

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik

(Schwerpunkt: Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie und Onkologie)

**Klinische Sicherheit von glucosefreien,
balancierten Vollelektrolytlösungen
in der Kinderonkologie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Heinz, Amadeus Tilman

2020

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Ebinger

2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Bethge

Tag der Disputation: 13.01.2020

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Einführung | 1 |
| 1.1 | Entwicklung der Infusionstherapie im Kindesalter | 1 |
| 1.2 | Aktueller Stand der Forschung..... | 4 |
| 1.3 | Spezifische Situation in der Kinderonkologie | 9 |
| 1.4 | Wissenschaftliche Fragestellung..... | 10 |
| 2 | Patienten | 13 |
| 2.1 | Datenquellen und Erfassung des Patientenguts | 13 |
| 2.1.1 | Erfasste Daten..... | 15 |
| 2.1.2 | Bildung der Therapie- und Kontrollgruppe | 19 |
| 2.1.3 | Auswahl der Stichprobe..... | 21 |
| 2.1.4 | Beschreibung der erfassten Therapie- und Kontrollgruppen | 26 |
| 2.2 | Material..... | 31 |
| 2.2.1 | Beschreibung der Infusionslösungen und Infusionszusätze..... | 31 |
| 2.3 | Methoden | 32 |
| 2.3.1 | Bestimmung der Laborwerte und Referenzbereiche | 32 |
| 2.3.2 | Methoden der Datensammlung..... | 33 |
| 2.3.3 | Angewandte Berechnungsformeln | 34 |
| 2.3.4 | Literaturrecherche zu Inkompatibilitätsreaktionen | 34 |
| 2.4 | Statistik..... | 36 |
| 2.4.1 | Abweichungen zur initial geplanten Statistik | 36 |
| 2.4.2 | Fallzahlplanung | 38 |
| 2.4.3 | Statistische Verfahren..... | 39 |
| 2.4.4 | Eingesetzte Software..... | 40 |
| 3 | Ergebnisse..... | 41 |
| 3.1 | Applizierte Infusionstherapie..... | 41 |
| 3.1.1 | Hydrierungsvolumina..... | 41 |
| 3.1.2 | Infusionszusätze..... | 43 |
| 3.2 | Einfluss auf den Natriumspiegel im Serum | 47 |
| 3.2.1 | Erhobene Messwerte..... | 47 |
| 3.2.2 | Veränderung des Natriumspiegels..... | 48 |
| 3.2.3 | Prävalenz von Hyponatriämien | 52 |
| 3.2.4 | Prävalenz von Hypernatriämien | 55 |
| 3.3 | Sekundäre Auswertung | 55 |
| 3.3.1 | Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt | 55 |
| 3.3.2 | Zusammenfassende Darstellung Säure-Basen-Haushalt..... | 64 |
| 3.3.3 | Einfluss auf den Kaliumspiegel | 65 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 3.3.4 | Einfluss auf die zweiwertigen Kationen | 69 |
| 3.3.5 | Einfluss auf den Phosphatspiegel | 74 |
| 3.3.6 | Zusammenfassende Darstellung der Elektrolytstörungen | 76 |
| 3.3.7 | Einfluss auf die Nierenfunktion | 77 |
| 3.3.8 | Einfluss auf den Blutzuckerwert | 80 |
| 3.3.9 | Einfluss auf das Körpergewicht | 84 |
| 3.4 | Mögliche Inkompatibilitätsreaktionen mit Jonosteril © | 85 |
| 4 | Diskussion | 88 |
| 4.1 | Interpretation der Ergebnisse | 88 |
| 4.1.1 | Natriumspiegel | 88 |
| 4.1.2 | Säure-Basen-Status | 90 |
| 4.1.3 | Elektrolytspiegel | 92 |
| 4.1.4 | Nierenfunktion | 94 |
| 4.1.5 | Hypoglykämierisiko | 95 |
| 4.1.6 | Körpergewicht | 96 |
| 4.2 | Limitationen und Ausblick | 97 |
| 5 | Zusammenfassung | 100 |
| 6 | Literatur | 101 |
| 7 | Erklärungen zum Eigenanteil | 108 |
| 8 | Danksagungen | 109 |
| 9 | Anhang | 110 |
| 9.1 | Studienprotokoll | 110 |
| 9.2 | Verteilung der Hauptdiagnosen und Rezidivstatus | 112 |
| 9.2.1 | Gruppe „Chemotherapie“ | 112 |
| 9.2.2 | Gruppe „Fieber in Aplasie“ | 114 |
| 9.3 | Auflistung der verwendeten Chemotherapieprotokolle | 116 |
| 9.3.1 | Darstellung der zehn am häufigsten verabreichten Protokolle | 116 |
| 9.3.2 | Auflistung aller verabreichten Chemotherapieprotokolle | 116 |
| 9.4 | Eingesetzte Infusionszusätze | 118 |
| 9.5 | Messmethoden und Referenzbereiche | 119 |
| 9.6 | Angewandte Berechnungsformeln | 121 |
| 9.7 | Weitere Grafiken | 123 |
| 9.8 | Kompatibilitätswarnungen zu Jonosteril © | 126 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|----------|--|
| ALL | Akute lymphatische Leukämie |
| AML | Akute myeloische Leukämie |
| ANV | Akutes Nierenversagen |
| ARI | Absolute Risk Increase (absolute Risikozunahme) |
| ARR | Absolute Risikoreduktion |
| BfArM | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte |
| BGA | Blutgasanalyse |
| CALIPER | Canadian Laboratory Initiative on Paediatric Reference Intervals |
| CTx | Chemotherapie |
| D0 | Day 0 / Tag 0 |
| FIA | Fieber in Aplasie |
| GlucNaCl | Infusionslösung mit Glucose 2,5% / 0,45% NaCl |
| HEL | Halbelektrolytlösung |
| ISE | Ionenselektive Elektrode |
| KDIGO | Kidney Disease: Improving Global Outcome |
| kgKG | kg Körpergewicht |
| KOF | Körperoberfläche |
| MDS | Myelodysplastisches Syndrom |
| MPAL | Mixed phenotype acute leukemia |
| MPNST | Maligner peripherer Nervenscheidentumor |
| NaBic | Natriumbikarbonat |
| NNT | Number needed to treat |
| PNET | Primitive neuroektodermale Tumoren |
| RCT | Randomisiert kontrollierte Studie |
| RMS | Rhabdomyosarkom |
| RR | Relatives Risiko |
| SBS | Säure-Basen-Status |
| SIADH | Syndrom der inappropriaten ADH-Sekretion |
| TPN | Total parenterale Ernährung |
| UKT | Universitätsklinikum Tübingen |
| VEL | Vollelektrolytlösung |

TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|---|-----|
| Tabelle 1: Nichtosmotische ADH-Stimuli bei Kindern..... | 5 |
| Tabelle 2: Studienpopulation in Gruppe: "Chemotherapie"..... | 27 |
| Tabelle 3: Statistische Kennziffern der Gruppe: "Chemotherapie"..... | 27 |
| Tabelle 4: Studienpopulation in Gruppe: "Fieber in Aplasie"..... | 29 |
| Tabelle 5: Statistische Kennziffern der Gruppe: "Fieber in Aplasie"..... | 30 |
| Tabelle 6: Zusammensetzung verschiedener Infusionslösungen..... | 32 |
| Tabelle 7: Infundierte Elektrolyte unter Chemotherapie und Fieber in Aplasie..... | 44 |
| Tabelle 8: Applizierte Mengen Furosemid über alle Behandlungstage..... | 46 |
| Tabelle 9: Prävalenz eines akuten Nierenversagens unter Chemotherapie..... | 79 |
| Tabelle 10: Prävalenz eines akuten Nierenversagens bei Fieber in Aplasie..... | 80 |
| Tabelle 11: Mögliche Inkompatibilitätsreaktionen mit Jonosteril..... | 86 |
| Tabelle 12: Prävalenz einer Hyponatriämie im Vergleich zur Literatur..... | 90 |
| Tabelle 13: Auflistung aller verabreichten Chemotherapieprotokolle..... | 116 |
| Tabelle 14: Referenzbereiche der CALIPER-Datenbank..... | 121 |
| Tabelle 15: Referenzsubstanz: Jonosteril..... | 126 |
| Tabelle 16: Farbkodierung in den Kompatibilitätstabellen..... | 126 |
| Tabelle 17: Ausführliche Kompatibilitätstabelle: Zytostatika..... | 127 |
| Tabelle 18: Ausführliche Kompatibilitätstabelle: Antibiotika..... | 132 |
| Tabelle 19: Ausführliche Kompatibilitätstabelle: Virustatika..... | 134 |
| Tabelle 20: Ausführliche Kompatibilitätstabelle: Antimykotika..... | 134 |
| Tabelle 21: Ausführliche Kompatibilitätstabelle: Supportivmedikation..... | 135 |

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--|-----|
| Abbildung 1: Energieumsatz von Patienten nach Holliday & Segar 1957 | 2 |
| Abbildung 2: Erstbeschreibung des SIADH durch Schwartz & Bartter 1957 | 4 |
| Abbildung 3: Auswahl der Stichprobe | 22 |
| Abbildung 4: Exklusionen..... | 26 |
| Abbildung 5: Mittlere Differenz im Serum-Natrium aus Foster et al. 2014 | 38 |
| Abbildung 6: Applizierte Hydrierungsvolumina | 41 |
| Abbildung 7: Mittlere Hydrierungsvolumina im Verlauf unter Chemotheapie | 42 |
| Abbildung 8: Mittlere Hydrierungsvolumina im Verlauf bei FIA | 43 |
| Abbildung 9: Gemessene Natriumwerte..... | 47 |
| Abbildung 10: Differenz des Natriums zum Ausgangswert unter Chemotherapie..... | 49 |
| Abbildung 11: Dosisabhängige Veränderung des Natriums unter Chemotheapie | 50 |
| Abbildung 12: Differenz des Natriums im Serum zum Ausgangswert bei FIA..... | 51 |
| Abbildung 13: Dosisabhängige Veränderung des Natriums bei FIA | 52 |
| Abbildung 14: Prävalenz von Hyponatriämien unter Chemotherapie..... | 53 |
| Abbildung 15: Prävalenz von Hyponatriämien bei Fieber in Aplasie..... | 54 |
| Abbildung 16: Gemessener pH | 56 |
| Abbildung 17: Gemessenes Standardbikarbonat | 57 |
| Abbildung 18: Gemessene Chloridwerte | 58 |
| Abbildung 19: Korrelation von ΔpH und ΔHCO_3 | 62 |
| Abbildung 20: Korrelation von ΔpH und ΔCl^- | 64 |
| Abbildung 21: Prävalenz metabolischer Alkalosen und Azidosen | 65 |
| Abbildung 22: Gemessene Kaliumwerte | 66 |
| Abbildung 25: Gemessene Magnesiumwerte | 70 |
| Abbildung 26: Histogramm aller gemessenen Magnesiumwerte | 73 |
| Abbildung 27: Gemessene Phosphatwerte | 74 |
| Abbildung 28: Anzahl der Elektrolytverschiebungen oberhalb der Referenz | 76 |
| Abbildung 29: Anzahl der Elektrolytverschiebungen unterhalb der Referenz | 77 |
| Abbildung 30: Gemessenes Kreatinin | 78 |
| Abbildung 31: Gemessene Blutglucose..... | 81 |
| Abbildung 32: Prävalenz von Hypoglykämien unter Chemotherapie | 82 |
| Abbildung 33: Prävalenz von Hypoglykämien bei Fieber in Aplasie | 83 |
| Abbildung 34: Veränderung des Gewichts | 84 |
| Abbildung 35: Hauptdiagnosen in Gruppe: „Chemotherapie“ | 112 |
| Abbildung 36: Hauptdiagnosen in Gruppe: "Fieber in Aplasie" | 114 |
| Abbildung 37: Am häufigsten verabreichte Chemotherapieprotokolle | 116 |
| Abbildung 38: Gemessener Base Excess | 123 |
| Abbildung 39: Gemessene Chloridwerte mittels BGA | 124 |
| Abbildung 40: Gemessene GFR-Werte..... | 125 |

1 EINFÜHRUNG

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Evaluation des klinischen Einsatzes glucosefreier, balancierter Vollelektrolytlösungen in der Kinderonkologie. Geprüft wird die klinische Sicherheit genannter Infusionslösungen für den Einsatz als Spüllösung unter Chemotherapie sowie zur Deckung des Erhaltungsbedarfes bei septischen Patienten in Neutropenie nach Chemotherapie. Als Vergleich zählen die traditionell eingesetzten glucosehaltigen Halbelektrolytlösungen.

Da der Einsatz von Halbelektrolytlösungen in der Pädiatrie weitgehend historisch begründet ist, folgt ein kurzer geschichtlicher Überblick über die Entwicklung der Infusionstherapie im Kindesalter. Anschließend wird der aktuelle Stand der Forschung zur Infusionstherapie sowie die spezifische Situation in der Kinderonkologie dargestellt. Zuletzt wird die Fragestellung dieser Arbeit erläutert.

1.1 ENTWICKLUNG DER INFUSIONSTHERAPIE IM KINDESALTER

Der erste Einsatz von Infusionstherapien im Kindesalter geht auf die Behandlung schwerer Dehydratationen aufgrund von Durchfallerkrankungen zurück (Blackfan & Maxcy, 1918; Karelitz & Schick, 1931). Ziel war der Ersatz der verloren gegangenen extrazellulären Flüssigkeit (Marriott, 1920).

J. Gamble et al. (1923) beschrieb die Veränderungen des extrazellulären Flüssigkeitshaushaltes und der Urinelektrolyte bei fastenden Kindern und entwickelte daraus in späteren Arbeiten ein umfassendes Konzept der Zusammensetzung sowie der Reaktionen der Niere auf Veränderungen des Extrazellulärraums sowie der Effekte intravenöser Flüssigkeitssubstitution (J. L. Gamble, 1947).

Das noch heute bei Dehydratationen angewandte therapeutische Konzept einer Bolusgabe von 20 ml/kg isotoner Kochsalzlösung zur Kreislaufstabilisierung, gefolgt vom Einsatz einer langsam laufenden Infusion zum Ersatz der erlittenen intra- und extrazellulären Flüssigkeits- und Elektrolytverluste, wurde von Darrow

1948 eingeführt. Er fügte der Infusionslösung erstmals auch Kalium hinzu (Darrow et al., 1949). Den Bedarf an Flüssigkeit berechnete er als Summe von renaler Exkretion sowie der Perspiratio insensibilis, welche er in Abhängigkeit zum Energieumsatzes des Patienten berechnete. Insgesamt war sein therapeutisches Regime recht komplex in der klinischen Anwendung.

Holliday und Segar führten 1957 eine Vereinfachung dieses Konzeptes ein. Aus der Addition von Perspiratio insensibilis (50 ml / 100 kcal / d) plus renaler Exkretion (66,67 ml / 100 kcal / d) minus dem Oxidationswasser des Stoffwechsels (16,67 ml / 100 kcal / d) kamen Holliday & Segar auf einen Flüssigkeitsbedarf von 100 ml / 100 kcal Energieumsatz. Den Energieumsatz wiederum wurde in Abhängigkeit des Körpergewichtes geschätzt. Die entsprechende Grafik aus der Originalpublikation ist in untenstehender Abbildung 1 dargestellt: der Energieumsatz hospitalisierter Kinder entspricht nach Holliday & Segar in etwa dem arithmetischen Mittel von Grundumsatz und Gesamtumsatz bei normaler Aktivität.

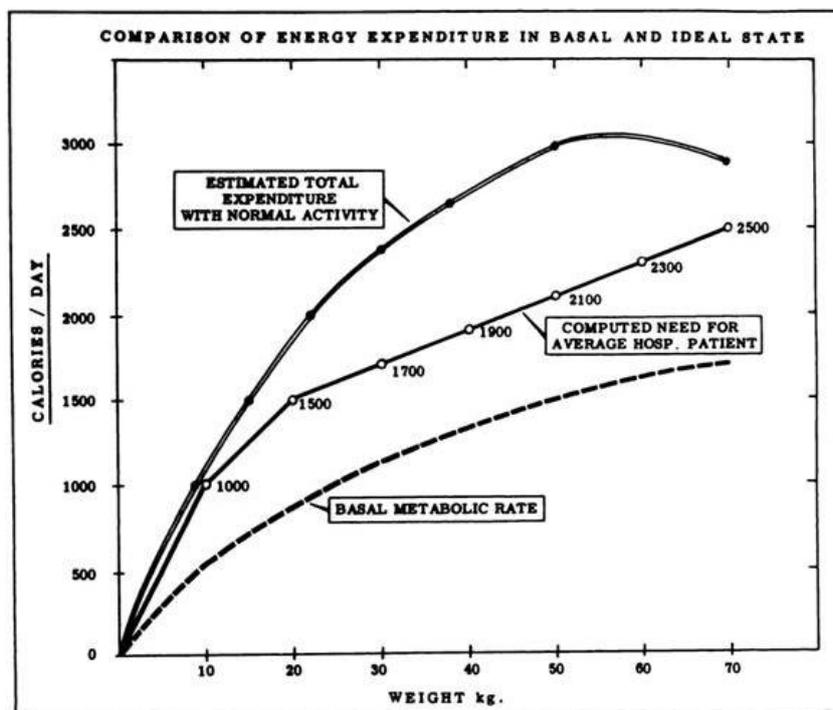


Abbildung 1: Durchschnittlicher Energieumsatz von Patienten in Abhängigkeit zum Körpergewicht. Grafik aus der Originalpublikation von Holliday & Segar 1957

Damit entstand die heute noch angewandte Formel zur Berechnung des Flüssigkeitsbedarfs im Kindesalter (1-10kg: 100ml/kg/d; 11-20kg: 1000+50ml/kg/d für jedes kg >10 kgKG, >20kg: 1500ml+20ml/kg/d für jedes kg > 20 kgKG), auch bekannt als 100-50-20 (s.o.) oder 4-2-1-Regel (4 ml/kg/h für die ersten 10kg, 2 ml/kg/h für die zweiten 10kg, 1 ml/kg/h für jedes weitere kg).

Der Elektrolytbedarf war weniger eindeutig zu berechnen, Holliday und Segar nahmen hier wie Darrow den relativ niedrigen Elektrolytgehalt von Kuh- und Muttermilch als Ausgangspunkt. Wie auch andere Autoren (Talbot et al., 1953; Wallace, 1953) nahm man an, dass isotone Infusionslösungen die durch die Dehydratation bereits belastete Niere überfordern würden, und sahen aufgrund des niedrigen Elektrolytgehaltes der Milch auch keinen Grund für deren Einsatz. Auf Basis von Studien zum Glucose- und Ketonkörpermetabolismus beim fastenden Menschen (Cahill et al., 1966; Owen et al., 1967) wurde der Erhaltungsinfusion zuletzt noch Glucose (üblicherweise in der Konzentration von 5 %) hinzugefügt, um Ketoazidose und katabole Stoffwechsellagen zu vermeiden (M. A. Holliday et al., 2007).

Das therapeutische Konzept, glucosehaltige Halbelektrolytlösungen als Erhaltungsinfusion in der Pädiatrie einzusetzen, wurde daraufhin für fast 50 Jahre weder in einer prospektiven Studie geprüft noch hinterfragt.

1.2 AKTUELLER STAND DER FORSCHUNG

Im Jahr 2003 beschreiben Moritz und Ayus in einem Review über die Verwendung von hypotonen Infusionslösungen in der Pädiatrie, dass zeitgleich zur Publikation von Holliday und Segar zum Flüssigkeitsbedarf im Kindesalter ein bislang unbekanntes Krankheitsbild mit übermäßiger Flüssigkeitsretention von Schwartz und Bartter erstbeschrieben wurde. Es handelte sich um eine Falldarstellung des Syndroms der inappropriaten ADH-Sekretion (SIADH). Das SIADH ist charakterisiert durch eine übermäßige Retention von freiem Wasser bei gleichzeitig verstärkter Natriurese mit konsekutivem Abfall des Serum-Natriums (siehe Abbildung 2 aus Erstbeschreibung 1957) sowie der Serumosmolarität. Es kann durch verschiedene nichtosmotische ADH-Stimuli ausgelöst werden (Bartter & Schwartz, 1967).

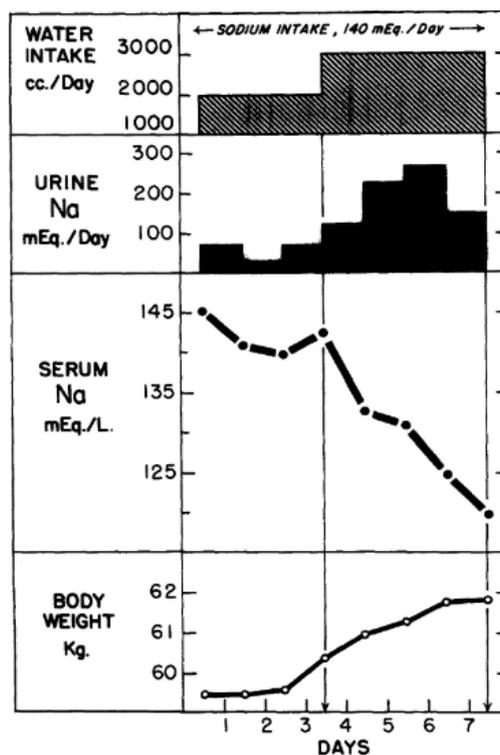


Abbildung 2: Erstbeschreibung des SIADH durch Schwartz & Bartter: Fallbeispiel eines Patienten mit steigender Natriurese und sinkendem Serum-Natrium bei Retention freier Flüssigkeit, entsprechend dem ansteigenden Körpergewicht (1957)

In der Folge wurden viele Auslöser einer nicht-osmotischen ADH-Freisetzung identifiziert (siehe Tabelle 1), die bei Verminderung des effektiven zirkulierenden Blutvolumens auftreten (nichtosmotisch/hämodynamisch) oder auch davon unabhängig sind (nicht-osmotisch/nicht-hämodynamisch). Sämtlichen in Tabelle 1 aufgeführten ADH-Stimuli ist gemein, dass sie nicht direkt von der Osmolarität des Serums abhängen.

Tabelle 1: Nichtosmotische ADH-Stimuli bei Kindern.

Adaptiert von: Moritz und Ayus (2003)

| Hämodynamisch | Nicht-hämodynamisch |
|----------------------------|--|
| Hypovolämie Hypotension | Nausea / Emesis, Schmerzen, Stress |
| | CNS: Meningitis, Enzephalitis, Hirntumoren, Schädel-Hirn-Trauma |
| | Lungenerkrankungen, Bronchiolitis, Pneumonie |
| | Tumorerkrankungen |
| | Medikamente (z.B. Cyclophosphamid, Vincristin, Opiate) |
| | Postoperativer Zustand |

Moritz und Ayus folgern, dass die Kombination von erhöhter ADH-Ausschüttung mit der Zufuhr von freiem Wasser über hypotone Infusionslösungen besonders gefährlich im Hinblick auf die Entwicklung einer Hyponatriämie sei, weswegen sie für eine Änderung der bisherigen Standards hin zum Einsatz isotoner Infusionslösungen plädieren. Tatsächlich konnten Freeman et al. (2012) in einer Umfrage unter amerikanischen Kinderärzten zeigen, dass in klinischen Situationen mit erhöhter ADH-Ausschüttung (Gastroenteritis, Pneumonie, Meningitis und postoperativer Zustand) 78% der Kinder hypotone Infusionslösungen verschrieben bekommen hätten.

