu sein, es wurden aber auch Bedenken hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Blutgerinnung geäußert [83].

### 1.1.2.3 Albumin

Albumin ist das einzige natürliche Kolloid menschlichen Ursprungs. Klinisch verfügbares Albumin wird aus dem Plasma von erwachsenen Blutspendern oder aus Plazentablut fraktioniert [95]. Albumin ist leicht hypoonkotisch als 4 %-ige Lösung, isoonkotisch als 5 %-ige Lösung [64] und hyperonkotisch als 20-25 %-ige Lösung erhältlich [86] . Das Molekulargewicht liegt bei 69 kDa [64]. Die Dauer der Volumenexpansion von Albumin beträgt ca. 180 bis 240 Minuten [89].

Albumin ist erheblich teurer als andere Kolloide und birgt als vom Menschen stammendes Produkt ein kleines Risiko für die Übertragung von Prionen [87]. Albumin wird heute vor allem bei schwerem hypovolämischen Schock und bei Patienten mit Leberversagen eingesetzt [42].

### 1.1.2.4 Dextrane

Dextrane sind neutrale, hochmolekulare Glukopolysaccharide auf der Basis von Glukosemonomeren. Die Polysaccharide werden durch extrazelluläre, enzymatische Synthese aus Saccharose durch das Bakterium Leuconostoc mesenteroides oder Dextranicum gewonnen [20].

Dextrane haben ein Molekulargewicht von 70 kDa (6 %-ige isoonkotische Lösung) oder 40 kDa (10 %-ige hyperonkotische Lösung). Die Zunahme des Plasmavolumens beträgt etwa 100 % des verabreichten Volumens bei 6 % Dextran 70 oder 175 % des verabreichten Volumens bei 10 % Dextran 40. Die plasmaexpandierende Wirkung hält drei bis fünf Stunden an [64]. Die hämodynamische Wirkung dauert länger an als man aufgrund der Molekülmasse des Dextrans erwarten würde. Dies lässt sich am besten durch die Tatsache erklären, dass Dextrane aufgrund ihrer a-1,6-glykosidischen Struktur nicht durch die Plasmaamylase abbaubar sind [20].

Wegen des Risikos anaphylaktoider Reaktionen sowie negativer Auswirkungen auf die Nierenfunktion und die Blutgerinnung werden Dextrane heutzutage eher vermieden [16].

## 1.2 Volumentherapie in der Herzchirurgie

Die beiden wichtigsten Therapiestrategien bei Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung sind die perkutane koronare Intervention (PCI) und der Koronararterien-Bypass (CABG) [39]. Beide haben das Ziel einer Revaskularisierung der Koronararterien, um die Perfusion eben dieser wiederherzustellen. Patienten mit einer Dreigefäßerkrankung, einer komplexen Zweigefäßerkrankung oder komplexer linker Hauptkoronararterienerkrankung haben einen Vorteil von CABG gegenüber der medikamentösen Therapie mit oder ohne PCI. Während der Operation werden körpereigene Arterien oder Venen als Transplantate verwendet, um Koronararterien zu umgehen. Die am häufigsten verwendeten Bypass-Grafts sind die Arteria mammaria sinistra und die Vena saphena magna. Die Operation wird in der Regel durch eine mediane Sternotomie durchgeführt, am Ende des Eingriffs wird das Sternum mit einer Drahtcerclage geschlossen [2]. Um optimale Sicht und Präzision gewährleisten zu können, wird am unbewegten und blutleeren Herzen operiert [87]. Der Herzstillstand erfordert den Einsatz einer kardiopulmonalen Bypass-Maschine (CPB), die sowohl den Perfusionsdruck als auch die Sauerstoffversorgung sicherstellt, um den Kreislauf während des ein- bis zweistündigen ischämischen Herzstillstands zu gewährleisten [2]. Es handelt sich hierbei um einen extrakorporalen Kreislauf. Für die intrakardiale Reparatur ist das Abklemmen der Aorta erforderlich (aortic cross clamp) [82]. Nach Anschluss an den extrakorporalen Kreislauf wird eine Kardioplegielösung infundiert. Bei der Kardioplegielösung handelt es sich um eine kristalloide oder blutbasierte Flüssigkeit, die unter anderem Kaliumchlorid enthält [87] und die durch Auslösen eines elektromechanischen Stillstands den Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels reduziert [82].

Jeder Patient, der sich einer herzchirurgischen Operation unterzieht, erhält eine Volumensubstitution in Form von kristalloiden Lösungen, unabhängig vom Alter des Patienten oder Ort, Art und Dringlichkeit der Operation [87]. Die Verschiebung von Flüssigkeit aus dem Intravasalraum in das Interstitium, kombiniert mit Flüssigkeits- und Blutverlust während der Operation kann eine intravasale Hypovolämie zur Folge haben, die durch eine Flüssigkeitstherapie behandelt

werden muss [3]. In der Herzchirurgie sind der Blutverlust sowie der Transfusionsbedarf besonders hoch [44], absolute oder relative intravaskuläre Volumendefizite treten häufig auf [11]. Das wichtigste pathophysiologische Phänomen der Herzchirurgie, insbesondere mit kardiopulmonalem Bypass, ist die Störung der systemischen Mikrozirkulation.

Diese kann durch zahlreiche Faktoren verursacht werden. Beispiele hierfür sind Operation und Anästhesie selbst, Hämodilution, perioperative Hypothermie sowie eine Wiedererwärmung im Verlauf, ischämische Schäden als auch Reperfusionsschäden, systemische Heparinisierung, Gerinnungsstörungen, Bildung von Mikroembolien und Entzündungsreaktionen [7]. Ebenso können die Grunderkrankung des Patienten, die präoperative Medikation und vasoaktive Substanzen (z. B. Protamin [11] und Nitroglycerin) das zirkulierende Blut- und Plasmavolumen des Patienten in der perioperativen Phase erheblich verändern [12].

Die präoperative Hämodilution ist ein empfohlenes Verfahren in der Herzchirurgie, das Blut spart und die Komplikationen einer homologen Bluttransfusion reduziert [10]. Die Hämodilution ist bis zu einem gewissen Grad vorteilhaft, da sie die Blutviskosität senkt und die Mikrozirkulationsperfusion verbessern kann. Allerdings führt die Hämodilution auch zu einer geringeren Konzentration von Gerinnungsfaktoren und Blutzellen während und nach der extrakorporalen Zirkulation, was Auswirkungen auf die postoperative Hämostase und die Organfunktionen haben kann [9].

Neben anderen Ursachen für Blutungen während herzchirurgischer Eingriffe induziert der extrakorporale Blutfluss innerhalb eines CPB-Kreislaufs zudem eine Koagulopathie durch Verdünnung der Prokoagulantien mit dem Primärvolumen des Kreislaufs. Durch diese Besonderheit in der Herzchirurgie ist die Neigung zu Blutungen im Vergleich zu anderen Operationen erhöht [33].

Aufgrund all der genannten Aspekte ist festzuhalten, dass sich ein herzchirurgischer Patient stark von einem Patienten auf der allgemeinen Intensivstation unterscheidet und dass Überlegungen zur Flüssigkeitstherapie und Hämodynamik in der Herzchirurgie angestellt werden sollten [7]. Trotz der

Verfügbarkeit neuerer Leitlinien zum Patient Blood Management (PBM) gibt es derzeit keine PBM-Leitlinien, die speziell auf den besonderen Kontext der Herzchirurgie eingehen und von den europäischen Fachgesellschaften unterstützt werden [9].

## 1.3 Nierenfunktion

Die Nieren haben viele verschiedene Aufgaben im Körper. So sind sie nicht nur an der Ausscheidung von Giftstoffen und Abbauprodukten (z.B. Harnstoff und Kreatinin) beteiligt, sondern spielen auch eine wichtige Rolle bei der Regulation des Volumen- und Elektrolythaushaltes. Zudem werden in den Nieren Hormone wie Erythropoetin [8], Renin und 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D produziert.

Das Nierenparenchym wird in die Nierenrinde und das Nierenmark unterteilt und beinhaltet kleine Funktionseinheiten, die Nephrone [56]. In den Nephronen findet die Bildung von Urin statt. Ein Nephron besteht aus einem Nierenkörperchen mit einem Tubulussystem, wobei das Nierenkörperchen wiederum aus dem Glomerulus und der Bowman-Kapsel besteht [46]. Das Tubulussystem fügt sich aus einem proximalen Tubulus, einem Sammelrohr sowie einem distalen Tubulus zusammen [56].

Die glomeruläre Filtration der Makromoleküle von Wasser und den gelösten Stoffen des Blutes [13] ist ein passiver Prozess, bei dem ein Ultrafiltrat aus dem kapillären Kapillarblut durch den hydrostatischen Druck innerhalb des glomerulären Kapillarnetzes durch die Kapillarwand in den Bowman-Raum gedrückt wird [49]. Dieser Prozess wird durch den onkotischen Druck der Plasmaproteine, durch die Diffusionsfähigkeit der verschiedenen gelösten Stoffe, durch die intrarenalen Drücke sowie durch die Beschaffenheit der Membran begrenzt [13]. Die Geschwindigkeit der Filtration wird durch die Oberfläche, die intrinsische Permeabilität und die hydrostatischen und onkotischen Druckgradienten an den glomerulären Kapillarwänden bestimmt. Die letztgenannten Faktoren werden durch den glomerulären Kapillarblutfluss und den Widerstand beeinflusst [49]. Die Sekretions- und Reabsorptionsfunktionen der

Niere beruhen auf dem polaren Epithel, das das Nephron auskleidet. Die epitheliale Polarität wird durch die apikalen und basolateralen Plasmamembranbereiche bestimmt, die hochselektive Permeabilitätsbarrieren zwischen dem Zytoplasma und dem extrazellulären Raum (Tubuluslumen bzw. Interzellularraum) darstellen. Die Selektivität wird durch Transportsysteme bestimmt, die ausgewählte Moleküle durch die Lipiddoppelschicht transportieren. Diese werden entweder aus der Tubulusflüssigkeit (Reabsorption) (z.B. Glukose, Aminosäuren, Phosphat [56]) oder aus dem peritubulären Raum entfernt und in die Tubulusflüssigkeit abgegeben (Sekretion) [81]. Das so gebildete Filtrat fließt in die Tubuli, wo es größtenteils resorbiert wird und in den Kreislauf zurückkehrt. Der Rest wird als Urin in die Harnblase abgegeben [13].

Zur Bestimmung der Nierenfunktion stehen unterschiedliche Parameter zur Verfügung. Ein häufig verwendeter Indikator ist die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) [53]. Die Normalwerte liegen bei jungen Männern bei etwa 130 ml/min/1,73 $m^2$ und bei jungen Frauen bei 120 ml/min/1,73 $m^2$, mit zunehmendem Alter sinken die Werte [98]. Die GFR kann kostengünstig mit einer geeigneten mathematischen Formel in die die Serumkreatininwerte, das Alter, das Geschlecht und die ethnische Zugehörigkeit des Patienten eingesetzt werden, geschätzt werden. Diese Berechnung wird häufig automatisch von klinischen Pathologiediensten durchgeführt [91] und bedient sich oft der Cockcroft-Gault-Formel:

GFR = ((140-Alter [Jahre]) / Serumkreatinin [mg/dl]) * (Körpergewicht [kg] / 72)

Bei Frauen wird das Ergebnis mit 0,85 multipliziert [49].

In nachfolgender Tabelle (Tabelle 3) wird die Einteilung der berechneten GFR dargestellt.

Tabelle 3: Einteilung der GFR (Glomeruläre Filtrationsrate) [51]

| | GFR (ml/min/1,73m$^2$) |
|---|---|
| Normal bis erhöhte GFR | ≥ 90 |
| Mild reduzierte GFR | 60-89 |
| Mäßig reduzierte GFR | 30-59 |
| Stark reduzierte GFR | 15-29 |
| Sehr stark reduzierte GFR | ≤ 15 |

Zur Messung der Nierenfunktion können aber auch Biomarker herangezogen werden. Ein Biomarker ist ein messbarer Indikator, der biologische oder pathologische Prozesse aber auch biologische Reaktionen aufzeigt [68]. Hinsichtlich der Nieren wird hier häufig die Serumkreatininkonzentration herangezogen [98]. Kreatinin ist ein niedermolekulares Kation, das im gesamten Körperwasser frei verteilt ist und frei durch den Nierenglomerulus gefiltert wird. Kreatinin entsteht durch die nicht-enzymatische Dehydratisierung von Muskelkreatin. Kreatin wird hauptsächlich in der Leber synthetisiert und aktiv in die Muskeln transportiert, die etwa 98 % des gesamten Kreatinpools des Körpers enthalten. Täglich werden etwa 1,6-1,7 % des gesamten Kreatinpools in Kreatinin umgewandelt [49]. Die Produktionsrate von Kreatinin wird durch die Muskelmasse und die Nahrungsaufnahme beeinflusst, dies muss bei der Bewertung des Serumkreatinins beachtet werden [45]. Neben der renalen Ausscheidung wird Kreatinin in geringem Umfang auch über den Darm und die Haut ausgeschieden [62]. Kreatinin lässt sich im Plasma, im Serum und im Urin messen [49]. Da die auf Serumkreatinin basierenden Vorhersagegleichungen Einschränkungen aufweisen, insbesondere im normalen oder nahezu normalen GFR-Bereich, werden auch andere Vorhersagegleichungen auf Grundlage des Serum-Cystatin-C-Wertes herangezogen [75].

Cystatin C ist ein Proteaseinhibitor [76], der von allen kernhaltigen Zellen des Körpers produziert wird. Es wird im Glomerulus frei filtriert und im proximalen Tubulus bei fehlender tubulärer Sekretion vollständig rückresorbiert und

katabolisiert. Cystatin C wird weniger von der Muskelmasse beeinflusst als das Serumkreatinin [98] und gilt als wichtiger Marker für eine frühe und leichte Veränderung der GFR [75]. Der Cystatin-C-Spiegel wird jedoch durch entzündliche Erkrankungen, die hohe Werte von C-reaktivem Protein aufweisen, Schilddrüsenerkrankungen, Glukokortikoideinnahme und Adipositas beeinträchtigt, sodass dieser Wert hier mit Vorsicht eingesetzt werden sollte [98].

## 1.4 Akute und chronische Nierenschädigung

Die Inzidenz akuter Nierenschäden (AKI) und chronischer Nierenerkrankungen (CKD) nimmt weltweit insbesondere bei hospitalisierten Patienten [99] zu und ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden [98].

Die akute Nierenschädigung, früher als akutes Nierenversagen bezeichnet, ist ein Syndrom, das durch den raschen Verlust (Stunden bis Tage) der Ausscheidungsfunktion der Niere gekennzeichnet ist, wobei Produkte des Stickstoffmetabolismus wie Kreatinin und Harnstoff sowie andere klinisch nicht gemessene Abfallprodukte kumulieren. Zu den weiteren häufigen klinischen und labortechnischen Manifestationen gehören eine verringerte Urinausscheidung (die nicht immer vorhanden ist), eine Anhäufung von Stoffwechselsäuren und erhöhte Kalium- und Phosphatkonzentrationen [6]. Zudem kann eine Natrium- und Wasserretention und die Entwicklung von Stoffwechselstörungen wie eine metabolische Acidose resultieren [92]. Eine akute Nierenschädigung kann prärenaler, intrarenaler oder postrenaler Genese sein [68]. Eine Hypoperfusion der Nieren kann beispielsweise durch eine Hypovolämie, eine systematische Vasodilatation oder einen erhöhten Gefäßwiderstand entstehen. Hierdurch werden adaptive Maßnahmen (z.B. das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) aktiviert, um die GFR aufrechtzuerhalten. Wenn die Minderperfusion weiter persistiert oder die adaptive Reaktion nicht ausreicht, sinkt die GFR zunächst ohne Verursachung eines Parenchymschadens, welcher jedoch bei weiter andauernder Hypoperfusion entstehen kann. Ein intrarenaler akuter Nierenschaden kann unter anderem durch nephrotoxische Medikamente (z.B. nichtsteroidale Rheumatika) und endogene

Toxine (z.B. Myoglobin), eine stattgehabte oder weiterhin bestehende Hypoxie [68] und eine rasch fortschreitende Glomerulonephritis oder akute interstitielle Nephritis hervorgerufen werden. Auch eine Sepsis oder große Operationen können das Entstehen einer akuten Nierenschädigung begünstigen [80]. Eine postrenale Nierenschädigung entsteht durch eine Obstruktion der ableitenden Harnwege [78]. Eine Obstruktion kann zum Beispiel durch eine Prostatahyperplasie oder eine Nephrolithiasis entstehen [80].

Die initial herangezogenen RIFLE Kriterien (Risiko, Verletzung, Versagen, Verlust, Endstadium) und die acute kidney injury network-Kriterien (AKIN) wurden durch die Definition und Klassifikation der Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) [6] ersetzt. Zu den Kriterien für eine AKI gehört eine plötzliche Abnahme der GFR, die sich durch einen Anstieg des Serumkreatinins oder eine Oligurie innerhalb von 48 Stunden bis sieben Tagen manifestiert, wobei der Schweregrad (Stadium) der AKI durch den Schweregrad des Anstiegs des Serumkreatinins oder der Oligurie bestimmt wird (Tabelle 4) [51].

Tabelle 4: AKI-Kriterien nach KDIGO. AKI= akute Nierenschädigung, KG= Körpergewicht [80]

| AKIN-Stadium | Serumkreatinin | Diurese |
|---|---|---|
| 1 | 1,5-1,9-facher Anstieg innerhalb von 7 Tagen oder Anstieg ≥ 0,3 mg/dl innerhalb von 48 Stunden | < 0,5 ml/kgKG/h über mehr als 6 Stunden |
| 2 | 2-2,9-facher Anstieg | < 0,5 ml/kgKG/h über mehr als 12 Stunden |
| 3 | ≥ 3-facher Anstieg oder Serumkreatinin ≥ 4 mg/dl mit einem akuten Anstieg ≥ 0,5 mg/dl | < 0,3 ml/kgKG/h über mehr als 24 Stunden oder Anurie für ≥ 12 Stunden |

Eine chronische Nierenerkrankung ist definiert durch eine verringerte glomeruläre Filtrationsrate von weniger als 60 ml/min/1,73m$^2$ [29] und/oder eine Anomalie der Nierenstruktur seit mindestens drei Monaten, die auf einen Verlust funktioneller Nephrone hinweist [78], unabhängig von der Ursache hierfür [75]. Chronische Nierenerkrankungen entstehen durch wiederkehrende oder fortschreitende Verletzungen in Glomeruli, Tubuli, Interstitium und/oder den Gefäßen [102]. In

Industrieländern werden chronische Nierenerkrankungen in der Regel mit hohem Alter, Diabetes mellitus, arteriellem Hypertonus, Adipositas und kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht, wobei die diabetische Glomerulosklerose und die hypertensive Nephrosklerose als pathologische Entitäten vermutet werden [50]. Eine genaue Festlegung der Genese ist jedoch oft schwierig [29]. Zu den langfristigen negativen Folgen von CKD gehören eine Verschlechterung der Nierenfunktion, Komplikationen der eingeschränkten Nierenfunktion, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und eine erhöhte Mortalität [75]. Folgen der eingeschränkten Nierenfunktion umfassen eine Anämie durch die verminderte Produktion von Erythropoetin [8], einen sekundären Hyperparathyreoidismus, sowie unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Pruritus, Übelkeit und Ödeme [78].

## 1.5 Nierenersatzverfahren

Sobald das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz erreicht ist, ist in der Regel eine Nierenersatztherapie erforderlich [50]. Auch eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion kann zur Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens führen. Die KDIGO empfiehlt die Einleitung einer Dialyse, wenn Anzeichen einer akuten Nierenschädigung erkennbar sind und/oder die GFR unter 15 ml/min/1,73 $m^2$ liegt [78]. Anzeichen einer Nierenschädigung können eine metabolische Acidose, eine Elektrolytentgleisung (insbesondere Hyperkaliämie), eine Urämie oder eine Hypervolämie sein. Es gibt keine einheitlichen Kriterien für die Initiierung einer Dialyse, sodass Ärzte und Ärztinnen bei ihrer Entscheidungsfindung Laborwerte wie Nierenretentionsparameter und Kalium, aber auch den Volumenstatus des Patienten, den Säure-Basen-Status, die Diurese sowie die möglichen oder bereits eingetretenen Komplikationen der Nierenschädigung heranziehen [6]. Auch der Allgemeinzustand des Patienten, dessen Alter und Vorerkrankungen spielen bei der Entscheidung über das weitere Procedere eine wichtige Rolle.

Vor Beginn einer Dialyse wird ein Dialysezugang etabliert [69]. Dieser kann entweder passager (z.B. Shaldonkatheter) oder dauerhaft sein. Als dauerhafte Zugänge haben sich Demerskatheter oder arteriovenöse Shunts bewährt [78].

