

Die Auswirkungen der Therapie einer perioperativen Hypalbuminämie auf die Komplikationen im Aufwachraum

Veronika Christina Jung

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer
Doktorin der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Marcus Makowski

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Bettina E. Jungwirth
2. Priv.-Doz. Dr. Kristina Fuest

Die Dissertation wurde am 11.03.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 05.06.2024 angenommen.

Danksagung

Mit diesen Zeilen möchte ich meinen Dank für die Unterstützung und Begleitung während meiner Doktorarbeit zum Ausdruck bringen. Die Fertigstellung des Projekts war eine anspruchsvolle, aber auch lehrreiche und spannende Reise, die ohne die Unterstützung und Zusammenarbeit vieler Menschen nicht möglich gewesen wäre. Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Bettina Jungwirth, für ihre hervorragende Betreuung und Unterstützung während des gesamten Zeitraums meines Promotionsvorhabens. Ebenso danke ich meiner Mentorin, Frau PD Dr. Kristina Fuest, für ihre wertvollen Ratschläge, konstruktive Kritik und die stete Unterstützung nicht nur im Bezug auf diese Arbeit, sondern auch auf meinem weiteren Weg. Ihre Anleitung war für mich von unschätzbarem Wert. Ein weiterer Dank gebührt dem SUPERADD-Studienteam, dessen gemeinsame Anstregungen und fachliche Expertise die Grundlage für den Erfolg dieser Studie bildeten. Die Zusammenarbeit im Team war sehr inspirierend und lehrreich. Besonders danken möchte ich auch meinen Mit-Doktorandinnen Catherina Bubb, Anna Scholze und Lorena Sporer. Die unterhaltsamen, gemeinsamen Stunden im Büro und der stetige Austausch haben die Forschungsreise bereichert und geholfen, so manches Motivationstief zu überwinden. Ein herzliches Dankeschön geht an meine Eltern, Birgit und Alexander, durch deren Unterstützung ich mir den Traum vom Medizinstudium erfüllen konnte. Ihnen und meinen Geschwistern Anna und Sebastian danke ich auch für die kontinuierliche moralische Unterstützung. Ihre ermutigenden Worte waren meine Stütze in Zeiten, in denen es nicht so lief wie erhofft. Ebenso einschließen möchte ich alle meine Freunde, die stets ein offenes Ohr hatten und mich in den Höhen und Tiefen dieses wissenschaftlichen Abenteuers begleitet haben. Zu guter Letzt möchte ich meinem Partner Benedikt für das entgegengebrachte Verständnis und gelegentliche Motivationsstöße danken.

Zusammenfassung

Zielsetzung: Eine präoperative Hypalbuminämie ist nachweislich mit deutlich schlechterem postoperativen Outcome und einer höheren Sterblichkeit verbunden. Dabei treten postoperative Komplikationen besonders in den ersten 24 Stunden nach Anästhesieende auf. In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir, ob und inwiefern die Substitution von Humanalbumin bei einem perioperativen Mangel an Albumin dazu führt, dass postoperative Komplikationen im Aufwachraum (AWR) abgeschwächt oder sogar vermieden werden können.

Methoden: In einer prospektiven, monozentrischen, randomisiert-kontrollierten, Untersucher-geblindeten Studie wurden 600 Patienten, die perioperativ eine Serumalbuminkonzentration von <30 g/l entwickelten, eingeschlossen. Patienten der Interventionsgruppe ($n = 300$) erhielten eine Substitution mit Humanalbumin 20 % mit dem Ziel, die Serumalbuminkonzentration über 30 g/l zu halten. In der Kontrollgruppe ($n = 300$) erfolgte die Behandlung nach dem Klinikstandard. Anschließend wurden im AWR und bis maximal 15 Tage postoperativ auftretende Komplikationen und Organdysfunktionen erhoben. Das Auftreten postoperativer Komplikationen in beiden Gruppen wurde durch einen beidseitigen X^2 -Test für unabhängige Stichproben verglichen und basierend auf dem Mantel-Haenszel-Test als absolute Risikoreduktion dargestellt.

Ergebnisse und Diskussion: Durch die Substitution von Humanalbumin konnte in der Interventionsgruppe während des gesamten Aufenthalts im AWR eine signifikant höhere Serumalbuminkonzentration ($p < 0,001$), aber kein Unterschied in der Verweildauer im AWR erreicht werden. Ebenso gab es keine Unterschiede in der Inzidenz von pulmonalen und neurologischen Komplikationen. Patienten in der Interventionsgruppe präsentierten sich im AWR signifikant weniger hypotensiv und mit höherer mittlerer Diurese (0,84 ml/kg/h vs. 0,64 ml/kg/h, $p = 0,001$). Eine Oligurie war bei Patienten der Kontrollgruppe häufiger und länger zu verzeichnen und ihnen wurde signifikant häufiger Diuretika verabreicht (39 vs. 18 Patienten, $p = 0,003$). Das Auftreten einer Anurie im AWR und eines intensivpflichtigen Nierenversagens über den gesamten Krankenhausaufenthalt unterschied sich zwischen den Gruppen nicht ($p = 0,3$ und $p = 0,11$).

Schlussfolgerung: Eine Substitution mit Humanalbumin führte im AWR zu einer bedingten Stabilisierung der hämodynamischen Situation und verhinderte leichte Nierenschädigungen (Oligurie). Beide Effekte scheinen allerdings nur vorübergehend zu sein.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	iii
1. Einleitung	1
1.1. Präoperative Evaluation	2
1.2. Intraoperatives Management	4
1.3. Überwachung im Aufwachraum	8
1.4. Komplikationen im Aufwachraum	11
1.5. Postoperatives Outcome und Komplikationen	12
1.6. Albumin	14
1.6.1. (Patho-)physiologie	14
1.6.2. Albumin und Komplikationen	16
1.7. Zielsetzung der Arbeit	19
2. Material und Methoden	20
2.1. Studiendesign	20
2.2. Patientenauswahl	22
2.2.1. Einschlusskriterien	22
2.2.2. Ausschlusskriterien	23
2.3. Studienablauf	24
2.3.1. Studienvorbereitung	24
2.3.2. Screening- und Substitutionsperiode	24
2.3.3. Überwachung im Aufwachraum (AWR)	26
2.3.4. Postoperative Erfassung von Komplikationen	29
2.4. Endpunkte	29
2.5. Statistische Auswertung	30
3. Ergebnisse	31
3.1. Ergebnisse der Hauptanalyse	33
3.2. Ergebnisse während des Aufenthaltes im Aufwachraum	33
3.2.1. Albuminsubstitution und Verweildauer im Aufwachraum	33
3.2.2. Auswirkungen der Therapie einer Hypalbuminämie auf die einzelnen Organsysteme	36

Inhaltsverzeichnis

4. Diskussion	42
4.1. Limitationen	46
4.2. Fazit	46
A. Anhang	48
A.1. Case Report File-1	49
A.2. Aufwachraum-Case Report File	52
A.3. Demographische und operative Merkmale der Studiengruppen	54
A.4. Komplikationen im Aufwachraum	57
Abbildungsverzeichnis	60
Tabellenverzeichnis	61
Literaturverzeichnis	62

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ANV	Akutes Nierenversagen
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time
ARDS	acute respiratory distress syndrome
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	area under the curve
AWR	Aufwachraum
BGA	Blutgasanalyse
BIS	Bispektraler Index
BMI	Body Mass Index
BNP	brain natriuretic peptide
BPS	Behavioral Pain Scale
BUN	Harnstoff-N
CK	Creatinkinase
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRF	Case Report File
EKG	Elektrokardiogramm
ESA	European Society of Anesthesiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HF	Herzfrequenz
HWZ	Halbwertszeit
IMC	Intermediate Care Unit
INR	International Normalized Ratio
ITS	Intensivstation
ITT	Intention-to-treat

Abkürzungsverzeichnis

IQR	Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzkrankheit
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MCH	mean corpuscular haemoglobin
MCHC	mean corpuscular haemoglobin concentration
MCV	mean corpuscular volume
MET	metabolic equivalent
NIBD	nicht-invasive Blutdruckmessung
NRS	Numerische Rating Skala
PACU	Post Anaesthesia Care Unit
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDK	Periduralkatheter
PCA	Patient Controlled Analgesia
POCT	Point of Care Testing
POMS	Postoperative Morbidity Survey
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting
POSPOM	PreOperative Score to predict PostOperative Mortality
QoR-9	Quality of Recovery-9
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
RCRI	Revised Cardiac Risk Index
RR	Blutdruck
SpO₂	periphere kapilläre Sauerstoffsättigung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TER	transcapillary escape rate
TFG	Transfusionsgesetz
TIA	transitorische ischämische Attacke
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
VAS	Visuelle Analogskala

1. Einleitung

Allein in Deutschland wurden im Jahr 2021 mehr als 15 Millionen Operationen durchgeführt; weltweit finden jährlich mehr als 300 Millionen chirurgische Eingriffe statt (Destatis, 2021; Weiser et al., 2016). Durch wissenschaftliche und technische Fortschritte konnte die Patientensicherheit bei chirurgischen Eingriffen stetig verbessert werden. Die Anästhesie-bezogene Sterblichkeit konnte, unter anderem durch erweitertes perioperatives Patientenmonitoring, in den letzten Jahrzehnten um mehr als 90 % reduziert werden (Li et al., 2009; John Doyle et al., 2018). Dennoch liegt die perioperative Mortalität für Patienten über 45 Jahre nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen weltweit bei ungefähr 2 % – in absoluten Zahlen sind das immer noch mindestens 1,8 Millionen Erwachsene pro Jahr, die innerhalb von 30 Tagen nach einer Operation versterben (Spence et al., 2019). Postoperative Komplikationen machen etwa ein Viertel der Gesamtkrankenhausmortalität aus (Stefani et al., 2018). Da über drei Viertel der Komplikationen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Anästhesieende auftreten (Weingarten et al., 2012), ist die optimale postoperative Überwachung essenziell, um im Notfall rasch handeln zu können. Beeinflussend für das Auftreten postoperativer Komplikationen sind sowohl operations- als auch patientenbezogene Risikofaktoren (Pearse et al., 2012). So gehören mehr als 80 % der perioperativ Verstorbenen dem Hochrisikopatientenklientel an, von denen postoperativ allerdings nur ein Bruchteil auf einer Intensivstation betreut wurde (Pearse et al., 2006). Der Großteil verstirbt auf Normalstation und mehr als zwei Drittel der Patienten wurden bis zu ihrem Tod überhaupt nicht intensivmedizinisch behandelt (Pearse et al., 2012). Das frühzeitige Erkennen und Behandeln von postoperativen Komplikationen hat nicht zuletzt deswegen einen hohen Stellenwert in der Reduktion der perioperativen Mortalität (Ghaferi et al., 2009; Anetsberger et al., 2015). Ebenso essenziell ist es, Patienten mit einem hohen Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen bereits

1. Einleitung

im Rahmen der präoperativen Evaluation zu identifizieren und ihnen eine dem individuellen Patientenrisiko angepasste perioperative Betreuung und postoperative Überwachung zu ermöglichen.

1.1. Präoperative Evaluation

Die häufigsten postoperativen Komplikationen sind, neben direkten chirurgischen Komplikationen, Probleme des kardiorespiratorischen Systems (DGAI et al., 2017). Bereits im Rahmen der Prämedikationsvisite kann anhand operations- als auch patientenbezogener Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten postoperativer Komplikationen abgeschätzt werden (Pearse et al., 2012). Dringlichkeit, Invasivität, Art und Dauer der Operation beeinflussen das kardiovaskuläre Risiko genauso wie intraoperativer Blutverlust, Flüssigkeitsverschiebung und Schwankungen der Körpertemperatur. Gemäß der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von kardialen Komplikationen können operative Eingriffe in drei Gruppen eingeteilt werden (Kristensen et al., 2014):

- niedriges Risiko (<1 %)
- mittleres Risiko (1-5 %)
- hohes Risiko (>5 %)

Der Patient beeinflusst das Operationsrisiko durch Vorerkrankungen, seine präoperative körperliche Belastbarkeit, den funktionellen Status und das Ausmaß an Gebrechlichkeit (DGAI et al., 2017). Insgesamt nimmt durch das steigende Alter der Gesamtbevölkerung auch der Anteil an Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren zu (Smilowitz et al., 2018). An relevanten Vorerkrankungen sind neben akuten symptomatischen Herzerkrankungen wie instabile Koronarsynndrome, eine dekompensierte Herzinsuffizienz, signifikante Arrhythmien oder relevante Herzklappenerkrankungen auch chronische Erkrankungen wie z. B. obstruktive oder restriktive Lungenerkrankungen, ein (nicht kontrollierter) Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder Störungen des blutbildenden Systems (Fleisher et al., 2007; DGAI et al., 2017) zu nennen. Insbesondere eine präoperative Anämie ist prognose-relevant und sollte vor dem Eingriff abgeklärt und korrigiert werden (Baron et al.,

1. Einleitung

2014; Shander et al., 2012). Eine chronische Lebererkrankung dient als Prädiktor für postoperative pulmonale Komplikationen (Canet et al., 2015). Eine präoperative Hypalbuminämie beeinflusst das Outcome ebenfalls negativ (Gibbs et al., 1999; Story et al., 2009; siehe Kapitel 1.6.2). Für die Abschätzung des kardialen Risikos wird in vielen anästhesiologischen Leitlinien die Verwendung des Revised Cardiac Risk Index (RCRI) nach Lee empfohlen (DGAI et al., 2017; Kristensen et al., 2014; Fleisher et al., 2007). Von Vorteil ist, dass er leicht zu erheben und gut validiert ist. Für jede der in Tabelle 1.1 aufgelisteten Faktoren vergibt er einen Punkt. Je mehr Punkte ein Patient erreicht, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten schwerer kardialer Komplikationen wie postoperative Herzinfarkte, Lungenödeme, Vorhofflimmern, AV-Blockierungen oder einen Herzstillstand (Lee et al., 1999; Goldman et al., 1977).

Die körperliche Leistungsfähigkeit eines Patienten wird durch metabolische Äquivalente - metabolic equivalent (MET) - beschrieben. Ein MET entspricht dabei dem Ruheumsatz des Menschen. Von einer ausreichenden Belastbarkeit und damit einem Prädiktor für ein gutes perioperatives Outcome spricht man bei einer möglichen Steigerung des Ruheumsatzes um das Vierfache (4 MET) (DGAI et al., 2017). Dies entspricht einer körperlichen Aktivität von z. B. zwei Stockwerke Treppensteigen oder dem Verrichten leichter Hausarbeit. Kann ein Mensch diese Leistung nicht vollbringen, hat er eine schlechte Belastbarkeit (<4 MET). Zwar korreliert eine schlechte körperliche Leistungsfähigkeit nicht direkt mit dem postoperativen Outcome (Wiklund et al., 2001), rückt aber die Bedeutung der anderen patienten- und operationsbezogenen Risikofaktoren in den Vordergrund.

In der Anästhesie wird zur Einordnung des Vorerkrankungsprofils eines Patien-

Kriterium	Punkte
Herzinsuffizienz	1
KHK (Angina Pectoris und/oder Z.n. Myokardinfarkt)	1
Zerebrovaskuläre Insuffizienz (Apoplex oder TIA)	1
Diabetes mellitus (insulinpflichtig)	1
Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2 mg/dl)	1
Hochrisikoeingriff	1

Tabelle 1.1.: Revised Cardiac Risk Index nach Lee

1. Einleitung

ten im Rahmen der Prämedikationsvisite die American Society of Anesthesiologists (ASA)-Klassifikation verwendet. Diese Klassifikation ist ein 1941 von der American Society of Anesthesiologists entwickeltes und seitdem stetig angepasstes Scoring-System (siehe Tabelle 1.2) zur Einschätzung des Schweregrads der Vorerkrankungen eines Patienten und kann in Zusammenschau mit operationsbezogenen Faktoren wie der Operationsart und -dringlichkeit das perioperative Mortalitätsrisiko vorhersagen (Glance et al., 2012).

Aus dem präoperativ durch die aufgezeigten Faktoren und Scores erhobenen individuellen Patientenrisiko kann eine den Bedürfnissen des Patienten angepasste intra- und postoperative Überwachung und Versorgung abgeleitet werden, um medizinische Ressourcen sinnvoll und effizient einzusetzen.

1.2. Intraoperatives Management

Das Basismonitoring bei jeder Operation besteht aus Pulsoxymetrie, nicht-invasive Blutdruckmessung (NIBD) und einem Extremitäten-EKG. Bei entsprechendem Risikoprofil kann dieses um zusätzliche Ableitungen bis hin zum 12-Kanal-EKG erweitert werden, um EKG-Veränderung durch neu aufgetretene Myokardschäden sensibler zu detektieren (Kristensen et al., 2014). Die Narkosetiefe kann mithilfe des Bispektralen Index (BIS) über die Hirnaktivität gemessen werden. Alle gemessenen Vitalwerte werden während der gesamten Narkose regelmäßig dokumentiert. Zusätzlich kann bei Bedarf ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mit invasiver Blutdruckmessung, transthorakaler und transösophagealer Echokardiografie sowie die Anlage eines Picco-Katheters oder eines Pulmonalkatheters erfolgen. Dadurch lassen sich auch Parameter wie Herzzeit- und Schlagvolumen sowie Schlagvolumen- bzw. Pulsdruckvarianz messen und der Bedarf des Patienten an Volumen oder Katecholaminen ermittelt werden. Basierend auf diesen Werten verbessert eine zielgerichtete hämodynamische Therapie durch die Optimierung von Vorlast und Inotropie die kardiale Funktion und das Sauerstoffangebot (Kristensen et al., 2014). Vor allem Hochrisikopatienten profitieren von einer differenzierten Katecholamin- und Volumentherapie durch Reduktion der postoperativen

1. Einleitung

ASA I	normaler, gesunder Patient	
ASA II	Leichte Allgemeinerkrankung ohne wesentliche Leistungseinschränkung	z. B. Rauchen, Schwangerschaft, gut eingestellter Hypertonus oder Diabetes mellitus
ASA III	Moderate bis schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung	z. B. Alkoholabhängigkeit, schlecht eingestellter Hypertonus oder Diabetes mellitus, Herzinfarkt/Schlaganfall, der länger als 3 Monate zurückliegt, COPD
ASA IV	Schwere Allgemeinerkrankung, die eine konstante Bedrohung für das Leben des Patienten darstellt	z. B. schwere Herzklappendysfunktion, kürzlich stattgehabter (< 3 Monate) Herzinfarkt/-Schlaganfall, Sepsis, akutes Nierenversagen
ASA V	Moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird	z. B. rupturiertes Aortenaneurysma, intrakranielle Blutung mit Hirndruckzeichen, Multiorganversagen
ASA VI	Hirntoter Patient, Organspender	

Tabelle 1.2.: ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists House of Delegates, 2020)

1. Einleitung

Komplikationen; eine Mortalitätssenkung wird hier insbesondere bei Patienten mit sehr hohem Mortalitätsrisiko (>20 %) erreicht (Cecconi et al., 2013). Während der gesamten Operation sollte eine hämodynamische Stabilität im Sinne von geringen Blutdruckschwankungen angestrebt werden. Mehrere Studien konnten zeigen, dass Blutdruckabfälle von mehr als 20 % des Ausgangs-MAP¹ über länger als 30 Minuten mit einem höheren Risiko für postoperative Komplikationen wie Herzinfarkte, Schlaganfälle, akutem Nierenversagen und Tod vergesellschaftet sind (Bijker et al., 2012; Walsh et al., 2013; Kristensen et al., 2014). Ebenso führt eine anhaltend sehr tiefe Narkose (BIS<45) zu vermehrten postoperativen Komplikationen. Insbesondere bei einer Kombination aus Hypotension und zu tiefer Narkoseführung kumuliert das Mortalitätsrisiko (Sessler et al., 2012). Die Wahl des Anästhesieverfahrens (Allgemeinanästhesie vs. Regionalverfahren) scheint das kardiale Outcome nicht direkt zu beeinflussen, dafür ist die pulmonale Komplikationsrate bei rückenmarksnahen Verfahren geringer (Rigg et al., 2002). Bei der Verwendung von volatilen Anästhetika gegenüber total intravenöser Anästhesie (TIVA) konnte zumindest bei herzchirurgischen Patienten ein kardioprotektiver und mortalitätssenkender Effekt nachgewiesen werden (Landoni et al., 2013).

Natürlich nimmt auch der Verlauf der Operation selbst großen Einfluss auf das postoperative Ergebnis und kann mithilfe des Surgical Apgar Scores abgeschätzt werden. Dieser Score bedient sich dreier einfach intraoperativ zu erhebender Parameter (siehe Tabelle 1.3) und korreliert mit der Rate an postoperativen Komplikationen sowie der Mortalität. Der höchste zu erreichende Punktwert sind 10 Punkte und entspricht dem bestmöglichen Patientenoutcome mit einer Komplikationsrate von 3 %, während für Werte unter 5 Punkten die postoperative Komplikationsrate sich mehr als verzehnfacht und die Mortalität auf fast 8 % ansteigt (Haynes et al., 2011).

