

Aus der

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Volk

**Einfluss der Kolloide Hydroxyethylstärke und Gelatine auf Nierenversagen  
und Mortalität bei Intensivpatienten**

***Dissertation***

***zur***

***Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin***

***der Medizinischen Fakultät***

der Universität des Saarlandes

2013

vorgelegt von:

Frederic Walter Albrecht

geboren am 16.07.1986 in St. Ingbert

# Inhaltsverzeichnis

1. ZUSAMMENFASSUNG .....	8
1.1. SUMMARY .....	10
2. EINLEITUNG.....	11
2.1. Physiologische Grundlagen .....	11
2.2. Allgemeine Anwendung von Infusionslösungen .....	12
2.2.1. Kristalloide Infusionslösungen.....	13
2.2.2. Kolloidale Infusionslösungen.....	14
2.3. Besonderheiten der Kolloide Gelatine und Hydroxyethylstärke (HES) .....	16
2.3.1. Gelatine .....	16
2.3.2. Hydroxyethylstärke (HES).....	17
2.4. Aktuelle Studien im Hinblick auf Nephrotoxizität und Mortalität.....	21
2.5. Ziele dieser Arbeit.....	24
3. METHODEN UND MATERIAL.....	25
3.1. Studienaufbau .....	25
3.2. Datenerhebung.....	26
3.3. Endpunkte der Studie .....	27
3.4. Statistische Analyse .....	29
4. ERGEBNISSE .....	30
4.1. Beschreibung der Studienkohorten .....	30
4.2. Vergleich der Studienjahre .....	30
4.3. Ergebnisse der Aufnahmeuntersuchung auf ITS .....	33
4.3.1. Kreatininwert bei Aufnahme .....	33
4.3.2. GCS und APACHE-II Score .....	34
4.4. Laborparameter im Verlauf des intensivstationären Aufenthaltes .....	34
4.5. Therapeutische Maßnahmen .....	35
4.6. Endpunktanalyse .....	38
4.6.1. Analyse des primären Endpunktes.....	38
4.6.1.1. Prävalenz der Akuten Niereninsuffizienz .....	38
4.6.1.2. Einfluss der kumulativen Gesamtdosis der Kolloide HES und Gelatine auf die Nierenfunktion .....	39
4.6.1.3. Einfluss der Tagesmaximaldosis der Kolloide HES und Gelatine auf die Nierenfunktion .....	41
4.6.1.4. Prävalenz der Akuten Niereninsuffizienz nach RIFLE im Hinblick auf das Verhältnis der Dosis von Kristalloid zu Kolloid .....	43
4.6.2. Analyse der sekundären Endpunkte.....	45
4.6.2.1. Vergleich der Aufenthaltsdauer der drei Kohortengruppen.....	45
4.6.2.2. Analyse der Krankenhausmortalität.....	46
5. DISKUSSION .....	51
5.1. Beurteilung der betrachteten Kohorten bei Aufnahme auf Intensivstation.....	52
5.2. Analyse hinsichtlich des primären Endpunktes.....	53
5.3. Analyse hinsichtlich der Morbidität und Mortalität.....	57
5.4. Vergleich der Kohorten bezüglich der durchgeführten Flüssigkeitstherapie.....	61
5.5. Limitationen dieser Studie.....	63

5.6. Schlussfolgerung.....	64
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	65
7. PUBLIKATIONEN.....	71
8. DANKSAGUNG.....	72
9. LEBENSLAUF.....	73

## Abbildungsverzeichnis

ABB. 1: FLÜSSIGKEITSVERTEILUNG DES KÖRPERS UND EINFLÜSSE AUF DIE DIFFUSIONSRATE.....	11
ABB. 2: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG: OSMOTISCHER UND KOLLOIDOSMOTISCHER DRUCK .....	12
ABB. 3: AMYLOPEKTIN-MOLEKÜL AUS A-1-4-GLYKOSIDISCH VERBUNDENEN GLUKOSEMOLEKÜLEN UND A-1-6- SEITENKETTEN MIT HYDROXYETHYL-SUBSTITUTION AN C2 UND C6 .....	18
ABB. 4: HYDROXYETHYLIERUNG AN C2 UND C6 .....	18
ABB. 5: RIFLE KRITERIEN .....	28
ABB. 6: RELATIVE HÄUFIGKEIT DES APACHE-II SCORES IN DER HES-, GELATINE- UND KRISTALLOID-GRUPPE .....	34
ABB. 7: RELATIVE HÄUFIGKEIT ALLER AKUTEN NIERENINSUFFIZIENZEN NACH MODIFIZIERTEN RIFLE-KRITERIEN IN DEN DREI STUDIENGRUPPEN HES, GELATINE UND KRISTALLOID MIT UNTERTEILUNG ENTSPRECHEND VORHERIGER NIERENFUNKTION IN NEU AUFGETRETENE AKUTE NIERENINSUFFIZIENZ SOWIE ACUTE-ON-CHRONIC NIERENINSUFFIZIENZ (AOC) .....	39
ABB. 8: RELATIVE HÄUFIGKEIT ALLER AKUTEN NIERENINSUFFIZIENZEN NACH MODIFIZIERTEN RIFLE-KRITERIEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER APPLIZIERTEN GESAMTDOSIS AN KOLLOID .....	40
ABB. 9: RELATIVE HÄUFIGKEIT ALLER AKUTEN NIERENINSUFFIZIENZEN NACH RIFLE IN ABHÄNGIGKEIT VON DER TAGESMAXIMALDOSIS.....	42
ABB. 10: RELATIVE HÄUFIGKEIT ALLER AKUTEN NIERENINSUFFIZIENZEN NACH RIFLE IN ABHÄNGIGKEIT VOM VERHÄLTNISS VON KRISTALLOID- ZU KOLLOID-DOSIS .....	44
ABB. 11: MEDIAN UND 25./75. PERZENTILE DER AUFENTHALTSDAUER DER DREI KOHORTENGRUPPEN HES, GELATINE UND KRISTALLOID IN TAGEN AUF INTENSIVSTATION UND IM KRANKENHAUS.....	46
ABB. 12: RELATIVE HÄUFIGKEIT DER KRANKENHAUSMORTALITÄT DER HES-, GELATINE- UND KRISTALLOID-KOHORTE	47
ABB. 13: 30-TAGE-ÜBERLEBENSRATE DER DREI STUDIENGRUPPEN HES, GELATINE UND KRISTALLOID .....	48
ABB. 14: RELATIVE HÄUFIGKEIT DER KRANKENHAUSMORTALITÄT IN ABHÄNGIGKEIT VON DER APPLIZIERTEN KUMULATIVEN GESAMTDOSIS KOLLOID.....	49
ABB. 15: KRANKENHAUSMORTALITÄT IN ABHÄNGIGKEIT VON DER MAXIMALEN TAGESDOSIS.....	50

## Tabellenverzeichnis

TAB. 1: SCHWEREGRADE UND SYMPTOME BEI PATIENTEN MIT FLÜSSIGKEITSDEFIZIT .....	13
TAB. 2: ZUSAMMENSETZUNG KRISTALLOIDER INFUSIONSLÖSUNGEN .....	14
TAB. 3: ZUSAMMENSETZUNG DER VERFÜGBAREN GELATINE-LÖSUNGEN .....	16
TAB. 4: UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN VON GELAFUNDIN 4% .....	17
TAB. 5: KLASSEKATION DER HES-INFUSIONSLÖSUNGEN ENTSPRECHEND MOLEKULARER PARAMETER MIT ANGABE DER TÄGLICHEN MAXIMALDOSIS .....	19
TAB. 6: HES-INFUSIONSLÖSUNGEN MIT UNTERSCHIEDLICHER ZUSAMMENSETZUNG .....	20
TAB. 7: UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN VON VOLUVEN® 6% .....	21
TAB. 8: VERGLEICH DER IN DER STUDIE ANGEWANDTEN KOLLOIDE .....	25
TAB. 9: BEZIEHUNG ZWISCHEN APACHE-II SCORE UND KRANKENHAUSMORTALITÄT NACH KNAUS ET AL. ....	27
TAB. 10: DEMOGRAPHISCHE DATEN DER DREI STUDIENGRUPPEN .....	30
TAB. 11: VERGLEICH DER BEIDEN STUDIENJAHRE JAHR 1 UND JAHR 2 .....	31
TAB. 12: HÄUFIGSTE HAUPTDIAGNOSEN DER 1552 PATIENTEN IN ABSOLUTER UND RELATIVER HÄUFIGKEIT DER GESAMTEN STUDIENPOPULATION .....	32
TAB. 13: ABSOLUTE HÄUFIGKEIT DER PATIENTEN MIT GENANNTER KOMORBIDITÄT UND RELATIVE VERTEILUNG IN DER STUDIENKOHORTE .....	33
TAB. 14: KREATININWERT DER STUDIENNEHMER BEI AUFNAHME .....	33
TAB. 15: GCS UND APACHE-II SCORE BEI AUFNAHME .....	34
TAB. 16: MITTELWERTE VON KREATININ UND LAKTAT .....	35
TAB. 17: ANALYSE UND HÄUFIGKEIT DER MECHANISCHEN BEATMUNG UND DIALYSEPFLICHT .....	35
TAB. 18: INFUSIONSTHERAPIE UND BILANZIERUNG DER INTENSIVPATIENTEN .....	36
TAB. 19: KUMULATIVE DOSIS DER DREI STUDIENGRUPPEN WÄHREND DES AUFENTHALTES AUF ITS .....	37
TAB. 20: MAXIMALE TAGESDOSIS .....	38
TAB. 21: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEIT DER PATIENTEN MIT NEU AUFGETRETERER AKUTER UND ACUTE-ON- CHRONIC NIERENINSUFFIZIENZ UNTERTEILT NACH KUMULATIVER GEWICHTSBEZOGENER GESAMTDOSIS AN KOLLOID WÄHREND DES AUFENTHALTES AUF INTENSIVSTATION .....	41
TAB. 22: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEIT DER NEU AUFGETRETEN AKUTEN UND ACUTE-ON-CHRONIC NIERENINSUFFIZIENZ UNTERTEILT NACH TAGESMAXIMALDOSIS AN HES ODER GELATINE .....	43
TAB. 23: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEIT DER AKUTEN UND ACUTE-ON-CHRONIC NIERENINSUFFIZIENZ IN ABHÄNGIGKEIT VOM VERHÄLTNISS DER KRISTALLOID- ZUR KOLLOID-ZUFUHR .....	45

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AG	Arbeitsgruppe
AKIN	Acute Kidney Injury Network
AOC Niereninsuffizienz	Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz
APACHE-II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
Ca	Calcium
ca.	circa
Cl	Chlorid
cm	Zentimeter
CVVHD	Continious Veno-Venous Hemodialysis
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
dl	Deziliter
DSG	Deutsche Sepsis-Gesellschaft
ECF	Extracelluläre Flüssigkeit
EMA	European Medicines Agency
et al.	et alii/et aliae
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
GCS	Glasgow Coma Scale
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GP IIb-IIIa	Glykoprotein IIb-IIIa
HES	Hydroxyethylstärke
ICU	Intensive Care Unit
ITS	Intensivstation

K	Kalium
kcal	Kilokalorie
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
Mg	Magnesium
ml	Milliliter
mmol	Millimol
mosmol/kg	Einheit der Osmolalität
MS	molare Substitution
MW	mittleres Molekulargewicht
Na	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
p	probability
RIFLE	Risk (R) Injury (I) Failure (F) Loss of Kidney Function (L) End Stage Kidney Disease (E)
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
Tab.	Tabelle
vs.	versus

## 1. Zusammenfassung

Seit vielen Jahren besteht bereits eine kontroverse Diskussion über die adäquate Flüssigkeitstherapie zur perioperativen Behandlung und zur Therapie von Intensivpatienten. Hierzu stehen diverse Infusionslösungen zur Verfügung, welche zum Teil erhebliche Unterschiede aufweisen. Allgemein kann man die angewandten Infusionslösungen in Kristalloide und Kolloide unterteilen. Die Gruppe der kolloidalen Infusionslösungen beinhaltet eine große Auswahl an unterschiedlichen Produkten, die sich hinsichtlich Wirkung und unerwünschten Arzneimittelwirkungen beträchtlich unterscheiden. Insbesondere ist die Datenlage derzeit unzureichend bezüglich des Einflusses der kolloidalen Lösungen auf die Nierenfunktion und das Überleben bei Intensivpatienten. In dieser Studie wurde daher der Einfluss der Kolloide Hydroxyethylstärke und Gelatine im Vergleich zu kristalloiden Infusionslösungen auf Nierenversagen, Mortalität und Morbidität bei Intensivpatienten untersucht. Insgesamt wurden 1552 Patienten im Zeitraum von Juni 2005 bis Juni 2007 im Rahmen dieser retrospektiven Kohortenanalyse untersucht. Aus dieser Studienpopulation wurden 515 Patienten mit der Hydroxyethylstärke Voluven® 6% (130/0,4) (Fresenius Kabi, Bad Homburg) behandelt. Die 540 Teilnehmer der Gelatine-Kohorte erhielten als kolloidale Infusionslösung Gelafundin® 4% (Braun Melsungen AG, Melsungen). Die 497 Patienten der dritten Kohorte wurden während des Aufenthaltes auf Intensivstation mit kristalloiden Infusionslösungen und keinem der genannten Kolloide behandelt. Eine akute Einschränkung der Nierenfunktion wurde entsprechend RIFLE-Kriterien als Akute Niereninsuffizienz nach modifizierten RIFLE-Kriterien definiert. Die Diagnose konnte bei 23 (4,5%) Patienten der Hydroxyethylstärke-Kohorte, bei 33 (6,1%) Patienten der Gelatine-Kohorte und bei 10 (2%) Patienten der Kristalloid-Kohorte nachgewiesen werden ( $p=0,292$  Hydroxyethylstärke vs. Gelatine,  $p=0,043$  Hydroxyethylstärke vs. Kristalloid und  $p=0,002$  Gelatine vs. Kristalloid). Im Hinblick auf die durchgeführte Kolloid-Substitution wurde eine dosisabhängige Einschränkung der Nierenfunktion und Tagesmaximaldosis beziehungsweise Nierenfunktion und kumulativer Gesamtdosis nachgewiesen. Eine kumulative Gesamtdosis von mehr als 50 ml/kg Körpergewicht war in beiden Kolloid-Kohorten mit einem signifikanten Anstieg der Prävalenz der akuten Nierenfunktionsstörung assoziiert. Die Aufenthaltsdauer der Patienten der Kolloid-Kohorten auf Intensivstation und im Krankenhaus war signifikant länger als die der Patienten in der Kristalloid-Kohorte. Im Vergleich zur Kristalloid-Gruppe war die Gesamtmortalität in den Kolloid-Kohorten signifikant höher; die 30-Tages-Überlebensrate war in den Kolloid-Gruppen signifikant geringer als in der Kristalloid-Gruppe.

Die Indikation zur Gabe kolloidaler Infusionslösungen sollte bei schwerkranken Patienten kritisch geprüft werden. Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine Limitierung der Tagesdosis von Gelatine und

eine Beschränkung der kumulativen Dosis der Kolloide Hydroxyethylstärke und Gelatine zu einer Erhöhung der Sicherheit in der Anwendung der Infusionslösungen führen könnten.

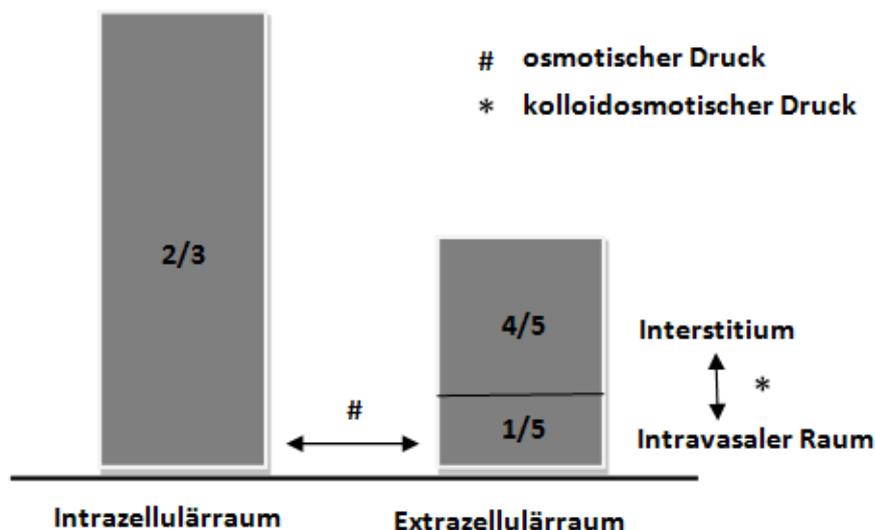
## 1.1. Summary

For many years there has been a controversial discussion about the appropriate treatment and perioperative fluid therapy for the treatment of critically ill patients. For this purpose there are various infusion solutions available which differ significantly. In general, the applied infusion solutions can be divided into crystalloids and colloids. The group of colloidal solutions includes a wide range of different products, which differ widely in effectiveness and adverse drug reactions. Yet, there is only insufficient data on how these colloidal solutions may affect renal function and survival in intensive care patients. For this reason, this study was performed to investigate the influence of the colloids hydroxyethyl starch and gelatin in comparison to crystalloid solutions on renal failure, mortality and morbidity in ICU patients. A total of 1552 patients were analyzed during the period from June 2005 to June 2007 as part of this retrospective cohort analysis. Within the framework of this study, 515 patients were treated with the hydroxyethyl starch Voluven® 6% (130/0.4) (Fresenius Kabi, Bad Homburg). The 540 participants of the gelatin-cohort received Gelafundin® 4% (Braun Melsungen AG, Melsungen) as a colloidal infusion solution. The 497 patients of the third cohort were treated during their stay in intensive care unit with crystalloid infusion solutions only. Acute renal impairment was defined according to RIFLE-criteria as acute renal failure according to modified RIFLE-criteria. The diagnosis could be detected in 23 (4.5%) patients of the hydroxyethyl starch-cohort, in 33 (6.1%) patients of the gelatin-cohort and 10 (2%) patients of the crystalloid-cohort ( $p=0.292$  hydroxyethyl starch vs. gelatin,  $p=0.043$  hydroxyethyl starch vs. crystalloid and  $p=0.002$  gelatin vs. crystalloid). Regarding the colloid-substitution a dose dependent loss of renal function and maximum daily dose or kidney function and cumulative total dose was detected. A cumulative total dose with more than 50 ml/kg body weight was associated with a significant increase of acute renal failure in both colloid-cohorts. Patients in the colloid-cohorts had a significantly prolonged stay on intensive care unit and in hospital compared to the crystalloid-cohort. In comparison to the crystalloid-group, the overall mortality of the colloid-groups was significantly higher; the 30-day-survival rate was significantly lower in the colloid-groups compared to the crystalloid-group. The indication for the use of colloidal solutions should be examined critically in severely ill patients. These results suggest that a limitation of the daily dose of gelatin and a restriction on the cumulative dose of colloids hydroxyethyl starch and gelatin could lead to increased safety in the use of infusion solutions.

## 2. Einleitung

### 2.1. Physiologische Grundlagen

Die adäquate Flüssigkeitstherapie stellt eine fundamentale, aber auch schwierige Aufgabe des perioperativen Managements und der Intensivmedizin dar. Sie dient der Konservierung des normovolämischen Zustandes und der hämodynamischen Stabilität der Patienten. In einer normovolämischen Situation besteht der Körper des Erwachsenen im Mittel zu ca. 60% aus Wasser, jedoch bestehen interindividuelle Abweichungen aufgrund des Geschlechts und Körperbaus (69). Das Wasser befindet sich zu etwa Zweidrittel im intrazellulären Raum und zu etwa einem Drittel im extrazellulären Raum. Den Extrazellulärraum kann man in Interstitium und Intravasalraum unterteilen, wobei nur der intravasale Raum durch Infusionslösungen direkt beeinflussbar ist (3). Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung des Wassers im Körper Erwachsener und demonstriert die bestehenden Einflüsse auf die Flüssigkeitsverteilung der Kompartimente (Abb. 1).

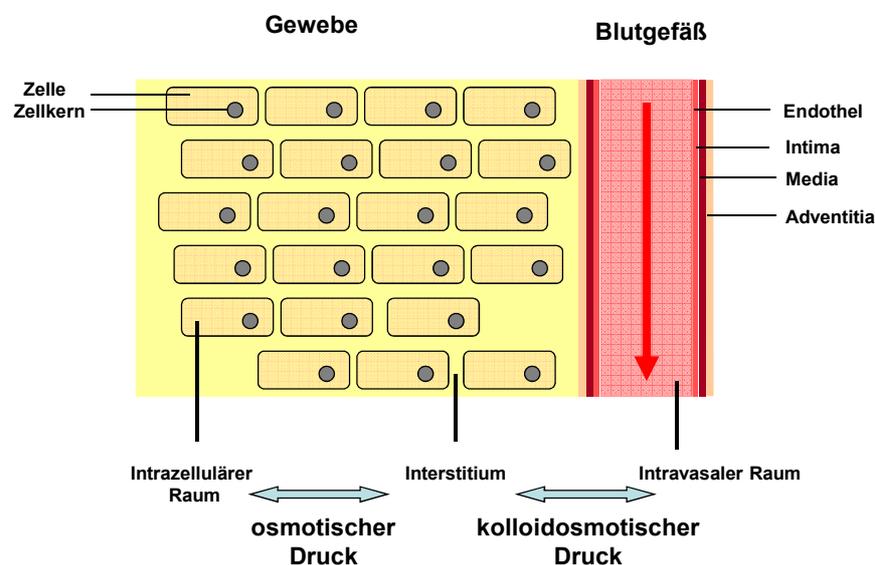


**Abb. 1:** Flüssigkeitsverteilung des Körpers und Einflüsse auf die Diffusionsrate

Die Diffusionsrate von Wasser zwischen Extrazellulärraum und Intrazellulärraum beschreibt das Verhältnis der Fließrichtung von Wasser zwischen beiden Räumen. Der Extrazellulärraum ist vom Intrazellulärraum durch die Zellmembran getrennt. Die Zellmembran stellt als sogenannte semipermeable Membran eine selektiv permeable Membran dar, die für das Lösungsmittel Wasser durchlässig ist, jedoch eine Barriere für gelöste Teilchen darstellt. Osmose ist definiert als Diffusion von Lösungsmitteln durch eine selektiv permeable Membran. Ein osmotischer Druck entsteht, wenn

Osmose aufgrund eines Konzentrationsgradienten gelöster Teilchen auftritt (47). Im menschlichen Körper entsteht dieser Gradient hauptsächlich aufgrund der anorganischen Ionen.

Im Gegensatz hierzu wird das Verteilungsvolumen zwischen intravasalem Raum und Interstitium maßgeblich durch den kolloidosmotischen Druck beeinflusst, welcher durch die Wasserbindungskapazität der Plasmaproteine, besonders durch Albumin, entsteht. Bei intakter Endothelbarriere können die Plasmaproteine den intravasalen Raum nicht frei verlassen und erzeugen einen stetigen Flüssigkeitssog (39). Die folgende Abbildung zeigt die auf zellulärer Ebene unter physiologischen Bedingungen bestehenden Kompartimente und stellt schematisch die Beziehung der Flüssigkeitsverteilung dieser Räume mittels osmotischem und kolloidosmotischem Druck dar (Abb. 2).



**Abb. 2:** Schematische Darstellung: osmotischer und kolloidosmotischer Druck

## 2.2. Allgemeine Anwendung von Infusionslösungen

Die Indikationen für den Einsatz von Infusionslösungen auf Intensivstationen sind sehr weitreichend. Die häufigsten Anwendungen bestehen in der Versorgung des täglichen Flüssigkeitsbedarfs des Intensivpatienten, der Therapie eines Flüssigkeits- oder Volumenmangels, der Wiederherstellung einer Veränderung des Elektrolyt- oder Säure-Basen-Haushaltes und der Applikation von Medikamenten.