Es stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, um das Blut der Patienten zu „reinigen“. Bei der Hämodialyse (HD) und Peritonealdialyse wird das Blut der Patienten entlang einer semipermeablen Membran geleitet. Auf der anderen Seite der Membran befindet sich ein Dialysat, in welches Partikel des Blutes mittels Diffusion abgegeben werden. Ein Flüssigkeitsersatz ist hierbei nicht nötig. Bei der Hämofiltration hingegen wird durch Konvektion ein Ultrafiltrat gebildet, welches verworfen wird, sodass anschließend die Substitution einer Elektrolytlösung indiziert ist [92]. Die Hämofiltration ist ein Prozess, der den Vorgängen im menschlichen Glomerulum ähnelt. Die tubuläre Funktion wird durch die Reinfusion von Flüssigkeit nachgeahmt, um die Menge der filtrierten Flüssigkeit ganz oder teilweise zu kompensieren. Die Reinfusion gewährleistet die Wiederherstellung des Hämatokrits auf die vorherigen Werte und sorgt für die Verdünnung der gelösten Stoffe im Blut [79]. Das Blut wird durch den Katheter bzw. den Shunt entzogen und durchläuft eine peristaltische Blutpumpe, die den Perfusionsdruck erzeugt, der die Filtration antreibt [92]. Aufgrund des Kontaktes des Bluts mit Fremdmaterial kann eine Antikoagulation des Kreislaufs erforderlich sein. In der Regel wird entweder niedrig dosiertes Heparin oder eine Citrat-Antikoagulation verwendet. Eine Nierenersatztherapie kann entweder kontinuierlich oder intermittierend durchgeführt werden [6]. Bei einer kontinuierlichen Dialyse beträgt die Blutflussrate häufig 150-200 ml/min [4]. Die intermittierende Hämodialyse (iHD) ist ein ca. drei bis vier Stunden dauerndes Verfahren mit einer Blutflussrate von 200-250 ml/min [31]. Die intermittierende Therapie hat Vorteile, da sie die Rehabilitation und andere Aspekte der Therapie für einige Patienten erleichtert [79]. Ein Beispiel hierfür ist die iHD-SLED(D) (SLED= sustained low-efficient dialysis; SLEDD= sustained low-efficiency daily dialysis) mit einer (täglichen) Dauerdialyse mit niedrigem Wirkungsgrad [79].

## 1.6 Wirkungen von Hydroxyethylstärke

Wie bereits zuvor beschrieben, verbleiben kolloidale Lösungen länger im Intravasalraum als Kristalloide [41]. Aus diesem Grund wurde unter anderem HES häufig zur Volumenexpansion eingesetzt [72]. Unerwünschte Wirkungen durch HES-Lösungen bei septischen und kritisch kranken Patienten wurden in mehreren Studien dokumentiert [17] und haben dazu geführt, dass die Verabreichung von HES nur noch sehr begrenzt stattfindet [24]. Unerwünschte Wirkungen durch HES sind unter anderem Beeinträchtigungen der Nierenfunktion [72] mit erhöhtem Bedarf an Nierenersatztherapien [37], Beeinträchtigungen der Hämostase und eine erhöhte Letalität [40].

Die genauen Mechanismen der akuten Nierenschädigung nach Kolloid-Substitution bei kritisch kranken Patienten und bei Patienten mit Sepsis sind nicht vollständig geklärt. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass eine im Rahmen einer Sepsis oder schweren Verletzung geschädigte Glykokalyx eine wichtige Rolle bei den negativen Auswirkungen von HES spielt [74].

Das Vorhandensein einer intakten Glykokalyx sorgt für die intravasale Retention von Kolloiden [96]. Die Glykokalyx bedeckt die vaskuläre Endotheloberfläche und hat Effekte auf die Blutgerinnung sowie die Permeabilität der Gefäße. Zu Beginn einer Sepsis oder nach einer akuten Verletzung [43] wird die Glykokalyx durch verschiedene Enzyme wie Metalloproteinasen oder Hyaluronidasen abgebaut, welche unter anderem durch reaktive Sauerstoffspezies oder proinflammatorische Zytokine aktiviert werden. Hierdurch wird die Glykokalyxschicht dünner und durchlässiger für Plasmaproteine (z.B. Albumin) und Flüssigkeit [93]. Diese erhöhte Gefäßpermeabilität ist ein pathophysiologisches Merkmal der Sepsis und führt zu einem erhöhten transkapillären Austritt von Plasmaflüssigkeit, zu Hypovolämie und der Bildung von interstitiellen Ödemen [54]. Zudem führt die Veränderung der Glykokalyx zu einer Thrombozytenaggregation, einer Hyperkoagulation [43] sowie zu einer unregulierten Vasodilatation [93]. Der veränderte Blutfluss und der beeinträchtigte Sauerstofftransport können schließlich zu einem Organversagen führen [43].

Des Weiteren wurde von morphologischen Anomalien der proximalen Tubuluszellen und einer osmotischen Nephrose nach Infusion von Kolloiden berichtet [84]. Die osmotische Nephrose ist eine strukturelle Veränderung auf zellulärer Ebene der Nieren, insbesondere im proximalen Tubulus. Nach Verabreichung exogener, osmotisch gelöster Stoffe (z.B. HES, Kontrastmittel oder Mannitol) kann es zu einer intrazytoplasmatischen Vakuolisierung und Schwellung der Tubuluszellen kommen. Die Läsionen entstehen am ehesten im Rahmen einer Pinozytose der gelösten Stoffe, bilden in den Tubuluszellen Vakuolen und verschmelzen dann miteinander und mit Lysosomen. Während leichte vakuoläre Veränderungen reversibel sind, kann eine stärkere Schädigung zu einer dauerhaften Einschränkung der Nierentubuli führen [65].

HES-Lösungen bzw. andere kolloidale Plasmaexpander [27] können zudem die Hämostase verändern. Zu einer Beeinträchtigung der Blutgerinnung kommt es durch die Zunahme des intravasalen Volumens im Sinne einer Dilutionskoagulopathie sowie durch eine verminderte Adhäsivität der Thrombozyten [41]. Der Grad der Beeinträchtigung der Hämostase hängt unter anderem vom Molekulargewicht und dem Substitutionsgrad der infundierten HES-Lösung ab [85]. Bei Verabreichung von hochmolekularen HES mit hohem Substitutionsgrad konnten ausgeprägtere Gerinnungsstörungen nachgewiesen werden [63].

Für die bisher erhobenen Studien bezüglich der Verwendung von HES und dessen Auswirkungen auf die Nierenfunktion wurden Daten von Patienten mit Sepsis oder schwerer anderer Erkrankung herangezogen. Die vorliegenden Ergebnisse sollten daher im Hinblick auf andere Patientengruppen, z.B. Patienten der Kardiochirurgie kritisch hinterfragt werden.

## 1.7 Verbot von Hydroxyethylstärke

Eine Überprüfung der HES-Lösungen wurde 2013 vom PRAC (The EMA's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee [23]) durchgeführt, nachdem mehrere Studien veröffentlicht worden waren, die eine erhöhte Mortalität bei

Patienten mit Sepsis und ein erhöhtes Risiko für dialysepflichtige Nierenschäden bei kritisch kranken Patienten nach der Infusion von HES zeigten [22]. Die EMA (European Medicines Agency) ist für die Überprüfung und Regulierung biomedizinischer Produkte sowie für die Überwachung klinischer Studien, Marktzulassungen und Risikomanagementprozesse zuständig [101].

Perner et al. hielten in ihrer internationalen, verblindeten und randomisierten Studie „6S-Scandinavian Starch for Severe Sepsis/Septic Shock“ fest, dass bei Patienten mit schwerer Sepsis die Verabreichung von HES 130/0,42 im Vergleich zu Ringeracetat das Risiko eines Versterbens, einer beeinträchtigten Nierenfunktion oder einer Dialyseabhängigkeit deutlich erhöhte. Zudem wurde dokumentiert, dass durch Infusion von HES die Blutgerinnung beeinträchtigt wird [72].

Myburgh et al. konnten zwar keinen signifikanten Unterschied in der 90-Tage-Mortalität zwischen Patienten, die mit 6 % HES (130/0,4) oder NaCl behandelt wurden, feststellen, bemerkten jedoch eine höhere Anzahl an HES-Patienten, die sich einer Nierenersatztherapie unterziehen mussten [60].

In einer Studie von Brunkhorst et al. mit septischen und kritisch kranken Patienten wurden HES-Lösungen mit verschiedenen unerwünschten Wirkungen auf Niere, Hämostase und Überleben in Verbindung gebracht [14].

Im Oktober 2013 wurde daraufhin entschieden [25], dass HES-Lösungen nicht mehr zur Behandlung von Patienten mit Sepsis, Verbrennungen oder schwerer anderer Erkrankung [26] verwendet werden dürfen, um das Risiko für Nierenschädigungen und eine erhöhte Mortalität zu reduzieren [25]. Zudem waren HES-Lösungen ab diesem Zeitpunkt bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder mit Nierenersatztherapie kontraindiziert. Eine Verwendung zur Behandlung einer Hypovolämie durch einen akuten Blutverlust, welche nicht durch die Infusion von Kristalloiden beherrschbar war, war weiter möglich. Eine Verabreichung über 24 Stunden wurde nicht empfohlen, zudem sollte die Nierenfunktion nach HES-Infusion überwacht werden [22].

Da trotz der 2013 eingeführten Beschränkungen HES-Lösungen weiterhin bei schwerkranken Patienten und Patienten mit Sepsis eingesetzt wurden, empfahl

der EMA-Sicherheitsausschuss PRAC im Januar 2018 die Zulassungen für HES auszusetzen [24]. Als Ergebnis einer erneuten Untersuchung wurde die Verwendung von HES auf zugelassene Kliniken beschränkt. Die Angehörigen der Gesundheitsberufe, die die Arzneimittel verschrieben oder verabreichten, mussten in der sachgemäßen Anwendung geschult sein. In die Produktinformationen wurden weitere Warnhinweise aufgenommen. Die Unternehmen, die HES-Lösungen zur Infusion vermarkteten, wurden außerdem aufgefordert, eine Studie über die Verwendung von Arzneimitteln durchzuführen, um zu überprüfen, ob die erlassenen Einschränkungen in der klinischen Praxis eingehalten wurden und die Ergebnisse dieser Studie der EMA vorzulegen [26]. Mit diesen Maßnahmen sollte sichergestellt werden, dass HES-Infusionslösungen nicht bei Patienten verwendet werden, die einem erhöhten Schadensrisiko ausgesetzt sind [24].

Der PRAC überprüfte 2022 die Ergebnisse dieser Studie, welche zeigte, dass HES-Lösungen weiterhin außerhalb der in der Produktinformation enthaltenen Empfehlungen verwendet wurden. Der Ausschuss kam daraufhin zu dem Schluss, dass die 2018 eingeführten Beschränkungen nicht ausreichend sicherstellten, dass die Arzneimittel sicher verwendet wurden und dass HES-Infusionen weiter bei Patientengruppen verwendet wurden, bei denen bereits im Vorfeld schwerwiegende Schäden hierdurch nachgewiesen wurden [26]. Der PRAC empfahl dementsprechend im Februar 2022 die Aussetzung der Zulassungen für HES in der gesamten Europäischen Union (EU) [25]. Da der Nutzen der Arzneimittel ihren Risiken nicht mehr überwiegt [26], wurden die Zulassungen von HES-Lösungen in der EU zunächst pausiert. Da in Deutschland der Großteil der infundierten HES-Lösungen entsprechend der Bestimmungen verabreicht wurde, wurde die „Anordnung des Ruhens“ [15] in Deutschland für 18 Monate bis November 2023 zurückgestellt [15].

## 1.8 Ziel der Arbeit

Obwohl der Einfluss synthetischer Kolloide auf die Nierenfunktion eines der häufigsten untersuchten und diskutierten Themen des 21. Jahrhunderts ist [20],

werden die Auswirkungen von HES auf die Nierenfunktion nach kardiochirurgischen Eingriffen in der Literatur weiter kontrovers diskutiert [17].

Es wurden bereits umfangreiche Studien über den Einsatz verschiedener Flüssigkeitstherapien außerhalb der Herzchirurgie veröffentlicht [7], jedoch gilt zu beachten, dass in den bisher vorliegenden großen Studien Patientendaten von Fällen mit schwerer Sepsis bzw. mit septischem Schock [37] sowie Patienten mit anderen schweren Erkrankungen [21] herangezogen wurden. Dieser Pathomechanismus unterscheidet sich vollständig von dem der Patienten, die aus anderen Gründen unter einer akuten Hypovolämie leiden. Myburgh et al. stellten zwar nach Verwendung von 6 % HES (130/0,42) bei schwerer Sepsis und septischem Schock eine erhöhte Sterblichkeit der Patienten fest, jedoch ist zu hinterfragen, ob sich diese Ergebnisse auch auf weniger schwer kranke, elektive herzchirurgische Patienten anwenden lassen. Auch das festgestellte erhöhte Risiko einer Nierenschädigung bei kritisch kranken Patienten ist bei gesünderen Patienten zu überprüfen [60].

Ein weiterer Aspekt, den es bei den bisher vorliegenden Studien zu beachten gibt, ist, dass in der Studie von Brunkhorst et al. nicht die neuere, modifizierte 6 % HES-Lösung (130/0,42) mit Ringerlaktat verglichen wird, sondern HES (200/0,5), welches zu diesem Zeitpunkt bereits durch HES (130/0,42) abgelöst worden war [14]. Auch die Ergebnisse dieser Studie können somit nicht für die aktuelle Praxis herangezogen werden.

Weil es sich bei einer Bypass-Operation um einen häufigen, großen und standardisierten Eingriff handelt, der mit einem hohen Flüssigkeitsverlust und einer hierdurch bedingten hohen notwendigen Flüssigkeitszufuhr einhergeht, scheint eine Analyse der Auswirkungen von HES auf die Nierenfunktion in dieser chirurgischen Gruppe von großer Bedeutung zu sein [57].

Das Ziel der hier vorliegenden retrospektiven Arbeit ist es, die Auswirkungen unterschiedlicher Volumenregime bei Patienten zu untersuchen, die sich einer einfachen oder kombinierten Bypass-Operation unterzogen haben und ob die Wahl des Volumenregimes einen Einfluss auf Nierenfunktionseinschränkungen hat.

# 2 Material und Methoden

## 2.1 Studienaufbau

Vor Beginn der Analyse wurde der Ethikkommission der Ethikantrag (Nr. 50/17) vorgelegt und von dieser genehmigt.

Bei der Datenerhebung wurden anhand von einer Datenabfrage mittels SAP retrospektiv Patientendaten aller kardiochirurgischen Patienten analysiert, die sich vom 01.01.2012 bis 31.12.2014 einer Koronararterien-Bypass-Operation in der Universitätsklinik Ulm unterzogen haben. Der Beobachtungszeitraum wurde gewählt, um die unterschiedlichen Volumenregime in der Kardiochirurgie vor und nach der Verwendungseinschränkung von HES durch die EMA im Dezember 2013 [25] abzubilden. Innerhalb des Patientenkollektivs der herzchirurgischen Patienten ist es sehr wahrscheinlich, dass eine Volumensubstitution stattfindet, zudem sind die Abläufe von kardiochirurgischen Operationen sehr standardisiert, sodass dieses Patientenkollektiv für die retrospektive Analyse besonders geeignet ist.

Die Auswertung der Daten erfolgte von Beginn der Operation bis einschließlich dem dritten postoperativen Tag auf der kardiochirurgischen Intensivstation. Erfasst wurde somit der intraoperative Zeitraum (iOP), der Operationstag (OPD), der erste postoperative Tag (Pod1), der zweite postoperative Tag (Pod2) sowie der dritte postoperative Tag (Pod3). Analysiert wurden die Flüssigkeitssubstitution mit Kristalloiden und Kolloiden, der Blutverlust sowie die Blutproduktsubstitution, die Diurese, sowie Laborwerte und Blutgasanalysen (BGA). Der Parameter Nierenersatzverfahren wie die kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) und die intermittierende Hämodialyse (iHD-SLEDD-Genius) wurde über die gesamte Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation erfasst. Andere apparative Behandlungen umfassten die venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung (VV-ECMO), die venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung (VA-ECMO), die intraaortale Ballonpumpe (iABP) sowie die mechanische Ventilation. Ob es zu einem Todesfall oder zu einer Reoperation kam, wurde für den gesamten Klinikaufenthalt analysiert (Abbildung 1).

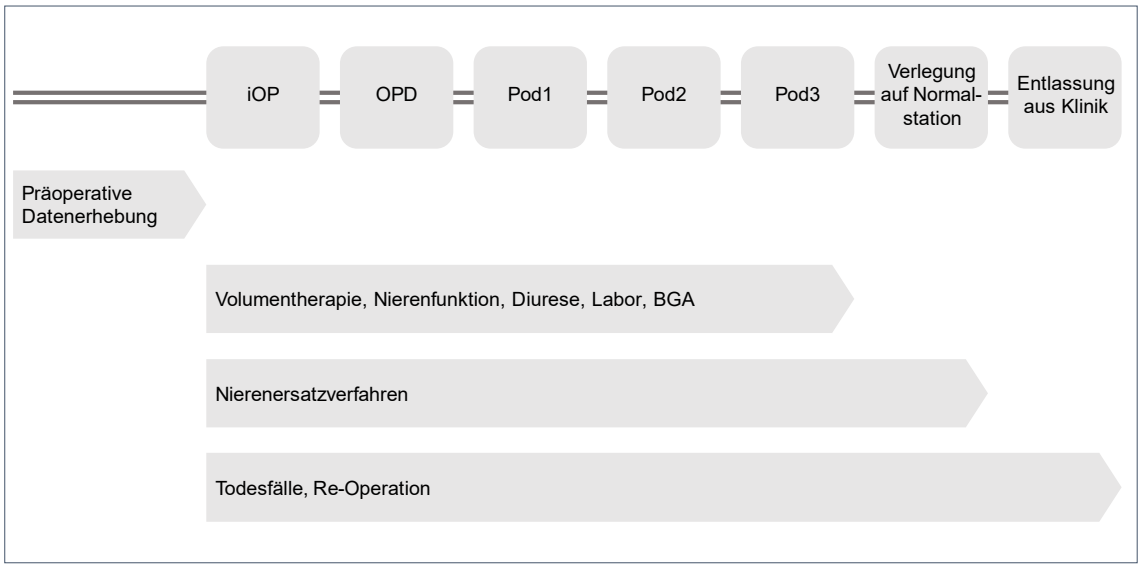



Abbildung 1: Zeitpunkt, bzw. Zeiträume in welchen Daten der eingeschlossenen Patienten (einfacher Bypass oder kombinierter Bypass im Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2014) erhoben wurden. Die Zeiträume sind folgendermaßen unterteilt: iOP = Zeitraum der Operation, OPD = Operationstag, Pod1 = 1. postoperativer Tag, Pod2 = 2. postoperativer Tag, Pod3 = 3. postoperativer Tag. BGA = Blutgasanalyse

Durch die analysierten Daten soll aufgezeigt werden, ob es je nach Volumentherapie mit Kristalloiden oder Kolloiden zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zur Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens kam.

## 2.2 Infundierte Lösungen

Bei den in der Aufarbeitung erfassten Volumina handelt es sich um Jonosteril®, ein HES der letzten Generation Tetraspan® 6 % sowie um Gelafundin® 4 %.

Das Kristalloid Jonosteril® ist eine balancierte Vollelektrolytlösung und wird in vielen Einrichtungen routinemäßig zur perioperativen Flüssigkeitstherapie verabreicht. Es enthält Elektrolyte in physiologischen Konzentrationen sowie Acetat ($Na^+$ 137 mmol/l, $K^+$ 4 mmol/l, $Ca^{2+}$ 1,65 mmol/l, $Mg^{2+}$ 1,25 mmol/l, $Cl^-$ 110 mmol/l, Acetat 36,8 mmol/l) [67].

Das Kolloid Tetraspan® 6 % 130/0,42 (B. Braun, Tetraspan® 6 %, Infusionslösung, Melsungen, Deutschland) weist bei einem Molekulargewicht von

130 kDa eine Konzentration von 6 % auf. Der Substitutionsgrad beträgt 0,42, die Osmolalität 297 mosmol/l. Die Konzentration der enthaltenen Elektrolyte beträgt $Na^+$ 140 mmol/l, $K^+$ 4 mmol/l, $Ca^{2+}$ 2,5 mmol/l, $Mg^{2+}$ 1 mmol/l, $Cl^-$ 118 mmol/l, Acetat 24 mmol/l und Malat 5 mmol/l. Die Elektrolyte befinden sich also im physiologischen Bereich. Der pH-Wert liegt zwischen 5,6 und 6,4. Die Lösung hat eine physiologische Halbwertszeit von ca. sechs Stunden [7].

Gelafundin® 4 % (B. Braun, Gelafundin® 4 %, Melsungen, Deutschland) hat ein relativ niedriges mittleres Molekulargewicht von 30-35 kDa [5]. Die enthaltenen Elektrolyte liegen in folgender Konzentration vor: $Na^+$ 151 mmol/l, Kalium$^+$ 4 mmol/l, $Ca^{2+}$ 1 mmol/l, $Mg^{2+}$ 1 mmol/l, $Cl^-$ 103 mmol/l. Zusätzlich ist Acetat (24 mmol/l) enthalten. Die Osmolalität liegt bei 284 mosmol/l [7].

## 2.3 Datenmaterial und Datenerhebung

Alle erhobenen Daten wurden der SAP-Datenbank des Universitätsklinikums Ulm entnommen und mithilfe eines einheitlichen Dokumentationsbogens erfasst. Zur Informationsgewinnung wurden Notarztprotokolle, Anamnesebögen und Operationsprotokolle der Anästhesie, Operationsberichte, Arztbriefe der Klinik selbst sowie externe Arztbriefe, Patientenkurven der kardiochirurgischen Intensivstation, Abrechnungsprotokolle über intensivmedizinische Therapien sowie Geräteprotokolle herangezogen. Zudem wurden die Laborbefunde der Patienten dokumentiert.

Die gewonnenen Erkenntnisse wurden in einer Excel-Tabelle (Software Microsoft® Excel® für Office 365) erfasst.

Konnten bei einem Patienten essentielle Daten, zum Beispiel aufgrund einer fehlenden Patientenkurve der Intensivstation oder eines fehlenden Narkoseprotokolls nicht eruiert werden, wurde dieser nicht in die Studie aufgenommen.

## 2.4 Analysierte Parameter

### 2.4.1 Patientendaten

Die Daten der Patienten wurden mittels der Patientennummer des Universitätsklinikums Ulm sowie anhand der Initialen des Vor- und Nachnamens festgehalten. Erfasst wurden das Geschlecht, das Geburtsdatum, das Alter, die Größe (cm) sowie das Körpergewicht (kg). Die Patienten wurden anschließend durch aufsteigende Zahlen anonymisiert.