Der PreOperative Score to predict PostOperative Mortality (POSPOM)-Score wurde 2016 entwickelt und kombiniert patienten- und operationsbezogene Risikofaktoren zur Vorhersage der postoperativen Mortalität. Erhoben werden insgesamt 17 Parameter, die, abhängig vom jeweiligen Risiko, eine bestimmte Anzahl an Punkte geben, sodass der POSPOM-Score Werte zwischen 0 und 50 erreichen

¹mittlerer arterieller Blutdruck: $MAP = diastolischer\ Druck + \frac{(sytolischer - diastolischer\ Druck)}{3}$

1. Einleitung

Punkte	0	1	2	3	4
geschätzter Blutverlust [ml]	>1000	601-1000	101-600	≤ 100	
niedrigster MAP [mmHg]	<40	40-54	55-69	≥ 70	
niedrigste HF [Schläge/min]	>85	76-85	66-75	56-65	≤ 55

Tabelle 1.3.: Surgical Apgar Score (Gawande et al., 2007)

kann. Je höher der berechnete Wert, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, im Rahmen der Operation zu versterben. Ein Punktwert von 20 entspricht in etwa einer Krankenhausmortalität von 0,04 % und damit in etwa dem durchschnittlichen Risiko in der Bevölkerung; ein POSPOM-Score von 30 entspricht einer Krankenhausmortalität von 5,65 % und damit bereits mehr als dem Zehnfachen des durchschnittlichen Risikos (Le Manach et al., 2016). Berücksichtigt werden neben der Art des Eingriffs und dem Patientenalter das Vorliegen folgender Vorerkrankungen und Einschränkungen:

- Koronare Herzkrankheit (KHK)
- Arrhythmien oder Blockbilder im EKG
- chronische Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- zerebrovaskuläre Erkrankung
- Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
- Demenz
- Hemiplegie
- chronische Lungenerkrankung
- Alkoholmissbrauch
- aktive Krebserkrankung

1. Einleitung

- Diabetes mellitus
- Z. n. Organtransplantation
- chronisches Nierenversagen
- Dialysepflichtigkeit

1.3. Überwachung im Aufwachraum

Da postoperative Komplikationen häufig in den ersten Stunden nach Operationsende auftreten, ist es inzwischen Standard geworden, die Patienten in einem Aufwachraum (AWR), auch Post Anaesthesia Care Unit (PACU) genannt, zu überwachen, um auftretende Komplikationen möglichst schnell zu erkennen und behandeln.

Anfang des 20. Jahrhunderts wurde erstmals im John Hopkins Hospital in London ein separater Raum mit drei Betten für die Patientenüberwachung in der postoperativen Erholungsphase eröffnet. Aufgrund der Praktikabilität breitete sich das Konzept zunächst im angloamerikanischen Raum aus und erreichte etwa 40 Jahre später auch Deutschland. Heutzutage ist ein Aufwachraum fester Bestandteil in fast jedem Operationstrakt der Welt. Sein Aufbau und die Ausstattung wurden stetig weiterentwickelt, um dem wissenschaftlichen und technischen Fortschritt gerecht zu werden. Eine adäquate postoperative Überwachung ist essenziell für die Vermeidung bzw. eine schnelle und effiziente Therapie Anästhesie- und operationsbedingter Komplikationen, womit der AWR eine Schlüsselstellung nicht nur für die postoperative Versorgung, sondern auch für die ressourceneffiziente und dem individuellen Patientenrisiko angepasste Verlegung und Weiterbetreuung einnimmt (Wehner, 2010). Außerdem kann hier auch beim Auftreten von postoperativen Schmerzen, von Übelkeit und Erbrechen - englisch Postoperative Nausea and Vomiting (PONV) - oder von Temperaturstörungen interveniert werden. In den Empfehlungen zur Überwachung nach Anästhesieverfahren (Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten, 2009) wird eine Aufwacheinheit als zentralisierte und speziell ausgestattete, eigenständige Zone im Operationstrakt definiert, in der die Patienten unter ständiger Betreuung durch weitergebildetes, erfahrenes Pflege-

1. Einleitung

personal sowie unter ärztlich-anästhesiologischer Aufsicht sind. Ein Bettplatz im Aufwachraum ist standardmäßig mit einem Monitor zur kontinuierlichen Erfassung der Vitalzeichen ausgestattet. Hierzu zählen mindestens die nicht-invasive Blutdruckmessung, die Erfassung der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie und der Ableitung eines Extremitäten-EKGs. Ein Beatmungsgerät sowie verschiedene Atemhilfsgeräte sollten bei Bedarf zeitnah verfügbar sein, ebenso ein Defibrillator. Die Dokumentation von Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz, Blutdruck, Temperatur, Vigilanz, Diurese und Drainagenverlusten, Schmerzen und therapeutischen Maßnahmen erfolgen regelmäßig bis zur Verlegung auf Normal- oder Intensivstation (Apfelbaum et al., 2013; Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten, 2009). Die Dauer der postoperativen Überwachung richtet sich dabei nach den Vorerkrankungen und dem Zustand des Patienten sowie nach der Art des Eingriffes. Vor Verlegung auf Normalstation sollte der Patient ansprechbar und orientiert sein, intakte Schutzreflexe, eine suffiziente Spontanatmung und stabile kardiozirkulatorische Verhältnisse aufweisen sowie schmerz kompensiert sein und keine Anzeichen für ein erhöhtes Nachblutungsrisiko aufweisen. Erfüllt ein Patient diese Kriterien nach einer angemessenen Überwachungszeit nicht, sollte die Verlegung auf eine Intensivstation erfolgen (Reyle-Hahn et al., 2000).

Der postoperative Verlauf und die Verlegungsfähigkeit kann mithilfe von Scores ermittelt werden. Ein geläufiger Score ist hier der sogenannte modifizierte Aldrete-Score (Aldrete, 1995; siehe Tabelle 1.4). Die ursprüngliche Version, die unter anderem den Zyanosegrad miterfasst hat, wurde durch den wissenschaftlichen Fortschritt durch die periphere kapilläre Sauerstoffsättigung (SpO_2) ersetzt. Anhand fünf einfach zu erhebender Parameter werden je nach Patientenstatus Punkte vergeben. Als verlegungsfähig für Normalstation gelten Patienten mit einem Punktwert von acht oder mehr; der maximal erreichbare Wert ist zehn (Aldrete, 1970).

1. Einleitung

	Kriterien	Punkte
Aktivität	bewegt keine Extremität	0
	bewegt zwei Extremitäten	1
	bewegt vier Extremitäten	2
Atmung	Apnoe	0
	Dyspnoe	1
	atmet tief, kann abhusten	2
Kreislauf	RR >50 mmHg abweichend vom präoperativen Wert	0
	RR 20 - 50 mmHg abweichend vom präoperativen Wert	1
	RR <20 mmHg abweichend vom präoperativen Wert	2
Bewusstsein	keine Reaktion	0
	auf Ansprache erweckbar	1
	wach	2
SpO₂	<90% trotz O ₂	0
	>90% mit O ₂	1
	>92% bei Raumluft	2

Tabelle 1.4.: modifizierter Postanesthetic Recovery Score nach Jorge Antonio Aldrete (Aldrete, 1970, 1995)

1.4. Komplikationen im Aufwachraum

Im AWR auftretende Komplikationen sind, ähnlich dem generellen Auftreten von postoperativen Komplikationen, in ihrer Häufigkeit abhängig vom ASA-Status des Patienten sowie der Dringlichkeit und Dauer des operativen Eingriffs (Rose, 1996). In Erscheinung treten operationsbedingte Beeinträchtigungen bei etwa einem Viertel aller Patienten im AWR (Zelcer and Wells, 1987; Hines et al., 1992; Mayson et al., 2005; Tarrac, 2006). Am häufigsten zu beobachten sind in absteigender Reihenfolge Übelkeit und Erbrechen, respiratorische Störungen, kardiozirkulatorische Störungen und Vigilanzminderungen (Reyle-Hahn et al., 2000). Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) tritt bei knapp einem Zehntel der frisch operierten Patienten auf (Rose, 1996; Hines et al., 1992; Mayson et al., 2005). Bereits präoperativ lässt sich durch den Apfel-Score die Anzahl an vorliegenden Risikofaktoren (weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus, Kinetose oder PONV in der Anamnese, hoher Opioidbedarf) ermitteln, sodass bei entsprechendem Risikoprofil bereits während der Operation durch angepasste Medikamentengabe dem Auftreten von PONV entgegengewirkt werden kann (Apfel et al., 1998; Reyle-Hahn et al., 2000). Mit einer Prävalenz von 7-8% sind respiratorische Komplikationen am zweithäufigsten. In der Mehrzahl der Fälle liegt eine Ventilationsstörung und/oder Hypoxämie als Folge einer mechanischen Verlegung der Atemwege und Hypoventilation durch insuffiziente Schmerztherapie, Relaxans- oder Opiatüberhang vor (Rose, 1996; Hines et al., 1992; Reyle-Hahn et al., 2000). Die Verwendung von Muskelrelaxantien im Rahmen von Allgemeinanästhesien geht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von postoperativen pulmonalen Komplikationen einher. Dieses lässt sich auch durch eine Antagonisierung des Relaxans vor Narkoseausleitung und dem Monitoring mittels Relaxometrie nicht reduzieren (Kirmeier et al., 2019). Respiratorische Komplikationen erhöhen die Wahrscheinlichkeit von kardialen Problemen sowie ungeplanten Aufnahmen auf die Intensivstation und verlängern die Verweildauer im AWR (Rose et al., 1994). Kardiozirkulatorische Komplikationen wie Hypo- und Hypertension, Brady- und Tachykardien sowie Herzrhythmusstörungen stehen an dritthäufigster Stelle. Insbesondere das Auftreten von Hypertension und Tachykardien geht mit vermehrten ungeplanten Intensivaufnahmen und einer erhöhten Mortalität einher (Rose et al., 1996). Ein

1. Einleitung

Überhang an Narkosemedikamenten kann postoperativ außerdem zu Vigilanzstörungen führen. Diese sind mit einer Prävalenz von 0,6-2,9% und ihren Auswirkungen auf respiratorische und kardiozirkulatorische Störungen ebenfalls relevant. Durch frühzeitige Prämedikation und Verwendung kurzwirksamer, in der Dosierung dem Patienten angepasster Anästhetika kann diese Komplikation verhindert werden (Reyle-Hahn et al., 2000). Auch Schmerzen stellen eine der häufigsten postoperativen Komplikationen dar. Zur Graduierung der Schmerzintensität wird im klinischen Alltag heutzutage auf verschiedene Schmerzskalen zurückgegriffen. Geläufig sind hier z. B. die Numerische Rating Skala (NRS), eine eindimensionale metrische Skala, nach der Patienten die subjektiv empfundene Intensität ihrer Schmerzen auf einer Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Schmerz) einordnen können. Behandlungsbedürftigkeit besteht ab einem Wert von 4 oder 5. Eine andere Möglichkeit, v. a. wenn ein Patient sich nicht verbal bezüglich seiner Schmerzen äußern kann, bietet die Behavioral Pain Scale (BPS), wonach vom Verhalten, der Gestik und der Mimik des Patienten auf das Ausmaß des Schmerzes geschlossen werden kann. Außerdem gibt es die Visuelle Analogskala (VAS), die die Schmerzintensität anhand von fünf verschiedenen Smileys, auf die der Patient deuten kann, misst. Dieses Verfahren ist vor allem für Kinder geeignet. Eine suffiziente Schmerztherapie dient der Vermeidung von Hypoventilation, Hypertension, Tachykardie und Angina-Pectoris-Beschwerden (Reyle-Hahn et al., 2000).

1.5. Postoperatives Outcome und Komplikationen

Postoperative Komplikationen sind neben der Bedeutung für das Patientenwohl und die Mortalität auch ein wichtiger wirtschaftlicher Aspekt. Durch auftretende Probleme verlängert sich die Aufenthaltsdauer des Patienten im Krankenhaus. Durch die Therapie der auftretenden Komplikation entstehen weitere Kosten. Deshalb wurden Scores entwickelt, die postoperative Komplikationen standardisiert erfassen sollen.

Mit dem Postoperative Morbidity Survey (POMS) wurde ein Score entwickelt, der

1. Einleitung

postoperative Komplikationen anhand neu aufgetretener Dysfunktionen verschiedener Organsysteme erfasst. Als relevant werden dabei Komplikationen gewertet, die zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts führen. Berücksichtigt werden pulmonale, infektiologische, nephrologische, gastrointestinale, kardiovaskuläre, hämatologische, zentralnervöse und Wundkomplikationen sowie Schmerzen. Die dafür verwendeten Parameter werden in der täglichen klinischen Routine bereits erhoben, sodass es keiner zusätzlichen Untersuchungen bedarf. Sie können aus den Laborwerten, der Patientenbefragung, den Patientenkurven und erfolgten Konsilen gewonnen werden (Bennett-Guerrero et al., 1999). Der POMS beschreibt zuverlässig und valide die kurzfristige postoperative Morbidität nach großen chirurgischen Eingriffen. Eine Erhebung an den postoperativen Tagen drei, fünf, acht und 15 erfasst alle relevanten gesundheitlichen Probleme, die vom normalen postoperativen Verlauf abweichen und zu einer verzögerten Krankenhausentlassung führen (Grocott et al., 2007; Davies et al., 2013). Durch die Erhebung an verschiedenen postoperativen Tagen bietet er die Möglichkeit, auch den zeitlichen Verlauf von Komplikationen darzustellen.

Mithilfe der Clavien-Dindo (CD)-Klassifikation lassen sich postoperative Komplikationen nach ihrem Schweregrad bewerten. Zur Kategorisierung ist nicht – wie beim POMS – die Art der Komplikation von Bedeutung, sondern die Invasivität der jeweiligen Maßnahme oder Therapie, die zur Behandlung der auftretenden Komplikationen nötig ist. Die Schweregrade reichen dabei von Abweichungen des gewöhnlichen postoperativen Verlaufs, die keiner direkten Intervention bedürfen (Grad I), über medikamentöse (Grad II) oder interventionelle/operative (Grad II-Ia/b) Therapie auf Normalstation oder die erforderliche Überwachung auf einer Intensivstation (Grad IVa/b) bis hin zum Tod des Patienten (Grad V) (Clavien et al., 1992; Dindo et al., 2004). Diese Graduierung korreliert wie auch der POMS mit der Krankenhausverweildauer. Außerdem spiegelt sich in ihr auch die Komplexität der Operation selbst wieder (Dindo et al., 2004). Die Clavien-Dindo-Klassifikation ist eine valide, weltweit anwendbare Möglichkeit zur objektiven Beurteilung des Schweregrads einer postoperativen Komplikation (Clavien et al., 2009).

Auch das subjektive Patientenempfinden nach einer Operation korreliert mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen und der Länge des Krankenhausaufenthalts. Dies konnte mit dem Quality of Recovery-9 (QoR-9) Score in mehreren Stu-

1. Einleitung

dien bewiesen werden (Anetsberger et al., 2015; Myles et al., 2000). Beim QoR-9 Score handelt es sich um einen 1999 von Myles et al. veröffentlichten Fragebogen zur Erfassung der Patientenzufriedenheit in der postoperativen Phase. Er beinhaltet neun Fragen mit je drei abgestuften Antwortmöglichkeiten, die anhand etablierter testpsychologischer Kriterien erstellt und an mehreren tausend Patienten auf Reliabilität und Validität geprüft wurden (Myles et al., 1999, 2000). Die Validierung der deutschen Übersetzung erfolgte anhand eines heterogenen, chirurgischen Patientenkollektivs von 577 Patienten mit ausreichend deutschen Sprachkenntnissen und ohne vorbestehende stark eingeschränkte geistige Leistungsfähigkeit und erbrachte mit der australischen Originalpublikation vergleichbare Ergebnisse (Eberhart et al., 2002). Der Score kann Werte zwischen null und 18 annehmen, wobei null der schlechteste und 18 der beste Wert ist.

Die European Society of Anesthesiology (ESA) empfiehlt ein standardisiertes Vorgehen bei der Erhebung perioperativer Outcomeparameter. Mit einer Kombination aus dem POMS und dem Clavien-Dindo-Score lassen sich relevanten Kombinationen identifizieren und anhand ihres Schweregrads bewerten. Dieses Vorgehen wurde von Ackland und Kollegen bereits erfolgreich praktiziert (Ackland et al., 2015). Mithilfe des QoR-9-Fragebogens kann der Patient seine postoperative Erholung selbst einschätzen (Jammer et al., 2015).

1.6. Albumin

1.6.1. (Patho-)physiologie

Das Plasmaprotein Albumin besteht aus 584 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 66 kDa. Die Plasmakonzentration liegt beim Gesunden zwischen 33 und 52 g/l. Sein Anteil am Gesamtproteingehalt des Plasmas beträgt 50-60%. Damit ist es das häufigste Protein im menschlichen Körper (Bundesärztekammer, 2020). Im Sinne eines Zwei-Kompartimente-Modells verteilt sich das Albumin zu etwa 60% im Extravasal- und zu 40% im Intravasalraum (Margaron and Soni, 1998).

Synthetisiert wird Albumin in der Leber. Es stellt mit dem Quick-Wert/International Normalized Ratio (INR) und dem Bilirubin einen laborchemischen Anhaltspunkt

1. Einleitung

für die Leberfunktion dar. Durchschnittlich bildet eine gesunde Leber 0,2 g pro kg Körpergewicht und Tag (Bundesärztekammer, 2020). Reguliert wird die Syntheserate durch den extravasalen kolloidonkotischen Druck – je höher dieser Druck ist, desto niedriger ist sie. Stress, z. B. durch Trauma, Infektion und Sepsis verursacht, senkt die Syntheserate. Auch die exogene Zufuhr von Kolloiden führt zu einem Rückgang der körpereigenen Syntheseleistung (Margarson and Soni, 1998; de Jonge and Levi, 2001; Bundesärztekammer, 2020).

Normalerweise kann Albumin wegen seiner Größe nicht über die Niere ausgeschieden werden, da es die Filterbarriere in den Nephronen nicht überschreiten kann. Bei höhergradigen Nierenschädigungen kann es dennoch dazu kommen. So stellt Albumin im Urin eines der ersten Anzeichen für eine diabetische Nephropathie dar. Der Abbau des Albumins erfolgt in Leber, Niere und Darmepithelzellen überwiegend intrazellulär durch lysosomale Proteasen. Die Abbaumenge ist dabei proportional zum intravasalen Albumingehalt und wird mit etwa 10 % der Plasmaalbuminkonzentration pro Tag angegeben (Margarson and Soni, 1998). Reguliert wird diese Homöostase durch den neonatalen Fc-Rezeptor FcRn (Brambell-Rezeptor), ein MHC-Klasse-I-ähnliches Membranmolekül, das sich auf Endothel- und Darmepithelzellen findet. Durch Bindung von unter anderem den Albuminmolekülen und deren Aufnahme in Pinozytosevesikel schützen die Rezeptoren diese vor zu schneller Degradation. Aus den Vesikeln wird das Albumin entweder durch Transzytose in den Extrazellulärraum befördert (Redistribution) oder zurück in die Blutbahn gegeben. Da die Bindekapazität der Brambell-Rezeptoren begrenzt ist, befindet sich bei höherer Albuminkonzentration mehr ungebundenes und damit nicht vor Abbau geschütztes Albumin in den Blutgefäßen und wird somit vermehrt verstoffwechselt (Brambell et al., 1964; Kim et al., 2007; Andersen and Sandlie, 2009). Zusätzlich zum Abbau verteilt sich das Albumin im Rahmen der bereits erwähnten Redistribution auch in den extravasalen Raum. Die sogenannte transcapillary escape rate (TER), also die Menge an Albumin, die die Blutbahn verlässt, beträgt etwa 5 % der Plasmaalbuminkonzentration pro Stunde. Die TER kann durch verschiedene Faktoren erhöht sein, wie z. B. bei arterieller Hypertonie, Leberzirrhose oder diabetischer Mikroangiopathie, im Rahmen von Verbrennungen oder beim Vorliegen von Myxödemem (Margarson and Soni, 1998; Rossing, 1978).

Im Körper erfüllt Albumin mit seiner Volumenwirkung und Transportfunktion zwei

1. Einleitung

wichtige Aufgaben. Zum einen ist es für die Aufrechterhaltung des Blutdrucks von Bedeutung. Hierbei trägt es mit 80% den größten Anteil zum kolloidosmotischen Druck bei und hält damit das Volumen in den Gefäßen. Seine Wasserbindungskapazität beträgt etwa 18 ml/g, die in-vivo-Halbwertszeit (HWZ) wird mit 18 bis 21 Tagen beschrieben. Ein zu geringer kolloidosmotischer Druck, wie es zum Beispiel bei Hypoalbuminämie der Fall sein kann, führt zu vermehrtem Übertritt der intravasalen Flüssigkeit in das umliegende Gewebe. Diese Flüssigkeitsansammlungen im Interstitium werden dann als Ödeme (häufig an den Extremitäten und in der Lunge), Anasarka und Aszites sichtbar. Die zweite Aufgabe des Albumins im menschlichen Körper besteht, bedingt durch seine hohe Nettoladung, in der Transportfunktion von hydrophoben Molekülen wie z. B. Botenstoffe (Hormone), positiv geladene Elektrolyte, Spurenelemente, Fettsäuren und Bilirubin, aber auch verschiedenen Medikamenten (Bundesärztekammer, 2020). Durch zu wenig Albumin sinken auch die Transportkapazitäten und damit verändert sich u. a. die Wirkung der Medikamente. Außerdem hat Humanalbumin eine antiinflammatorische und antioxidante Wirkung (Halliwell, 1988; Fasano et al., 2005).

Ein Albuminmangel kann durch mehrere Ursachen entstehen: Da Albumin in der Leber synthetisiert wird, ist eine Funktionseinschränkung der Leber, z. B. durch Entzündung oder zirrhotischen Umbau durch übermäßige Alkoholkonsum oder im Rahmen einer Hepatitis, eine der möglichen Ursachen. Eine weitere stellt die mangelnde Aufnahme von Proteinen über die Nahrung bei Mangelernährung und Kachexie oder der vermehrte Verbrauch durch zum Beispiel eine konsumierende Grunderkrankung dar. Ferner kann durch eine vermehrte Ausscheidung von Albumin, zum Beispiel bei einer Nierenparenchymschädigung, der Serumalbuminwert vermindert sein.