Malcolm A Holliday et al. (2004) als Vertreter der traditionellen Schule kritisierte diesen Vorschlag, da Halbelektrolytlösungen das Defizit an freiem Wasser schneller ersetzen würden und isotone Infusionslösungen Hybernatriämien bei kardial vorerkrankten oder niereninsuffizienten Patienten auslösen könnten.

Choong et al. (2006) führte in einem ersten systematischen Review von sechs Studien (N=404) aus, dass die Prävalenz von Hyponatriämien bei Verwendung von hypotonen Infusionslösungen im Vergleich zur Erhaltungstherapie signifikant erhöht war (OR 17.22; 95% CI 8.67 to 34.2), während Hypernatriämien nicht vorkamen. Ein erneutes Review von McNab et al. (2014) mit 1104 Patienten bestätigte den protektiven Effekt von isotonen Lösungen auf Hyponatriämien bei pädiatrischen Patienten auf Intensivstation oder im postoperativen Setting (Prävalenz 17 % vs. 34 %, RR = 0,48 [0,38 – 0,60]). Hypernatriämien waren in beiden Gruppen seltene Ereignisse (3 % vs. 4 %) und zeigten keine signifikante Häufung in einer der Gruppen (RR = 1,24 [0,65 – 2,38; 95% CI]). Auf vergleichbare Ergebnisse kamen auch Foster et al. (2014) und Wang et al. (2014).

In diesen Metaanalysen fällt auf, dass die Prävalenz der Hyponatriämie insgesamt im deutlich zweistelligen Prozentbereich liegt. Dies deckt sich mit den Daten erwachsener Patienten, wo in einer großen dänischen Kohortenstudie mit 279.508 stationären Aufnahmen die Prävalenz einer Hyponatriämie schon bei Aufnahme mit 15 % angegeben wird (Holland-Bill et al., 2015). In der gleichen Studie wird eine von der Grunderkrankung unabhängige erhöhte Mortalitätsrate bei Hyponatriämien beschrieben.

Die Gesamtsituation wird dadurch erschwert, dass sich die Symptomatik der Hyponatriämie sehr unterschiedlich präsentieren kann. Milde Hyponatriämien können durch Müdigkeit, Gangunsicherheiten, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen gekennzeichnet sein (Rafat et al., 2015) und werden häufig nicht erkannt und nicht adäquat behandelt (Tzoulis et al., 2014). Schwere Hyponatriämien können zu Koma, bleibenden neurologischen Defiziten und Tod führen (Arieff et al., 1992).

Am 04.06.2018 veröffentlichte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) einen Rote-Hand-Brief, in dem vor dem Risiko irreversibler Hirnschäden und Tod durch Anwendung glucosehaltiger, hypotoner Lösungen gewarnt wird. Neben der schon initial niedrigen Osmolarität hypotoner Lösungen werde nach Metabolisierung der enthaltenen Glucose zusätzliches

Wasser frei, wobei das „Risiko der verursachten Hyponatriämien bei hospitalisierten Patienten [insgesamt] unterschätzt wird.“

Aktuell wird unter Berücksichtigung all dieser Aspekte der Einsatz isotoner anstelle hypotoner Infusionslösungen in pädiatrischen Leitlinien empfohlen (Feld et al., 2018).

Eine weitere Diskussion wird über den Einsatz reiner Kochsalzlösung gegenüber dem Einsatz balancierter Infusionslösungen geführt. 0,9%ige NaCl-Lösung erreicht die Osmolarität des Serums rein durch den Zusatz von 154 mmol/L Na⁺-Ionen und 154 mmol/L Cl⁻-Ionen, entsprechend einer Osmolarität von 308 mmol/L. Dies entspricht einem deutlich höheren Chloridgehalt im Vergleich zum normalen Chloridgehalt des Blutserums (Referenzbereich des Zentrallabors Tübingen: 96-110 mmol/L). Balancierte Infusionslösungen sollen durch Zugabe von Kalium, zweiwertigen Kationen (Calcium und/oder Magnesium) und eines organischen Anions den Chloridüberschuss einer reinen Kochsalzlösung „ausbalancieren“. Der Gefahr der hohen Chloridzufuhr durch reine Kochsalzlösung in Kombination mit Verdünnung des endogenen Bikarbonatpuffers liegt im Bild der hyperchlorämischen Dilutionsazidose (auch hyperchlorämische metabolische Azidose genannt), welche beim nierengesunden Patienten üblicherweise schnell ausgeglichen wird (Santi et al., 2015). Es wird jedoch postuliert, dass reine Kochsalzlösungen über verschiedene Mechanismen eine renale Funktionseinschränkung verursachen könnten (Lobo & Awad, 2014). Dadurch könnten hyperchlorämische Azidosen persistieren. Des Weiteren wurden erhöhte Entzündungswerte im Tiermodell bei Einsatz 0,9%iger Kochsalzlösung beschrieben (Kellum et al., 2006).

Diese Sicherheit reiner Kochsalzlösungen im klinischen Setting wurde 2018 in zwei großen Crossover-Studien von Semler MW & Self WH in erwachsenen Populationen geprüft, zum einen mit 15.802 kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation, zum anderen mit 13.347 Patienten auf Normalstation. Dabei wurde Kochsalzlösung mit balancierten Infusionslösungen (s.u.) verglichen. Beim kritisch kranken Patienten zeigte sich ein erhöhtes zusammengesetztes Risiko von Tod, Einleitung einer Dialyse sowie persistierendem Nierenversagen bei

Verwendung reiner Kochsalzlösung. Bei Patienten auf Normalstation konnte kein Unterschied festgestellt werden.

Auch in einem pädiatrischen Kollektiv im perioperativen Setting konnte die Sicherheit von balancierten isotonen Infusionslösungen gegenüber von Kochsalzlösungen in Bezug auf die Vermeidung von hyperchlorämischen Azidosen gezeigt werden (Disma et al., 2014).

Ebenfalls gab es lange Zeit Diskussionen über die Konzentration der zugesetzten Glucose. Aktuell wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz von Hypoglykämien überschätzt und die Gefahr von Hyperglykämien unterschätzt wird (Leelanukrom & Cunliffe, 2000). Da der historisch bedingte Zusatz von 5 % Glucose Hyperglykämien begünstigt, seien für den Standardbedarf balancierte Infusionslösungen mit 1-2,5 % Glucosezusatz besser geeignet (Murat & Dubois, 2008). Die Sicherheit von Infusionslösungen mit 1%igem Glucosezusatz bei Neugeborenen und Kindern bis vier Jahren wurde inzwischen gezeigt (Sumpelmann et al., 2010; Sumpelmann et al., 2011). Bei größeren Infusionsvolumina werden zusätzlich glucosefreie Infusionslösungen empfohlen (Strauss & Sumpelmann, 2007).

Zur Wahl des organischen Anions gibt die Studienlage derzeit keine klaren Empfehlungen. Optimal wäre die direkte Infusion von Bikarbonat, diese würde mit den ebenfalls enthaltenen zweiwertigen Kationen jedoch sofort Präzipitate bilden (Reddy et al., 2016). Zudem zerfällt Bikarbonat in wässriger Lösung rasch in CO₂ und Wasser. Daher werden als Ersatz organische Anionen wie Laktat oder Acetat verwendet, die in vivo rasch zu Bikarbonat metabolisiert werden. Während Laktat rein hepatisch metabolisiert wird, kann Acetat ubiquitär und mit einer höheren Stoffwechselrate umgesetzt werden (Mudge et al., 1949). Dies zeigt sich insbesondere im Schockgeschehen, in welchem die Stoffwechselrate von Laktat im Vergleich zum Acetat im Tiermodell reduziert ist (Kveim & Nesbakken, 1979). Zudem wird durch das Laktat in der Infusionslösung das Laktat im Serum als Surrogatparameter der Gewebshypoxie im Schock unbrauchbar (Santi et al., 2015). Auf der anderen Seite könnte Acetat kardiodepressive Wirkungen haben, worauf Tierstudien Hinweise geben (Jacob et al., 1997; Kirkendol et al., 1978).

Blutdrucksenkende Effekte des Acetats wurden auch bei Dialysepatienten gezeigt (Schrandt-vd Meer et al., 1999).

Aktuell sind balancierte Vollelektrolytlösungen mit Laktat und solche mit Acetat als Pufferanion erhältlich (daneben auch mit Gluconat und Malat), wobei in Europa vor allem acetathaltige balancierte Infusionslösungen eingesetzt werden (Ekbal et al., 2018).

1.3 SPEZIFISCHE SITUATION IN DER KINDERONKOLOGIE

Die Infusionstherapie spielt eine wichtige Rolle in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie. Hierbei werden drei Anwendungsgebiete unterschieden:

- (1) Hydrierung mit hohen Infusionsvolumina zur Prävention eines Tumorlysesyndroms (Alakel et al., 2017)
- (2) Hydrierung mit hohen Infusionsvolumina zur Nephroprotektion bei Gabe nephrotoxischer Chemotherapeutika (Sharbaf et al., 2017)
- (3) Supportivtherapie bei septischen Patienten in Neutropenie in üblichen Erhaltungsdosen

Die unter (1) und (2) beschriebene Hydrierungstherapie erfolgt i.d.R. mit einem Infusionsvolumen von $3,0 \text{ L/m}^2$ Körperoberfläche (KOF). Dieses Hydrierungsvolumen wird in vielen pädiatrischen Chemotherapieprotokollen empfohlen, ist jedoch nicht durch wissenschaftliche Evidenz unterlegt. Es handelt um einen Erfahrungswert.

Ziele der Hydrierung sind:

- (1) im Falle des Tumorlysesyndroms die schnelle Auswaschung von anfallenden intrazellulären Bestandteilen der lysierten Tumorzellen wie Kalium, Phosphat oder Harnsäure, welche zu akutem Nierenversagen, Herzrhythmusstörungen und epileptischen Anfällen führen können (Alakel et al., 2017)
- (2) im Falle der in der päd. Onkologie häufig eingesetzten, renal eliminierten Zytostatika (insbesondere hochdosiertes Methotrexat, Platinderivate, Nitrosoharnstoffe, Ifosfamid, Cyclophosphamid) die Verhinderung eines

akuten oder chronischen Nierenschadens oder einer hämorrhagischen Zystitis durch Verdünnung; häufig kombiniert mit einer forcierten Diurese zur schnellen Nierenpassage der toxischen Metaboliten (Sharbaf et al., 2017)

Zur Hydrierung werden glucosehaltige hypotone Infusionslösungen, meist in Form von 0,45% NaCl-Lösung mit 2,5% Glucose-Zusatz, eingesetzt. Aufgrund der hohen Infusionsvolumina wird die Gefahr einer iatrogen erzeugten Hybernatriämie als zu hoch eingeschätzt. Des Weiteren leiden die Patienten neben ihrer schweren Grunderkrankung oftmals an einem breiten Spektrum an Komorbiditäten, was die direkte Vergleichbarkeit mit Studienkohorten aus anderen pädiatrischen Fachbereichen erschwert sowie verständlicherweise eine generelle Vorsicht gegenüber Änderungen am Behandlungsregime begründet. Die zuletzt unter (3) genannte Infusionstherapie bei septischen Patienten in Neutropenie auf kideronkologischen Stationen orientiert sich im Wesentlichen an der in Kapitel 1.1 beschriebenen klassischen Infusionstherapie nach Holliday & Segar zur Defizitdeckung und Erhaltungstherapie nach der 4-2-1-Regel. Auch hier werden in aller Regel bis heute glucosehaltige hypotone Infusionslösungen eingesetzt.

1.4 WISSENSCHAFTLICHE FRAGESTELLUNG

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Frage, ob die Umstellung von den bislang eingesetzten glucosehaltigen, hypotonen Infusionslösungen zu balancierten, glucosefreien Vollelektrolytlösungen in der Kinderonkologie sicher ist.

Tübingen hat im Jahr 2015 als erste deutsche Kinderonkologie die Umstellung von 0,45%iger NaCl-Lösung mit 2,5 % Glucose hin zu der balancierten, glucosefreien Vollelektrolytlösung Jonosteril © vollzogen. Dies geschah sowohl für die hochvolumige Hydrierungstherapie unter Chemotherapie als auch zur Supportivtherapie bei Sepsis in Neutropenie (im folgenden bezeichnet als Fieber in Aplasie / FIA).

Dem vorangegangen war eine leitliniengerechte Umstellung (AWMF, 2016) auf balancierte Vollelektrolytlösungen in allen anderen Abteilungen der Kinderklinik Tübingen (außer Neonatologie), wobei zur Defizitdeckung bei einem Alter > 1 Jahr und Normoglykämie Jonosteril © empfohlen wird, zur Erhaltungstherapie dagegen Infusionslösungen mit 5%igem Glucosezusatz.

Die Entscheidung zur Verwendung glucosefreier Infusionslösung in der Kinderonkologie sowohl für Hydrierung als auch für die Erhaltungstherapie fußte auf zwei Argumenten:

- (1) Da Tumoren auf Glucose als Substrat der aerobe Glykolyse zur Energiegewinnung angewiesen sind (Warburg-Hypothese), könnte es nachteilig sein, onkologisch erkrankten Patienten Glucose intravenös anzubieten.
- (2) Die Studienlage warnt momentan eher vor Hyper- denn vor Hypoglykämien (vgl. dazu vorheriges Kapitel). Die intravenöse Glucosegabe wird insbesondere für Säuglinge < 6 Monate empfohlen, wobei diese Grenze nicht durch Evidenz gesichert ist (Strauss et al., 2007). Die Umstellung auf glucosefreie Vollelektrolytlösung erfolgte jedoch in Tübingen bislang nur für Kinder, die älter als ein Jahr sind.

Die ersten klinischen Erfahrungen deuteten nicht auf eine erhöhte Prävalenz von Hybernatriämien oder Hypoglykämien hin. Die Sicherheit der erfolgten Umstellung auf Vollelektrolytlösung soll nun im Rahmen dieser Studie wissenschaftlich und retrospektiv evaluiert werden. Als Kontrollgruppe dienen alle kideronkologischen Patienten, die in den sechs Monaten vor der Umstellung in stationärer Behandlung waren, als Therapiegruppe alle Kinder und Jugendliche, die in den sechs Monaten danach in Tübingen stationär behandelt wurden. Zwischen den Gruppen Chemotherapie und Fieber in Aplasie wird aufgrund der unterschiedlichen Charakteristika der Patientengruppen nochmals unterschieden (siehe Kapitel 2.1.2). Es ergibt sich also ein retrospektives Studiendesign mit zwei Therapie- und Kontrollgruppen.

Als primäres Studienziel wird die Sicherheit von balancierten, glucosefreien Vollelektrolytlösungen in der Kinderhämatologie und -onkologie geprüft. Als statistisches Testverfahren kommt die Prüfung auf Bioäquivalenz mittels

Konfidenzeinschlussverfahren innerhalb vorab definierter Sicherheitsgrenzen zum Einsatz (Kapitel 2.4.2). Zielparameter ist die Veränderung des Natriumspiegels im Serum unter Infusionstherapie (ΔpNa). Rein deskriptiv werden daneben die Prävalenz von Hyper- und Hyponatriämien, der Einfluss von Furosemid und eventuelle dosisabhängige Effekte untersucht.

Als sekundäre Studienfragen werden deskriptiv untersucht:

- (1) Treten unter der Verwendung von balancierten Vollelektrolytlösungen weniger Verschiebungen des Säure-Basen-Spiegels (pH, $stHCO_3^-$, Base Excess (BE), Chlorid) auf als unter Halbelektrolytlösungen?
- (2) Treten Veränderungen an den Serumelektrolyten Kalium, Calcium, Magnesium, Phosphat auf?
- (3) Tritt unter Therapie mit Vollelektrolytlösungen im Vergleich zu Halbelektrolytlösungen eine Verschlechterung der Nierenfunktion auf?
- (4) Treten bei Verwendung glucosefreier Infusionslösungen vermehrt Hypoglykämien auf?

In einem letzten Teil werden auf Basis einer Literaturrecherche mögliche Inkompatibilitätsreaktionen von Jonosteril © mit den in Tübingen am häufigsten eingesetzten intravenösen Chemotherapeutika, Antiinfektiva und Supportiva geprüft.

2 PATIENTEN

2.1 DATENQUELLEN UND ERFASSUNG DES PATIENTENGUTS

Für die Studie wurden die Aufenthalte aller Patienten¹ der hämatoonkologischen Station 14 in der Kinderklinik Tübingen im Zeitraum vom 01.05.2015 bis zum 31.05.2016 erfasst. Diese Erfassung geschah mittels dreier Schritte:

(1) Dokumentation von Patienten

Mittels der klinikumsinternen Patientenverwaltungssoftware I.S.H. med.© (der Firma SAP©) wurde zu Beginn eine Fallübersicht für den o.g. Zeitraum sowie die o.g. Station generiert. Diese umfasste die Aufenthalte von 168 Patienten. Diese Patienten wurden einzeln über den sog. Patientenorganizer in I.S.H. med.© aufgerufen und die Merkmale

- a. Name, Vorname
- b. Geburtsdatum
- c. Hauptdiagnose in Klartext

in eine Microsoft Excel© - Tabelle überführt. Jedem Patienten wurde eine laufende Identifikationsnummer in der Form UKT_KI_S14_XXX zugeordnet. Da diese Tabelle (im Folgenden: Patientenidentifikationstabelle) die eindeutige Zuordnung von Patientendaten zu Patientenidentität ermöglicht, wurde sie an einem eigenen Speicherort aufbewahrt und war zu keinem Zeitpunkt auf einem Rechner außerhalb des Klinikums gespeichert.

Jetzt wurden für jeden Patienten die Ausschlusskriterien geprüft. Die Gründe für eine Exklusion des Patienten mit allen Aufenthalten sind im Kapitel 2.1.3.1 aufgelistet.

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf eine geschlechtsneutrale Differenzierung (Patientinnen / Patienten) verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten grundsätzlich für beide Geschlechter.

(2) Dokumentation von Aufenthalten

In einer separaten Tabelle (im Folgenden: Datentabelle) wurden nun die Aufenthalte aller inkludierten Patienten auf Station 14 erfasst. Jeder eingeschlossene Aufenthalt war durch einen Arztbrief, eine Patientenkurve und durch das klinikumsinterne Laborverwaltungssystem Lauris© dokumentiert.

Die überwiegende Zahl der Arztbriefe war direkt in I.S.H. med. © abgelegt. Da im Zeitraum bis 06/2015 eine Umstellung in der Arztbriefdokumentation stattfand, waren einige Arztbriefe bis 06/2015 noch nicht in I.S.H. med.©, sondern als eigenes Worddokument im Kliniknetz abgespeichert.

Die Patientenkurven waren hauptsächlich digital mittels Scan archiviert und konnten mittels des Programms d3.explorer© aufgerufen werden. Die Patientenkurven der Patienten, welche nach BFM-Studienprotokollen behandelt wurden (AIEOP-BFM-ALL 2009, AML-BFM 2012) waren größtenteils noch nicht digital verfügbar und wurden in einem eigenen Sekretariat in der Klinik in Papierform aufbewahrt. Die Kurven der Patienten, die noch in tagesklinischer Betreuung standen, waren in der tagesklinischen Station 15 der Kinderklinik Tübingen zu finden.

Alle Laborwerte waren in o.g. Laborsystem Lauris© des Universitätsklinikums Tübingen archiviert.

In der Datentabelle wurde die unter Punkt (1) genannte eindeutige Identifikationsnummer als einzige Referenz zur Identität des Patienten den jeweiligen Aufenthalten zugeordnet. Name und Geburtsdatum des Patienten waren in dieser Tabelle nicht mehr genannt. Ohne die Patientenidentifikationstabelle war die eindeutige Feststellung der Patientenidentität in der Datentabelle also nicht mehr möglich. Durch die getrennte Speicherung von Patientenidentifikationstabelle und Datentabelle an verschiedenen Orten wurde die Pseudonymisierung der Daten in der Datentabelle gewährleistet.

Für jeden Aufenthalt wurde einzeln geprüft, ob er aus der Studie ausgeschlossen werden musste. Die Gründe für die Exklusion eines Aufenthaltes sind ebenfalls im Kapitel 2.1.3.1 aufgelistet. Bei Exklusion wurde der Aufenthalt mit

Patientenidentifikationsnummer, Aufnahme- und Entlasstag sowie genauer Beschreibung des Ausschlussgrundes dokumentiert.

Lagen keine Gründe für eine Exklusion vor, wurde der Aufenthalt mit einer laufenden Nummer zur eindeutigen Identifikation in die Datentabelle aufgenommen. Ausgehend vom Aufnahmegrund wurde dieser Aufenthalt dann einer der unter Kapitel 2.1.2 beschriebenen Therapie- oder Kontrollgruppen zugeordnet. Es folgte die Dokumentation studienrelevanter aufenthaltsbezogener Daten (siehe Kapitel 2.1.1), anschließend wurde zu Schritt (3) übergegangen.

(3) Dokumentation von Behandlungstagen

In diesem Schritt folgte die Dokumentation jedes Behandlungstages für alle in die Studie aufgenommenen Aufenthalte. Das Hauptaugenmerk lag auf der täglichen Erfassung des verabreichten Infusionsvolumens, von Infusionszusätzen und von Furosemid mittels der Patientenkurve, der relevanten Laborparameter mittels Lauris© sowie relevanter Begleitumstände, welche im Arztbrief notiert waren. Die genaue Auflistung der dokumentierten tagesbezogenen Daten ist in Kapitel 2.1.1 vermerkt.

Für jeden Tag wurde wieder einzeln geprüft, ob Ausschlussgründe vorlagen. Konnten einzelne Tage nicht aufgenommen werden, wurde der Aufenthalt trotzdem mit der Bemerkung „Inklusion in Studie: teilweise“ aufgenommen. Eine Ausnahme von diesem Verfahren war der Fall, dass nach Ausschluss einzelner Tage noch weniger als 24h des Aufenthaltes verblieben. In diesem Fall wurde der gesamte Aufenthalt nachträglich nach dem unter Abschnitt (2) beschriebenen Verfahren exkludiert.

2.1.1 Erfasste Daten

Für die Beschreibung aller studienrelevanten, erfassten Daten wird die im letzten Kapitel verwendete Aufteilung in patienten-, aufenthalts- sowie tagesbezogene Daten beibehalten.