Die zur Flüssigkeitstherapie angewendeten Infusionslösungen kann man in kristalloide und kolloidale Lösungen unterteilen. Kristalloide Lösungen bestehen aus Wasser und darin gelösten Elektrolyten

und können zusätzlich niedermolekulare Additive enthalten. Durch diese Zusammensetzung beeinflussen sie im besonderen Maße den osmotischen Druck und finden im Allgemeinen ihre Anwendung in der Flüssigkeitszufuhr und der Therapie der Hypovolämie. Kolloidale Infusionslösungen enthalten zusätzlich Makromoleküle, welche vergleichbar mit den Plasmaproteinen einen kolloidosmotischen Druck erzeugen. Aufgrund der Applikation von onkotisch aktiven Makromolekülen findet diese Produktgruppe häufig Anwendung in der schnellen Behandlung der Hypovolämie.

In der Therapie der Hypovolämie sollte eine Applikation von 500 bis 1000 ml Kristalloide oder 300 bis 500 ml Kolloide über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen. Die weitere Infusionstherapie richtet sich nach dem Erfolg der durchgeführten Infusionstherapie und wird abhängig von physiologischen Parametern und klinischer Symptomatik erweitert (12). Die Symptome sind abhängig vom Ausmaß des Flüssigkeitsdefizits und sind entsprechend des Schweregrades in folgender Tabelle zusammengefasst (Tab. 1).

<b>Schweregrad</b>	<b>Abnahme des Körpergewichts in %</b>	<b>Klinische Zeichen</b>
leicht	3-5	trockene Schleimhäute, Oligurie
mäßig	6-10	orthostatische Hypotension, Tachykardie, Anorexie, verminderter Hautturgor
schwer	11-20	Hypotension in Rückenlage, eingesunkene Bulbi, kühle und trockene Haut, leichte Hypothermie
lebensbedrohlich	>20	Koma, Anurie, Abfall der Kerntemperatur, dikroter Puls, Pulsus paradoxus, Kreislaufkollaps

**Tab. 1:** Schweregrade und Symptome bei Patienten mit Flüssigkeitsdefizit, modifiziert nach (43)

Der Wirkmechanismus und die Indikation der zur Verfügung stehenden Infusionslösungen unterscheiden sich beträchtlich, worauf im Folgenden näher eingegangen wird.

### **2.2.1. Kristalloide Infusionslösungen**

Therapeutisch kann der basale Flüssigkeitsbedarf durch eine kontinuierliche Infusion kristalloider Lösungen gedeckt werden. Ebenfalls zweckmäßig ist ihre Anwendung zur Korrektur einer Elektrolyt- oder Säure-Basen-Haushaltsstörung. Ein intravasaler und interstitieller Flüssigkeitsmangel, hervorgerufen durch Dehydration oder moderaten Blutverlust, kann eine Indikation für die Gabe kristalloider Lösungen darstellen (43). Sie dienen auch oftmals als Trägerlösung für kompatible Medikamente oder als Energielieferant durch Zufuhr von Glukose. Kristalloide lassen sich entsprechend ihrer Osmolalität, d.h. der Anzahl osmotisch aktiver Teilchen pro kg Wasser, in hypoton

(<270 mosmol/kg), isoton (270-290 mosmol/kg) und hyperton (>290 mosmol/kg) unterscheiden. Folglich entsteht durch ihre Anwendung ein Einfluss auf die Diffusionsrate des Wassers zwischen Intra- und Extrazellulärraum (69). Hypotone Lösungen fördern den Einstrom in den Intrazellulärraum, hypertone steigern im Gegensatz hierzu den Ausstrom.

Eine weitere Differenzierung der Kristalloide erfolgt entsprechend der Elektrolytzusammensetzung. Die Lösungen werden entsprechend der Konzentration an Elektrolyten in balancierte und nicht balancierte Infusionslösungen unterteilt. Die Elektrolytkonzentration balancierter Elektrolytlösungen stimmt weitestgehend mit der physiologischen Zusammensetzung des Plasmas überein. Nicht balancierte Lösungen entsprechen dieser Anforderung lediglich begrenzt. Die Zusammensetzung häufig verwendeter kristalloider Infusionslösungen wird in nachstehender Tabelle (Tab. 2) dargestellt.

	mmol/l						pH	kcal	Osmol.
	Na	K	Cl	Base	Ca	Mg			
ECF	138	5	108	27	5	3	7,4	12	isoton
Glukose 5%	-	-	-	-	-	-	4,5	200	hypoton
Glukose 10%	-	-	-	-	-	-	4,5	400	hyperton
NaCl 0,9%	154	-	154	-	-	-	6,0	-	isoton
Ringer-Laktat	130	4	109	28	3	-	6,5	-	isoton
Ringer-Laktat G 5	130	4	109	28	3	-		200	hyperton
Eufusol	139	5	108	45	2,5	1		-	isoton
Sterofundin	140	4	106	45	2,5	1		-	isoton
Sterofundin ISO	140	4	127	24					isoton
E 153	140	5	105	50					isoton
Ionosteril	137	4	110	37	1,7	1,3		-	isoton
Ionosteril und Eufusol enthalten Azetat als Anion (Base), Sterofundin und Ringer-Laktat hingegen Laktat. Sterofundin ISO enthält Azetat und Malat. ECF=extrazelluläre Flüssigkeit (63)									

**Tab. 2:** Zusammensetzung kristalloider Infusionslösungen, modifiziert nach (43)

### 2.2.2. Kolloidale Infusionslösungen

Die Gruppe der kolloidalen Infusionslösungen findet ihre Anwendung besonders in der Behandlung des intravasalen Volumenmangels. Die Plasmaproteine üben aufgrund ihrer Molekülgröße einen Flüssigkeitssog aus, den sogenannten kolloidosmotischen Druck. Besteht eine Synthesestörung oder

ein Verlust an Plasmaproteinen, z.B. durch Hämorrhagie und Verbrennungen, so resultiert eine Reduktion des kolloidosmotischen Druckes im intravasalen Raum. Folge dieser Minderung kann ein Volumenmangel sein, welcher in einen hypovolämischen Schock übergehen kann. Der Wirkmechanismus der Kolloide besteht in der Zufuhr von kolloidosmotisch wirksamen Komponenten zur Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes im intravasalen Kompartiment. Die Kolloidlösungen unterscheiden sich hauptsächlich durch die enthaltenen Makromoleküle. Hydroxyethylstärke und Dextrane bestehen aus gelösten Polysacchariden, Gelatine und Albumin aus gelösten Proteinen (48). Als Trägerlösung für die Makromoleküle dienen balancierte oder nicht balancierte Elektrolytlösungen.

Kolloide werden nach ihrem onkotischen Potenzial in isoonkotische und hyperonkotische Infusionslösungen eingeteilt. Im Gegensatz zu isoonkotischen Lösungen, welche eine Wasserbindungsfähigkeit vergleichbar der im Blut vorhandenen Plasmaproteine besitzen, überschreiten hyperonkotische Lösungen als so genannte Plasmaexpander diesen onkotischen Druck. Dadurch fördern sie eine Diffusion von Wasser vom Interstitium in den intravasalen Raum. Die Indikation für den Einsatz von hyperonkotischen Kolloiden (z.B. HyperHaes®, Fresenius Kabi, Bad Homburg) besteht in der initialen Behandlung der akuten Hypovolämie bzw. des hypovolämischen Schocks als sogenannte small volume resuscitation (43). In diesem Zusammenhang wird in der S3 Leitlinie zur Polytrauma-/Schwererletzten-Behandlung die Anwendung hypertoner Infusionslösungen bei penetrierendem Trauma empfohlen, falls eine präklinische Volumentherapie angewendet wird. Des Weiteren kann der Einsatz hypertoner Lösungen bei hypotonen Kreislaufverhältnissen nach stumpfem Trauma und schwerem Schädel-Hirn-Trauma erwogen werden (4). Aufgrund der Verfügbarkeit diverser Infusionslösungen mit verschiedenen kolloidalen und kristalloiden Konzentrationen und Makromolekülen stellt sich die Wahl des geeigneten Präparates schwierig dar.

Eine im Jahr 2007 publizierte Studie, welche eine Analyse von 3147 Patienten aus 198 Intensivstationen untersuchte, analysierte die Häufigkeit der Anwendung der Kolloidlösungen HES, Gelatine, Dextrane und Albumin. Von den genannten Kolloiden wurden in europäischen Intensivstationen am häufigsten Gelatine und Hydroxyethylstärke (HES) benutzt (64).

Im Jahr 2010 wurde von Finfer et al. eine Studie mit 5247 Patienten veröffentlicht. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde in 25 Ländern die Infusionstherapie von 391 Intensivstationen zum Volumenersatz im Verlauf von 24 Stunden betrachtet. Am häufigsten wurde die Indikation zur Kristalloid- oder Kolloidapplikation aufgrund eingeschränkter Perfusion oder veränderter Vitalzeichen gestellt. Es konnte in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen Wahl des Produktes zur Infusionstherapie und Schwere der Erkrankung, z.B. gemessen am APACHE II-Score, nachgewiesen werden. Insgesamt wurden mehr Patienten mit Kolloid als mit Kristalloid behandelt (23,4% vs.

14,8%). Im Gegensatz hierzu wurden in Deutschland mehr Kristalloide als Kolloide eingesetzt. Auf deutschen Intensivstationen wurde HES am häufigsten, Gelatine als zweithäufigstes Kolloid, eingesetzt (28). Diese beiden Kolloidlösungen werden im Folgenden näher dargestellt.

## 2.3. Besonderheiten der Kolloide Gelatine und Hydroxyethylstärke (HES)

### 2.3.1. Gelatine

Die Herstellung von Gelatine erfolgt aus Rinderkollagen. Die Infusion besteht aus einer Lösung von Gelatinepolysuccinat, wobei durch Polysuccinylierung eine größere Molekülgröße erreicht wird. Erhältlich sind ebenfalls Infusionslösungen mit Gelatine-Polypeptiden, die über Harnstoffbrücken verbunden sind. Die maximale Tagesdosis von Gelatine ist nicht gewichtsbezogen angegeben, sie wird von der Ausprägung der Hämodilution und der Minderung der Plasmaproteine pro Volumeneinheit limitiert. Der volumenwirksame Effekt von Gelatine hält ca. drei bis vier Stunden an, die Elimination erfolgt fast ausschließlich renal, ein geringer Anteil wird enteral ausgeschieden oder verstoffwechselt (25). In der folgenden Tabelle sind die verfügbaren Präparate dargestellt. Die Konzentration der Gelatine-Lösungen liegt bei 4%. Es sind Infusionslösungen auf balancierter und nicht balancierter Basis erhältlich (Tab. 3).

Fertigarzneimittel	Firma	Substanz	Konzentration in g/l	Elektrolyte in mmol/l					
				Kationen			Anionen		
				Calcium	Kalium	Magnesium	Natrium	Azetat	Chlorid
<b>Gelafundin® 4%</b>	B I Braun	Gelatinepolysuccinat	40				154		120
<b>Gelafusal®</b>	Serum- werk Bernburg	Gelatinepolysuccinat	40	0,9	5,4	1	130	27	85

**Tab. 3:** Zusammensetzung der verfügbaren Gelatine-Lösungen (63)

Das Nebenwirkungsprofil umfasst vor allem anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, Fieber und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes einschließlich Übelkeit und abdominaler Krämpfe (Tab. 4).

Organsystemklasse	Unerwünschte Arzneimittelwirkung	Häufigkeit des Auftretens
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen aller Schweregrade	selten ≥1/10000 - < 1/1000
	anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen der Schweregrade III und IV	sehr selten <1/10000
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit, abdominale Krämpfe	gelegentlich ≥1/1000 - < 1/100
Allgemeine Erkrankungen	Fieber	gelegentlich ≥1/1000 - < 1/100

**Tab. 4:** Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Gelafundin 4% (25)

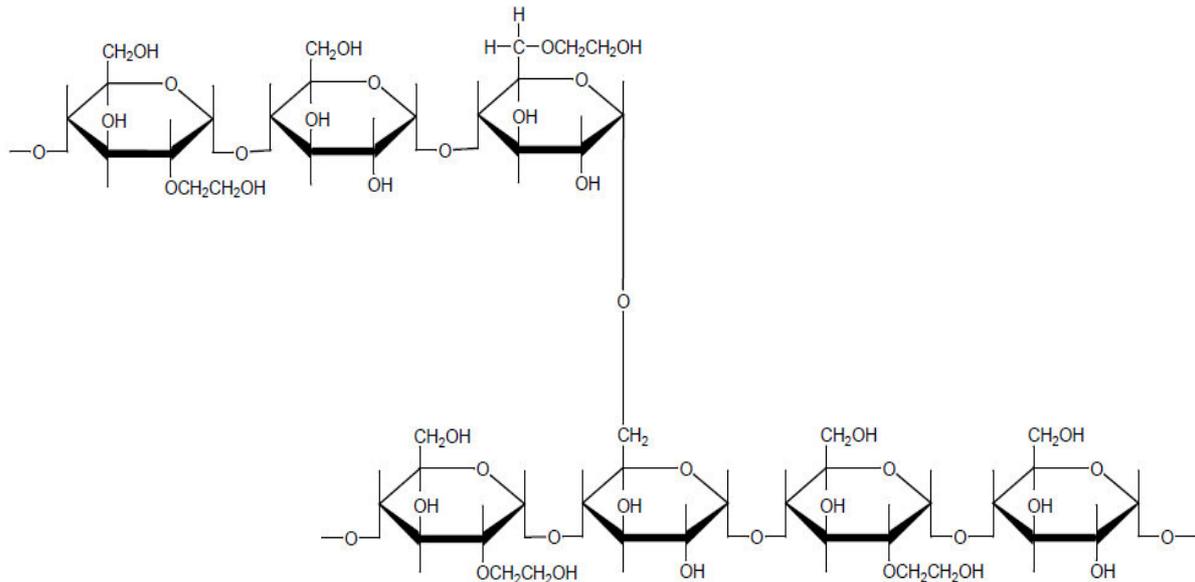
Durch Anwendung von Gelatine kann eine Hämodilution und Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) verursacht werden. Die Veränderung der Thrombozytenfunktion und Hämostase können durch Reduktion des Von-Willebrand-Faktors und des Faktors VIII:c hervorgerufen werden (37, 46). Durch Anwendung von Gelatine-Präparaten kann das Gewicht und die netzartige Struktur der Fibrinstränge verändert werden (13). Die Ursache der Hemmung der Thrombozytenfunktion ist jedoch noch nicht vollständig geklärt, eine Umhüllung der Thrombozyten durch modifizierte Gelatine-Moleküle wird dafür verantwortlich gemacht (72).

Eine 6%ige Gelatine-Lösung wurde durch Anordnung der „Food and Drug Association“ (FDA) am 19. April 1978 als Plasmaersatz vom amerikanischen Markt genommen. Die Begründung dieser Entscheidung lag in der durch Gelatine hervorgerufenen Erhöhung der Blutviskosität, Verlängerung der Blutungszeit und Störung der Thrombusbildung (19).

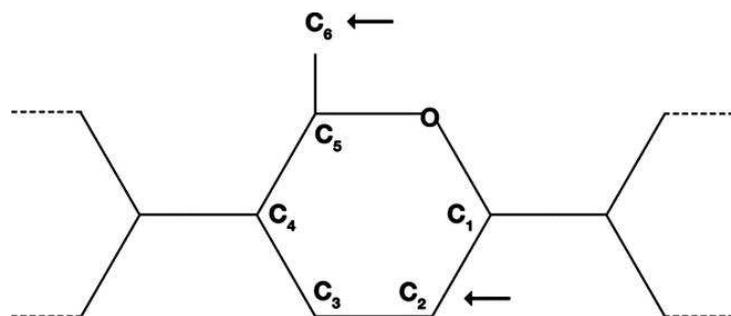
Als weitere unerwünschte Wirkung konnte nach Anwendung von Gelatine eine Schädigung der Niere aufgrund morphologischer Veränderungen im Rattenmodell nachgewiesen werden (67).

### 2.3.2. Hydroxyethylstärke (HES)

Bei HES handelt es sich um ein künstlich hergestelltes Polymer, dessen Ausgangsprodukt aus Wachsmais- oder Kartoffelstärke hergestellt wird. Dieses besteht aus  $\alpha$ -1,4-verzweigten Ketten von Glukosemolekülen (Abb. 3), die teilweise an den Kohlenstoffatomen C2 und C6 hydroxyethyliert werden (Abb. 4).



**Abb. 3:** Amylopektin-Molekül aus  $\alpha$ -1-4-glykosidisch verbundenen Glukosemolekülen und  $\alpha$ -1-6-Seitenketten mit Hydroxyethyl-Substitution an C2 und C6 (21)



**Abb. 4:** Hydroxyethylierung an C2 und C6 (76)

Die verschiedenen Produkte unterscheiden sich hinsichtlich der molaren Substitution im Substitutionsgrad der Hydroxyethylgruppen an C2/C6 [MS], dem Verhältnis der Substitution an C2 zu C6, dem mittleren Molekulargewicht [MW] und der Stärkekonzentration. Die Präparate können nach onkotischem Potential in isoonkotische (6%ige HES-Lösung) und hyperonkotische (10%ige HES-Lösung) Präparate eingeteilt werden. Die Infusionslösungen werden nach Molekulargewicht in hochmolekular (MW 450-480 kDa), mittelmolekular (MW 200 kDa) und niedermolekular (MW 75 kDa) klassifiziert (76). Die tägliche Maximaldosis variiert zwischen 20 ml/kg Körpergewicht und 50 ml/kg Körpergewicht, abhängig von den genannten Parametern. Die Kennzeichnung von HES-Produkten erfolgt nach diesen Eigenschaften in der Regel entsprechend Konzentration [%] (Molekulargewicht/Substitutionsgrad). Eine 6%ige Hydroxyethylstärke gehört mit einem mittleren Molekulargewicht von 130 kDa zu den mittelmolekularen Präparaten und wird mit einem Substitutionsgrad von 0,4 als HES 6% (130/0,4) angegeben.

Die Pharmakokinetik von HES hängt in besonderem Maße von dessen Molekulargewicht und dem Substitutionsgrad ab. Moleküle, die mit einer Größe von ca. 70000 Dalton die glomeruläre Filtrationsgrenze überschreiten, werden primär nicht filtriert, sondern zuerst durch das Enzym  $\alpha$ -Amylase hydrolysiert. Durch die Substitution an C2/C6 wird die Hydrolyse durch dieses Enzym gehemmt und die Wirkdauer von HES verlängert. Die Metabolisierungsrate von HES ist hauptsächlich von der Substitution an C2/C6 und vom quantitativen Verhältnis von C2 zu C6 abhängig. Ist der Quotient C2/C6 groß, wird die  $\alpha$ -Amylase außerordentlich stark in ihrer Aktivität gehemmt (76). Zusammenfassend zeigt die folgende Tabelle (Tab. 5) die verschiedenen HES Produkte und stellt die bei der Anwendung zugelassene maximale Tagesdosis gegenüber.

	Konzentration und Basislösung	Mittleres Molekulargewicht in kDa	Substitutionsgrad	Verhältnis C2/C6	Maximale Tagesdosis in ml/kg
HES 670/0,75	6% balanciert	670	0,75	4,5:1	20
HES 600/0,7	6% nicht balanciert	600	0,7	5:1	20
HES 450/0,7	6% nicht balanciert	480	0,7	5:1	20
HES 200/0,62	6% nicht balanciert	200	0,62	9:1	20
HES 200/0,5	6% nicht balanciert	200	0,5	5:1	33
	10% nicht balanciert				20
HES 130/0,42	6% nicht balanciert	130	0,42	6:1	50
HES 130/0,42	6% balanciert	130	0,42	6:1	50
	10% balanciert				33
HES 130/0,4	6% nicht balanciert	130	0,4	9:1	50
	10% nicht balanciert				33
HES 130/0,4	6% balanciert	130	0,4	9:1	50
HES 70/0,5	6% balanciert	70	0,5	3:1	20

**Tab. 5:** Klassifikation der HES-Infusionslösungen entsprechend molekularer Parameter mit Angabe der täglichen Maximaldosis, modifiziert nach (41, 76)

Die in Deutschland erhältlichen Lösungen sind in der folgenden Tabelle (Tab. 6) zusammengestellt. Die verschiedenen Produkte unterscheiden sich im molekularen Aufbau der Hydroxyethylstärke, der Konzentration an HES und entsprechend der Elektrolytkonzentration der Basislösung in balancierte und nicht balancierte Infusionslösung.

		Hydroxyethylstärke			Elektrolyte in mmol/l						
					Kationen				Anionen		
		Fertigarznei- mittel	Firma	Mittleres Molekular- gewicht $M_w$	Konzentration in g/l	Substitutions- grad	Calcium	Kalium	Magnesium	Natrium	Azetat
HAES-steril® 3%	Fresenius Kabi	200000	30	0,5				154		154	
HAES-steril® 6%	Fresenius Kabi	200000	60	0,5				154		154	
HAES-steril® 10%	Fresenius Kabi	200000	100	0,5				154		154	
Hemohe® 6%	B I Braun	200000	60	0,45- 0,55				154		154	
HyperHAES®	Fresenius Kabi	200000	60	0,5				1232		1232	
Infukoll® HES 6%	Serumwerk Bernburg/ UCB Pharma	200000	60	0,45- 0,55				154		154	
Infukoll® HES 10%	Serumwerk Bernburg/ UCB Pharma	200000	100	0,45- 0,55				154		154	
PlasmaVolume Redibag	Baxter	130000	60	0,42	0,912	5,36	0,984	130	27,2	112	
Tetraspan 6% Infusions- lösung	B I Braun	130000	60	0,42	2,5	4	1	140	24	118	5
Tetraspan 10% Infusions- lösung	B I Braun	130000	100	0,42	2,5	4	1	140	24	118	5
Venofundin® 60 mg/ml Infusions- lösung	B I Braun	130000	60	0,42				154		154	
Vitafusal® 6%	Serumwerk Bernburg	130000	60	0,42	1	5,5	1	130	27	112,5	
Vitafusal® 10%	Serumwerk Bernburg	130000	100	0,42	1	5,5	1	130	27	112,5	
VitaHES®	Serumwerk Bernburg	130000	60	0,42				154		154	
Volyte 6%	Fresenius Kabi	130000	60	0,4		4	1,5	137	34	110	
Voluven® 6%	Fresenius Kabi	130000	60	0,4				154		154	

**Tab. 6:** HES-Infusionslösungen mit unterschiedlicher Zusammensetzung (63)

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von HES werden entsprechend Häufigkeit des Auftretens in nachstehender Tabelle (Tab. 7) zusammengefasst und bestehen hauptsächlich aus anaphylaktoiden Reaktionen (5), der Akkumulation im Gewebe, Pruritus (58), Koagulopathie (2, 42, 66, 70, 77), Erhöhung der Serumamylase, Abfall des Hämatokrits und der Plasmaproteine durch Hämodilution und Nephrotoxizität. Als Ursache der Koagulopathie wird eine durch HES verursachte Reduktion der Plasmakonzentration von Faktor VIII und des Von-Willebrand-Faktors angenommen. Durch diese Veränderung folgt eine Einschränkung der durch Von-Willebrand-Faktor vermittelten Adhäsion von Thrombozyten an das subendotheliale Kollagen. Eine durch HES verursachte Umhüllung der Thrombozytenoberfläche führt zur verringerten Verfügbarkeit von aktiviertem GP IIb-IIIa, wodurch eine Bindung mit Fibrinogen und die Aggregation benachbarter Thrombozyten verhindert werden (41).