1.6.2. Albumin und Komplikationen

Im klinischen Alltag findet aus humanem Poolplasma gewonnenes Humanalbumin sowohl Verwendung als kolloidales Volumenersatzmittel als auch zur Therapie einer Hypoalbuminämie. Hierfür gibt es leicht hypoonkotische Lösungen (4%iges Humanalbumin), isoonkotische (5%iges Humanalbumin) und hyperonkotische Lösungen (20%iges- oder 25%iges Humanalbumin). Mittels alkoholischer Fällungsverfah-

1. Einleitung

ren wird das Medikament vor Verwendung von Isoagglutininen, Sauerstoffträgern, Gerinnungsfaktoren, Antikörpern und Blutgruppensubstanzen befreit und kann Blutgruppen-unabhängig appliziert werden. Durch die Pasteurisierung bei 60 °C für mindestens zehn Stunden werden Pathogene inaktiviert, sodass Humanalbumin als infektionssicher gilt. Dennoch ist es ein Blutprodukt im Sinne von §2 Nr. 3 des Transfusionsgesetzes (TFG) und unterliegt der Dokumentationspflicht nach §14 TFG (Bundesärztekammer, 2020; Behring, 2022). Im Gegensatz zu kristalloiden Infusionslösungen wie z. B. Ringer-Acetat oder Jonosteril bieten kolloidale Lösungen den Vorteil, dass ein Großteil der verabreichten Flüssigkeit auch intravasal verbleibt. Bei kristalloiden Infusionslösungen treten bereits nach kurzer Zeit ca. 80 % des verabreichten Volumens ins Interstitium über. Albumin bleibt hingegen bis zu vier Stunden intravasal und sorgt durch seine hohe Wasserbindungskapazität für einen guten Volumeneffekt.

Für den intensivmedizinischen Bereich konnte für die Gabe von 4 %igem Humanalbumin als Volumenersatzmittel keine Beeinflussung der Mortalität, aber ein positiver Effekt auf die hämodynamischen Parameter und die Flüssigkeitsbilanz nachgewiesen werden (Finfer et al., 2004). Insbesondere in der Behandlung der Sepsis kann durch die Aufrechterhaltung eines Serumalbuminspiegels über 30 g/l die Dauer einer Katecholamintherapie verkürzt werden. Verglichen mit ausschließlicher Gabe von kristalloiden Infusionslösungen reduziert sich im septischen Schock dadurch das relative Risiko, an einem septischen Schock zu versterben, signifikant (Caironi et al., 2014). Die aktuellen internationalen Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign empfehlen die alleinige Verwendung von Humanalbumin als kolloidales Volumenersatzmittel (Evans et al., 2021). Die reine Substitution einer Hypalbuminämie ohne anderweitige Indikation soll beim Intensivpatienten hingegen nicht erfolgen (Bundesärztekammer, 2020).

Anders gestaltet sich die Situation im perioperativen Setting. In den deutschen S3-Leitlinien zur intravasalen Volumentherapie bei Erwachsenen wird Humanalbumin als gleichwertig zu anderen kolloidalen Volumenersatzmitteln gewertet. Die Entscheidung soll individuell unter Berücksichtigung von rechtlichen, ökonomischen, patientenspezifischen und weiteren Aspekten, die für oder gegen die Verwendung einer der Optionen sprechen, getroffen werden (DGAI, 2020). In mehreren Studien konnte aufgezeigt werden, dass eine präoperative Hypalbuminämie ein unab-

1. Einleitung

hängiger Prädiktor und Risikofaktor für das vermehrte Auftreten postoperativer Komplikationen sowie einer erhöhten Mortalität ist (Aldebeyan et al., 2017; Ataseven et al., 2015; Kim et al., 2015; Adogwa et al., 2014; Garg et al., 2014; Vincent et al., 2003). Insbesondere kann ein häufigeres Auftreten von relevanten Infektionen bis hin zur Sepsis unter Albuminmangel bemerkt werden. Ein Abfall des Serum-Albuminwerts von über 46 g/l auf unter 21 g/l führt zu einem exponentiellen Anstieg der Mortalitätsraten von 1 % auf 29 % und die Komplikationsrate steigt von 10 % auf 65 % (Gibbs et al., 1999). Ob eine Korrektur des Serumalbuminspiegels perioperativ das Outcome beeinflussen kann, ist weniger gut untersucht. 2005 untersuchten Haynes et al. in einem systematischen Review, das 79 randomisierte-kontrollierte Studien mit insgesamt 4755 Patienten einschloss, den klinischen Vorteil von Albumin im Vergleich mit anderen Flüssigkeitstherapien bei akuter Erkrankung (Haynes et al., 2005). Mehrere positive Effekte unter Albumingabe wurden hier sowohl bei herzchirurgischen Patienten als auch im nicht-kardiochirurgischen Bereich aufgezeigt, unter anderem ein geringerer Flüssigkeitsbedarf, geringere Abweichungen beim onkotischen und Wedge-Druck sowie die verringerte intestinale und pulmonale Ödembildung. Bezogen auf die Hypalbuminämie wurde eine Morbiditätsreduktion für Serumalbuminlevel über 30 g/l beschrieben. Yuan et al schlussfolgerten aus einer kleinen prospektiven, randomisierten Studie mit 127 Patienten, dass eine postoperative Albumingabe bei Patienten mit normalem Ausgangsserumalbumin das Auftreten von postoperativen Komplikationen nicht senken kann. Allerdings wurde die Humanalbuminadministration ab dem Operationstag mit einer zuvor festgelegten Dosis unabhängig vom gemessenen präoperativen Serumalbuminwert der einzelnen Patienten durchgeführt. Ein postoperativer Abfall der Serumalbuminkonzentration war auch unter Substitution festzustellen (Yuan et al., 2008). Retrospektiv erhobene Daten konnten keinen Unterschied in der Prävalenz postoperativer Komplikationen ausmachen, wenn eine Hypalbuminämie substituiert wurde (Mahkovic-Hergouth and Kompan, 2011). Eine unmittelbar präoperative Albumingabe bei Albuminwerten unter 40 g/l bei koronaren Bypass-Operationen konnte die Inzidenz postoperativen Nierenversagens senken. Eine Auswirkung auf die postoperative Mortalität gab es auch hier nicht (Lee et al., 2016).

1.7. Zielsetzung der Arbeit

Während der Nutzen von Humanalbumin als kolloidales Volumenersatzmittel mittlerweile recht gut untersucht ist, ist die Datenlage für den intraoperativen Gebrauch zur Albuminsubstitution nach wie vor eher unstimmig. Nachgewiesen ist, dass eine präoperative Hypalbuminämie mit einem schlechteren postoperativen Outcome und einer erhöhten Sterblichkeit verbunden ist. In dieser Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, ob sich durch eine Substitution von Humanalbumin postoperative Komplikationen abschwächen oder sogar verhindern lassen und das Outcome somit verbessert werden kann. In der vorliegenden Arbeit sollen primär die Auswirkungen der Albuminsubstitution auf die Komplikationen im AWR näher beleuchtet werden.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, aufzuzeigen, ob und inwiefern die Substitution von Humanalbumin bei einem perioperativen Mangel an Albumin dazu führt, dass postoperative Komplikationen im Aufwachraum abgeschwächt oder sogar vermieden werden können.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Die in dieser Arbeit vorgestellten Untersuchungen wurden im Rahmen einer prospektiven, randomisiert-kontrollierten, Untersucher-geblindeten, monozentrischen Studie über einen Zeitraum von drei Jahren (Juli 2017 bis Juni 2020) durchgeführt. Studienzentrum war die Klinik für Anästhesiologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München. Insgesamt 600 Patienten wurden ab einem perioperativen (definiert als Zeitraum zwischen der präoperativen Ankunft im Operationstrakt und der postoperativen Verlegung aus dem Aufwachraum) Serum-Albuminwert von unter 30g/l in zwei gleich große Untergruppen randomisiert. In der Interventionsgruppe erfolgte die Substitution von 20 % Humanalbumin mit dem Ziel, den Serum-Albuminwert über 30 g/l zu halten. In der Kontrollgruppe wurde die Standardtherapie des Klinikums angewandt. Anschließend wurden die randomisierten Patienten beider Gruppen bis zu ihrer Krankenhausentlassung beziehungsweise bis maximal zum 15. postoperativen Tag in regelmäßigen Abständen visitiert. Auftretende Komplikationen wurden dabei mit dem POMS identifiziert und mit dem Clavien-Dindo-Score in Schweregrade eingeteilt. Zusätzlich wurde die subjektiv empfundene Patientenerholung mithilfe des QoR-9 Fragebogens erhoben (siehe Abbildung 2.1). Die Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt und vom Münchner Studienzentrum des Klinikums rechts der Isar beaufsichtigt. Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig und nach Aufklärung über Wesen und Ziele der Studie sowie erwartete Vorteile und mögliche Risiken der geplanten Therapie.

2. Material und Methoden

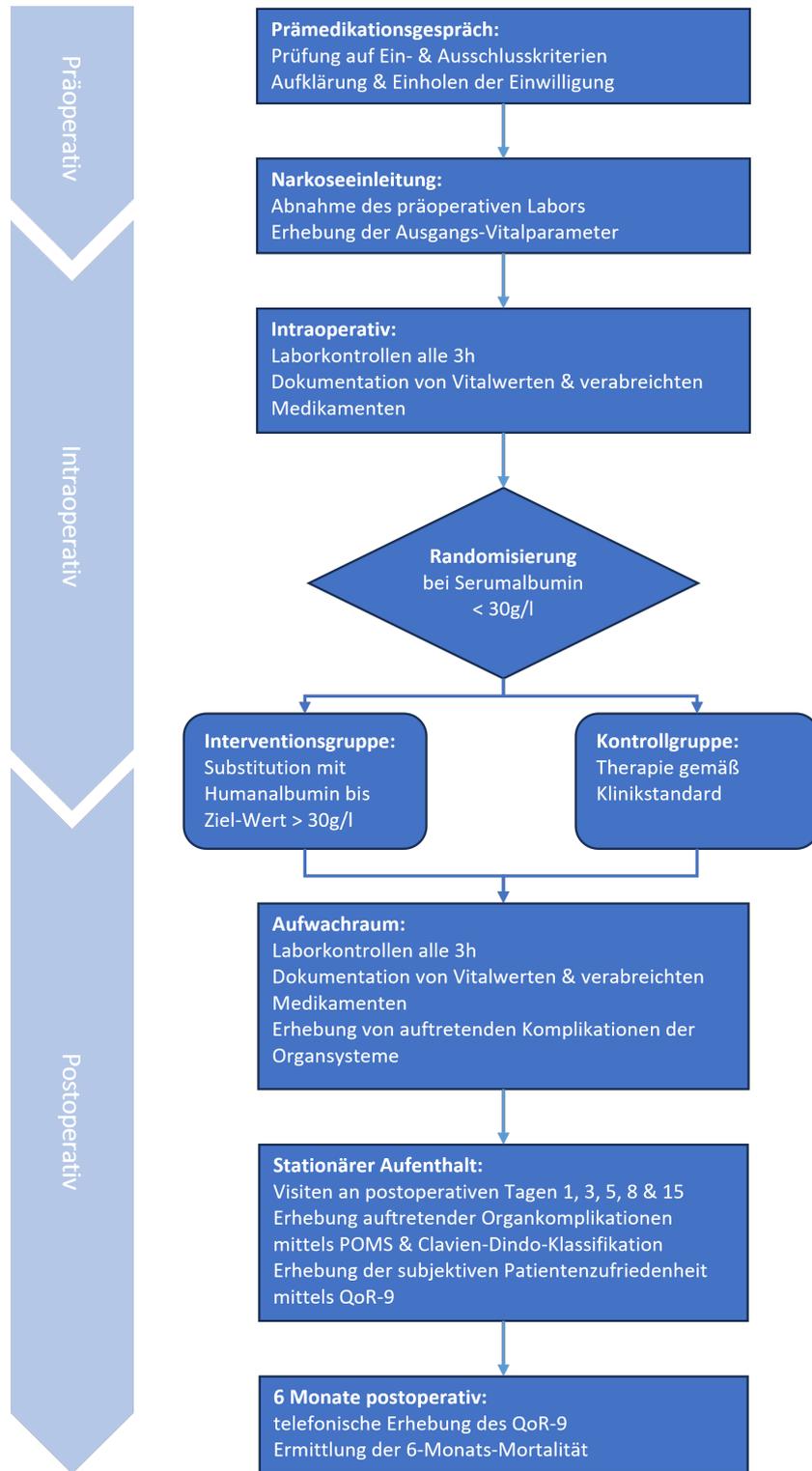


Abbildung 2.1.: Ablauf der Studie

2.2. Patientenauswahl

Die Auswahl der Patienten erfolgte aus volljährigen Patienten der Viszeral-, Gefäß- und Unfallchirurgie sowie der Orthopädie, die sich am Klinikum rechts der Isar einer elektiven Operation unterzogen. Im Rahmen des regulären Prämedikationsgesprächs in der Prämedikationsambulanz wurden diese nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien von einem Anästhesisten über die Studie aufgeklärt und ihr schriftliches Einverständnis eingeholt.

2.2.1. Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen von einem erhöhten Mortalitätsrisiko und einer hohen Wahrscheinlichkeit für postoperative Komplikationen und für die Entwicklung einer perioperativen Hypalbuminämie ausgegangen werden konnte. Dieses Risiko wurde gemäß der Leitlinien für die präoperative Evaluation anhand operations- und patientenbezogener Faktoren definiert (Kristensen et al., 2014; DGAI et al., 2017). Dabei reichte es aus, wenn der Patient ein Kriterium aus einer der beiden Gruppen erfüllte.

Hochrisikopatient: Als Hochrisikopatienten galten alle Patienten, die gemäß der ASA Klassifikation einen Score von III oder IV erreichen.

Hochrisikoperation: Als Hochrisikoperation wurden folgende, am Klinikum rechts der Isar durchgeführten Operationen kategorisiert

- Offene Aorten Chirurgie
- Offene Revaskularisierung der Beine
- Ösophagektomie
- Zystektomie
- Pankreaschirurgie
- Leberchirurgie
- Thrombektomie/Embolektomie
- Amputation

2. Material und Methoden

- Knie- und Hüft-TEP-Wechsel

2.2.2. Ausschlusskriterien

Patienten, die eines oder mehrere Einschlusskriterien erfüllten, wurden im Anschluss auf Ausschlusskriterien geprüft. Dazu zählten:

- Notfalloperationen
- Schwere Leberzirrhose (Child Pugh C ¹)
- Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit
- Bereits erfolgte oder zeitnah geplante Teilnahme an dieser oder einer anderen klinischen Studie
- gesetzliche Betreuung in medizinischen Angelegenheiten
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Albuminpräparate oder Hilfsstoffe der Zubereitung (Natriumionen, Caprylat, N-acetyl-D, L-Tryptophan, Chloridionen, HCL und NaOH)
- Schwangerschaft
- Frauen in Stillzeit
- ASA V Patienten
- Body Mass Index (BMI) > 35 kg/m²

¹Child Pugh Score: Einteilung des Schweregrads einer Leberzirrhose anhand auftretender Symptome und Laborwerte sowie prognostischer Aussage zur 1-Jahres-Überlebensrate in Child Pugh A (leicht), Child Pugh B (mittelschwer) und Child Pugh C (schwer)

2.3. Studienablauf

2.3.1. Studienvorbereitung

Im Rahmen des Prämedikationsgesprächs erfolgte durch einen Anästhesisten die Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien mittels Case Report File (CRF)-1 (siehe Anhang A.1). Aufklärung und Einwilligung erfolgten gemäß der zum Zeitpunkt der Studie geltenden Fassung der Deklaration von Helsinki. Gab der Patient sein schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme, wurde er in das Screeninglog aufgenommen und der präoperative QoR-9 Score erfasst.

2.3.2. Screening- und Substitutionsperiode

Am Operationstag erfolgte die Narkoseeinleitung und das perioperative Monitoring gemäß der Standards der Klinik für Anästhesiologie. Die Wahl von Narkoseverfahren und -medikamenten wurde durch die Studienteilnahme nicht beeinflusst. Nach der Einschleusung in den OP-Trakt und Überprüfung der Patientenidentifikation erhielt jeder Patient ein kontinuierliches Monitoring der Vitalparameter. Dieses bestand mindestens aus einer NIBD, sowie Pulsoxymetrie mittels Finger- oder Ohrclip und EKG-Extremitätenableitungen. Zur Steuerung der Narkosetiefe wurden mittels Bispektraler Index (BIS)-Monitoring die Hirnströme abgeleitet. Je nach geplanter Operation und abhängig von den Vorerkrankungen der Patienten erfolgte nach Ermessen des behandelnden Anästhesisten gegebenenfalls die Anlage weiterer invasiver Zugänge und Katheter für ein erweitertes hämodynamisches Monitoring. Bei allen Patienten wurde vor Beginn der Narkoseeinleitung sowie alle weiteren 3 Stunden und bei Verlegung in den AWR eine laborchemische Blutuntersuchung durchgeführt und so der Serum-Albuminwert ermittelt. Des Weiteren wurden dabei mindestens folgende Werte bestimmt:

Elektrolyte: Natrium, Kalium

Nierenfunktionsparameter: Kreatinin, BUN, GFR, GFR (CKD-EPI)

Leberfunktionsparameter: Gesamt-Bilirubin, Albumin

Gerinnungsparameter: Quick, INR, aPTT, Fibrinogen

2. Material und Methoden

Blutbild: Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCH, MCV, MCHC, Thrombozyten

Sonstiges: CK, kolloidosmotischer Druck

Außerdem erfolgte zu den oben genannten Zeitpunkten sowie bei klinischer Notwendigkeit zusätzlich die Bestimmung folgender Parameter durch eine Point of Care Testing (POCT)-Blutgasanalyse (BGA):

Blutgase: pH, PO₂, PCO₂, HCO₃(akt), BE, cHb, Hkt, SaO₂, Fo₂Hb, FCOHb, FMetHb, FHHb

Elektrolyte: Natrium, Kalium, Chlorid, Anionenlücke, ionisiertes Calcium

Sonstiges: Lactat, Glucose

Ergab sich in einer dieser regelmäßigen Laborkontrollen ein Albuminwert von unter 30 g/l wurde der Patient in die Studie eingeschlossen und entweder in die Interventions- oder Kontrollgruppe randomisiert. Außerdem erhielt jeder Patient im Zuge der Randomisierung eine persönliche Patienten-ID.

Patienten in der Interventionsgruppe wurde Humanalbumin mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 3-10 ml/min substituiert. Zur Berechnung der zu substituierenden Menge wurde dabei folgende Formel zugrunde gelegt:

$$S_A = (30 \text{ g/l} - c_A [\text{g/l}]) \cdot 0,041/\text{kg} \cdot m_K [\text{kg}] \cdot 2$$

Hierbei steht S_A für die Albuminsubstitution, c_A für die Ist-Albuminkonzentration im Blutserum und m_K für das Körpergewicht.

Patienten in der Kontrollgruppe erhielten die Standardtherapie der Klinik für Anästhesiologie, wonach Humanalbumin nicht als Volumenersatzmittel verwendet werden soll. Ab einer gemessenen Albuminkonzentration von unter 20 g/l und Vorliegen bestimmter zusätzlicher Faktoren kann dennoch eine Substitution erwogen werden. Zu diesen Faktoren gehören unter anderem Synthesestörungen oder hohe Verluste von Albumin, große operative Eingriffe oder eine konsumierende Grunderkrankung. Ferner lag es im Ermessen des behandelnden Anästhesisten,

2. Material und Methoden

im Rahmen von hämodynamischer Instabilität trotz Normovolämie und somit potentieller Patientengefährdung, sich für die Verabreichung von Humanalbumin zu entscheiden.

Die randomisierten Patienten konnten aus dem AWR verlegt werden, wenn die entsprechenden Kriterien gemäß den Standards der Klinik für Anästhesiologie erfüllt waren. Bei den Patienten der Interventionsgruppe galt als zusätzliches Verlegungskriterium ein Serumalbuminwert von über 30 g/l.

Studienmedikament

Als Studienmedikament wurde bei allen Patienten Humanalbumin 20 % Behring zur Albuminsubstitution verwendet. Diese hyperonkotische Infusionslösung kann verdünnt oder unverdünnt verabreicht werden und enthält 200 g/l Protein, wovon mindestens 96 % Albumin vom Menschen sind. So enthält eine Flasche mit 100 ml Humanalbumin 20 % Behring mindestens 19,2g Humanalbumin. Die HWZ beträgt circa 19 Tage. An Elektrolyten enthält das Studienmedikament 125 mmol/l Natriumionen und maximal 100 mmol/l Chloridionen und liegt damit etwas unter den Referenzwerten im menschlichen Körper. Die Anwendungsgebiete von 20 % Humanalbumin Behring belaufen sich auf die Anhebung des onkotischen Drucks bei onkotischen Defiziten, auf die Therapie eines Albuminmangels sowie verdünnt zur isoonkotischen Volumensubstitution mit langanhaltendem Effekt. Nicht angewendet darf das Studienmedikament bei Überempfindlichkeit gegen Albuminpräparate oder jegliche Hilfsstoffe der Zubereitung. Vorsicht sollte in Situationen erfolgen, in denen Hypervolämie und ihre Folgen oder Hämodilution ein besonderes Risiko für den Patienten darstellen können. Sehr selten ($<1/10\,000$) kann es bei Verabreichung zu allgemeinen Beschwerden wie Fieber und Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen und Unwohlsein sowie zu Überempfindlichkeits- oder allergisch-anaphylaktischen Reaktionen kommen. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt (Behring, 2022).