(1) Patientenbezogene Daten

Da die patientenbezogenen Daten die unmittelbare Identifikation des Patienten ermöglichen, wurden diese nur in der Patientenidentifikationstabelle und nicht in der Datentabelle aufgenommen. Alle Daten in der Patientenidentifikationstabelle wurden nur zu Dokumentationszwecken erfasst und fanden in der Studie keine Verwendung.

Diese umfassten

- Die Patientenidentifikationsnummer in der Form UKT_KI_S14_XXX
- Den Familiennamen (ggf. Geburtsnamen)
- Vorname(n) des Patienten
- Geburtsdatum
- Hauptdiagnose im Klartext
- Datum des letzten in die Studie aufgenommenen Behandlungstages (Lost to Follow-up/LFU)
- Indikator: aufgenommen in Studie (ja/nein)
- Kommentar zum Patienten mit Bezug zu folgenden Punkten:
 - Falls exkludiert: Begründung
 - Bei LFU vor dem 31.05.2016 bezeichnete „Abschluss stationäre Therapie“ das Ende von stationären Aufenthalten auf Station 14
 - Bei LFU nach dem 31.05.2016 bezeichnete „Ende Beobachtungszeitraum“ den Fall, dass eine weitere stationäre Therapie auf St. 14 stattgefunden hatte, welche jedoch nicht mehr im untersuchten Zeitraum lagen.

(2) Aufenthaltsbezogene Daten

Für jeden eingeschlossenen Aufenthalt wurde ein Eintrag in der Datentabelle erstellt, in dessen erster Zeile die aufenthaltsbezogenen Daten erfasst wurden. Nur die pseudonymisierten Daten in der Datentabelle wurden in der Studie untersucht und ausgewertet.

Diese umfassten

- Die Patientenidentifikationsnummer in der Form UKT_KI_S14_XXX

- Das Alter des Patienten bei Aufnahme
- Das Geschlecht
- Größe (in cm) und Gewicht (in kg) bei Aufnahme
- Die Hauptdiagnose, codiert nach ICD-10
- Den Rezidivstatus der Erkrankung
- Das der Therapie aktuell zugrundeliegende Studienprotokoll
- Die Therapiegruppe innerhalb des Studienprotokolls (Risikostratifizierung, Randomisierung, Austausch oder Dosisreduktion einzelner Chemotherapeutika bei Unverträglichkeit)
- Kommentar, falls:
 - relevanten Nebendiagnosen bestanden: siehe Kapitel 2.1.4
 - der Aufenthalt getrennt und in zwei verschiedene Gruppen aufgeteilt wurde, siehe Kapitel 2.1.2
 - unter der onkologischen oder antibiotischen Therapie schwere Komplikationen auftraten
 - die Therapie nicht wie geplant durchgeführt wurde
 - eine Stammzelltransplantation vor weniger als 100 Tagen durchgeführt wurde
 - die Zuteilung zu einer der Gruppen nicht eindeutig war mit Begründung der getroffenen Entscheidung.

(3) Tagesbezogene Daten

Für die Studie wurde jeder Behandlungstag einzeln erfasst und dokumentiert.

Im Detail umfassten die tagesbezogenen Daten

- Das Datum
- Bei Chemotherapie: Bezeichnung und Behandlungstag des im Studienprotokoll definierten Chemotherapieblockes
- Infusionsmenge (in ml): Volumen der an diesem Tag infundierten Natriumchlorid NaCl) – Lösung. Für diesen Wert wurde das Volumen der Primärfusion (in Form von Halbelektrolyt- oder Vollelektrolytlösung)

ohne Infusionszusätze plus die Menge an der sog. Bypass-Infusion berücksichtigt (siehe Kapitel 2.2.1: Beschreibung der Infusionslösungen).

- Nicht berücksichtigt wurde das Volumen der Trägerlösung (0,9% NaCl, Aqua ad injectabilia, Gluc 5%) für intravenös verabreichte Medikamente (Zytostatika, Antibiosen, Kurzinfusionen).
- Infundierte Elektrolytzusätze (in mmol): Stoffmenge an Kalium, Calcium und Magnesium, welche der Primärinfusion zugesetzt waren.
- Infundierte Glucose (in g): Glucose, welche entweder als Teil der Primärinfusion oder separat an diesem Tag infundiert wurde.
- Die Dokumentation der verabreichten Infusionsvolumina und Zusätze war als „verabreichtes Volumen in 24 Stunden“ in der Patientenkurve dokumentiert. Beginn, Ende und Pausen in der Infusionstherapie wurden notiert. Diese Dokumentation war jedoch oftmals ungenau, Abweichungen von mehreren Stunden oft nicht klar ersichtlich. Daher wurden die Infusionsvolumina und Infusionszusätze für die Studie mit folgender Vereinfachung erfasst:
 - Abweichungen oder Unterbrechungen von bis zu sechs Stunden am Tag ignoriert.
 - Bei einer Infusionsdauer zwischen sechs und 18 Stunden, wie z.B. am Tag der Aufnahme oder am Tag der Entlassung, wurde auf 12 Stunden Infusionsdauer gerundet.
 - Bei weniger als sechs Stunden Infusionsdauer wurde der Tag mit der Begründung „keine Infusionstherapie“ (siehe Kapitel 2.1.3.2) exkludiert.
- Gewicht (in kg): Das Morgengewicht an diesem Tag. Wenn nur ein Abendgewicht dokumentiert war (selten), wurde stattdessen das Abendgewicht erfasst.
- Laborwerte:
 - Elektrolyte: Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Phosphat, Chlorid (mmol/L)
 - Säure-Basen-Status: pH, Standardbikarbonat (mmol/L), Base Excess (BE; mmol/L)

- Kreatinin (mg/dl), Cystatin C (mg/dl), falls Cystatin C gemessen wurde: Harnstoff (mg/dl)
- Glucose im Serum (mg/dl)
- Glomeruläre Filtrationsrate, korrigiert nach Körperoberfläche (GFR; ml/min/1,73m²; Berechnung siehe Kapitel 2.3.3)
- Inklusion in Studie (ja/nein), falls nicht: tagesspezifische Begründung

2.1.2 Bildung der Therapie- und Kontrollgruppe

Die Umstellung von herkömmlicher, glucosehaltiger Halbelektrolytlösung auf glucosefreie, balancierte Vollelektrolytlösungen erfolgte für alle Patienten auf Station 14 im November 2015. Damit ergab sich die Möglichkeit, in einer retrospektiven Auswertung eine Therapie- sowie eine Kontrollgruppe zu bilden.

Durch die Umstellung ergaben sich zwei Zeiträume:

- Zeitraum I: 01.05.2015 – 31.10.2015
- Primäre Infusionstherapie mit Halbelektrolytlösungen (=Kontrollgruppe)
- Zeitraum II: 01.12.2015 – 31.05.2016
- Primäre Infusionstherapie mit Vollelektrolytlösungen (=Therapiegruppe)

Im Zeitraum vom 01.11.15 bis zum 30.11.15 wurde teilweise noch mit Halbelektrolytlösungen, teilweise schon mit Vollelektrolytlösungen gearbeitet, da sich die Umstellung über den gesamten Monat erstreckte. In einzelnen Aufenthalten wurde bereits in Zeitraum I mit Vollelektrolytlösungen therapiert (N=13) oder es kamen in Zeitraum II noch Halbelektrolytlösungen zum Einsatz (N=59). Daneben gab es Aufenthalte (N=10), bei denen noch innerhalb des Aufenthaltes eine Umstellung der Infusionstherapie von Halb- zu Vollelektrolytlösung oder umgekehrt stattfand.

Der häufigste Grund für eine abweichende Infusionstherapie waren Chemotherapieprotokolle, in welchen die Umstellung auf Vollelektrolytlösungen noch nicht vermerkt war. In anderen Fällen ließ sich der Grund für eine abweichende Infusionstherapie nicht mehr eruieren.

Da somit nicht klar festzustellen war, ob hierbei therapeutische Überlegungen oder Zufall die führende Rolle spielten, wurde die Zuteilung zu Kontroll- und Therapiegruppe nicht im Sinne einer Intention-to-treat-Analyse, sondern rein nach der tatsächlich durchgeführten Infusionstherapie durchgeführt:

- Primäre Infusionstherapie mittels Halbelektrolytlösung: Halbelektrolytgruppe (Kontrolle)
- Primäre Infusionstherapie mittels Vollelektrolytlösung: Vollelektrolytgruppe (Therapie)
- Umstellung innerhalb eines Aufenthaltes: Trennung in einzelne Aufenthalte mit Zuordnung zu den o.g. Gruppen, solange der jeweilige Teilaufenthalt noch mind. 48h umfasste (sonst Exklusion des Teilaufenthaltes, siehe Kapitel 2.1.3.1)

Eine weitere Unterteilung der Studiengruppen war aufgrund der dichotomen Verteilung des untersuchten Patientenkollektivs auf zwei höchst unterschiedliche Therapieformen notwendig: Chemotherapie im Rahmen des laufenden Studienprotokolls und antibiotische Therapie bei Fieber in (therapieassoziiertes) Aplasie. Diese beiden Gruppen lassen sich folgendermaßen charakterisieren

- Chemotherapie (CTx): Klinisch und laborchemisch stabile Patienten, um die Chemotherapie-bedingte Toxizität beherrschbar zu halten. Hohe Hydrierungsvolumina (üblicherweise 3 L/qm²) zur Nephroprotektion gegen das Tumorlysesyndrom und gegen renale Toxizität in der Induktionschemotherapie (sog. Spültropf)
- Fieber in Aplasie (FIA): Septische Patienten, teilweise instabil, infektbedingt laborchemische Verschiebungen. Physiologische Hydrierungsvolumina, wie in der Allgemeinpädiatrie üblich, primär zum Ersatz der laufenden Flüssigkeitsverluste.

Aufgrund dieser unterschiedlichen Charakteristik erfolgte die Auswertung separat. In Kombination mit den jeweiligen Kontroll- und Therapiegruppen wurden so vier unterschiedliche Studiengruppen definiert:

- a. Chemotherapie – Halbelektrolyt (CTx_HEL)
- b. Chemotherapie – Vollelektrolyt (CTx_VEL)

- c. Fieber in Aplasie – Halbelektrolyt (FIA_HEL)
- d. Fieber in Aplasie – Vollelektrolyt (FIA_VEL)

Aufenthalte, in denen Patienten parallel chemotherapeutisch und i.v.-antibiotisch behandelt wurden, wurden aufgrund der hohen Hydrierungsvolumina immer in die Chemotherapie-Gruppen eingeordnet.

Ein anderer Fall trat ein, wenn es nach Ende der Chemotherapie, noch im selben stationären Aufenthalt, zu Fieber in Aplasie kam. Dann wurde dieser Aufenthalt für die Studie in zwei einzelne Aufenthalte aufgetrennt und diese den entsprechenden Gruppen (Chemotherapie, Fieber in Aplasie) zugeordnet. Die Trennung erfolgte bei Fieberanstieg auf $>38,0^{\circ}\text{C}$ und dem Beginn einer intravenösen antibiotischen Therapie, frühestens jedoch 24h nach Ende des Chemotherapieprotokolls (Ende des Spültropfes).

2.1.3 Auswahl der Stichprobe

Im untersuchten Zeitraum waren 168 Patienten mit 5.130 Behandlungstagen auf Station 14. In den folgenden zwei Kapiteln werden die Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien dargestellt, mittels derer die untersuchte Stichprobe gebildet wurde.

Zusammenfassend wären nach den in Kapitel 2.1.3.1 aufgezählten Einschlusskriterien 140 Patienten mit 4.972 Behandlungstagen für die Studie infrage gekommen. Nach Anwendung der unter Kapitel 2.1.3.2 genannten Ausschlusskriterien konnten noch 122 Patienten mit 502 Aufenthalten und 3.264 Behandlungstagen für die Studie untersucht werden.

Somit sind für die folgende Studie mit 63,63 % knapp zwei Drittel aller Behandlungstage im Untersuchungszeitraum von zwölf Monaten ausgewertet worden, wie Abbildung 3 zeigt.

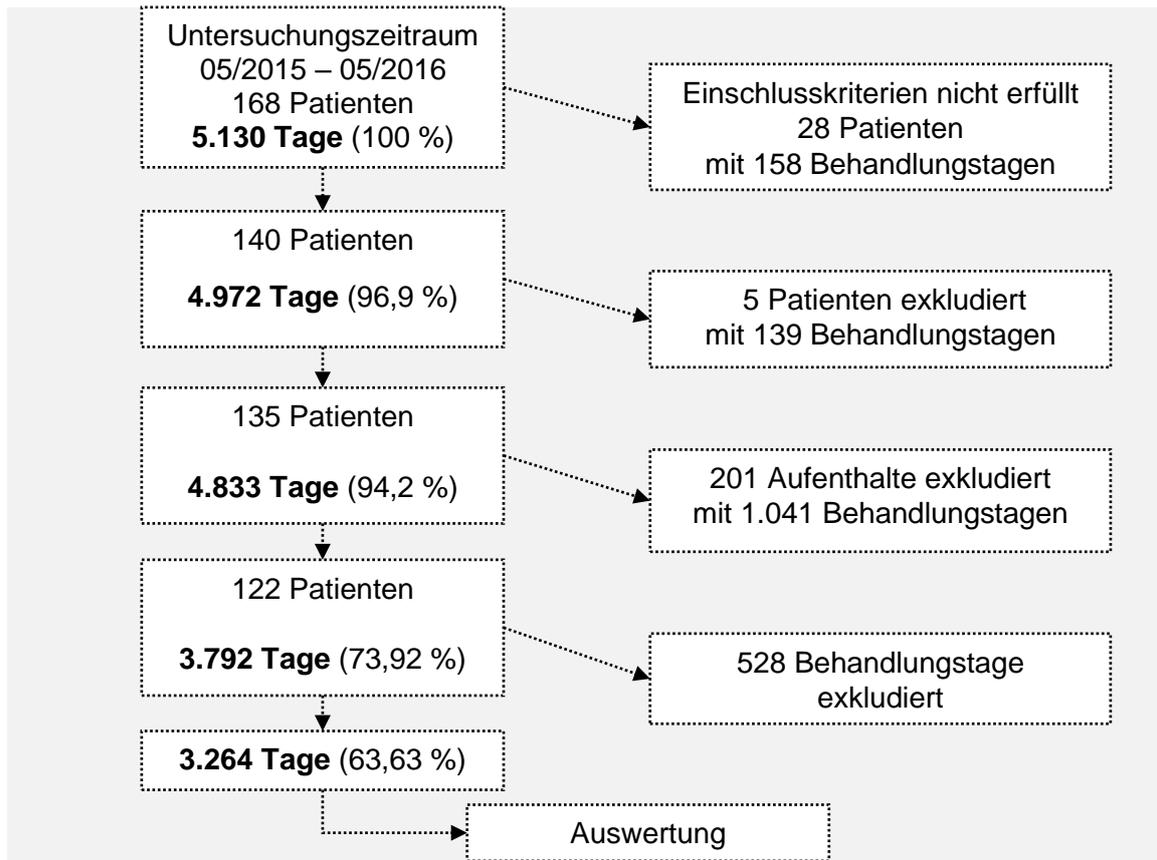


Abbildung 3: Auswahl der Stichprobe. Die Prozentzahlen in den Klammern beziehen sich auf die Gesamtzahl der 5.130 Behandlungstage zwischen 01.05.15 – 31.05.2016

2.1.3.1 Einschlusskriterien

Um als Patient in die retrospektive Auswertung aufgenommen zu werden, musste folgendes Kriterium erfüllt werden:

- Mindestens ein Aufenthalt auf der hämatologisch-onkologischen Station 14 im Zeitraum 01.05.2015 – 31.05.2016, welche entweder einer der „Chemotherapie“- oder einer der „Fieber in Aplasie“-Gruppen zugeordnet werden kann:
 - Zuordnung zu „Chemotherapie“: intravenöse Gabe einer Chemotherapie oder eines Antikörpers an einem oder an mehreren Tagen.

- Zuordnung zu „Fieber in Aplasie“: Fieber $>38,0^{\circ}\text{C}$ bei <1.000 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter plus Einleitung einer intravenösen Antibiotikatherapie.

Von den 168 Patienten, die sich vom 01.05.2015 bis zum 31.05.2016 auf Station 14 aufhielten, hatten 140 Patienten mindestens einen Aufenthalt, der in die o.g. Kategorien „Chemotherapie“ oder „Fieber in Aplasie“ eingeordnet werden konnte. Damit erfüllten 140 von 168 Patienten (83,34 %) mit 4.972 Behandlungstagen die Einschlusskriterien der Studie.

2.1.3.2 Ausschlusskriterien

Um möglichst wenige Behandlungstage aus der Auswertung ausschließen zu müssen, wurden die Ausschlusskriterien, wie in Kapitel 2.1 beschrieben, in patienten-, aufenthalts- und tagesbezogene Kriterien unterteilt und werden im Folgenden auch unter dieser Aufteilung beschrieben.

(1) Patientenbezogene Ausschlusskriterien

- Keine Pflegedokumentation im Archiv (N=2)
- Alter < 1 Jahr (N=2).
 - Da sich Natriumregulation und Glucosestoffwechsel in dieser Altersgruppe nochmals von Kindern jenseits des Säuglingsalters unterscheidet, wurde bei Kindern unter einem Jahr vorerst noch nicht auf glucosefreie Vollelektrolyt umgestellt.
- Diabetes insipidus (N=1)
 - Beim D. insipidus treten deutliche Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebungen auf, welche durch die unphysiologisch hohen Flüssigkeitsvolumina unter Chemotherapie noch aggraviert werden. Dadurch sind Patienten mit D. insipidus nicht repräsentativ für die Studie.

Damit mussten fünf von 140 eingeschlossenen Patienten (3,57 %) mit 13 Aufenthalten und 139 Behandlungstagen aufgrund patientenbezogener Ausschlusskriterien exkludiert werden.

(2) Aufenthaltsbezogene Ausschlusskriterien

- Natriumbikarbonat-Infusion (NaBic) über den gesamten Aufenthalt (N=94)
 - In der klinischen Erprobung fiel auf, dass Natriumbikarbonat in Kombination mit Jonosteril makroskopisch sichtbar ausflockte (siehe Kapitel 2.3.4). Daher war die gleichzeitige Verwendung von Jonosteril[®] und NaBic kontraindiziert, die entsprechenden Aufenthalte wurden mit GlucNaCl gefahren und aus der Studie exkludiert. Dies war der häufigste Exklusionsgrund mit 593 Behandlungstagen in 94 Aufenthalten.
- Keine CTx oder FIA (N=57)
 - Aufenthalte, die sich nicht in die unter Kapitel 2.1.3.1 genannten Kategorien „Chemotherapie“ oder „Fieber in Aplasie“ einordnen ließen, wurden exkludiert.
- Aufenthalt <24 h (N=38)
 - Bei Aufenthalten <24 h wurde nur eine Blutentnahme durchgeführt, daher existierten keine Vergleichswerte und der Effekt der Infusionstherapie konnte laborchemisch nicht beurteilt werden. Daher mussten Aufenthalte <24 h exkludiert werden.
- Total parenterale Ernährung (TPN) über den gesamten Aufenthalt (N=11)
 - Bei total parenteraler Ernährung fand die Infusionstherapie mit speziellen Lösungen aus Aminosäuren und Lipiden statt und nicht mit den sonst verwendeten Halb- bzw. Vollelektrolytlösungen. Da die Studie auf die Effekte von Halb- bzw. Vollelektrolytlösungen zielt, welche hier keine Verwendung fanden, mussten diese Aufenthalte exkludiert werden.
- Keine Infusionstherapie (N=6)
 - Fand keine reguläre Infusionstherapie bzw. nur NaCl-Kurzinfusionen begleitend zu i.v.-Medikationen statt, wurde der Aufenthalt exkludiert, da hier die in der Studie untersuchte Infusionstherapie nicht zur Anwendung kam.
- Keine Pflegedokumentation (N=4) oder keine Laborwerte (N=2)

- Ohne Pflegedokumentation konnten die verabreichten Infusionsvolumina nicht nachvollzogen werden, ohne Laborwerte war keine Evaluation des Therapieeffektes möglich. Daher wurden diese sechs Aufenthalte exkludiert.

Damit mussten 201 von 703 eingeschlossenen Aufenthalten (28,6 %) mit 1.041 Behandlungstagen exkludiert werden, die Verteilung ist in Abbildung 4 (links) am Ende dieses Kapitels dargestellt.

(3) Tagesbezogene Ausschlusskriterien

- Natriumbikarbonat (NaBic) – Infusion (N=242)
- Keine Infusionstherapie (N=95)
- Keine CTx oder FIA (N=91)
- TPN (N=65)
- VEL in HEL-Gruppe oder HEL in VEL-Gruppe (N = 25)
 - Wie in Kapitel 2.1.2 beschrieben, erfolgte bei der Bildung von Therapie- und Kontrollgruppe eine Einordnung anhand der tatsächlich verwendeten Infusionslösung. Bei einem Wechsel innerhalb des Aufenthaltes von Halbelektrolytlösung (HEL) zu Vollelektrolytlösung (VEL) oder vice versa wurde der Aufenthalt deshalb geteilt und tageweise in die jeweils passende Gruppe eingeordnet, es sei denn, ein Teil des verbleibenden Aufenthaltes umfasste weniger als 48 Stunden. Aufgrund des zeitlichen Abstandes von den morgendlichen Blutentnahmen zum Wechsel der Infusionslösung am Mittag war in diesen Fällen nur eine laborchemische Kontrolle ohne Vergleichswerte vorhanden und somit keine valide Aussage über den Einfluss der veränderten Infusionslösung möglich. Deshalb wurden diese Restaufenthalte mit o.g. Exklusionsgrund ausgeschlossen.
- ICU (Intensive Care Unit) / Intensivstation (N=5)
 - Einzelne Behandlungstage auf der Intensivstation mit anschließender Rückverlegung auf Station 14 wurden mittels dieser Kategorie exkludiert.
- Keine Pflegedokumentation (N=3)

- Restaufenthalt <24h (N=2)
 - Verblieben aufgrund o.g. tageweiser Ausschlussgründe weniger als 24 Stunden an stationärem Aufenthalt, wurden diese bei fehlender Vergleichbarkeit aufgrund des großen Abstandes zu vorherigen Laborkontrollen exkludiert.

Damit mussten 528 von 3.792 eingeschlossenen Behandlungstagen (13,92 %) exkludiert werden, die Verteilung ist in untenstehender Abbildung 4 (rechts) dargestellt.