### 2.4.2 Präoperative Datenerhebung

Um das präoperative Risikoprofil der Patienten zu eruieren, wurden bestimmte binäre, präoperative Merkmale anhand einer ja/nein- Klassifikation festgehalten:

- Akutes Koronarsyndrom (ST-Hebungsinfarkt/ Nicht-ST-Hebungsinfarkt)
- Myokardinfarkt (< 2 Wochen präoperativ/ > 2 Wochen präoperativ)
- Angina pectoris (stabil/ instabil)
- Vorhofflimmern (paroxysmal/ persistierend)
- Arterielle Hypertonie
- Hyperlipidämie
- Diabetes mellitus (insulinpflichtig/ nicht insulinpflichtig)
- Nikotinabusus
- Familiäre Disposition für kardiovaskuläre Erkrankungen
- Apoplex/ zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Gerinnungserkrankungen
- Asthma bronchiale
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- Renale Vorerkrankungen
- Präoperative Dialysepflichtigkeit
- Notfalleingriff
- Rezidiveingriff

- Präoperative Medikation, v.a. Marcumar/ Heparin/ Thrombozyten-aggregationshemmung

Zur Beurteilung einer möglichen präoperativen Herzinsuffizienz wurden die Ejektionsfraktion (EF) anhand der Einteilung des EURO-Score-II (EF > 51 %, EF 31-50 %, EF 21-30 % und EF < 20 %) sowie der NYHA- Score (NYHA I-IV) des jeweiligen Patienten herangezogen. Die Blutdruckwerte wurden nach Berechnung des mittleren arteriellen Blutdruckes verglichen [28].

Um die Risikoprofile der Patienten bewerten und vergleichen zu können, wurden der „European System for Cardiac Operative Risk Evaluation“ (EURO-Score-II) sowie der Simplified Acute Physiology Score“ (SAPSII- Score) verwendet.

Der EURO-Score-II hat eine gute Vorhersagekraft für die Krankenhausmortalität von Patienten, die sich einer Bypass-Operation unterziehen [30] und teilt Patienten in drei Risikogruppen ein. Diese lauten Niedrigrisikogruppe (EURO-Score-II ≤ 4 %), Gruppe mittleren Risikos (EURO-Score-II 4-9 %) und Hochrisikogruppe (EURO-Score-II >9 %) [88].

Zur Berechnung des EURO-Score-II wurde eine Tabelle erstellt, die mögliche Risikofaktoren enthält. Die erfassten Faktoren waren Geschlecht, Alter, NYHA (Klasse I-IV), Canadian Cardiovascular Society (Klasse 4) sowie die Komorbiditäten insulinpflichtiger Diabetes mellitus, extrakardiale Arteriopathie, chronische Lungenerkrankung und neuromuskuläre Erkrankungen. Hinzu kommen Nierenfunktion (normal bis dialysepflichtig), ein kritischer präoperativer Zustand, die EF (>50 % bis <20 %), ein Myokardinfarkt in den letzten 90 Tagen, eine pulmonale Hypertonie (moderat und schwer), die Dringlichkeit der Operation (elektiv, dringlich, Notfall, Ultima ratio) und die Operationsprozedur. Hierbei wird unterschieden, ob es sich um eine einfache Bypass-Operation handelt oder ob andere größere Proceduren gleichzeitig durchgeführt werden.

Der Simplified Acute Physiology Score (SAPSII) schätzt die Mortalität von Patienten auf der Intensivstation. Dieses Modell umfasst 17 Variablen: 12 physiologische Variablen klinische, respiratorische und laborchemische Parameter betreffend (gewichtet nach dem Grad ihrer Abweichung von den Normalwerten), das Alter des Patienten, die Art der Aufnahme (geplante/ungeplante,

chirurgische/internistische Eingriffe) und drei Komorbiditäten (erworbenes Immundefektsyndrom, metastasiertes Karzinom und hämatologisches Malignom). Die schlechtesten Werte für alle Variablen werden in den ersten 24 Stunden nach der Aufnahme auf der Intensivstation erfasst und addiert, das Endergebnis ist der SAPSII-Score (Tabelle 14) [70].

### 2.4.3 Operation

Hier wurden das Datum, die Dauer der Operation (min) und der aortalen Klemmphase (min) sowie die Anzahl der koronararteriellen Bypässe und die minimale Temperatur (°C) während der Operation dokumentiert. Zudem wurde erfasst, ob es sich um eine kombinierte Operation handelt und wenn ja, welcher weitere Eingriff durchgeführt wurde. Zusätzliche Eingriffe, die erfasst wurden, sind:

- Ersatz der Aorta ascendens
- Aortenklappenersatz
- Mitralklappenersatz
- Trikuspidalklappenersatz
- Radiofrequenzablation
- Verschluss des linken Vorhofohres

### 2.4.4 Volumensubstitution

Die Dokumentation des substituierten Volumens (ml) erfolgte jeweils während der Operation, am Tag der Operation sowie am ersten, zweiten und dritten Tag nach der Operation. Die perioperativen Daten wurden dem anästhesiologischen sowie dem chirurgischen Operationsprotokoll entnommen und addiert. Alle postoperativen Flüssigkeitssubstitutionen wurden den Patientenkurven der Intensivstation entnommen. Hierbei wurden alle Einzelgaben sowie die kontinuierliche Verabreichung über Perfusoren über jeweils 24 Stunden summiert.

Zur genauen Berechnung der infundierten Menge wurden die Laufzeit (h) und die Laufrate (ml/h) der Perfusoren einbezogen.

Verstarb ein Patient vor Ende des dritten postoperativen Tages oder wurde vor diesem auf die Normalstation verlegt, wurden am Todes- bzw. Verlegungstag sowie an allen darauffolgenden Tagen keine Daten erhoben. Durch die Einschränkungen ergaben sich in dieser Arbeit Gruppen unterschiedlicher Größen. Um diese besser vergleichen zu können, wurden die verabreichten Flüssigkeitsmengen auf das jeweilige Körpergewicht (kg) des Patienten bei Aufnahme umgerechnet (ml/kg Körpergewicht). Von der Summe der infundierten Kristalloid- und Kolloidlösungen sowie der Transfusionsvolumina (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, Fibrinogen und gefrorenes Frischplasma) wurden der Blutverlust sowie die Urinmenge subtrahiert, um die Volumenbilanz bestimmen zu können.

### 2.4.5 Diurese

Die Diurese (ml) wurde anhand der in den Patientenkurven auf der Intensivstation sowie den intraoperativen Narkoseprotokollen festgehaltenen Urinausscheidung für die folgenden Zeiträume dokumentiert: den intraoperativen Zeitraum, den Operationstag und den ersten bis dritten postoperativen Tag. Für den jeweiligen Zeitraum wurde die Gesamtmenge der Diurese aus den über den Tag dokumentierten Urinmengen berechnet.

### 2.4.6 Nierenersatzverfahren und andere apparative Behandlungen

Anhand der Kostenabrechnung mit Dokumentation über alle intensivmedizinischen Behandlungen des Patienten wurde erfasst ob und wie lange sich ein Patient einem Nierenersatzverfahren unterziehen musste. Erfasst wurden auch eine VV-ECMO, VA-ECMO, iABP sowie eine mechanische Ventilation. Die Dauer (h) der

jeweiligen Apparat-Nutzung wurde kumulativ über den gesamten Klinikaufenthalt dokumentiert.

### 2.4.7 Blutdruck

Die Blutdruckwerte der Patienten wurden jeweils präoperativ, intraoperativ und postoperativ dokumentiert und anhand des mittleren arteriellen Drucks verglichen. Folgende Formel wurde zur Berechnung des MAP verwendet:

$$MAP = \frac{\text{RR systolisch+2x RR diastolisch}}{3}$$ [28]

Der intraoperative MAP wurde anhand der im Anästhesieprotokoll festgehaltenen Blutdruckwerte gemittelt. Postoperativ wurde der erste Blutdruckwert auf der Intensivstation dokumentiert, anschließend die Werte jeweils sechs, 12 und 18 Stunden nach Eintreffen auf der Station. Am Pod1, Pod2 und Pod3 wurde der Blutdruck bei Beginn der Frühschicht um 05.00 Uhr herangezogen. Auch hier wurde bei Patienten, die vor Erreichen des dritten postoperativen Tages verstarben oder auf die Normalstation verlegt wurden, kein MAP berechnet und festgehalten.

### 2.4.8 Klinikaufenthalt und Aufenthalt auf Intensivstation

Anhand der internen Arztbriefe und der Patientenkurven der Intensivstation wurde ermittelt, wie lange ein Patient sich insgesamt in der Klinik bzw. auf der Intensivstation aufhielt. Der Klinikaufenthalt ist hierbei definiert vom Tag der Aufnahme bis zur Entlassung bzw. zum Tod des Patienten, der Aufenthalt auf Intensivstation ab Ende der Operation bis zur Verlegung auf die Normalstation. Verstarb ein Patient vor der Verlegung wurde der Intensiv-Aufenthalt von Operationsende bis zum Todestag gewertet. Bei Todesfällen wurde festgehalten, wo der Patient verstarb (Intensivstation oder während des restlichen Aufenthaltes).

### 2.4.9 Laborwerte

Die Laborwerte (Tabelle 5) wurden präoperativ, direkt nach Operationsende, sechs Stunden nach Operationsende sowie vom ersten bis dritten postoperativen Tag festgehalten. An Pod1 bis Pod3 wurde der erste Wert aus dem Frühdienst (05.00 Uhr) dokumentiert. Kam es zu einem Fehlen von Werten wurden nur die Parameter entnommen, die aufgezeichnet waren.

Tabelle 5: Dokumentierte Laborparameter mit jeweiligem Referenzbereich. Hb= Hämoglobin, Hk= Hämatokrit, ADP= Adenosindiphosphat, EPI= Epinephrin, GFR= Glomeruläre Filtrationsrate, AST= Aspartat-Aminotransferase, ALT= Alanin-Aminotransferase, GGT= Gamma-Glutamyltransferase, AP= Alkalische Phosphatase, CK= Kreatinkinase, CK-MB= Kreatinkinase muscle-brain-type, INR= International Normalized Ratio, pTT= partielle Thromboplastinzeit

| **Blutbild** | |
|---|---|
| Hb | 14-17,4 g/dl |
| Hk | 0,41-0,50 % |
| Thrombozyten | 150-459 x $10^9$/l |
| ADP | 68-121 s |
| EPI | 84-160 s |
| **Nierenparameter** | |
| Kreatinin | 59-104 µmol/l |
| Harnstoff | 3-9,2 mmol/l |
| GFR | ml/min |
| **Leberparameter** | |
| AST | < 50 U/l |
| ALT | < 45 U/l |
| GGT | < 60 U/l |
| AP | 40-130 U/l |
| **Herzenzyme** | |
| Troponin | < 14 ng/l |
| CK | 20-200 U/l |
| CK-MB | < 6,73 µg/l |
| **Gerinnungsparameter** | |
| Quick | 70-130 % |
| INR | 1 |
| pTT | 26-36 s |

## 2.5 Biometrische Daten und Statistik

Die erhobenen Patientendaten wurden in einer Tabelle festgehalten. Die Software R Version 3.6.3 (R Foundation for Statistical Comuting, Wien, Österreich) sowie die Zusatzpakete concover test, ordinal, emmeans, nlme und geepack wurden zur statistischen Auswertung herangezogen. Die deskriptive Auswertung erfolgte mithilfe von Microsoft Excel® (Version 16.39 (20071300), 2020).

Der Shapiro-Walk-Test diente der Analyse der Normalverteilung der numerischen Daten, diese wurden dann durch den Median (1. bis 3. Quartil) notiert. Die Analyse der Daten zwischen den drei Gruppen erfolgte anhand des Conover-Iman-Tests mit Holm-Korrektur. Die Häufigkeitsdaten wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests verglichen, anschließend folgten paarweise z-Tests mit Bonferroni-Korrektur. Die Analyse der Ordinaldaten erfolgte anhand von kumulativen Link-Modellen mit dem Tukey-post-hoc-Test. Durch mixed models wurde der Zeitverlauf der numerischen Daten analysiert. Die Patientendaten lieferten hierbei weitere Effekte, die Zeit und der Volumenersatz wurden als feste unabhängige Effekte festgelegt. Die Daten wurden zu den jeweiligen Zeitpunkten getestet, wenn eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren gefunden wurde bzw. wenn bei mindestens einem Faktor ein signifikanter Einfluss dokumentiert werden konnte. Zur Testung dienten der Wilcoxon-Rangsummentest (bei zwei Gruppen) sowie der Conover-Iman-Test (bei drei Gruppen).

Das Signifikanzniveau (α) aller Hypothesentests lag bei 0,05. Ein p-Wert kleiner als 0,05 bewies also einen signifikanten Unterschied bzw. Einfluss.

# 3 Ergebnisse

20 der eingesehenen 1613 Patientenakten wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Eine Operation war vor dem 01.01.2012 durchgeführt worden, bei zwei Patienten war keine Koronararterien-Bypass-Operation durchgeführt worden und bei 17 Patientenakten fehlten wichtige Daten durch zum Beispiel fehlende Patientenkurven oder Narkoseprotokolle. Zehn Patienten, welchen Kristalloide und Albumin infundiert worden waren, wurden aufgrund der kleinen Menge von der Analyse ausgeschlossen. 43 Patienten erhielten verschiedene Kolloide und wurden in der Analyse ebenfalls nicht berücksichtigt, um keine falschen Schlüsse hieraus zu ziehen.

Es erfolgte eine Zuordnung der 1540 Patienten in drei Gruppen. 205 Patienten erhielten nur Kristalloide (Kristalloidgruppe), 938 Patienten HES und Kristalloide (HES-Gruppe) und 397 Patienten Gelafundin und Kristalloide (Gelafundingruppe) (Abbildung 2) [18].

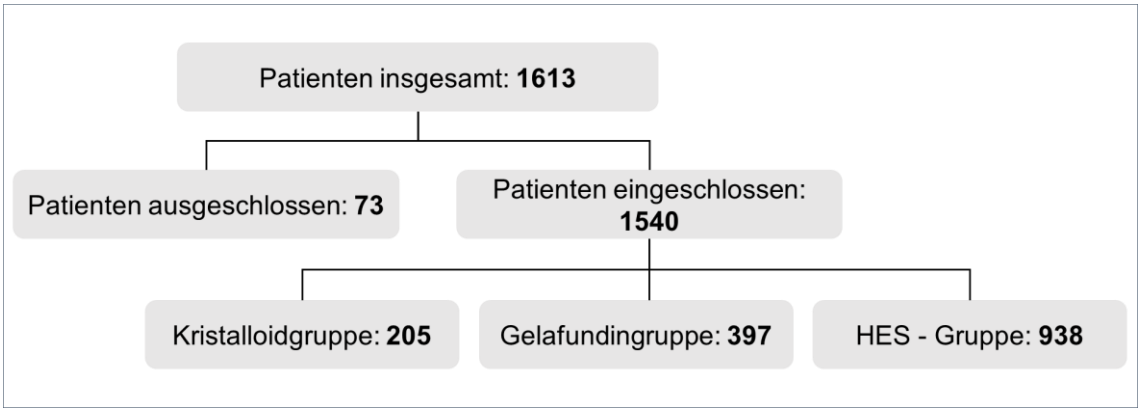



Abbildung 2: Anzahl der analysierten Patienten (Patienten mit einfachem Bypass oder kombinierten Bypass im Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2014) und Einteilung in Gruppen. HES= Hydroxyethylstärke

Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [18]

## 3.1 Demographische Daten

Bezüglich ihrer demographischen Parameter waren die Patienten der drei Volumengruppen vergleichbar. Hinsichtlich des EURO-Score-II und des SAPSII-Score gab es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Bezüglich des Geschlechts, des Alters, des Gewichts und des Body Mass Index (BMI) war ebenfalls kein signifikanter Unterschied festzustellen.

Der Anteil der männlichen Patienten war in allen Gruppen höher als der weibliche Anteil. In der Kristalloidgruppe war der Median des Alters 69 Jahre (61 bis 76), in der Gelafundingruppe 70 Jahre (63 bis 75) und in der HES-Gruppe 71 Jahre (62 bis 76). In der Kristalloidgruppe war bei sechs Patienten (2,93 %) eine Dialysepflichtigkeit bekannt, in der Gelafundingruppe waren drei Patienten (0,76 %) bereits bei Aufnahme dialysepflichtig und in der HES-Gruppe 15 Patienten (1,6 %) (Tabelle 6) [18].

Tabelle 6: Demographische Daten, angegeben als absolute Zahl, in Prozent der jeweiligen Gruppe (Kristalloid-, Gelafundin-, oder HES-Gruppe) oder als Median (1. Quartil bis 3. Quartil). Eingeschlossene Daten von Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die sich von 01.01.2012 bis 31.12.2014 einer einfachen oder kombinierten Bypass-Operation unterzogen haben. HES= Hydroxyethlystärke, BMI= Body Mass Index, EURO-Score-II= „European System for cardiac operative risk evaluation“ [78], SAPS-II-Score= „Simplified acute physiology score“ [70], NYHA= New York Heart association, EF= Ejektionsfraktion, GFR= Glomeruläre Filtrationsrate Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [18]

| | | Kristalloide n= 205 | Gelafundin® n= 397 | HES n= 938 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | |
| Geschlecht | männlich | 160 (78,0 %) | 319 (80,4 %) | 739 (78,6 %) | 0,74 |
| | weiblich | 45 (22,0 %) | 78 (19,6 %) | 200 (21,3 %) | |
| 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/m²) | | 28 (25 bis 31,2) | 27,8 (24,9 bis 30,5) | 27,4 (24,9 bis 30,5) | 0,3 |
| Notfall-Operation | | 64 (31,2 %) | 128 (32,2 %) | 273 (29,1 %) | 0,09 |
| EURO-Score-II | | 1,82 (1,08 bis 3,46) | 2,13 (1,17 bis 3,97) | 2,06 (1,17 bis 3,83) | 0,21 |
| SAPSII-Score | | 28 (24 bis 32,5) | 29 (25 bis 33) | 29 (24 bis 33) | 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 %) | |
| EF (%) | > 50 | 145 (71 %) | 262 (66 %) | 651 (69,3 %) | 0,53 |
| | 31 bis 50 | 52 (25,4 %) | 89 (22,4 %) | 207 (22 %) | |
| | 21 bis 30 | 5 (2,4 %) | 23 (5,8 %) | 54 (5,8 %) | |
| | < 20 | 1 (0,5 %) | 8 (2 %) | 24 (2,6 %) | |
| Diabetes mellitus | | 67 (32,7 %) | 137 (34,5 %) | 281 (29,9 %) | 0,24 |
| Arterielle Hypertonie | | 191 (93,2 %) | 365 (91,9 %) | 848 (90,3 %) | 0,46 |
| Dialysepflichtigkeit präoperativ | | 6 (2,93 %) | 3 (0,76 %) | 15 (1,6 %) | 0,12 |
| Kreatinin (µmol/l) | | 88 (77 bis 102) | 86 (75 bis 103,5) | 85 (74 bis 99) | 0,07 |
| Harnstoff (mmol/l) | | 5,6 (4,7 bis 7,15) | 5,8 (4,7 bis 7,4) | 5,7 (4,6 bis 7,4) | 0,56 |
| GFR (ml/min/ 1,73m²) | | 50 (30,5 bis 57) | 50 (40 bis 55) | 51 (40,25 bis 56) | 0,58 |

Zur Bestimmung des Risikoprofils der Patienten wurde der EURO-Score-II berechnet. Innerhalb der Flüssigkeitsgruppen war der Anteil der Patienten mit einem EURO-Score-II unter 4 Punkten mit 79 % in der Kristalloidgruppe am größten (Gelafundingruppe 73,6 % und HES-Gruppe 74,8 %). Der Anteil der Patienten mit einem EURO-Score-II über 9 Punkten war mit 8,4 % in der HES-Gruppe am höchsten, in der Kristalloidgruppe lag der Anteil bei 6,3 %, in der Gelafundingruppe bei 6,8 % (Abbildung 3) [18].

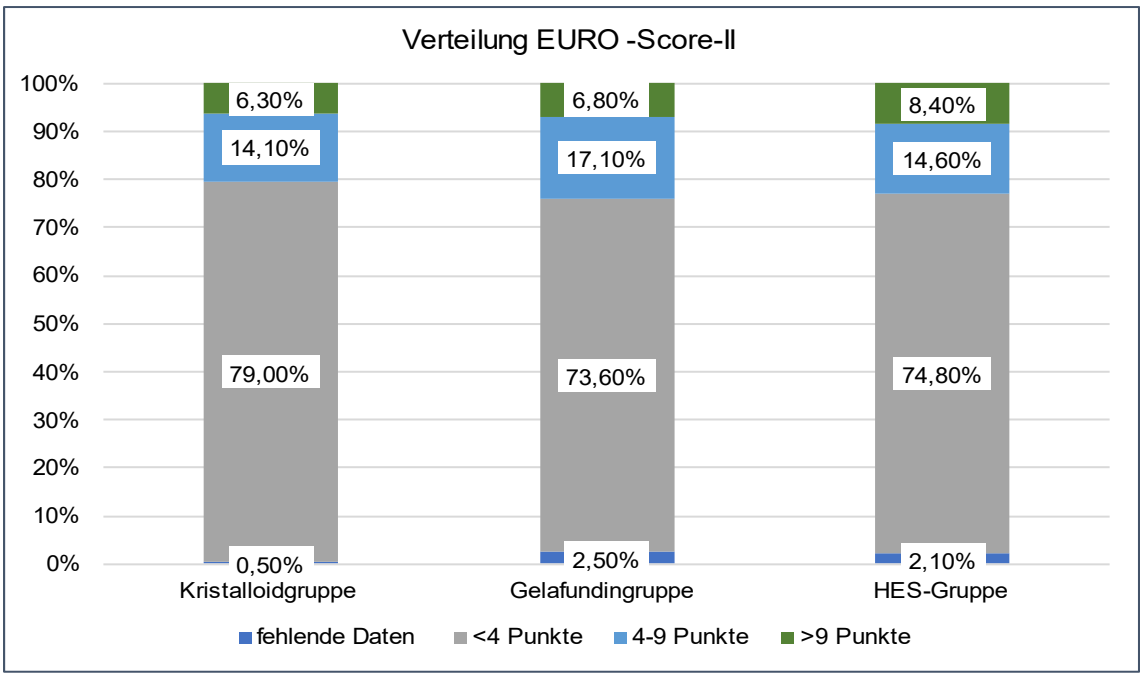



Abbildung 3: Anteil in Prozent an den Risikogruppen des EURO-Score-II der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe der Patienten der Universitätsklinik Ulm, die sich vom 01.01.2012 bis 31.12.2014 einer isolierten oder kombinierten Bypass-Operation unterzogen. EURO-Score-II= „European System for Cardiac Operative Risk Evaluation“ [91], HES= Hydroxyethylstärke Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [18]

## 3.2 Ergebnisse der Zielgrößen

Bei der Auswertung der erhobenen Daten wurde der Fokus auf die Substitution der unterschiedlichen Flüssigkeitstherapien sowie die Nierenfunktion, das Vorliegen einer akuten Nierenschädigung und die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens gerichtet.