2.3.3. Überwachung im Aufwachraum (AWR)

Da die Auswirkungen der Albuminsubstitution auf die Komplikationen im AWR den Hauptteil der vorliegenden Arbeit ausmachen, hier nun vorweg ein paar einlei-

2. Material und Methoden

tende Worte zu den strukturellen Gegebenheiten unseres AWRs. Der Aufwachraum des Klinikums rechts der Isar stellt eine PACU und gleichzeitige Intermediate Care Unit (IMC) dar, in der das Ausmaß der Überwachung an den individuellen Patientenzustand angepasst werden kann. Standardmäßig werden alle Patienten im Anschluss an ihre Operation dorthin verlegt. Die Betreuung erfolgt kontinuierlich durch einen Anästhesisten mit intensivmedizinischer Erfahrung über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden postoperativ. Dieser variiert je nach Vorerkrankungen des Patienten und der Invasivität des operativen Eingriffs. Jeden Tag werden typischerweise 12 Patienten identifiziert, die aufgrund der Schwere der Operation und/oder Grunderkrankungen nicht unmittelbar auf eine Normalstation verlegt werden können, jedoch auch nicht sofort einer intensivmedizinischen Therapie aufgrund eines Organversagens bedürfen. In unserem AWR ist eine temporäre invasive Beatmung sowie Katecholamintherapie möglich. Lässt der Zustand des Patienten nach dem Zeitraum von 24 Stunden eine Verlegung auf eine Normalstation nicht zu, erfolgt die Übernahme auf eine Intensivstation. Als Verlegungskriterien werden hierbei neben einem Aldrete Score von mindestens 9 Punkten das Auftreten von PONV und postoperativen Schmerzen verwendet. In einer morgendlichen interdisziplinären Visite wird täglich der Zustand jedes Patienten evaluiert und seine Verlegungsoptionen besprochen.

Während ihres postoperativen Aufenthalts im AWR wurden alle randomisierten Patienten gemäß den Standards der Klinik für Anästhesiologie überwacht, bis die Verlegung auf eine Intensiv- oder Normalstation erfolgen konnte. Diese Überwachung beinhaltete mindestens das kontinuierliche Monitoring der Vitalparameter mittels NIBD, Pulsoxymetrie und EKG-Extremitätenableitungen. Während des Aufenthalts im AWR wurden Vitalparameter (SpO_2 , HF, RR), die Diurese und die Gabe von Medikamenten (z. B. Analgetika, Katecholamine, Diuretika), kristalloiden und kolloidalen Infusionen, Transfusionsprodukten (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, Gerinnungsfaktoren) auf einer Überwachungskurve festgehalten.

Bei randomisierten Patienten der Interventionsgruppe galt als zusätzliches Verlegungskriterium ein Serum-Albuminwert von $> 30 \text{ g/dl}$. Außerdem wurde vor der Verlegung ein CRF (siehe Anhang A.2) ausgefüllt, in dem der Zustand des Patienten zum Verlegungszeitpunkt dokumentiert wurde. Hier wurde der O_2 -Bedarf

2. Material und Methoden

und die Schmerzen mittels NRS bei Verlegung vermerkt. Des Weiteren wurden folgende während des AWR-Aufenthaltes auftretende Ereignisse und Komplikationen notiert:

- kardiovaskuläre Komplikationen (Angina-Pectoris-Beschwerden, neue EKG-Veränderungen, Bedarf an Vasopressoren oder -dilatoren, Troponin- oder BNP-Erhöhung)
- Obstruktion der oberen Atemwege inklusiv der Verwendung von Guedel- oder Wendeltuben
- Hypoxämie (leicht bei $\text{SpO}_2 < 93\%$, schwer bei $\text{SpO}_2 < 90\%$)
- Tachypnoe mit Atemfrequenz (AF) $> 20/\text{min}$, Dyspnoe
- Schluck- oder Sprechbeschwerden
- Notwendigkeit einer Reintubation
- Aspirationsereignis
- Entwicklung eines Lungenödems
- zentralnervöse Komplikationen (Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) ungleich null, Delir, neu aufgetretene fokale-neurologische Defizite)

Außerdem wurde die Art der Schmerztherapie (Opioide, Periduralkatheter (PDK), Schmerzpumpe (i.v.-PCA)) und die Diuretika-Gesamtdosis vermerkt.

Die gesammelten Daten wurden zusammen mit der AWR-Verweildauer und dem Verlegungsort (Normalstation, Intensivstation) in eine online-Datenbank eingetragen und anschließend bezüglich des Auftretens von Organkomplikationen untersucht. Hierunter fallen unter anderem das Auftreten von akutem Nierenversagen (ANV) und pulmonaler Komplikationen sowie von intra- und postoperativer Hyper- und Hypotonie (definiert als Blutdruckwerte über bzw. unter 30% des präoperativ ermittelten Ausgangswerts) mit und ohne Katecholamin- bzw. Vasopressorbedarf. Ebenso wurde der Gesamtbedarf an Katecholaminen sowie kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen, von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten sowie Gerinnungsfaktoren und einer erforderlichen Diuretikatherapie verglichen.

2.3.4. Postoperative Erfassung von Komplikationen

Nach der Operation wurden die Patienten zunächst im AWR überwacht (siehe Kapitel 2.3.3) und anschließend regelmäßig durch einen Untersucher der Studien-
gruppe (unter anderem der Verfasserin dieser Arbeit) visitiert. Sowohl der Patient
als auch der Untersucher waren geblendet, das heißt sie hatten keine Kenntnis-
se über Randomisierungsgruppenzugehörigkeit und die erfolgte Therapie. Weder
die laborchemisch ermittelte Serum-Albuminkonzentration noch die verabreichte
Infusionsmenge waren auf den ihnen zugänglichen Dokumenten einsehbar. Im Rah-
men dieser Visite wurden am postoperativen Tag 3, 5, 8 und 15 Komplikationen
mit dem POMS Score erfasst und mit dem Clavien-Dindo-Score der Schweregrad
dieser aufgetretenen Komplikation ermittelt. Als eine klinisch relevante, postope-
rative Komplikation wurde ein Clavien-Dindo-Score von zwei oder höher an min-
destens einem der untersuchten Tage definiert. Außerdem erfolgte am ersten und
dritten postoperativen Tag sowie telefonisch nach 6 Monaten die Erhebung des
QoR-9 Scores. Zusätzlich wurden im Zeitraum der postoperativen Visiten weite-
re Daten dokumentiert, die der Ermittlung der sekundären Endpunkten dienten.
Zusammen mit dem QoR-9 nach sechs Monaten erfolgte auch die Erhebung der
6-Monats-Mortalität.

2.4. Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten von klinisch relevanten, post-
operativen Komplikationen an den postoperativen Tagen drei, fünf, acht und 15,
die durch den POMS und Clavien-Dindo bewertet wurden.

Sekundäre Endpunkte ergaben sich aus den Verweildauern im AWR, auf Inten-
sivstation (ITS) und im Krankenhaus sowie der Krankenhaus- und 6-Monats-
Mortalität. Außerdem wurde die Inzidenz von akutem Nierenversagen, pulmo-
naler Komplikationen und perioperativer Hypotonie analysiert. Weitere Punkte
waren die Menge an perioperativ substituierter Flüssigkeit sowie der Transfusions-
bedarf von Blutprodukten und Gerinnungsfaktoren. An Medikamenten waren der
perioperative Katecholaminbedarf und eine neue Diuretikatherapie von Interesse.
Außerdem wurde die Effektivität der Albumintherapie zur Anhebung des Albu-

minspiegels und des kolloidosmotischen Drucks analysiert.

2.5. Statistische Auswertung

Im Sinne einer Intention-to-treat (ITT)-Analyse gingen die erhobenen Daten aller randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob es zu Verletzungen des Studienprotokolls kam oder nicht, in die statistische Endanalyse ein. Dem jeweiligen Messniveau der einzelnen Variablen entsprechend (numerisch vs. kategorial) wurden geeignete deskriptive Statistiken und graphische Aufbereitungen verwendet. Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten einer postoperativen Komplikation definiert, die im Clavien-Dindo-Score als Grad 2 oder höher bewertet wurde. Das Auftreten postoperativer Komplikationen in der Interventions- und Kontrollgruppe wurde durch einen beidseitigen X^2 -Tests für unabhängige Strichproben verglichen und die Ergebnisse basierend auf dem Mantel-Haenszel-Test als absolute Risikoreduktion dargestellt. Für Risikogruppen bezogen auf die ASA Klassifikation, präoperativ bekannte vs. intraoperativ erworbene Hypoalbuminämie und verschiedene chirurgische Eingriffe wurden Untergruppenanalysen und -korrekturen miteinbezogen. Weiterführende Untersuchungen wurden für alle Komponenten des Clavien-Dindo-Scores sowie für alle Bereiche des POMS durchgeführt. Numerische Surrogatparameter für die Flüssigkeitstherapie wie die Serum-Kreatininkonzentration, Perfusorlaufzeiten einer Vasopressortherapie oder das Erfordernis externer Sauerstoffzufuhr während des Aufenthalts im AWR wurden je nach Verteilung der Variablen mit t-Test oder Mann-Whitney-U-Test verglichen. Als statistisch signifikant wurde ein alpha-Wert von 0,05 angenommen. Um einen optimalen Cut-Off der Stundendiurese zu finden, wurde der Youden-Index für die entsprechenden drei Variablen gesucht. Durchgeführt wurden die statistischen Analysen mit Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26.0 (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA). Bei schwerwiegenden Verstößen gegen das Studienprotokoll oder bei Abbruch aufgrund behandlungsspezifischer Komplikationen wurde eine explorative Patient-per-Protocol-Analyse durchgeführt, wobei die betreffenden Patienten ausgeschlossen wurden.

3. Ergebnisse

Während der gesamten Studienlaufzeit von Juli 2017 bis Dezember 2019 erfüllten 7932 Patienten die Einschlusskriterien entsprechend eines erhöhten Risikos für das Auftreten einer perioperativen Hypalbuminämie, von denen 2509 schriftlich in die Studienteilnahme einwilligten (siehe Abbildung 3.1). Von den Patienten mit vorliegender Einwilligung wurde bei 1905 Patienten perioperativ zu keinem Zeitpunkt ein Serumalbuminwert von unter 30 g/l gemessen und 4 Patienten zogen ihre Einwilligung zurück. Letztendlich erfolgte der Einschluss von insgesamt 600 Patienten, die zufällig in die Interventions- oder Kontrollgruppe (je 300 Patienten) randomisiert wurden und die entsprechende Therapie erhielten. Ein Patient der Interventionsgruppe wurde aufgrund eines Übergabefehlers irrtümlicherweise nach Standard behandelt, blieb aber in der Intention-to-treat-Population. Die erhobenen Daten aller 600 randomisierten Patienten gingen in die Primäranalyse mit ein.

Anhang A.3 zeigt ausführlich die Verteilung von demographischen Merkmalen und Vorerkrankungen der Patienten sowie operative Merkmale und Ereignisse in Interventions- und Kontrollgruppe. Die Gruppen unterschieden sich nicht maßgeblich in Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen oder der ASA-Klassifikation. In der Interventionsgruppe befanden sich mehr Patienten mit abdominal- und thoraxchirurgischen Eingriffen, die Kontrollgruppe hatte eine höhere Patientenzahl aus dem unfallchirurgischen, orthopädischen und gefäßchirurgischen Fachbereich. Einen signifikanten Unterschied beim verwendeten Anästhesieverfahren oder der Operationsdauer gab es nicht.

3. Ergebnisse

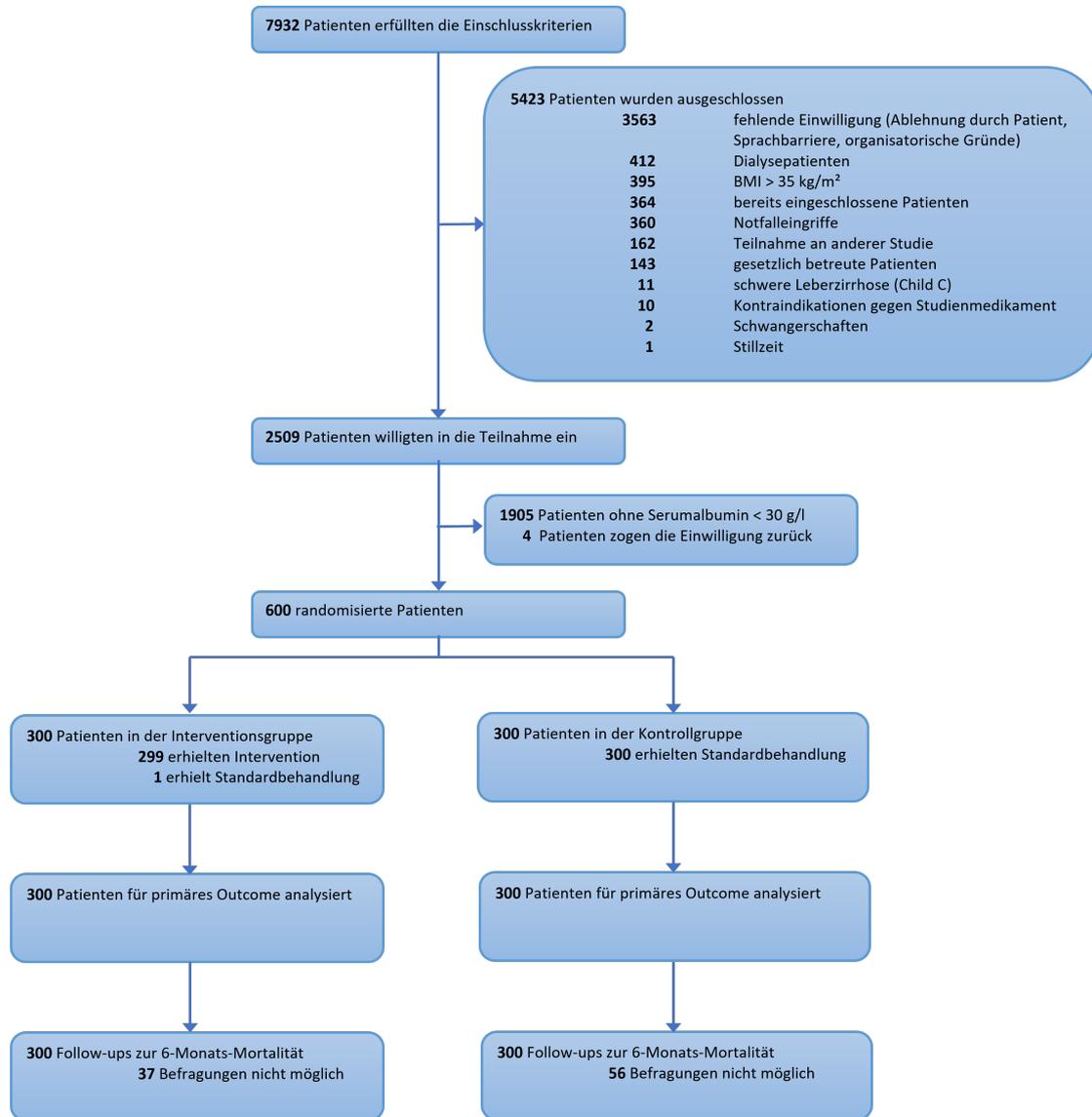


Abbildung 3.1.: Consort Diagramm

3.1. Ergebnisse der Hauptanalyse

In der Hauptanalyse konnte für den gesamten Krankenhausaufenthalt kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens postoperativer Komplikationen oder deren Schweregrad gezeigt werden (siehe Abbildung 3.2, Tabelle 3.1).

In allen sekundären Endpunkten konnte kein Vorteil der Albuminsubstitution für die Interventionsgruppe gezeigt werden (siehe Tabelle 3.2). In einer Subgruppenanalyse ergab sich für Patienten mit einem POSPOM-Score < 30 und für thorax- und viszeralchirurgische Patienten in der Interventionsgruppe ein möglicher Vorteil.

3.2. Ergebnisse während des Aufenthaltes im Aufwachraum

3.2.1. Albuminsubstitution und Verweildauer im Aufwachraum

Die präoperative Serumalbuminkonzentration unterscheidet sich in Interventions- und Kontrollgruppe nicht. Gemäß dem Studienprotokoll wurde die Serumalbuminkonzentration aller Patienten alle drei Stunden bestimmt. Diese Konzentration lag zum Zeitpunkt der Randomisierung bei 26 g/l (IQR: 24-28 g/l), die bei 293 (48,8%) der Patienten während der Narkose und bei 307 (51,2%) bei Aufnahme in den AWR auftrat. Einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gab es nicht. Nach der Randomisierung erhielten 299 Patienten (99,7%) in der Interventionsgruppe eine mediane Humanalbumindosis von 60 g (IQR: 40-80 g); 54 Patienten (18,2%) in der Kontrollgruppe erhielten 40 g (IQR: 40-80 g). Die Substitution von Humanalbumin führte in der Interventionsgruppe während des gesamten Aufenthaltes im AWR zu höheren Serumalbuminwerten (Behandlung: $p < 0,001$, Behandlung über die Zeit: $p = 0,016$, siehe Abbildung 3.3).

Die Verlegung der Patienten aus dem AWR erfolgte entweder nach ausreichender Erholung von Operation und Narkose oder bei einer Indikation zur Verlegung auf die Intensivstation, in der Interventionsgruppe allerdings nicht vor Erreichen des

3. Ergebnisse

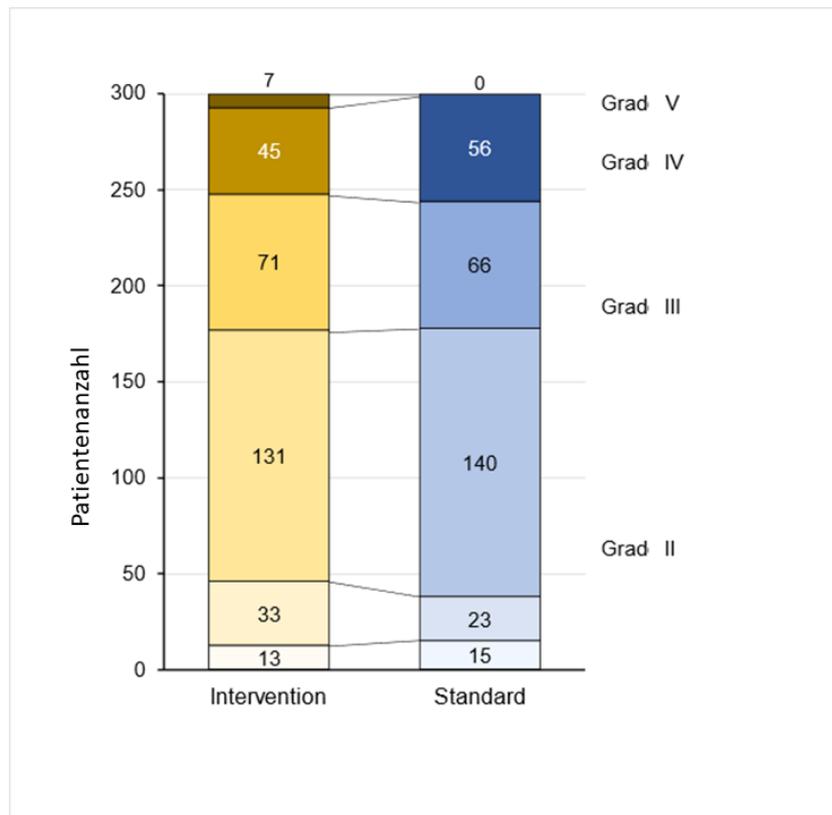


Abbildung 3.2.: Schweregrade postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation

Komplikation nach CD ≥ 2	Intervention (n=300)	Kontrolle (n=300)	p-Wert
Sämtliche Komplikationen – n(%)	254 (84,7)	262 (87,3)	0,347
Pulmonal – n(%)	150 (50,0)	152 (50,7)	
Infektionen – n(%)	135 (45,0)	135 (45,0)	
Renal – n(%)	56 (18,7)	59 (19,7)	
Gastrointestinal – n(%)	151 (50,3)	142 (47,3)	
Kardiovaskulär – n(%)	68 (22,7)	76 (25,3)	
Neurologisch – n(%)	48 (16,0)	34 (11,3)	
Wundkomplikation – n(%)	93 (31,0)	85 (28,3)	
Hämatologisch – n(%)	100 (33,3)	94 (31,3)	
Schmerzen – n(%)	121 (40,3)	107 (35,7)	

Tabelle 3.1.: Primäres Outcome der Hauptanalyse

3. Ergebnisse

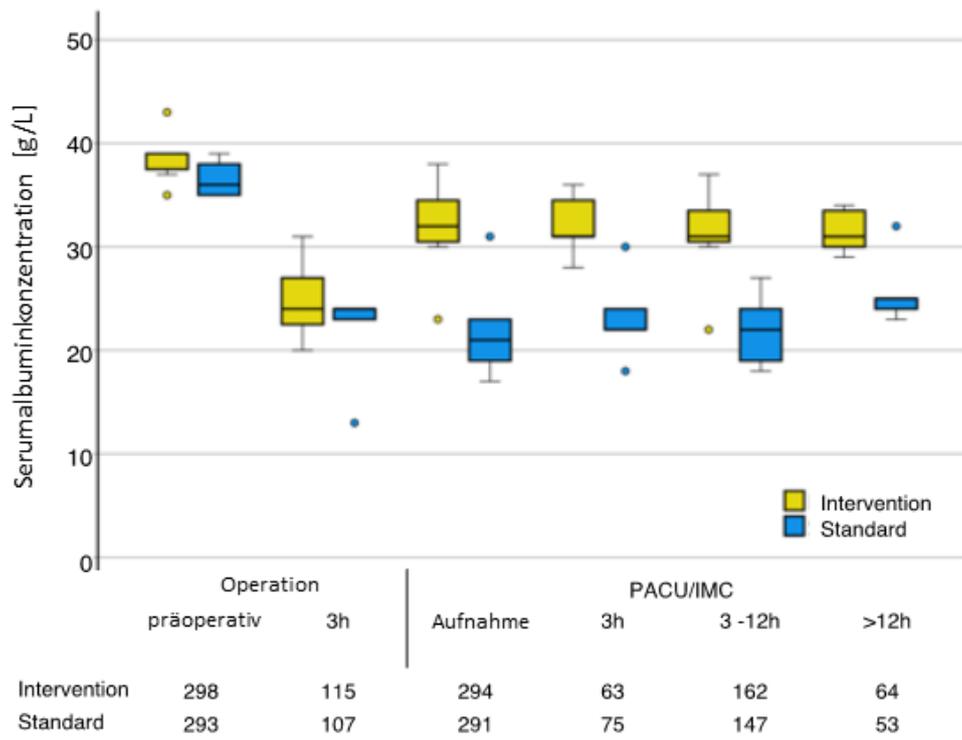


Abbildung 3.3.: Serumalbuminspiegel perioperativ

3. Ergebnisse

Outcome	Intervention (n=300)	Kontrolle (n=300)	p-Wert
Komplikation ($CD \geq 3a$) – n(%)	123 (41,0)	122 (40,7)	0,934
Komplikation ($CD \geq 4a$ = ITS-Aufenthalt) – n(%)	52 (17,3)	56 (18,7)	0,671
Länge des ITS-Aufenthalts [h] – Median (IQR)	77 (32-260)	52 (32-119)	0,156
Länge des KH-Aufenthalts [d] – Median (IQR)	13 (9-22)	13 (9-23)	0,816
QoR-9 postop Tag 1 (Punkte) – Median (IQR)	12 (10-14)	12 (10-14)	0,362
QoR-9 postop Tag 3 (Punkte) – Median (IQR)	14 (12-16)	12 (12-16)	0,616
QoR-9 nach 6 Monaten (Punkte) – Median (IQR)	15 (13-17)	15 (13-16)	0,896

Tabelle 3.2.: Sekundäre Outcomes nach Verlegung von PACU/IMC

Behandlungsziels von 30 mg/l Serumalbumin. Die Serumalbuminkonzentration bei Verlegung aus dem AWR betrug 34 g/l (IQR: 32-37 g/l) in der Interventions- und 26 g/l (IQR: 23-28 g/l) in der Standardgruppe mit einer medianen Differenz von 9 g/l (95 %-KI: 8-9 g/l).