Organsystemklasse	Unerwünschte Arzneimittelwirkung	Häufigkeit des Auftretens
Störungen des Blut- und Lymphsystems	Gerinnungsstörungen	selten (in hohen Dosen) ( $>0,01$ - $\leq 0,1$ %)
Störungen des Immunsystems	Anaphylaktoide Reaktionen	selten ( $>0,01$ - $\leq 0,1$ %)
Haut- und subkutane Gewebestörungen	Pruritus	häufig (dosisabhängig) ( $\geq 1$ % - $<10$ %)
Laboruntersuchungen	Erhöhung der Serumamylase	häufig (dosisabhängig) ( $\geq 1$ % - $<10$ %)
	Abfall des Hämatokrit	häufig (dosisabhängig) ( $\geq 1$ % - $<10$ %)
	Abfall von Plasmaproteinen	häufig (dosisabhängig) ( $\geq 1$ % - $<10$ %)

**Tab. 7:** Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Voluven® 6% (26)

#### 2.4. Aktuelle Studien im Hinblick auf Nephrotoxizität und Mortalität

Besonders schwerwiegend für Intensivpatienten sind die Auswirkungen der Kolloide bezüglich der Nierenfunktion. Im schwersten Fall kann sich aus der Schädigung der Niere eine Niereninsuffizienz entwickeln. Die Prävalenz ist besonders hoch bei Patienten mit schwerer Sepsis oder im septischen Schock und stellt einen unabhängigen Risikofaktor für einen letalen Verlauf des Patienten dar (52). In multizentrischen, multinationalen, epidemiologischen Studien wurde die Sepsis als häufigste Ursache der akuten Niereninsuffizienz nachgewiesen, gefolgt von der herzchirurgisch assoziierten akuten Niereninsuffizienz (7). Die Prävalenz der akuten Niereninsuffizienz liegt bei kritisch kranken Patienten zwischen 30 und 60% (7).

Eine zielgerichtete und frühzeitige Flüssigkeitstherapie reduziert in erheblichem Maße die Mortalität von Patienten mit Sepsis oder im septischen Schock (62), jedoch führt eine positive Bilanzierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz zu einer Verschlechterung des Therapieergebnisses und sogar zu einer Erhöhung der Mortalität (54). Ziel der Infusionstherapie ist die Stabilisierung der Hämodynamik mit Gewährleistung der Mikrozirkulation. Um eine Hyperhydratation zu vermeiden, werden oftmals kolloidale Infusionslösungen verwendet, da man ihnen einen größeren und schnelleren Volumeneffekt im Vergleich zu Kristalloiden zuordnet.

Die durch HES hervorgerufene Nierenschädigung ist assoziiert mit einer Proliferation des Niereninterstitiums, einer Infiltration von Makrophagen und einer Schädigung der Tubuli. Die Anwendung von HES 10% (200/0,5) führte zu einer stärkeren Inflammationsreaktion als HES 6% (130/0,42) (35).

Nach Anwendung von HES bei Organspendern wurde in der histologischen Untersuchung der Probebiopsien nierentransplantierter Patienten eine vermehrte Anzahl an osmotischer Nephrose im

Vergleich zur Kontrollgruppe, in der keine Infusionstherapie mit HES durchgeführt wurde, festgestellt (44). Osmotische Nephrose beschreibt die morphologischen Veränderungen der proximalen Nierentubuli durch Vakuolisierung und Anschwellung der Zellen, welche durch verschiedene chemische Verbindungen hervorgerufen werden können (20).

Im Rattenmodell zeigte die histopathologische Untersuchung der Niere eine schwerwiegendere Veränderung bei der Anwendung von Gelatine 4% im Vergleich zu HES 6% (130/0,4). Die Anwendung kristalloider Infusionen führte in dieser Studie zu keiner morphologischen Veränderung (67).

In einer Untersuchung bei Patienten mit abdominellem Aortenaneurysma, die perioperativ mit HES 6% (200/0,62), HES 6% (130/0,4) oder Gelatine 4% behandelt wurden, zeigte sich bei der Therapie mit HES-Produkten eine bessere Nierenfunktion und ein geringerer Nierenschaden im Vergleich zu Gelatine. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden HES-Lösungen (49).

Im Gegensatz hierzu stellte sich HES 6% (200/0,62) im Vergleich zu Gelatine 3% bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer akuten Niereninsuffizienz dar (68). Zusätzlich war die Anwendung von HES 6% (200/0,5) verglichen mit Ringer-Laktat häufiger mit akuter Niereninsuffizienz und der Notwendigkeit von Nierenersatzverfahren assoziiert. Die Nephrotoxizität korrelierte dabei mit der angewandten Dosis (10).

Im direkten Vergleich von Patienten, die überwiegend mit HES 6% (130/0,4) therapiert wurden, mit einer anderen Patientengruppe, die in erster Linie mit Gelatine 4% behandelt wurde, zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Bezug auf das Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz. Eine kumulative Dosis von mehr als 33 ml/kg Körpergewicht war in beiden Kolloid-Kohorten mit einem erhöhten Risiko von akuter Niereninsuffizienz assoziiert (65).

In Zusammenhang mit nephrotoxischen Wirkungen besteht bereits seit vielen Jahren eine kontroverse Diskussion über die Anwendung kolloidaler Infusionslösungen. In diversen Publikationen werden die Vorteile kolloidaler Lösungen, auch im Vergleich zu kristalloiden Infusionen, ihrem Nebenwirkungsprofil gegenübergestellt (60, 74). Aus aktuellem Anlass werden diverse publizierte HES-Studien kritisch betrachtet und angezweifelt (61).

Durch Anwendung kolloidaler Infusionslösungen sollte möglichst der Krankheitsverlauf des Patienten verbessert und das Risiko eines letalen Krankheitsverlaufes reduziert werden. Eine Übersichtsarbeit der „Cochrane Collaboration“ konnte bei der Untersuchung von randomisierten, kontrollierten Studien bei Patienten mit Trauma, Verbrennungen oder nach Operationen keine Evidenz für eine Reduktion des Mortalitätsrisikos bei der Anwendung von kolloidalen Infusionen im Vergleich zu kristalloiden Infusionslösungen liefern (55). In diesem Zusammenhang zeigte der Vergleich verschiedener Kolloidlösungen in Bezug auf Sicherheit, Mortalität und Effektivität in einer anderen systemischen Übersichtsarbeit der „Cochrane Collaboration“ keinen signifikanten Unterschied

zwischen Albumin, Dextranen, HES und Gelatine. Um eine ausreichende Evidenz zur Anwendung kolloidaler Infusionslösungen zu erhalten, wurden im Hinblick auf diese Untersuchung größere Studien gefordert, welche unter anderem die Effektivität kolloidaler Infusionslösungen im Vergleich zu kristalloiden Infusionslösungen überprüfen sollen (11).

Nach der Leitlinie der „Deutschen Sepsis-Gesellschaft“ (DSG) und der „Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin“ (DIVI) vom 22. Februar 2010 ist die hämodynamische Stabilisierung des Patienten mit Sepsis oder im septischen Schock direkt nach Diagnosestellung durchzuführen. Eine sofortige Therapie mit Kristalloiden oder Kolloiden zur Stabilisierung von Patienten mit mutmaßlicher Hypovolämie wird gefordert. Die im Anschluss weiterführende hämodynamische Sicherung mittels HES (200/0,5) oder HES (200/0,62) wird nicht befürwortet. Die Begründung dieser Ablehnung besteht in der durch mehrere Studien untersuchten Volumenwirksamkeit kolloidaler Lösungen im Vergleich zu kristalloiden Infusionen (59). Im Gegensatz zu normovolämischen Patienten besteht nur ein geringer Volumeneffekt bei Patienten mit Sepsis oder im septischen Schock. Im Vergleich zu HES 10% (200/0,5) führte die Infusion von ca. 30-40% mehr an Kristalloiden zu gleichem hämodynamischen Erfolg (10). Eine weitere Studie bei Kindern im septischen Schock ergab eine vergleichbare hämodynamische Stabilisierung nach einer ca. 1,6-fach größeren Zufuhr von Kristalloiden im Vergleich zu Gelatine (73). Demgegenüber stehen die schweren Nebenwirkungen dieser Kolloide, die für den Patienten mit einer schwerwiegenden Steigerung der Morbidität einhergehen können (25, 26).

In der zuvor genannten Leitlinie der DSG und DIVI wird der Einsatz niedermolekularer HES-Lösungen und Gelatine-Infusionen bei schwerer Sepsis oder septischem Schock nicht befürwortet, da die bisher veröffentlichte Studienanzahl nicht ausreichend und die kumulative Dosis oberhalb von 50 ml/kg Körpergewicht nicht zufriedenstellend untersucht ist (59). Zusätzlich ist die klinische Evidenz von HES zum Erhalt der Nierenfunktion bei nicht septischen Patienten gering und die Studiendauer der bisherigen Untersuchungen unzureichend (15). Obwohl auch Gelatine eine nachgewiesene Nephrotoxizität aufweist, ist eine maximale Tagesdosis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht definiert (25, 63).

Der Gebrauch von kolloidalen Lösungen sollte im Bezug auf Risiko und Nutzen kritisch bewertet werden, da die sichere Anwendung bis heute nicht ausreichend belegt wurde. Die klinischen Daten über signifikante Unterschiede im Nebenwirkungsprofil von modernen, isoonkotischen Kolloiden zu älteren Präparaten sind noch nicht befriedigend (15, 33). Moderne HES-Präparate, wie z.B. HES 6% (130/0,4), zeigen nach Angaben der Hersteller eine besonders nebenwirkungsarme Pharmakokinetik im Vergleich zu älteren Präparaten. Bezugnehmend auf Voluven® 6% (130/0,4) (Fresenius Kabi, Bad Homburg) wird vom Hersteller besonders der Substitutionsgrad von 0,4 und das Verhältnis von C2/C6 von 9:1 für die positive pharmakologische Entwicklung der Pharmakokinetik, des

Intravasalvolumens und der Hämodilution verantwortlich gemacht (18). In Hinblick auf Pharmakokinetik wurde im Vergleich zu HES 10% (200/0,5) bei HES 10% (130/0,4) eine schnellere Elimination und weniger Gewebeakkumulation nachgewiesen (45).

## **2.5. Ziele dieser Arbeit**

Die aktuelle Studienlage zeigt, dass Untersuchungen zur Sicherheit moderner HES-Lösungen und Gelatine-Infusionen noch lückenhaft sind. Es fehlen zum jetzigen Zeitpunkt Analysen zu Toxizität und Krankheitsverlauf im Hinblick auf Tagesdosis und kumulative Gesamtdosis der unterschiedlichen Kolloidlösungen. Für HES wird derzeit vor dem Hintergrund der publizierten Daten sogar diskutiert, ob die Marktzulassung für dieses Produkt vollständig ruhen sollte (23, 24). Als Alternative zu HES wird in einem Positionspapier der Faculty of Intensive Care Medicine, der Britischen Fachgesellschaft für Anästhesiologie (Royal College of Anaesthetists), der Intensive Care Society und des College of Emergency Medicine daher die bevorzugte Verwendung von Gelatine vorgeschlagen (27).

Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Studie retrospektiv die beiden auf europäischen Intensivstationen am häufigsten genutzten Kolloide HES und Gelatine (64) im direkten Vergleich an großen Patientengruppen analysiert. Zusätzlich wurden die beiden Kohorten mit einer dritten Patientengruppe, welche ausschließlich mit kristalloiden Infusionslösungen behandelt wurde, verglichen. Die erhobenen Daten wurden besonders im Hinblick auf Nephrotoxizität, Mortalität und Krankheitsverlauf der Intensivpatienten untersucht. Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf der Korrelation zwischen Tagesdosis, kumulativer Dosis und Nebenwirkungen insbesondere im Zusammenhang mit Nephrotoxizität während des Aufenthaltes auf der Intensivstation. Hierdurch sollte unter anderem evaluiert werden, ob Gelatine eine sinnvolle Alternative zu HES bei der Behandlung kritisch kranker Patienten darstellen kann.

### 3. Methoden und Material

#### 3.1. Studienaufbau

In dieser retrospektiven Kohortenanalyse erfolgte eine Untersuchung aller Patienten, die während des Zeitraums von Juni 2005 bis Juni 2007 auf der interdisziplinären operativen Intensivstation des Universitätsklinikums des Saarlandes therapiert wurden.

Patienten, die im Zeitraum von Juni 2005 bis Mai 2006 behandelt wurden, wurden der ersten Kohorte zugeordnet. Als kolloidale Infusionslösung stand in dieser Kohorte ausschließlich HES (Voluven® 6% (130/0,4) Fresenius Kabi, Bad Homburg) zur Verfügung. Die zweite Kohorte bestand aus den Patienten, welche von Juni 2006 bis Juni 2007 intensivmedizinisch betreut wurden. Diese Patienten erhielten als Kolloid lediglich Gelatine (Gelifundin® 4%, Braun Melsungen AG, Melsungen). Diese beiden Infusionslösungen liegen auf der Basis nicht balancierter Elektrolytlösungen vor; die Konzentration an Hydroxyethylstärke liegt bei 6% und die Konzentration an Gelatine bei 4%. Die folgende Tabelle zeigt die Zusammensetzung beider Produkte (Tab. 8).

Fertigarzneimittel	Firma	Hydroxyethylstärke			Elektrolyte in mmol/l						
					Kationen			Anionen			
		Mittleres Molekulargewicht MW	Konzentration in g/l	Substitutionsgrad	Calcium	Kalium	Magnesium	Natrium	Azetat	Chlorid	Malat
<b>Voluven® 6%</b>	Fresenius Kabi	130000	60	0,4				154		154	
<b>Gelifundin® 4%</b>	B I Braun	Gelatinepolysuccinat						154		120	

**Tab. 8:** Vergleich der in der Studie angewandten Kolloide, modifiziert nach (63)

Patienten, welche während dieser Studiendauer keines der beiden Kolloide erhielten, sondern ausschließlich mit Kristalloiden behandelt wurden, wurden der dritten Gruppe zugeteilt. Eine Therapie mit beiden Kolloiden während des Aufenthaltes führte zum Ausschluss des Patienten aus der Studie. Die Indikation für eine Infusionstherapie mittels Kolloid oder Kristalloid wurde durch die behandelnden Ärzte der ITS gestellt. Die perioperative Flüssigkeitssubstitution wurde in der Studie nicht mitberücksichtigt. Bei Patienten, die initial über den Schockraum aufgenommen oder von externen Krankenhäusern verlegt wurden, wurde die Flüssigkeitstherapie vor Aufnahme auf ITS nicht erfasst. Eine durch den Notarzt präklinisch durchgeführte Flüssigkeitssubstitution wurde in dieser Studie ebenfalls nicht registriert.

### 3.2. Datenerhebung

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte auf der Basis einer neu entwickelten Datenbank mit dem Programm Microsoft Access 2007 für Windows (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA). Die Patientenakten lagen zum größten Teil in Papierform vor. Während der Studie wurde die papierlose Patientendokumentation mittels COPRA (COPRA System GmbH, Sasbachwalden, Deutschland) eingeführt. Nach Einführung der papierlosen Patientendokumentation wurden Laborparameter zum Teil mittels SAP ERP 6.0 (SAP AG, Walldorf, Deutschland) nachgeprüft.

Zur eindeutigen Identifizierung der Studienteilnehmer wurden die Erfassung der Stammdaten des Patienten mit Vornamen, Nachnamen, Geburtsdatum, Geschlecht und die Zuordnung einer persönlichen Identifikationsnummer zur Pseudonymisierung des Patienten durchgeführt. Die weitere Charakterisierung der Studienteilnehmer erfolgte durch die bei Aufnahme erhobenen Patientendaten Alter, Größe, Gewicht und Diagnose.

Zusätzlich war die Registrierung einer vorherigen Dialysepflicht oder vorbestehenden Niereninsuffizienz von besonderem Interesse. Zur Abschätzung einer bestehenden neurologischen Störung der Bewusstseinslage wurde die 1974 von Graham Teasdale und Bryan J. Jennet veröffentlichte Glasgow Coma Scale (GCS) angewendet (71). Bei Patienten, die bei Aufnahme einen reduzierten Bewusstseinsstatus aufgrund Analgosedierung bei mechanischer Beatmung aufwiesen, wurde die GCS nicht bewertet.

Das Mortalitätsrisiko der Intensivpatienten wurde durch den APACHE-II Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) abgeschätzt. Dieser Score wurde 1985 von Knaus et al. veröffentlicht und stellt ein insbesondere auf Intensivstationen angewendetes Bewertungssystem dar, welches dem Intensivmediziner eine Abschätzung der letalen Gefährdung des Patienten ermöglicht (40). Zur Berechnung des APACHE-II Scores wurden 12 Routineparameter des Patienten bei Aufnahme herangezogen (Körpertemperatur, mittlerer arterieller Druck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Oxygenierung, arterieller pH, Natrium, Kalium, Kreatinin, Hämatokrit, Leukozyten und GCS). Je nach Normabweichung dieser Parameter wurde eine Punktzahl vergeben. Entsprechend APACHE-II Berechnungsformel wurde das Alter des Patienten berücksichtigt. Der Status der Organinsuffizienz oder Immunschwäche wurde in der Berechnung des chronischen Gesundheitsstatus in allen drei Kohorten nicht erfasst. Die Summe aller Punktzahlen kann zwischen 0 und 71 liegen. Dieser Wert korreliert mit der letalen Gefährdung, wobei ein hoher Wert mit einer erhöhten Todesrate assoziiert ist (40). In der von Knaus et al. veröffentlichten Studie wurde dieses Bewertungssystem bei 5815 Patientenaufnahmen durchgeführt und die Sterblichkeit im Hinblick auf den APACHE-II Score untersucht (Tab. 9).

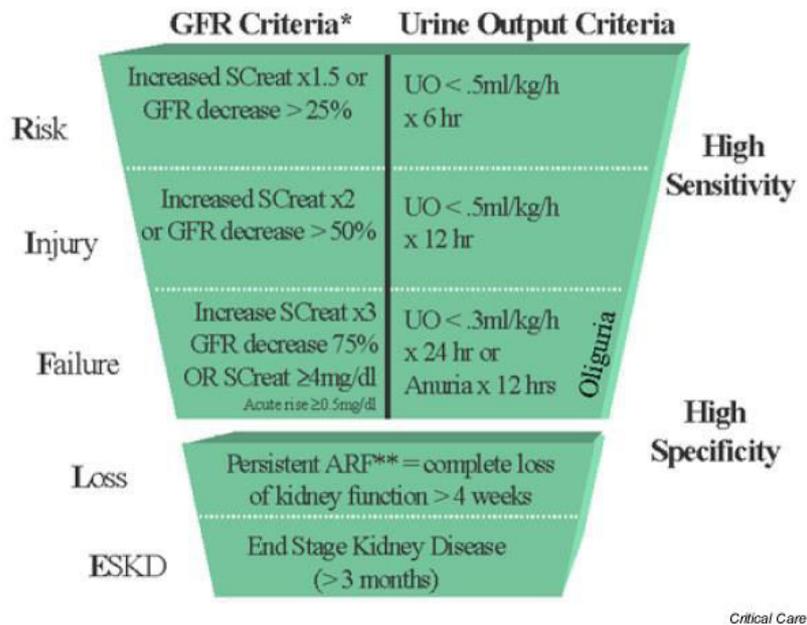
	<b>Apache-II Score</b>	<b>0-4</b>	<b>5-9</b>	<b>10-14</b>	<b>15-19</b>	<b>20-24</b>	<b>25-29</b>	<b>30-34</b>	<b>&gt;34</b>
<b>Mortalität</b>	nicht operativ	~ 4%	~ 8%	~ 13%	~ 22%	~ 40%	~ 51%	~ 72%	~ 84%
	postoperativ	~ 2%	~ 4%	~ 8%	~ 11%	~ 30%	~ 46%	~ 72%	~ 87%

**Tab. 9:** Beziehung zwischen APACHE-II Score und Krankenhausmortalität bei 5815 Aufnahmen der Intensivstation nach Knaus et al. (40)

Die Flüssigkeitsbilanz wurde durch Analyse der täglichen Ein- und Ausfuhr ermittelt. Zur Verlaufskontrolle wurde während des stationären Aufenthaltes bei allen Studienteilnehmern die tägliche Laborkontrolle von Natrium, Kalium, Laktat, Kreatinin und Harnstoff erfasst. Eine Beatmungs- und/oder Dialysepflicht wurde im Verlauf dokumentiert. Die kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) war das standardmäßige Dialyseverfahren der interdisziplinären operativen Intensivstation des Universitätsklinikums des Saarlandes. Die Indikation zur Durchführung einer Hämodialyse wurde durch die behandelnden Ärzte der Intensivstation in Kooperation mit dem Konsiliararzt der Nephrologie gestellt. Abhängig vom klinischen Verlauf des Patienten war die Dialyse zur Therapie einer schweren Hyperkaliämie, bei bedeutsamer Hyperhydratation mit der Präsenz eines Lungenödems oder zur Behandlung einer schweren Azidose indiziert. Zusätzlich erfolgte die Behandlung einer Oligurie oder Anurie, einer schweren Elektrolytstörung oder einer progressiven Urämie mit dem Auftreten einer Perikarditis, Pruritus oder neurologischen Störungen mittels Dialyse.

### 3.3. Endpunkte der Studie

Als primärer Endpunkt der Studie wurde das Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz analysiert. Die Definition einer akuten Niereninsuffizienz wurde entsprechend RIFLE-Kriterien (Risk (R) Injury (I) Failure (F) Loss of Kidney Function (L) End Stage Kidney Disease (E)) gestellt, welche in der nachfolgenden Abbildung graphisch zusammengefasst sind (Abb. 5) (8).



**Abb. 5:** RIFLE Kriterien (SCreat=Kreatininwert im Serum) (8)

Die Akute Niereninsuffizienz nach modifizierten RIFLE Kriterien wurde in dieser Studie entsprechend dem Stadium Failure nach RIFLE mit den folgenden Kriterien definiert:

- Serumkreatininerhöhung um den Faktor 3 gegenüber Aufnahmewert
- Serumkreatinin  $\geq 4$  mg/dl und akute Erhöhung  $\geq 0,5$  mg/dl
- neu aufgetretene Dialysepflicht

Um den Einfluss kolloidaler Infusionslösungen auf die Nierenfunktion von Patienten mit bereits eingeschränkter Funktion zu untersuchen, wurden zur Untersuchung des primären Endpunktes wie folgt zwei Subgruppen gebildet: Patienten, bei denen im Verlauf des Aufenthaltes auf Intensivstation eine Akute Niereninsuffizienz entsprechend RIFLE-Kriterien diagnostiziert wurde, wurden entsprechend ihrer vorherigen Nierenfunktion eingeteilt. Bei bereits vorheriger Niereninsuffizienz oder einer zuvor bestandenen Dialysepflicht erfolgte die Zuordnung in die Gruppe Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz. Die zweite Subgruppe bestand aus den Teilnehmern, bei denen zuvor keine Nierenfunktionsstörung nachweisbar war. Dieses Patientenkollektiv wurde als Akute Niereninsuffizienz-Gruppe definiert.

Der Einfluss kolloidaler Infusionslösungen auf die Nierenfunktion der Studienteilnehmer wurde hinsichtlich applizierter Tagesmaximaldosis und kumulativer Gesamtdosis während des Aufenthaltes auf Intensivstation untersucht. Zusätzlich wurde die Abhängigkeit der Nierenfunktion vom Applikationsverhältnis von kristalloiden zu kolloidalen Infusionslösungen geprüft. Hierzu wurde untersucht, ob ein geringer Anteil kristalloider Infusionslösungen mit hohem Anteil an Kolloiden an der Tageszufuhr des Patienten eine schädigende Wirkung aufwies.

Als sekundäre Endpunkte wurden die Krankenhausmortalität und die Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation und im Universitätsklinikum des Saarlandes betrachtet.

### **3.4. Statistische Analyse**

Zur statistischen Auswertung der erfassten Daten wurde das Programm SigmaStat® 3.1 (Systat Software, Inc., San Jose, Kalifornien, USA) verwendet. Die statistische Analyse von Häufigkeiten und Verteilungen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. Zuvor wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test die Normalverteilung untersucht. Die Varianzanalyse der Vergleichsgruppen wurde mittels One Way Analysis of Variance (ANOVA) durchgeführt. Die Analyse mittels Kruskal-Wallis-ANOVA wurde angewendet, wenn die Kriterien parametrischer Testverfahren nicht ausreichend erfüllt wurden. Bestand zwischen den Vergleichsgruppen ein signifikanter Unterschied, wurde die Dunn Methode zur post-hoc Analyse verwendet.