### 3.2.1 Flüssigkeitstherapie

Die insgesamt infundierte Flüssigkeitsmenge lag in der Kristalloidgruppe bei 9829 ml (7510 bis 11.862), in der Gelafundingruppe bei 11.125 ml (8500 bis 14.468) und in der HES-Gruppe bei 12.746 ml (10.326 bis 15.576). Der Unterschied war hoch signifikant bei p< 0,0001. Patienten der Kristalloidgruppe erhielten insgesamt am wenigsten kristalloide Lösungen, während die größte Menge an Kristalloiden Patienten der HES-Gruppe verabreicht wurde. In der Gelafundingruppe wurden 1000 ml (500 bis 1500) kolloidale Lösung infundiert und in der HES-Gruppe 2000 ml (1000 bis 3038). Auch diese Beobachtung zeigte mit p< 0,0001 eine hohe Signifikanz (Tabelle 7).

In der HES-Gruppe war sowohl der Verabreichungszeitraum von kristalloiden Lösungen als auch der von Kolloiden deutlich länger als in den anderen Gruppen (jeweils hohe Signifikanz mit Signifikanz p< 0,0001) [18].

Tabelle 7: Infundierte Menge an kristalloiden und kolloidalen Flüssigkeiten in den unterschiedlichen Gruppen (Kristalloidgruppe, Gelafundingruppe, HES-Gruppe) von Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die sich vom 01.01.2012 bis 31.12.2014 einer einfachen oder kombinierten Bypass-Operation unterzogen haben. HES= Hydroxyethylstärke
Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [18]

| | Kristalloide<br>n= 205 | Gelafundin®<br>n= 397 | HES<br>n= 938 | p |
|---|---|---|---|---|
| Volumen gesamt (ml) | 9829<br>(7510 bis 11.862) | 11.125<br>(8500 bis 14.468) | 12.746<br>(10.326 bis 15.576) | < 0,0001 |
| Volumen Kristalloid (ml) | 9829<br>(7510 bis 11.862) | 10.055<br>(7641 bis 13.460) | 10.543<br>(8234 bis 12.756) | 0,05 |
| Volumen Kolloid (ml) | - | 1000<br>(500 bis 1500) | 2000<br>(1000 bis 3038) | < 0,0001 |

### 3.2.2 Nierenfunktion

Die Nierenfunktion wurde anhand der Parameter Kreatinin im Serum, GFR, sowie Diurese der Patienten beurteilt.

Hinsichtlich der präoperativen Kreatininwerte im Serum konnte unter den drei Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p= 0,07). In allen drei Gruppen konnte direkt postoperativ ein leichter Anstieg des Kreatinins festgestellt werden, welcher in allen Gruppen sechs Stunden postoperativ wieder leicht rückläufig war. In der Kristalloidgruppe war auch an Pod1 das Kreatinin noch leicht sinkend, während in der Gelafundin- und HES-Gruppe an Pod1 ein Anstieg zu dokumentieren war. Ab Pod2 bis Pod3 zeigte sich in allen drei Gruppen ein Anstieg des Kreatinins. Die unterschiedlichen Kreatininverläufe zeigten zu keinem Zeitpunkt eine Signifikanz (p= 0,35 bis 0,96) (Abbildung 4) [18].

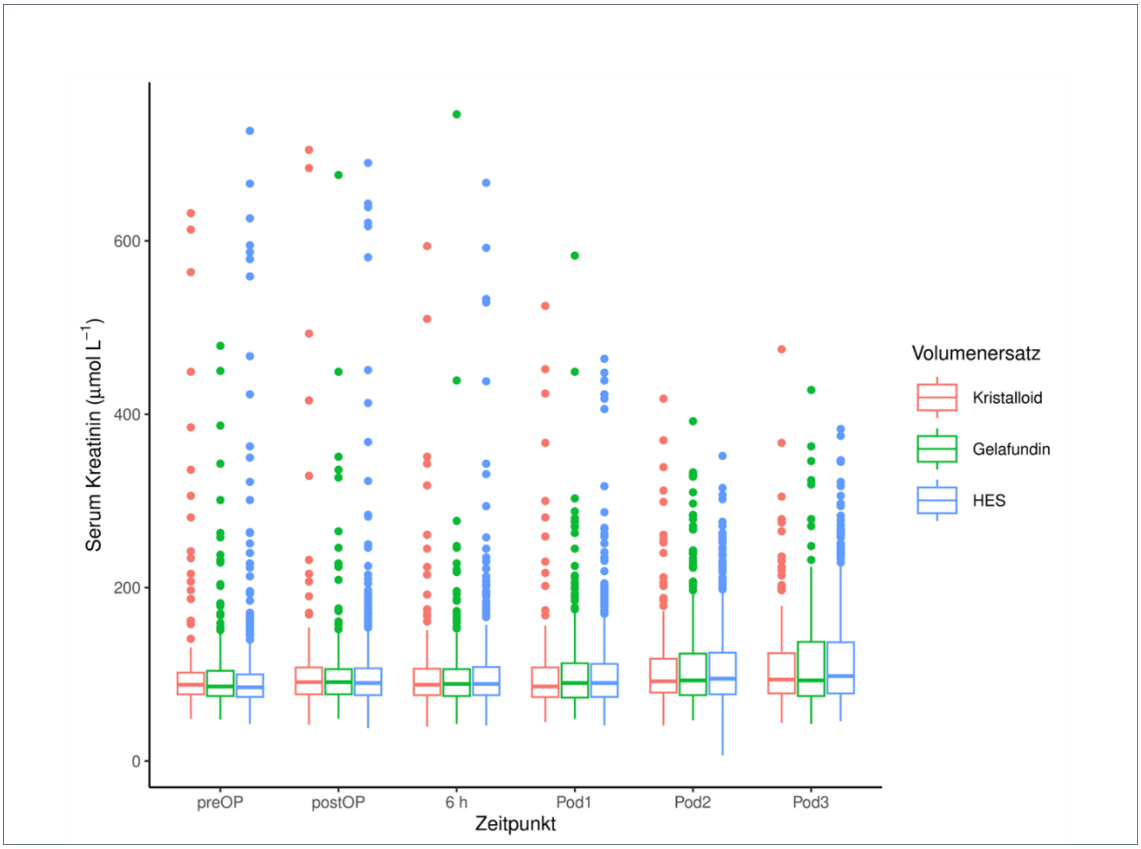



Abbildung 4: Kreatininwerte der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe innerhalb der angegebenen Zeiträume von Patienten, die sich zwischen dem 01.01.2012 und 31.12.2014 einer isolierten oder kombinierten Bypass-Operation an der Universitätsklinik Ulm unterzogen. Daten dargestellt als Boxplot (Median, Reichweite der Werte, Ausreißer dargestellt als Punkte). HES= Hydroxyethylstärke, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag

Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [18]

Die glomeruläre Filtrationsrate war präoperativ in allen drei Gruppen ohne signifikanten Unterschied (p= 0,58). Auch direkt postoperativ konnte keine Signifikanz festgestellt werden (p= 0,11). Sechs Stunden postoperativ sowie an Pod1 war die GFR in der Gelafundingruppe signifikant niedriger als in den anderen Gruppen (p= 0,01 und p= 0,02). An Pod2 war die GFR in der Kristalloidgruppe am niedrigsten (nicht signifikant), an Pod3 ohne Signifikanz in der Gelafundingruppe. Über den gesamten Zeitraum zeigte sich ein Unterschied zwischen den drei Gruppen mit relevanter Signifikanz (p= 0,011), da in der Gelafundingruppe die GFR niedriger war (Abbildung 5) [18].

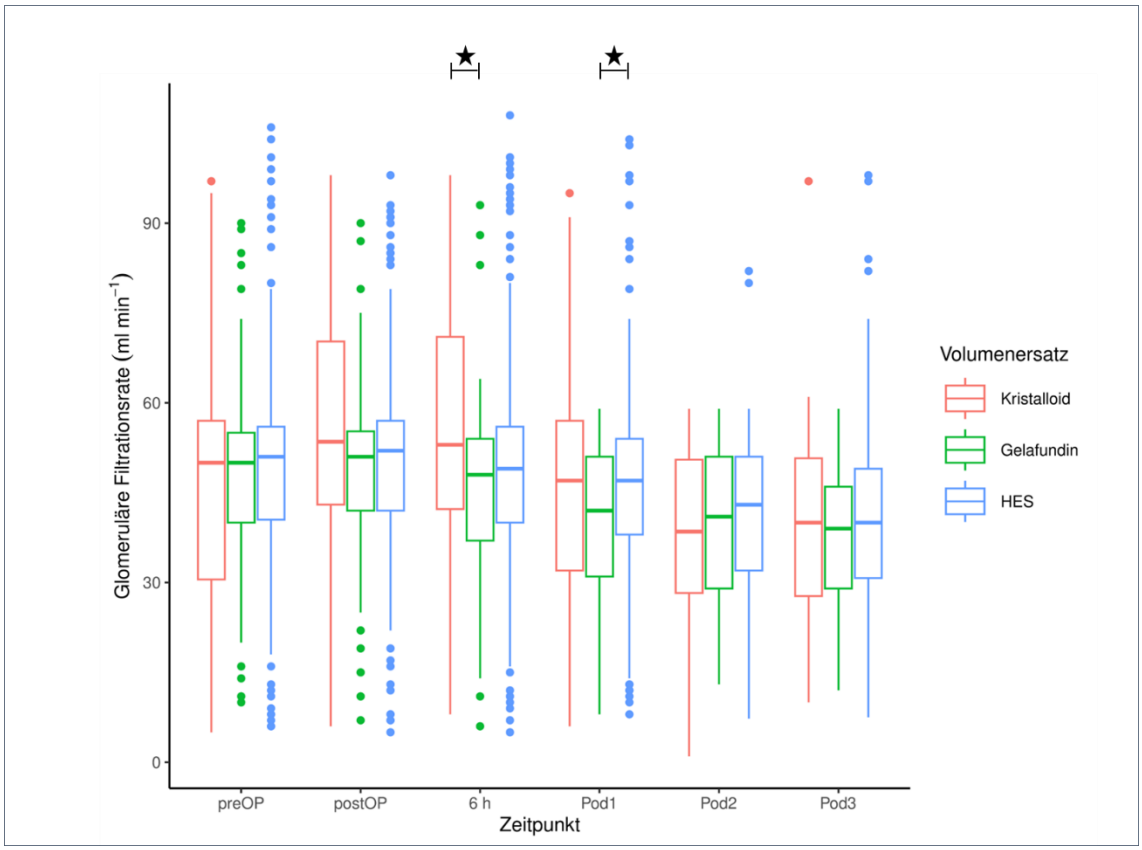



Abbildung 5: GFR der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe innerhalb der angegebenen Zeiträume von Patienten, die sich zwischen dem 01.01.2012 und 31.12.2014 einer isolierten oder kombinierten Bypass-Operation an der Universitätsklinik Ulm unterzogen. Daten dargestellt als Boxplot (Median, Reichweite der Werte, Ausreißer dargestellt als Punkte), *= signifikanter Unterschied. GFR= Glomeruläre Filtrationsrate, HES= Hydroxyethylstärke, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag
Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [18]

Die intraoperative Diurese unterschied sich nicht signifikant zwischen den drei Gruppen (p= 0,09). Am Operationstag sowie am ersten postoperativen Tag (Pod1) war die Urinmenge jeweils in der HES-Gruppe signifikant höher als in der Gelafundin- und Kristalloidgruppe (p< 0,0001). Im Vergleich zwischen Kristalloid- und Gelafundingruppe war die Diurese am Operationstag und an Pod1 in der Gelafundingruppe höher. An Pod2 war die höchste Urinmenge in der Gelafundingruppe zu dokumentieren, hierbei ließ sich keine Signifikanz feststellen (p= 0,14). An Pod3 war die meiste Diurese in der HES-Gruppe zu vermerken, auch hier ohne Signifikanz (p= 0,54). Bezüglich der gesamten Urinmenge konnte eine hohe Signifikanz nachgewiesen werden (p< 0,0001), da in der HES-Gruppe

die Diurese insgesamt deutlich höher als in der Kristalloid- und Gelafundingruppe war (Abbildung 6) [18].

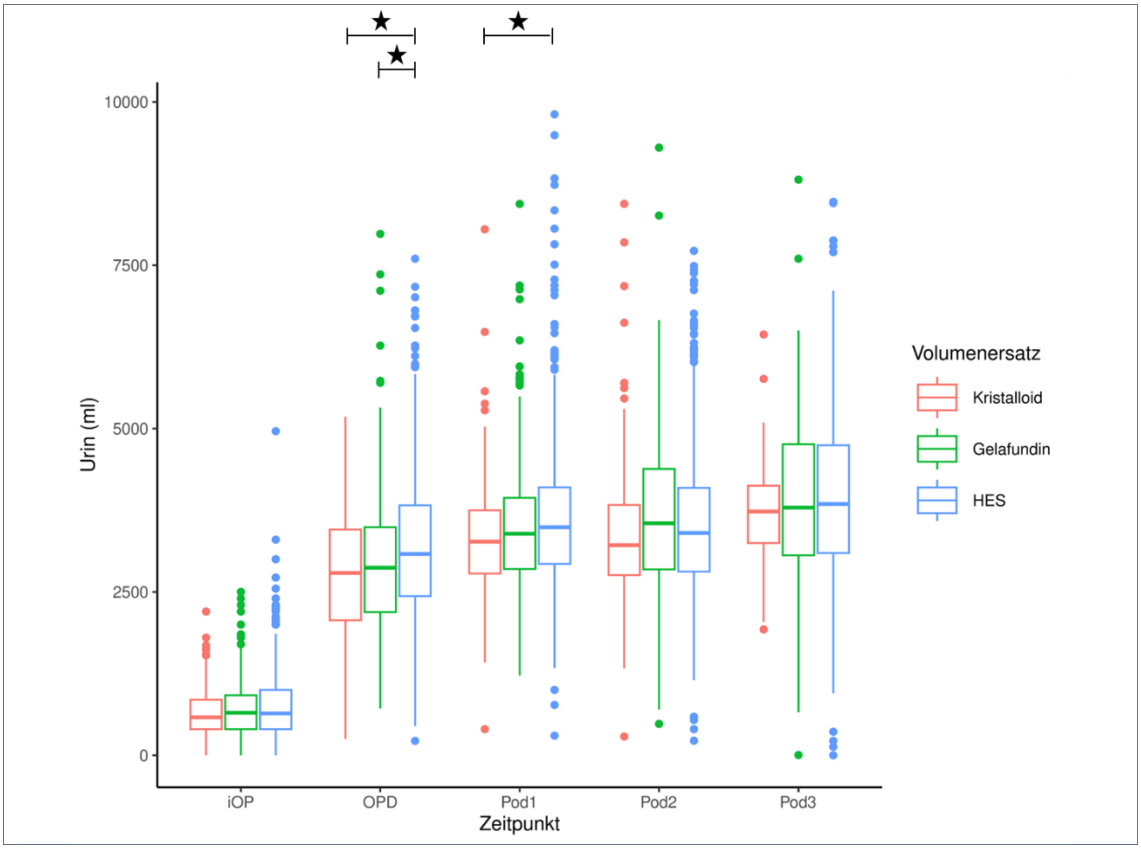



Abbildung 6: Diurese der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe innerhalb der angegebenen Zeiträume von Patienten, die sich zwischen dem 01.01.2012 und 31.12.2014 einer isolierten oder kombinierten Bypass-Operation an der Universitätsklinik Ulm unterzogen. Daten dargestellt als Boxplot (Median, Reichweite der Werte, Ausreißer dargestellt als Punkte), *= signifikanter Unterschied. HES= Hydroxyethylstärke, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag

Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [18]

### 3.2.3 Akute Nierenschädigung

Das Vorliegen einer akuten Nierenschädigung wurde anhand der AKIN-Klassifikation festgestellt. In der HES-Gruppe liegt der Anteil der Patienten mit einem Nierenversagen im AKIN-Stadium 1 mit 25 % höher im Vergleich zur Gelafundingruppe mit 23 % und der Kristalloidgruppe mit 21 %. Von einem

Nierenversagen im AKIN-Stadium 2 sind 5 % der HES-, 4 % der Gelafundin- und 3 % der Kristalloidgruppe betroffen, von einem Nierenversagen im AKIN-Stadium 3 jeweils 7 % der HES- und Gelafundingruppe und 5 % der Kristalloidgruppe. Der Anteil der Patienten ohne Schädigung der Nieren war in der Kristalloidgruppe mit 70 % am höchsten, gefolgt von der Gelafundingruppe (65 %) und der HES-Gruppe (61 %). Zwischen den drei Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Vorliegens einer akuten Nierenschädigung (p= 0,061) (Tabelle 8) [18].

Tabelle 8: Einteilung der Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die sich von 01.01.2012 bis 31.12.2014 einer einfachen oder kombinierten Bypass-Operation unterzogen haben als absolute Zahl und in Prozent in Stadien der akuten Nierenschädigung anhand der AKIN-Stadien [6]. HES= Hydroxyethylstärke, AKI= acute kidney injury

Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [18]

| | Kristalloide<br>n= 205 | Gelafundin®<br>n= 397 | HES<br>n= 938 | p |
|---|---|---|---|---|
| AKI | | | | 0,061 |
| kein AKI | 143 (70 %) | 260 (65 %) | 574 (61 %) | |
| AKIN-Stadium 1 | 43 (21 %) | 90 (23 %) | 230 (25 %) | |
| AKIN-Stadium 2 | 6 (3 %) | 14 (4 %) | 45 (5 %) | |
| AKIN-Stadium 3 | 10 (5 %) | 26 (7 %) | 64 (7 %) | |

### 3.2.4 Nierenersatztherapie

Der Anteil der Nierenersatzverfahren war in der HES-Gruppe mit 7 % am größten, gefolgt von der Gelafundingruppe mit 6 %. In der Kristalloidgruppe war der Anteil an Patienten, die sich einem Nierenersatzverfahren unterzogen mit 4 % am kleinsten. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens zwischen den drei Gruppen festgestellt werden (p= 0,341) (Tabelle 9) [18].

Tabelle 9: Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die sich zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 einer einfachen oder kombinierten Bypass-Operation unterzogen haben als absolute Zahl und in Prozent. HES= Hydroxyethylstärke, RRT= renal replacement therapy

Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [18]

| | Kristalloide<br>n= 205 | Gelafundin®<br>n= 397 | HES<br>n= 938 | p |
|---|---|---|---|---|
| RRT | 8 (4 %) | 24 (6 %) | 62 (7 %) | 0,341 |

### 3.2.5 Subgruppenanalyse

Die Nierenfunktion, das Auftreten einer akuten Nierenschädigung sowie die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens wurden zusätzlich in einer Subgruppe untersucht. Es handelt sich um die Gruppe der Patienten, die sich einer isolierten, elektiven Bypass-Operation unterzogen. Es wurden erneut das Kreatinin im Serum, die GFR, die Diurese, das Auftreten einer akuten Nierenschädigung sowie die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens analysiert.

In der Gruppe der Patienten, die sich elektiv einer isolierten Bypass-Operation unterzogen, war der Anteil eben dieser Patienten in der Kristalloidgruppe mit 96 Patienten (46,8 %) am größten, gefolgt von der Gelafundingruppe mit 397 Patienten (42,9 %) und der HES-Gruppe mit 402 Patienten (42,6 %). Es zeigte sich keine Signifikanz (p= 0,5485) (Abbildung 7).