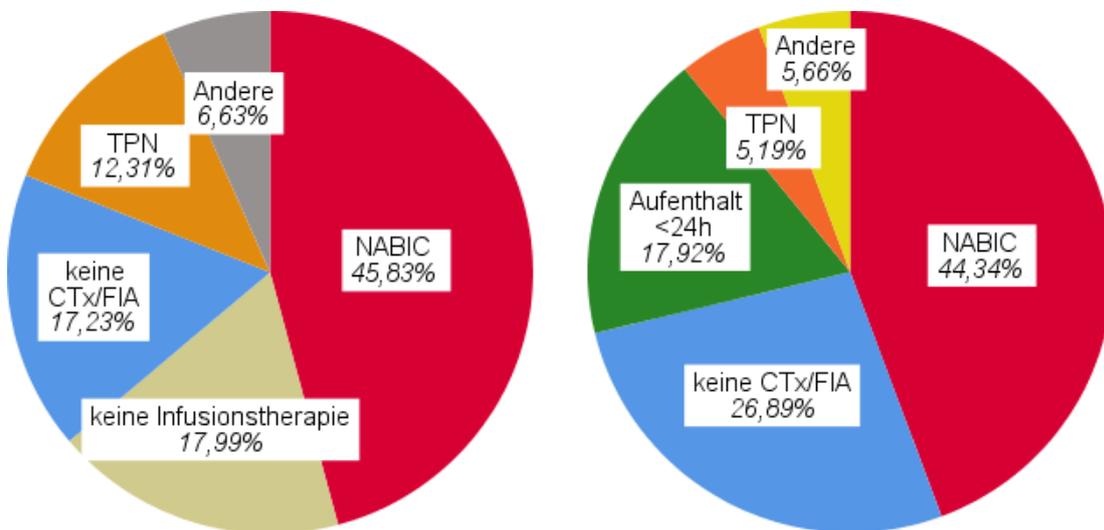


Abbildung 4: Exkludierte Aufenthalte (links) und exkludierte Behandlungstage (rechts).

2.1.4 Beschreibung der erfassten Therapie- und Kontrollgruppen

Durch das unter 2.1.2 beschriebene Verfahren wurden vier Gruppen gebildet. Die Zusammensetzung dieser Gruppen wird im Folgenden beschrieben.

2.1.4.1 Studiengruppe Chemotherapie

(1) Statistische Kennziffern

Für die Studiengruppe „Chemotherapie“ wurden 381 Aufenthalte von 136 Patienten mit insgesamt 1.998 Behandlungstagen ausgewertet (siehe Tabelle 2).

Davon erhielten 69 Patienten eine Chemotherapie mit einer Halbelektrolytlösung als Spültropf sowie 67 Patienten einen Spültropf mit Vollelektrolytlösung.

Tabelle 2: Studienpopulation in Gruppe: "Chemotherapie"

| | | Infusionstyp | |
|--------------------|-----------------------|----------------|----------------|
| | | Halbelektrolyt | Vollelektrolyt |
| Patienten | N | 69 | 67 |
| Aufenthalte | N | 200 | 181 |
| | Mittlere Dauer [Tage] | 5,31 | 5,18 |
| | SD [Tage] | 2,59 | 3,46 |
| | Tage insgesamt | 1061 | 937 |

Die Altersverteilung war in beiden Gruppen vergleichbar. Das Verhältnis von Mädchen zu Jungen war in beiden Gruppen nahezu ausgeglichen mit 35 zu 34 (m/w) in der Halbelektrolytgruppe sowie 33 zu 34 in der Vollelektrolytgruppe. In Tabelle 3 sind die statistischen Kenndaten zusammengefasst.

Tabelle 3: Statistische Kennziffern der Gruppe: "Chemotherapie"

| | | Infusionstyp | |
|---|-------------|----------------|----------------|
| | | Halbelektrolyt | Vollelektrolyt |
| Alter [Jahre] | \emptyset | 9,5 | 8,9 |
| | SD | 5,9 | 5,6 |
| Gewicht [kg] | \emptyset | 35,4 | 35,3 |
| | SD | 22,4 | 23,0 |
| Body-Mass-Index [kg/m²] | \emptyset | 18,0 | 18,4 |
| | SD | 4,4 | 4,9 |
| Körperoberfläche nach DuBois² [m²] | \emptyset | 1,04 | 1,06 |
| | SD | 0,47 | 0,44 |

(2) Hauptdiagnosen

In Kapitel 9.2.1, S. 112 im Anhang ist die Verteilung aller Hauptdiagnosen in der Gruppe „Chemotherapie“ ausführlich dargestellt.

² siehe Kapitel 2.3.3: Angewandte Berechnungsformeln, S. 42

In wenigen Fällen war auch eine Nebendiagnose für die Studie relevant, weil sie einen möglichen Einfluss auf einen sekundären Endpunkt der Studie ausüben könnte. Auch der Rezidivstatus der Erkrankung als Kriterium zur Einschätzung onkologischer Patienten wurde dokumentiert. Dieser war in beiden Gruppen ähnlich verteilt. Nebendiagnosen und Rezidivstatus sind ebenfalls in o.g. Kapitel im Anhang aufgeführt.

(3) Behandlungsdauer und Therapie

Die durchschnittliche Behandlungsdauer aller Aufenthalte ist in Tabelle 2, S. 27 dargestellt. Während dieser Aufenthalte wurde an 1.743 von 1.998 Behandlungstagen (87,24 %) eine Chemotherapie gemäß Protokoll infundiert, wobei in dieser Rechnung auch der Zeitraum für die nephroprotektive Spülung nach Infusion der Zytostatika eingeschlossen wurde.

In Abbildung 37 im Anhang (S. 116) sind die zehn am häufigsten verwendeten Chemotherapieprotokolle aufgeführt. Eine Auflistung aller eingesetzten Therapieprotokolle ist im Anhang unter Tabelle 13 (S. 116) zu finden.

(4) Infusionstherapie

Teil aller Therapieprotokolle war eine Infusionstherapie zur Hydrierung während sowie nach applizierter Zytostatikatherapie. Als Zielvolumen war in aller Regel eine Hydrierung von 3000 ml/m² Körperoberfläche (KOF) vorgesehen. Je nach klinischen Symptomen, Ödemneigung und Bilanz wurde das Infusionsvolumen jedoch gegebenenfalls reduziert.

Da eine Angabe der Infusionsmenge auf den Milliliter genau eine falsch hohe Genauigkeit der Dokumentation suggerieren könnte, wurden die Werte für die Hydrierung auf 100 ml gerundet.

(5) Infusionszusätze

In beiden Infusionsgruppen wurden zusätzlich zur NaCl-haltigen Infusionslösung Elektrolyte und gegebenenfalls Glucose infundiert. Kalium wurde beiden

Studiengruppen regelhaft der Infusionslösung in der Dosierung von 1-2 mmol / kg Körpergewicht (kgKG) zugesetzt.

Im Fall der Halbelektrolytgruppe wurde Glucose als Teil der Infusionslösung immer mit infundiert, Magnesium und Calcium wurden nur bei Bedarf der Infusionslösung beigegeben. In der Vollelektrolytgruppe waren Magnesium- und Calciumionen Teil der Infusionslösung, Glucose jedoch nicht.

Bei Hyponatriämie erfolgte in beiden Gruppen die Infusion von 20% NaCl, bei Hypophosphatämie die Zugabe von Natriumglycerophosphat (im Folgenden „NaGlyPhos“ genannt).

Ein weiteres in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie häufig verwendetes i.v.-Medikament ist Furosemid. Aufgrund seines natriuretischen Effekts wurde der Einsatz von Furosemid mit applizierter Dosis als mögliche Confounder-Variable für die Untersuchung in der Studie dokumentiert.

2.1.4.2 Studiengruppe Fieber in Aplasie

(1) Statistische Kennziffern

Für die Studiengruppe „Fieber in Aplasie“ wurden 165 Aufenthalte von 90 Patienten mit insgesamt 1.226 Behandlungstagen ausgewertet (siehe Tabelle 4). 42 Patienten erhielten eine Infusionstherapie mit Halbelektrolytlösung, 48 Patienten mit Vollelektrolytlösung.

Tabelle 4: Studienpopulation in Gruppe: "Fieber in Aplasie"

| | | Infusionstyp | |
|--------------------|-----------------------|----------------|----------------|
| | | Halbelektrolyt | Vollelektrolyt |
| Patienten | N | 42 | 48 |
| Aufenthalte | N | 84 | 81 |
| | Mittlere Dauer [Tage] | 7,9 | 7,5 |
| | SD [Tage] | 7,3 | 5,6 |
| | Tage insgesamt | 661 | 605 |

Die Altersverteilung war auch hier in beiden Gruppen vergleichbar. Dagegen war das Geschlechterverhältnis nicht ausgeglichen bei 17 Jungen (40,5 %) vs. 25 Mädchen (59,5 %) in der Halbelektrolytgruppe und 20 Jungen (41,7 %) vs. 28 Mädchen (58,3 %) in der Vollelektrolytgruppe. Die weiteren statistischen Kenndaten der Studiengruppe sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Statistische Kennziffern der Gruppe: "Fieber in Aplasie"

| | | Infusionstyp | |
|---|----------|----------------|----------------|
| | | Halbelektrolyt | Vollelektrolyt |
| Alter [Jahre] | Ø | 9,3 | 9,1 |
| | SD | 5,9 | 5,8 |
| Gewicht [kg] | Ø | 32,7 | 34,6 |
| | SD | 20,0 | 21,6 |
| Body-Mass-Index [kg/m ²] | Ø | 17,0 | 18,2 |
| | SD | 3,6 | 4,2 |
| Körperoberfläche nach DuBois [m ²] | Ø | 1,14 | 1,12 |
| | SD | 0,49 | 0,48 |

(2) Hauptdiagnosen und Rezidivstatus

In der Verteilung der Diagnosen kommen zu den unter der Studiengruppe „Chemotherapie“ genannten onkologischen Diagnosen noch hämatologische Erkrankungen vor und nach Stammzelltransplantation vor. Dabei handelt es sich um Thalassämien, aplastische Anämien sowie Immundefekte. Den Hauptteil der in „Fieber in Aplasie“ untersuchten Patienten stellten jedoch die in der Studiengruppe „Chemotherapie“ behandelten onkologischen Patienten mit zytostatikabedingter Aplasie.

Der Rezidivstatus war in beiden Gruppen ähnlich verteilt.

Die vollständige Darstellung der Haupt- und Nebendiagnosen sowie des Rezidivstatus der Patienten in der Gruppe „Fieber in Aplasie“ ist im Anhang unter Kapitel 9.2.2, Seite 114 dargestellt.

(3) Behandlungsdauer und Therapie

Die durchschnittliche Behandlungsdauer war in der Gruppe „Fieber in Aplasie“ etwa zwei Tage länger als in der Gruppe „Chemotherapie“. Nach Aufnahme wurde je nach vermutetem Erregerspektrum empirisch i.v. antibiotisch, antimykotisch oder antiviral bzw. mit einer Kombination der genannten Substanzklassen behandelt.

(4) Infusionstherapie

Ziel der Infusionstherapie während Fieber oder Sepsis in Aplasie war der Ersatz von Flüssigkeitsverlusten während des Aufenthaltes. Wie in der Gruppe „Chemotherapie“ wurden die Werte für die Hydrierung auf 100 ml Genauigkeit gerundet.

(5) Infusionszusätze

Die in der Gruppe „Fieber in Aplasie“ verwendeten Infusionszusätze waren mit denen der Gruppe „Chemotherapie“ identisch und werden deshalb an dieser Stelle nicht erneut aufgeführt.

2.2 MATERIAL

2.2.1 Beschreibung der Infusionslösungen und Infusionszusätze

Als Halbelektrolytlösung wurde im Untersuchungszeitraum auf Station 14 folgende Infusionslösung eingesetzt:

- Baxter NaCl 4,5 mg/ml (0,45 %) / Glucose 25 mg/ml (2,5 %) Infusionslösung (im Folgenden: GlucNaCl).

Folgende Vollelektrolytlösungen wurden im Untersuchungszeitraum eingesetzt:

- Jonosteril© der Firma Fresenius SE & Co. KGaA (an 1.521 Tagen)
- isotone NaCl 0,9% (an 17 Tagen)
- E153/G5 der Firma Serumwerk Bernburg (an 4 Tagen)

Wie untenstehender Tabelle 6 zu entnehmen ist, setzt sich GlucNaCl aus einer halbisotonen NaCl-Lösung (0,45%ig) plus Glucose zusammen und ist in dieser Kombination zum Blutserum zunächst isoosmolar, aber hypoton. Jonosteril erreicht die Osmolarität des Blutserums durch die zugesetzten Elektrolyte, welche in Konzentrationen vorhanden sind, welche denen des Blutserums ähneln.

Tabelle 6: Zusammensetzung verschiedener Infusionslösungen (Informationen sind den Fachinformationen der jeweiligen Infusionslösungen entnommen)

| <i>Inhaltsstoff</i> | <i>GlucNaCl</i> | <i>Jonosteril</i> | <i>E153/G5</i> | <i>0,9% NaCl</i> | <i>Einheit</i> |
|------------------------|-----------------|-------------------|----------------|------------------|----------------|
| <i>Na⁺</i> | 77 | 137 | 140 | 154 | mmol/l |
| <i>K⁺</i> | 0 | 4 | 5 | 0 | mmol/l |
| <i>Ca⁺⁺</i> | 0 | 1,65 | 2,5 | 0 | mmol/l |
| <i>Mg⁺⁺</i> | 0 | 1,25 | 1,5 | 0 | mmol/l |
| <i>Cl⁻</i> | 77 | 110 | 103 | 154 | mmol/l |
| <i>Acetat</i> | 0 | 36,8 | 50 | 0 | mmol/l |
| <i>Glucose</i> | 25 | 0 | 55 | 0 | g/l |
| <i>pH-Wert</i> | 3,5 – 6,5 | 5,0 – 7,0 | 5,0 – 6,0 | 4,5 – 7,0 | |

Die Glucose in GlucNaCl wird nach Infusion rasch metabolisiert und erreicht einen Nährwert von 420 kJ pro Liter Infusionslösung. Durch die Metabolisierung der Glucose erhöht sich die Menge an freiem Wasser in GlucNaCl.

Die Zusammensetzung der eingesetzten Infusionszusätze ist im Anhang unter Kapitel 9.4, Seite 118 aufgeführt.

2.3 METHODEN

2.3.1 Bestimmung der Laborwerte und Referenzbereiche

(1) Probenentnahme

Die routinemäßigen Blutkontrollen wurden dem zentralen Venenzugang (i.d.R. Hickman-Katheter oder Port) entnommen, wobei das erste abgenommene

Proberöhrchen als Vorlauf (eventuelle Kontamination mit im Schenkel verbliebener Dauerinfusion) verworfen wurde. Als Probenträger für unten genannte Messungen im Blutserum wurden Li-Heparin-Plasma-Röhrchen verwendet.

Blutgasanalysen wurden häufig nicht routinemäßig entnommen. Die Entnahme geschah fast ausschließlich gemischt-venös aus dem zentralen Venenzugang, deshalb wurden die Referenzbereiche für gemischtvenöses Blut. Indikationen für Blutgasanalysen auf Station waren:

- Vor dem Start von bestimmten Chemotherapieprotokollen
- Infektion / Sepsis
- jede Form der Atembeeinträchtigung
- Hyperkaliämie, Elektrolytkontrolle, BZ-Kontrolle
- Nachtdienste (Hauptlabor nicht schnell erreichbar)
- Keine zentralvenöse Abnahme möglich (kein Katheter oder nicht rückläufig)
- Dehydratation (selten)

Die Li-Heparin-Röhrchen wurden ins Zentrallabor verschickt und ausgewertet, die BGA-Untersuchungen wurden im hämatologischen Labor der Kinderklinik ausgewertet.

(2) Messmethoden und Referenzbereiche

Die ausführliche Darstellung der eingesetzten Messmethoden und Referenzbereiche des Zentrallabors Tübingen ist im Anhang in Kapitel 9.4, S. 118 zu finden.

2.3.2 Methoden der Datensammlung

Die nach dem in Kapitel 2.1 beschriebenen Vorgehen erhobenen Daten wurden in einer zentralen Microsoft Excel©-Tabelle gesammelt. Für die statistische Auswertung wurden diese Daten in eine IBM SPSS Statistics 25 © - Datendatei importiert. Für den Export war es notwendig, eine Strukturtransformation

durchzuführen. Nach dieser Transformation waren alle Aufenthalte zeilenweise und alle erhobenen Variablen spaltenweise angeordnet.

2.3.3 Angewandte Berechnungsformeln

Die in der Studie angewandten Berechnungsformeln zu Körperoberfläche und glomerulärer Filtrationsrate sind in Kapitel 9.6, S.121 im Anhang aufgeführt.

2.3.4 Literaturrecherche zu Inkompatibilitätsreaktionen

Da zu dem in dieser Studie untersuchte Einsatz von Vollelektrolytlösungen in der Kinderonkologie noch keine Studiendaten vorliegen, wurden bislang auch noch kaum Kompatibilitätsprüfungen mit in diesem Gebiet häufig eingesetzten Medikamenten (insb. Zytostatika) von den Herstellern durchgeführt.

Teil dieser Arbeit war deshalb eine Literaturrecherche, um zu prüfen, ob Inkompatibilitätsreaktionen von Jonosteril© mit häufigen i.v.-Medikationen in der Kinderonkologie auftreten könnten. Alle anderen Abteilungen der Kinderklinik Tübingen hatten bereits auf Vollelektrolytlösungen umgestellt; hierbei war als Erfahrungswert bekannt geworden, dass insbesondere die zweiwertigen Kationen als Inhaltsstoff aller Vollelektrolytlösungen (Ca^{2+} , Mg^{2+}) problematisch sein können.

Dies lässt sich auf die Bereitschaft zur Komplexbildung, insbesondere des Calciums, in Verbindung mit carbonat-, hydrogencarbonat-, phosphat- oder oxalathaltigen Lösungen zurückführen. So war insbesondere die gleichzeitige Verwendung von Jonosteril© und Natriumbicarbonat aufgrund sofortiger Ausfällung von Calciumcarbonat kontraindiziert.

Dem nachgeordnet wurden die pH-Stabilität und mögliche Wechselwirkungen mit dem Wirkstoff sowie Zusatzstoffen der i.v.-Medikationen geprüft. Zusammenfassend wurden bei der Erstellung der Inkompatibilitätstabelle nach sechs Schritten vorgegangen (geordnet nach absteigender Aussagekraft bzgl. der Kompatibilität):

- (1) Kompatibilitätsprüfung mit Jonosteril© durch Fresenius erfolgt?
- (2) Aussagen zur Kompatibilität mit Vollelektrolytlösungen in der Fachinfo?
Sind in der Fachinfo Zusatzstoffe aufgelistet, die bei Mischung mit Jonosteril© (Carbonat, Hydrogencarbonat, Phosphat oder Oxalat) ausfallen könnten, oder wird auf Inkompatibilität mit einem der Inhaltsstoffe von Jonosteril© (z.B. NaCl) hingewiesen?
- (3) Kompatibilitätsprüfung mit Ringer-Laktat durch Baxter erfolgt? (Ringer-Laktat ist nach RS mit Fresenius Jonosteril© sehr ähnlich in Ca²⁺, Pufferbasen, pH und Osmolarität, wichtigster Unterschied: kein Mg²⁺)
- (4) Kompatibilitätsprüfungen mit anderen Vollelektrolytlösungen erfolgt? (z.B. Normosol R, US-Äquivalent zu Jonosteril©, pH um 7, kein Ca²⁺, dafür höherer Anteil an Mg²⁺, Acetat plus Gluconat als Pufferbasen)
- (5) Aussagen zur Stabilität innerhalb des pH-Bereiches von Jonosteril© (pH zwischen 5 und 7)? Allgemeine Vulnerabilität gegenüber pH-Schwankungen? Nativer pH?
- (6) Kompatibilitätsprüfungen mit TPN (Ca²⁺, Mg²⁺, Phosphat, Aminosäuren, manchmal Acetat, sehr anfällig für Ausfällungen) oder dezidiert mit Ca²⁺/Mg²⁺, den beiden problematischen Kationen in Jonosteril©, erfolgt?

Bei Wirkstoffprüfungen wurde als "stabil" bzw. "kompatibel", falls nicht näher bezeichnet, ein Verlust von weniger als 10% des Wirkstoffes bei nicht feststellbaren (sub-)visuellen Veränderungen definiert. Die Prüfung bezog sich auf Raumtemperatur (25°C) sowie auf die untersuchte Konzentration. Bei kurzen Kompatibilitätszeiten waren diese angegeben.

Für die Recherche wurden folgende Quellen herangezogen:

- (1) Fachinformation des jeweiligen Medikaments
- (2) Kompatibilitätsprüfung durch Fresenius
- (3) Trissel, A: Handbook on injectible drugs, 17th Edition, 2013, ISBN 978-1585283781
- (4) Hintzenstern, U: i.v.: Infusion, Transfusion und parenterale Ernährung, 3. Auflage, 2004, ISBN 978-3437233500
- (5) Fachliche Beurteilung durch hauseigene Zytostatika-Apotheke der Kinderklinik

Ausgehend von dieser Recherche wurden eine ausführliche Kompatibilitätstabelle erstellt, in der alle Ergebnisse der Recherche zusammengefasst wurden. Diese ist im Anhang in Kapitel 9.8, Seite 126 zu finden. In Kapitel 3.4 ist eine Kurzfassung der Tabelle dargestellt, welche sich auf wahrscheinliche Inkompatibilitäten beschränkt.

2.4 STATISTIK

2.4.1 Abweichungen zur initial geplanten Statistik

In der ursprünglich geplanten und im Ehtikvotum von 2016 festgehaltenen statistischen Planung waren folgende Ziele als primäre Endpunkte der vorliegenden Studie festgelegt worden:

1. Tritt bei der Verwendung von Vollelektrolytlösungen eine signifikant geringere Verschiebung des Serum-Na⁺-Spiegels auf als bei der Verwendung von Halbelektrolytlösungen? Ausgehend von früheren, vergleichbaren Studien, ist hier von einem signifikanten Unterschied zugunsten von Vollelektrolytlösungen auszugehen.
2. Ist der Einfluss von Vollelektrolytlösungen auf den Säure-Basen-Haushalt dem Einfluss von Halbelektrolytlösungen äquivalent? Ausgehend von früheren, vergleichbaren Studien, ist hier nicht von einem signifikanten Unterschied auszugehen, deshalb wird diese Hypothese auf Äquivalenz getestet werden. Da der pH-Wert des Blutes eine streng regulierte Größe ist, wird als Marker für die Belastung der metabolischen Pufferkapazitäten das Standard-Bikarbonat als Zielvariable erhoben.

Im Zuge der retrospektiven Auswertung stellte sich heraus, dass eine Änderung dieser Ziele notwendig war, um valide Studienergebnisse zu erhalten.

Zu (1): Die Heterogenität des erhobenen Datensatzes war hoch, insbesondere aufgrund des Vorliegens unabhängiger Daten (Patienten, die nur im Studienzeitraum vor bzw. nach der Umstellung der Infusionslösung behandelt wurden), sowie abhängiger Daten (mehrere Aufenthalte derselben Personen sowie Patienten, die sowohl vor als auch nach der Umstellung behandelt

wurden). Für einfachere Testverfahren auf Differenz war diese Konstellation ungeeignet. Für aufwendigere Testverfahren, etwa einer repeated measures ANOVA, wäre die Aussagekraft aufgrund der unterschiedlichen Messzeitpunkte stark eingeschränkt gewesen.