Die dargestellten Ergebnisse entsprechen dem Median und der 25. und 75. Perzentile. Eine abweichende Angabe mittels arithmetischem Mittel  $\pm$  Standardabweichung wird zusätzlich hervorgehoben. Zur statistischen Analyse der 30-Tage-Überlebensrate wurde der Log-Rank-Test nach Kaplan-Meier durchgeführt. Ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant beurteilt. Die graphische Darstellung der erhobenen Ergebnisse wurde mit SigmaPlot® 9.0 (Systat Software, Inc., San Jose, Kalifornien, USA) angefertigt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Beschreibung der Studienkohorten

Von den insgesamt 1552 in der Studie aufgenommenen Teilnehmern erhielten 515 Patienten HES zur Infusionstherapie. 540 Patienten wurden während ihres Aufenthaltes auf der interdisziplinären operativen Intensivstation mit Gelatine-Lösung versorgt. Die 497 Teilnehmer der dritten Kohorte wurden ausschließlich mit kristalloiden Infusionslösungen behandelt und erhielten während ihres Aufenthaltes auf ITS kein Kolloid.

Aus der Studie wurden drei Patienten ausgeschlossen, da sie während ihres Aufenthaltes eine Infusionstherapie mit HES und Gelatine erhielten.

Hinsichtlich der demographischen Daten (Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht) der Studienteilnehmer zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Kohorten (Tab. 10).

	<b>alle Patienten</b> n=1552	<b>HES</b> n=515	<b>Gelatine</b> n=540	<b>Kristalloid</b> n=497	<b>p-Wert</b>
<b>Geschlecht: Anzahl männlicher Teilnehmer (relative Häufigkeit %)</b>	927 (59,7%)	321 (62,3%)	312 (57,8%)	294 (59,1%)	0,306
<b>Alter (Jahre)</b>	65 (52/73)	66 (53/73)	64,5 (53/73)	64 (50/74)	0,357
<b>Größe (cm)</b>	170 (164/176)	170 (164/176)	170 (164/177)	170 (163/176)	0,741
<b>Gewicht (kg)</b>	75 (65/86)	75 (65/85)	75 (65/87)	75 (65/85)	0,705

**Tab. 10:** Demographische Daten der drei Studiengruppen; Median und 25./75. Perzentile von Alter, Größe und Gewicht; Angabe des Geschlechts nach relativer und absoluter Häufigkeit der männlichen Teilnehmer

### 4.2. Vergleich der Studienjahre

Bei Aufnahme auf ITS bestand kein signifikanter Unterschied der beiden Studienjahre (Juni 2005 bis Mai 2006 vs. Juni 2006 bis Juni 2007) hinsichtlich APACHE-II Score und der Endpunkte Akute Niereninsuffizienz nach RIFLE, neu aufgetretene Akute Niereninsuffizienz und Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz, Mortalität, Aufenthaltsdauer auf Intensivstation und Dauer des Krankenhausaufenthaltes (je  $p > 0,05$  Jahr 1 vs. Jahr 2) (Tab. 11).

	<b>Jahr 1</b> <b>n=882</b>	<b>Jahr 2</b> <b>n=670</b>	<b>p-Wert</b>
<b>APACHE-II</b>	9 (6/11)	8 (6/12)	0,352
<b>Akute Niereninsuffizienz nach RIFLE</b>	31 (3,5%)	35 (5,2%)	0,127
<b>Akute Niereninsuffizienz</b>	20 (2,3%)	27 (4,0%)	0,063
<b>Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz</b>	11 (1,2%)	8 (1,2%)	0,890
<b>Mortalität (Patienten)</b>	130 (14,7%)	103 (15,4%)	0,784
<b>Aufenthalt ITS (Tage)</b>	1 (1/3)	1 (1/3)	0,050
<b>Aufenthalt gesamt (Tage)</b>	13 (8/21)	12 (8/21)	0,902

**Tab. 11:** Vergleich der beiden Studienjahre Jahr 1 und Jahr 2; Angabe des APACHE-II, der Aufenthaltsdauer auf ITS und Gesamtaufenthaltsdauer mittels Median und 25./75. Perzentile; absolute und relative Häufigkeit der Akuten Niereninsuffizienz nach RIFLE, der Akuten Niereninsuffizienz, der Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz und der Mortalität

Die Indikation für den Aufenthalt auf Intensivstation wurde durch die Dokumentation der drei Hauptdiagnosen des Intensivpatienten ermittelt. Um die untersuchte Studienpopulation weiter zu charakterisieren, wurden die zehn häufigsten Hauptdiagnosen der 1552 Patienten sowie deren Prävalenz im gesamten Patientenkollektiv berechnet (Tab. 12).

Hauptdiagnose	Anzahl absolut	Anzahl relativ
Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge	133	8,57%
Aortenaneurysma und -dissektion	66	4,25%
Sekundäre bösartige Neubildung der Atmungs- und Verdauungsorgane	60	3,87%
Bösartige Neubildung des Rektums	50	3,22%
Fraktur der Lendenwirbelsäule und des Beckens	47	3,03%
Fraktur des Femurs	44	2,84%
Bösartige Neubildung des Pankreas	38	2,45%
Bösartige Neubildung des Kolons	37	2,38%
Bösartige Neubildung des Magens	33	2,13%
Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	24	1,55%

**Tab. 12:** Häufigste Hauptdiagnosen der 1552 Patienten in absoluter und relativer Häufigkeit der gesamten Studienpopulation

Die Komorbiditäten Herzinsuffizienz, akutes Leberversagen, Fibrose und Zirrhose der Leber, Diabetes mellitus und APACHE-II Wert größer als 20 bei Aufnahme auf ITS unterschieden sich in ihrer Häufigkeit nicht signifikant in den drei Studiengruppen; ebenso zeigte sich kein Unterschied bezüglich einer vorbestehenden Niereninsuffizienz (Tab. 13). Allerdings bestand ein signifikanter Unterschied hinsichtlich einer vorherigen Dialysepflicht, die in der HES-Gruppe nicht vorlag.

Komorbiditäten	alle Patienten	HES	Gelatine	Kristalloid	p-Wert
Herzinsuffizienz	93 (5,99%)	26 (5,05%)	38 (7,04%)	29 (5,84%)	0,390
NYHA Grad I	16 (1,03%)	3 (0,58%)	9 (1,67%)	4 (0,80%)	0,182
NYHA Grad II	18 (1,16%)	3 (0,58%)	7 (1,30%)	8 (1,61%)	0,292
NYHA Grad III	9 (0,58%)	3 (0,58%)	3 (0,56%)	3 (0,60%)	0,995
NYHA Grad IV	6 (0,39%)	1 (0,19%)	5 (0,93%)	0 (0%)	0,242 <sup>a)</sup> 0,986 <sup>b)</sup> 0,089 <sup>c)</sup>
Akutes Leberversagen	6 (0,39%)	3 (0,58%)	2 (0,37%)	1 (0,20%)	0,619
Fibrose und Zirrhose der Leber	33 (2,13%)	7 (1,36%)	18 (3,33%)	8 (1,61%)	0,053
APACHE-II $\geq$ 20	43 (2,77%)	10 (1,94%)	19 (3,52%)	14 (2,82%)	0,295
Diabetes Mellitus	40 (2,58%)	13 (2,52%)	14 (2,59%)	13 (2,62%)	0,995
Vorherige Niereninsuffizienz	148 (9,54%)	37 (7,18%)	58 (10,74%)	53 (10,66%)	0,084
Vorherige Dialysepflicht	21 (1,35%)	0 (0%)	11 (2,04%)	10 (2,01%)	0,003 <sup>a)</sup> 0,004 <sup>b)</sup> 0,848 <sup>c)</sup>

**Tab. 13:** Absolute Häufigkeit der Patienten mit genannter Komorbidität und relative Verteilung in der Studienkohorte; Untersuchung des Signifikanzniveaus mittel Chi-Quadrat Test; <sup>a)</sup> HES vs. Gelatine; <sup>b)</sup> HES vs. Kristalloid; <sup>c)</sup> Gelatine vs. Kristalloid

### 4.3. Ergebnisse der Aufnahmeuntersuchung auf ITS

#### 4.3.1. Kreatininwert bei Aufnahme

Die Patienten der drei Kohorten zeigten bezüglich des Kreatininwertes bei der Aufnahmeuntersuchung keinen signifikanten Unterschied (Tab. 14).

	alle Patienten	HES	Gelatine	Kristalloid	p-Wert
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0,8 (0,6/1)	0,8 (0,6/1)	0,8 (0,6/1)	0,8 (0,6/1)	0,564

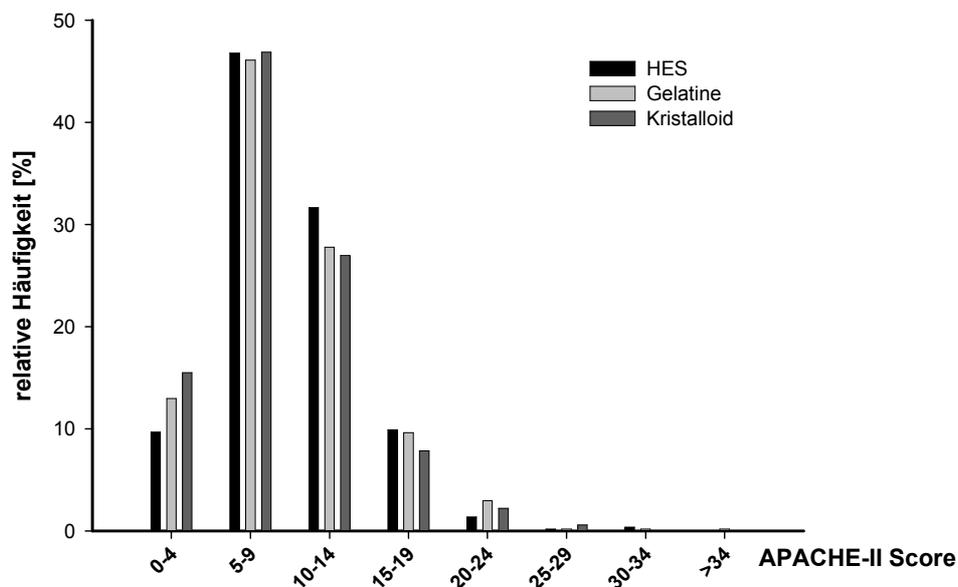
**Tab. 14:** Median und 25./75. Perzentile des Kreatininwertes der Studienteilnehmer bei Aufnahme

#### 4.3.2. GCS und APACHE-II Score

Die Studienteilnehmer zeigten zum Zeitpunkt der Aufnahme keinen signifikant unterschiedlichen GCS-Wert (Tab. 15). Allerdings unterschieden sich die drei Kohorten bezüglich des APACHE-II Scores signifikant (Tab. 15) (Abb. 6).

	alle Patienten	HES	Gelatine	Kristalloid	p-Wert
<b>GCS bei Aufnahme</b>	15 (15/15)	15 (15/15)	15 (15/15)	15 (15/15)	0,517
<b>APACHE-II bei Aufnahme</b>	8 (6/12)	9 (6/12)	8 (6/12)	8(6/11)	>0,05 <sup>a)c)</sup> <0,05 <sup>b)</sup> 0,046 <sup>d)</sup>

**Tab. 15:** Median und 25./75. Perzentile von GCS und APACHE-II Score bei Aufnahme; <sup>a)</sup> HES vs. Gelatine; <sup>b)</sup> HES vs. Kristalloid; <sup>c)</sup> Gelatine vs. Kristalloid; <sup>d)</sup> HES vs. Gelatine vs. Kristalloid; GCS=Glasgow-Coma-Scale; APACHE-II=Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II



**Abb. 6:** Relative Häufigkeit des APACHE-II Scores in der HES-, Gelatine- und Kristalloid-Gruppe; Median und 25./75. Perzentile betragen für die HES- 9 (6/12), für die Gelatine- 8 (6/12) und für die Kristalloid-Gruppe 8 (6/12); APACHE-II=Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II

#### 4.4. Laborparameter im Verlauf des intensivstationären Aufenthaltes

Zum Vergleich der drei Studienkohorten wurde der Mittelwert von Kreatinin und Laktat während des gesamten Aufenthaltes auf ITS berechnet. Die Untersuchung des Mittelwertes von Kreatinin zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Kohortengruppen (Tab. 16).

Der Mittelwert der täglichen Analyse des Laktatwertes zeigte hingegen im Vergleich der drei Kohortengruppen einen signifikanten Unterschied (Tab. 16).

	HES	Gelatine	Kristalloid	p-Wert
<b>Mittelwert Kreatinin (mg/dl)</b>	0,8 (0,6/1)	0,8 (0,6/1)	0,8 (0,6/1)	0,363
<b>Mittelwert Laktat (mmol/l)</b>	1,53 (1,2/2,3)	1,49 (1,1/2)	1,4 (1,09/2)	<0,05 <sup>a,b)</sup> >0,05 <sup>c)</sup> <0,001 <sup>d)</sup>

**Tab. 16:** Median und 25./75. Perzentile der Mittelwerte von Kreatinin und Laktat; <sup>a)</sup> HES vs. Gelatine; <sup>b)</sup> HES vs. Kristalloid; <sup>c)</sup> Gelatine vs. Kristalloid; <sup>d)</sup> HES vs. Gelatine vs. Kristalloid

#### 4.5. Therapeutische Maßnahmen

Zum Vergleich des Krankheitsverlaufs und der Morbidität der Patienten wurden in dieser Studie die Maßnahmen mechanische Beatmung, Dialyse (Tab. 17) und Flüssigkeitstherapie (Tab. 18, Tab. 19 und Tab. 20) der Studienteilnehmer untersucht.

	alle Patienten	HES	Gelatine	Kristalloid	p-Wert
<b>Mechanische Beatmung (Patienten)</b>	510 (32,9%)	218 (42,3%)	207 (38,3%)	85 (17,1%)	0,208 <sup>a)</sup> <0,001 <sup>b,c)</sup>
<b>Mechanische Beatmung (Tage)</b>	1 (1/3)	1 (1/2)	1 (1/5)	1 (1/1)	<0,05 <sup>a,b,c)</sup> <0,001 <sup>d)</sup>
<b>Dialysepflicht (Patienten)</b>	59 (3,8%)	17 (3,3%)	32 (5,9%)	10 (2,0%)	0,060 <sup>a)</sup> 0,282 <sup>b)</sup> 0,002 <sup>c)</sup>
<b>Dialysepflicht (Tage)</b>	4 (2/9,75)	4 (2/6,75)	7,5 (3/12,5)	1 (1/3)	>0,05 <sup>a,b)</sup> <0,05 <sup>c)</sup> 0,003 <sup>d)</sup>

**Tab. 17:** Analyse der Anzahl und Häufigkeit der mechanischen Beatmung und Dialysepflicht im Verlauf des stationären Aufenthaltes mit Angabe der Anzahl der Patienten und des Medians, der 25./75. Perzentile der Therapiedauer in Tagen; Vergleich der Therapiehäufigkeit mittels Chi-Quadrat Test und der Therapiedauer mittels Kruskal-Wallis-ANOVA; <sup>a)</sup> HES vs. Gelatine; <sup>b)</sup> HES vs. Kristalloid; <sup>c)</sup> Gelatine vs. Kristalloid; <sup>d)</sup> HES vs. Gelatine vs. Kristalloid

Im Vergleich zur Kristalloid-Gruppe wurden mehr Studienteilnehmer aus den Kolloid-Gruppen HES und Gelatine während ihres stationären Aufenthaltes auf ITS mechanisch beatmet. Die Analyse der beiden Kolloid-Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der Patienten, die eine mechanische Beatmung benötigten.

Zusätzlich wurden Patienten der HES- und Gelatine-Gruppe über einen größeren Zeitraum mechanisch beatmet. Patienten der Gelatine-Gruppe wurden während ihres Aufenthaltes auf ITS am längsten beatmet. Die drei Kohortengruppen unterschieden sich signifikant im Bezug auf die Dauer der Beatmung ( $p < 0,001$  HES vs. Gelatine vs. Kristalloid).

Der Vergleich von HES- und Gelatine-Gruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Anzahl der Patienten, die eine Dialyse benötigten ( $p = 0,06$  HES vs. Gelatine), und die Dauer der Dialysepflicht ( $p > 0,05$  HES vs. Gelatine). Die Häufigkeit dialysepflichtiger Patienten war in der HES- und Kristalloid-Gruppe vergleichbar ( $p = 0,282$  HES vs. Kristalloid), die Dauer der Dialysepflicht unterschied sich nicht signifikant ( $p > 0,05$  HES vs. Kristalloid). Die Dialyse wurde in der Gelatine-Gruppe häufiger ( $p = 0,002$  Gelatine vs. Kristalloid) und länger ( $p < 0,05$  Gelatine vs. Kristalloid) angewendet als in der Kristalloid-Gruppe (Tab. 17).

Die Flüssigkeitstherapie wurde hinsichtlich täglicher Einfuhr, Ausfuhr und applizierter Infusionsvolumina untersucht. Aus der täglichen Ein- und Ausfuhrkontrolle wurde die Tagesbilanz ermittelt (Tab. 18).

	HES	Gelatine	Kristalloid	p-Wert
<b>Mittelwert Kolloid (l/Tag)</b>	0,75 (0,5/1,1)	1,0 (0,5/1,4)		$< 0,05$ $> 0,05^a$
<b>Mittelwert Kristalloid (l/Tag)</b>	3,5 (2,6/4,5)	3,5 (2,5/4,5)	3,0 (2,0/4,0)	$< 0,05^{b,c)}$ $< 0,001^d$
<b>Mittelwert Einfuhr (l/Tag)</b>	5,1 (4,3/6,0)	5,4 (4,6/6,4)	3,5 (2,5/4,5)	$< 0,05^{a,b,c)}$ $< 0,001^d$
<b>Mittelwert Ausfuhr (l/Tag)</b>	3,3 (2,4/4,2)	3,4 (2,6/4,4)	2,3 (1,5/3,2)	$> 0,05^a$ $< 0,05^{b,c)}$ $< 0,001^d$
<b>Mittelwert Bilanz (l/Tag)</b>	1,7 (0,7/2,9)	2,0 (0,8/3,0)	1,1 (0,3/2,0)	$> 0,05^a$ $< 0,05^{b,c)}$ $< 0,001^d$

**Tab. 18:** Median und 25./75. Perzentile des Mittelwertes der Infusionstherapie und Bilanzierung der Intensivpatienten in Liter/Tag während des Aufenthaltes auf Intensivstation; <sup>a)</sup> HES vs. Gelatine; <sup>b)</sup> HES vs. Kristalloid; <sup>c)</sup> Gelatine vs. Kristalloid; <sup>d)</sup> HES vs. Gelatine vs. Kristalloid

Patienten der HES-Gruppe erhielten im Vergleich zu Patienten der Gelatine-Gruppe im Verlauf des Aufenthaltes auf ITS weniger Kolloid pro Tag ( $p < 0,05$  HES vs. Gelatine). Die beiden Kolloid-Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Tagesdosis an Kristalloid während des Aufenthaltes ( $p > 0,05$  HES vs. Gelatine). Patienten der Kristalloid-Kohorte wurden im Vergleich zu beiden Kolloid-Kohorten mit einer geringeren Tagesdosis an kristalloiden Infusionslösung während ihres

Aufenthaltes auf Intensivstation therapiert ( $p < 0,05$  HES vs. Kristalloid und  $p < 0,05$  Gelatine vs. Kristalloid). Die Tagesbilanz der drei Patientengruppen unterschied sich signifikant im Vergleich der beiden Kolloid-Gruppen zur Kristalloid-Gruppe. Patienten der Kolloid-Gruppen HES und Gelatine wurden mit einer höheren Tagesbilanz behandelt als Patienten der Kristalloid-Gruppe. Die Tagesbilanz der beiden Kolloid-Kohorten zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p > 0,05$  HES vs. Gelatine,  $p < 0,05$  HES vs. Kristalloid und  $p < 0,05$  Gelatine vs. Kristalloid) (Tab. 18).

Kumulative Dosis	HES	Gelatine	Kristalloid	p-Wert
<b>Kristalloid (l)</b>	6,5 (4,5/12)	6 (4/11,7)	3,5 (2,5/5)	$> 0,05^a)$ $< 0,05^{b)c)}$ $< 0,001^d)$
<b>Kristalloid (ml/kg KG)</b>	93,8 (58,4/163,6)	83,3 (55,1/166,7)	46,9 (31,7/68,9)	$> 0,05^a)$ $< 0,05^{b)c)}$ $< 0,001^d)$
<b>Kolloid (l)</b>	1 (0,5/2)	1,5 (0,75/3)	0	$< 0,05$
<b>Kolloid (ml/kg KG)</b>	14,7 (7,5/31,3)	20,6 (9,8/41,7)	0	$< 0,05$

**Tab. 19:** Kumulative Dosis der drei Studiengruppen in Liter und gewichtsbezogen in ml/kg Körpergewicht während des Aufenthaltes auf ITS mit Angabe des Medians und der 25./75. Perzentile; <sup>a)</sup> HES vs. Gelatine; <sup>b)</sup> HES vs. Kristalloid; <sup>c)</sup> Gelatine vs. Kristalloid; <sup>d)</sup> HES vs. Gelatine vs. Kristalloid

Die Studienteilnehmer aus HES- und Gelatine-Kohorte erhielten zur Infusionstherapie eine vergleichbare kumulative Dosis an Kristalloiden, die gewichtsbezogene Dosis an Kristalloiden unterschied sich ebenfalls nicht signifikant ( $p > 0,05$  HES vs. Gelatine). Die kumulative Gesamtdosis war in der Kristalloid-Gruppe signifikant niedriger als in den beiden Kolloid-Gruppen. Die gewichtsbezogene kumulative Zufuhr an kristalloiden Infusionslösungen war während der Aufenthaltsdauer auf ITS in der Kristalloid-Gruppe am geringsten ( $p < 0,05$  HES vs. Kristalloid und  $p < 0,05$  Gelatine vs. Kristalloid).

Patienten der Gelatine-Gruppe erhielten während ihres Aufenthaltes eine höhere kumulative Dosis an Kolloid als Patienten der HES-Gruppe, die gewichtsbezogene kumulative Gesamtdosis an Kolloid war in der Gelatine-Gruppe signifikant höher ( $p < 0,05$  HES vs. Gelatine) (Tab. 19).

Maximale Tagesdosis	HES	Gelatine	Kristalloid	p-Wert
Kristalloid (l/Tag)	4,5 (3,5/5,5)	4,5 (4/5,5)	3 (2/4)	>0,05 <sup>a)</sup> <0,05 <sup>b)(c)</sup> <0,001 <sup>d)</sup>
Kristalloid (ml/kg KG/Tag)	60 (47,1/75)	59,9 (47,3/74,6)	42,3 (29,4/56,3)	>0,05 <sup>a)</sup> <0,05 <sup>b)(c)</sup> <0,001 <sup>d)</sup>
Kolloid (l/Tag)	1 (0,5/1,5)	1 (0,5/1,5)	0	<0,05
Kolloid (ml/kg KG/Tag)	12,5 (6,8/20,5)	15,6 (8,4/25)	0	<0,05

**Tab. 20:** Median und 25./75. Perzentile der maximalen Tagesdosis in Liter/Tag und der gewichtsbezogenen maximalen Tagesdosis in ml/kg Körpergewicht/Tag; <sup>a)</sup> HES vs. Gelatine; <sup>b)</sup> HES vs. Kristalloid; <sup>c)</sup> Gelatine vs. Kristalloid; <sup>d)</sup> HES vs. Gelatine vs. Kristalloid

Die HES- und Gelatine-Kohorten wurden mit einer vergleichbaren Tagesmaximaldosis an Kristalloid behandelt ( $p > 0,05$  HES vs. Gelatine). Die Patienten der Kristalloid-Gruppe erhielten im Vergleich zu beiden Kolloid-Gruppen eine niedrigere Tagesmaximaldosis, die gewichtsbezogene maximale Tagesdosis war ebenso signifikant niedriger ( $p < 0,05$  HES vs. Kristalloid und  $p < 0,05$  Gelatine vs. Kristalloid).