Die Verweildauer im AWR betrug 15,4 h (5,9-18,8 h) für die Patienten in der Interventionsgruppe und war mit 15,8 h (4,6-18,6 h) für die Patienten in der Kontrollgruppe ähnlich (mediane Differenz von 0,3 h (-0,6 bis 1,2 h)).

3.2.2. Auswirkungen der Therapie einer Hypalbuminämie auf die einzelnen Organsysteme

Die Auswirkungen einer Humanalbuminsubstitution auf alle erhobenen Komplikationen der einzelnen Organsysteme sind in Anhang A.4 aufgelistet.

Patienten in der Interventionsgruppe präsentierten sich im AWR signifikant weniger hypotensiv als Patienten in der Kontrollgruppe und das für alle erhobenen Schweregrade der Hypotension (siehe Abbildung 3.4). Die Dauer einer Hypoto-

3. Ergebnisse

nie unterschied sich zwischen den Gruppen allerdings nicht. Eine Auswirkung auf den postoperativen Katecholaminbedarf konnte nicht gezeigt werden. Das Auftreten von Angina-Pectoris-Beschwerden, Herzenzymerhöhungen und neuen EKG-Veränderungen, Tachykardien, Hypertension und Vasodilatorenbedarf unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht. Ebenso gab es keinen Unterschied beim Auftreten pulmonaler und zentralvenöser/neurologischer Komplikationen. Patienten der Kontrollgruppe erhielten im AWR doppelt so häufig Gelatine-Präparate (Gelafundin) (43 vs. 21 Patienten, $p = 0,004$), während Patienten der Interventionsgruppe häufiger Erythrozyten- (100 vs. 61 Patienten, $p < 0,001$) und Thrombozytenkonzentrate (10 vs. 2 Patienten, $p = 0,02$) transfundiert bekamen. Bei der Gabe von Plasma- und Gerinnungsprodukten gab es keinen signifikanten Unterschied; ebenso erhielten beide Gruppen eine ähnliche Menge an kristalloider Infusionslösung (siehe Abbildung 3.5).

Einfluss der Therapie einer Hypalbuminämie auf die Nierenfunktion

Die mittlere Diurese war mit 0,84 ml/kg/h (IQR: 0,61 ml/kg/h-1,10 ml/kg/h) in der Interventionsgruppe signifikant höher als mit 0,64 ml/kg/h (IQR: 0,46 ml/kg/h-0,89 ml/kg/h) in der Kontrollgruppe ($p = 0,001$) und auch die Gesamtdiurese während des Aufenthalts im AWR war bei den Patienten der Interventionsgruppe mehr als in der Kontrollgruppe (1020 ml vs. 835ml, $p < 0,001$). Eine Oligurie war bei Patienten der Kontrollgruppe häufiger und länger zu verzeichnen und dies sowohl für eine Diurese unter 0,5 ml/kg/h bzw. das AKIN¹ Stadium 2 (278 vs. 262 Patienten, $p = 0,029$; 5 h vs. 3 h, $p < 0,001$) als auch für eine Diurese unter 0,3 ml/kg/h bzw. das AKIN Stadium 3 (238 vs. 206 Patienten, $p = 0,003$; 3 h vs. 2 h, $p = 0,014$). Zudem wurden ihnen signifikant häufiger und mehr Diuretika (Furosemid) verschrieben (39 vs. 18 Patienten, $p = 0,003$, siehe Abbildung 3.6). Das entspricht einer Risikoreduktion von 7,0 % (2,3 % bis 11,8 %).

Beim Auftreten eines schweren postoperativen Nierenversagens im Sinne einer Anurie während des AWR-Aufenthaltes gab es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt entwickelten 9 Patienten (3 %) aus der Kontroll- und

¹Einteilung eines akuten Nierenversagens (ANV) in Stadien gemessen am Kreatininanstieg bzw. dem Diureserückgang innerhalb von 48 h nach den Kriterien des Acute Kidney Injury Network (AKIN)

3. Ergebnisse

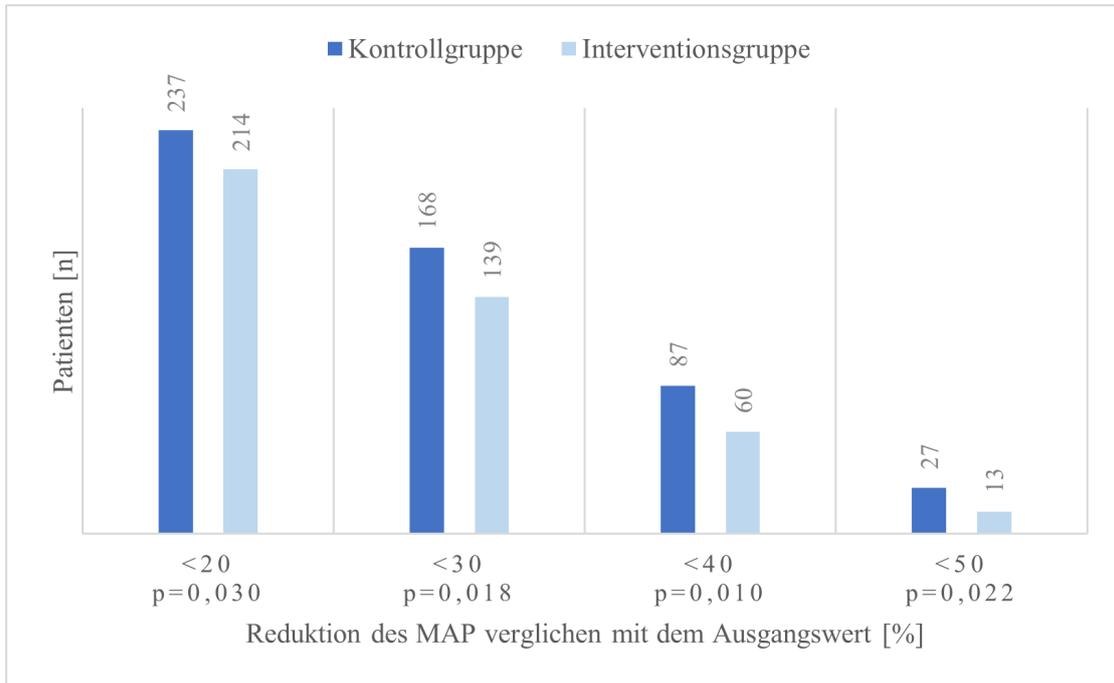


Abbildung 3.4.: Inzidenz von Hypotension im Aufwachraum

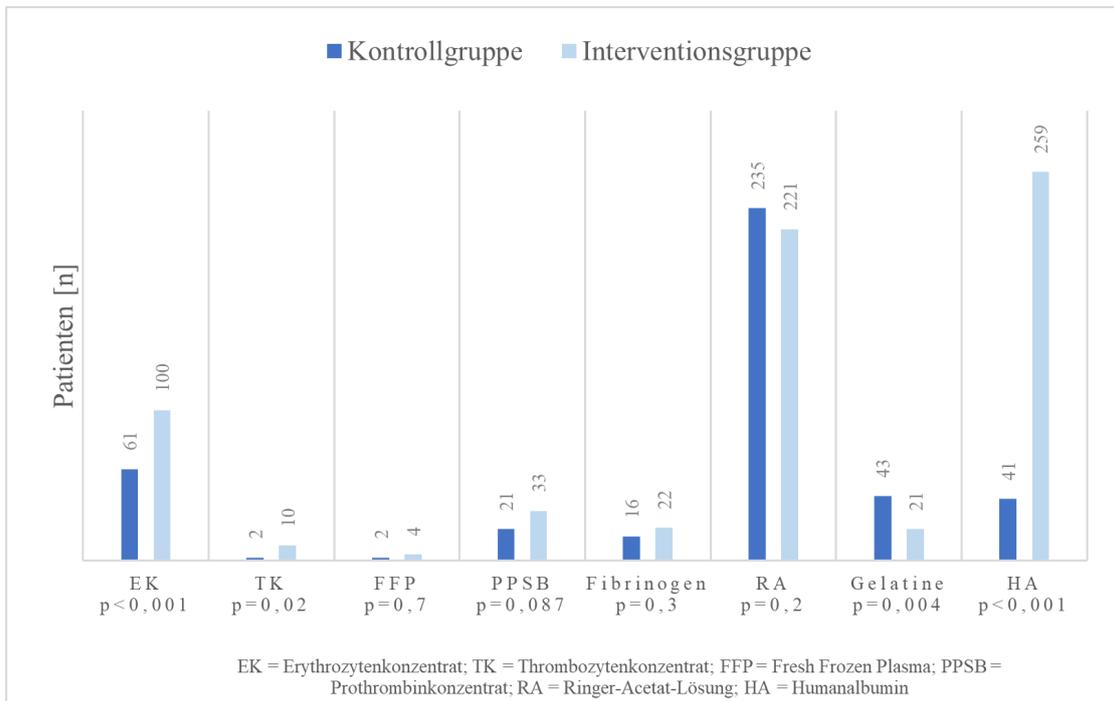


Abbildung 3.5.: Transfusionen und Volumenmanagement im Aufwachraum

3. Ergebnisse

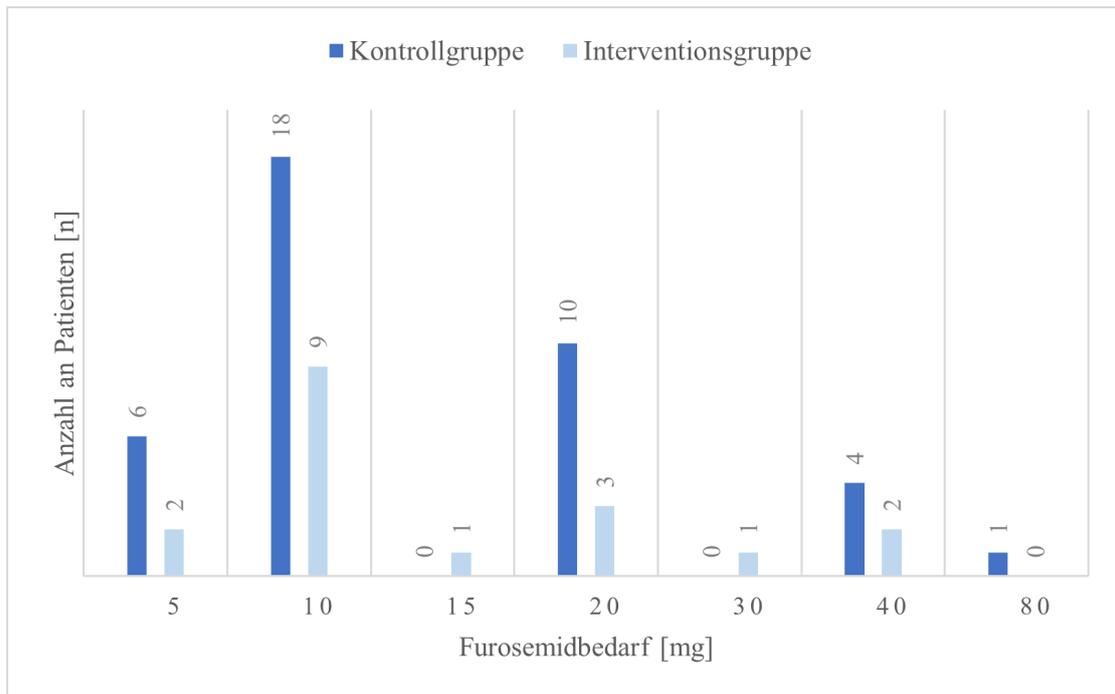


Abbildung 3.6.: Furosemidbedarf im Aufwachraum

17 Patienten (5,7%) aus der Interventionsgruppe im Laufe ihres Krankenhausaufenthaltes ein intensivpflichtiges Nierenversagen ($CD \geq 4$) ($p = 0,11$). In den Subgruppen der Patienten, die bereits im AWR eine Oligo- oder Anurie aufwiesen, gab es hier ebenfalls keinen Unterschied (siehe Abbildung 3.7).

Alle Patienten der Kontrollgruppe, die im Verlauf ein intensivpflichtiges Nierenversagen entwickelten, präsentierten sich im AWR bereits mit Oligo- und Anurie. In der Interventionsgruppe wurden im Verlauf mehr Patienten aufgrund renaler Ursache intensivpflichtig als im AWR an Oligo- oder Anurie litten.

Unabhängig von der Studiengruppenzugehörigkeit erhöhte eine verminderte Diurese im AWR das Risiko, ein intensivpflichtiges Nierenversagen zu entwickeln. Für die Interventionsgruppe allein ließ sich dieser Effekt nicht nachweisen (siehe Tabelle 3.3). Die Berechnung des Youden-Index ergab den kritischen Cutoff bei einer Anurie ab sechs Stunden. Hier trifft diese Aussage in fast 80% der Fälle zu ($AUC = 0,78$). Je weniger ausgeprägt die Oligurie ist, desto länger wird diese kritische Zeitspanne.

3. Ergebnisse

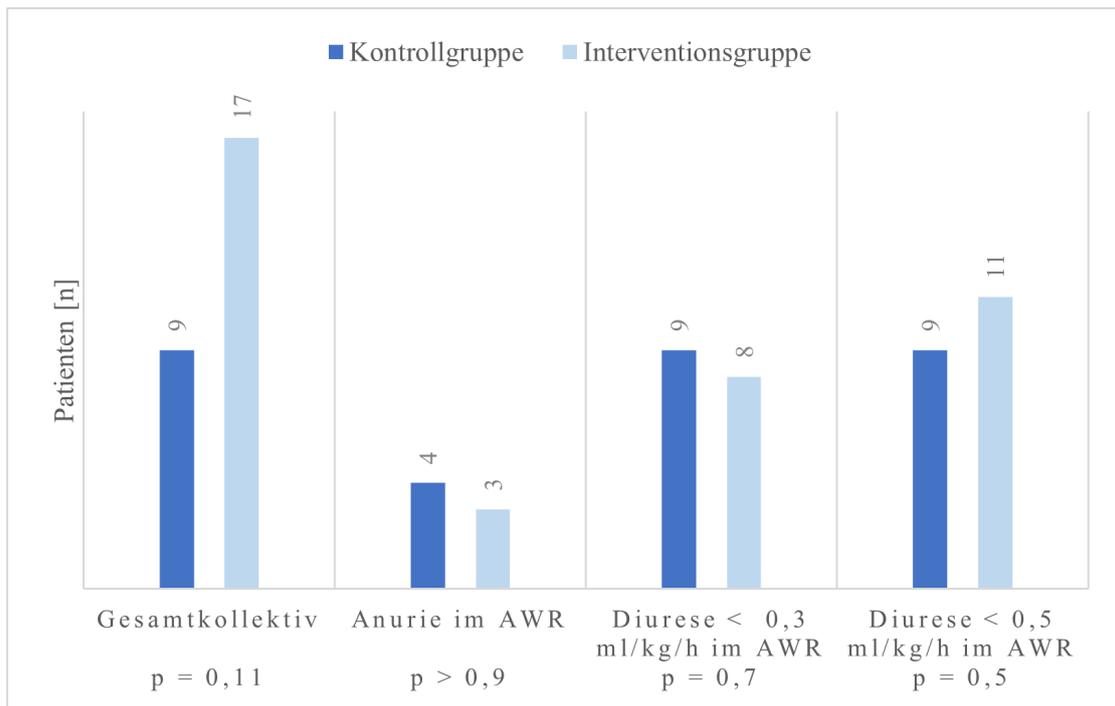


Abbildung 3.7.: Inzidenz von intensivpflichtigen renalen Komplikationen ($CD \geq 4$) während des Krankenhausaufenthalts

3. Ergebnisse

Renale Komplikation	CD < 4	CD ≥ 4	p-Wert
Alle Patienten	<i>n</i> = 574	<i>n</i> = 26	
Diurese < 0,5 ml/kg/h – n (%)	516 (89,9)	24 (92,3)	>0,9
Dauer [h] – Median (IQR)	4 (2-8)	9 (4-10)	0,009
Diurese < 0,3 ml/kg/h – n (%)	423 (73,7)	21 (80,8)	0,4
Dauer [h] – Median (IQR)	2 (1-5)	6 (3-8)	0,006
Anurie – n (%)	267 (46,5)	11 (42,3)	0,7
Dauer [h] – Median (IQR)	3 (2-6)	8 (7-8)	0,014
Furosemidgabe – n (%)	51 (8,9)	6 (23,1)	0,029
Interventionsgruppe	<i>n</i> = 283	<i>n</i> = 17	
Diurese < 0,5 ml/kg/h – n (%)	247 (87,3)	15 (88,2)	>0,9
Dauer [h] – Median (IQR)	3 (2-6)	7 (3-9)	0,2
Diurese < 0,3 ml/kg/h – n (%)	194 (68,6)	12 (70,6)	0,9
Dauer [h] – Median (IQR)	2 (1-4)	4 (1-7)	0,4
Anurie – n (%)	125 (44,2)	7 (41,2)	0,8
Dauer [h] – Median (IQR)	3 (2-4)	6 (5-7)	0,12
Furosemidgabe – n (%)	16 (5,7)	2 (11,8)	0,3
Kontrollgruppe	<i>n</i> = 291	<i>n</i> = 9	
Diurese < 0,5 ml/kg/h – n (%)	269 (92,4)	9 (100)	>0,9
Dauer [h] – Median (IQR)	5 (3-9)	10 (9-10)	0,008
Diurese < 0,3 ml/kg/h – n (%)	229 (78,7)	9 (100)	0,2
Dauer [h] – Median (IQR)	2 (1-5)	8 (6-8)	0,003
Anurie – n (%)	142 (48,8)	4 (44,4)	>0,9
Dauer [h] – Median (IQR)	4 (2-7)	8 (8-9)	0,044
Furosemidgabe – n (%)	35 (12,0)	4 (44,4)	0,019

Tabelle 3.3.: Intensivpflichtige renale Komplikationen (CD ≥ 4) in Abhängigkeit vom Auftreten renaler Komplikationen im Aufwachraum

4. Diskussion

In der Hauptanalyse ließ sich bezüglich des Auftretens postoperativer Komplikationen ($CD \geq 2$) und der Mortalität kein Vorteil einer Albuminsubstitution mit Serumalbuminwerten > 30 g/l gegenüber der Standardbehandlung zeigen. Damit decken sich die Ergebnisse mit Erkenntnissen aus vorangegangenen Studien (Mahkovic-Hergouth and Kompan, 2011; Lee et al., 2016).