Selbst bei einem für die Varianzanalyse geeigneten Datensatz wäre es fraglich gewesen, ob bei den gemessenen Unterschieden von +/- 1 mmol/L zwischen den Gruppen bei einer statistisch signifikanten Differenz auch eine klinische Relevanz gegeben wäre. Schließlich bewegt sich der Referenzbereich des Natriums im Bereich von +/- 5 mmol/L.

Deshalb wurde entschieden, dass in Rücksichtnahme auf das Ziel der Studie, die klinische Sicherheit von Vollelektrolytlösungen in der Kinderonkologie zu zeigen, eine einfache Äquivalenzauswertung (nicht schlechter als Halbelektrolytlösungen) die beste Methode darstellte. Das genaue Vorgehen nach dieser Methode sowie die hierfür durchgeführte Fallzahlplanung ist in Kapitel 2.4.2 nochmals näher erläutert.

Zu (2): Zur Betrachtung des Säure-Basen-Status unter balancierter Vollelektrolytlösung im Vergleich zu Halbelektrolytlösung wurde für den Ethikantrag die Studie von Almeida et al (2015) als Grundlage genommen. Hier wurde in der deskriptiven Statistik kein Unterschied im Standardbikarbonat beschrieben. Daher wurde zunächst geplant, das Standardbikarbonat als Teil der Primärauswertung auf Äquivalenz zu testen.

Schon früh in der Datenauswertung zeigte sich, dass sich gerade im Säure-Basen-Status deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten, die nicht nur das Bikarbonat, sondern auch andere Parameter betrafen. Zudem wurde in der Studie von Almeida et al nicht eindeutig beschrieben, ob das Standardbikarbonat oder das aktuelle Bikarbonat untersucht wurde. Demzufolge wäre eine auf dieser Basis durchgeführte Fallzahlplanung wenig glaubhaft gewesen.

Vor diesem Hintergrund erschien hier eine explorative Datenanalyse als Teil der Sekundäranalyse sinnvoller als eine statistische Testung, welche auf Basis der unzureichenden Vorabinformationen nur wenig Erkenntnisgewinn erbracht hätte.

2.4.2 Fallzahlplanung

Als Datengrundlage der Fallzahlplanung diene die in Kapitel 1 bereits erwähnte Metaanalyse von Foster et al. (2014). Abbildung 5 ist dieser Publikation entnommen und zeigt die Differenz der Veränderung des Serum-Natriums unter Therapie mit Halbelektrolyt- vs. Vollelektrolytlösungen (Hypotonic vs. Isotonic):

B

| Study or Subgroup | Hypotonic | | | Isotonic | | | Weight | IV, Random, 95% CI [mEq/L] |
|------------------------------|--------------|------------|------------|--------------|------------|------------|---------------|-----------------------------|
| | Mean [mEq/L] | SD [mEq/L] | Total | Mean [mEq/L] | SD [mEq/L] | Total | | |
| Coulthard 2012 ¹⁶ | -3.3 | 3.14 | 40 | -1.33 | 2.43 | 39 | 21.8% | -1.97 [-3.21, -0.73] |
| Neville 2006 ²² | -2.3 | 2.2 | 51 | 0.8 | 2.4 | 51 | 34.8% | -3.10 [-3.99, -2.21] |
| Neville 2010 ²⁴ | -1.5 | 2.3 | 31 | 0.6 | 2.2 | 31 | 25.3% | -2.10 [-3.22, -0.98] |
| Saba 2011 ²⁰ | 1.1 | 3.06 | 21 | 2.4 | 3.18 | 16 | 9.3% | -1.30 [-3.33, 0.73] |
| Yung 2009 ¹⁸ | -4.9 | 4 | 32 | -1.5 | 4.3 | 29 | 8.9% | -3.40 [-5.49, -1.31] |
| Total (95% CI) | | | 175 | | | 166 | 100.0% | -2.46 [-3.11, -1.81] |

Abbildung 5: Mittlere Differenz im Serum-Natrium zwischen Aufnahme und Messzeitpunkt nach 4–24 h (Mean) bei Einsatz hypotoner oder isotoner Infusionslösung in pädiatrischen Patientenkollektiven sowie Differenz der Mittelwerte (Mean Difference). Aus: Foster et al. (2014)

Primärer Zielpunkt der Studie war die klinische Sicherheit von Vollelektrolytlösungen im Vergleich zu Halbelektrolytlösungen in Bezug auf Verschiebungen des Natriumhaushaltes, nicht der statistische Nachweis rein laborchemischer Abweichungen. Von sicher therapiebedürftigen Hypo- bzw. Hypernatriämien spricht man in der Regel bei Abweichungen von ± 10 mmol/L vom Mittel des Referenzbereiches (Rafat et al., 2015), aus Sicherheitsgründen wurde entschieden, diesen Bereich deutlich zu reduzieren. Als Grenzwert für die Äquivalenzauswertung als Maß einer klinisch relevanten Abweichung im Natriumspiegel ($-\varepsilon$ und $+\varepsilon$) wurde deshalb eine Abweichung des Natriums im Vergleich zum Ausgangswert von $\pm 2,5$ mmol/L festgesetzt.

In Zusammenarbeit mit der Biometrie der Universität Tübingen wurde bei einem ε von $\pm 2,5$ mmol/L, einem $\alpha = 2,5\%$, einem $\beta = 0,9$ und den Standardabweichungen aus o.g. Metaanalyse eine Fallzahl von mindestens 29 Patienten pro Gruppe für eine ausreichende Power des gewählten Testverfahrens berechnet.

2.4.3 Statistische Verfahren

(1) Verfahren der deskriptiven Statistik

Alle erhobenen Messwerte werden vor Beginn der jeweiligen Auswertung in Form von Balkendiagrammen oder Boxplots dargestellt

Ausreißer (1,5 – 3 Interquartilsabstände von der Box entfernt) wurden stets belassen. Der Umgang mit Extremwerten (> 3 Interquartilsabstände von der Box entfernt) ist gesondert für jeden Messwert in der deskriptiven Statistik beschrieben.

Ein Test auf Normalverteilung für die Äquivalenzprüfung war aufgrund des hohen N der untersuchten Kohorte (Gesetz der großen Zahl) nicht notwendig.

Häufig wurde die Prävalenz einer Störung im Elektrolythaushalt oder anderen Störungen untersucht. Um hierbei zwischen vorbestehenden Störungen und therapieassoziierten Störungen unterscheiden zu können, wurden hierbei zwischen der Prävalenz bei Aufnahme (d0) sowie unter Therapie (nach d0) unterschieden. Wurde auf eine Veränderung des Risikos, mutmaßlich durch die Infusionstherapie verursacht, getestet (relatives Risiko, absolute Risikoreduktion), so wurden für diese Testung dann auch nur die Therapietage (nach d0) untersucht.

(2) Verfahren der konfirmatorischen Statistik

Die Prüfung der Alternativhypothese H_1 :

„Unter Vollelektrolytlösungen tritt keine größere Verschiebung des Natriumspiegels (im Vergleich zum Ausgangswert) auf als unter Halbelektrolytlösung“

erforderte eine Äquivalenztestung. Diese wurde mittels Konfidenzintervall-Einschlussverfahren geprüft. Als Testvariablen wurden, wie im letzten Kapitel beschrieben, ein $\alpha = 0,025$ sowie ein $\beta = 0,90$ definiert. Getestet wurde zwischen Kontrollgruppe und Therapiegruppe, jeweils gesondert für „Chemotherapie“ und „Fieber in Aplasie“.

Da mit dem in der Primärauswertung eingesetzten Testverfahren somit nur zwei Signifikanztestungen durchgeführt wurden, war keine Korrektur für multiples Testen notwendig.

2.4.4 Eingesetzte Software

Für die Datensammlung kam Microsoft© Excel© 2016 (Build 16.0.9126.2210; 32-Bit; MSO) zum Einsatz. Die Verfahren der deskriptiven und konfirmatorischen Statistik wurden mit IBM© SPSS© Statistics; Version 25.0.0.1 (64-Bit) durchgeführt.

.

3 ERGEBNISSE

3.1 APPLIZIERTE INFUSIONSTHERAPIE

3.1.1 Hydrierungsvolumina

In der Gruppe „Chemotherapie“ wurden im Schnitt in der Halbelektrolytgruppe 1.980 ml (SD 1.210 ml) Flüssigkeit in 24h infundiert, in der Vollelektrolytgruppe 2.100 ml (SD 1.430 ml) in 24h. Das Maximum lag bei beiden Gruppen bei 6.000 ml pro Tag.

Nach Korrektur auf die Körperoberfläche wurden in der Halbelektrolytgruppe 1.870 ml/m² (SD 800 ml) infundiert, bei einem Median von 1.800 ml/m². In der Vollelektrolytgruppe lag der Mittelwert bei 1.920 ml/m² (SD 970 ml), der Median bei 1.600 ml/m².

In der Gruppe „Fieber in Aplasie“ waren es im Schnitt 1.140 ml (SD 540 ml) in der Halbelektrolytgruppe (maximal 3.120 ml) sowie 1.030 ml (SD 600 ml) in der Vollelektrolytgruppe (maximal 3.250 ml), wieder pro 24h.

Nach erneuter Korrektur auf die Körperoberfläche wurden hier in der Halbelektrolytgruppe 1.130 ml (SD 540 ml) infundiert, in der Vollelektrolytgruppe 980 ml (SD 500 ml).

Somit ergaben sich erwartungsgemäß höhere Hydrierungsvolumina in der „Chemotherapie“-Gruppe als in der „Fieber in Aplasie“-Gruppe, wie in untenstehender Abbildung 6 ersichtlich ist.

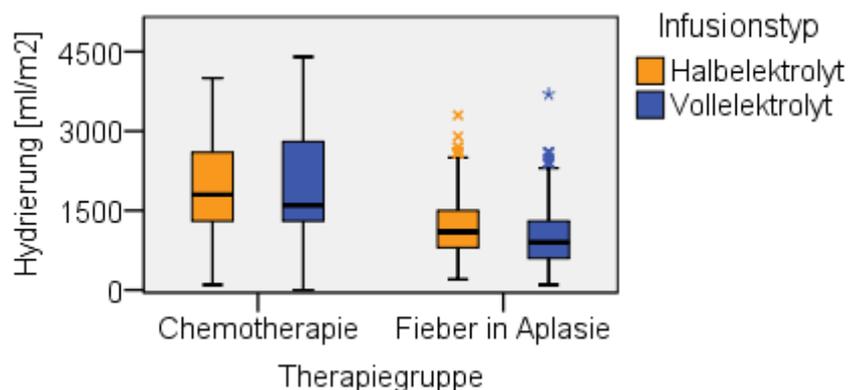


Abbildung 6: Applizierte Hydrierungsvolumina in beiden Therapiegruppen

Die Infusionsvolumina wurden dabei nicht starr nach Protokoll verabreicht, sondern an die Klinik und Bilanz (insb. Veränderungen im Gewicht) des Patienten angepasst. Die sich daraus ergebende Hydrierungsvolumina pro 24h, dargestellt als Mittelwerte pro Behandlungstag (Tag 1 entspricht dem Tag der Aufnahme), sind in für die Gruppe Chemotherapie in Abbildung 7 dargestellt. Die Abbildung zeigt, dass das maximale Infusionsvolumen durchschnittlich am zweiten Behandlungstag mit 2.400 ml/m² erreicht wurde.

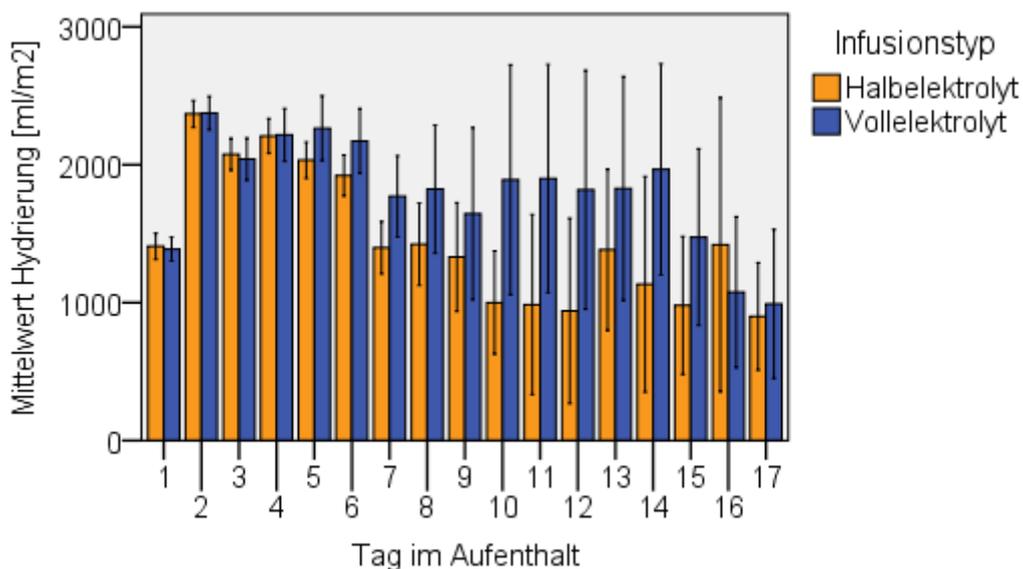


Abbildung 7: Mittlere Hydrierungsvolumina im Verlauf des Aufenthaltes bei Chemotherapie. Fehlerbalken: 95% CI

Zudem ist der Grafik zu entnehmen, dass die Hydrierungsvolumina in Halbelektrolyt- und Vollelektrolytgruppe zunächst gleich hoch waren, während es ab Tag fünf zu einem relativen Abfall in den Hydrierungsvolumina der Halbelektrolytgruppe kam. Bei schnell sinkender Fallzahl nach Tag fünf, sowie großer Streuung der Messwerte, nahmen die Konfidenzintervalle der Messwerte jedoch rasch an Umfang zu und überlappten sich stets. Nach Tag 17 reichten die Konfidenzintervalle bei geringer Fallzahl bis in den negativen Bereich (bis Tag 15 bereits 95% aller Messwerte), aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde die Grafik daher an diesem Punkt abgeschnitten.

In der Gruppe „Fieber in Aplasie“ wurden die höchsten mittleren Hydrierungsvolumina in der Halbelektrolytgruppe an Tag vier mit 1.300 ml/m² und

in der Vollelektrolytgruppe mit 1.200 ml/m² an Tag zwei erreicht. Tendenziell kam es in beiden Gruppen im Verlauf zu einem Absinken der Hydrierungsvolumina, wobei die Vollelektrolytgruppe stets unterhalb der Halbelektrolytgruppe blieb. Dies ist in Abbildung 8 dargestellt. Wie in Abbildung 7 reichten auch hier die Konfidenzintervalle bei geringer Fallzahl in den negativen Bereich, in diesem Fall nach Tag 19 (P95 bei Tag 22). Deshalb wurden nur die Messwerte bis Tag 19 aufgetragen.

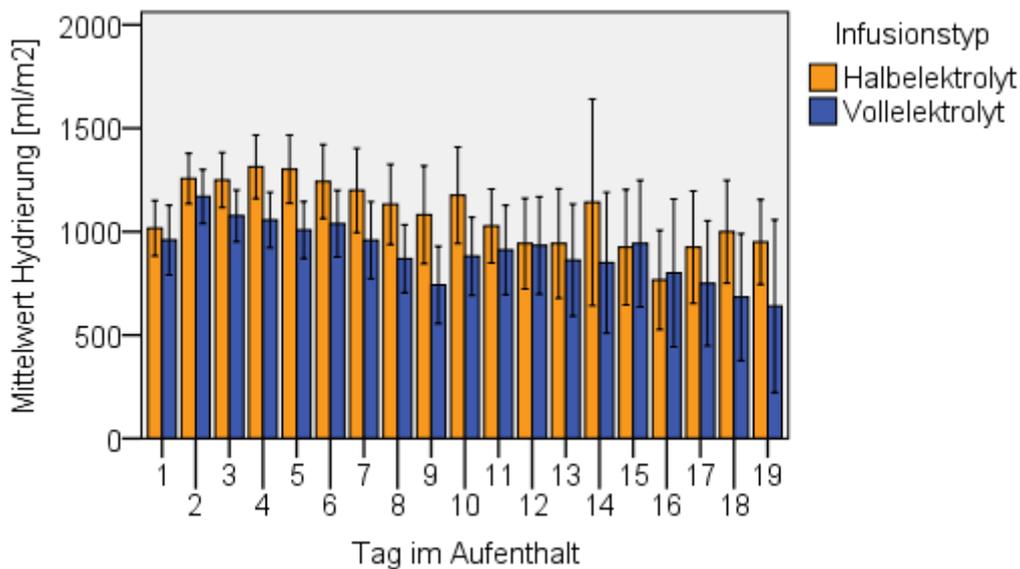


Abbildung 8: Mittlere Hydrierungsvolumina im Verlauf des Aufenthaltes bei Fieber in Aplasie. Fehlerbalken: 95% CI

3.1.2 Infusionszusätze

(1) Elektrolyte

Die Menge der durchschnittlich infundierten Elektrolyte in der Halbelektrolyt- und Vollelektrolytgruppe sind in Tabelle 7 dargestellt. Dort ist ersichtlich, dass unter Chemotherapie mehr Kalium in der Vollelektrolytgruppe verabreicht wurde, während das Verhältnis in der FIA-Gruppe umgekehrt war.

Im Fall der zweiwertigen Kationen (Ca²⁺, Mg²⁺) zeigt sich, dass sowohl in der Chemotherapie-Gruppe als auch bei Fieber in Aplasie durchschnittlich mehr zweiwertige Kationen in der Vollelektrolytgruppe als in der Halbelektrolytgruppe

infundiert wurden.

Dabei unterschied sich nicht nur die Menge der infundierten Elektrolyte, sondern auch die Dauer der Verabreichung: da die zweiwertigen Kationen Bestandteil von Jonosteril© sind, wurde diese an praktisch allen Behandlungstagen mit Vollelektrolytlösung (98,5 % aller Tage in Chemotherapie und 94,3 % in Fieber in Aplasie) verabreicht. In der Halbelektrolytgruppe wurde Calcium und Magnesium dagegen nur bei Bedarf der Infusionslösung zugesetzt. Daraus resultierte die Infusionsdauer zweiwertiger Kationen in der Halbelektrolytgruppe mit 24,0 % aller Tage unter Chemotherapie und 16,5 % (Ca^{2+}) bzw. 14,8 % (Mg^{2+}) aller Tage mit Fieber in Aplasie.

Tabelle 7: Infundierte Elektrolyte unter Chemotherapie und Fieber in Aplasie

| | | Chemotherapie | | Fieber in Aplasie | |
|------------------|----|----------------|----------------|-------------------|----------------|
| | | Halbelektrolyt | Vollelektrolyt | Halbelektrolyt | Vollelektrolyt |
| Kalium | Ø | 1,72 | 1,83 | 0,91 | 0,82 |
| [mmol/kgKG] | SD | 1,04 | 1,21 | 0,72 | 0,68 |
| Magnesium | Ø | 0,05 | 0,15 | 0,02 | 0,05 |
| [mmol/kgKG] | SD | 0,11 | 0,16 | 0,06 | 0,06 |
| Calcium | Ø | 0,04 | 0,15 | 0,01 | 0,06 |
| [mmol/kgKG] | SD | 0,09 | 0,14 | 0,04 | 0,05 |

(2) Glucose

Glucose wurde als Bestandteil von GlucNaCl in allen Aufenthalten der Halbelektrolytgruppe infundiert. In der Vollelektrolytgruppe wurde es nur bei Bedarf der Infusionslösung zugesetzt. Dies war unter Chemotherapie nur an drei Tagen (0,3 % aller Behandlungstage) der Fall, bei Fieber in Aplasie in der Vollelektrolytgruppe an 28 Tagen (4,6 %).

Hieraus resultierten in der Therapiegruppe „Chemotherapie“ eine durchschnittliche Infusionsmenge von 1,55 g/kgKG/24h Glucose (SD 0,85) in der Halbelektrolytgruppe. In der Vollelektrolytgruppe wurde praktisch keine Glucose verabreicht (Ø 0,01 g/kgKG/24h).

In der Therapiegruppe „Fieber in Aplasie“ war der Mittelwert in der Halbelektrolytgruppe aufgrund niedrigerer Hydrierungsvolumina niedriger mit 0,9 g/kgKG/24h (SD 0,68); in der Vollelektrolytgruppe wurde durch die 28 Tagen mit bedarfsweisem Glucosezusatz ein Mittelwert von 0,06 g/kgKG/24h (SD 0,38), gerechnet über alle Behandlungstage, erreicht.

(3) 20%iges NaCl und Natriumglycerophosphat

Die Infusionszusätze 20%iges NaCl (NaCl20%) sowie Natriumglycerophosphat (NaGlyPhos) wurden in beiden Gruppen stets bei Bedarf eingesetzt.

In der Gruppe „Chemotherapie“ wurde **NaCl20%** in der Halbelektrolytgruppe an 63 Tagen (5,9 % aller Behandlungstage) mit einer durchschnittlichen Dosierung von 0,42 mg/kgKG (SD 0,36) eingesetzt sowie an 20 Tagen (2,1 %) in der Vollelektrolytgruppe mit einer Dosierung von 0,35 mg/kgKG (SD 0,63). Im Durchschnitt über alle Behandlungstage ergab sich so eine applizierte Menge von 0,03 mg/kgKG (SD 0,15) in der Halbelektrolyt- sowie 0,01 mg/kgKG (SD 0,14) in der Vollelektrolytgruppe.

Natriumglycerophosphat wurde nur selten unter Chemotherapie eingesetzt. in der Halbelektrolytgruppe waren es 20 Behandlungstage (1,9 %) mit 0,1 mg/kgKG (SD 0,2), in der Vollelektrolytgruppe 14 Tage (1,5 %) mit 0,4 mg/kgKG (SD 0,5). Daraus resultierte ein niedriger Durchschnitt von 0,01 mg/kgKG NaGlyPhos (SD 0,07) unter GlucNaCl sowie 0,01 mg/kgKG (SD 0,13) unter Vollelektrolytlösung.

In der Gruppe „Fieber in Aplasie“ wurde **20%iges NaCl** in beiden Gruppen ähnlich häufig eingesetzt. In der Halbelektrolytgruppe geschah dies an 81 Tagen (12,3 %) mit 0,3 mg/kgKG (SD 0,45), in der Vollelektrolytgruppe an 91 Tagen (15,0 %) mit 0,8 mg/kgKG (SD 0,63). Die resultierenden Mittelwerte lagen bei 0,08 mg/kgKG (SD 0,28) NaCl20% über alle Behandlungstage unter Halbelektrolytlösung sowie 0,14 mg/kgKG (SD 0,40) unter Vollelektrolytlösung.