Die Infusionstherapie mit kolloidalen Lösungen wurde bei Patienten der Gelatine-Gruppe im Zeitraum eines Tages mit höheren Maximaldosen durchgeführt als in der HES-Gruppe. Diese Tagesmaximaldosis war gewichtsbezogen in der Gelatine-Kohorte signifikant höher ( $p < 0,05$  HES vs. Gelatine) (Tab. 20).

## 4.6. Endpunktanalyse

### 4.6.1. Analyse des primären Endpunktes

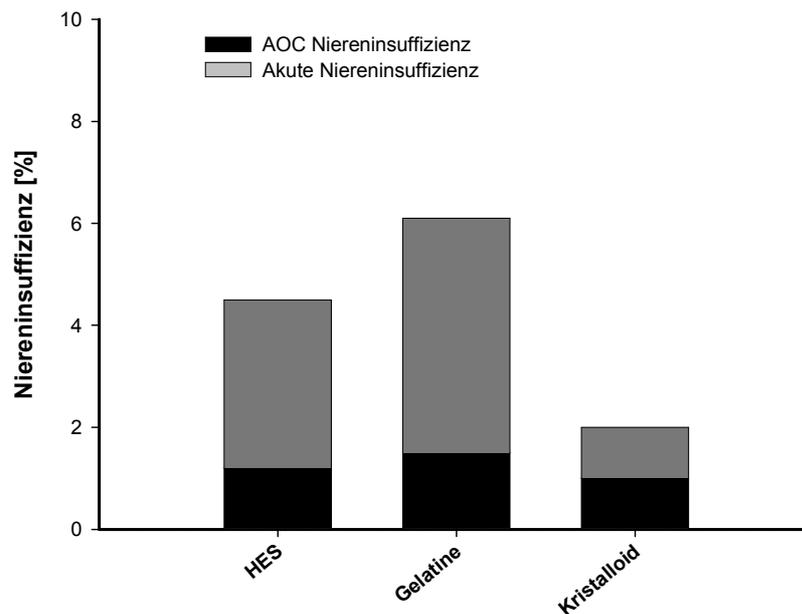
#### 4.6.1.1. Prävalenz der Akuten Niereninsuffizienz

Die Gesamtzahl aller Niereninsuffizienzen nach modifizierten RIFLE-Kriterien (Akute und Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz) trat in der HES-Kohorte bei 23 (4,5%) Patienten auf, in der Gelatine-Gruppe wurde die Diagnose bei 33 (6,1%) Patienten gestellt, während diese Diagnose in der Kristalloid-Gruppe mit einer Anzahl von zehn (2%) Patienten signifikant geringer ausfiel ( $p = 0,292$  HES vs. Gelatine,  $p = 0,043$  HES vs. Kristalloid und  $p = 0,002$  Gelatine vs. Kristalloid).

Eine neu aufgetretene Akute Niereninsuffizienz war in der HES-Gruppe (17 Patienten, 3,3%) und in der Gelatine-Kohorte (25 Patienten, 4,6%) signifikant häufiger als in der Kristalloid-Gruppe (5

Patienten, 1%) ( $p=0,344$  HES vs. Gelatine,  $p=0,022$  HES vs. Kristalloid und  $p<0,001$  Gelatine vs. Kristalloid).

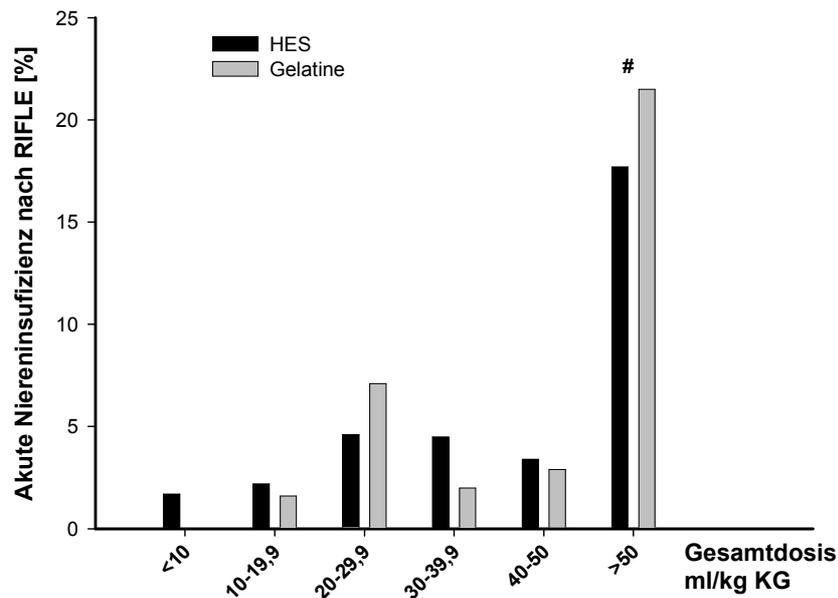
Eine Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz zeigte zwischen den Kohorten keinen signifikanten Unterschied: in der HES-Gruppe entwickelten sechs (1,2%) Patienten, in der Gelatine-Kohorte acht (1,5%) Patienten und in der Kristalloid-Studiengruppe fünf (1%) Personen eine Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz ( $p=0,776$ ) (Abb. 7).



**Abb. 7:** Relative Häufigkeit aller Akuten Niereninsuffizienzen nach modifizierten RIFLE-Kriterien in den drei Studiengruppen HES, Gelatine und Kristalloid mit Unterteilung entsprechend vorheriger Nierenfunktion in neu aufgetretene Akute Niereninsuffizienz sowie Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz (AOC)

#### 4.6.1.2. Einfluss der kumulativen Gesamtdosis der Kolloide HES und Gelatine auf die Nierenfunktion

Die Prävalenz aller Akuten Niereninsuffizienzen nach modifizierten RIFLE-Kriterien zeigt eine Zunahme in Abhängigkeit der Gesamtdosis an Kolloid in ml/kg Körpergewicht während des Aufenthaltes auf ITS. Eine Gesamtdosis über 50 ml/kg Körpergewicht ist in beiden Kolloid-Gruppen mit einer größeren relativen Häufigkeit an Akuter Niereninsuffizienz nach RIFLE im Vergleich zu einer geringeren kumulativen Gesamtdosis verbunden ( $p<0,001$ ) (Abb. 8).



**Abb. 8:** Relative Häufigkeit aller Akuten Niereninsuffizienzen nach modifizierten RIFLE-Kriterien in Abhängigkeit von der applizierten Gesamtdosis an Kolloid in ml/kg Körpergewicht. Eine Gesamtdosis an Kolloid über 50 ml/kg KG war in beiden Kohorten mit einem signifikanten Anstieg der Prävalenz verbunden (#  $p < 0,001$ )

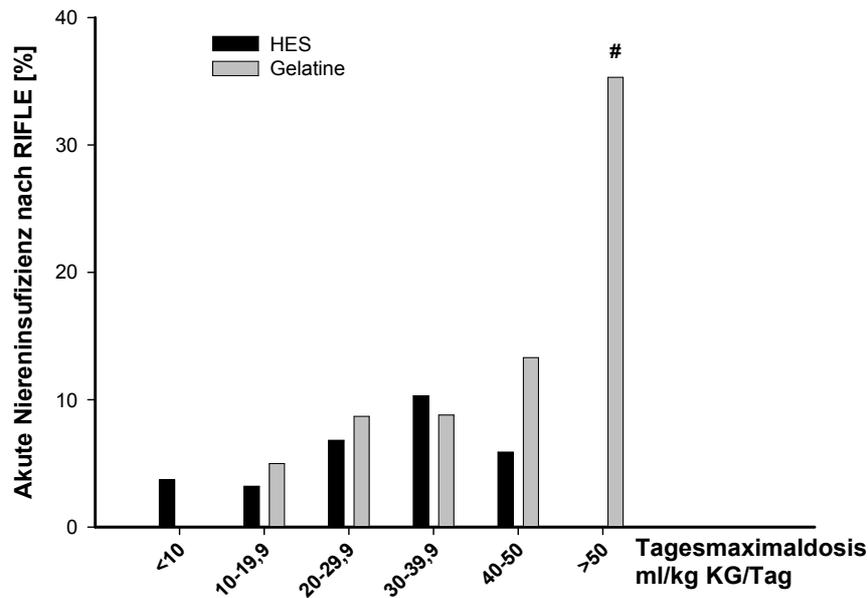
Eine kumulative Gesamtdosis von mehr als 50 ml/kg Körpergewicht war in beiden Kolloid-Gruppen mit einer größeren Prävalenz der neu aufgetretenen Akuten Niereninsuffizienz im Vergleich zu einer Kumulativdosis unter 50 ml/kg Körpergewicht assoziiert ( $p < 0,001$ ) (Tab. 21). Die Prävalenz der Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz war bei Teilnehmern der Gelatine-Kohorte mit einer kumulativen Gesamtdosis von mehr als 50 ml/kg Körpergewicht signifikant größer als bei Studienteilnehmern, die eine Gesamtdosis von weniger als 50 ml/kg Körpergewicht erhielten ( $p < 0,001$ ). In der HES-Kohorte konnte kein signifikanter Unterschied der relativen Häufigkeit der Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz bei Patienten mit kumulativer Gesamtdosis von mehr als 50 ml/kg Körpergewicht im Vergleich zu Teilnehmern mit geringerer kumulativer Gesamtdosis nachgewiesen werden ( $p = 0,248$ ) (Tab. 21).

<b>Akute Niereninsuffizienz</b>						
<b>ml/kg KG</b>	<b>&lt;10</b>	<b>10-19,9</b>	<b>20-29,9</b>	<b>30-39,9</b>	<b>40-50</b>	<b>&gt;50</b>
<b>HES</b>	2/165 (1,2%)	2/129 (1,6%)	2/59 (3,4%)	1/40 (2,5%)	1/28 (3,6%)	9/57 (15,8%)
<b>Gelatine</b>	0/124 (0%)	2/116 (1,7%)	4/74 (5,4%)	1/46 (2,2%)	0/30 (0%)	18/92 (19,6%)
<b>Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz</b>						
<b>ml/kg KG</b>	<b>&lt;10</b>	<b>10-19,9</b>	<b>20-29,9</b>	<b>30-39,9</b>	<b>40-50</b>	<b>&gt;50</b>
<b>HES</b>	1/14 (7,1%)	1/7 (14,3%)	1/6 (16,7%)	1/4 (25%)	0/1 (0%)	2/5 (40%)
<b>Gelatine</b>	0/12 (0%)	0/10 (0%)	2/11 (18,2%)	0/5 (0%)	1/5 (20%)	5/15 (33,3%)

**Tab. 21:** Absolute und relative Häufigkeit der Patienten mit neu aufgetretener Akuter und Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz unterteilt nach kumulativer gewichtsbezogener Gesamtdosis an Kolloid während des Aufenthaltes auf Intensivstation

#### 4.6.1.3. Einfluss der Tagesmaximaldosis der Kolloide HES und Gelatine auf die Nierenfunktion

Im Folgenden wird die relative Häufigkeit aller Akuten Niereninsuffizienzen nach modifizierten RIFLE-Kriterien in Abhängigkeit von der zugeführten maximalen Tagesdosis an Kolloid in ml/kg Körpergewicht/Tag dargestellt (Abb. 9). In der Gelatine-Gruppe war eine gewichtsbezogene Tagesmaximaldosis über 50 ml/kg Körpergewicht/Tag mit einer signifikant höheren Prävalenz im Vergleich zu Patienten gleicher Kohorte mit geringerer Tagesmaximaldosis assoziiert ( $p < 0,001$ ). In der HES-Gruppe trat in der Dosierung von mehr als 50 ml/kg Körpergewicht/Tag keine Niereninsuffizienz auf; es wurden vier Patienten mit einer maximalen Tagesdosis über 50 ml/kg Körpergewicht/Tag behandelt. Der Vergleich der relativen Häufigkeiten zeigte in der HES-Kohorte keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten, die mit mehr als 50 ml/kg Körpergewicht/Tag behandelt wurden und denen mit geringerer maximaler Tagesdosis ( $p = 0,414$ ).



**Abb. 9:** Relative Häufigkeit aller Akuten Niereninsuffizienzen nach RIFLE in Abhängigkeit von der Tagesmaximaldosis in ml/kg Körpergewicht/Tag. Eine Tagesmaximaldosis an Gelatine über 50 ml/kg KG/Tag war mit einem signifikanten Anstieg verbunden (#  $p < 0,001$ )

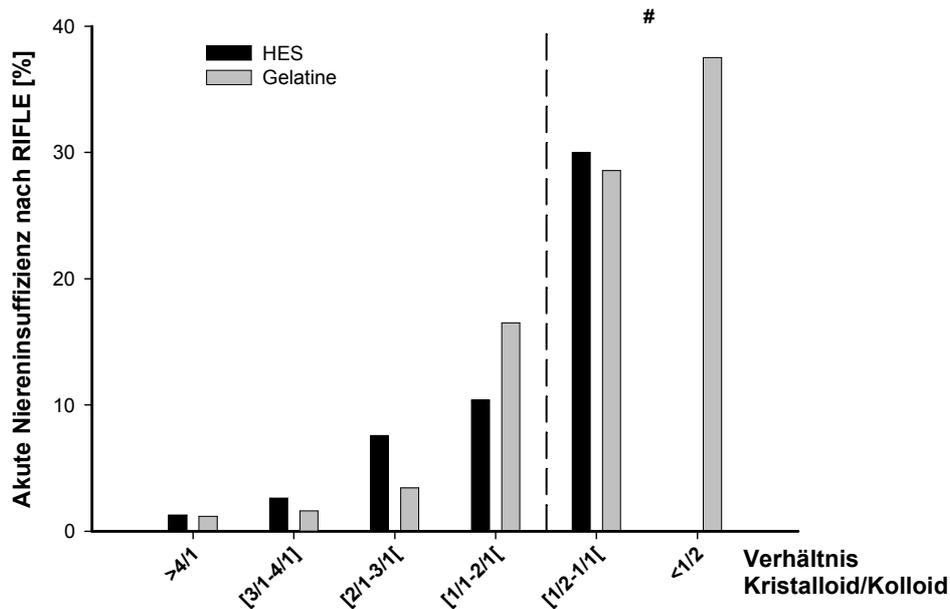
In der Gelatine-Kohorte ist eine Dosis über 50 ml/kg Körpergewicht/Tag mit einer signifikant größeren Prävalenz an neu aufgetretenen Akuten Niereninsuffizienzen verbunden ( $p < 0,001$ ), in der HES-Gruppe konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p = 0,317$ ). Im Hinblick auf die Prävalenz der Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz wird in der Gelatine-Kohorte ein Trend in Abhängigkeit von der maximalen Tagesdosis an Kolloid deutlich, ein signifikanter Unterschied besteht jedoch in beiden Kohorten nicht (Tab. 22).

<b>Akute Niereninsuffizienz</b>						
<b>ml/kg KG/Tag</b>	<b>&lt;10</b>	<b>10-19,9</b>	<b>20-29,9</b>	<b>30-39,9</b>	<b>40-50</b>	<b>&gt;50</b>
<b>HES</b>	4/201 (2,0%)	4/147 (2,7%)	6/86 (7,0%)	2/26 (7,7%)	1/14 (7,1%)	0/4 (0%)
<b>Gelatine</b>	0/136 (0%)	6/161 (3,7%)	7/98 (7,1%)	4/51 (7,8%)	3/20 (15%)	5/16 (31,3%)
<b>Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz</b>						
<b>ml/kg KG/Tag</b>	<b>&lt;10</b>	<b>10-19,9</b>	<b>20-29,9</b>	<b>30-39,9</b>	<b>40-50</b>	<b>&gt;50</b>
<b>HES</b>	4/18 (22,2%)	1/11 (9,1%)	0/2 (0%)	1/3 (33,3%)	0/3 (0%)	0/0 (0%)
<b>Gelatine</b>	0/13 (0%)	3/20 (15%)	3/17 (17,6%)	1/6 (16,7%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)

**Tab. 22:** Absolute und relative Häufigkeit der neu aufgetreten Akuten und Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz unterteilt nach Tagesmaximaldosis an HES oder Gelatine in ml/kg Körpergewicht/Tag

#### **4.6.1.4. Prävalenz der Akuten Niereninsuffizienz nach RIFLE im Hinblick auf das Verhältnis der Dosis von Kristalloid zu Kolloid**

Die Prävalenz aller Akuten Niereninsuffizienzen nach modifizierten RIFLE Kriterien wurde entsprechend dem Applikationsverhältnis von Kristalloid zu Kolloid im Verlauf von 24 Stunden miteinander verglichen. Ein Applikationsverhältnis kleiner oder gleich 1 zu 1 war mit einer signifikant höheren Prävalenz in beiden Kohorten im Vergleich zu einem größeren Applikationsverhältnis verbunden ( $p < 0,001$ ) ( Abb. 10). In der Abbildung ist ein deutlicher Trend zwischen dem Auftreten der Akuten Niereninsuffizienz nach modifizierten RIFLE-Kriterien und dem Verhältnis der applizierten Infusionslösungen zur Flüssigkeitstherapie erkennbar.



**Abb. 10:** Relative Häufigkeit aller Akuten Niereninsuffizienzen nach RIFLE in Abhängigkeit vom Verhältnis von Kristalloid- zu Kolloid-Dosis. Die Verabreichung von Kristalloid/Kolloid in einem Verhältnis  $\leq 1$  war mit einer signifikant höheren Prävalenz in beiden Kohorten verbunden (#  $p < 0,001$ )

Ein Applikationsverhältnis von Kristalloid zu Kolloid kleiner oder gleich 1 zu 1 war im Vergleich zu einem höheren Verhältnis in beiden Kolloid-Gruppen mit einer signifikant höheren Prävalenz an neu aufgetretener Akuter Niereninsuffizienz assoziiert ( $p < 0,001$ ). Die relative Häufigkeit der Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz unterschied sich diesbezüglich in der HES-Kohorte nicht signifikant ( $p = 0,637$ ). In der Gelatine-Kohorte war ein Applikationsverhältnis von Kristalloid zu Kolloid kleiner oder gleich 1 zu 1 im Vergleich zu einem größeren Applikationsverhältnis mit einer signifikant höheren Anzahl an Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz verbunden ( $p = 0,019$ ) (Tab. 23).

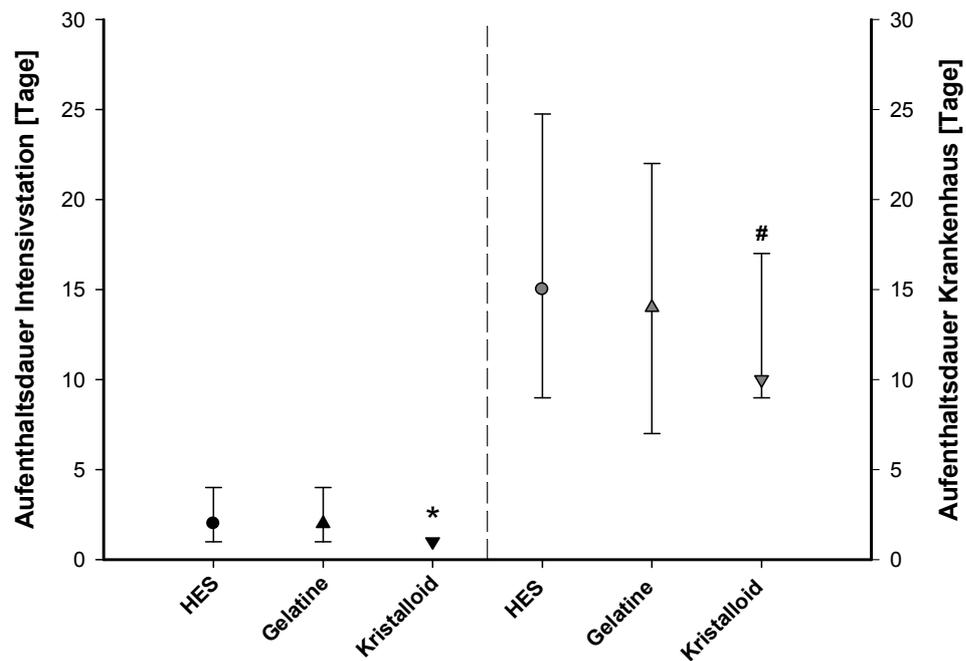
<b>Akute Niereninsuffizienz</b>						
<b>Applikations- verhältnis</b>	<b>&gt;4/1</b>	<b>[3/1-4/1]</b>	<b>[2/1-3/1[</b>	<b>[1/1-2/1[</b>	<b>[1/2-1/1[</b>	<b>&lt;1/2</b>
<b>HES</b>	2/224 (0,9%)	2/105 (1,9%)	4/71 (5,6%)	6/68 (8,8%)	3/10 (30%)	0/0 (0%)
<b>Gelatine</b>	2/156 (1,3%)	2/114 (1,8%)	3/104 (2,9%)	12/90 (13,3%)	4/13 (30,8%)	2/5 (40%)
<b>Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz</b>						
<b>Applikations- verhältnis</b>	<b>&gt;4/1</b>	<b>[3/1-4/1]</b>	<b>[2/1-3/1[</b>	<b>[1/1-2/1[</b>	<b>[1/2-1/1[</b>	<b>&lt;1/2</b>
<b>HES</b>	1/11 (9,1%)	1/9 (11,1%)	2/8 (25%)	2/9 (22,2%)	0/0 (0%)	0/0 (0%)
<b>Gelatine</b>	0/13 (0%)	0/10 (0%)	1/12 (8,3%)	6/19 (50%)	0/1 (0%)	1/3 (33,3%)

**Tab. 23:** Absolute und relative Häufigkeit der Akuten und Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz in Abhängigkeit vom Verhältnis der Kristalloid- zur Kolloid-Zufuhr

#### 4.6.2. Analyse der sekundären Endpunkte

##### 4.6.2.1. Vergleich der Aufenthaltsdauer der drei Kohortengruppen

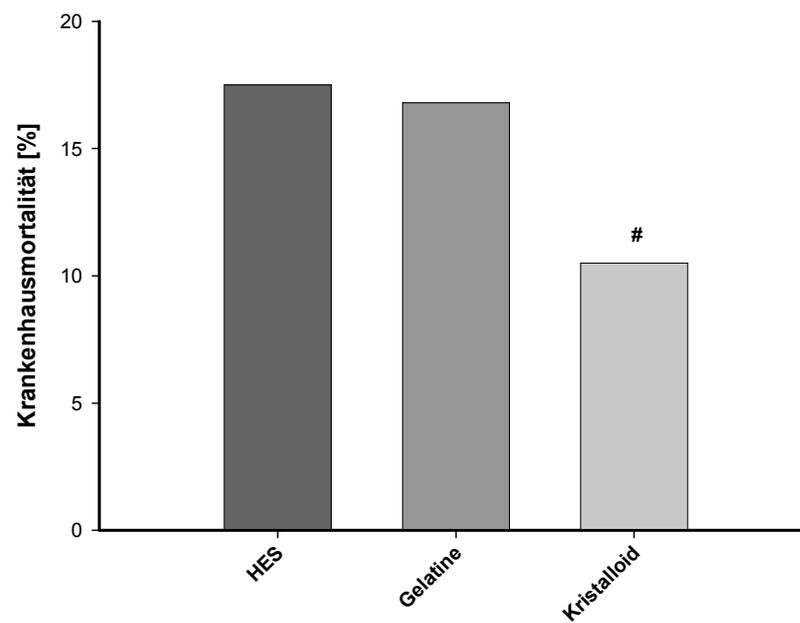
Die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation unterschied sich zwischen HES- und Gelatine-Gruppe nicht signifikant. Im Vergleich zur Kristalloid-Gruppe befanden sich Patienten der HES- und Gelatine-Gruppe signifikant länger auf ITS ( $p > 0,05$  HES vs. Gelatine,  $p < 0,05$  HES vs. Kristalloid und  $p < 0,05$  Gelatine vs. Kristalloid). Der Median und die 25./75. Perzentile der Aufenthaltsdauer auf ITS betragen in der HES-Gruppe zwei Tage (1/4), in der Gelatine-Gruppe zwei Tage (1/4) und in der Kristalloid-Gruppe ein Tag (1/1). Die Aufenthaltsdauer war in beiden Kolloid-Gruppen signifikant länger als in der Kristalloid-Gruppe ( $p > 0,05$  HES vs. Gelatine,  $p < 0,05$  HES vs. Kristalloid und  $p < 0,05$  Gelatine vs. Kristalloid). Der Median und die 25./75. Perzentile der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus ergaben 15 Tage (9/25) in der HES-Kohorte, 14 Tage (7/22) in der Gelatine-Gruppe und 10 Tage (9/17) bei Patienten der Kristalloid-Gruppe (Abb. 11).