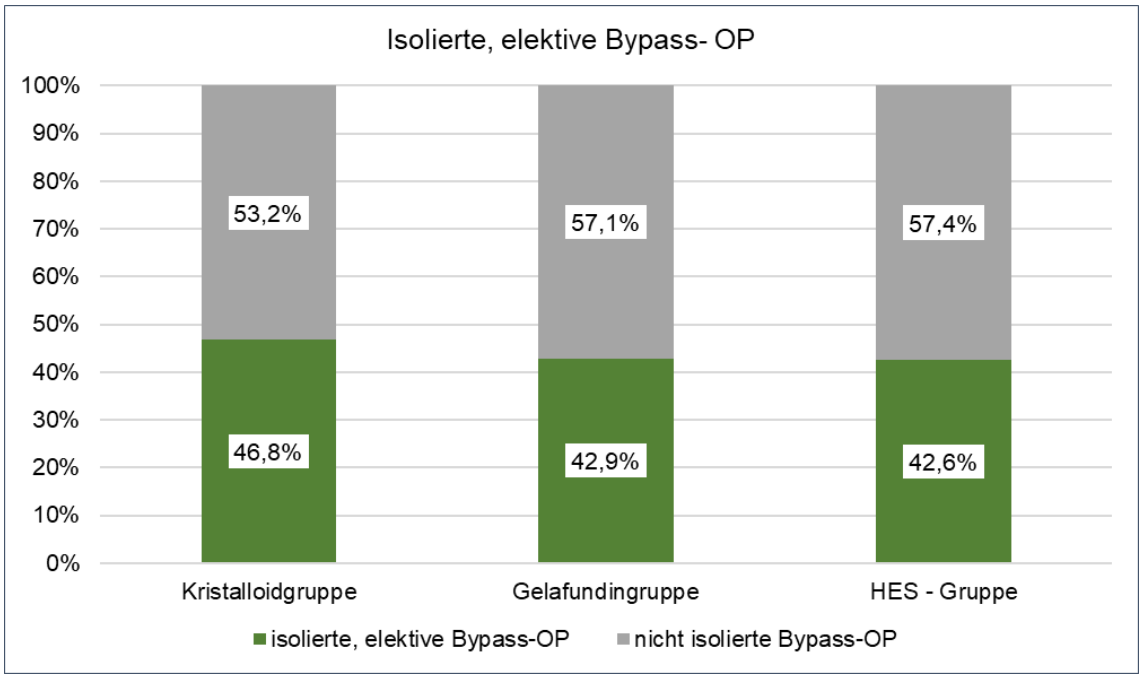



Abbildung 7: Anteil in Prozent der Patienten der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe, die sich zwischen dem 01.01.2012 und 31.12.2014 einer isolierten, elektiven Bypass-Operation an der Universitätsklinik Ulm unterzogen. HES= Hydroxyethylstärke

In der Kristalloidgruppe lag der Median des Alters bei 68 Jahren (60 bis 75), in der HES-Gruppe bei 70 Jahren (62 bis 75) und in der Gelafundingruppe bei 70 Jahren (62 bis 74). Der Anteil der männlichen Patienten war in allen drei Gruppen höher als der Anteil der weiblichen Patienten. In der Kristalloidgruppe waren vier Patienten bereits präoperativ dialysepflichtig (4,2 %), in der HES-Gruppe zwei Patienten (1,2 %) und in der Gelafundingruppe ein Patient (1,24 %). Die präoperativen Kreatininwerte im Serum waren zwischen den Gruppen ohne signifikanten Unterschied (p= 0,19). Auch die präoperative GFR war ohne Signifikanz (p= 0,67) (Tabelle 10).

Tabelle 10: Demographische Daten, angegeben als absolute Zahl, in Prozent der jeweiligen Gruppe (Kristalloid-, Gelafundin-, oder HES-Gruppe) oder als Median (1. Quartil bis 3. Quartil). Eingeschlossene Daten von Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die sich von 01.01.2012 bis 31.12.2014 einer isolierten, elektiven Bypass-Operation unterzogen haben. HES= Hydroxyethylstärke, BMI= Body Mass Index, EURO-Score-II = „European System for cardiac operative risk evaluation“ [78], SAPSII- Score= „Simplified acute physiology score“ [70], NYHA= New York Heart association, EF= Ejektionsfraktion, GFR= Glomeruläre Filtrationsrate

| | | Kristalloide n= 96 | Gelafundin® n= 169 | HES n= 402 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | |
| Geschlecht | männlich | 77 (80,2 %) | 141 (83,4 %) | 333 (82,5 %) | 0,79 |
| | weiblich | 19 (19,8 %) | 28 (16,6 %) | 69 (17,2 %) | |
| 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/m²) | | 27,9 (25,1 bis 31,4) | 27,9 (25,4 bis 30,0) | 27,6 (25 bis 30,5) | 0,56 |
| EURO-Score-II | | 1,14 (0,8 bis 1,77) | 1,25 (0,82 bis 1,81) | 1,19 (0,86 bis 1,92) | 0,72 |
| SAPSII-Score | | 27 (23 bis 30) | 27 (23 bis 30) | 27 (23 bis 30) | 0,91 |
| NYHA | I | 11 (12 %) | 15 (8,9 %) | 24 (6 %) | 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 |
| | 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 | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 7 (1,7 %) | |
| Diabetes mellitus | | 33 (34 %) | 63 (37 %) | 121 (30 %) | 0,23 |
| Arterielle Hypertonie | | 95 (99,0 %) | 161 (95,3 %) | 377 (93,8 %) | 0,11 |
| Dialysepflichtigkeit präoperativ | | 4 (4,2 %) | 2 (1,2 %) | 5 (1,24 %) | 0,11 |
| Kreatinin (µmol/l) | | 86 (74,8 bis 100,3) | 85 (75 bis 99) | 83 (74 bis 96) | 0,19 |
| Harnstoff (mmol/l) | | 5,5 (4,6 bis 6,6) | 5,8 (4,5 bis 7) | 5,6 (4,6 bis 7) | 0,87 |
| GFR (ml/min/ 1,73m²) | | 50 (35 bis 63,8) | 52,5 (44,3 bis 56,8) | 53 (46,8 bis 58) | 0,67 |

### 3.2.5.1 Flüssigkeitstherapie

In der HES-Gruppe war die insgesamt verabreichte Flüssigkeitsmenge signifikant am höchsten (p< 0,0001). Die HES-Gruppe erhielt insgesamt 12.105 ml Flüssigkeit, die Gelafundingruppe 10.555 ml und die Kristalloidgruppe mit 9017 ml am wenigsten Volumen. Die größte Kristalloidmenge erhielt die HES-Gruppe, jedoch war dieser Unterschied ohne Signifikanz (p= 0,07). In der Gelafundingruppe wurden 1000 ml kolloidale Flüssigkeit verabreicht, in der HES-Gruppe 2000 ml. Der Unterschied war hoch signifikant (p< 0,0001) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Infundierte Menge an kristalloiden und kolloidalen Flüssigkeiten in den unterschiedlichen Gruppen (Kristalloidgruppe, Gelafundingruppe, HES-Gruppe) von Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die sich vom 01.01.2012 bis 31.12.2014 isolierten, elektiven Bypass-Operation unterzogen haben. HES= Hydroxyethylstärke

| | Kristalloide n= 96 | Gelafundin® n= 169 | HES n= 402 | p |
|---|---|---|---|---|
| Volumen gesamt (ml) | 9017 (6625 bis 10.864) | 10.555 (7709 bis 13.137) | 12.105 (9724 bis 15.267) | < 0,0001 |
| Volumen Kristalloid (ml) | 9017 (6625 bis 10.864) | 9530 (6625 bis 12.387) | 9651 (7626 bis 12.357) | 0,07 |
| Volumen Kolloid (ml) | - | 1000 (500 bis 1500) | 2000 (1500 bis 3000) | < 0,0001 |

### 3.2.5.2 Nierenfunktion

Zur Analyse der Nierenfunktion wurden die Parameter Kreatinin, GFR und Diurese untersucht.

Präoperativ konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Kreatininwerten der drei Gruppen festgestellt werden (p= 0,19). Direkt nach der Operation konnte in allen Gruppen ein Anstieg des Kreatinins beobachtet werden. Bereits sechs Stunden postoperativ waren die Kreatininwerte in allen drei Gruppen wieder sinkend. An Pod2 und Pod3 war in jeder Gruppe ein erneuter Anstieg des Kreatinins zu dokumentieren. Die Kreatininverläufe waren zu jedem Zeitpunkt ohne Signifikanz (p= 0,38 bis 0,99) (Abbildung 8).

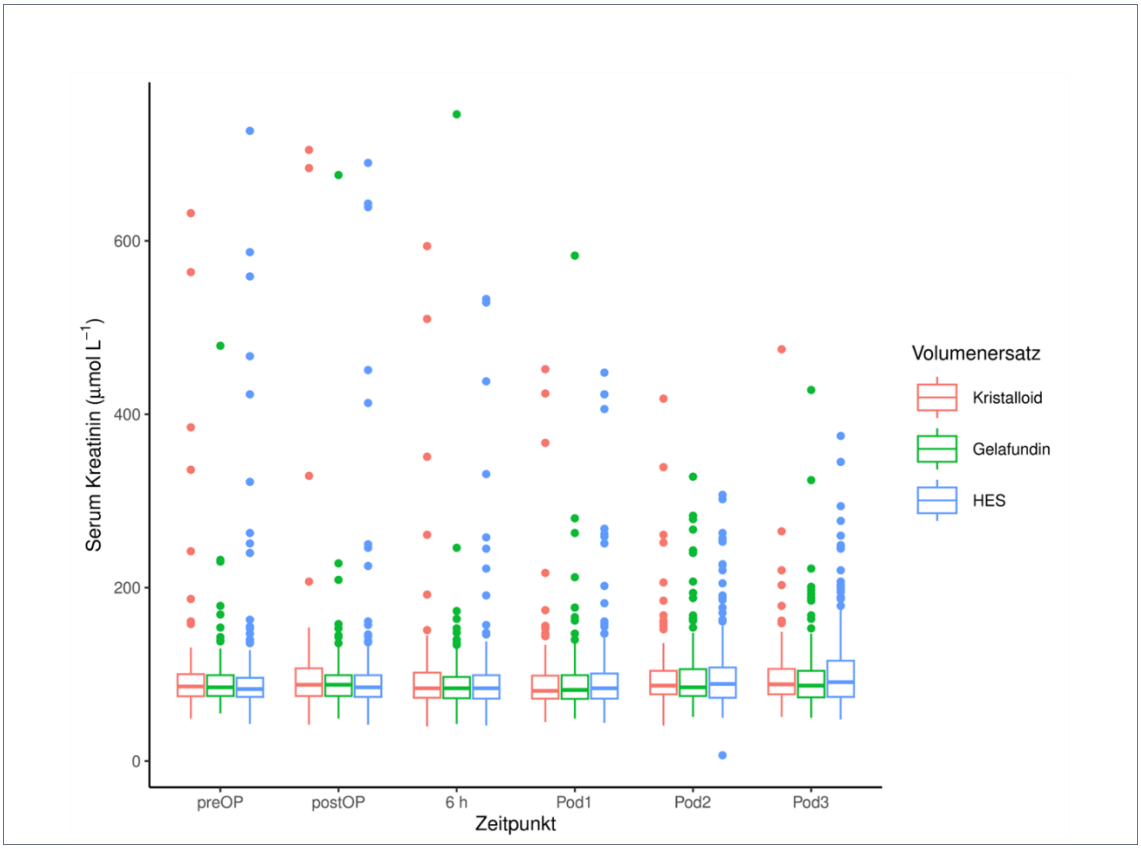



Abbildung 8: Kreatininwerte der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe innerhalb der angegebenen Zeiträume von Patienten, die sich zwischen dem 01.01.2012 und 31.12.2014 einer isolierten, elektiven Bypass-Operation an der Universitätsklinik Ulm unterzogen. Daten dargestellt als Boxplot (Median, Reichweite der Werte, Ausreißer dargestellt als Punkte), HES = Hydroxyethylstärke, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag

Die präoperative GFR war in den drei Gruppen ohne Signifikanz (p= 0,67). Direkt nach der Operation war die GFR in der Gelafundingruppe nicht signifikant am niedrigsten (p= 0,09). An Pod1 war die GFR in der Gelafundingruppe signifikant niedriger als in der HES-Gruppe (p= 0,01). An Pod2 war die GFR in der Kristalloidgruppe ohne Signifikanz am geringsten (p=0,12), an Pod3 erneut in der Gelafundingruppe ohne Signifikanz (p=0,92). In der HES-Gruppe war die GFR ab dem Zeitpunkt nach der Operation sinkend. (Abbildung 9).

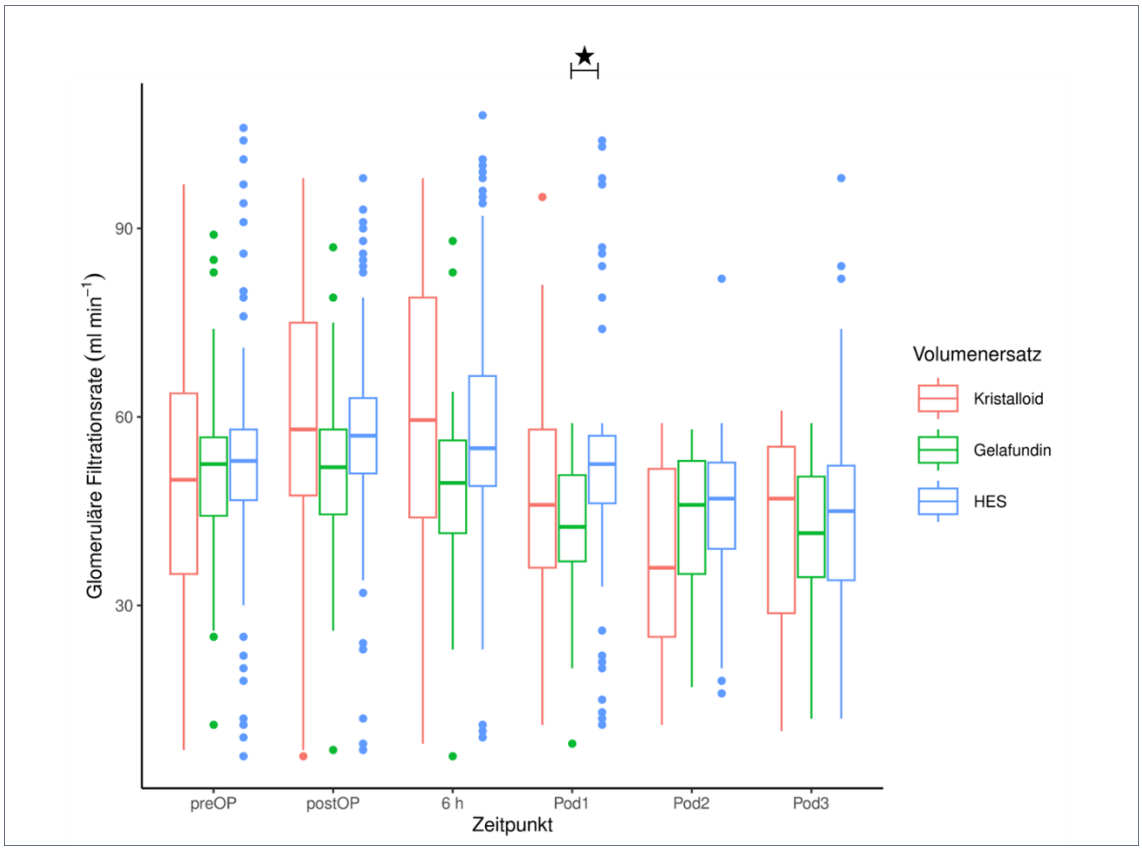



Abbildung 9: GFR der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe innerhalb der angegebenen Zeiträume von Patienten, die sich zwischen dem 01.01.2012 und 31.12.2014 einer isolierten, elektiven Bypass-Operation an der Universitätsklinik Ulm unterzogen. Daten dargestellt als Boxplot (Median, Reichweite der Werte, Ausreißer dargestellt als Punkte), *= signifikanter Unterschied. GFR= Glomeruläre Filtrationsrate, HES= Hydroxyethylstärke, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag

Die Diurese während der Operation unterschied sich zwischen den Gruppen signifikant, da in der Gelafundin- und HES-Gruppe die Diurese höher war als in der Kristalloidgruppe. Der Unterscheid zwischen der Kristalloid- und HES-Gruppe war signifikant (p= 0,01). Am Operationstag war die Diurese in der HES-Gruppe signifikant höher (p< 0,0001). An Pod1, Pod2 und Pod3 war ebenfalls die Urinmenge der HES-Gruppe höher als in den anderen Gruppen, jedoch ergab sich hier keine Signifikanz (p=0,2 bis 0,91). Die Analyse der Diurese über den gesamten Beobachtungszeitraum ergab eine hohe Signifikanz mit einer deutlich höheren Urinmenge in der HES-Gruppe (p< 0,0001). (Abbildung 10).

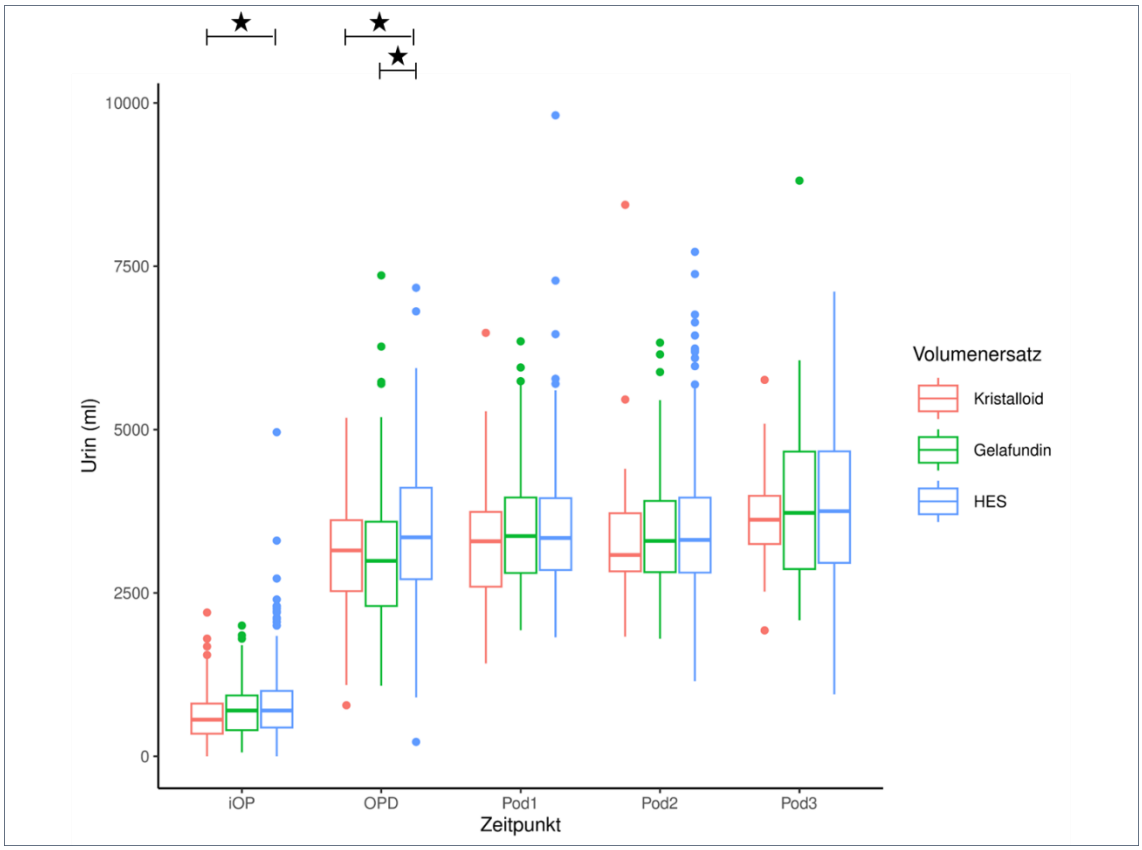



Abbildung 10: Diurese der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe innerhalb der angegebenen Zeiträume von Patienten, die sich zwischen dem 01.01.2012 und 31.12.2014 einer isolierten, elektiven Bypass-Operation an der Universitätsklinik Ulm unterzogen. Daten dargestellt als Boxplot (Median, Reichweite der Werte, Ausreißer dargestellt als Punkte), *= signifikanter Unterschied. HES= Hydroxyethylstärke, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag

### 3.2.5.3 Akute Nierenschädigung

Die akute Nierenschädigung wurde anhand der AKIN-Klassifikation eingeteilt. Im AKIN-Stadium 1 (78 Patienten, 19,4 %) und 2 (11 Patienten, 2,7 %) befanden sich mehr Patienten der HES-Gruppe, gefolgt von der Gelafundingruppe. Im AKIN-Stadium 3 war der Anteil der Patienten aus der HES-Gruppe leicht höher mit 13 Patienten und 3,2 %. Die meisten Patienten (79 Patienten, 82,3 %) ohne akute Nierenschädigung kamen aus der Kristalloidgruppe. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer akuten Nierenschädigung (p= 0,34) (Tabelle 12).

Tabelle 12: Einteilung der Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die sich von 01.01.2012 bis 31.12.2014 einer isolierten, elektiven Bypass-Operation unterzogen haben als absolute Zahl und in Prozent in Stadien der akuten Nierenschädigung anhand der AKIN-Stadien [6]. HES= Hydroxyethylstärke, AKI= acute kidney injury

| | Kristalloide n= 96 | Gelafundin® n= 169 | HES n= 402 | p |
|---|---|---|---|---|
| AKI | | | | 0,34 |
| kein AKI | 79 (82,3 %) | 133 (78,7 %) | 300 (74,6 %) | |
| AKIN-Stadium 1 | 14 (14,6 %) | 30 (17,8 %) | 78 (19,4 %) | |
| AKIN-Stadium 2 | 0 (0 %) | 1 (0,6 %) | 11 (2,7 %) | |
| AKIN-Stadium 3 | 3 (3,1 %) | 5 (3 %) | 13 (3,2 %) | |

### 3.2.5.4 Nierenersatzverfahren

Der Anteil an Nierenersatzverfahren war in der HES-Gruppe mit 11 Patienten und 2,7 % anteilig am höchsten und in der Kristalloidgruppe mit 2 Patienten und 2,1 % am niedrigsten. In der Analyse, ob es in den drei Gruppen zu einer unterschiedlichen Anzahl von Nierenersatzverfahren kam, konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p= 0,92) (Tabelle 13).