Im Einsatz von **Natriumglycerophosphat** bei Fieber in Aplasie zeigte sich ein deutlicherer Unterschied zwischen den Gruppen. NaGlyPhos wurde in der Halbelektrolytgruppe an 172 Tagen (26,0 %) mit durchschnittlich 0,4 mg/kgKG (SD 0,30) eingesetzt, in der Vollelektrolytgruppe dagegen nur an 38 Tagen (6,3 %) mit 0,17 mg/kgKG. Über alle Behandlungstage gerechnet ergab sich ein

Mittelwert von 0,13 mg/kgKG (SD 0,28) NaGlyPhos in der Halbelektrolytgruppe und 0,03 mg/kgKG (SD 0,13) NaGlyPhos in der Vollelektrolytgruppe.

(4) Furosemid

Furosemid wurde in beiden Gruppen häufig eingesetzt.

In der „Chemotherapie“-Gruppe erfolgte dies unter Halbelektrolyt an 201 Tagen (19,1 %) in der mittleren Dosierung von 0,5 mg/kgKG (SD 0,40), in der Vollelektrolytgruppe an 248 Tagen (26,6 %) mit einer mittleren Dosierung von 0,6 mg/kgKG (SD 0,59).

In der „Fieber in Aplasie“-Gruppe wurde Furosemid in der Halbelektrolytgruppe an 90 Tagen (13,8 %) mit 0,7 mg/kgKG (SD 0,59) verwendet, in der Vollelektrolytgruppe an 109 Tagen (18,0 %) mit 0,5 mg/kgKG (SD 0,47).

In Tabelle 8 sind die resultierenden Mittelwerte, wieder gerechnet über alle Behandlungstage, angegeben. Es ist ersichtlich, dass Furosemid unter Chemotherapie in der Vollelektrolytgruppe tendenziell etwas umfangreicher eingesetzt wurde, während sich in bei Fieber in Aplasie zwar an mehr Tagen, aber der gleichen kumulativen Dosis eingesetzt wurde.

Tabelle 8: Applizierte Mengen Furosemid über alle Behandlungstage

| | | Chemotherapie | | Fieber in Aplasie | |
|------------------|----|----------------|----------------|-------------------|----------------|
| | | Halbelektrolyt | Vollelektrolyt | Halbelektrolyt | Vollelektrolyt |
| Furosemid | Ø | 0,09 | 0,15 | 0,10 | 0,10 |
| [mg/kgKG] | SD | 0,25 | 0,40 | 0,34 | 0,29 |

3.2 EINFLUSS AUF DEN NATRIUMSPIEGEL IM SERUM

3.2.1 Erhobene Messwerte

Das Natrium im Serum wurde an 2.633 von 3.264 Behandlungstagen (80,7 %) gemessen. An 460 von 546 Aufenthalten (84,2 %) war ein valider Ausgangswert des Natriums erhoben worden. Bei den Aufenthalten ohne Ausgangswert war in 61 Fällen der erste Tag im Aufenthalt nicht in die Studie aufgenommen worden; bei 25 Aufenthalten wurde das Natrium mit einer abweichenden Messmethode erhoben und war somit nicht vergleichbar. Es zeigte in allen Gruppen eine Tendenz zum niedrig normalen Bereich, wie in Abbildung 9 ersichtlich ist.

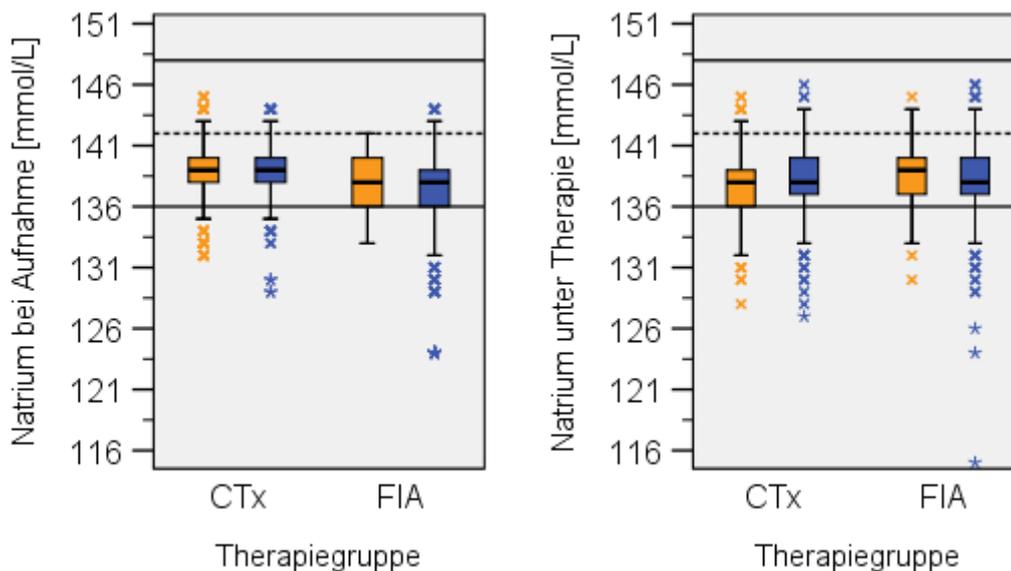


Abbildung 9: Gemessene Natriumwerte im Serum bei Aufnahme (Tag 0, linke Abbildung) sowie unter Therapie (nach Tag 0, rechte Abbildung) unter Chemotherapie (CTx) und Fieber in Aplasie (FIA) in der Halbelektrolytgruppe (orange) vs. der Vollelektrolytgruppe (blau). Die Bezugslinien zur Y-Achse markieren den Referenzbereich (136 - 148 mmol/L) sowie dessen arithmetisches Mittel.

Hypernatriämien kamen nicht vor. Hyponatriämien waren in allen Gruppen häufige Ereignisse. Den hyponatriämischen Extremwerten (markiert mit einem Stern), wie etwa dem Messwert von 115 mmol/L in der Vollelektrolytgruppe in „Fieber in Aplasie“, lagen bis auf eine Ausnahme ein zentrales

Salzverlustsyndrom oder ein Syndrom inadäquater ADH-Sekretion (SIADH) zugrunde.

3.2.2 Veränderung des Natriumspiegels

(1) Chemotherapie

Die im Folgenden als Natriumdifferenz zum Ausgangswert bezeichnete Variable bezeichnet die Veränderung des Serum-Natriums unter der Hydrierung im Vergleich zum Ausgangswert. Dabei wurden alle Messwerte einbezogen.

Die Äquivalenzgrenzen wurden, wie in Kapitel 2.4.1 dargestellt, auf $\pm 2,5$ mmol/L zur Veränderung der Kontrollgruppe festgesetzt. Als Kontrollgruppe diente die Hydrierung unter Halbelektrolytlösung.

Die Natriumdifferenz zum Ausgangswert unter Halbelektrolytlösung unter Chemotherapie betrug durchschnittlich $-1,32$ mmol/L [$-1,56$ bis $-1,08$; 95% CI].

Die resultierenden Äquivalenzgrenzen betragen somit für die Gruppe „Chemotherapie“ $+1,18$ mmol/L für die obere Äquivalenzgrenze ($+\epsilon$) und $-3,82$ mmol/L für die untere Äquivalenzgrenze ($-\epsilon$).

Die Natriumdifferenz zum Ausgangswert unter Vollelektrolytlösung unter Chemotherapie betrug im Durchschnitt $-0,64$ mmol/L [$-0,88$ bis $-0,41$; 95% CI].

Wie in Abbildung 10 graphisch dargestellt ist, bewegte sich die Natriumdifferenz unter Hydrierung mit Vollelektrolytlösung bei Chemotherapie also deutlich innerhalb der definierten Äquivalenzgrenzen.

Eine Äquivalenz von Halbelektrolytlösung und Vollelektrolytlösung kann also angenommen werden.

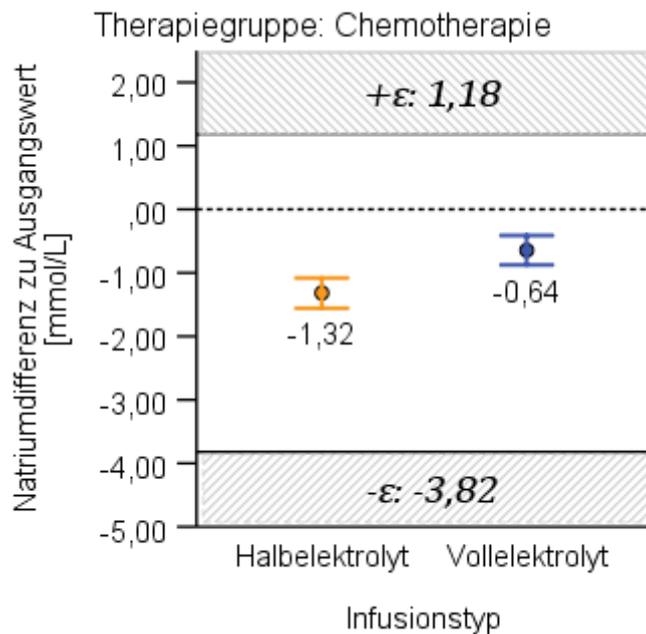


Abbildung 10: Differenz des Natriums im Serum zum Ausgangswert [mmol/L] im Vergleich der Hydrierung mit Halbelektrolyt- zu Vollelektrolytlösung unter Chemotherapie. Äquivalenzgrenzen ϵ : $\pm 2,5$ mmol/L zur Veränderung unter Halbelektrolytlösung. Fehlerbalken: 95% CI.

Zu bemerken ist an dieser Stelle noch einmal, dass trotz der doppelten Menge an Natriumchlorid in Jonosteril © der Natriumspiegel im Serum bei den hohen Hydrierungsvolumina unter Chemotherapie auch in der Vollelektrolytgruppe sank. Zur Untersuchung auf einen dosisabhängigen Effekt wurden alle Messwerte der Natriumdifferenz nach dem jeweiligen Hydrierungsvolumen in je fünf gleich große Gruppen eingeteilt (N pro Gruppe ca. 105). Das Ergebnis zeigt Abbildung 11.

Sowohl unter Halbelektrolytlösung als auch Vollelektrolytlösung wurde der Natriumverlust mit zunehmender Hydrierungsmenge tendenziell höher. Der Effekt wurde jedoch nur unter Vollelektrolytlösung signifikant, da sich hier unter niedrigen Infusionsvolumina (< 900 ml) ein Ansteigen des Natriumspiegels mit +0,6 mmol/L [-0,06 bis 1,2; 95% CI] zeigte, während die Messwerte unter hohen Hydrierungsvolumina (> 3000 ml) mit durchschnittlich -1,6 mmol/L [-2,1 bis -1,0; 95% CI] absanken.

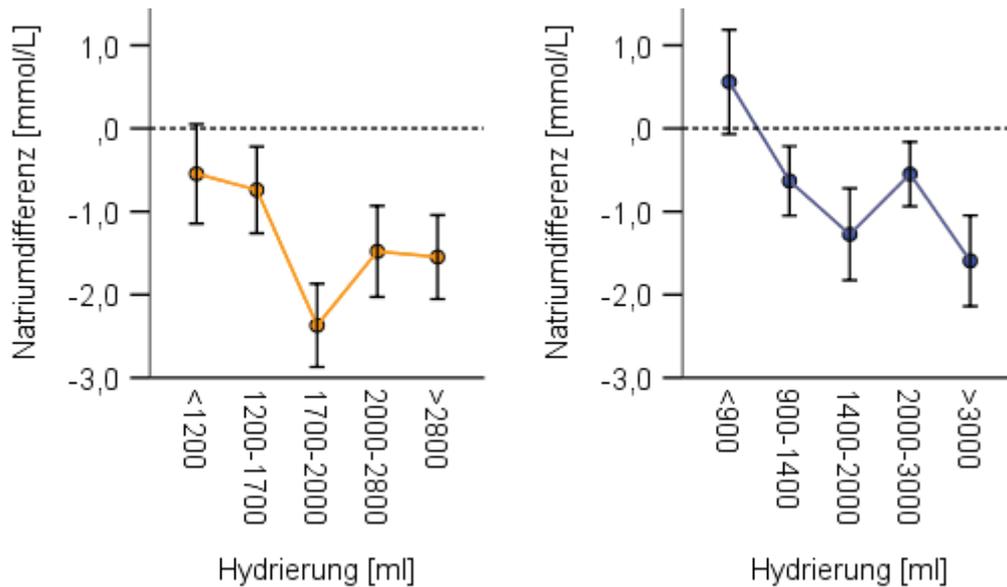


Abbildung 11: Dosisabhängige Veränderung der Natriumdifferenz im Vergleich zum Ausgangswert unter Halbelektrolytlösung (orange, links) und Vollelektrolytlösung (blau, rechts) bei Chemotherapie. Fehlerbalken: 95% CI

(2) Fieber in Aplasie

In der Gruppe „Fieber in Aplasie“ kam es unter Halbelektrolytlösung zu einem mittleren Anstieg des Serum-Natriums unter Infusionstherapie von +0,60 mmol/L [0,36 bis 0,85; 95% CI]. Die Äquivalenzgrenzen wurden konsekutiv mit $+\epsilon = 3,10$ und $-\epsilon = -1,90$ mmol/L definiert.

Die Natriumdifferenz zum Ausgangswert unter Vollelektrolytlösung betrug bei Fieber in Aplasie durchschnittlich +1,76 mmol/L [1,43 bis 2,09; 95% CI].

Da auch dieses Ergebnis, wie in Abbildung 12 gezeigt, sich innerhalb der Äquivalenzgrenzen befand, kann auch für die Gruppe Fieber in Aplasie die Äquivalenz der beiden Infusionslösungen angenommen werden.

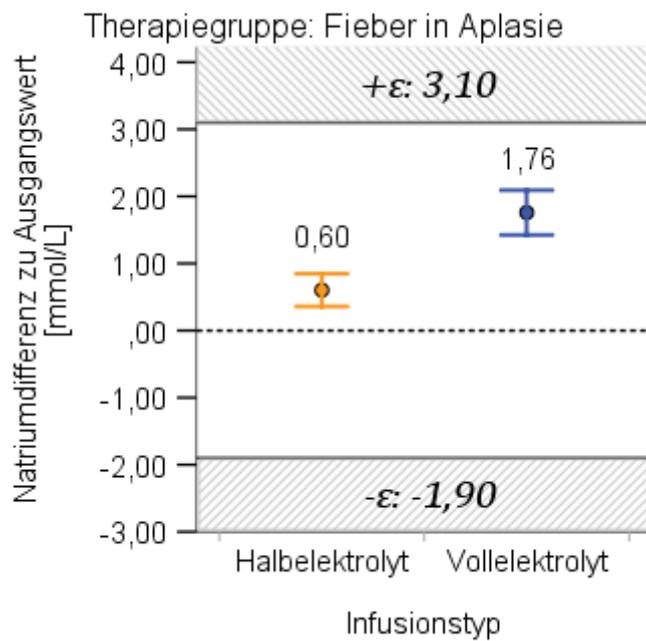


Abbildung 12: Differenz des Natriums im Serum zum Ausgangswert [mmol/L] im Vergleich der Hydrierung mit Halbelektrolyt- zu Vollelektrolytlösung bei Fieber in Aplasie. Äquivalenzgrenzen ϵ : $\pm 2,5$ mmol/L zur Veränderung unter Halbelektrolytlösung. Fehlerbalken: 95% CI.

Auch die Gruppe „Fieber in Aplasie“ wurde auf dosisabhängige Effekte untersucht. Dies zeigt untenstehende Abbildung 13. Es wurden ebenfalls etwa gleich große Gruppen von Messwerten, abhängig von den jeweiligen Hydrierungsvolumina, gebildet (N pro Gruppe ca. 95). Hierbei zeigte sich ein weitestgehend indifferentes Verhalten unter Halbelektrolytlösung, während sich unter Vollelektrolytlösung erneut ein dosisabhängiger Effekt zeigte:

Bei niedrigen Infusionsvolumina (< 500 ml) herrschte eine stärkere Natriumretention vor mit +3,5 mmol/L [2,6 – 4,4; 95% CI], während in der Gruppe mit der höchsten Hydrierung (> 1400 ml) nur ein durchschnittlicher Anstieg von +1,2 mmol/L [0,5 – 1,8; 95% CI] zu verzeichnen war.

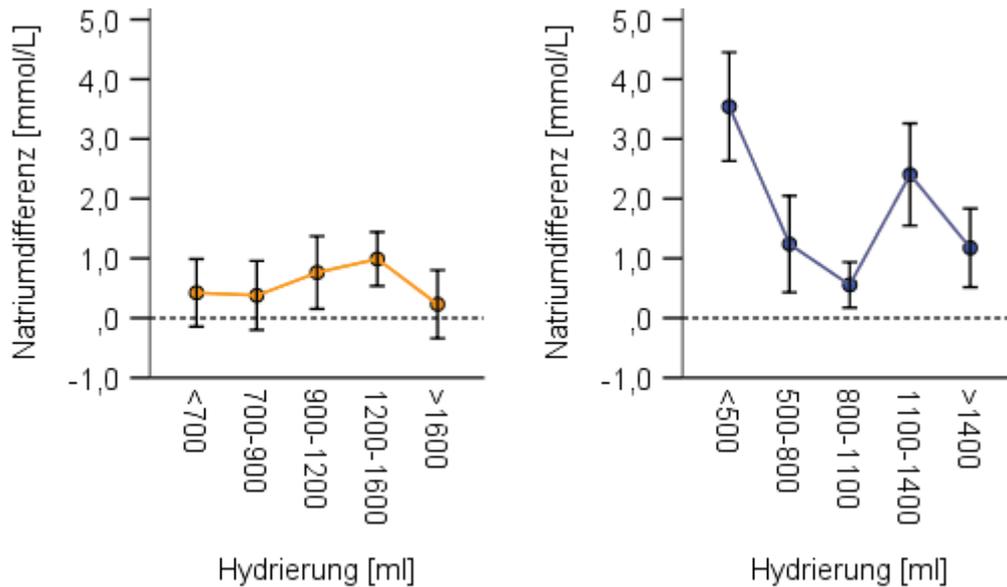


Abbildung 13: Dosisabhängige Veränderung der Natriumdifferenz im Vergleich zum Ausgangswert unter Halbelektrolytlösung (links) und Vollelektrolytlösung (rechts) bei Fieber in Aplasie. Fehlerbalken: 95% CI

3.2.3 Prävalenz von Hyponatriämien

(1) Chemotherapie

Hyponatriämien, definiert als ein Messwert unterhalb des Referenzbereiches (< 136 mmol/L), waren häufige Ereignisse unter Chemotherapie.

Bei Aufnahme (Tag 0 / d0) waren Hyponatriämien noch selten und kamen bei 5/173 Aufnahmen in der Halbelektrolytgruppe (2,9 %) und 8/154 Aufnahmen in der Vollelektrolytgruppe (5,2 %). Unter Therapie mit Halbelektrolytlösung stieg die Prävalenz deutlich an auf 20,5 % aller Behandlungstage (125/611), was einem Anstieg um +17,6% entspricht. Unter Vollelektrolytlösung gab es ebenfalls eine Zunahme auf insgesamt 13,4% (75/560 Behandlungstage), welche mit +8,2 % jedoch weniger als halb so groß war. Dies zeigt untenstehende Abbildung 14. Das relative Risiko (RR) einer Hyponatriämie unter Chemotherapie war demnach beim Einsatz von Halbelektrolytlösungen signifikant um den Faktor $RR = 1,5$ [1,2 – 2,0; 95% CI] erhöht. Bei einer absoluten Risikoreduktion (ARR) durch Vollelektrolytlösungen von 7 % [3 – 12; 95% CI] betrug somit die Number needed

to treat (NNT) 14 Aufenthalte zur Verhinderung einer Hyponatriämie unter Chemotherapie mittels Vollelektrolytlösung.

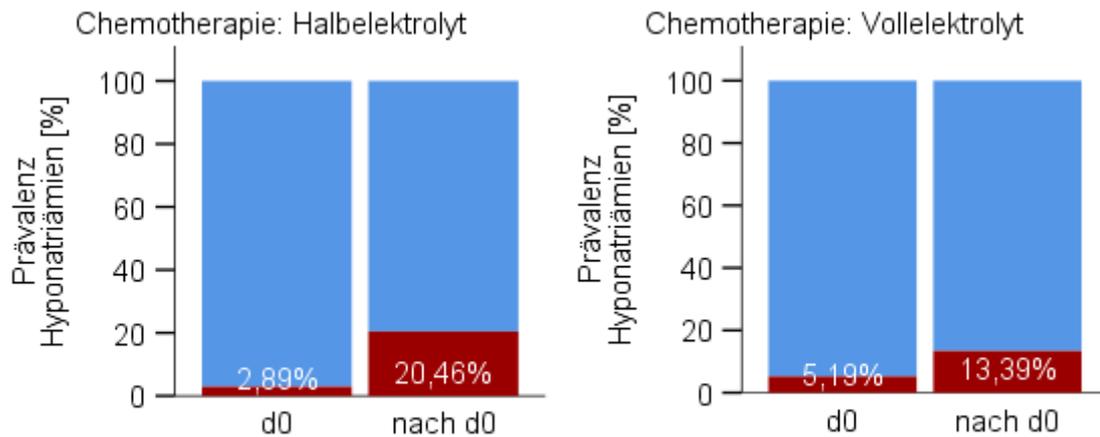


Abbildung 14: Prävalenz von Hyponatriämien bei Aufnahme (d0) vs. Prävalenz hyponatriämer Behandlungstage (nach d0) bei Chemotherapie unter Halbelektrolytlösung (links) oder Vollelektrolytlösung (rechts).

Schwere Hyponatriämien, definiert als < 130 mmol/L, waren seltene Ereignisse. Unter Halbelektrolytlösung trat ein Fall einer schweren Hyponatriämie auf. Unter Vollelektrolytlösung waren es drei Fälle, davon ein Fall im Rahmen des o.g. SIADH.

Unter Gabe von Furosemid (=342 Therapietage) zeigten sich deutlichere Unterschiede zwischen den Gruppen: unter Halbelektrolytlösung betrug die Prävalenz unter Therapie 19 % (30 / 159), unter Vollelektrolytlösung nur 8 % (15/18). Das relative Risiko betrug hier 2,3.

Nur bei einem Teil der Hyponatriämien wurde mittels Zusatzes von 20%iger NaCl-Lösung interveniert: unter Halbelektrolytlösung an 34/125 Tagen (27 %), unter Vollelektrolytlösung an 14/75 Behandlungstagen (18,1 %).

(2) Fieber in Aplasie

Bei Fieber in Aplasie traten Hyponatriämien insgesamt etwas seltener auf. In beiden Gruppen kam es zudem während der Therapie zu einem Abfall der

Prävalenz. Unter Halbelektrolytlösung war dieser Abfall von initial 11,6 % (8/61) nur leicht mit -2,5 % auf 9,1 % (48/526) während sich die initial hohe Prävalenz unter Vollelektrolytlösung mit 14/64 hyponatriämen Aufnahmen (=21,9 %) auf 10,3 % hyponatriäme Therapietage (49/476) halbierte (-11,6 %). Dies zeigt Abbildung 15. Statistisch signifikant war dieser Unterschied nicht.