Eine Verlegung aus dem AWR durfte bei Patienten der Interventionsgruppe nur erfolgen, wenn das Serumalbumin über 30 g/l lag. Die Substitution von Humanalbumin konnte die Serumalbuminwerte der Interventionsgruppe suffizient über diesen Wert anheben und so ein signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe erreicht werden. Dies gelang in anderen Studien nicht (Yuan et al., 2008). Trotz dieser ungleichen Albuminlevel unterschied sich die Verweildauer im AWR zwischen den beiden Gruppen kaum. Allerdings ist nicht eindeutig zu klären, inwiefern dies auf einen mangelnden Effekt des höheren Serumalbumins zurückzuführen ist. Möglicherweise haben strukturelle Gegebenheiten wie das Warten auf Laborwerte in der Interventionsgruppe oder ein klinikintern definierter Zeitpunkt für die Verlegung, z. B. von Patienten, die über Nacht im AWR überwacht wurden, die Aufenthaltsdauer entsprechend beeinflusst.

Im AWR auftretende Komplikationen verzögern die Verlegung der Patienten auf die weiterbehandelnde Station. Ob sich diese Komplikationen durch die Substitution von Humanalbumin verringern oder sogar vermeiden lassen, ist Gegenstand der Untersuchung in der vorliegenden Arbeit.

Respiratorische Komplikationen sind nach dem Auftreten von PONV die häufigste Komplikation im AWR. Diese ließen sich in der vorliegenden Arbeit durch die Substitution von Humanalbumin nicht positiv beeinflussen, was sicherlich auch darin begründet sein kann, dass die Mehrzahl der respiratorischen Komplikationen, die sich im AWR manifestieren, durch insuffiziente Schmerztherapie sowie

4. Diskussion

Relaxans- und Opiatüberhang bedingt ist (Rose, 1996; Reyle-Hahn et al., 2000) und so nicht im direkten Zusammenhang mit dem Serumalbuminspiegel steht. Auch konnte durch eine Anhebung des Serumalbuminspiegels die in vorangegangenen Studien beschriebene, höhere Reintubationsrate bei hypalbuminämien Patienten (Aldebeyan et al., 2017) nicht reduziert und keine Reduktion von pulmonalen Ödemen durch Albuminsubstitution (Haynes et al., 2005) erreicht werden. Dieser Unterschied könnte daraus resultieren, dass im Gegensatz zur Arbeit von Haynes et al. das Studienprotokoll dieser Studie vorgab, Albumin nicht als Volumenersatzmittel, sondern nur bei normovolämien Patienten zur Aufrechterhaltung bzw. Korrektur des Serumalbuminspiegels einzusetzen. Das Volumen- und Flüssigkeitsmanagement erfolgte in beiden Behandlungsgruppen nach den klinikinternen Standards, welche sich an die deutschen S3-Leitlinien zur intravasalen Volumentherapie (DGAI, 2020) anlehnen. Die erhobenen klinischen Parameter wie Hypotension und Katecholaminbedarf zur Bewertung des Volumenstatus der Patienten vor und nach der Randomisierung unterschieden sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht, sodass davon auszugehen ist, dass eine Normovolämie bei allen Patienten gleich zuverlässig erreicht wurde.

Auch Vigilanzstörungen können aufgrund eines Überhangs an den während der Narkose eingesetzten Medikamenten entstehen und treten im AWR regelmäßig auf (Reyle-Hahn et al., 2000). Durch Substitution von Humanalbumin konnte hier ebenfalls kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Wie auch bei den überhangsbedingten, respiratorischen Störungen bietet der mangelnde Einfluss des Serumalbumins auf den Medikamentenüberhang hinreichend Erklärung.

Kardiale Komplikationen stehen in der Häufigkeit des Auftretens im AWR an dritter Stelle. Sowohl respiratorische Störungen als auch Vigilanzstörungen können sich negativ auf das Auftreten kardiozirkulatorischer Probleme auswirken (Rose et al., 1994; Reyle-Hahn et al., 2000). Die physiologischen Eigenschaften von Humanalbumin zur Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks sowie seine verhältnismäßig lange intravasale Verweildauer legen die Vermutung nahe, dass sich eine Substitution mit dem Ziel, physiologische Serumkonzentrationen aufrechtzuhalten, positiv auf die Kreislaufverhältnisse auswirkt. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass Patienten, die Humanalbumin substituiert bekamen, signifikant weni-

4. Diskussion

ger Hypotonien entwickelten. Auf den Katecholaminbedarf hatte die Substitution allerdings keine Auswirkungen, sodass ein normwertiges Serumalbumin die kardiovaskuläre Situation nur zu einem begrenzten Anteil zu stabilisieren scheint. Einen negativen Einfluss auf das Outcome haben vor allem Tachykardien und Hypertension (Rose et al., 1996). Hier konnten in dieser Arbeit durch die Substitution von Humanalbumin keine Auswirkungen festgestellt werden.

Die Nierenfunktion ist eng an die kardiozirkulatorische Situation gekoppelt und reagiert sensibel auf Blutdruckschwankungen. Dementsprechend ist das Auftreten von akuten Nierenfunktionsstörungen nach Operationen keine Seltenheit (Carmichael and Carmichael, 2003). Schon eine geringe postoperative akute Nierenschädigung im Sinne einer leichten Kreatininerhöhung wirkt sich negativ auf die Langzeitmortalität aus, auch wenn sich die Nierenfunktion im Verlauf wieder vollständig normalisiert (Hobson et al., 2009; Bihorac et al., 2009; Kovacheva et al., 2016). Patienten aus der Interventionsgruppe litten, gemessen an der Diurese während ihres Aufenthaltes im AWR, deutlich seltener an einem akuten postoperativen Nierenversagen AKIN 1-3 und hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine gesteigerte Diurese, ohne, dass sich die Menge an applizierter kristalloider Infusionslösung signifikant unterschied. Patienten mit einem normwertigen Serumalbumin benötigten außerdem weniger Diuretikastimulation. Gleichzeitig entwickelten mehr Patienten aus der Interventionsgruppe während ihres Krankenhausaufenthalts ein intensivpflichtiges Nierenversagen als im AWR mit eingeschränkter Diurese auffällig geworden waren. In der Kontrollgruppe präsentierten sich alle Patienten, die im Verlauf aufgrund renaler Ursache intensivpflichtig wurden, schon im AWR mit verminderter Diurese. Denkbar ist, dass Humanalbumin die Symptomatik eines ANV nur durch eine quantitative Steigerung der Nierenfunktion kaschiert. Allerdings war die Wahrscheinlichkeit ein intensivpflichtiges Nierenversagen zu entwickeln, bei allen Patienten, die im AWR schon eine eingeschränkte Diurese hatten, signifikant erhöht. Für die Interventionsgruppe allein war dies nicht der Fall, was für einen schützenden Effekt der Humanalbumingabe sprechen kann. Erkenntnisse einer Studie von Lee et al., in der für die unmittelbar präoperative Gabe von Humanalbumin bei Bypass-Operationen eine geringere Inzidenz von akutem Nierenversagen, gemessen am Serumkreatinin, innerhalb der ersten 48h nach Operation festgestellt werden konnte (Lee et al., 2016), legen ebenfalls die

4. Diskussion

Vermutung nahe, dass die Substitution von Albumin einen nephroprotektiven Effekt hat. Ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit konnten auch Lee et al. zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich des Auftretens eines schweren Nierenversagens mit Dialysepflichtigkeit keinen Unterschied feststellen. Im Rahmen einer Studie an acute respiratory distress syndrome (ARDS)-Patienten konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von Humanalbumin als Transportprotein in Kombination mit Furosemid die Wirksamkeit von Schleifendiuretika verbessert und die negative Flüssigkeitsbilanz gesteigert werden kann (Martin et al., 2005). Eine Metaanalyse zu dieser Medikamentenkombination ergab allerdings nur einen vorübergehenden Effekt mit mäßiger klinischer Bedeutung (Kitsios et al., 2014). Insgesamt ist also anzunehmen, dass der nephroprotektive Effekt von Albumin von transienter Natur ist und das Auftreten von dialysepflichtigem Nierenversagen nicht verhindern kann. Für die Zukunft wäre es interessant, den Verlauf der Serumalbuminspiegel über die Verweildauer im AWR hinaus zu verfolgen, um eine reduzierte Albuminsyntheseleistung der Leber aufgrund der exogenen Albuminzufuhr und daraus resultierend einen verzögerten Serumalbuminabfall in der Interventionsgruppe als Ursache für das verzögerte Auftreten von Nierenversagen ausschließen zu können. Eine solch verlangsamte Erholung der körpereigenen Syntheseleistung nach Albumingabe führten auch Yuan et al an (Yuan et al., 2008).

Wie bereits für die Intensivstation beschrieben (Finfer et al., 2004) fällt auch im AWR ein erhöhter Transfusionsbedarf von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten durch die Albuminsubstitution auf. Die Drainageverluste waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar und lassen so einen erhöhten Blutverlust durch die Intervention unwahrscheinlich erscheinen. Des Weiteren empfiehlt die Bundesärztekammer für Patienten mit Gerinnungsstörungen explizit den Einsatz von Humanalbumin als Volumenersatzmittel, da durch Humanalbumin im Gegensatz zu den künstlich hergestellten Kolloiden keine substanzspezifischen Veränderungen der Gerinnung beschrieben sind (Bundesärztekammer, 2020; de Jonge and Levi, 2001). So lässt sich der gesteigerte Transfusionsbedarf wahrscheinlich durch die hohe Wasserbindungskapazität von Albumin und dem daraus resultierenden Volumen- und Verdünnungseffekt begründen.

4.1. Limitationen

Aufgrund des Studiendesigns als monozentrische Studie ergibt sich eine begrenzte Verallgemeinerbarkeit, auch wenn das Spektrum an chirurgischen Patienten sehr breit ist. Durch die Begrenzung der Patientenzahl auf $n=600$ ist die Studie nicht darauf ausgelegt, geringe Effekte zu identifizieren. Dies ist darin begründet, dass ein klinisch signifikanter Effekt in einer Größe, die wir bei einer begrenzten Ressource wie Humanalbumin für erstrebenswert ansehen, mit dieser Anzahl an Patienten nachweisbar gewesen wäre. Nicht auszuschließen ist dennoch ein denkbarer Vorteil durch Albuminsubstitution für Patienten aus einer der eingeschlossenen, chirurgischen Fachrichtungen. Einen Hinweis darauf geben zumindest die Daten aus den Subgruppenanalysen der Hauptarbeit in den Gruppen Abdominal- und Thoraxchirurgie sowie für Patienten mit einem niedrigeren POSPOM-Score (Schaller et al., 2024). Des Weiteren ist anzumerken, dass die Behandlung im AWR durch ungeblendete Ärzte erfolgte, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse nicht gänzlich auszuschließen ist. Zu überlegen ist, ob eine Substitution mit Humanalbumin über den Aufenthalt im AWR hinaus ein Anhalten der transienten positiven Effekte auf die Herz-Kreislauf- und Nierenfunktion bewirkt hätten. Generell gibt es aber bei einer sehr heterogenen Datenlage aktuell keine Empfehlung zur längerfristigen Substitution von Humanalbumin zur Vermeidung möglicher Komplikationen. Insbesondere gibt es bislang keinen definierten unteren Grenzwert des Serumalbuminspiegels, ab dem eine Substitution von Vorteil ist (Bundesärztekammer, 2020).

4.2. Fazit

Eine präoperative Hypalbuminämie ist nachweislich mit einem schlechteren postoperativen Outcome und einer höheren Sterblichkeit verbunden. Dabei treten postoperative Komplikationen besonders in den ersten 24 Stunden nach Anästhesieende auf. Als geplante Subanalyse der Superadd-Studie untersuchten wir, ob und inwiefern die Substitution von Humanalbumin bei einem perioperativen Mangel an Albumin dazu führt, dass postoperative Komplikationen im Aufwachraum abgeschwächt oder sogar vermieden werden können. Durch die Substitution von Humanalbumin konnte in der Interventionsgruppe während des gesamten Aufenthalts

4. Diskussion

im Aufwachraum eine signifikant höhere Serumalbuminkonzentration, aber kein Unterschied in der Verweildauer im Aufwachraum erreicht werden. Ebenso gab es keine Unterschiede in der Inzidenz von pulmonalen und neurologischen Komplikationen. Patienten in der Interventionsgruppe präsentierten sich im Aufwachraum signifikant weniger hypotensiv und mit höherer mittlerer Diurese. Eine Oligurie war bei Patienten der Kontrollgruppe häufiger und länger zu verzeichnen und ihnen wurde signifikant häufiger Diuretika verabreicht. Das Auftreten einer Anurie unterschied sich zwischen den Gruppen nicht. Über den gesamten Krankenhausaufenthalt gab es im Auftreten eines intensivpflichtigen Nierenversagens keinen signifikanten Unterschied. Je länger die Dauer einer verminderten Diurese war, desto höher war die Wahrscheinlichkeit, im Verlauf eine intensivpflichtige renale Komplikation zu entwickeln. Eine Substitution mit Humanalbumin führte im Aufwachraum also zu einer bedingten Stabilisierung der hämodynamischen Situation und verhinderte leichte Nierenschädigungen (Oligurie), aber beide Effekte scheinen nur vorübergehend zu sein.

A. Anhang

A.1. Case Report File-1

SUPERADD

EudraCT: 2016-001313-24

CRF 1 - Studieneinschluss und Aufklärung

Screeningkriterien

ASA Score III oder IV		Hohes OP Risiko
<input type="checkbox"/> III Patienten mit schwerer systemischer Erkrankung, ausgeprägte funktionelle Einschränkungen, mind. eine mittelschwere bis schwere Erkrankung <i>Beispiele:</i> schlecht eingestellter Diabetes mellitus oder Hypertonus, COPD, BMI ≥ 40 , aktive Hepatitis, Alkoholabhängigkeit oder Abusus, Zustand nach (>3 Monate): Myokardinfarkt, Apoplex, KHK mit Stenting	ODER	<input type="checkbox"/> Offene Aortenchirurgie <input type="checkbox"/> Offene Revaskularisierung der Beine <input type="checkbox"/> Ösophagektomie <input type="checkbox"/> Zystektomie <input type="checkbox"/> Pankreaschirurgie
<input type="checkbox"/> IV Patienten mit schwerer systemischer Erkrankung die eine kontinuierliche Lebensgefahr darstellt <i>Beispiele:</i> Kürzlich (< 3 Monate): Myokardinfarkt, Apoplex, KHK mit Stenting; nicht behandelbare KHK mit Koronarschämie, schwere Klappenfehlfunktion, symptomatische Herzinsuffizienz, Sepsis, disseminierte intravasale Gerinnung, akutes Nierenversagen		<input type="checkbox"/> Leberchirurgie <input type="checkbox"/> Thrombektomie <input type="checkbox"/> Amputation <input type="checkbox"/> Hüft- oder Knie-TEP Wechsel

Ausschlusskriterien

Notfalloperationen	
Schwere Leberzirrhose (Child Pugh C)	
Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit	
4. Patienten, die bereits in SUPERADD oder einer anderen klinischen Studie eingeschlossen sind oder deren Teilnahme in naher Zukunft geplant ist oder die in den letzten 3 Monaten an einer klinischen Studie teilgenommen haben.	
Patienten, die einen Betreuer in medizinischen Angelegenheiten besitzen	
Patienten, bei denen Albumin kontraindiziert ist: Überempfindlichkeit gegen Albuminpräparate oder gegen jegliche Hilfsstoffe der Zubereitung (Natriumionen, Caprylat, N-acetyl-D, L-Tryptophan, Chloridionen, HCL und NaOH)	
Frauen, die schwanger sind	49
Frauen, die stillen	
ASA V Patienten	
10. Patienten mit einem BMI ≥ 35 kg/m ²	

A. Anhang

A.2. Aufwachraum-Case Report File

Patientenetikett

AWR CRF Superadd

PACU Discharge oxygen (l/min)	
PACU cardiovascular complication	Angina pectoris
	neue EKG-Veränderungen
	Katecholamin-Notwendigkeit
	Notwendigkeit von Vasodilatoren
	hohes Trop (>0.014 ng/ml)
	hohes BNP (≥ 334 pg/ml)
	keine
PACU NRS bei Verlegung	

Frage zum Aufwachraum	Ja	Nein
Obere Atemwegsobstruktion (Guedel oder Wendel)		
Milde bis moderate Hypoxämie (SpO2 93-90% mit 3l Sauerstoff)		
Schwere Hypoxämie (SpO2 < 90% trotz ≥ 3l Sauerstoff)		
Tachypnoe (AF>20)		
Probleme zu sprechen oder Schlucken		
Reintubation		
Aspiration		
Lungenödem		
RASS anders als 0		
Delir		
ZNS-Komplikation		
Furosemid-Gesamtdosis im ARW [mg]		
Schmerztherapie mit Opioiden		
Schmerztherapie mit PDK		
Schmerztherapie mit iv. Schmerzpumpe		

A. Anhang

A.3. Demographische und operative Merkmale der Studiengruppen

	Intervention (n=300)	Standard (n=300)
Demographische Merkmale		
Alter [Jahre] – Median (IQR)	70 (61-77)	70 (61-77)
Gewicht [kg] – Median (IQR)	74 (62-84)	75 (64-84)
Body mass index [kg/m ²] – Median (IQR)	25,0 (21,7-28)	24,9 (22-27,8)
Weibliches Geschlecht – n (%)	125 (41,7)	120 (40,0)
Risikoscores		
ASA-Klassifikation – Median (IQR)	3 (3-3)	3 (3-3)
Charlson comorbidity index (CCI) – Median (IQR)	5 (3-10)	4 (2-10)
POSPOM – Median (IQR)	32 (27-36)	31 (26-35)
Vorerkrankungen		
Kreatininclearance ≥ 90 ml/min – n (%)	227 (75,7)	226 (75,3)
Kreatininclearance 60-90 ml/min – n (%)	41 (13,7)	54 (18,0)
Kreatininclearance 30-60 ml/min – n (%)	28 (9,3)	18 (6,0)
Kreatininclearance 15-30 ml/min – n (%)	4 (1,3)	2 (0,7)
Z.n. Herzinfarkt – n (%)	55 (18,3)	53 (17,7)
Troponin T [ng/L] – Median (IQR)	13 (7-21)	13 (8-19)
Unreife Plättchenfraktion [%] – Median (IQR)	2,2 (1,4-3,5)	2,5 (1,6-3,6)
Herzinsuffizienz NYHA I – n (%)	54 (18,0)	52 (17,3)
Herzinsuffizienz NYHA II – n (%)	91 (30,3)	88 (29,3)
Herzinsuffizienz NYHA III-IV – n (%)	36 (12,0)	34 (11,3)
Herzrhythmusstörungen oder Blockbilder – n (%)	80 (26,7)	93 (31,0)
Präoperativer MAP [mmHg] – Median (IQR)	100 (93-108)	101 (92-110)
Herzfrequenz [Schläge/min] – Median (IQR)	75 (65-86)	72 (63-82)
pAVK – n (%)	46 (15,3)	54 (18,0)
Zerebrovaskuläre Insuffizienz – n (%)	31 (10,3)	21 (7,0)
Kompensierte chronische Lungenerkrankung – n (%)	66 (22,0)	61 (20,3)
Sauerstoffpflichtige chronische Lungenerkrankung – n (%)	9 (3,0)	4 (1,3)
SpO ₂ unter Raumluft [%] – Median (IQR)	95 (93-97)	95 (94-96)
Bekannte Kollagenose – n (%)	3 (1,0)	10 (3,3)
Gastrointestinale Erkrankung – n (%)	203 (67,7)	182 (60,7)
Lebererkrankung (Child-Pugh A oder B) – n (%)	60 (20,0)	55 (18,3)
Medikamentös eingestellter Diabetes mellitus – n (%)	62 (20,7)	52 (17,3)
Nüchternblutzucker [mg/dl] – Median (IQR)	115 (94-133)	113 (96-135)
Neurologische Erkrankung ohne Residuen – n (%)	26 (8,7)	24 (8,0)
Neurologische Erkrankung mit Residuen – n (%)	31 (10,3)	34 (11,3)
Krebserkrankung – n (%)	187 (62,3)	159 (53,0)
Lymphom/Leukämie – n (%)	5 (1,7)	9 (3,0)
Stattgehabte Organtransplantation – n (%)	4 (1,3)	3 (1,0)
Alkoholmissbrauch – n (%)	62 (20,7)	65 (21,7)
Präoperativer Hb-Wert [g/dl] – Median (IQR)	11,0 (9,3-12,4)	11,4 (9,6-12,7)
Chirurgische und anästhesiologische Merkmale vor Randomisierung		
Gefäßchirurgischer Eingriff – n (%)	54 (18,0)	70 (23,3)
Abdominal-/Thoraxchirurgischer Eingriff – n (%)	185 (61,7)	159 (53,0)
Orthopädisch/Traumatologischer Eingriff – n (%)	61 (20,3)	71 (23,7)
Allgemeinanästhesie – n (%)	230 (76,7)	235 (78,3)
Regional- oder Kombinationsanästhesie – n (%)	69 (23,0)	65 (21,7)

Geschätzter Blutverlust [L] – Median (IQR)	0,8 (0,5-1,5)	0,9 (0,5-1,5)
Hypotension ($\geq 30\%$ Abfall MAP) (min) – Median (IQR)	47 (13-106)	45 (11-107)
Verabreichtes Ringeracetat [L] – Median (IQR)	2,3 (1,5-3,1)	2,5 (1,6-3,1)
Verabreichte Gelatinelösung [L] – Median (IQR)	0,5 (0,0-1,0)	0,7 (0,1-1,0)
Noradrenalinbedarf [$\mu\text{g}/\text{kg}$] – Median (IQR)	12 (5-21)	9 (5-21)
Surgical APGAR [Punkte] – Median (IQR)	5 (4-7)	6 (5-7)
Operationsdauer [min] – Median (IQR)	242 (150-371)	242 (140-348)
Anästhesiedauer [min] – Median (IQR)	346 (245-475)	334 (231-453)