Tabelle 13: Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die sich zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 einer isolierten, elektiven Bypass-Operation unterzogen haben als absolute Zahl und in Prozent. HES= Hydroxyethylstärke, RRT= renal replacement therapy

| | Kristalloide n= 96 | Gelafundin® n= 169 | HES n= 402 | p |
|---|---|---|---|---|
| RRT | 2 (2,1 %) | 4 (2,4 %) | 11 (2,7 %) | 0,92 |

# 4 Diskussion

## 4.1 Allgemein

Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es, die Effekte verschiedener Arten der Flüssigkeitssubstitution bezüglich des Auftretens einer akuten Nierenschädigung bzw. der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens zu untersuchen, da bisher wenige Daten über Flüssigkeitsregime in der Herzchirurgie vorliegen. In der vorliegenden Arbeit wurden kardiochirurgische Patienten, die sich einer einfachen isolierten oder kombinierten Bypass-Operation unterzogen, eingeschlossen. Erfasst wurde der Zeitraum vom 01.01.2012 bis zum 31.12.2014, welcher somit kurz vor den Verwendungseinschränkungen von HES im Oktober 2013 [24] beginnt und endet. Zur Flüssigkeitssubstitution erhielten die Patienten entweder nur Kristalloide (Jonosteril 1/1®) oder eine Therapie mit Kristalloiden und Kolloiden. Bei den Kolloiden wurde entweder eine Volumensubstitution mit Gelafundin (B. Braun, Gelafundin® 4 %, Melsungen, Deutschland) oder mit 6 %-HES (Tetraspan 6 % 130/0,42 (B. Braun, Tetraspan® 6% Infusionslösung, Melsungen, Deutschland)) durchgeführt.

Hinsichtlich des Auftretens einer akuten Nierenschädigung sowie der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens ergaben sich in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Arten der Flüssigkeitssubstitution.

## 4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zwischen den analysierten Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Verteilung des SAPSII-Scores und des EURO-Score-II. In der Kristalloidgruppe befanden sich mit 2,9 % die meisten Patienten mit einer vorbestehenden Dialysepflichtigkeit, gefolgt von der HES-Gruppe, während die Gelafundingruppe die wenigsten Patienten mit einer schon bestehenden

Dialysepflichtigkeit beinhaltete. Die präoperativen Kreatininwerte unterschieden sich in den drei Gruppen ebenso wenig signifikant wie die GFR.

In der HES-Gruppe waren die totale Infusionsmenge sowie die Menge des verabreichten Kristalloidvolumens mit hoher Signifikanz am größten, während die Patienten der Kristalloidgruppe insgesamt am wenigsten kristalloide Lösungen erhielten. Die Auswertung der Kreatininwerte ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Bezüglich der GFR über den gesamten Zeitraum konnte keine Signifikanz festgestellt werden. Bezüglich der Gesamtdiurese konnte ein hoch signifikanter Unterschied festgestellt werden, da diese in der HES-Gruppe deutlich höher als in der Kristalloid- und Gelafundingruppe lag. Die Analyse des Auftretens einer akuten Nierenschädigung ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Auch die Auswertung, ob ein Nierenersatzverfahren notwendig war, ergab keine Signifikanz.

In der Subgruppenanalyse konnten keine negativen Auswirkungen auf die Nierenfunktion oder auf die Notwendigkeit von Nierenersatzverfahren nach Verabreichung von HES festgestellt werden. Bezüglich der Kreatininwerte und der GFR konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen dokumentiert werden. Die Diurese über den gesamten Beobachtungszeitraum war in der HES-Gruppe signifikant höher.

### 4.2.1 Flüssigkeitstherapie

Es wurde ein höherer Bedarf sowie eine längere Dauer an Volumensubstitution nach einer Infusionstherapie mit HES beobachtet, wobei hierbei sowohl der Bedarf an kristalloiden als auch an kolloidalen Lösungen größer war. Durch die Einteilung in die verschiedenen Gruppen anhand des Volumenregimes ist die verabreichte Kristalloid-Menge nur bedingt vergleichbar, da das Patientenkollektiv der HES- und der Gelafundingruppe zusätzlich zu den kristalloiden Lösungen auch kolloidale Lösungen erhielt und hierdurch Kristalloidlösung eingespart werden konnte. Auch bei der Auswertung der gesamten kristalloiden und kolloidalen

Flüssigkeitssubstitution ergab sich ein höherer Bedarf an Volumen in der HES-Gruppe.

Gegensätzlich hierzu kamen Alavi et al. in einer prospektiven, randomisierten, klinischen Studie mit 92 Patienten, die sich einer kardiopulmonalen Bypass-Operation unterzogen, zu dem Ergebnis, dass das für die Aufrechterhaltung eines normalen Blutdrucks benötigte Volumen in der HES-Gruppe geringer als in den anderen Gruppen war. Innerhalb von 24 Stunden nach der Operation waren die benötigten Flüssigkeitsvolumina in der Gelatine- und Ringergruppe jedoch ähnlich. Hinsichtlich der Studie von Alavi et al. ist zu beachten, dass nur ein sehr kurzer Beobachtungszeitraum analysiert wurde und zudem das Patientenkollektiv mit 92 Patienten recht klein war [1].

Anhand der in der Arbeit analysierten Daten ist nach Verabreichung von HES ein erhöhter Bedarf an Volumensubstitution im Vergleich zur Kristalloid- und Gelafundingruppe zu erwarten.

### 4.2.2 Nierenfunktion

Die Auswertungen ergaben, dass in allen drei Gruppen das Serumkreatinin direkt postoperativ leicht anstieg und in allen Gruppen sechs Stunden postoperativ wieder leicht rückläufig war. Während das Kreatinin in der Kristalloidgruppe an Pod1 weiterhin noch leicht sinkend war, zeigte sich zu diesem Zeitpunkt bereits wieder ein leichter Anstieg des Kreatinins in der HES- und Gelafundingruppe. Ab Pod2 war das Kreatinin in allen Gruppen leicht steigend. Eine Signifikanz zwischen den Kreatininverläufen der drei Gruppen zeigte sich zu keinem Zeitpunkt. Die GFR war sechs Stunden postoperativ sowie an Pod1 in der Gelafundingruppe signifikant niedriger als in den anderen Gruppen. An Pod2 war die GFR in der Kristalloidgruppe nicht signifikant am niedrigsten, an Pod3 in der Gelafundingruppe ohne Signifikanz am niedrigsten. In der Analyse des gesamten Zeitraumes ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen. Bezüglich der Diurese wurde eine hohe Signifikanz festgestellt, da in der HES-Gruppe eine insgesamt gesteigerte Diurese beobachtet werden konnte.

Alavi et. al. untersuchten auch die Auswirkungen von 6 % HES (130/0,4) auf die Nierenfunktion. Unabhängige Variablen waren unter anderem die Urinausscheidung, die Serumelektrolyte sowie die Kreatininwerte im Serum. Diese wurden innerhalb eines Zeitraumes von 24 Stunden mehrfach dokumentiert, wobei die Patienten erst nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses in drei Gruppen aufgeteilt wurden. Die erste Gruppe erhielt Ringerlösung, die zweite Gruppe 4 %-Gelatine und die dritte Gruppe 6 % HES zur Aufrechterhaltung des Blutdruckes. Alavi et al. kamen zu dem Ergebnis, dass sich die Nierenfunktion nach Verabreichung von HES nicht relevant verändert. Die Urinausscheidung war in den ersten vier und 24 Stunden nach der Operation in der HES-Gruppe signifikant höher, was mit den beobachteten Ergebnissen der vorliegenden Arbeit übereinstimmt. Die mittleren Kreatininwerte waren in der Studie von Alavi et al. in der HES-Gruppe niedriger als in den anderen Gruppen, dies wurde in der hier vorliegenden Arbeit nicht beobachtet. Wie bereits zuvor beschrieben, ist zu beachten, dass lediglich ein Zeitraum von 24 Stunden analysiert wurde und das Patientenkollektiv mit 92 Patienten recht klein ist [1].

Zusammenfassend kann anhand der Ergebnisse eine gesteigerte Diurese nach Verabreichung von HES angenommen werden.

### 4.2.3 Akute Nierenschädigung

Die Analyse der erhobenen Daten ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Auftretens einer akuten Nierenschädigung zwischen den drei Gruppen. Hinsichtlich der unterschiedlichen Stadien konnte in den AKIN-Stadien 1 und 2 ein etwas höherer Anteil an Patienten der HES-Gruppe dokumentiert werden, im AKIN- Stadium 3 war der Anteil von Patienten der HES- und Gelafundingruppe leicht erhöht. Die meisten Patienten ohne akute Nierenschädigung kamen aus der Kristalloidgruppe.

Gurbuz et al. untersuchten in ihrer prospektiven und randomisierten Studie die postoperativen Auswirkungen von 6 %-iger Hydroxyethylstärke 130/0,4 im Vergleich zu einer balancierten Kristalloidlösung nach koronarer Bypass-Operation. 200 Patienten, die sich einer elektiven koronaren Bypass-Operation unterzogen, enthielten als Priming-Lösung im OP eine 6 %-ige HES-Lösung (130/0,4) in 0,9 %-igen NaCl. Einziges Einschlusskriterium für Patienten war ein isoliertes CABG-Verfahren mit einer Pumpe, Ausschlusskriterien waren unter anderem wiederholte Herzoperationen, Notfall-Operationen, präoperative Nierenfunktionsstörungen (Serumkreatinin > 1,3 mg/dl), präoperative Gerinnungsstörungen und eine präoperative Herzinsuffizienz. Zu den primären Endpunkten gehörten die Mortalität in der Klinik, die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation und auf die Normalstation, die Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen (basierend auf der Feststellung, dass der Kreatininwert das 1,5-fache oder mehr des präoperativen Wertes betrug) sowie der postoperative Blutverlust über den gesamten Zeitraum. 6 % Hydroxyethylstärke (130/0,4) hatte keine negativen Auswirkungen auf die Nieren- und Lungenfunktion. Der Aufenthalt auf der Intensivstation und der gesamte Klinikaufenthalt waren in der Hydroxyethylstärke-Gruppe kürzer. Zu beachten ist, dass in der Studie von Gurbuz et al. als Trägerlösung eine unbalancierte Kochsalzlösung verwendet wurde, welche für mögliche unerwünschte Nebenwirkungen verantwortlich sein könnte. Im Vergleich zu der hier vorliegenden Arbeit erfolgte in der Studie von Gurbuz et al. ein Ausschluss von vielen Patienten, während in der vorliegenden Studie ein größeres Patientenkollektiv analysiert wurde. Zudem erfolgte in der hier vorliegenden Studie die Verabreichung von Kristalloiden bzw. Kolloiden nicht nur als Priminglösung sondern über einen längeren, intra- bzw. postoperativen Zeitraum [36].

Jacob et al. analysierten mögliche negative Auswirkungen der verschiedenen HES-Generationen, indem sie verschiedene randomisierte, kontrollierte klinische Studien in deutscher oder englischer Sprache in einer Übersichtsarbeit heranzogen, in welchen HES mit einer anderen Flüssigkeitstherapie während bzw. nach einer Operation am offenen Herzen verglichen wurde. Insgesamt wurden 49 Studien mit 3439 Patienten einbezogen. Die verwendete Hydroxyethylstärke

wurde nach ihrem molaren Substitutionsgrad klassifiziert: Tetrastärke 0,4 (MW 130 kDa), Pentastärke 0,45 (MW 264 kDa), Pentastärke 0,5 (MW 120 kDa, 200 kDa oder 250 kDa) und Hetastärke 0,7 (MW 400 kDa oder 450 kDa). Jede der HES-Gruppen wurde mit Kristalloiden, Gelatine oder Albumin verglichen. Analysiert wurden die innerklinische Mortalität, die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation bzw. die Dauer des gesamten Aufenthaltes in der Klinik, die Häufigkeit des Auftretens einer akuten Nierenschädigung während des Krankenhausaufenthaltes, sowie der gesamte Blutverlust innerhalb von 24 Stunden nach der Operation. Bezüglich des Auftretens einer akuten Nierenschädigung und der Mortalität konnten keine eindeutigen Schlussfolgerungen gezogen werden, da nur eine sehr geringe Anzahl von Ereignissen in den Studien erfasst wurden. Es gilt zu beachten, dass sich die Analyse der erhobenen Daten im Vergleich zu der hier vorliegenden Studie nur über einen Zeitraum von 24 Stunden und nicht auf 72 Stunden beläuft. Außerdem war die Dosierung der kolloidalen Lösungen in den weltweit durchgeführten Studien sehr unterschiedlich, sodass es hierdurch zu einer relevanten Heterogenität kommen könnte. Im Vergleich mit der hier vorliegenden Studie sind auch die teilweise sehr geringen Fallzahlen bezüglich einer akuten Nierenschädigung in der Studie von Jacob et al. zu erwähnen [44].

Ziel der Meta-Analyse von Martin et al. war es, die Auswirkungen von Hydroxyethylstärke der neuesten Generation (6 % HES 130/0,4) auf die Nierenfunktion bei chirurgischen Patienten zu überprüfen. Martin et al. zogen hierfür 17 prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien mit 1230 Patienten heran, die sich verschiedenen elektiven chirurgischen Verfahren, wie kardiopulmonalen Bypässen, anderen Herzoperationen oder Leber-transplantationen unterzogen. Studien, die ausschließlich an septischen oder kritisch kranken Patienten durchgeführt wurden, wurden ausgeschlossen. Analysiert wurden die Serumkreatininwerte, die berechnete Kreatinin-Clearance, die Inzidenz der Nierenersatztherapie und das Auftreten einer akuten Nierenschädigung. Eine akute Nierenschädigung wurde nach den Kriterien Risiko, Verletzung, Versagen, Verlust, und Nierenerkrankung im Endstadium definiert, sofern verfügbar. Falls diese Klassifizierung nicht angegeben war, wurde die

Definition der akuten Nierenschädigung gemäß der im Originalartikel genannten Definition übernommen. Diese Definition variierte zwischen den Veröffentlichungen. Es ergab sich kein Hinweis auf eine Nierenschädigung durch Hydroxyethylstärke 130/0,40 der dritten Generation bei chirurgischen Patienten, was mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit übereinstimmt. Eine Schwäche der Arbeit von Martin et al. besteht jedoch darin, dass vor allem die Daten in Bezug auf eine akute Nierenschädigung begrenzt waren, da die Zahl der Patienten mit akuter Nierenschädigung insgesamt gering war und die herangezogenen Studien zudem unterschiedliche Definitionen diesbezüglich verwendeten [55].

In der Studie von Ertmer et al. wurden 4545 Patienten von 65 Intensivstationen in Deutschland eingeschlossen, die sich einer intravenösen Flüssigkeitstherapie unterzogen. Die wichtigsten Ergebnisse waren die 90-Tage-Motalität, die Mortalität auf der Intensivstation sowie das Auftreten einer akuten Nierenschädigung. Die Patienten wurden anhand der infundierten Flüssigkeiten in Gruppen unterteilt. Eine Gruppe erhielt ausschließlich Kristalloide, während die andere Gruppe Kristalloide und Kolloide erhielt. Die Patienten der Kolloidgruppe wurden weiter unterteilt in die HES 130/0,4-, die HES 200/0,5-, die Gelafundin-, sowie die Albumingruppe. Die Ergebnisse von Ertmer et al. deuten darauf hin, dass Kolloide und insbesondere HES 130/0,4 in niedrigen Dosen in Bezug auf die 90-Tage-Sterblichkeit neutral sind und bei kritisch kranken Patienten ohne schwere Sepsis sogar mit einem geringeren Risiko für AKI und Sterblichkeit auf der Intensivstation verbunden sein könnten. Auch die Wahrscheinlichkeit für eine Nierenersatztherapie war bei Kolloiden und 6 % HES 130/0,4 geringer. Die Ergebnisse korrelieren somit mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit. Zu beachten ist jedoch, dass die Inzidenz bezüglich der Nierenersatzverfahren möglicherweise unzuverlässig ist, da die meisten Zentren kein klares Protokoll für die RRT hatten. Zudem handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie mit heterogenen Kohorten mit erheblichen Ungleichgewichten bei Studienbeginn. Es wurden zwar Anpassungen vorgenommen, jedoch erscheint es sehr schwierig den unterschiedlichen Schweregrad der Erkrankung in der kolloidalen Kohorte gegenüber der kristalloiden Kohorte zu berücksichtigen [21].

Hartog et al. untersuchten 45 randomisierte, kontrollierte Studien, in welchen HES 130/0,4 zur Therapie oder Prophylaxe einer Hypovolämie in der Chirurgie verabreicht wurde. Alle anderen kolloidalen Lösungen sowie Kristalloide galten als Kontrollflüssigkeiten. Es ergab sich kein Hinweis für eine akute Nierenschädigung nach Verabreichung von 6 % HES, was mit der vorgelegten Analyse übereinstimmt. Zu beachten ist jedoch, dass nur eine geringe Anzahl an Patienten überhaupt HES erhielten, zudem war der Beobachtungszeitraum lediglich 12 Stunden. Ein weiterer Kritikpunkt besteht in der uneinheitlichen Definition der akuten Nierenschädigung [40].

Durch Zarychanski et al. erfolgte die Analyse von randomisierten, kontrollierten Studien, in denen HES oder eine andere Flüssigkeit zur Volumentherapie bei kritisch kranken Patienten verwendet wurde. Die primären Zielgrößen waren hierbei die Mortalität sowie die Häufigkeit des Auftretens einer akuten Nierenschädigung. Zarychanski et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die Verabreichung von HES zu einer erhöhten Mortalität sowie zu schweren Nierenschädigungen führt. Auch waren in der HES-Gruppe häufiger Nierenersatzverfahren notwendig. Die Ergebnisse von Zarychanski et al. korrelieren nicht mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit, sind jedoch auch nicht direkt vergleichbar, da zum einen kritisch kranke Patienten untersucht wurden und zum anderen auch Patienten, welche HES 200/0,6 erhielten, in die Studie eingeschlossen wurden [103].

Abschließend lässt sich anhand der Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit sowie der anderen Studien schließen, dass HES-Lösungen 6 % HES (130/0,4) bei nicht kritisch kranken, herzchirurgischen Patienten nicht zu einer Zunahme der akuten Nierenschädigungen nach Volumentherapie führen.

### 4.2.4 Nierenersatztherapie

Bezüglich der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen. In der HES-Gruppe war der

Anteil der Patienten, die ein Nierenersatzverfahren erhielten, am größten, in der Kristalloidgruppe am kleinsten.

Perner et a. kamen in einer randomisierten, verblindeten, internationalen Studie zu dem Ergebnis, dass Patienten mit schwerer Sepsis, welche eine Volumentherapie mit HES 130/0,42 erhielten, im Vergleich zu Patienten, welchen Ringeracetat-Lösung verabreicht wurde, nach 90 Tagen nicht nur eine höhere Mortalität, sondern auch eine höhere Rate an Nierenersatztherapien aufwiesen. Zudem war der dialysefreie Zeitraum bei Patienten der HES-Gruppe kürzer und sie überlebten weniger Tage nach Entlassung aus der Klinik als die Patienten der Ringeracetat-Gruppe. Die Ergebnisse von Perner et al. trugen entscheidend dazu bei, dass es 2013 zu einer Verwendungseinschränkung von HES kam. In der Studie wurden 798 Patienten von Intensivstationen mit schwerer Sepsis eingeschlossen. Die Patienten erhielten zur Flüssigkeitssubstitution entweder 6 % HES (130/0,42) oder Ringeracetat-Lösung. Als primäre Endpunkte der Studie galten entweder der Tod eines Patienten oder eine Nierenschädigung im Endstadium mit Dialysepflichtigkeit. Der Beobachtungszeitraum lag bei 90 Tagen, worin eine Stärke der Studie liegt. Da Perner et al. nur Daten von Patienten mit Sepsis analysierten, sind diese aufgrund der unterschiedlichen Patientenkollektive nicht mit den in der hier vorliegenden Arbeit erhobenen Daten zu vergleichen [72].

Auch Brunkhorst et al. dokumentierten in ihrer Studie eine höhere Rate an akuten Nierenschädigungen und Nierenersatztherapien nach einer HES-Therapie im Vergleich zu einer Therapie mit Ringerlaktat-Lösung. In der multizentrischen Studie wurden 537 Patienten von deutschen Intensivstationen mit schwerer Sepsis oder septischem Schock erfasst. Die Patienten erhielten entweder 10 % HES (200/0,5) oder Ringerlaktat-Lösung zur Flüssigkeitstherapie. Endpunkte waren unter anderem die Mortalität nach 28 Tagen und die Entwicklung eines Organversagens. Da eine vorab geplante Zwischenanalyse nach Aufnahme von 600 Patienten eine signifikant höhere Inzidenz von Nierenschäden und eine tendentiell höhere 90-Tage-Mortalität bei den Patienten der HES-Gruppe im Vergleich zur Ringerlaktat-Gruppe ergab, wurde die Studie beendet. Eine Schwachstelle der Studie ist, dass Patienten in der Ringerlaktat-Gruppe teilweise ebenfalls Kolloide (HES, Gelafundin, Dextrane, Albumin) erhielten und somit keine

eindeutige Schlussfolgerung zu den einzelnen Kolloiden getroffen werden kann. Zudem wurde den Patienten der Studie 10 % HES (200/0,5) verabreicht, obwohl dieses zum Zeitpunkt der Studie bereits größtenteils durch 6 % HES (130/0,4) abgelöst wurde. Die Auswirkungen auf die Nierenfunktion sowie die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens lassen sich somit nicht adäquat mit den Ergebnissen der vorgestellten Arbeit vergleichen. Zudem wurden auch von Brunkhorst et al. nur Patienten mit schwerer Sepsis bzw. mit septischem Schock als Patientenkollektiv gewählt, wodurch die Ergebnisse nur bedingt für Patienten der Herzchirurgie herangezogen werden können [14].

In einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie von Myburgh et al. wurden 7000 Patienten auf Intensivstationen in Australien und Neuseeland eingeschlossen, um die Sicherheit und Wirksamkeit von 6 % HES (130/0,4) im Vergleich zu 0,9 %-iger Kochsalzlösung bei einer heterogenen Gruppe erwachsener Patienten zu untersuchen. Der primäre Endpunkt war der Tod innerhalb von 90 Tagen, zu den sekundären Endpunkten gehörten unter anderem akute Nierenschädigungen bzw. -versagen sowie die Durchführung von Nierenersatzverfahren. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der 90-Tage-Mortalität zwischen der HES-Gruppe und der NaCl-Gruppe verzeichnet werden, jedoch wurden mehr Patienten, die HES erhalten hatten, mit einer Dialyse behandelt. Eine Stärke der Studie von Myburgh et al. ist das große Patientenkollektiv. Jedoch ist zu beachten, dass im Patientenkollektiv Patienten der Intensivstationen aller Fachrichtungen erfasst wurden und nicht nur Patienten der Kardiochirurgie. Zudem handelt es sich bei der kristalloiden Lösung 0,9 %-ige NaCl um eine unbalancierte Lösung, welche für mögliche beobachtete, negative Auswirkungen der Volumentherapie verantwortlich sein könnte [60].

Haase et al. analysierten mehrere Studien, welche prospektiv und randomisiert sein mussten, Patienten mit Sepsis einschlossen, eine Interventionsgruppe umfassten, die Hydroxyethylstärke 130 mit Substitutionsverhältnissen zwischen 0,38 und 0,45 erhielt und mindestens eine weitere Interventionsgruppe umfasste, der entweder ein Kristalloid oder Humanalbumin verabreicht wurde. Insgesamt wurden Daten von 3456 Patienten herangezogen. Die primären Ergebnisse waren die Gesamtmortalität und die Anzahl der Patienten, die nach der maximalen

Nachbeobachtungszeit noch eine Nierenersatztherapie erhielten. Es zeigte sich, dass Hydroxyethylstärke 130/0,38-0,45 im Vergleich zu kristalloiden Lösungen oder Albumin den Einsatz von Nierenersatztherapien und Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten erhöhte. Die Auswertungen von Haase et al. und die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit sind somit nicht vergleichbar. Durch die Analyse der vielen unterschiedlichen Studien ergibt sich ein sehr breites Patientenkollektiv mit unter anderem Patienten mit septischen Schock. Dieses lässt sich mit dem lediglich chirurgischen Patientenkollektiv der hier vorliegenden Arbeit nicht vergleichen [37].

Gillies et al. analysierten Studien, in denen insgesamt 1567 Patienten bei chirurgischen Eingriffen 6 %-ige HES-Lösungen oder alternative i.v.-Flüssigkeiten erhielten. Der primäre Endpunkt war die Krankenhaus-Mortalität, sekundäre Endpunkte waren die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie und die vom Autor definierte AKI. Vordefinierte Untergruppen waren Patienten mit kardiologischen und nicht kardiologischen Eingriffen. Das Hauptergebnis der Arbeit war, dass es keinen Unterschied in der Krankenhaussterblichkeit im Zusammenhang mit der Verwendung von 6 %-iger HES-Lösung bei der Behandlung von chirurgischen Patienten gab. Ebenso gab es keine Unterschiede bei den sekundären Endpunkten AKI und dem Einsatz von RRT. Diese Ergebnisse waren auch in Untergruppenanalysen von Patienten, die sich einer Herzoperation unterzogen, und von Patienten, die nur HES erhielten, nachweisbar. Als Schwäche der Studie ist zu erwähnen, dass Studien mit 6 %-igen HES-Lösungen mit beliebigem Substitutionsgrad und Molekulargewicht einbezogen wurden und sich nicht auf ein bestimmtes HES-Produkt beschränkt wurde. Dennoch stimmen die Ergebnisse von Gillies et al. mit den hier vorliegenden Auswertungen überein [34].

In der Meta-Analyse von Gallas et al. wurden 35 prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien mit insgesamt 10.391 Teilnehmern untersucht, um festzustellen, ob eine Flüssigkeitstherapie mit 6 %-iger HES-Lösung (130/0,4) im Vergleich zu anderen Infusionslösungen zu einem unterschiedlichen Risiko eines Versterbens oder der Behandlung mit einem Nierenersatzverfahren führt. Voraussetzung für den Einschluss in die Studien waren entweder eine akute Erkrankung des Patienten oder die Durchführung eines größeren chirurgischen

Eingriffes am Patienten. Gallas et al. kamen zu dem Ergebnis, dass eine Flüssigkeitssubstitution mit 6 % HES (130/0,4) im Vergleich zu anderen Flüssigkeiten mit einem erhöhten relativen Sterberisiko verbunden ist. Zudem war ein signifikanter Anstieg des relativen Risikos für eine Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens zu beobachten. Im Vergleich mit der vorliegenden Studie ist jedoch hervorzuheben, dass in den analysierten Studien von Gallas et al. auch akut erkrankte Patienten eingeschlossen wurden. Das Patientenkollektiv und die Ergebnisse sind somit nicht vollständig mit dem in der vorliegenden Arbeit analysierten Patientenkollektiv und den erhobenen Ergebnissen vergleichbar [32].

In der Studie von van der Linden et al. wurde ein Patientenkollektiv von insgesamt 4529 Patienten untersucht, welche sich einer Regionalanästhesie und/oder einer Vollnarkose für elektive oder notfallmäßige Operationen sowie für Verbrennungen und Traumata unterzogen. Ein Teil der Patienten erhielt eine Tetrastärke, anschließend erfolgte ein Vergleich mit Patienten, welche ein Kristalloid, ein anderes Kolloid oder ein Blutprodukt erhielten. Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurde unter anderem die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie ermittelt. Es ergab sich kein Hinweis auf negative Auswirkungen auf die Nierenfunktion nach Verabreichung von 6 % HES. Die Ergebnisse bezüglich der Auswirkungen auf die Nierenfunktion stimmen mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit überein, sind jedoch aufgrund des sehr breiten Patientenkollektivs in der Studie von van der Linden et al. nicht endgültig vergleichbar [96].

Mutter et al. analysierten in einem Cochrane Review insgesamt 42 Studien mit einem Patientenkollektiv von 11.399 Patienten, welche mit HES-Produkten behandelt wurden. Hierbei wurde nicht unterschieden welcher Generation das HES-Produkt angehörte. Insgesamt war bei den mit HES behandelten Patienten im Vergleich zu den mit anderen Flüssigkeitstherapien behandelten Patienten ein signifikanter Anstieg der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie festzustellen. Auch das Risiko für eine akute Nierenschädigung anhand der RIFLE-Kriterien war bei Patienten aus der HES-Gruppe erhöht. Die Ergebnisse von Mutter et al. widersprechen der Auswertung der hier vorliegenden Arbeit. Im Gegensatz zu der hier vorliegenden Arbeit unterschieden Mutter et al. jedoch auch nicht zwischen

den unterschiedlichen HES-Arten, insbesondere erfolgte keine Trennung zwischen der älteren und der neueren Generation von HES [59].

Aus den Ergebnissen der genannten Studien kann geschlossen werden, dass HES-Lösungen der älteren Generationen die Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens erhöhen. Bei kritisch kranken und/oder septischen Patienten ist anhand der oben genannten Studien jedoch auch bei HES der neuen Generation mit einem erhöhten Auftreten von Nierenersatztherapien zu rechnen. Für 6 % HES (130/0,4) scheint dies anhand der genannten Studien sowie der vorgestellten Arbeit bei nicht kritisch kranken Patienten oder Patienten mit schwerer Sepsis nicht zuzutreffen.

### 4.2.5 Subgruppenanalyse

Als Subgruppe wurde das Patientenkollektiv der Patienten untersucht, die sich einer isolierten, elektiven Bypass-Operation unterzogen.

Auch bei Patienten mit elektiver, einfacher Bypass-Operation kam es nach Verabreichung von HES nicht zu einem vermehrten Auftreten von akuten Nierenschädigungen. Zudem konnte nicht nachgewiesen werden, dass es zu mehr Nierenersatzverfahren nach Verabreichung von Kolloiden kam. Bezüglich der Kreatininverläufe der drei Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Ebenfalls konnte in der GFR insgesamt keine Signifikanz nachgewiesen werden, wobei die GFR in der Gelafundingruppe direkt postoperativ und an Pod1 signifikant niedriger war als in der Kristalloid- und HES-Gruppe. Die Diurese war in der HES-Gruppe zu jedem Zeitpunkt höher als in den anderen Gruppen. Am Operationstag war dieser Unterschied signifikant, an Pod1, Pod2 und Pod3 nicht. Die Analyse der Urinmenge über den gesamten Beobachtungszeitraum ergab eine deutlich höhere Diurese in der HES-Gruppe mit hoher Signifikanz. Zudem ergab sich eine hohe Signifikanz bezüglich der insgesamt infundierten Flüssigkeitsmenge, da diese in der HES-Gruppe deutlich höher war als in der Kristalloid- und Gelafundingruppe.

Durch die Subgruppenanalyse ist ein besserer Vergleich mit den Studien von Gurbuz et al., Gillies et al. und Alavi et al. möglich. Die Studien kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine Verabreichung von HES zu keiner Zunahme der akuten Nierenschädigungen oder zu einer Zunahme von Nierenersatztherapien führt. Auch die Auswertung der hier vorliegenden Arbeit, dass es in der HES-Gruppe zu einer höheren Diurese kommt, stimmt mit den Aussagen von Alavi et al. überein.

## 4.3 Limitationen und Schlussfolgerung

Die bedeutendste Limitierung der vorliegenden Arbeit stellt die retrospektive Analyse mit linearer Abfolge der Volumentherapien dar. Hierdurch sind Zeiteffekte möglich und die Anfälligkeit der Ergebnisse für measurement bias, selection bias und unbekannte Störfaktoren steigt. Zudem ist durch das retrospektive Studiendesign ein Einfluss weiterer Faktoren, die in der Studie nicht ausgewertet wurden, möglich. Hinzu kommt, dass die Verteilung der Patienten zwischen den Gruppen nicht gleichmäßig ist. Die HES-Gruppe ist am größten, gefolgt von der Gelafundingruppe. In der Kristalloidgruppe befinden sich die wenigsten Patienten. Um die Gruppen trotzdem hinreichend vergleichen zu können, erfolgte eine Analyse des EURO-Score-II sowie des SAPSII-Score. Eine weitere Schwäche der vorliegenden Arbeit besteht im recht kurzen Beobachtungszeitraum im Vergleich zu vielen anderen Studien. Es erfolgte lediglich eine Analyse über 72 Stunden postoperativ.

Die Stärke der hier vorgelegten Arbeit liegt in der Größe des Patientenkollektivs. Da alle Patienten in der gleichen Uniklinik behandelt wurden, ist die Entscheidung bezüglich des Flüssigkeitsregimes begrenzt, wodurch eine kleinere Variabilität entsteht.

Die Analyse der Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit ergab kein vermehrtes Auftreten einer akuten Nierenschädigung nach einer Therapie mit 6 % HES (130/0,4) oder nach Therapie mit Gelafundin®. Zudem konnte keine gesteigerte Rate an Nierenersatzverfahren nach Verabreichung eines Kolloids (6 % HES und

Gelafundin®) festgestellt werden. Gleichzeitig konnten aber auch keine Vorteile durch die Therapie mit kolloidalen Lösungen dokumentiert werden, insbesondere zeigte sich in der HES-Gruppe die größte infundierte Flüssigkeitsmenge, gefolgt von der Gelafundingruppe. Diese Beobachtung spricht gegen die bisherige Annahme, dass Kolloide durch ihren längeren Verbleib im Intravasalraum den Bedarf einer Volumensubstitution verringern.

Im Vergleich mit einigen diskutierten Studien ergaben sich bezüglich einer Therapie mit HES der neuen Generation und der Auswirkungen auf die Nierenfunktion und die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens korrelierende Ergebnisse [1, 36, 40, 55, 96]. Die Ergebnisse von Brunkhorst et al. und Myburgh et al., welche entscheidend zu der Verwendungseinschränkung von HES 2013 führten, konnten in der hier vorliegenden Arbeit mit nicht vergleichbarem Studiendesign nicht nachgewiesen werden.

Die hier vorliegende Arbeit kann als Ausgangspunkt für zukünftige, prospektive Studien zu den Auswirkungen nach Verabreichung von Gelafundin gesehen werden.

# 5 Zusammenfassung

Trotz der hohen Relevanz existieren nach wie vor wenige Daten zur Volumentherapie in der Herzchirurgie, obwohl die Entscheidung bezüglich des Volumenregimes insbesondere hinsichtlich der Auswirkungen auf die Nierenfunktion, das Auftreten einer akuten Nierenschädigung sowie der Häufigkeit von Nierenersatzverfahren enorm wichtig ist. Einige Studien kamen zu dem Ergebnis, dass es nach Therapie mit Hydroxyethylstärke (HES) zu vermehrten akuten Nierenschädigungen kommt und vermehrt Nierenersatzverfahren notwendig waren. Diese Ergebnisse führten maßgeblich dazu, dass der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz im Oktober 2013 eine Verwendungseinschränkung von HES beschloss. Die Analysen sind kritisch zu hinterfragen, da in den Studien teils ältere HES-Generationen mit höherem molaren Substitutionsgrad verabreicht wurden. Zudem erfolgte teilweise ein Vergleich mit 0,9 %-iger Kochsalzlösung, welches durch seine unbalancierte Zusammensetzung für bestimmte Wirkungen verantwortlich sein kann. Hinzu kommt, dass das Patientenkollektiv aus schwer kranken oder septischen Patienten bestand und somit nicht mit kardiochirurgischen Patienten vergleichbar ist. Es bleibt also weiterhin fraglich, welche Art von Volumentherapie in der Kardiochirurgie am sinnvollsten ist und mit den wenigsten unerwünschten Wirkungen einhergeht.

In der vorgelegten retrospektiven Arbeit wurden die Effekte verschiedener Flüssigkeitsregime auf die postoperative Nierenfunktion, auf das Auftreten einer akuten Nierenschädigung sowie auf die Häufigkeit von Nierenersatzverfahren untersucht. Analysiert wurden 1540 kardiochirurgische Patienten, die sich zwischen dem 01.01.2012 und dem 31.12.2014 an der Uniklinik Ulm einer einfachen oder kombinierten Bypass-Operation unterzogen. Es erfolgte eine Unterteilung in die Kristalloidgruppe (Infusion von lediglich Kristalloiden), die HES-Gruppe (Infusion von Kristalloiden und HES) und die Gelafundingruppe (Infusion von Kristalloiden und Gelafundin®). Die erhobenen Daten wurden mithilfe eines standarisierten Erfassungsbogens dokumentiert und analysiert.

Die insgesamt infundierte Flüssigkeitsmenge war in der HES-Gruppe am höchsten ($p< 0,0001$), auch die Menge an verabreichten Kristalloiden war in der HES-Gruppe signifikant größer ($p< 0,001$). Ebenso war der Verabreichungszeitraum von kristalloiden Lösungen in der HES-Gruppe am längsten ($p< 0,001$). Bezüglich der Kreatininverläufe der unterschiedlichen Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p= 0,35$ bis $0,96$). Hinsichtlich der gesamten Urinmenge konnte eine Signifikanz nachgewiesen werden, da in der HES-Gruppe die Diurese insgesamt deutlich höher war als in den anderen Gruppen ($p< 0,001$). Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens einer akuten Nierenschädigung zwischen den Gruppen dokumentiert werden ($p= 0,061$). Auch bezüglich der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt ($p= 0,341$). In der Subgruppenanalyse von Patienten, die sich einer elektiven, isolierten Bypass-Operation unterzogen war die totale Infusionsmenge in der HES-Gruppe ebenfalls signifikant höher als in den anderen Gruppen. Die Kreatininverläufe der drei Gruppen waren ohne signifikanten Unterschied. Bezüglich der GFR konnte über den gesamten Zeitraum ebenfalls keine Signifikanz festgestellt werden. Die Urinmenge über den gesamten Beobachtungszeitraum war in der HES-Gruppe signifikant höher. Es konnte nach Verabreichung von HES kein vermehrtes Auftreten von akuten Nierenschädigungen oder eine vermehrte Notwendigkeit von Nierenersatzverfahren beobachtet werden.

Anhand der präsentierten Studie ergeben sich keine Hinweise auf einen Anstieg von akuten Nierenschädigungen oder einen Anstieg von Nierenersatzverfahren nach Verabreichung von HES im Vergleich zu einer Kristalloid-Therapie bei nicht kritisch kranken, herzchirurgischen Patienten. Die Ergebnisse stimmen somit nicht mit den Studien überein, welche über negative Auswirkungen auf die Nierenfunktion nach Verabreichung von HES bei kritisch kranken oder septischen Patienten berichteten.

Die vorliegende Arbeit kann als Grundlage für weitere Studien dienen, die unterschiedliche Volumenregime bei kardiochirurgischen Patienten hinsichtlich ihrer Vor- und Nachteile untersuchen. Da die Verabreichung von HES praktisch nicht mehr erfolgt und stattdessen Gelafundin als kolloidale Lösung verwendet

wird, ist für die Zukunft relevant, ob es hierunter zu einem Anstieg von akuten Nierenschädigungen oder zu einer höheren Zahl an Nierenersatzverfahren kommt.

# 6 Literaturverzeichnis


1. Alavi SM, Ahmadi BB, Baharestani B, Babaei T. Comparison of the effects of gelatin, Ringer's solution and a modern hydroxylethylstarch solution after coronary artery bypass graft surgery. Cardiovascular journal of Africa:428–431 2012.
2. Alexander JH, Smith PK. Coronary-Artery Bypass Grafting. The New England journal of medicine:1954–1964 2016.
3. Aronson S, Nisbet P, Bunke M. Fluid resuscitation practices in cardiac surgery patients in the USA: a survey of health care providers. Perioperative medicine:1–11 2017.
4. Baldwin I, Baldwin M, Fealy N, Neri M, Garzotto F, Kim JC, et al. Con-Current versus Counter-Current Dialysate Flow during CVVHD. A Comparative Study for Creatinine and Urea Removal. Blood purification:171–176 2016.
5. Bark BP, Persson J, Grände P-O. Importance of the infusion rate for the plasma expanding effect of 5% albumin, 6% HES 130/0.4, 4% gelatin, and 0.9% NaCl in the septic rat. Critical care medicine:857–866 2013.
6. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. The Lancet:756–766 2012.
7. Bignami E, Guarnieri M, Gemma M. Fluid management in cardiac surgery patients: pitfalls, challenges and solutions. Minerva anestesiologica:638–651 2017.
8. Ble, A., Fink, J. C., Woodman RC, Klausner MA, Windham BG, Guralnik JM, Ferrucci L. Renal Function, Erythropoietin, and Anemia of Older Persons: The InCHIANTI Study. American Medical Association:2222–2227 2005.
9. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, Heymann C von, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia:88–120 2018.
10. Boldt J, Kling D, Weidler B, Zickmann B, Herold C, Dapper F, et al. Akute Preoperative Hemodilution in Cardiac Surgery: Volume Replacement with a

Hypertonic Saline-Hydroxyethyl Starch Solution. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia:23–28 1991.

11. Boldt J, Brenner T, Lehmann A, Lang J, Kumle B, Werling C. Influence of two different volume replacement regimens on renal function in elderly patients undergoing cardiac surgery: comparison of a new starch preparation with gelatin. Intensive Care Medicine:763–769 2003.
12. Boldt J. Volume therapy in cardiac surgery: are Americans different from Europeans? Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia:98–105 2006.
13. Bradley SE, Bradley GP, Tyson, C., J., Curry JJ, Blake WD. Renal Function in Renal Diseases. American Journal of Medicine:766–798 1950.
14. Brunkhorst F. M., Engel C., Bloos F., Meier-Hellmann A., Ragaller M., Weiler N., et al. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. New England Journal of Medicine:25–39 2008.
15. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Rote-Hand-Brief zu Hydroxyethylstärke (HES)-haltigen Infusionslösungen: Ruhen der Zulassung wegen fortgesetzter Verwendung in kontraindizierten Patientengruppen mit erhöhtem Risiko eines ernsten Schadens. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2022/rhb-hes.html (accessed 29. Juli 2023); 2022.
16. Coppola S, Froio S, Chiumello D. Fluid resuscitation in trauma patients: what should we know? Current opinion in critical care:444–450 2014.
17. 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:205–211 2018.
18. Datzmann T, Völtl T, Ortner N, Wieder V, Liebold A, Reinelt H, et al. 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:3782–3800 2022.
19. Dieterich H-J. Kristalloide versus Kolloide: A never ending story? Anaesthesist:432–435 2001.

20. Ertmer C, Rehberg S, van Aken H, Westphal M. Relevance of non-albumin colloids in intensive care medicine. Best practice & research. Clinical anaesthesiology:193–212 2009.
21. Ertmer C, Zwißler B, van Aken H, Christ M, Spöhr F, Schneider A, et al. Fluid therapy and outcome: a prospective observational study in 65 German intensive care units between 2010 and 2011. Annals of intensive care:1–11 2018.
22. European Medicines Agency. Hydroxyethyl starch solutions no longer be used in patients with sepsis or burn injuries in critically ill patients. 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 (accessed 29. Juli 2023); 2013.
23. 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. https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-confirms-hydroxyethyl-starch-solutions-hes-should-no-longer-be-used-patients-sepsis-burn (accessed 29. Juli 2023); 2013.
24. European Medicines Agency. Hydroxyethyl starch solutions: CMDh introduces new measures to protect patients. https://www.ema.europa.eu/en/news/hydroxyethyl-starch-solutions-cmdh-introduces-new-measures-protect-patients (accessed 29. Juli 2023); 2018.
25. European Medicines Agency. Hydroxyethyl-starch solutions for infusion recommended for suspension from the market | European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/news/hydroxyethyl-starch-solutions-infusion-recommended-suspension-market (accessed 26. Januar 2023); 2022.
26. European Medicines Agency. PRAC recommends suspending hydroxyethyl-starch solutions for infusion from the market. https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-recommends-suspending-hydroxyethyl-starch-solutions-infusion-market-0 (accessed 26. Januar 2023); 2022.
27. Fenger-Eriksen C, Tønnesen E, Ingerslev J, Sørensen B. Mechanisms of hydroxyethyl starch-induced dilutional coagulopathy. Journal of thrombosis and haemostasis:1099–1105 2009.