**Abb. 11:** Median und 25./75. Perzentile der Aufenthaltsdauer der drei Kohortengruppen HES, Gelatine und Kristalloid in Tagen auf Intensivstation und im Krankenhaus; \*  $p < 0,05$  HES vs. Kristalloid und  $p < 0,05$  Gelatine vs. Kristalloid; #  $p < 0,05$  HES vs. Kristalloid und  $p < 0,05$  Gelatine vs. Kristalloid

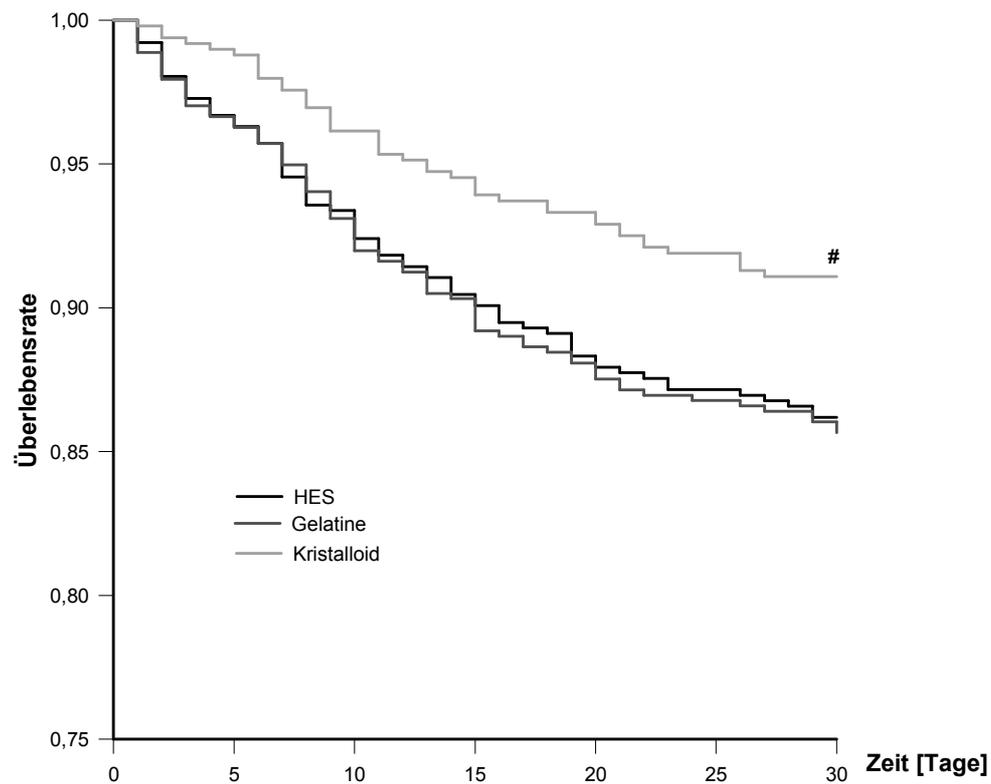
#### 4.6.2.2. Analyse der Krankenhausmortalität

Die Krankenhausmortalität der Kolloid-Gruppen HES und Gelatine war im Vergleich zur Kristalloid-Gruppe signifikant höher, es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kolloid-Gruppen ( $p = 0,852$  HES vs. Gelatine,  $p = 0,002$  HES vs. Kristalloid und  $p = 0,004$  Gelatine vs. Kristalloid). Aus der HES-Gruppe verstarben 90 (17,5%) Patienten, aus der Gelatine-Gruppe 91 (16,8%) Patienten und aus der Kristalloid-Gruppe 52 (10,5%) Patienten (Abb. 12).



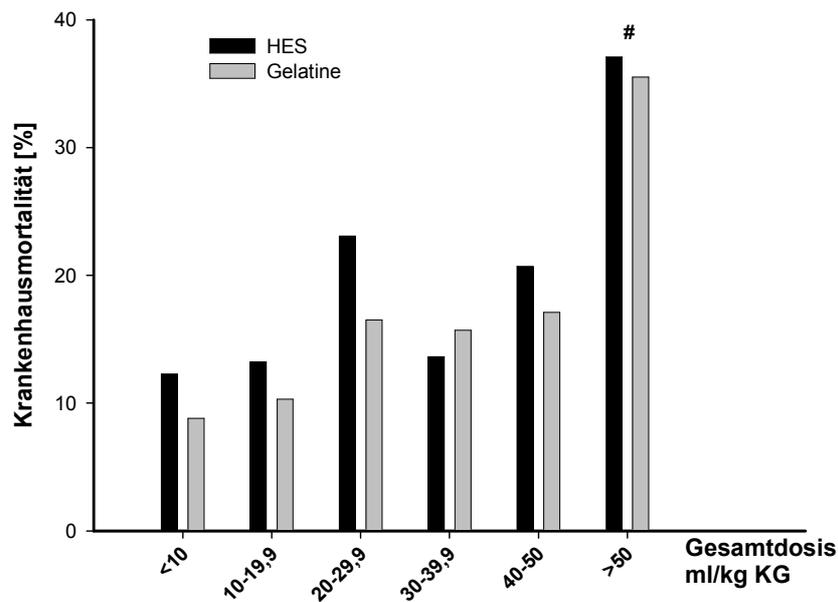
**Abb. 12:** Relative Häufigkeit der Krankenhausmortalität der HES-, Gelatine- und Kristalloid-Kohorte; #  $p=0,002$  HES vs. Kristalloid und  $p=0,004$  Gelatine vs. Kristalloid

In folgender Abbildung wird die Überlebensrate der Intensivpatienten während der ersten 30 Tage auf ITS dargestellt. Die Überlebensrate der Kolloid-Gruppen unterschied sich nicht signifikant. Die Untersuchung der Überlebensrate zeigt in den ersten 30 Tagen eine signifikant höhere Überlebensrate in der Kristalloid-Gruppe im Vergleich zur HES- und Gelatine-Kohorte ( $p>0,05$  HES vs. Gelatine,  $p=0,013$  HES vs. Kristalloid und  $p=0,006$  Gelatine vs. Kristalloid) (Abb. 13).



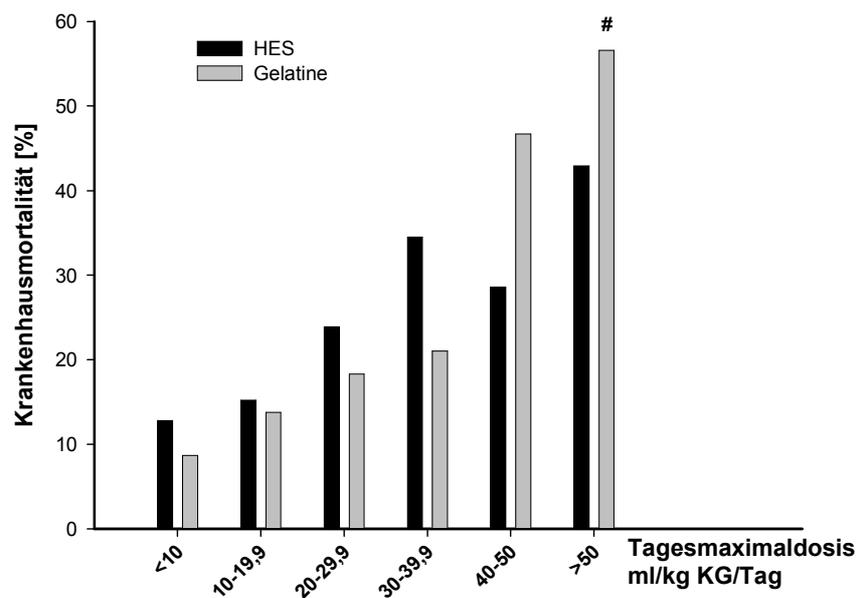
**Abb. 13:** 30-Tage-Überlebensrate der drei Studiengruppen HES, Gelatine und Kristalloid; #  $p=0,013$  HES vs. Kristalloid und  $p=0,006$  Gelatine vs. Kristalloid

Im Folgenden wird der Einfluss der applizierten kumulativen Gesamtdosis an Kolloid auf die Mortalität der Intensivpatienten überprüft. Die im Krankenhaus verstorbenen Patienten wurden entsprechend Kolloid-Gruppe und kumulativer, gewichtsbezogener Gesamtdosis an Kolloid subgruppiert. Eine Gesamtdosis über 50 ml/kg Körpergewicht war mit einer höheren Anzahl an verstorbenen Patienten im Vergleich zu einer geringeren kumulativen Gesamtdosis verbunden ( $p=0,001$  in der HES-Kohorte und  $p<0,001$  in der Gelatine-Kohorte) (Abb. 14).



**Abb. 14:** Relative Häufigkeit der Krankenhausmortalität in Abhängigkeit von der applizierten kumulativen Gesamtdosis an ml/kg Körpergewicht Kolloid. Eine Gesamtdosis an Kolloid über 50 ml/kg KG war mit einem signifikanten Anstieg der Mortalität verbunden ( $\#p=0,001$  in der HES-Kohorte und  $p<0,001$  in der Gelatine-Kohorte).

Zur weiteren Analyse des Einflusses kolloidaler Infusionslösungen auf die Mortalität von Intensivpatienten wurde die Krankenhausmortalität der Kohortengruppen im Bezug auf die verabreichte maximale Tagesdosis an Kolloid in ml/kg Körpergewicht/Tag untersucht. Die Applikation einer Dosis über 50 ml/kg Körpergewicht/Tag war in der HES-Kohorte mit keiner signifikanten Steigerung der Mortalität im Vergleich zu Patienten mit geringerer maximaler Tagesdosis verbunden ( $p=0,758$ ), jedoch ist ein deutlicher Trend in Abhängigkeit der Dosis erkennbar. In der Gelatine-Gruppe war eine maximale Tagesdosis über 50 ml/kg Körpergewicht/Tag mit einer erhöhten Mortalität im Vergleich zu geringerer Tagesmaximaldosis assoziiert ( $p=0,007$ ) (Abb. 15).



**Abb. 15:** Krankenhausmortalität in Abhängigkeit von der maximalen Tagesdosis an Kolloid in ml/kg Körpergewicht/Tag. In der Gelatine-Kohorte ist eine Dosis über 50 ml/kg KG/Tag mit einem signifikanten Anstieg der Mortalität assoziiert (#  $p=0,007$ ).

## 5. Diskussion

Primärer Endpunkt dieser Studie war die Analyse des Einflusses kolloidaler Infusionslösungen auf die Nierenfunktion kritisch kranker Patienten. Die Frage nach der korrekten Infusionstherapie stellt seit vielen Jahren eine kontroverse Diskussion dar. Auf der einen Seite befürworten viele Studien eine ausschließliche Substitution mit kristalloiden Infusionslösungen und kritisieren das Nebenwirkungsprofil kolloidaler Infusionslösungen (34, 60). Im Gegensatz hierzu wird von anderen Autoren die stärkere und länger anhaltende Wirkung kolloidaler Infusionslösungen im Vergleich zu Kristalloiden im Hinblick auf die Volumensubstitution beschrieben (1). Zander empfiehlt ab einem Blutverlust von 10 ml/kg Körpergewicht eine Therapie mit isotonischen, plasmaadaptierten Kolloiden. Diese können laut Autor einen kolloidosmotischen Druck bewahren und somit der Entstehung jedes Ödems, besonders des Lungenödems, entgegenwirken (78). In den letzten Jahren entfachte die Diskussion über die korrekte Flüssigkeitstherapie erneut und wurde zusätzlich durch großes öffentliches Interesse begleitet.

In diesem Zusammenhang wurde im Spiegel 1/2011 ein Artikel mit dem Titel „Wissenschaftliches Vakuum“ veröffentlicht und der Einsatz von HES und gleichzeitig auch der ehemalige Chefarzt des Klinikums Ludwigshafen stark kritisiert. Auslöser für die Veröffentlichung dieses Artikels war der Skandal um eine publizierte Studie, welche nach Überprüfung von Anesthesia & Analgesia und der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz aufgrund von Fälschung zurückgewiesen wurde. Aufgrund dieser Fälschung erfolgte eine erneute Überprüfung von diversen Publikationen durch die Landesärztekammer Rheinland-Pfalz. Als Konsequenz dieser Prüfung zog allein Anesthesia & Analgesia weitere 22 Manuskripte zurück. In diversen Fachzeitschriften wurden zahlreiche Publikationen der betreffenden Autoren zurückgenommen (22).

Im März 2011 veröffentlichte in diesem Zusammenhang Reinhart et al. ein Leitartikel über die aktuelle Studienlage zur Anwendung von Hydroxyethylstärke. In diesem Artikel wurde berichtet, dass von insgesamt 56 randomisierten, kontrollierten Studien ein Drittel von zuvor genanntem Autor, dem ehemaligen Chefarzt des Klinikums Ludwigshafen, veröffentlicht wurden. Aus diesem Nachweis konnte geschlossen werden, dass die publizierte Datenlage keine vermehrte Sicherheit von HES (130/0,4) im Vergleich zu anderen HES Präparaten bei kritisch kranken Patienten bietet (61). HES gehört zusammen mit Gelatine zu den auf deutschen Intensivstationen am häufigsten angewendeten Kolloiden (28, 64).

Um weitere Erkenntnisse bei der Anwendung dieser beiden Kolloide bei Intensivpatienten zu erhalten, wurde im Rahmen dieser Studie der Einfluss von HES und Gelatine auf die Nierenfunktion und weitere sekundäre Endpunkte im Vergleich zu einer Kohorte, die ausschließlich mit kristalloiden Infusionslösungen behandelt wurde, untersucht.

### 5.1. Beurteilung der betrachteten Kohorten bei Aufnahme auf Intensivstation

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten drei Kohorten unterschieden sich bei Aufnahme auf Intensivstation nur geringfügig. In der HES-Gruppe war eine signifikant geringere Anzahl an Patienten mit vorheriger Dialysepflicht als in der Gelatine- und Kristalloid-Gruppe vorhanden. Bei Patienten mit vorheriger Dialysepflicht wurde eine Dialysepflicht während des Intensivaufenthaltes nicht als Definitionskriterium für die Akute Niereninsuffizienz nach modifizierten RIFLE-Kriterien gewertet.

Im Hinblick auf die Anzahl der Patienten mit vorheriger Niereninsuffizienz bestand in den drei Kohorten kein signifikanter Unterschied. Durch die Subgruppenanalyse entsprechend vorheriger Nierenfunktion konnte ein Einfluss der geringeren Anzahl an Patienten mit vorheriger Dialysepflicht in der HES-Gruppe im Vergleich zur Gelatine- und Kristalloid-Gruppe auf die Subgruppe der neu aufgetretenen Akuten Niereninsuffizienz ausgeschlossen werden. Des Weiteren konnte durch diese Subgruppenanalyse ein direkter Vergleich des Einflusses kolloidaler und kristalloider Infusionslösungen auf die Nierenfunktion kritisch kranker Patienten mit oder ohne vorheriger Nierenfunktionsstörung durchgeführt werden.

Im Gegensatz hierzu verzichteten viele Studien, in denen der Einfluss kolloidaler Infusionslösungen auf das Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz untersucht wurde, auf eine Unterscheidung der Studienteilnehmer bezüglich vorheriger Nierenfunktion. In der von Schabinski et al. im Juni 2009 veröffentlichten Studie, die ebenfalls den Einfluss von HES und Gelatine auf die Nierenfunktion von Intensivpatienten untersuchte, erfolgte sogar ein Ausschluss aller Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, welche vor Aufnahme auf Intensivstation bereits dialysepflichtig waren (65).

Das in der vorliegenden Studie durchgeführte Verfahren zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos fand ebenfalls in der VISEP-Studie Anwendung; der APACHE-II Score lag in jener Studie im Durchschnitt bei allen Patienten (n=537) bei 20,2 und war damit erheblich höher als in den Kohorten dieser Studie. Zusätzlich wurde der SOFA-Score zur Evaluation der Morbidität der Patienten berechnet (10). Zur Abschätzung des Sterberisikos des Patienten bestehen diverse Verfahren, welche die Überlebenswahrscheinlichkeit von Intensivpatienten prognostizieren. Die Verfahren unterscheiden sich nicht signifikant in ihrer Wirksamkeit und können deshalb entsprechend lokaler Präferenz angewendet werden (38).

In der HES-Gruppe der vorliegenden Studie zeigte sich ein signifikant höherer APACHE-II Score bei Patientenaufnahme auf Intensivstation im Vergleich zur Kristalloid-Gruppe (Median 9 vs. 8). Die graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung des APACHE-II Scores aller drei Kohorten zeigte jedoch eine vergleichbare Verteilung und keine starken Abweichungen, die Häufigkeit des APACHE-II  $\geq 20$  war in den drei Gruppen komparabel. Aus diesem Grund, und aufgrund der fehlenden klinischen Relevanz eines Score-Unterschiedes zwischen neun und acht, wurde der signifikante Unterschied im

APACHE-II Wert im Vergleich von HES- und Kristalloid-Kohorte für diese Untersuchung als nicht bedeutsam angesehen.

Ein ähnliches Phänomen findet sich in der erwähnten von Schabinski et al. durchgeführten Studie. Hier wurde die Abschätzung der Krankheitsschwere und des Sterberisikos der Patienten mit Hilfe des SAPS-II Scores und des SOFA Scores durchgeführt. Bei Patientenaufnahme zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied im Vergleich der HES-Kohorte mit der Gelatine-Kohorte im Hinblick auf den SAPS-II Score (Mittelwert [MW] und Standarddeviation [SD] der HES-Gruppe  $34,0 \pm 17$ ; der Gelatine-Gruppe  $37,0 \pm 18$ ;  $p < 0,001$ ) und den SOFA Score (MW und SD der HES-Gruppe  $5,2 \pm 3,5$ ; der Gelatine-Gruppe  $5,6 \pm 3,7$ ;  $p = 0,002$ ). Die Mortalitätsrate während des Krankenhausaufenthaltes und die Prävalenz der akuten Niereninsuffizienz unterschieden sich jedoch nicht signifikant bei der Untersuchung der beiden Studiengruppen (65).

## 5.2. Analyse hinsichtlich des primären Endpunktes

Die Untersuchung des primären Endpunktes ergab folgende Erkenntnisse:

- a) Die Prävalenz der Akuten Niereninsuffizienz nach modifizierten RIFLE-Kriterien war signifikant häufiger in beiden Kolloid-Gruppen, unterschied sich jedoch nicht zwischen HES- und Gelatine-Kohorte.

Die drei Kohorten waren im Hinblick auf akuten und chronischen Gesundheitsstatus vergleichbar, relevante Komorbiditäten konnten in den drei Gruppen analog nachgewiesen werden.

Der Vergleich des Kreatininwertes bei Aufnahme und im Verlauf des stationären Aufenthaltes auf ITS konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Studiengruppen nachweisen. Folglich kann bezüglich dieses Parameters von einer vergleichbaren Nierenfunktion der Studienteilnehmer der drei Kohorten zu Beginn des Intensivaufenthaltes geschlossen werden. Die Applikation kolloidaler Infusionslösungen war mit einer Steigerung der Prävalenz der Akuten Niereninsuffizienz nach modifizierten RIFLE-Kriterien assoziiert. Die Kohorten, die mit HES oder Gelatine behandelt wurden, zeigten diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied.

Die von Schabinski et al. veröffentlichte Studie geht mit diesem Ergebnis einher. In der Studie wurde die Prävalenz der akuten Niereninsuffizienz bei 2911 Patienten im Hinblick auf die kumulative Gesamtdosis an HES 6% ( $130/0,4$ ) oder Gelatine 4% untersucht. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Patienten mit akuter Niereninsuffizienz zwischen den beiden Kolloid-Gruppen gefunden werden. Eine kumulative Dosis über 33 ml/kg Körpergewicht war mit einem höheren Risiko der akuten Niereninsuffizienz bei schwer kranken Patienten und Patienten mit Sepsis assoziiert (65).

Die von Bayer et al. prospektiv durchgeführte Studie analysierte den Einfluss kolloidaler und kristalloider Infusionslösungen auf die Nierenfunktion bei insgesamt 346 Studienteilnehmern mit schwerer Sepsis. Es entwickelten 47% der Patienten, die mit HES 6% (130/0,4) behandelt wurden, eine akute Niereninsuffizienz des Stadiums „failure“ nach RIFLE. Im Vergleich hierzu trat die akute Niereninsuffizienz nach RIFLE bei 40% der Patienten, die mit Gelatine 4% behandelt wurden, und bei 25% der Patienten der Kristalloid-Kohorte auf. Die Anwendung von HES 6% und Gelatine 4% wurde als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer akuten Niereninsuffizienz nachgewiesen (6).

Im Februar 2013 wurde von Haase et al. eine Meta-Analyse veröffentlicht, in der neun Studien mit 3456 septischen Patienten der ITS eingeschlossen wurden. Die Applikation von HES 6% (130/0,38-0,45) führte im Vergleich zu kristalloiden Infusionslösungen oder Albumin zu einem nicht signifikanten Anstieg der Nierenfunktionsstörung, definiert als zweifacher Anstieg des Serumkreatinins (relatives Risiko 1,18; 95% Konfidenzintervall 0,99-1,40;  $p=0,07$ ). HES war in dieser Meta-Analyse mit einem signifikanten Anstieg der Nierenersatzverfahren (relatives Risiko 1,36; 95% Konfidenzintervall 1,08-1,72;  $p=0,009$ ) und des Transfusionsrisikos (relatives Risiko 1,29; 95% Konfidenzintervall 1,13-1,48;  $p<0,001$ ) assoziiert (32).

Im Gegensatz hierzu zeigte sich in der von James et al. veröffentlichten FIRST-Studie, bei der insgesamt 109 Patienten mit penetrierendem Trauma im Hinblick auf die Flüssigkeitstherapie untersucht wurden, eine bessere Laktat-Clearance und eine geringere Nierenschädigung bei Anwendung von HES 6% (130/0,4) im Vergleich zu 0,9% physiologischer Kochsalzlösung. Von den Studienteilnehmern entwickelte keiner der 36 Patienten der HES-Gruppe das RIFLE Stadium „injury“, jedoch wurde bei fünf von 26 Patienten der Saline-Gruppe eine Einschränkung der Nierenfunktion entsprechend Kategorie „injury“ der RIFLE-Kriterien nachgewiesen ( $p=0,018$ ) (36).

Der Einfluss kolloidaler Infusionslösungen auf die Nierenfunktion wurde auch bereits im Rattenmodell im Vergleich zu physiologischer Kochsalzlösung und balancierter, kristalloider Elektrolytlösung untersucht. In der von Schick et al. publizierten Studie erfolgte eine Analyse des Verlaufs und der Schwere der Nierenschädigung bei Ratten während einer induzierten Sepsis und Anwendung von HES 6% (130/0,4), Gelatine 4%, NaCl 0,9% und Sterofundin®. In dieser Studie konnte eine Schädigung der Niere durch osmotische Nephrose ähnliche Läsionen durch das moderne Kolloid HES 6% (130/0,4) nachgewiesen werden. Die Anwendung von Gelatine war mit einer früheren und schwerwiegenderen Reduktion der Nierenfunktion im Vergleich zu HES assoziiert. Eine Schädigung im Bereich der proximalen Tubuluszellen der Niere konnte als Ursache des Funktionsverlustes nachgewiesen werden. Die Anwendung von Sterofundin® war mit dem geringsten nierenschädigenden Effekt verbunden (67).