A. Anhang

A.4. Komplikationen im Aufwachraum

Outcome	Intervention (n=300)	Kontrolle (n=300)	p-Wert [†]
Kardiovaskuläre Komplikationen			
Noradrenalingabe – n (%)	76 (25)	94 (31)	0,10
Mittlere Dosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$] †	0,04 (0,02-0,06)	0,04 (0,02-0,05)	0,6
Maximale Laufrate [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$] †	0,06 (0,03-0,09)	0,06 (0,03-0,10)	>0,9
Applikationsdauer [min] †	420 (180-780)	480 (180-772)	>0,9
Dobutamingabe – n (%)	1 (0,3)	3 (1,0)	0,6
Mittlere Dosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$] †	1,30 (1,30-1,30)	0,08 (0,07-0,79)	>0,9
Maximale Laufrate [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$] †	1,30 (1,30-1,30)	0,10 (0,08-1,05)	>0,9
Applikationsdauer [min] †	180 (180-180)	240 (150-600)	>0,9
Adrenalingabe – n (%)	3 (1,0)	1 (0,3)	0,6
Mittlere Dosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$] †	0,08 (0,07-0,13)	NA ()	
Maximale Laufrate [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$] †	0,10 (0,10-0,30)	NA ()	
Applikationsdauer [min] †	300 (165-750)	2 (2-2)	0,5
Hypotension MAP < 20%* – n (%)	214 (71)	237 (79%)	0,030
Dauer [min] †	450 (163-852)	480 (150-930)	0,9
Hypotension MAP < 30%* – n (%)	139 (46)	168 (56)	0,018
Dauer [min] †	300 (120-600)	256 (110-600)	0,6
Hypotension MAP < 40%* – n (%)	60 (20)	87 (29)	0,010
Dauer [min] †	120 (60-300)	120 (60-240)	>0,9
Hypotension MAP < 50%* – n (%)	13 (4,3)	27 (9,0)	0,022
Dauer [min] †	50 (22-105)	60 (45-160)	0,2
Hypertension MAP > 20%* – n (%)	17 (5,7)	12 (4,0)	0,3
Dauer [min] †	75 (30-180)	60 (25-120)	0,5
Hypertension MAP > 30%* – n (%)	8 (2,7)	8 (2,7)	>0,9
Dauer [min] †	60 (60-210)	40 (18-60)	0,2
Hypertension MAP > 40%* – n (%)	6 (2,0)	7 (2,3)	0,8
Dauer [min] †	90 (60-245)	10 (10-35)	0,2
Hypertension MAP > 50%* – n (%)	5 (1,7)	6 (2,0)	0,8
Dauer [min] †	135 (98-172)	10 (10-10)	0,2
Bradykardie HF < 20%* – n (%)	51 (17)	58 (19)	0,5
Dauer [min] †	160 (75-330)	120 (60-300)	0,6
Bradykardie HF < 30%* – n (%)	24 (8,0)	26 (8,7)	0,8
Dauer [min] †	60 (40-180)	180 (78-255)	0,037
Bradykardie HF < 40%* – n (%)	5 (1,7)	11 (3,7)	0,13
Dauer [min] †	70 (45-95)	74 (60-180)	0,9
Bradykardie HF < 50%* – n (%)	4 (1,3)	8 (2,7)	0,2
Dauer [min] †	10 (10-10)	120 (120-120)	0,5
Tachykardie HF > 20%* – n (%)	139 (46)	133 (44)	0,6
Dauer [min] †	240 (68-600)	240 (120-548)	0,8
Tachykardie HF > 30%* – n (%)	93 (31)	94 (31)	>0,9
Dauer [min] †	180 (90-420)	180 (120-360)	0,8
Tachykardie HF > 40%* – n (%)	49 (16)	61 (20)	0,2
Dauer [min] †	120 (60-360)	170 (60-312)	0,7
Tachykardie HF > 50%* – n (%)	28 (9,3)	40 (13)	0,12
Dauer [min] †	57 120 (60-240)	140 (60-300)	0,6
AP-Beschwerden – n (%)	4 (1,3)	2 (0,7)	0,7

Neue EKG-Veränderungen – n (%)	2 (0,7)	0 (0)	0,5
Katecholamin-Notwendigkeit – n (%)	40 (13)	49 (16)	0,3
Notwendigkeit von Vasodilatoren – n (%)	23 (7,7)	15 (5,0)	0,2
Troponin-Erhöhung > 0,014ng/ml – n (%)	186 (62)	170 (57)	0,2
BNP-Erhöhung > 334pg/ml – n (%)	110 (37)	100 (33)	0,4
Volumenmanagement und Transfusionsbedarf			
EK-Gabe – n (%)	100 33	61 20	<0,001
Anzahl [n] †	1 (1-2)	1 (1-2)	0,10
TK-Gabe – n (%)	10 3,3	2 0,7	0,020
Anzahl [n] †	1 (1-1,75)	1,5 (1,25-1,75)	0,8
FFP-Gabe – n (%)	4 (1,3)	2 (0,7)	0,7
4 Einheiten – n (%)	3 (7,5)	2 (100)	
16 Einheiten – n (%)	1 (2,5)	0 (0)	
PPSB-Gabe – n (%)	33 (11)	21 (7,0)	0,087
Menge [IU] †	1200 (1000-1800)	1200 (100-1500)	0,5
Fibrinogen-Gabe – n (%)	22 (7,3)	16 (5,3)	0,3
Menge [g] †	3 (2-4)	3 (2-4)	>0,9
RingerAcetat-Gabe – n (%)	221 (74)	235 (78)	0,2
Menge [ml] †	2500 (1700-3500)	2620 (1600-3700)	0,3
Gelatine-Gabe – n (%)	21 (7,0)	43 (14)	0,004
Menge [ml] †	500 (500-1000)	500 (500-500)	0,036
Humanalbumin-Gabe – n (%)	259 (86)	41 (14)	>0,001
Menge [ml] †	300 (200-400)	200 (200-300)	0,003
Pulmonale Komplikationen			
Obere Atemwegsobstruktion (Guedel/Wendel) – n (%)	22 (7,3)	25 (8,3)	0,6
Milde Hypoxie – n (%)	63 (21)	71 (24)	0,4
Schwere Hypoxie – n (%)	20 (6,7)	24 (8,0)	0,5
Tachypnoe – n (%)	18 (6,0)	17 (5,7)	0,9
Dyspnoe – n (%)	23 (7,7)	22 (7,3)	0,9
Probleme beim Sprechen/Schlucken – n (%)	12 (4,0)	18 (6,0)	0,3
Reintubation – n (%)	2 (0,7)	2 (0,7)	>0,9
Aspiration – n (%)	0 (0)	0 (0)	>0,9
Lungenödem – n (%)	2 (0,7)	2 (0,7)	>0,9
ZNS-Komplikationen			
RASS ungleich 0 – n (%)	68 (23)	79 (26)	0,7
Delir – n (%)	8 (2,7)	9 (3,0)	
Neues fokal-neurologisches Defizit – n (%)	2 (0,7)	2 (0,7)	
Renale Komplikationen			
Gesamtdiurese [L] †	1020 (725-1435)	835 (580-1225)	<0,001
Mittlere Diurese [ml/kg/h] †	0,84 (0,61-1,10)	0,64 (0,46-0,89)	0,<001
Diurese < 0,5ml/kg/h – n (%)	262 (87)	278 (93)	0,029
Dauer [h] †	3 (2-6)	5 (3-9)	>0,001
Diurese < 0,3ml/kg/h – n (%)	206 (69)	238 (79)	0,003

Dauer [h] †	2	(1-4)	3	(1,75-6)	0,014
Anurie – n (%)	132	44	146	49	0,3
Dauer [h] †	1	(1-2)	1	(1-3)	0,7
Furosemidgabe – n (%)	18	(6,0)	39	(13)	0,003
Gesamtdosis [mg] †	10	(10-20)	10	(10-20)	>0,9
Wundkomplikationen					
Blutverlust [ml] †	150	(50-272)	110	(50-210)	0,4
VAC-/Drainagenverluste [ml] †	450	(221-785)	405	(235-642)	0,3
Schmerztherapie					
Opiatgabe – n (%)	192	(64)	198	(66)	0,6
PDK – n (%)	134	(45)	132	(44)	0,9

† Median (IQR); *verglichen mit dem präoperativ gemessenen Wert

¹ Exakter Test nach Fisher, X^2 -Test

Abbildungsverzeichnis

2.1. Ablauf der Studie	21
3.1. Consort Diagramm	32
3.2. Schweregrade postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo- Klassifikation	34
3.3. Serumalbuminspiegel perioperativ	35
3.4. Inzidenz von Hypotension im Aufwachraum	38
3.5. Transfusionen und Volumenmanagement im Aufwachraum	38
3.6. Furosemidbedarf im Aufwachraum	39
3.7. Inzidenz von intensivpflichtigen renalen Komplikationen ($CD \geq 4$) während des Krankenhausaufenthalts	40

Tabellenverzeichnis

1.1. Revised Cardiac Risk Index nach Lee	3
1.2. ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists House of Delegates, 2020)	5
1.3. Surgical Apgar Score (Gawande et al., 2007)	7
1.4. modifizierter Postanesthetic Recovery Score nach Jorge Antonio Aldrete (Aldrete, 1970, 1995)	10
3.1. Primäres Outcome der Hauptanalyse	34
3.2. Sekundäre Outcomes nach Verlegung von PACU/IMC	36
3.3. Intensivpflichtige renale Komplikationen ($CD \geq 4$) in Abhängigkeit vom Auftreten renaler Komplikationen im Aufwachraum	41

Literaturverzeichnis

- Gareth L. Ackland, Sadaf Iqbal, Laura Gallego Paredes, Andrew Toner, Craig Lyness, Nicholas Jenkins, Phoebe Bodger, Shamir Karmali, John Whittle, Anna Reyes, Mervyn Singer, Mark Hamilton, Maurizio Cecconi, Rupert M. Pearse, Susan V. Mallett, Rumana Z. Omar, and P. O. M.-O. (PostOperative Morbidity-Oxygen delivery) study group. Individualised oxygen delivery targeted haemodynamic therapy in high-risk surgical patients: a multicentre, randomised, double-blind, controlled, mechanistic trial. *The Lancet. Respiratory medicine*, 3:33–41, January 2015. ISSN 2213-2619. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70205-X.
- Owoicho Adogwa, Joel R. Martin, Kevin Huang, Terence Verla, Parastou Fatemi, Paul Thompson, Joseph Cheng, Maragatha Kuchibhatla, Shivanand P. Lad, Carlos A. Bagley, and Oren N. Gottfried. Preoperative serum albumin level as a predictor of postoperative complication after spine fusion. *Spine*, 39:1513–1519, August 2014. ISSN 1528-1159. doi: 10.1097/BRS.0000000000000450.
- Sultan Aldebeyan, Anas Nooh, Ahmed Aoude, Michael H. Weber, and Edward J. Harvey. Hypoalbuminaemia—a marker of malnutrition and predictor of postoperative complications and mortality after hip fractures. *Injury*, 48(2):436–440, feb 2017. doi: 10.1016/j.injury.2016.12.016.
- Diane M.D. Aldrete, J. Antonio M.D.; Kroulik. A Postanesthetic Recovery Score. *Anesthesia & Analgesia*, 49(6):924–934, November 1970. URL https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Citation/1970/11000/A_Postanesthetic_Recovery_Score.20.aspx.
- J. Antonio Aldrete. The post-anesthesia recovery score revisited. *Journal of Clinical Anesthesia*, 7(1):89–91, feb 1995. doi: 10.1016/0952-8180(94)00001-k.
- American Society of Anesthesiologists House of Delegates. ASA Physical Status Classification System. December 2020. URL <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>.
- Jan Terje Andersen and Inger Sandlie. The versatile MHC class I-related FcRn protects IgG and albumin from degradation: implications for development of new diagnostics and therapeutics. *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 24: 318–332, 2009. ISSN 1880-0920. doi: 10.2133/dmpk.24.318.
- Aida Anetsberger, Manfred Blobner, Veronika Krautheim, Katrin Umgelter, Sebastian Schmid, and Bettina Jungwirth. Self-reported, structured measures of

Literaturverzeichnis

- recovery to detect postoperative morbidity. *PloS one*, 10:e0133871, 2015. ISSN 1932-6203. doi: 10.1371/journal.pone.0133871.
- C. C. Apfel, C. A. Greim, C. Goepfert, D. Grundt, J. Usadel, P. Sefrin, and N. Rower. Postoperatives Erbrechen Ein Score zur Voraussage des Erbrechenrisikos nach Inhalationsanaesthesien. *Der Anaesthetist*, 47:732–740, September 1998. ISSN 0003-2417. doi: 10.1007/s001010050620.
- Jeffrey L. Apfelbaum, Jeffrey H. Silverstein, Frances F. Chung, Richard T. Connis, Ralph B. Fillmore, Sean E. Hunt, David G. Nickinovich, Mark S. Schreiner, Jeffrey H. Silverstein, Jeffrey L. Apfelbaum, Jared C. Barlow, Frances F. Chung, Richard T. Connis, Ralph B. Fillmore, Sean E. Hunt, Thomas A. Joas, David G. Nickinovich, Mark S. Schreiner, and and. Practice Guidelines for Postanesthetic Care. *Anesthesiology*, 118(2):291–307, feb 2013. doi: 10.1097/aln.0b013e31827773e9.
- Beyhan Ataseven, Andreas du Bois, Alexander Reinthaller, Alexander Traut, Florian Heitz, Stefanie Aust, Sonia Prader, Stephan Polterauer, Philipp Harter, and Christoph Grimm. Pre-operative serum albumin is associated with post-operative complication rate and overall survival in patients with epithelial ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery. *Gynecologic Oncology*, 138(3):560–565, sep 2015. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.07.005.
- D. M. Baron, H. Hochrieser, M. Posch, B. Metnitz, A. Rhodes, R. P. Moreno, R. M. Pearce, P. Metnitz, European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for Trials Groups of European Society of Intensive Care Medicine, and European Society of Anaesthesiology. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *British journal of anaesthesia*, 113:416–423, September 2014. ISSN 1471-6771. doi: 10.1093/bja/aeu098.
- CSL Behring. Gebrauchsinformation und fachinformation human-albumin 20% behring. April 2022. URL https://www.human-albumin-behring.de/documents/64158/69487/Fachinformation_Humanalbumin_20_Behring.pdf.
- E. Bennett-Guerrero, I. Welsby, T. J. Dunn, L. R. Young, T. A. Wahl, T. L. Diers, B. G. Phillips-Bute, M. F. Newman, and M. G. Mythen. The use of a postoperative morbidity survey to evaluate patients with prolonged hospitalization after routine, moderate-risk, elective surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 89(2):514–519, aug 1999. doi: 10.1213/00000539-199908000-00050.
- Azra Bihorac, Sinan Yavas, Sophie Subbiah, Charles E. Hobson, Jesse D. Schold, Andrea Gabrielli, A. Joseph Layon, and Mark S. Segal. Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. *Annals of surgery*, 249:851–858, May 2009. ISSN 1528-1140. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a40a0b.

Literaturverzeichnis

- Jilles B. Bijker, Suzanne Persoon, Linda M. Peelen, Karel G. M. Moons, Cor J. Kalkman, L. Jaap Kappelle, and Wilton A. van Klei. Intraoperative hypotension and perioperative ischemic stroke after general surgery: a nested case-control study. *Anesthesiology*, 116:658–664, March 2012. ISSN 1528-1175. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182472320.
- F. W. Brambell, W. A. Hemmings, and I. G. Morris. A theoretical model of gamma-globulin catabolism. *Nature*, 203:1352–1354, September 1964. ISSN 0028-0836. doi: 10.1038/2031352a0.
- Bundesärztekammer. *Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020*. Deutscher Ärzteverlag, August 2020. ISBN 978-3-7691-3729-3. URL https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf.
- Pietro Caironi, Gianni Tognoni, Serge Masson, Roberto Fumagalli, Antonio Pesenti, Marilena Romero, Caterina Fanizza, Luisa Caspani, Stefano Faenza, Giacomo Grasselli, Gaetano Iapichino, Massimo Antonelli, Vieri Parrini, Gilberto Fiore, Roberto Latini, and Luciano Gattinoni. Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, 370(15):1412–1421, apr 2014. doi: 10.1056/nejmoa1305727.
- Jaume Canet, Sergi Sabaté, Valentín Mazo, Lluís Gallart, Marcelo Gama de Abreu, Javier Belda, Olivier Langeron, Andreas Hoeft, Paolo Pelosi, and P. E. R. I. S. C. O. P. E. group. Development and validation of a score to predict postoperative respiratory failure in a multicentre european cohort: A prospective, observational study. *European journal of anaesthesiology*, 32:458–470, July 2015. ISSN 1365-2346. doi: 10.1097/EJA.0000000000000223.
- Paul Carmichael and Amtul R. Carmichael. Acute renal failure in the surgical setting. *ANZ journal of surgery*, 73:144–153, March 2003. ISSN 1445-1433. doi: 10.1046/j.1445-2197.2003.02640.x.
- Maurizio Cecconi, Carlos Corredor, Nishkantha Arulkumaran, Gihan Abuella, Jonathan Ball, R. Michael Grounds, Mark Hamilton, and Andrew Rhodes. Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? the effect on different risk groups. *Critical care (London, England)*, 17:209, March 2013. ISSN 1466-609X. doi: 10.1186/cc11823.
- P. A. Clavien, J. R. Sanabria, and S. M. Strasberg. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*, 111:518–526, May 1992. ISSN 0039-6060.
- Pierre A. Clavien, Jeffrey Barkun, Michelle L. de Oliveira, Jean Nicolas Vauthey, Daniel Dindo, Richard D. Schulick, Eduardo de Santibañes, Juan Pekolj, Ksenija Slankamenac, Claudio Bassi, Rolf Graf, René Vonlanthen, Robert Padbury,

Literaturverzeichnis

- John L. Cameron, and Masatoshi Makuuchi. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications. *Annals of Surgery*, 250(2):187–196, aug 2009. doi: 10.1097/sla.0b013e3181b13ca2.
- Simon J Davies, James Francis, Jonathan Dilley, R Jonathan T Wilson, Simon J Howell, and Victoria Allgar. Measuring outcomes after major abdominal surgery during hospitalization: reliability and validity of the Postoperative Morbidity Survey. *Perioperative Medicine*, 2(1), feb 2013. doi: 10.1186/2047-0525-2-1.
- E. de Jonge and M. Levi. Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Critical care medicine*, 29:1261–1267, June 2001. ISSN 0090-3493. doi: 10.1097/00003246-200106000-00038.
- Statistisches Bundesamt Destatis. DRG-Statistik 2020 Vollstationäre Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Operationen und Prozeduren (OPS Version 2020). Internet, September 2021. URL <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/drg-operationen-insgesamt.html#Fussnote3>. über 15 Millionen Operationen im Jahr 2020 in Deutschland.
- DGAI. S3-leitlinie intravasale volumentherapie bei erwachsenen. *AWMF-Register Nr. 001-020*, September 2020. URL https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-0201_S3_Intravasale-Volumentherapie-Erwachsene_2020-10.pdf.
- DGAI, DGCH, and DGIM. Präoperative evaluation erwachsener patienten vor elektiven, nicht herz-thoraxchirurgischen eingriffen. *Präoperative Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nicht herz-thoraxchirurgischen Eingriffen. Gemeinsame Empfehlung der DGAI, DGCH und DGIM*, pages 349–364, 2017. ISSN 0170-5334/02330. doi: 10.19224/ai2017.349.
- Daniel Dindo, Nicolas Demartines, and Pierre-Alain Clavien. Classification of Surgical Complications. *Annals of Surgery*, 240(2):205–213, aug 2004. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- L. H. J. Eberhart, S. Greiner, G. Geldner, and H. Wulf. Patientenbeurteilung der postoperativen Erholung. *Der Anaesthesist*, 51(6):463–466, jun 2002. doi: 10.1007/s00101-002-0322-9.
- Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten. Überwachung nach Anästhesieverfahren. *Anästh. Intensivmed.*, 50:486–489, 2009.
- Laura Evans, Andrew Rhodes, Waleed Alhazzani, Massimo Antonelli, Craig M. Coopersmith, Craig French, Flávia R. Machado, Lauralyn Mcintyre, Marlies Ostermann, Hallie C. Prescott, Christa Schorr, Steven Simpson, W. Joost Wieringa, Fayez Alshamsi, Derek C. Angus, Yaseen Arabi, Luciano Azevedo, Richard