28. Friedmann B. The measurement of MAP. GE Healthcare:1–2 2017.
29. Gai Z, Wang T, Visentin M, Kullak-Ublick GA, Fu X, Wang Z. Lipid Accumulation and Chronic Kidney Disease. Nutrients:1–21 2019.
30. Gao F, Shan L, Wang C, Meng X, Chen J, Han L, et al. Predictive Ability of European Heart Surgery Risk Assessment System II (EuroSCORE II) and the Society of Thoracic Surgeons (STS) Score for in-Hospital and Medium-Term Mortality of Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. International journal of general medicine:8509–8519 2021.
31. Gasparović V, Filipović-Grcić I, Merkler M, Pisl Z. Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD), what is the procedure of choice in critically ill patients? Renal failure:855–862 2003.
32. Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, Billot L, Lo S, Finfer S. Fluid resuscitation with 6 % hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. Intensive Care Medicine:558–568 2013.
33. Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ. Prothrombin Complex Concentrates for Bleeding in the Perioperative Setting. Anesthesia and analgesia:1287–1300 2016.
34. Gillies MA, Habicher M, Jhanji S, Sander M, Mythen M, Hamilton M, et al. Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. British journal of anaesthesia:25–34 2014.
35. Grocott MPW, Mythen MG, Gan TJ. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. Anesthesia and analgesia:1093–1106 2005.
36. Gurbuz HA, Durukan, Ahmet, B., Salman N, Tavlasoglu M, Durukan E, Ucar, Halil, I., et al. Hydroxyethyl starch 6%, 130/0.4 vs. a balanced crystalloid solution in cardiopulmonary bypass priming: a randomized, prospective study. Journal of cardiothoracic surgery:1–5 2013.
37. Haase N, Perner A, Hennings LI, Siegemund M, Lauridsen B, Wetterslev M, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. BMJ (Clinical research ed.):1-12 2013.

38. Hahn RG. Adverse effects of crystalloid and colloid fluids. Anaesthesiology intensive therapy:303–308 2017.
39. Hannan Edward L., Wu Chuntao, Walford Gary, Culliford Alfred T., Gold Jeffrey P., Smith Craig R., et al. Drug-Eluting Stents vs. Coronary-Artery Bypass Grafting in Multivessel Coronary Disease. The New England journal of medicine:331–341 2018.
40. Hartog CS, Kohl M, Reinhart K. A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: safety not adequately addressed. Anesthesia and analgesia:635–645 2011.
41. Hinkelbein J, Viergutz T, Genzwürker H. Volumenersatztherapie in der Notfallmedizin. Notarzt:79–87 2006.
42. Hoorn EJ. Intravenous fluids: balancing solutions. Journal of nephrology:485–492 2017.
43. Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. Journal of thrombosis and haemostasis:283–294 2019.
44. Jacob M, Fellahi J-L, Chappell D, Kurz A. The impact of hydroxyethyl starches in cardiac surgery: a meta-analysis. Critical care (London, England):1–13 2014.
45. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, Zeeuw D de, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. Kidney international:1416–1421 2004.
46. Kriz W, Bankir L. A standard nomenclature for structures of the kidney. The Renal Commission of the International Union of Physiological Sciences (IUPS). Kidney international:1–7 1988.
47. Kuca T, Butler MB, Erdogan M, Green RS. A comparison of balanced and unbalanced crystalloid solutions in surgery patient outcomes. Anaesthesia, critical care & pain medicine:371–376 2017.
48. Lehr AR, Rached-d'Astous S, Parker M, McIntyre L, Sampson M, Hamid J, et al. Impact of balanced versus unbalanced fluid resuscitation on clinical outcomes in critically ill children: protocol for a systematic review and meta-analysis. Systematic reviews:1–6 2019.

49. Levey AS, Perrone, R.D. Madias, N.E. Serum Creatinine and Renal Function. Annual review of medicine:465–490 1988.
50. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. The Lancet:165–180 2012.
51. Levey AS, Eckardt K-U, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. Kidney international:1117–1129 2020.
52. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. The Cochrane database of systematic reviews:1-189 2018.
53. Liu X, Dai C. Advances in Understanding and Management of Residual Renal Function in Patients with Chronic Kidney Disease. Kidney diseases (Basel, Switzerland):187–196 2017.
54. Margraf A, Herter JM, Kühne K, Stadtmann A, Ermert T, Wenk M, et al. 6% Hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) diminishes glycocalyx degradation and decreases vascular permeability during systemic and pulmonary inflammation in mice. Critical care (London, England):1–12 2018.
55. Martin C, Jacob M, Vicaut E, Guidet B, van Aken H, Kurz A. Effect of Waxy Maize-derived Hydroxyethyl Starch 130/0.4 on Renal Function in Surgical Patients. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists:387–394 2013.
56. McGowan GK, Darmady EM, Brewer DB, Blainley JD, Milne MD, Wrong O, et al. Chemical pathology in relation to clinical medicine, renal finction. Journal of clinical Pathology:492-532 1965.
57. Min JJ, Cho HS, Jeon S, Lee J-H, Lee JJ, Lee YT. Effects of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 on postoperative blood loss and kidney injury in off-pump coronary arterial bypass grafting: A retrospective study. Medicine:1-7 2017.
58. Muralidhar K, Garg R, Mohanty S, Banakal S. Influence of colloid infusion on coagulation during off-pump coronary artery bypass grafting. Indian Journal of Anaesthesia:147–153 2010.
59. Mutter TC, Ruth CA, Dart AB. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. The Cochrane database of systematic reviews:1-123 2013.

60. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. The New England journal of medicine:1901–1911 2012.
61. Navarro LHC, Bloomstone JA, Auler JOC, Cannesson M, Della Rocca G, Gan TJ, et al. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. Perioperative medicine (London, England):1–20 2015.
62. Newman DJ. Cystatin C. Annals of Clinical Biochemistry:89–104 2002.
63. Niemi TT, Suojaranta-Ylinen RT, Kukkonen SI, Kuitunen AH. Gelatin and hydroxyethyl starch, but not albumin, impair hemostasis after cardiac surgery. Anesthesia and analgesia:998–1006 2006.
64. Niemi TT, Miyashita R, Yamakage M. Colloid solutions: a clinical update. Journal of anesthesia:913–925 2010.
65. Nomani AZ, Nabi Z, Rashid H, Janjua J, Nomani H, Majeed A, et al. Osmotic nephrosis with mannitol: review article. Renal failure:1169–1176 2014.
66. Orbegozo Cortés D, Rayo Bonor A, Vincent JL. Isotonic crystalloid solutions: a structured review of the literature. British journal of anaesthesia:968–981 2014.
67. Pagel J-I, Hulde N, Kammerer T, Schwarz M, Chappell D, Burges A, et al. The impact of phosphate-balanced crystalloid infusion on acid-base homeostasis (PALANCE study): study protocol for a randomized controlled trial. Trials:1–10 2017.
68. Parikh CR, Moledina DG, Coca SG, Thiessen-Philbrook HR, Garg AX. Application of new acute kidney injury biomarkers in human randomized controlled trials. Kidney international:1372–1379 2016.
69. Pastan S., Bailey J. Dialysis Therapy. The New England journal of medicine:1428–1437 1998.
70. Paudel O, Rai S, Shrestha S, Pradhan GB, Bhattachan CL. Analysis of Outcomes of Critically ill Surgical Patients using SAPS II Score. Journal of institute of medicine Nepal:85–90 2019.
71. Pearse RM, Ackland GL. Perioperative fluid therapy. BMJ (Clinical research ed.):1-6 2012.
72. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. The New England journal of medicine:124–134 2012.

73. Persson J, Grände P-O. Volume expansion of albumin, gelatin, hydroxyethyl starch, saline and erythrocytes after haemorrhage in the rat. Intensive Care Medicine:296–301 2005.
74. Phillips DP, Kaynar AM, Kellum JA, Gomez H. Crystalloids vs. colloids: KO at the twelfth round? Critical care (London, England):1–3 2013.
75. Prigent A. Monitoring renal function and limitations of renal function tests. Seminars in nuclear medicine:32–46 2008.
76. Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, Danielsen H. Serum cystatin C as a marker of the renal function. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation:585–592 1998.
77. Reddy S, Weinberg L, Young P. Crystalloid fluid therapy. Critical care (London, England):1–9 2016.
78. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. Nature reviews. Disease primers:1–24 2017.
79. Ronco C, Ricci Z, Backer D de, Kellum JA, Taccone FS, Joannidis M, et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. Critical care (London, England):1–11 2015.
80. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. The Lancet:1949–1964 2019.
81. Sabolić I, Asif AR, Budach WE, Wanke C, Bahn A, Burckhardt G. Gender differences in kidney function. Pflugers Archiv : European journal of physiology:397–429 2007.
82. Sarkar M, Prabhu V. Basics of cardiopulmonary bypass. Indian Journal of Anaesthesia:760–767 2017.
83. Saw MM, Chandler B, Ho KM, MPH, FCICM, FANZCA. Benefits and Risks of Using Gelatin Solution as a Plasma Expander for Perioperative and Critically Ill Patients: A Meta-Analysis. Anaesth Intensive Care:17–32 2012.
84. Schortgen F, Brochard L. Colloid-induced kidney injury: experimental evidence may help to understand mechanisms. Critical care (London, England):1–2 2009.
85. Schramko AA, Suojaranta-Ylinen RT, Kuitunen AH, Kukkonen SI, Niemi TT. Rapidly degradable hydroxyethyl starch solutions impair blood coagulation

after cardiac surgery: a prospective randomized trial. Anesthesia and analgesia:30–36 2009.
86. Severs D, Hoorn EJ, Rookmaaker MB. A critical appraisal of intravenous fluids: from the physiological basis to clinical evidence. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association:178–187 2015.
87. Shaw A, Raghunathan K. Fluid management in cardiac surgery: colloid or crystalloid? Anesthesiology clinics:269–280 2013.
88. Stähli BE, Tasnady H, Lüscher TF, Gebhard C, Mikulicic F, Erhart L, et al. Early and late mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: comparison of the novel EuroScore II with established risk scores. Cardiology:15–23 2013.
89. Statkevicius S, Bonnevier J, Fisher J, Bark BP, Larsson E, Öberg CM, et al. Albumin infusion rate and plasma volume expansion: a randomized clinical trial in postoperative patients after major surgery. Critical care (London, England):1–10 2019.
90. Teloh JK, Ferenz KB, Petrat F, Mayer C, Groot H de. Acid-base and electrolyte status during normovolemic hemodilution with succinylated gelatin or HES-containing volume replacement solutions in rats. PloS one:1-10 2013.
91. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KAM, Zoungas S, et al. Diabetic kidney disease. Nature reviews. Disease primers:1–20 2015.
92. Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. The New England journal of medicine:2505–2514 2012.
93. Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. Critical care (London, England):1–12 2019.
94. Ünal MN, Reinhart K. Understanding the Harms of HES: A Review of the Evidence to Date. Turkish journal of anaesthesiology and reanimation:81–91 2019.
95. van der Linden P, Ickx BE. The effects of colloid solutions on hemostasis. Canadian Journal of Anesthesia:30–39 2006.
96. van der Linden P, James M, Mythen M, Weiskopf RB. Safety of modern starches used during surgery. Anesthesia and analgesia:35–48 2013.

97. Verheij J, van Lingen A, Beishuizen A, Christiaans HMT, Jong JR de, Girbes ARJ, et al. Cardiac response is greater for colloid than saline fluid loading after cardiac or vascular surgery. Intensive Care Medicine:1030–1038 2006.
98. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry:350–357 2015.
99. Weidemann A, Jörres A. Langzeitauswirkungen des akuten Nierenversagens. Der nephrologe:1–3 2020.
100. Westphal M, James MFM, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, van Aken H. Hydroxyethyl StarchesDifferent Products – Different Effects. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists:187–202 2009.
101. Wiedermann CJ, 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:1–6 2017.
102. Yang H-C, Zuo Y, Fogo AB. Models of chronic kidney disease. Drug discovery today. Disease models:13–19 2010.
103. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, et al. Association of Hydroxyethyl Starch Administration With Mortality and Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients Requiring Volume Resuscitation A Systematic Review and Meta-analysis. American Medical Association:1–11 2013.

# 7 Anhang

Tabelle 14: Analyseschema SAPSII- Score [70]. CPAP= continuous positive airway pressure, $K^+$= Kalium, $Na^+$= Natrium, AIDS= aquired immune deficiency syndrome

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

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Zeitpunkt, bzw. Zeiträume in welchen Daten der eingeschlossenen Patienten (einfacher Bypass oder kombinierter Bypass im Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2014) erhoben wurden. Die Zeiträume sind folgendermaßen unterteilt: iOP = Zeitraum der Operation, OPD = Operationstag, Pod1 = 1. postoperativer Tag, Pod2 = 2. postoperativer Tag, Pod3 = 3. postoperativer Tag. BGA = Blutgasanalyse ..... 26

Abbildung 2: Anzahl der analysierten Patienten (Patienten mit einfachem Bypass oder kombinierten Bypass im Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2014) und Einteilung in Gruppen. HES= Hydroxyethylstärke 35

Abbildung 3: Anteil in Prozent an den Risikogruppen des EURO-Score-II der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe der Patienten der Universitätsklinik Ulm, die sich vom 01.01.2012 bis 31.12.2014 einer isolierten oder kombinierten Bypass-Operation unterzogen. EURO-Score-II= „European System for Cardiac Operative Risk Evaluation“ [91], HES= Hydroxyethylstärke Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [18] ..... 38

Abbildung 4: Kreatininwerte der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe innerhalb der angegebenen Zeiträume von Patienten, die sich zwischen dem 01.01.2012 und 31.12.2014 einer isolierten oder kombinierten Bypass-Operation an der Universitätsklinik Ulm unterzogen. Daten dargestellt als Boxplot (Median, Reichweite der Werte, Ausreißer dargestellt als Punkte). HES= Hydroxyethylstärke, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag ..... 41

Abbildung 5: GFR der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe innerhalb der angegebenen Zeiträume von Patienten, die sich zwischen dem 01.01.2012 und 31.12.2014 einer isolierten oder kombinierten Bypass-Operation an der Universitätsklinik Ulm unterzogen. Daten dargestellt als Boxplot (Median, Reichweite der Werte, Ausreißer dargestellt als Punkte), *= signifikanter Unterschied. GFR= Glomeruläre Filtrationsrate, HES= Hydroxyethylstärke, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag ..... 42

Abbildung 6: Diurese der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe innerhalb der angegebenen Zeiträume von Patienten, die sich zwischen dem 01.01.2012 und 31.12.2014 einer isolierten oder kombinierten Bypass-Operation an der Universitätsklinik Ulm unterzogen. Daten dargestellt als Boxplot (Median, Reichweite der Werte, Ausreißer dargestellt als Punkte), *= signifikanter Unterschied. HES= Hydroxyethylstärke, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag ..... 43

Abbildung 7: Anteil in Prozent der Patienten der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe, die sich zwischen dem 01.01.2012 und 31.12.2014 einer isolierten, elektiven Bypass-Operation an der Universitätsklinik Ulm unterzogen. HES= Hydroxyethylstärke ..... 46

Abbildung 8: Kreatininwerte der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe innerhalb der angegebenen Zeiträume von Patienten, die sich zwischen dem 01.01.2012 und 31.12.2014 einer isolierten, elektiven Bypass-Operation an der Universitätsklinik Ulm unterzogen. Daten dargestellt als Boxplot (Median, Reichweite der Werte, Ausreißer dargestellt als Punkte), HES = Hydroxyethylstärke, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag ..... 49

Abbildung 9: GFR der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe innerhalb der angegebenen Zeiträume von Patienten, die sich zwischen dem 01.01.2012 und 31.12.2014 einer isolierten, elektiven Bypass-Operation an der Universitätsklinik Ulm unterzogen. Daten dargestellt als Boxplot (Median, Reichweite der Werte, Ausreißer dargestellt als Punkte), *= signifikanter Unterschied. GFR= Glomeruläre Filtrationsrate, HES= Hydroxyethylstärke, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag ..... 50

Abbildung 10: Diurese der Kristalloid-, Gelafundin- und HES-Gruppe innerhalb der angegebenen Zeiträume von Patienten, die sich zwischen dem 01.01.2012 und 31.12.2014 einer isolierten, elektiven Bypass-Operation an der Universitätsklinik Ulm unterzogen. Daten dargestellt als Boxplot (Median, Reichweite der Werte, Ausreißer dargestellt als Punkte), *= signifikanter Unterschied. HES= Hydroxyethylstärke, Pod1= erster postoperativer Tag, Pod2= zweiter postoperativer Tag, Pod3= dritter postoperativer Tag..... 51

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Zusammensetzung menschliches Plasma und unterschiedliche kristalloide Lösungen. $K^+$ = Kalium, $Na^+$ = Natrium, $Cl^-$ = Chlorid, NaCl = Kochsalzlösung [77] ..... 4

Tabelle 2: Zusammensetzung menschliches Plasma und unterschiedlicher kolloider Lösungen. $K^+$ = Kalium, $Na^+$ = Natrium, $Cl^-$ = Chlorid, HES = Hydroxyethlystärke [64] ..... 7

Tabelle 3: Einteilung der GFR (Glomeruläre Filtrationsrate) [51]..... 15

Tabelle 4: AKI-Kriterien nach KDIGO. AKI= akute Nierenschädigung, KG= Körpergewicht [80] ..... 17

Tabelle 5: Dokumentierte Laborparameter mit jeweiligem Referenzbereich. Hb= Hämoglobin, Hk= Hämatokrit, ADP= Adenosindiphosphat, EPI= Epinephrin, GFR= Glomeruläre Filtrationsrate, AST= Aspartat-Aminotransferase, ALT= Alanin-Aminotransferase, GGT= Gamma-Glutamyltransferase, AP= Alkalische Phosphatase, CK= Kreatinkinase, CK-MB= Kreatinkinase muscle-brain-type, INR= International Normalized Ratio, pTT= partielle Thromboplastinzeit . 33

Tabelle 6: Demographische Daten, angegeben als absolute Zahl, in Prozent der jeweiligen Gruppe (Kristalloid-, Gelafundin-, oder HES-Gruppe) oder als Median (1. Quartil bis 3. Quartil). Eingeschlossene Daten von Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die sich von 01.01.2012 bis 31.12.2014 einer einfachen oder kombinierten Bypass-Operation unterzogen haben. HES= Hydroxyethlystärke, BMI= Body Mass Index, EURO-Score-II= „European System for cardiac operative risk evaluation“ [78], SAPS-II-Score= „Simplified acute physiology score“ [70], NYHA= New York Heart association, EF= Ejektionsfraktion, GFR= Glomeruläre Filtrationsrate Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [18] ..... 37

Tabelle 7: Infundierte Menge an kristalloiden und kolloidalen Flüssigkeiten in den unterschiedlichen Gruppen (Kristalloidgruppe, Gelafundingruppe, HES-Gruppe) von Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die sich vom 01.01.2012 bis 31.12.2014 einer einfachen oder kombinierten Bypass-Operation unterzogen haben. HES= Hydroxyethylstärke Adapted with permission from AME Publishing Company, erstveröffentlicht in Datzmann et al. [18] ..... 39

Tabelle 8: Einteilung der Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die sich von 01.01.2012 bis 31.12.2014 einer einfachen oder kombinierten Bypass-Operation unterzogen haben als absolute Zahl und in Prozent in Stadien der akuten Nierenschädigung anhand der AKIN-Stadien [6]. HES= Hydroxyethylstärke, AKI= acute kidney injury .... 44

Tabelle 9: Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die sich zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 einer einfachen oder kombinierten Bypass-Operation unterzogen haben als absolute Zahl und in Prozent. HES= Hydroxyethylstärke, RRT= renal replacement therapy ..... 45

Tabelle 10: Demographische Daten, angegeben als absolute Zahl, in Prozent der jeweiligen Gruppe (Kristalloid-, Gelafundin-, oder HES-Gruppe) oder als Median (1. Quartil bis 3. Quartil). Eingeschlossene Daten von Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die sich von 01.01.2012 bis 31.12.2014 einer isolierten, elektiven Bypass-Operation unterzogen haben. HES= Hydroxyethylstärke, BMI= Body Mass Index, EURO-Score-II = „European System for cardiac operative risk evaluation“ [78], SAPSII- Score= „Simplified acute physiology score“ [70], NYHA= New York Heart association, EF= Ejektionsfraktion, GFR= Glomeruläre Filtrationsrate ..... 47

Tabelle 11: Infundierte Menge an kristalloiden und kolloidalen Flüssigkeiten in den unterschiedlichen Gruppen (Kristalloidgruppe, Gelafundingruppe, HES-Gruppe) von Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die sich vom 01.01.2012 bis 31.12.2014 isolierten, elektiven Bypass-Operation unterzogen haben. HES= Hydroxyethylstärke ..... 48

Tabelle 12: Einteilung der Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die sich von 01.01.2012 bis 31.12.2014 einer isolierten, elektiven Bypass-Operation unterzogen haben als absolute Zahl und in Prozent in Stadien der akuten Nierenschädigung anhand der AKIN-Stadien [6]. HES= Hydroxyethylstärke, AKI= acute kidney injury ..... 52

Tabelle 13: Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens bei Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die sich zwischen 01.01.2012 und 31.12.2014 einer isolierten, elektiven Bypass-Operation unterzogen haben als absolute Zahl und in Prozent. HES= Hydroxyethylstärke, RRT= renal replacement therapy ..... 52

Tabelle 14: Analyseschema SAPSII- Score [70]. CPAP= continuous positive airway pressure, $K^+$= Kalium, $Na^+$= Natrium, AIDS= aquired immune deficiency syndrome..... 81

# 8 Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

# 9 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.