- b) Die kumulative gewichtsbezogene Gesamtdosis an Kolloid korrelierte mit der Einschränkung der Nierenfunktion. Eine Kolloiddosis über 50 ml/kg Körpergewicht war mit einem signifikanten Anstieg der Akuten Nierenfunktionsstörung nach modifizierten RIFLE-Kriterien assoziiert.

Die maximale Tagesdosis bei der Anwendung von HES 6% (130/0,4) wurde auf 50 ml/kg Körpergewicht begrenzt, jedoch liegt aktuell keine Limitierung der kumulativen Gesamtdosis vor. Die Anwendung von Gelatine unterliegt keiner Beschränkung der Tagesdosis und kumulativen Gesamtdosis (25, 26). In dieser Studie war bereits eine kumulative Kolloiddosis, welche der maximalen Tagesdosis an HES entspricht, mit einem signifikanten Anstieg der Prävalenz an Akuter Niereninsuffizienz nach modifizierten RIFLE-Kriterien assoziiert. Diese Ergebnisse bestätigen die Erkenntnisse der von Schabinski et al. veröffentlichten Studie. Eine kumulative Dosis über 33 ml/kg Körpergewicht HES und Gelatine war mit einer signifikanten Steigerung der akuten Niereninsuffizienz nach RIFLE verbunden (65).

- c) Die gewichtsbezogene Tagesmaximaldosis an Kolloid war mit der Einschränkung der Nierenfunktion verbunden; eine Tagesdosis über 50 ml/kg Körpergewicht Gelatine war mit einer erhöhten Anzahl an Akuter Niereninsuffizienz nach RIFLE assoziiert.

In dieser Studie wurde bei vier Patienten der HES-Kohorte die Tagesmaximaldosis von 50 ml/kg Körpergewicht überschritten, von denen keiner eine Akute Niereninsuffizienz nach modifizierten RIFLE-Kriterien entwickelte. Das Überschreiten der maximalen Tagesdosis von 50 ml/kg Körpergewicht war in der Gelatine-Kohorte mit einem signifikanten Anstieg der Akuten Niereninsuffizienz nach RIFLE assoziiert. Bei 43% der Patienten der HES-Kohorte erfolgte eine Behandlung mit einer Dosis unterhalb von 10 ml/kg Körpergewicht. Dabei entwickelten knapp 4,5% der Kohorte eine Akute Niereninsuffizienz nach RIFLE. Eine Dosis unter 10 ml/kg Körpergewicht wurde bei 28% der Patienten Gelatine-Kohorte angewendet, 6,1% der Kohorte entwickelten eine Akute Niereninsuffizienz nach RIFLE. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die bestehende Dosislimitierung von HES keine ausreichende Sicherheit im Hinblick auf den Erhalt der Nierenfunktion in der Anwendung bei kritisch kranken Patienten gewährleistet und eine Anwendung von Gelatine ohne maximale Tagesdosis mit dem Risiko der Akuten Niereninsuffizienz nach RIFLE assoziiert ist.

Welche Dosis in diesem Zusammenhang als sicher in der Anwendung definiert werden kann oder ob eine Anwendung kolloidaler Infusionslösungen bereits in kleinsten Mengen das Risiko einer Nierenfunktionsstörung erhöht, konnte in dieser Studie nicht untersucht werden.

- d) Ein kleines Applikationsverhältnis bei der Anwendung von kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen war assoziiert mit einer Steigerung der Prävalenz der akuten Einschränkung der Nierenfunktion.

Die Anwendung kolloidaler Infusionslösungen zur Volumentherapie kritisch kranker Patienten erfolgt häufig in Kombination mit Kristalloiden. Das Applikationsverhältnis beider Substanzgruppen wurde allerdings bisher nicht untersucht. Ein Applikationsverhältnis von Kristalloid zu Kolloid kleiner oder gleich 1 war in dieser Studie bei beiden Kolloid-Gruppen mit einer signifikant erhöhten Anzahl an Patienten mit Akuter Niereninsuffizienz nach RIFLE verbunden und könnte als Risikofaktor für die Entwicklung einer akuten Nierenfunktionsstörung angesehen werden. Aus diesem Grund könnte postuliert werden, dass bei der Anwendung kolloidaler Infusionslösungen nach Möglichkeit eine ausreichend hohe Menge kristalloider Infusionslösungen zugeführt werden sollte.

- e) Durch die Subgruppenanalyse, welche das Auftreten der neu aufgetretenen Akuten Niereninsuffizienz und Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz in den drei Gruppen untersuchte, konnte eine signifikant größere Anzahl Akut niereninsuffizienter Patienten in den Kolloid-Gruppen nachgewiesen werden. Im Hinblick auf die Prävalenz der Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz unterschieden sich die drei Gruppen nicht signifikant.

Im Vergleich zu anderen Studien wurden in dieser Untersuchung alle Patienten der Intensivstation berücksichtigt, da diese aufgrund ihrer Aufnahmeindikation als kritisch kranke Patienten gewertet wurden. Andere Studien untersuchten nur Patienten mit nachgewiesener Sepsis und beschränkten dabei den Einfluss kolloidaler Infusionslösungen auf die Nierenfunktion bei Patienten mit SIRS oder Sepsis. In dieser Studie wurde das gesamte Patientenkollektiv der Intensivstation während der Studiendauer berücksichtigt, um den Einfluss der Kolloide bei einem möglichst breiten Kollektiv kritisch kranker Patienten überprüfen zu können.

Ein Ausschluss von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde als nicht sinnvoll erachtet, da die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz hoch ist. In den vergangenen Jahren zeigte sich diese Prävalenz sogar progredient. Eine in den USA durchgeführte Studie konnte ein Anstieg der Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz von 10,0% im Zeitraum von 1988-1994 auf 13,1% während des Untersuchungszeitraumes von 1999-2004 nachweisen (14).

Von den insgesamt 1552 Patienten der vorliegenden Arbeit bestand bei 148 Patienten eine zuvor bekannte Niereninsuffizienz (9,5%). Die Kohorten unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant hinsichtlich dieser Diagnose. Die Kohorten unterschieden sich nicht signifikant im Auftreten einer Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz. Die Ursache für den statistisch nicht signifikanten Unterschied

besteht eventuell in der niedrigen Prävalenz der Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz in den drei Kohorten durch die geringe Anzahl an Patienten mit bereits vorbestehender Nierenfunktionsstörung. Eine kumulative Dosis von mehr als 50 ml/kg Körpergewicht Gelatine war mit einem signifikanten Anstieg der Patientenzahl mit Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz assoziiert. In der HES-Gruppe konnte keine signifikante Zunahme der Prävalenz der Acute-on-Chronic Niereninsuffizienz ab einer kumulativen Dosis von 50 ml/kg Körpergewicht nachgewiesen werden. Aus der Gelatine-Gruppe wurden 15 Patienten, aus der HES-Kohorte lediglich fünf Patienten mit einer kumulativen Dosis über 50 ml/kg Körpergewicht behandelt. Ähnliches gilt für die Tagesmaximaldosis an Kolloid. Eine Tagesmaximaldosis von 50 ml/kg Körpergewicht wurde bei keinem Patienten der HES-Gruppe und nur bei einem Patienten der Gelatine-Kohorte überschritten. Bei Patienten mit vorheriger Nierenfunktionsstörung wurde im Vergleich zu den Patienten gleicher Kohorte ohne zuvor bekannte Nierenfunktionsstörung eine restriktivere Therapie mit kolloidalen Infusionslösungen durchgeführt.

### 5.3. Analyse hinsichtlich der Morbidität und Mortalität

- a) Die Aufenthaltsdauer der Studienteilnehmer auf Intensivstation und im Krankenhaus war in der HES- und Gelatine-Kohorte signifikant länger als in der Kristalloid-Gruppe, therapeutische Maßnahmen wurden in den Kolloid-Kohorten über einen längeren Zeitraum benötigt.

Im Hinblick auf therapeutische Maßnahmen bestand bei Patienten der Kolloid-Gruppen häufiger und länger eine mechanische Beatmungspflicht. Patienten der Gelatine-Gruppe mussten im Vergleich zur Kristalloid-Gruppe häufiger dialysiert werden und benötigten über einen größeren Zeitraum eine Dialysetherapie. Die Anzahl der Patienten mit Dialysepflicht unterschied sich nicht signifikant zwischen HES- und Kristalloid-Kohorte, jedoch wurde die Dialyse bei Patienten der HES-Gruppe länger durchgeführt. Die Teilnehmer der Kolloid-Kohorten unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der genannten Maßnahmen. In einer anderen retrospektiven Studie, in der HES 6% mit Gelatine 4% verglichen wurde, werden diese Ergebnisse bestätigt. Es konnten keine Unterschiede in der Notwendigkeit der mechanischen Beatmung und Dauer und Häufigkeit von Nierenersatzverfahren sowie Länge des Intensivaufenthaltes zwischen den Kolloid-Gruppen nachgewiesen werden (65). In der von Perner et al. publizierten 6S-Studie (Scandinavian Starch for Severe Sepsis/Septic Shock Trial) wurde ein signifikant höherer Bedarf an Nierenersatzverfahren in der Kolloid-Kohorte (HES 6% (130/0,42)) im Vergleich zur Ringer-Azetat-Gruppe festgestellt (57). Im Hinblick auf die von Myburgh et al. publizierten CHEST-Studie wurden bei Patienten der HES 6% (130/0,4) Kohorte häufiger Nierenersatzverfahren durchgeführt als bei den Teilnehmern, die mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt wurden (50). Im Januar 2013 wurde von Gattas et al. eine

Meta-Analyse publiziert, in der 35 Studien mit 10391 Patienten betrachtet wurden. Unter anderem wurden auch die Ergebnisse von drei großen Studien von 2012 (30, 50, 57) eingeschlossen. In dieser Analyse war die Anwendung von HES 6% (130/0,4 und 130/0,42) mit einer signifikant erhöhten Rate an Nierenersatzverfahren (relatives Risiko 1,25; 95% Konfidenzintervall 1,08-1,44) und Sterblichkeit (relatives Risiko 1,08; 95% Konfidenzintervall 1,00-1,17) gegenüber der Vergleichsgruppe assoziiert, die mit Kristalloiden oder anderen Kolloiden behandelt wurde (29).

Die von Dasta et al. publizierte Studie untersuchte bei 3741 Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen den Einfluss einer akuten Niereninsuffizienz auf Therapiekosten, Aufenthaltsdauer auf Intensivstation und Mortalität. Die genannten Parameter stiegen in Abhängigkeit des Stadiums der akuten Niereninsuffizienz nach RIFLE progressiv an (16).

Es darf daher vermutet werden, dass die längere Aufenthaltsdauer der Patienten der Kolloid-Kohorten auf der interdisziplinären operativen Intensivstation und im Krankenhaus eine Folge des höheren Therapiebedarfes sein könnte.

- b) Die Mortalitätsrate während des Krankenhausaufenthaltes war in beiden Kolloid-Gruppen erhöht und war mit kumulativer Gesamtdosis und maximaler Tagesdosis an Kolloid verbunden. Die 30-Tage-Überlebensrate war in der HES- und Gelatine-Gruppe niedriger als in der Kristalloid-Gruppe.

In der von Brunkhorst et al. veröffentlichten VISEP-Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der 28-Tage-Mortalität im Vergleich der Ringer-Laktat-Gruppe mit der HES-Gruppe (10% HES (200/0,5)), jedoch war die Applikation von HES mit einer höheren 90-Tage-Mortalität assoziiert (41% vs. 33,9%;  $p=0,09$ ). In dieser Studie wurde eine signifikant höhere 90-Tage-Mortalitätsrate bei Patienten mit hoher HES-Dosis (mindestens einmalige Überschreitung der Tagesdosis  $>22$  ml/kg Körpergewicht, welche im Durchschnitt eine kumulative Dosis an HES von 136 ml/kg Körpergewicht erhielten) im Vergleich zu Patienten mit geringer HES-Dosis ( $<22$  ml/kg Körpergewicht und kumulative HES Dosis im Mittel 48,4 ml/kg Körpergewicht) nachgewiesen (57,6% vs. 30,9%;  $p<0,001$ ). Die 90-Tage-Mortalitätsrate korrelierte mit der kumulativen Dosis an HES (10).

Die von Perner et al. veröffentlichte 6S-Studie bestätigt das Ergebnis der erhöhten Mortalität nach Anwendung von HES. Diese multizentrische, internationale, randomisierte Studie untersuchte bei insgesamt 798 Teilnehmern mit schwerer Sepsis den Einfluss der Therapie mittels HES 6% (130/0,42) im Vergleich zu Ringer-Azetat. Die Tagesmaximaldosis wurde auf eine Dosis von 33 ml/kg ideales Körpergewicht limitiert. Bei 69 Patienten (28 der HES- und 41 der Ringer-Azetat-Gruppe) wurde diese Limitierung überschritten. Bei zwei Patienten der HES-Gruppe wurde eine Dosis über 50 ml/kg Körpergewicht angewandt. Die kumulative Dosis betrug in der HES-Kohorte im Median 44 ml/kg

ideales Körpergewicht und in der Ringer-Azetat-Kohorte 47 ml/kg Körpergewicht ( $p=0,18$ ). Die Analyse des primären Endpunktes zeigte einen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die 90-Tage-Mortalitätsrate. 201 (51%) Patienten der HES-Gruppe und 172 (43%) Patienten der Ringer-Azetat-Gruppe waren an Tag 90 der Studie verstorben (relatives Risiko 1,17; 95% Konfidenzintervall 1,01-1,36;  $p=0,03$ ). Aus beiden Gruppen war an Tag 90 jeweils ein Patient dialysepflichtig ( $p=1$ ). Im Hinblick auf die sekundären Endpunkte konnte in dieser Studie eine signifikant höhere Anzahl an schweren Blutungen (38 (10%) in der HES- vs. 25 (6%) in der Ringer-Azetat-Gruppe; relatives Risiko 1,52; 95% Konfidenzintervall 0,94-2,48;  $p=0,09$ ) und der Anwendung von Nierenersatzverfahren (87 (22%) der HES- vs. 65 (16%) der Ringer-Azetat-Kohorte; relatives Risiko 1,35; 95% Konfidenzintervall 1,01-1,80;  $p=0,04$ ) nachgewiesen werden. Patienten, die während dieser Studie mit HES behandelt wurden, überlebten ohne Nierenersatzverfahren und außerhalb des Krankenhauses kürzer als Patienten der Ringer-Azetat-Gruppe ( $p=0,048$ ) (57). Gemäß der im Rahmen dieser Studie erhobenen Ergebnisse konnten auch in der von Schabinski et al. sowie der von Bayer et al. publizierten Studien keine Unterschiede hinsichtlich Mortalität auf Intensivstation oder während des Krankenhausaufenthaltes im Vergleich von HES 6% (130/0,4) und Gelatine 4% nachgewiesen werden (6, 65). Im Hinblick auf die Sterberate im Verlauf von 28 und 90 Tagen konnte kein Vorteil in der Anwendung von HES im Vergleich zu physiologischer Kochsalzlösung bestätigt werden (30, 50). In einer von Patel et al. im Februar 2013 veröffentlichten Meta-Analyse wurde die Anwendung von HES 6% (130/0,4) und HES 6% (130/0,42) im Vergleich zu Lösungen ohne HES im Hinblick auf 90 Tage Mortalität bei insgesamt 3033 Patienten mit schwerer Sepsis aus 6 Studien untersucht. In dieser Untersuchung war die Applikation von HES im Vergleich zu Kristalloid mit einer erhöhten 90 Tage Sterblichkeit (relatives Risiko 1,13; 95% Konfidenzintervall 1,02-1,25;  $p=0,02$ ) assoziiert. Die Zufuhr von HES war mit einer vermehrten Anzahl an Nierenersatzverfahren ( $p=0,01$ ) und erhöhtem Transfusionsbedarf verbunden ( $p=0,001$ ) (53). In einer weiteren im Jahr 2013 publizierten Meta-Analyse wurde der Einfluss von HES-Präparaten mit unterschiedlichem Molekulargewicht und Substitutionsgrad im Vergleich zu kristalloiden Infusionslösungen, Albumin und Gelatine bei kritisch Kranken aus 38 Studien untersucht. In dieser von Zarychanski et al. durchgeführten Untersuchung wurden 10880 Patienten eingeschlossen; das Mortalitätsrisiko war bei den mit HES behandelten Probanden leicht erhöht. Nachdem 590 Patienten aus 7 Studien ausgeschlossen wurden, da diese aufgrund von wissenschaftlichem Fehlverhalten des Autors widerrufen wurden, zeigte sich eine signifikant erhöhte Sterblichkeit bei der Anwendung von HES (relatives Risiko 1,09; 95% Konfidenzintervall 1,02-1,17), eine Zunahme der Nierenersatzverfahren (relatives Risiko 1,32, 95% Konfidenzintervall 1,15-1,50) und Nierenversagen (relatives Risiko 1,27; 95% Konfidenzintervall 1,09-1,47) (79). In der 2013 von Perel et al. publizierten Übersichtsarbeit der „Cochrane Collaboration“ wurde der Einfluss von Kolloiden im Vergleich zu kristalloiden Infusionslösungen auf

Intensivpatienten analysiert. Insgesamt wurde in 25 Studien mit 9147 Patienten die Anwendung von HES im Vergleich zu kristalloiden Lösungen untersucht. Die Verwendung von HES war mit einer höheren Mortalitätsrate verbunden (relatives Risiko 1,10; 95% Konfidenzintervall 1,02-1,19). Im Hinblick auf die Anwendung von Gelatine konnten lediglich 11 Studien mit 506 Intensivpatienten eingeschlossen werden. Das relative Risiko für Mortalität lag bei 0,91 (95% Konfidenzintervall 0,49-1,72) (56).

Eine liberale und großzügige Flüssigkeitstherapie bei kritisch kranken Patienten war bereits in mehreren Studien mit einer Verschlechterung des Behandlungserfolgs assoziiert. In diesem Zusammenhang untersuchte Bouchard et al. den Einfluss der Volumenüberladung, definiert als Steigerung des Körpergewichts um mindestens 10% im Vergleich zum Aufnahmegewicht der Patienten, auf Mortalität und Wiederherstellung der Nierenfunktion bei schwerkranken Patienten mit akuter Niereninsuffizienz. Die 30-Tage-Mortalität war bei Patienten mit einer Flüssigkeitsüberladung signifikant höher im Vergleich zu Patienten, bei denen eine restriktivere Flüssigkeitstherapie durchgeführt wurde (37% vs. 25%;  $p=0,02$ ). Die 60-Tage-Mortalität war in der Patientengruppe mit liberaler Flüssigkeitstherapie sogar mit einer noch höheren Rate verbunden (46% vs. 32%;  $p=0,01$ ). Die liberale Flüssigkeitstherapie zeigte im Vergleich zur restriktiven Therapie keinen Vorteil im Hinblick auf die Wiederherstellung der Nierenfunktion bei Patienten mit akuter Niereninsuffizienz (47% der Patienten ohne Flüssigkeitsüberladung vs. 40% der Patienten mit Flüssigkeitsüberladung;  $p=0,24$ ). Zusammenfassend war die Flüssigkeitsüberladung der Patienten mit erhöhter Mortalitätsrate und mit gesteigerter Beatmungspflicht assoziiert (65% vs. 32%;  $p=0,0001$ ) (9).

Ein signifikant höherer Bedarf an mechanischer Beatmung wurde in dieser durchgeführten Studie in beiden Kolloid-Kohorten im Vergleich zur Kristalloid-Gruppe nachgewiesen. Die durchschnittliche Beatmungsdauer unterschied sich in allen drei Gruppen signifikant. Patienten der Gelatine-Gruppe benötigten durchschnittlich am längsten eine mechanische Beatmung. Im Vergleich hierzu wurden Patienten der Gelatine-Gruppe am stärksten positiv bilanziert, gefolgt von Patienten der HES-Kohorte. Patienten der Kristalloid-Gruppe wurden im Vergleich zu beiden Kolloid-Gruppen im Durchschnitt mit einer signifikant geringeren Tagesbilanz behandelt. Der Zusammenhang zwischen Tagesbilanz und Mortalität wurde unter anderem in einer Meta-Analyse zur SOAP Studie, einer multizentrischen Studie mit 3147 Patienten überprüft. Als Ergebnis dieser Analyse wurde unter anderem der Einfluss der positiven Flüssigkeitsbilanz und mechanischen Beatmung auf die 60-Tage-Mortalitätsrate bei schwerkranken Patienten nachgewiesen. Eine positive Flüssigkeitsbilanz wurde als wichtiger unabhängiger Risikofaktor identifiziert, welcher mit einer Erhöhung der 60-Tage-Mortalität verbunden war (mittlere Flüssigkeitsbilanz: Hazard ratio: 1.21; 95% Konfidenzintervall:

1.13–1.28;  $p < 0,001$  und mechanische Beatmung: Hazard ratio: 1.55; 95% Konfidenzintervall: 1.14–2.11;  $p < 0,001$ ) (54).

#### **5.4. Vergleich der Kohorten bezüglich der durchgeführten Flüssigkeitstherapie**

In der Literatur zur Infusionstherapie wird häufig der Vorteil der größeren Volumenwirksamkeit kolloidaler Infusionslösungen im Vergleich zu Kristalloiden erwähnt. Burchardi et al. empfehlen einen Faktor von 2 bis 4, welcher benötigt wird, um mit kristalloiden Infusionslösungen einen vergleichbaren Effekt von Kolloiden zu erhalten (12). Larsen befürwortet ein Applikationsverhältnis von 4-5 zu 1 von kristalloiden Infusionslösungen zum Volumenersatz bei akutem Blutverlust (43).

In der von Bayer et al. 2011 veröffentlichten Studie wurde die Wirksamkeit der kolloidalen Infusionslösungen HES 6% (130/0,4) und Gelatine 4% im Vergleich zu kristalloiden Lösungen untersucht. Als Ergebnis dieser Studie wurde nachgewiesen, dass die Wiederherstellung des Flüssigkeitshaushaltes mit kristalloiden Infusionslösungen vergleichbar effektiv ist wie der Einsatz von kolloidalen Infusionslösungen. Die im Vergleich positivere Flüssigkeitsbilanz der Patienten der Kristalloid-Kohorte wurde nur in den ersten beiden Tagen festgestellt. Hierbei wurde ein Verhältnis von Kristalloid zu HES von 1,47 zu 1 und von Kristalloid zu Gelatine von 1,44 zu 1 an Tag 0 und 1 bestimmt. In den ersten vier Tagen änderte sich das Verhältnis von Kristalloid zu HES auf den Wert 1,17 zu 1 und von Kristalloid zu Gelatine auf den Wert 1,21 zu 1 (6). In der FIRST-Studie wurde der Volumeneffekt von HES 6% (130/0,4) mit physiologischer Kochsalzlösung verglichen. Bei 42 Patienten mit stumpfem Trauma wurde kein Unterschied zwischen beiden Gruppen gezeigt, jedoch hatten Patienten der HES-Kohorte mehr Transfusionsbedarf (2943 ml vs. 1473 ml,  $p = 0,005$ ). Bei Patienten mit penetrierendem Trauma konnte eine mittlere Zufuhr von 7,4 Liter in der NaCl-Gruppe und 5,1 Liter in der HES-Kohorte bei 67 Patienten zur Wiederherstellung des Volumenstatus analysiert werden ( $p < 0,001$ ) (36). Dies entspricht einem Verhältnis von ca. 1,5 (31). Diese Erkenntnis widerspricht dem Argument der vielfach effektiveren Volumenwirksamkeit bei der Anwendung kolloidaler Infusionslösungen zur Flüssigkeitstherapie.