Literaturverzeichnis

- Beale, Gregory Beilman, Emilie Belley-Cote, Lisa Burry, Maurizio Cecconi, John Centofanti, Angel Coz Yataco, Jan De Waele, R. Phillip Dellinger, Kent Doi, Bin Du, Elisa Estenssoro, Ricard Ferrer, Charles Gomersall, Carol Hodgson, Morten Hylander Møller, Theodore Iwashyna, Shevin Jacob, Ruth Kleinpell, Michael Klompas, Younsuck Koh, Anand Kumar, Arthur Kwizera, Suzana Lobo, Henry Masur, Steven McGloughlin, Sangeeta Mehta, Yatin Mehta, Mervyn Mer, Mark Nunnally, Simon Oczkowski, Tiffany Osborn, Elizabeth Papathanasoglou, Anders Perner, Michael Puskarich, Jason Roberts, William Schweickert, Maureen Seckel, Jonathan Sevransky, Charles L. Sprung, Tobias Welte, Janice Zimmerman, and Mitchell Levy. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Critical Care Medicine*, 49(11):e1063–e1143, oct 2021. doi: 10.1097/ccm.0000000000005337.
- Mauro Fasano, Stephen Curry, Enzo Terreno, Monica Galliano, Gabriella Fanali, Pasquale Narciso, Stefania Notari, and Paolo Ascenzi. The extraordinary ligand binding properties of human serum albumin. *IUBMB Life (International Union of Biochemistry and Molecular Biology: Life)*, 57(12):787–796, dec 2005. doi: 10.1080/15216540500404093.
- Simon Finfer, Rinaldo Bellomo, Neil Boyce, Julie French, John Myburgh, Robyn Norton, and SAFE Study Investigators. A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *New England Journal of Medicine*, 350(22):2247–2256, may 2004. doi: 10.1056/nejmoa040232.
- Lee A. Fleisher, Joshua A. Beckman, Kenneth A. Brown, Hugh Calkins, Elliott Chaikof, Kirsten E. Fleischmann, William K. Freeman, James B. Froehlich, Edward K. Kasper, Judy R. Kersten, Barbara Riegel, John F. Robb, Sidney C. Smith, Alice K. Jacobs, Cynthia D. Adams, Jeffrey L. Anderson, Elliott M. Antman, Christopher E. Buller, Mark A. Creager, Steven M. Ettinger, David P. Faxon, Valentin Fuster, Jonathan L. Halperin, Loren F. Hiratzka, Sharon A. Hunt, Bruce W. Lytle, Rick Nishimura, Joseph P. Ornato, Richard L. Page, Lynn G. Tarkington, Clyde W. Yancy, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery), American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography, Interventions, Society for Vascular Medicine, Biology, and Society for Vascular Surgery. Acc/aha 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 2002 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery): developed in collaboration with the american society of echocardiography, american society of nuclear cardiology, heart rhythm society, society of cardiovascular anesthesiologists, society for cardiovascular angiography and

Literaturverzeichnis

- interventions, society for vascular medicine and biology, and society for vascular surgery. *Circulation*, 116:e418–e499, October 2007. ISSN 1524-4539. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185699.
- Tullika Garg, Ling Y. Chen, Philip H. Kim, Philip T. Zhao, Harry W. Herr, and S. Machele Donat. Preoperative serum albumin is associated with mortality and complications after radical cystectomy. *BJU international*, 113:918–923, June 2014. ISSN 1464-410X. doi: 10.1111/bju.12405.
- Atul A. Gawande, Mary R. Kwaan, Scott E. Regenbogen, Stuart A. Lipsitz, and Michael J. Zinner. An apgar score for surgery. *Journal of the American College of Surgeons*, 204:201–208, February 2007. ISSN 1072-7515. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.11.011.
- Amir A. Ghaferi, John D. Birkmeyer, and Justin B. Dimick. Variation in hospital mortality associated with inpatient surgery. *The New England journal of medicine*, 361:1368–1375, October 2009. ISSN 1533-4406. doi: 10.1056/NEJMsa0903048.
- J. Gibbs, W. Cull, W. Henderson, J. Daley, K. Hur, and S. F. Khuri. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the national vascular surgical risk study. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 134:36–42, January 1999. ISSN 0004-0010. doi: 10.1001/archsurg.134.1.36.
- Laurent G. Glance, Stewart J. Lustik, Edward L. Hannan, Turner M. Osler, Dana B. Mukamel, Feng Qian, and Andrew W. Dick. The surgical mortality probability model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. *Annals of surgery*, 255:696–702, April 2012. ISSN 1528-1140. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824b45af.
- L. Goldman, D. L. Caldera, S. R. Nussbaum, F. S. Southwick, D. Krogstad, B. Murray, D. S. Burke, T. A. O’Malley, A. H. Goroll, C. H. Caplan, J. Nolan, B. Caraballo, and E. E. Slater. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *The New England journal of medicine*, 297:845–850, October 1977. ISSN 0028-4793. doi: 10.1056/NEJM197710202971601.
- M.P.W. Grocott, J.P. Browne, J. Van der Meulen, C. Matejowsky, M. Mutch, M.A. Hamilton, D.Z.H. Levett, M. Emberton, F.S. Haddad, and M.G. Mythen. The postoperative morbidity survey was validated and used to describe morbidity after major surgery. *Journal of Clinical Epidemiology*, 60(9):919–928, sep 2007. doi: 10.1016/j.jclinepi.2006.12.003.
- B. Halliwell. Albumin—an important extracellular antioxidant? *Biochemical pharmacology*, 37:569–571, February 1988. ISSN 0006-2952. doi: 10.1016/0006-2952(88)90126-8.

Literaturverzeichnis

- Alex B. Haynes, Scott E. Regenbogen, Thomas G. Weiser, Stuart R. Lipsitz, Gerald Dziekan, William R. Berry, and Atul A. Gawande. Surgical outcome measurement for a global patient population: validation of the surgical appgar score in 8 countries. *Surgery*, 149:519–524, April 2011. ISSN 1532-7361. doi: 10.1016/j.surg.2010.10.019.
- G. R. Haynes, R. J. Navickis, and M. M. Wilkes. Albumin administration – what is the evidence of clinical benefit? a systematic review of randomized controlled trials. *European Journal of Anaesthesiology*, 20(10):771–793, jul 2005. doi: 10.1017/s0265021503001273.
- Roberta MD Hines, Paul G. MD Barash, Gail RN Watrous, and Theresa MPH O’Connor. Complications occurring in the postanesthesia care unit. *Anesthesia & Analgesia*, 74(4):503–509, April 1992.
- Charles E. Hobson, Sinan Yavas, Mark S. Segal, Jesse D. Schold, Curtis G. Tribble, A. Joseph Layon, and Azra Bihorac. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*, 119: 2444–2453, May 2009. ISSN 1524-4539. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.800011.
- Ib Jammer, Nadine Wickboldt, Michael Sander, Andrew Smith, Marcus J. Schultz, Paolo Pelosi, Brigitte Leva, Andrew Rhodes, Andreas Hoeft, Bernhard Walder, Michelle S. Chew, Rupert M. Pearse, European Society of Anaesthesiology (ESA), the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Anaesthesiology, and European Society of Intensive Care Medicine. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European perioperative clinical outcome (epco) definitions: a statement from the esa-esicm joint taskforce on perioperative outcome measures. *European journal of anaesthesiology*, 32:88–105, February 2015. ISSN 1365-2346. doi: 10.1097/EJA.000000000000118.
- D. John Doyle, Ashraf A. Dahaba, and Yannick LeManach. Advances in anesthesia technology are improving patient care, but many challenges remain. *BMC anesthesiology*, 18:39, April 2018. ISSN 1471-2253. doi: 10.1186/s12871-018-0504-x.
- Jin Kim, Seung-Hyuk Shim, In-Kyoung Oh, Sang-Hee Yoon, Sun-Joo Lee, Soo-Nyung Kim, and Soon-Beom Kang. Preoperative hypoalbuminemia is a risk factor for 30-day morbidity after gynecological malignancy surgery. *Obstetrics & Gynecology Science*, 58(5):359, 2015. doi: 10.5468/ogs.2015.58.5.359.
- Jonghan Kim, William L. Hayton, John M. Robinson, and Clark L. Anderson. Kinetics of fern-mediated recycling of igg and albumin in human: pathophysiology and therapeutic implications using a simplified mechanism-based model. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 122:146–155, February 2007. ISSN 1521-6616. doi: 10.1016/j.clim.2006.09.001.

Literaturverzeichnis

- Eva Kirmeier, Lars I. Eriksson, Heidrun Lewald, Malin Jonsson Fagerlund, Andreas Hoeft, Markus Hollmann, Claude Meistelman, Jennifer M. Hunter, Kurt Ulm, Manfred Blobner, and P. O. P. U. L. A. R. Contributors. Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (popular): a multicentre, prospective observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 7:129–140, February 2019. ISSN 2213-2619. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30294-7.
- Georgios D. Kitsios, Paolo Mascari, Riad Ettunsi, and Anthony W. Gray. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis. *Journal of critical care*, 29: 253–259, April 2014. ISSN 1557-8615. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.10.004.
- Vesela P. Kovacheva, Linda S. Aglio, Torrey A. Boland, Mallika L. Mendu, Fiona K. Gibbons, and Kenneth B. Christopher. Acute kidney injury after craniotomy is associated with increased mortality: A cohort study. *Neurosurgery*, 79:389–396, September 2016. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/NEU.0000000000001153.
- Steen Dalby Kristensen, Juhani Knuuti, Antti Saraste, Stefan Anker, Hans Erik Bøtker, Stefan De Hert, Ian Ford, Jose Ramón González Juanatey, Bulent Gorenek, Guy Robert Heyndrickx, Andreas Hoeft, Kurt Huber, Bernard Iung, Keld Per Kjeldsen, Dan Longrois, Thomas F. Luescher, Luc Pierard, Stuart Pocock, Susanna Price, Marco Roffi, Per Anton Sirnes, Miguel Sousa Uva, Vasilis Voudris, Christian Funck-Brentano, and Authors/Task Force Members. 2014 esc/esa guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The joint task force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the european society of cardiology (esc) and the european society of anaesthesiology (esa). *European journal of anaesthesiology*, 31:517–573, October 2014. ISSN 1365-2346. doi: 10.1097/EJA.000000000000150.
- G. Landoni, T. Greco, G. Biondi-Zoccai, C. Nigro Neto, D. Febres, M. Pintaudi, L. Pasin, L. Cabrini, G. Finco, and A. Zangrillo. Anaesthetic drugs and survival: a bayesian network meta-analysis of randomized trials in cardiac surgery. *British journal of anaesthesia*, 111:886–896, December 2013. ISSN 1471-6771. doi: 10.1093/bja/aet231.
- Yannick Le Manach, Gary Collins, Reitze Rodseth, Christine Le Bihan-Benjamin, Bruce Biccard, Bruno Riou, P.J. Devereaux, and Paul Landais. Preoperative score to predict postoperative mortality (POSPOM). *Anesthesiology*, 124(3): 570–579, mar 2016. doi: 10.1097/aln.0000000000000972.
- Eun-Ho Lee, Wook-Jong Kim, Ji-Yeon Kim, Ji-Hyun Chin, Dae-Kee Choi, Ji-Yeon Sim, Suk-Jung Choo, Cheol-Hyun Chung, Jae-Won Lee, and In-Cheol Choi. Effect of exogenous albumin on the incidence of postoperative acute kidney injury in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery with a preoperative albumin level of less than 4.0 g/dl. *Anesthesiology*, 124(5):1001–1011, may 2016. ISSN 1528-1175. doi: 10.1097/aln.0000000000001051.

Literaturverzeichnis

- T. H. Lee, E. R. Marcantonio, C. M. Mangione, E. J. Thomas, C. A. Polanczyk, E. F. Cook, D. J. Sugarbaker, M. C. Donaldson, R. Poss, K. K. Ho, L. E. Ludwig, A. Pedan, and L. Goldman. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*, 100: 1043–1049, September 1999. ISSN 1524-4539. doi: 10.1161/01.cir.100.10.1043.
- Guohua Li, Margaret Warner, Barbara H. Lang, Lin Huang, and Lena S. Sun. Epidemiology of anesthesia-related mortality in the united states, 1999-2005. *Anesthesiology*, 110:759–765, April 2009. ISSN 1528-1175. doi: 10.1097/aln.0b013e31819b5bdc.
- Ksenija Mahkovic-Hergouth and Lidija Kompan. Is replacement of albumin in major abdominal surgery useful? *Journal of clinical anesthesia*, 23:42–46, February 2011. ISSN 1873-4529. doi: 10.1016/j.jclinane.2010.06.007.
- M. P. Margaronson and N. Soni. Serum albumin: touchstone or totem? *Anaesthesia*, 53(8):789–803, aug 1998. doi: 10.1046/j.1365-2044.1998.00438.x.
- Greg S. Martin, Marc Moss, Arthur P. Wheeler, Meredith Mealer, John A. Morris, and Gordon R. Bernard. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Critical care medicine*, 33:1681–1687, August 2005. ISSN 0090-3493. doi: 10.1097/01.ccm.0000171539.47006.02.
- Kelly Mayson, Joanne Beestra, and Peter Choi. The incidence of postoperative complications in the pacu. *Canadian Journal of Anesthesia*, 52:A111–A111, 06 2005. doi: 10.1007/BF03023149.
- P. S. Myles, M. D. S. Reeves, H. Anderson, and A. M. Weeks. Measurement of quality of recovery in 5672 patients after anaesthesia and surgery. *Anaesthesia and Intensive Care*, 28(3):276–280, jun 2000. doi: 10.1177/0310057x0002800304.
- Paul S. Myles, Jennifer O. Hunt, Claire E. Nightingale, Helen Fletcher, Terence Beh, Deral Tanil, Attila Nagy, Alan Rubinstein, and Jennie L. Ponsford. Development and psychometric testing of a quality of recovery score after general anesthesia and surgery in adults. *Anesthesia & Analgesia*, 88(1):83–90, jan 1999. doi: 10.1213/00000539-199901000-00016.
- Rupert M. Pearse, David A. Harrison, Philip James, David Watson, Charles Hinds, Andrew Rhodes, R. Michael Grounds, and E. David Bennett. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the united kingdom. *Critical care (London, England)*, 10:R81, 2006. ISSN 1466-609X. doi: 10.1186/cc4928.
- Rupert M. Pearse, Rui P. Moreno, Peter Bauer, Paolo Pelosi, Philipp Metnitz, Claudia Spies, Benoit Vallet, Jean-Louis Vincent, Andreas Hoeft, Andrew Rhodes, European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of

Literaturverzeichnis

- the European Society of Intensive Care Medicine, and the European Society of Anaesthesiology. Mortality after surgery in europe: a 7 day cohort study. *Lancet (London, England)*, 380:1059–1065, September 2012. ISSN 1474-547X. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61148-9.
- M. Reyle-Hahn, R. Kuhlen, and D. Schenk. Komplikationen im Aufwachraum. *Der Anaesthetist*, 49(3):236–251, mar 2000. doi: 10.1007/s001010050824.
- John R. A. Rigg, Konrad Jamrozik, Paul S. Myles, Brendan S. Silbert, Phillip J. Peyton, Richard W. Parsons, Karen S. Collins, and M.A.S.T.E.R. Anaesthesia Trial Study Group. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet (London, England)*, 359:1276–1282, April 2002. ISSN 0140-6736. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08266-1.
- D. Keith Rose. Recovery room problems or problems in the PACU. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 43(S1):R116–R128, may 1996. doi: 10.1007/bf03011674.
- D. Keith Rose, Marsha M. Cohen, Dan F. Wigglesworth, and Don P. DeBoer. Critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology*, 81(2):410–418, aug 1994. doi: 10.1097/00000542-199408000-00020.
- D. Keith Rose, Marsha M. Cohen, and Donald P. DeBoer. Cardiovascular events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology*, 84(4):772–781., apr 1996. doi: 10.1097/00000542-199604000-00003.
- N. Rossing. Intra- and extravascular distribution of albumin and immunoglobulin in man. *Lymphology*, 11:138–142, December 1978. ISSN 0024-7766.
- Stefan J. Schaller, Kristina Fuest, Bernhard Ulm, Sebastian Schmid, Catherina A. B. Bubb, Hans-Henning Eckstein, Rüdiger von Eisenhart-Rothe, Helmut Friess, Chlodwig Kirchhoff, Peter Lupp, Manfred Blobner, and Bettina Jungwirth. Goal-directed perioperative albumin substitution versus standard of care to reduce postoperative complications: A randomized clinical trial (superadd trial). *Annals of surgery*, 279:402–409, March 2024. ISSN 1528-1140. doi: 10.1097/SLA.0000000000006030.
- Daniel I. Sessler, Jeffrey C. Sigl, Scott D. Kelley, Nassib G. Chamoun, Paul J. Manberg, Leif Saager, Andrea Kurz, and Scott Greenwald. Hospital stay and mortality are increased in patients having a "triple low" low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology*, 116:1195–1203, June 2012. ISSN 1528-1175. doi: 10.1097/ALN.0b013e31825683dc.
- A. Shander, H. Van Aken, M. J. Colomina, H. Gombotz, A. Hofmann, R. Krauspe, S. Lasocki, T. Richards, R. Slappendel, and D. R. Spahn. Patient blood management in europe. *British journal of anaesthesia*, 109:55–68, July 2012. ISSN 1471-6771. doi: 10.1093/bja/aes139.

Literaturverzeichnis

- Nathaniel R. Smilowitz, Navdeep Gupta, Yu Guo, Joshua A. Beckman, Sri-pal Bangalore, and Jeffrey S. Berger. Trends in cardiovascular risk factor and disease prevalence in patients undergoing non-cardiac surgery. *Heart (British Cardiac Society)*, 104:1180–1186, July 2018. ISSN 1468-201X. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312391.
- Jessica Spence, Yannick LeManach, Matthew T. V. Chan, C. Y. Wang, Alben Sigamani, Denis Xavier, Rupert Pearse, Pablo Alonso-Coello, Ignacio Garutti, Sadeesh K. Srinathan, Emmanuelle Duceppe, Michael Walsh, Flavia Kessler Borges, German Malaga, Valsa Abraham, Atiya Faruqui, Otavio Berwanger, Bruce M. Biccard, Juan Carlos Villar, Daniel I. Sessler, Andrea Kurz, Clara K. Chow, Carisi A. Polanczyk, Wojciech Szczeklik, Gareth Ackland, X. Garg Amit, Michael Jacka, Gordon H. Guyatt, Robert J. Sapsford, Colin Williams, Olga Lucia Cortes, Pierre Coriat, Ameen Patel, Maria Tiboni, Emilie P. Belley-Côté, Stephen Yang, Diane Heels-Ansdell, Michael McGillion, Simon Parlow, Matthew Patel, Shirley Pettit, Salim Yusuf, and P. J. Devereaux. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 191: E830–E837, July 2019. ISSN 1488-2329. doi: 10.1503/cmaj.190221.
- Luciana C. Stefani, Patricia W. Gamermann, Amanda Backof, Fernanda Guollo, Rafael M. J. Borges, Adriana Martin, Wolnei Caumo, and Elaine A. Felix. Perioperative mortality related to anesthesia within 48 h and up to 30 days following surgery: A retrospective cohort study of 11,562 anesthetic procedures. *Journal of clinical anesthesia*, 49:79–86, September 2018. ISSN 1873-4529. doi: 10.1016/j.jclinane.2018.06.025.
- D. A. Story, M. Fink, K. Leslie, P. S. Myles, S. J. Yap, V. Beavis, R. K. Kerridge, and P. L. McNicol. Perioperative mortality risk score using pre- and postoperative risk factors in older patients. *Anaesthesia and intensive care*, 37:392–398, May 2009. ISSN 0310-057X. doi: 10.1177/0310057X0903700310.
- Shauna Ely Tarrac. A description of intraoperative and postanesthesia complication rates. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, 21(2):88–96, apr 2006. doi: 10.1016/j.jopan.2006.01.006.
- Jean-Louis Vincent, Marc-Jacques Dubois, Roberta J. Navickis, and Mahlon M. Wilkes. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? a meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Annals of surgery*, 237:319–334, March 2003. ISSN 0003-4932. doi: 10.1097/01.SLA.0000055547.93484.87.
- Michael Walsh, Philip J. Devereaux, Amit X. Garg, Andrea Kurz, Alparslan Turan, Reitze N. Rodseth, Jacek Cywinski, Lehana Thabane, and Daniel I. Sessler. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology*, 119:507–515, September 2013. ISSN 1528-1175. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182a10e26.

Literaturverzeichnis

- M. Wehner. Überwachung nach Anästhesieverfahren. *Der Anaesthesist*, 59(2): 171–174, feb 2010. doi: 10.1007/s00101-010-1677-y.
- Toby N. Weingarten, Sam J. Venus, Francis X. Whalen, Brittany J. Lyne, Holly A. Tempel, Sarah A. Wilczewski, Bradley J. Narr, David P. Martin, Darrell R. Schroeder, and Juraj Sprung. Postoperative emergency response team activation at a large tertiary medical center. *Mayo Clinic proceedings*, 87:41–49, January 2012. ISSN 1942-5546. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.08.003.
- Thomas G. Weiser, Alex B. Haynes, George Molina, Stuart R. Lipsitz, Micaela M. Esquivel, Tarsicio Uribe-Leitz, Rui Fu, Tej Azad, Tiffany E. Chao, William R. Berry, and Atul A. Gawande. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012. *Bulletin of the World Health Organization*, 94:201–209F, March 2016. ISSN 1564-0604. doi: 10.2471/BLT.15.159293.
- R. A. Wiklund, H. D. Stein, and S. H. Rosenbaum. Activities of daily living and cardiovascular complications following elective, noncardiac surgery. *The Yale journal of biology and medicine*, 74:75–87, 2001. ISSN 0044-0086.
- Xi-Yu Yuan, Chang-Hua Zhang, Yu-Long He, Yan-Xian Yuan, Shi-Rong Cai, Ning-Xiang Luo, Wen-Hua Zhan, and Ji Cui. Is albumin administration beneficial in early stage of postoperative hypoalbuminemia following gastrointestinal surgery?: a prospective randomized controlled trial. *The American Journal of Surgery*, 196(5):751–755, nov 2008. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.10.030.
- J. Zelcer and D. G. Wells. Anaesthetic-related recovery room complications. *Anaesthesia and Intensive Care*, 15(2):168–174, may 1987. doi: 10.1177/0310057x8701500209.