18 der 49 hyponatriämen Messwerte unter Vollelektrolytlösung stammten von zwei Patienten mit SIADH sowie bei einem Patienten mit zentralem Salzverlustsyndrom. Werden diese Messwerte ignoriert, so verringert sich die Prävalenz einer Hyponatriämie unter Vollelektrolytlösung auf 7,0 % und liegt damit, analog zur Gruppe „Chemotherapie“, etwas unterhalb der Halbelektrolytgruppe.

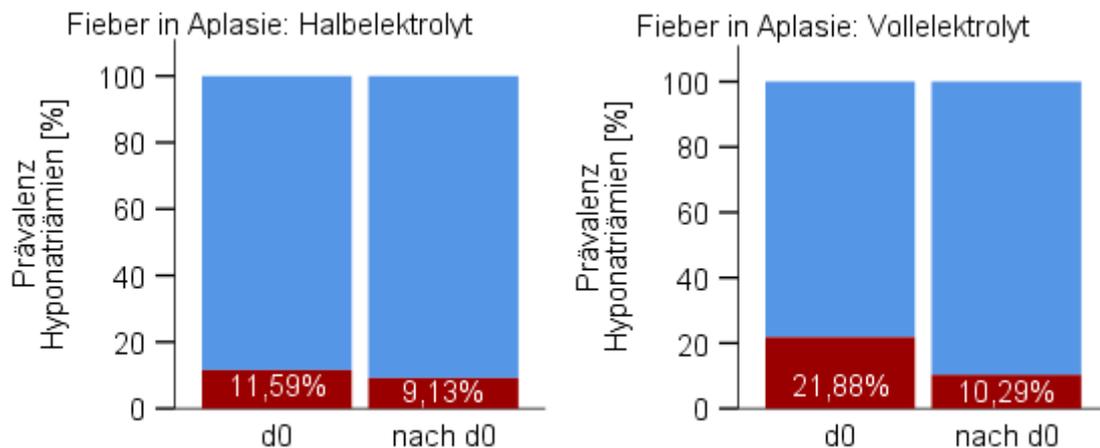


Abbildung 15: Prävalenz von Hyponatriämien bei Aufnahme (d0) vs. Prävalenz hyponatriämer Behandlungstage (nach d0) bei Fieber in Aplasie unter Halbelektrolytlösung (links) oder Vollelektrolytlösung (rechts).

Schwere Hyponatriämien kamen auch in dieser Gruppe selten vor mit fünf Fällen unter Vollelektrolytlösung (unter Halbelektrolytlösung nie), wobei vier dieser fünf Fälle von einem einzelnen Aufenthalt eines Patienten mit zentralem Salzverlustsyndrom stammen.

Unter Therapie mit Furosemid zeigte sich keine große Veränderung mit 8/81 hyponatriämen Behandlungstagen unter Halbelektrolytlösung (9,9 %) gegenüber 8/100 Fällen unter Vollelektrolyt (8,0 %).

Mittels 20%iger NaCl-Lösung wurde unter Halbelektrolytlösung an 15/48 Fällen (31,3 %) interveniert, unter Vollelektrolytlösung an 27/49 Fällen (55,1 %).

3.2.4 Prävalenz von Hypernatriämien

Hypernatriämien, definiert als oberhalb des Referenzbereiches (>149 mmol/L) liegende Messwerte für das Natrium im Serum, kamen im gesamten Untersuchungszeitraum nicht vor (0 Fälle auf 2633 Messwerte).

Grenzwertig erhöhte Fälle traten mit 146 mmol/L einmalig unter Vollelektrolytlösung bei Chemotherapie auf sowie drei Mal unter Vollelektrolyt bei Fieber in Aplasie.

3.3 SEKUNDÄRE AUSWERTUNG

3.3.1 Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt

(1) Erhobene Messwerte

Der pH-Wert wurde an 642 Behandlungstagen (19,7 %) mittels Blutgasanalyse aus venösem Blut (wie auch die folgenden Werte für den Säure-Basen-Status/SBS) gemessen, an 231 Aufenthalten (42,3 %) wurde ein Ausgangswert erhoben. Die Messwerte sind in Abbildung 16 wiedergegeben. Es zeigten sich vier Extremwerte unter Therapie im hoch alkalischen Bereich bei normalem bis leicht erhöhtem BE. In der post-hoc-Datenanalyse war ersichtlich, dass alle vier bei niedrigem pCO₂ um 20 mmHg bei annähernd normalem bis hochnormalem O₂ auftraten. Somit war eine Hyperventilation die wahrscheinlichste Ursache für diese Extremwerte und eine valide Erklärung, die Werte wurden daraufhin belassen. Ein Extremwert im schwer azidotischen Bereich von pH 7,17 trat gleichzeitig mit einem hoch negativen BE auf und war somit ebenfalls nachvollziehbar.

Insgesamt war unter der Therapie mit Vollelektrolytlösung ein leichter Anstieg des pH festzustellen, während der pH unter Halbelektrolytlösung absank und mit der unteren Quartile in den azidotischen Bereich reichte.

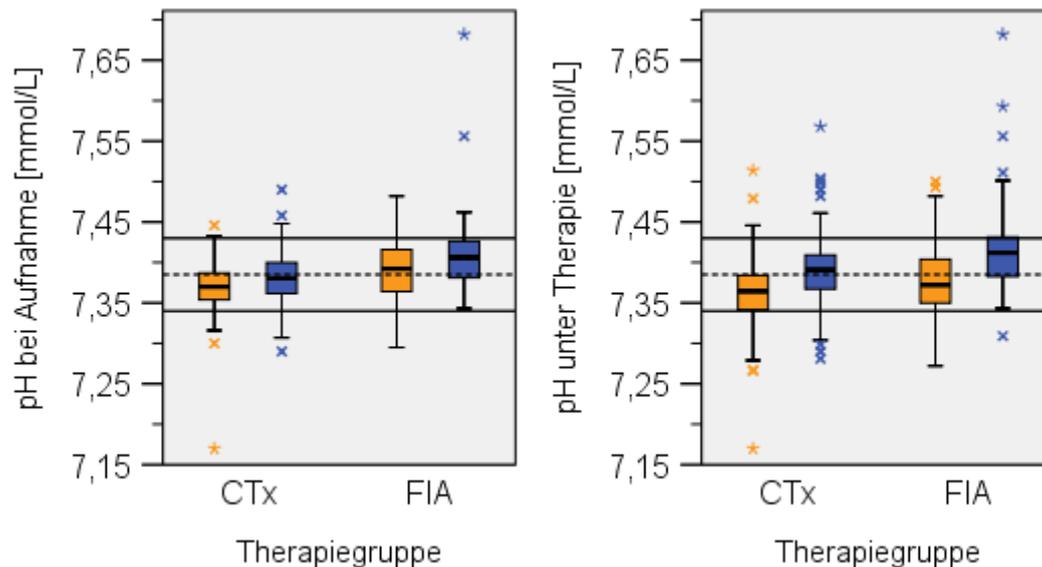


Abbildung 16: Gemessener pH (venös) bei Aufnahme (links) sowie unter Therapie (rechts) in der Halbelektrolytgruppe (orange) vs. der Vollelektrolytgruppe (blau). Referenzbereich: 7,34 - 7,43

Das Standardbikarbonat (HCO_3) wurde an 641 (19,6 %) Behandlungstagen gemessen. An 230 Aufenthalten (42,1 %) wurde ein Ausgangswert erhoben. Wie Abbildung 17 zeigt, war in der Vollelektrolytgruppe ein deutlicher Anstieg des Standardbikarbonats bis in den alkalischen Bereich zu verzeichnen, während sich in der Halbelektrolytgruppe im Vergleich von Ausgangswert zu Therapie nur eine etwas breitere Streuung in beide Richtungen bei gleichem Median ergab. Die Ausreißer nach oben in der Therapiegruppe Chemotherapie stammten alle aus zwei Aufenthalten eines Patienten, traten wiederholt auf und korrelierten mit hohen pH-Werten; sie waren somit verlässlich. Die vier Extremwerte oberhalb von 37,5 mmol/L stammten ebenfalls von diesem sowie einem weiteren Patienten, welcher einen Nierentubulusschaden aufwies.

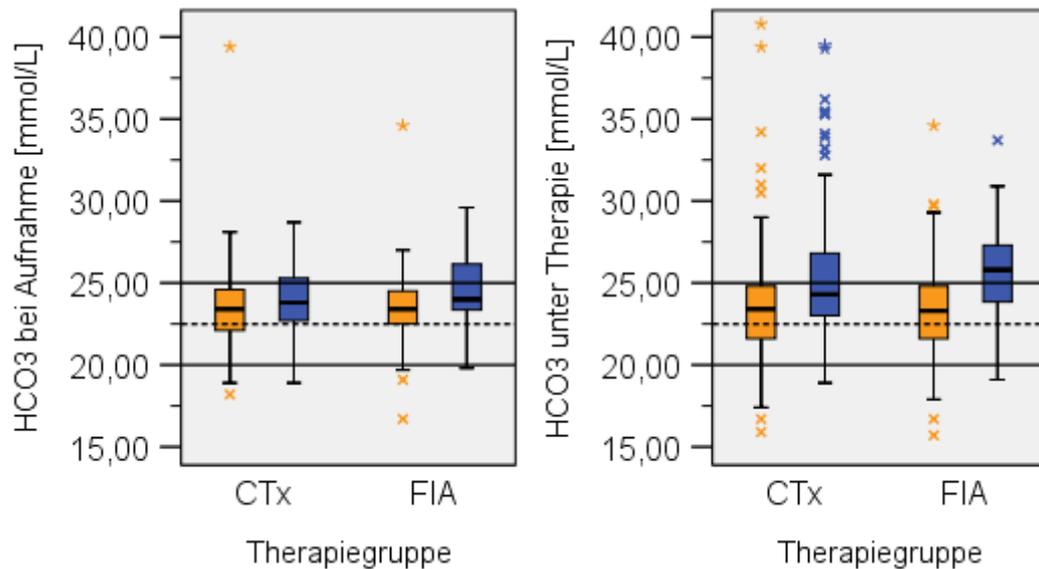


Abbildung 17: Gemessenes und auf Standard-pCO₂ korrigiertes Bikarbonat (venös) bei Aufnahme (links) sowie unter Therapie (rechts) in der Halbelektrolytgruppe (orange) vs. der Vollelektrolytgruppe (blau). Referenzbereich: 22 – 26 mmol/L

Der Base Excess wurde immer parallel zum Bikarbonat abgenommen. Als eng mit dem Standardbikarbonat verwandter Wert zeigte sich eine vergleichbare Ausprägung der Messwerte, wobei sie im Ausmaß nicht ganz so weit in den azidotischen (Halbelektrolyt) bzw. alkalischen (Vollelektrolyt) Bereich reichte. Die Ausreißer und Extremwerte entsprechen denen des Standardbikarbonats, lassen sich also auf die zwei genannten Patienten zurückführen. Der Boxplot mit der Darstellung des Base Excess ist dem Boxplot zum Standardbikarbonat sehr ähnlich und im Anhang auf S. 123 (Abbildung 38) zu finden.

Das Chlorid im Serum wurde, wie in Kapitel 2.3.1 beschrieben, auf zwei verschiedenen Arten gemessen (aus Li-Heparin mittels ISE sowie aus kapillärem oder gemischt-venösem Blut mittels BGA). An 674 Behandlungstagen (20,6 %) wurde der Wert im Serumröhrchen mittels ISE gemessen, häufig nur am ersten Tag (300 Aufenthalte mit Ausgangswert, entsprechend 54,9 % aller Aufenthalte). Die mit ISE erhobenen Messwerte sind in Abbildung 18 dargestellt. Es zeigten sich höhere Chloridwerte in der Therapiegruppe „Fieber in Aplasie“ in beiden Infusionsgruppen im Vergleich zur Aufnahme. Ein Extremwert (85 mmol/L) war

bei gleichzeitig niedrig normalem Natrium (136 mmol/L) aufgetreten, was eine unwahrscheinliche Kombination darstellte. Die am selben Tag abgenommene BGA ergab einen niedrig normalen Chloridwert von 96 mmol/L. Deshalb wurde dieser Extremwert als nicht glaubwürdig eingeschätzt und nicht in der Studie belassen.

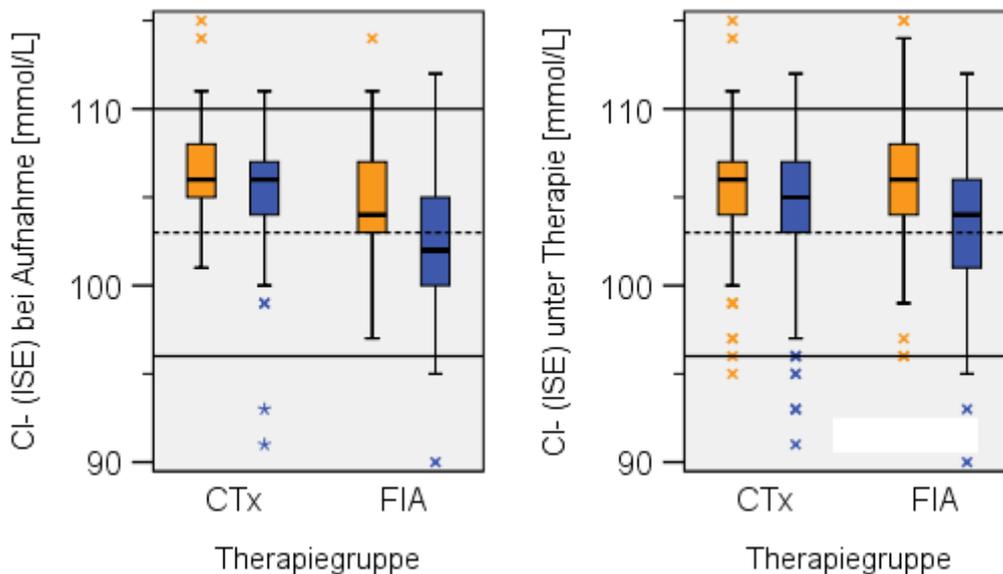


Abbildung 18: Gemessene Chloridwerte im Serum mittels ISE bei Aufnahme (links) sowie unter Therapie (rechts) in der Halbelektrolytgruppe (orange) vs. der Vollelektrolytgruppe (blau). Referenzbereich: 96 - 110 mmol/L

Mittels BGA wurden 599 Messwerte für das Chlorid (18,4 % aller Behandlungstage) erhoben, bei 217 Aufenthalten bestand ein Ausgangswert (39,7 %).

An 254 Tagen wurde mit beiden Methoden (ISE und BGA) gemessen. Es erfolgte die Prüfung auf Vergleichbarkeit der beiden Methoden, indem die 254 doppelt gemessenen Tage miteinander verglichen wurden.

Es zeigte sich ein Unterschied zwischen den Gruppen mit einem mittleren Chlorid von 104,8 mmol/L [104,3 – 105,4 mmol/L; 95% CI] nach der ISE-Methode sowie 105,8 mmol/L [105,3 – 106,4 mmol/L; 95% CI] in der BGA-Messung, es ergaben sich also ähnliche Werte. Da bei der Messung mittels BGA die Gefahr einer systematischen Abweichung (Abnahme nicht routinemäßig, sondern nach

Indikation, siehe Kapitel 2.3.1) höher ist, wurden im Folgenden die Messwerte der ISE-Messung trotzdem stets der BGA-Messung vorgezogen.

Passend zu o.g. Vergleich der Messmethoden zeigen sich in der BGA-Messung höhere Messwerte für das Chlorid in der BGA-Methode. Ein hypochlorämischer Extremwert von 82 mmol/L war koinzident mit einem extrem erniedrigten Natrium von 115 mmol/L bei zentralem Salzverlustsyndrom und wurde deshalb als valide gewertet und belassen. Ein zweiter Extremwert von 122 mmol/L bei gleichzeitig normwertigem Chlorid in der am gleichen Tag abgenommenen Li-Heparin-Probe sowie normwertigem Natrium wurde dagegen als unglaubwürdig befunden und aus der Studie entfernt.

Der Boxplot mit der Darstellung der Messwerte aus der BGA-Analyse ist der vorherigen Darstellung der ISE-Messwerte sehr ähnlich und im Anhang auf S.124 (Abbildung 39) zu finden.

(2) Veränderung des pH-Werts

Wie in der deskriptiven Statistik bereits angedeutet, zeigten sich unter der Therapie mit balancierter Vollelektrolytlösung durchwegs höhere pH-Werte im Serum als bei einer Therapieführung mit Halbelektrolytlösungen.

Der mittlere pH unter Chemotherapie betrug in der Halbelektrolyt-Gruppe 7,36 und lag damit im niedrig normalen Abschnitt des laborspezifischen Referenzbereiches von 7,34 – 7,43; die mittlere Veränderung von Aufnahmetag zu späteren Messwerten im Aufenthalt ΔpH betrug -0,03 [-0,05 bis -0,02; 95% CI; N=40 Aufenthalte]. In der Vollelektrolytgruppe betrug der mittlere pH unter Chemotherapie 7,39 und das ΔpH +0,01 [-0,06 – 0,27; 95% CI; N=29].

Bei Fieber in Aplasie zeigten sich ähnliche Verhältnisse, jedoch insgesamt alkalischer mit einem mittleren pH von 7,38 unter Halbelektrolyt und einem ΔpH von -0,02 [-0,04 bis -0,01; 95% CI; N=67] gegenüber einem pH von 7,41 unter und einem praktisch unveränderten ΔpH von -0,0002 [-0,01 bis 0,01; 95% CI; N=74].

(3) Prävalenz von metabolischen Azidosen

In der Auswertung nach metabolischen Azidosen ($\text{pH} < 7,34$ und $\text{BE} < -3$) zeigte sich eine hohe Prävalenz.

In der Gruppe „Chemotherapie“ stieg die Prävalenz einer metabolischen Azidose unter Halbelektrolytlösung von initial 4,3 % bei Aufnahme (3/70) auf 19,8 % unter Therapie (22/111). Unter Vollelektrolytlösung stieg die Prävalenz einer metabolischen Azidose minimal von 2,6 % (2/76) auf 3,5 % (3/82).

Das Risiko einer metabolischen Azidose unter Chemotherapie durch ungepufferte Halbelektrolytlösungen betrug somit $\text{RR} = 5,6$ [1,7-18,1; 95% CI] mit einer absoluten Risikozunahme von 16,3 % [7,8 – 24,6; 95% CI].

Unter Fieber in Aplasie war die Prävalenz einer metabolischen Azidose bei Aufnahme in beiden Gruppen null. Unter Halbelektrolytlösung stieg die Prävalenz auf 11,7 % (14/120), unter Vollelektrolytlösung kam es nur zu einer Azidose auf 96 Behandlungstage. Das relative Risiko einer Azidose bei FIA beträgt hier $\text{RR}=11,2$ [1,5-83,7; 95% CI], die ARI 10,7 % [4,6 – 16,7; 95% CI].

(4) Prävalenz von metabolischen Alkalosen

Anschließend wurde die Prävalenz alkalischer Stoffwechsellagen mit metabolischer Störungskomponente ($\text{pH} > 7,43$ und $\text{BE} > 3$) untersucht.

In der Gruppe Chemotherapie und Halbelektrolytlösungen kamen metabolische Alkalosen nicht vor. Dagegen stieg die Prävalenz unter Vollelektrolytlösung von 2,6 % (2/76) auf 16,5 % (14/85). Ein relatives Risiko muss bei dieser eindeutigen Konstellation nicht angegeben werden. Die ARI betrug somit +16,5 % [8,6 – 24,4; 95 % CI].

In der Gruppe Fieber in Aplasie stieg die Prävalenz einer metabolischen Alkalose unter Halbelektrolytlösung von null auf 5,8 % (7/120), bei Einsatz balancierter Vollelektrolytlösung nur minimal von 9,3 % (4/43) auf 11,5 % (11/96). Dieser Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant ($\text{RR} = 2,0$ [0,8 – 4,8; 95% CI], ARI = 5,6 % [-2,0 bis 13,25; 95% CI]).

(5) Einfluss durch Furosemid

Da in der Literatur Einflüsse auf den SBS durch Furosemid beschrieben sind, wurde der Einfluss dieses häufig eingesetzten Diuretikums als möglichem Confounder untersucht. Tatsächlich zeigten sich signifikante Korrelationen der verabreichten Furosemid-Dosis und dem Standardbicarbonat sowie dem BE in allen untersuchten Gruppen in einer Höhe von Pearson's $r = 0,3 - 0,4$. Zudem zeigte sich, dass bei 75 % der metabolischen Alkalosen unter Chemotherapie sowie 57 % der Alkalosen bei Fieber in Aplasie parallel Furosemid verabreicht wurde (vgl. dazu Kapitel 0, Furosemid durchschnittlich an 23% aller Chemotherapie-tage und 16 % aller FIA-Tage eingesetzt). Werden alle Behandlungstage, an denen Furosemid verabreicht wurde exkludiert, reduziert sich die Prävalenz einer Alkalose unter Vollelektrolytlösung auf 3,6 % (Chemotherapie) sowie 6,0% (Fieber in Aplasie).

(6) Beeinflussung der endogenen Puffersysteme

In der näheren Betrachtung des Einflusses der unterschiedlichen Infusionslösungen auf den Säure-Basen-Haushalt zeigten sich deutliche Differenzen in der Art der Beeinflussung des pH-Wertes.

Bei Verwendung der ungepufferten Halbelektrolytlösungen zeigte sich eine starke Korrelation von ΔHCO_3 und ΔpH mit einem Korrelationskoeffizient nach Pearson von insgesamt 0,77 ($r=0,88$ unter Chemotherapie, 0,74 bei Fieber in Aplasie). Dagegen ließ sich unter balancierter Vollelektrolytlösung nur ein deutlich schwächerer Zusammenhang der beiden Variablen feststellen mit einem $r=0,36$ (0,46 unter Chemotherapie, 0,31 bei Fieber in Aplasie).

Diese Korrelationen sind in Abbildung 19 nochmals grafisch dargestellt. Bei einer einfachen linearen Anpassungsgerade erreicht diese bei Halbelektrolytlösung eine Anpassungsgüte von $R^2 = 0,6$; unter Vollelektrolytlösung lässt sich kein linearer Zusammenhang von ΔpH und ΔHCO_3 zeigen.