Die Analyse der in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Flüssigkeitstherapie zeigte bei Patienten der Kolloid-Gruppen eine im Durchschnitt signifikant höhere Dosis an kristalloiden Lösungen pro Tag als bei Patienten der Kristalloid-Gruppe. In der weiteren Analyse konnte eine signifikant positivere Tagesbilanz in der HES- und Gelatine-Kohorte im Vergleich zur Kristalloid-Kohorte nachgewiesen werden. Die beiden Kolloid-Gruppen unterschieden sich nicht signifikant im Hinblick auf die genannten Untersuchungsergebnisse. Das Argument, dass durch kolloidale Infusionslösungen eine negativere Tagesbilanz durch einen größeren Volumeneffekt von Kolloiden im Vergleich zu Kristalloiden erzielt werden könne, konnte durch die Ergebnisse dieser Studie nicht bestätigt werden.

Patienten der HES-Gruppe wurden während des Aufenthaltes auf ITS im Durchschnitt mit einer signifikant geringeren Dosis an Kolloid behandelt als Teilnehmer der Gelatine-Gruppe. Die Begründung dieses Ergebnisses könnte in der Limitierung der maximalen Tagesdosis von Voluven® 6% auf 50 ml/kg Körpergewicht liegen (26). Diese Erklärung wird durch die signifikant geringere Tagesmaximaldosis an HES im Vergleich zu Gelatine unterstützt. Die maximale Tagesdosis an Kristalloid unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Kolloid-Kohorten, jedoch wurden Patienten der Kristalloid-Gruppe mit einer signifikant niedrigeren maximalen Tagesdosis im Vergleich zu Teilnehmern der HES- und Gelatine-Kohorte behandelt. Die restriktivere Flüssigkeitstherapie der Patienten der HES-Kohorte wird durch den im Durchschnitt signifikant höheren Laktatwert in dieser Kohorte im Vergleich zu den Patienten der Gelatine- und Kristalloid-Gruppe bestätigt. Der Median aller drei Kohorten liegt jedoch noch unterhalb der Grenze der Laktatazidose, welche von der Bundesärztekammer als klinisches Zeichen einer anämischen Hypoxie mit einem Laktatwert über 2 mmol/l und gleichzeitiger Azidose definiert wurde (75).

Die kumulative Dosis an Kolloid unterschied sich in den beiden Kolloid-Kohorten signifikant. Patienten der HES-Kohorte erhielten eine geringere kumulative Dosis während des Aufenthaltes auf ITS. Die kumulative Dosis an kristalloiden Infusionslösungen unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Kolloid-Kohorten, jedoch war die kumulative Dosis im Vergleich zur Kristalloid-Gruppe signifikant größer. Diese Erkenntnis könnte eventuell durch die signifikant längere Aufenthaltsdauer der Teilnehmer der Kolloid-Kohorten im Vergleich zu den Patienten der Kristalloid-Kohorte erklärt werden.

Im Gegensatz zu diesen erhobenen Ergebnissen steht die von Guidet et al. 2012 veröffentlichte CRYSTMAS-Studie. Ziel dieser Studie war es, die hämodynamische Effizienz und Sicherheit bei der Anwendung von HES 6% (130/0,4) im Vergleich zu NaCl 0,9% bei Patienten mit schwerer Sepsis zu untersuchen. Von den 196 Patienten der Studie erreichten 174 eine hämodynamische Stabilisierung, 88 wurden mit HES behandelt und 86 Patienten erhielten NaCl 0,9%. Patienten der HES-Gruppe benötigten eine signifikant geringere Dosis zur hämodynamischen Stabilisierung (mittlere Differenz -331; 95% Konfidenzintervall -640 bis -21;  $p=0,0185$ ), jedoch war die benötigte Zeit zur hämodynamischen Stabilisierung nicht signifikant verschieden. Die Mortalitätsraten an Tag 28 ( $p=0,37$ ) und Tag 90 ( $p=0,33$ ) waren in beiden Gruppen gleichartig. Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich RIFLE und AKIN Klassifikation nicht signifikant ( $p=0,81$  und  $p=0,59$ ). Das Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz war in der HES- und NaCl-Gruppe vergleichbar häufig (24 (24,5%) in der HES- und 19 (20%) in der NaCl-Gruppe;  $p=0,454$ ) (30).

## 5.5. Limitationen dieser Studie

Die durchgeführte Studie weist einige Limitationen auf. Im Hinblick auf das Studiendesign liegt eine retrospektive Kohortenanalyse vor, die unizentrisch durchgeführt wurde. Des Weiteren wurde die Infusionstherapie nach dem Ermessen des behandelnden Arztes der interdisziplinären operativen Intensivstation durchgeführt; ein einheitlicher Behandlungsalgorithmus bezüglich der durchgeführten Flüssigkeitstherapie existierte hingegen nicht und kontinuierliche hämodynamische Parameter wurden während des Intensivaufenthaltes nicht bei allen Patienten gleichermaßen erfasst. Die Kristalloid-Kohorte stellt eine Vergleichsgruppe dar, in der die Patienten eingruppiert wurden, bei denen keine Kolloidzufuhr stattfand. Die Urinausscheidung der Patienten wurde nicht gesondert analysiert. Als Ausscheidung der Patienten wurden die tägliche Urinmenge, der Verlust über Drainagen und der Entzug mittels Dialyse betrachtet. Die Näherungsformel MDRD zur Berechnung der Glomerulären Filtrationsrate GFR wurde nicht bei Patienten mit schweren Komorbiditäten oder einem Alter über 75 Jahren getestet, wodurch die Analyse fehlerhaft sein könnte (51). Da das Durchschnittsalter in dieser Studie bei 65 Jahren lag, wurde auf eine Berechnung der Kreatinin-Clearance verzichtet. Aus diesem Grund wurde in dieser Studie die Definition der Akuten Niereninsuffizienz entsprechend der RIFLE-Kriterien Stadium „failure“ unter Ausschluss der Urinausscheidung und der Glomerulären Filtrationsrate herangezogen. Die in dieser Studie angewandten Kolloide liegen auf der Basis nicht balancierter Trägerlösung vor. Ein Einfluss der Trägerlösung auf die untersuchten Endpunkte kann nicht ausgeschlossen werden, wäre aber mit großer Wahrscheinlichkeit in beiden Kolloid-Gruppen nachweisbar.

Die durchgeführte Studie ermöglicht als retrospektive Kohortenanalyse die Erstellung verschiedener Hypothesen auf Grundlage der untersuchten Endpunkte und stellt eine Aufforderung zur weiteren Untersuchung sicherheitsrelevanter und gesundheitsschädigender Aspekte in der Anwendung von HES und Gelatine dar. Zum aktuellen Zeitpunkt noch ausstehende Studien könnten hierzu weitere Informationen bei der Anwendung von HES (130/0,4) liefern. In diesem Zusammenhang wird aktuell in der BaSES-Studie (Basel Starch Evaluation in Sepsis) bei 240 Patienten mit Sepsis, schwerer Sepsis oder septischem Schock die Anwendung von HES (130/0,4) im Vergleich zu Ringer-Laktat und NaCl 0,9% im Hinblick auf Intensiv- und Krankenhausaufenthaltsdauer, Mortalität und Nierenfunktion untersucht ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); NCT00273728). Darüber hinaus wird in der CRISTAL-Studie (Colloids Compared to Crystalloids in Fluid Resuscitation of Critically Ill Patients) die Effizienz und Sicherheit von Kolloiden (Albumin, Gelatine, HES und andere synthetische Kolloide) im Vergleich zu Kristalloiden bei Intensivpatienten untersucht ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); NCT00318942).

## 5.6. Schlussfolgerung

Zum aktuellen Zeitpunkt ist der zukünftige Anwendungsbereich von HES ungewiss, denn die European Medicines Agency (EMA) hat eine erneute Überprüfung aufgrund des Risikoprofils angeordnet, nachdem der Gebrauch von HES im Vereinigten Königreich am 27. Juni 2013 aufgrund aktueller Studienlage eingestellt wurde (23). Darüber hinaus hat die FDA die Indikation für HES stark limitiert, eine Applikation bei Intensivpatienten wurde untersagt (17).

In diesem Zusammenhang war in dieser Studie die Umstellung der kolloidalen Infusionstherapie von HES auf Gelatine nicht mit einer Reduktion der Prävalenz der Akuten Niereninsuffizienz nach modifizierten RIFLE-Kriterien, der Mortalität und Morbidität assoziiert. Im Vergleich zur Kristalloid-Kohorte war die Häufigkeit des Auftretens der untersuchten Endpunkte in beiden Kolloid-Kohorten erhöht. Die Anwendung kolloidaler Infusionslösungen war bei schwerkranken Patienten mit einer von der Dosis abhängigen Verschlechterung der Nierenfunktion verbunden. Die Indikation kolloidaler Infusionslösungen sollte deshalb bei schwerkranken Patienten kritisch geprüft werden. Ob die Verwendung von Gelatine daher eine sinnvolle Alternative zu HES darstellen kann, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass eine Limitierung der Tagesdosis von Gelatine und eine Beschränkung der kumulativen Dosis der Kolloide HES und Gelatine zu einer Erhöhung der Sicherheit in der Anwendung der Infusionslösungen führen könnten.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Adams HA (2007) Hämodilution und Infusionstherapie bei hypovolämischem Schock  
Klinisch-physiologische und pharmakologische Aspekte. *Der Anaesthesist* 56:371-379
2. Ahn HJ, Yang M, Gwak MS, Koo MS, Bang SR, Kim GS, Lee SK (2008) Coagulation and biochemical effects of balanced salt-based high molecular weight vs saline-based low molecular weight hydroxyethyl starch solutions during the anhepatic period of liver transplantation. *Anaesthesia* 63:235-242
3. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K (eds) (2009) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10th ed. Elsevier, Urban & Fischer, München
4. AWMF (2011) S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung, Registrierungsnummer 012-019, AWMF, Düsseldorf, <http://www.awmf.org/leitlinien>
5. Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ (2004) A Systematic Review of the Comparative Safety of Colloids. *Arch Surg.* 139:552-563
6. Bayer O, Reinhart K, Sakr Y, Kabisch B, Kohl M, Riedemann NC, Bauer M, Settmacher U, Hekmat K, Hartog CS (2011) Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: A prospective sequential comparison. *Crit Care Med.* 39:1335-1342
7. Bellomo R (2011) Acute Renal Failure. *Semin Respir Crit Care Med.* 32:639-650
8. Bellomo R, Ronco C, Kellum J, Mehta R, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 8:204-212
9. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL (2009) Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 76:422-427
10. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Opper M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 358:125-139
11. Bunn F, Trivedi D (2012) Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 7:CD001319
12. Burchardi H, Larsen R, Marx G, Muhl E, Schölmerich J (eds) (2011) Die Intensivmedizin. 11th ed. Springer, Berlin, Heidelberg
13. Casutt M, Kristoffy A, Schuepfer G, Spahn DR, Konrad C (2010) Effects on coagulation of balanced (130/0.42) and non-balanced (130/0.4) hydroxyethyl starch or gelatin compared with balanced Ringer's solution: an in vitro study using two different viscoelastic coagulation tests ROTEM<sup>TM</sup> and SONOCLOTT<sup>TM</sup>. *Br J Anaesth.* 105:273-281

14. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS (2007) Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *JAMA* 298:2038-2047
15. Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, Taback SP (2010) Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007594
16. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS, Kellum JA (2008) Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 23:1970-1974
17. Department of health and human services, Food and Drug Administration (2013) Hydroxyethyl Starch Solutions: FDA Safety Communication - Boxed Warning on Increased Mortality and Severe Renal Injury and Risk of Bleeding.  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm358349.htm>
18. Department of health and human services, Food and Drug Administration (2007) Package Insert-Voluven  
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/NewDrugApplicationsNDAs/UCM083138.pdf>
19. Department of health and human services, Food and Drug Administration (1998) List of drug products that have been withdrawn or removed from the market for reasons of safety or effectiveness. Federal register 63:54082-54089  
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/100898b.txt>
20. Dickenmann M, Oettl T, Mihatsch MJ (2008) Osmotic Nephrosis: Acute Kidney Injury With Accumulation of Proximal Tubular Lysosomes Due to Administration of Exogenous Solutes. *Am J Kidney Dis.* 51:491-503
21. Dietrich H (2001) Kolloide in der Intensivmedizin. *Der Anaesthesist* 50:54-68
22. Editors-in-Chief (2011) Statement Regarding Published Clinical Trials Conducted without IRB Approval by Joacim Boldt.  
<http://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Documents/EIC%20Joint%20Statement%20on%20Retractions%2012Mar2011.pdf>
23. European Medicines Agency (2013) Hydroxyethyl starch Article-107i procedure - Review started  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Hydroxyethyl\\_starch-containing\\_medicines\\_107/Procedure\\_started/WC500145752.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Hydroxyethyl_starch-containing_medicines_107/Procedure_started/WC500145752.pdf)
24. European Medicines Agency (2013) PRAC recommends suspending marketing authorisations for infusion solutions containing hydroxyethyl - starch.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Solutions\\_for\\_infusion\\_containing\\_hydroxyethyl\\_starch/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500144448.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Solutions_for_infusion_containing_hydroxyethyl_starch/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500144448.pdf)
25. Fachinformation Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Gelafundin® 4% Infusionslösung, [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)
26. Fachinformation Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Voluven® 6%, [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

27. Faculty of Intensive Care Medicine, the Royal College of Anaesthetists, the Intensive Care Society, the College of Emergency Medicine (2013) Position statement by the Faculty of Intensive Care Medicine, the Royal College of Anaesthetists, the Intensive Care Society and the College of Emergency Medicine.  
<http://www.ficm.ac.uk/sites/default/files/Suspension%20of%20HES%20Products%2020Jun13.pdf>
28. Finfer S, Liu B, Taylor C, Bellomo R, Billot L, Cook D, Du B, McArthur C, Myburgh J, SAFE TRIPS Investigators (2010) Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Critical Care* 14:R185
29. Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, Billot L, Lo S, Finfer S (2013) Fluid resuscitation with 6 % hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 39:558-568
30. Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, Forceville X, Feissel M, Hasselmann M, Heininger A, Van Aken H (2012) Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care* 16:R94
31. Haase N, Perner A (2013) Hydroxyethyl starch for resuscitation. *Curr.Opin.Crit.Care* 19:321-325
32. Haase N, Perner A, Hennings LI, Siegemund M, Lauridsen B, Wetterslev M, Wetterslev J (2013) 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* 346:839
33. Hartog CS, Kohl M, Reinhart K (2011) A Systematic Review of Third-Generation Hydroxyethyl Starch (HES 130/0.4) in Resuscitation: Safety Not Adequately Addressed. *Anesth Analg.* 3:635-645
34. Hartog CS, Bauer M, Reinhart K (2011) The Efficacy and Safety of Colloid Resuscitation in the Critically Ill. *Anesth Analg.* 112:156-164
35. Hüter L, Simon T, Weinmann L, Schuerholz T, Reinhart K, Wolf G, Amann KU, Marx G (2009) Hydroxyethylstarch impairs renal function and induces interstitial proliferation, macrophage infiltration and tubular damage in an isolated renal perfusion model. *Crit Care.* 13:R23
36. James MFM, Michell WL, Joubert IA, Nicol AJ, Navsaria PH, Gillespie RS (2011) Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *Br J Anaesth.* 107:693-702
37. Jonge Ed, Levi M (2001) Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Crit Care Med.* 29:1261-1267
38. Juneja D, Singh O, Nasa P, Dang R (2012) Comparison of newer scoring systems with the conventional scoring systems in general intensive care population. *Minerva Anesthesiol.* 78:194-200
39. Klinker R, Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S (eds) (2010) *Physiologie*. 6th ed. Thieme, Stuttgart

40. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 13:818-829
41. Kozek-Langenecker SA (2005) Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. *Anesthesiology* 103:654-660
42. Kozek-Langenecker SA, Jungheinrich C, Sauermann W, Linden PVd (2008) The effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) on blood loss and use of blood products in major surgery: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Anesth Analg.* 107:382-390
43. Larsen R (ed) (2010) *Anästhesie*. 9th ed. Elsevier, Urban & Fischer, München
44. Legendre C, Atinault A (1994) Hydroxyethyl starch and osmotic nephrosis. *Ann Fr Anesth Reanim.* 13:766-767
45. Leuschner J, Opitz J, Winkler A, Scharpf R, Bepperling F (2003) Tissue storage of <sup>14</sup>C-labelled hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 and HES 200/0.5 after repeated intravenous administration to rats. *Drugs R D.* 4:331-338
46. Levi M, Jonge Ed (2007) Clinical relevance of the effects of plasma expanders on coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 33:810-815
47. Löffler G, Heinrich PC, Petrides PE (eds) (2007) *Biochemie und Pathobiochemie*. 8th ed. Springer Medizin Verlag, Berlin, Heidelberg
48. Lüllmann H, Mohr K, Hein L (eds) (2010) *Pharmakologie und Toxikologie*. 17th ed. Thieme, Stuttgart
49. Mahmood A, Gosling P, Vohra RK (2007) Randomized clinical trial comparing the effects on renal function of hydroxyethyl starch or gelatine during aortic aneurysm surgery. *Br J Surg.* 94:427-433
50. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SAR (2012) Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. *N Engl J Med.* 367:1901-1911
51. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, Hostetter T, Levey AS, Panteghini M (2006) Recommendations for Improving Serum Creatinine Measurement: A Report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem.* 52:5-18
52. Oppert M, Engel C, Brunkhorst F, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, Eckardt K, Loeffler M, John S (2008) Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock--a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant.* 23:904-909
53. Patel A, Waheed U, Brett SJ (2013) Randomised trials of 6% tetrastarch (hydroxyethyl starch 130/0.4 or 0.42) for severe sepsis reporting mortality: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 39:811-822
54. Payen D, Pont ACd, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL (2008) A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care.* 12:R74

55. Perel P, Roberts I (2012) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 6:CD000567
56. Perel P, Roberts I, Ker K (2013) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2:CD000567
57. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, Madsen KR, Møller MH, Elkjær JM, Poulsen LM, Bendtsen A, Winding R, Steensen M, Berezowicz P, Sjøe-Jensen P, Bestle M, Strand K, Wiis J, White JO, Thornberg KJ, Quist L, Nielsen J, Andersen LH, Holst LB, Thormar K, Kjældgaard A, Fabritius ML, Mondrup F, Pott FC, Møller TP, Winkel P, Wetterslev J (2012) Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. *N Engl J Med.* 367:124-134
58. Reimann S, Szépfalusi Z, Kraft D, Luger T, Metze D (2000) Hydroxyethyl starch accumulation in the skin with special reference to hydroxyethyl starch-associated pruritus. *Dtsch Med Wochenschr.* 125:280-285
59. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dimpfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Gründling M, John S, Kern W, Kreymann G, Krüger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stüber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T (2010) Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *Ger Med Sci.* 8:Doc14
60. Reinhart K, Hartog C, Bauer M (2010) Volumenersatz beim kritisch Kranken – Glaube und Evidenz 2010. *Anästh. Intensivmed.* 51:219-231
61. Reinhart K, Takala J (2011) Hydroxyethyl Starches: What Do We Still Know? *Anesth Analg.* 3:507-511
62. Rivers EP, Coba V, Whitmill M (2008) Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of the literature. *Curr Opin Anaesthesiol.* 21:128-140
63. Rote Liste® Service GmbH (2012) ROTE LISTE® 2012: Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). 52nd ed. Rote Liste Service GmbH, Frankfurt am Main
64. Sakr Y, Payen D, Reinhart K, Sipmann FS, Zavala E, Bewley J, Marx G, Vincent J (2007) Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. *Br J Anaesth.* 98:216-224
65. Schabinski F, Oishi J, Tuche F, Luy A, Sakr Y, Bredle D, Hartog C, Reinhart K (2009) Effects of a predominantly hydroxyethyl starch (HES)-based and a predominantly non HES-based fluid therapy on renal function in surgical ICU patients. *Intensive Care Med.* 35:1539-1547
66. Scharbert G, Deusch E, Kress HG, Greher M, Gustorff B, Kozek-Langenecker SA (2004) Inhibition of platelet function by hydroxyethyl starch solutions in chronic pain patients undergoing peridural anesthesia. *Anesth Analg.* 99:823-827

- 
67. Schick MA, Isbary TJ, Schlegel N, Brugger J, Waschke J, Muellenbach R, Roewer N, Wunder C (2010) The impact of crystalloid and colloid infusion on the kidney in rodent sepsis. *Intensive Care Med.* 36:541-548
68. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L (2001) Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 357:911-916
69. Schulte am Esch J, Bause H, Kochs E, Scholz J, Standl T, Werner C (eds) (2011) *Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie.* 4th ed. Thieme, Stuttgart
70. Sossdorf M, Marx S, Schaarschmidt B, Otto GP, Claus RA, Reinhart K, Hartog CS, Lösche W (2009) HES 130/0.4 impairs haemostasis and stimulates pro-inflammatory blood platelet function. *Crit Care.* 13:R208
71. Teasdale G, Jennett B (1974) Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2:81-84
72. Thaler U, Deusch E, Kozek-Langenecker SA (2005) In vitro effects of gelatin solutions on platelet function: a comparison with hydroxyethyl starch solutions. *Anaesthesia* 60:554-559
73. Upadhyay M, Singhi S, Murlidharan J, Kaur N, Majumdar S (2005) Randomized evaluation of fluid resuscitation with crystalloid (saline) and colloid (polymer from degraded gelatin in saline) in pediatric septic shock. *Indian Pediatr.* 42:223-231
74. Van Aken H, Roewer N, Nöldge-Schomburg G, Goetz AE, Marx G, Zacharowski K (2010) Hydroxyethylstärke in der Intensivmedizin: Status quo und Perspektiven. *Anästhesiologie Intensivmed.* 4:211-218
75. Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats (2008) *Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten*, 4th ed. [www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie\\_Gesamtdokument-deutsch\\_07032011.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-deutsch_07032011.pdf)
76. Westphal M, James MFM, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, Aken HV (2009) Hydroxyethyl Starches: different products--different effects. *Anesthesiology* 111:187-202
77. Zaar M, Lauritzen B, Secher NH, Krantz T, Nielsen HB, Madsen PL, Johansson PI (2009) Initial administration of hydroxyethyl starch vs lactated Ringer after liver trauma in the pig. *Br J Anaesth.* 102:221-226
78. Zander R (ed) (2009) *Flüssigkeitstherapie.* 2nd ed. Bibliomed - medizinische Verlagsgesellschaft mbH, Melsungen
79. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, Fergusson DA (2013) Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 309:678-688

## 7. Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert:

- Albrecht F, Fink T, Rensing H, Mathes A (2010) Einfluss der Kolloide HES und Gelatine auf Letalität und Dialysehäufigkeit bei Intensivpatienten. *Anästhesiologie&Intensivmedizin* 51: 134 (PO-1.8.2)

## 8. Danksagung

Ich möchte mich bei Prof. Dr. med. Thomas Volk, Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie (Universitätsklinikum des Saarlandes), für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Hauke Rensing und PD Dr. med. Alexander M. Mathes für die Hilfe bei der Planung und Organisation dieser Studie.

Des Weiteren möchte ich mich für die dauerhafte freundliche und sehr kompetente Unterstützung in organisatorischen, thematischen und auch statistischen Angelegenheiten bei PD Dr. med. Alexander M. Mathes bedanken.

Für die stets gute Betreuung und konstruktive Kritik sowie die Motivation während der Durchführung der Studie sowie der Anfertigung der Dissertation möchte ich einen herzlichen Dank meinen Betreuern Dr. med. Tobias Fink und Dr. med. Michael Glas aussprechen.

Bei Frau Dejon und Frau Weymeirsch möchte ich mich für die schnelle und zuverlässige Bereitstellung der Patientenakten zur Durchführung dieser Studie bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich während meines gesamten Lebens unterstützt und während des Studiums stets gefördert hat. Für den familiären Zusammenhalt, die guten Freunde und meine mich in jeglicher Hinsicht unterstützende Freundin möchte ich an dieser Stelle meine Dankbarkeit ausdrücken.

Ich möchte mich bei allen Korrekturlesern bedanken, die mit konstruktiver Kritik zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.