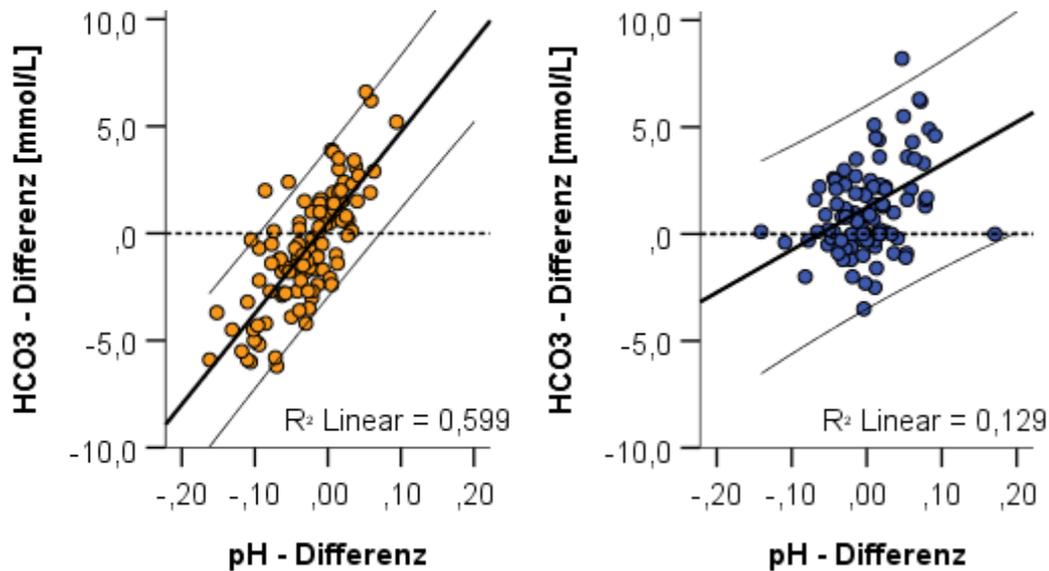


Abbildung 19: Korrelation von ΔpH und ΔHCO_3 (Differenz zu Ausgangswert) sowie Anpassungsgüte R^2 der linearen Anpassungslinie für Halbelektrolytlösung (links, orange) und Vollelektrolytlösung (rechts, blau). Die beiden äußeren Linien entsprechen dem 95%igen Konfidenzintervall.

(7) HCO₃ und BE

Die gleichen Beobachtungen konnten bei der Korrelation von Base Excess und pH-Wert gemacht werden. Da die Variablen BE und HCO₃ ohnehin mit $r > 0,98$ korrelierten, wird an dieser Stelle auf eine gesonderte Darstellung der Korrelationen von pH und BE verzichtet.

(8) Einfluss auf den Chloridhaushalt

In der Untersuchung auf Veränderung der Chloridspiegels unter Infusionstherapie zeigten sich unter Chemotherapie annähernd gleiche Werte für das ΔCl^- . In der Messung aus Blutserum (N=32 für HEL, N=34 für VEL) zeigte sich eine fallende Tendenz mit -1,5 mmol/L [-2,5 bis -0,5; 95% CI] bei Halbelektrolyt sowie -1,0 mmol/L [-2,3 bis 0,3; 95% CI] bei Vollelektrolytlösung. Bei Fieber in Aplasie waren die Werte neutral bis ansteigend (N=60 für HEL, N=31 für VEL) mit +0,3 mmol/L [-0,8 bis 1,4; 95% CI] unter Halbelektrolytlösung vs. +3,1 mmol/L [1,35 – 4,8; 95% CI] unter Vollelektrolytlösung. Diese Werte ähneln den Veränderungen des Serumnatriums unter Therapie.

Zusätzlich wurde das ΔCl^- mittels BGA-Analyse (N=66 für CTx, N=134 für FIA) untersucht. Hier zeigten sich ähnliche Tendenzen wie in der Messung des Blutserums. Der Unterschied der Gruppen bei Fieber in Aplasie war auch hier sichtbar, aber kleiner.

Anschließend wurden hyperchlorämische Episoden (>110 mmol/L) untersucht, hierbei wurden aufgrund des niedrigen N der Messung aus dem Blutserum auch die BGA-Analysen einbezogen. Unter Chemotherapie und Halbelektrolytlösung kam es zu 10 hyperchlorämischen Episoden unter Therapie, wovon sechs azidotisch waren. Unter Vollelektrolytlösung kam es zu sechs Events, die jedoch alle pH-neutral waren.

Bei Fieber in Aplasie und Halbelektrolytlösung kam es zu 24 hyperchlorämischen Episoden, davon waren neun azidotisch. Bei Vollelektrolytlösung waren es dagegen nur drei Events, davon nur eine Azidose.

Zusammengefasst kam es unter Halbelektrolytlösung zu 15 hyperchlorämischen Azidosen, unter Vollelektrolytlösung nur zu einer.

Passend dazu waren die Korrelationen des ΔCl^- mit dem pH-Wert. In der Gruppe Chemotherapie korrelierten bei niedrigem N von 35 in der BGA-Messung (nur N=3 bei ISE) pH und ΔCl^- unter Halbelektrolytlösung schwach mit $r = -0,28$; unter Vollelektrolytlösung zeigte sich keine Korrelation.

Bei Fieber in Aplasie ergab sich unter Halbelektrolytlösung eine starke Korrelation dieser Werte. Diese betragen $r = -0,7$ in der Messung aus Blutserum mittels ISE (N=22) und $r = -0,63$ in den BGA-Analysen (N=61), passend zum erhöhten Auftreten hyperchlorämischer Azidosen unter Halbelektrolytlösung. Die Messung nach ISE ist in untenstehender Abbildung 20 dargestellt. Es wird deutlich, dass unter Vollelektrolytlösung kein Zusammenhang zwischen diesen Variablen bestand, die tendenziell erhöhten Chloridspiegel hatten demnach keinen Einfluss auf den pH-Wert.

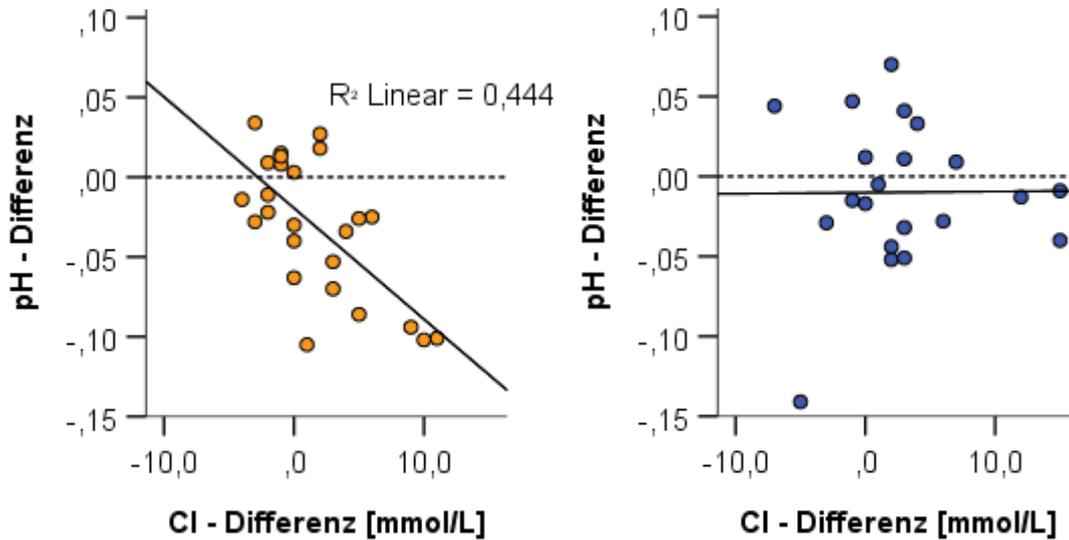


Abbildung 20: Korrelation von ΔpH und ΔCl bei Halbelektrolytlösung (orange, links) sowie Vollelektrolytlösung (blau, rechts). Ebenso Angabe der Anpassungsgüte R^2 einer linearen Anpassungslinie (nur unter Halbelektrolyt links angegeben, die Anpassungsgüte unter Vollelektrolytlösung war nahe null)

3.3.2 Zusammenfassende Darstellung Säure-Basen-Haushalt

Nach der detaillierten Darstellung der Veränderungen des SBS unter Therapie fasst untenstehende Abbildung 21 nochmals die Häufigkeit von pH-Verschiebungen unter Halbelektrolytlösung vs. Vollelektrolytlösung zusammen. Es wird deutlich, dass unter Halbelektrolytlösung die azidotische Stoffwechsellage unter Therapie deutlich zunimmt, während unter Vollelektrolytlösung mehr Alkalosen vorkommen. Insgesamt treten unter Vollelektrolytlösung jedoch weniger pH-Verschiebungen auf.

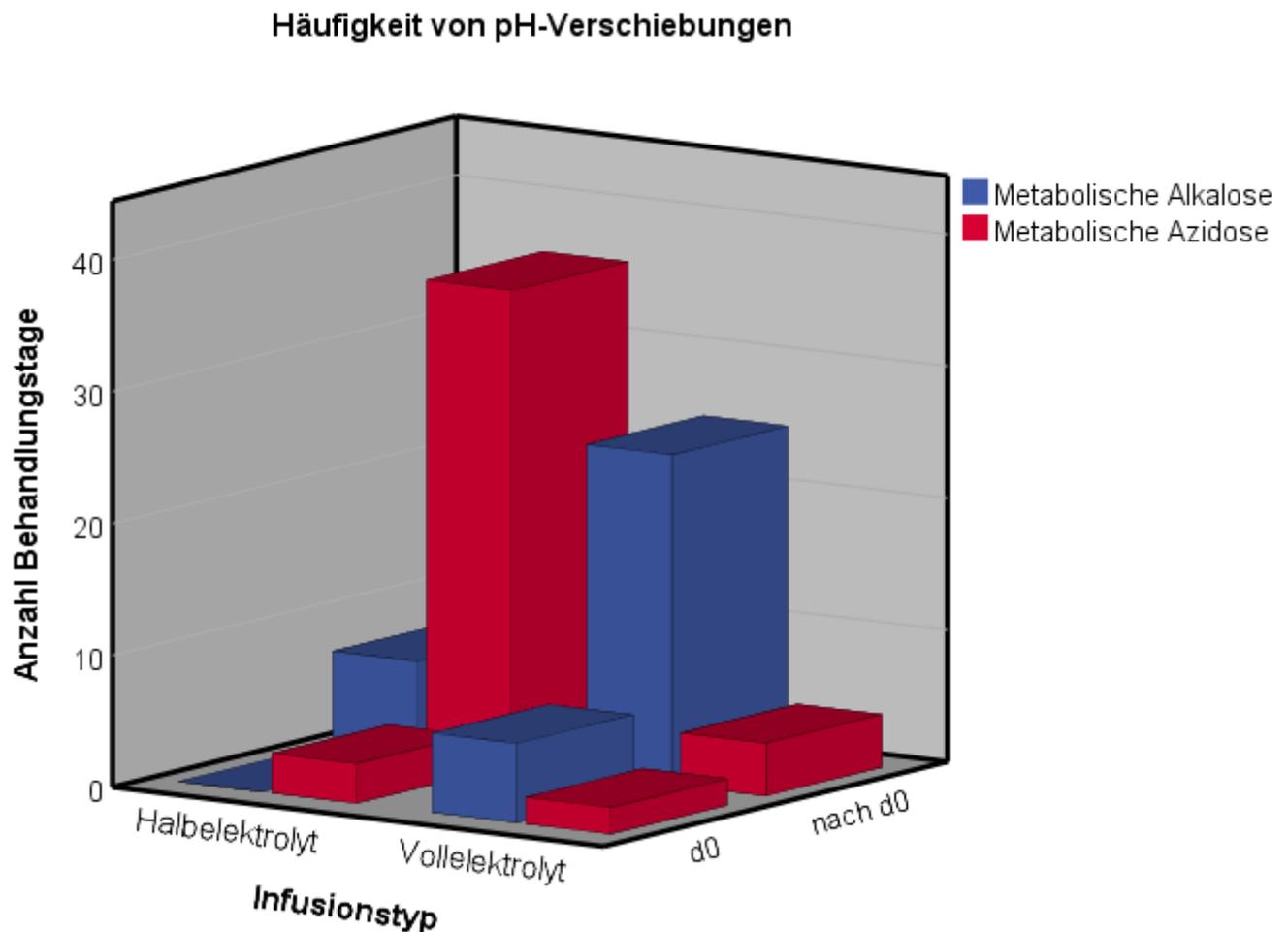


Abbildung 21: Anzahl der metabolischen Alkalosen (blau) und Azidosen (rot) bei Aufnahme (d0, vorne) sowie unter Therapie (nach d0, hinten) bei Verwendung von Halbelektrolytlösung (links) oder Vollelektrolytlösung (rechts).

3.3.3 Einfluss auf den Kaliumspiegel

(1) Erhobene Messwerte

Das Kalium im Serum wurde an 2.622 von 3.264 Behandlungstagen (80,3 %) gemessen. An 459 von 546 Aufenthalten (84,1 %) war ein Ausgangswert erhoben worden, wie auch beim Natrium lagen den 87 fehlenden Ausgangswerten ein nur teilweise inkludierter Aufenthalt oder eine abweichende Messmethode zugrunde. Lage und Streuung der gemessenen Kaliumwerte sind in Abbildung 22 dargestellt.

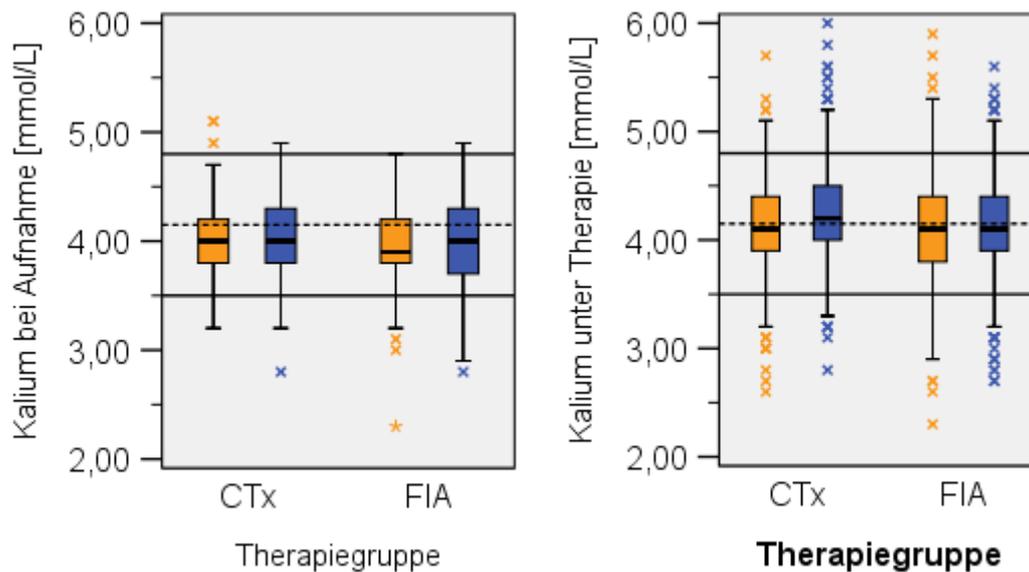


Abbildung 22: Gemessene Kaliumwerte im Serum bei Aufnahme (linke Abbildung) sowie unter Infusionstherapie (rechte Abbildung) in der Halbelektrolytgruppe (orange) vs. der Vollelektrolytgruppe (blau). Referenzbereich: 3,5 - 4,8 mmol/L

Sichtbar ist, dass sich die Werte bei Aufnahme noch im niedrig normalen Referenzbereich befanden. Unter Therapie bewegten sich dagegen alle Gruppen auf das arithmetische Mittel zu.

Im ursprünglichen Datensatz waren dabei drei Extremwerte unter Therapie aufgefallen, welche in unphysiologisch hohen ($> 6,0$ mmol/L) Bereichen lagen und in keinem Bezug zu den Messwerten des Vortages oder des folgenden Tages standen. Bei den nur wenige Stunden später durchgeführten Kontrolluntersuchungen mittels Blutgasanalyse (BGA) waren in allen drei Fällen die Kaliumspiegel normwertig. Da hierbei mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem Fehler in der Präanalytik ausgegangen werden kann, wurden diese Extremwerte durch die in der Kontroll-BGA erhobenen Werte ersetzt.

(2) Veränderung des Kaliumspiegels

Die Untersuchung auf Veränderungen des Kaliumspiegels unter Infusionstherapie bestätigte zunächst das im vorherigen Abschnitt beschriebene

mittlere Ansteigen des Kaliums unter Infusionstherapie in Richtung des mittleren Referenzbereiches.

In der exakteren Untersuchung zeigte sich hierbei unter Chemotherapie ein höheres Ansteigen des Kaliums im Vergleich zum Ausgangswert mit einem Anstieg von durchschnittlich $+0,26$ mmol/L [$0,21 - 0,31$; 95% CI] unter Vollelektrolytlösung gegenüber einem Anstieg von durchschnittlich $+0,12$ mmol/L [$0,08 - 0,16$; 95% CI] unter Halbelektrolytlösung. Bei Fieber in Aplasie war diese Differenz nicht auszumachen, der Anstieg bewegte sich hier in beiden Infusionsgruppen im Bereich von $+0,1$ mmol/L [$0,05 - 0,15$; 95% CI] unter Halbelektrolytlösung und $+0,1$ mmol/L [$0,03 - 0,16$; 95% CI] unter Vollelektrolytlösung.

Um zu prüfen, ob der Kaliumanstieg unter Chemotherapie in der Vollelektrolytgruppe mit der Infusionstherapie assoziiert sein könnte, wurde auf dosisabhängige Effekte getestet. Hier fiel zunächst auf, dass die infundierten Kaliummengen in der Vollelektrolytgruppe steiler anstiegen als in der Halbelektrolytgruppe (siehe Abbildung 23 links).

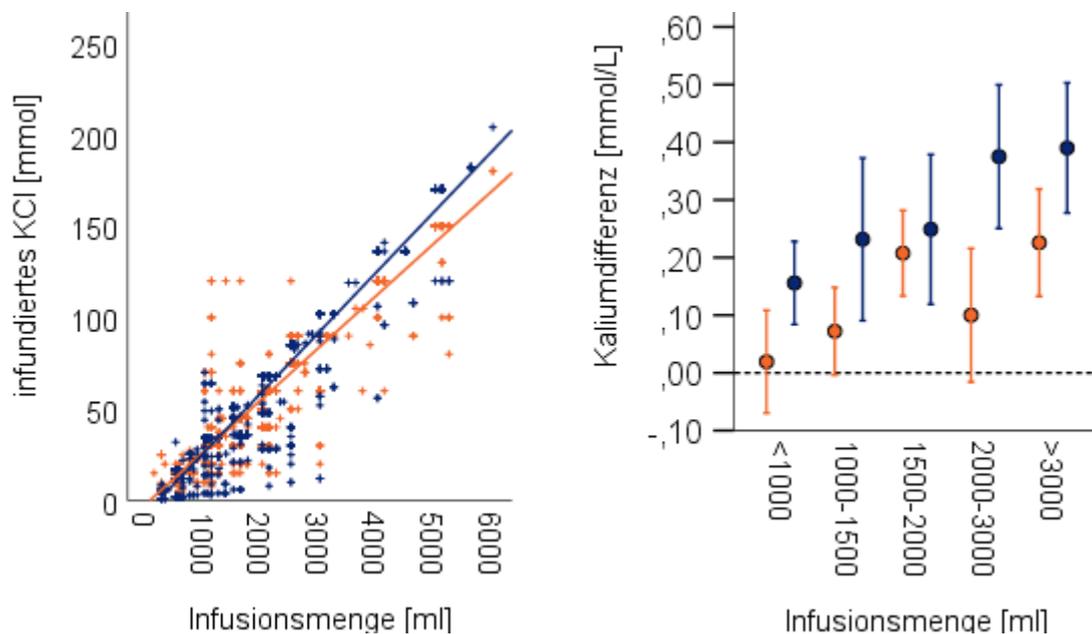


Abbildung 23 links: Korrelation von Infusionsmenge unter Chemotherapie [in ml] und infundiertem Kalium [mmol] bei Halbelektrolytlösung (orange) und Vollelektrolytlösung (blau). Rechte Abbildung: Kaliumdifferenz (Ausgangswert zu Messwerten unter Therapie) in Abhängigkeit zum Hydrierungsvolumen unter Chemotherapie in der Halbelektrolytgruppe vs. Vollelektrolytgruppe.

In daneben gezeigter Abbildung 23 rechts zeigt sich in beiden Gruppen, dass bei höherer Infusionsmenge auch der Kaliumanstieg stärker ausgeprägt war. Es zeigte sich also eine erhöhte Kaliumzufuhr in der Vollelektrolytgruppe sowie ein dosisabhängiger Effekt von infundiertem Kalium zum Anstieg des Kaliums unter Therapie.

Um die klinische Relevanz der Verschiebungen im Kaliumhaushalt zu prüfen, wurde im Folgenden die Prävalenz von Hyper- und Hypokaliämien untersucht.

Die Prävalenz einer Hyperkaliämie stieg unter Chemotherapie in der Halbelektrolytgruppe von 1,7 % bei Aufnahme (3/172) auf 4,6 % (28/611), in der Vollelektrolytgruppe von 1,3 % (2/154) auf 7,7 % (43/557). Dies entspricht einer signifikanten Risikoerhöhung von $RR = 1,7$ [1,1 – 2,7; 95% CI] und einer ARI von 3,1 % [0,4 – 4,9; 95 % CI].

Hypokaliämien waren in der Halbelektrolytgruppe in 5,2 % der Aufnahmen festzustellen (9/172) und fielen unter Therapie leicht auf 4,4 % (27/611), während bei Vollelektrolytlösung ein starker Abfall von ebenfalls 5,2 % bei Aufnahme (8/154) auf 0,9% stattfand (5/557). Vollelektrolytlösungen waren somit stark protektiv mit einem $RR = 0,2$ [0,1 – 0,5; 95% CI] und einer ARR = 3,5 % [1,7 – 5,3; 95% CI].

Bei Fieber in Aplasie stieg die Prävalenz einer Hyperkaliämie unter Halbelektrolytlösung um +4,8 % (0 % bei Aufnahme, 4,8 % unter Therapie) und um +4,1 % (1,6 % bei Aufnahme, 5,7 % unter Therapie) in der Vollelektrolytgruppe.

Hypokaliämien waren insgesamt häufiger. Wie auch bei den Hypokaliämien unter Chemotherapie waren diese bei Aufnahme erhöht und sanken unter der Infusionstherapie, im Schnitt um -0,8 % bei Halbelektrolytlösung (7,2 % auf 6,4 %) und um -1,8 % bei Vollelektrolytlösung (9,4 % auf 7,6 %).

Im Gegensatz zu der Gruppe Chemotherapie gab es somit bei Fieber in Aplasie keine relevanten Unterschiede zwischen den Infusionslösungen.

3.3.4 Einfluss auf die zweiwertigen Kationen

(1) Erhobene Messwerte

Das Calcium im Serum wurde an 2.609 Tagen (79,9 %) gemessen. An 446 Aufenthalten (81,7 %) war ein Ausgangswert vorhanden.

In Abbildung 24 zeigen sich insgesamt etwas geringere Calciumwerte unter Therapie im Vergleich zu den Ausgangswerten bei wenig Unterschieden zwischen den Infusionsgruppen. Ausreißer gab es in beide Richtungen, alle Extremwerte wurden nach Prüfung für plausibel erachtet und im Datensatz belassen.

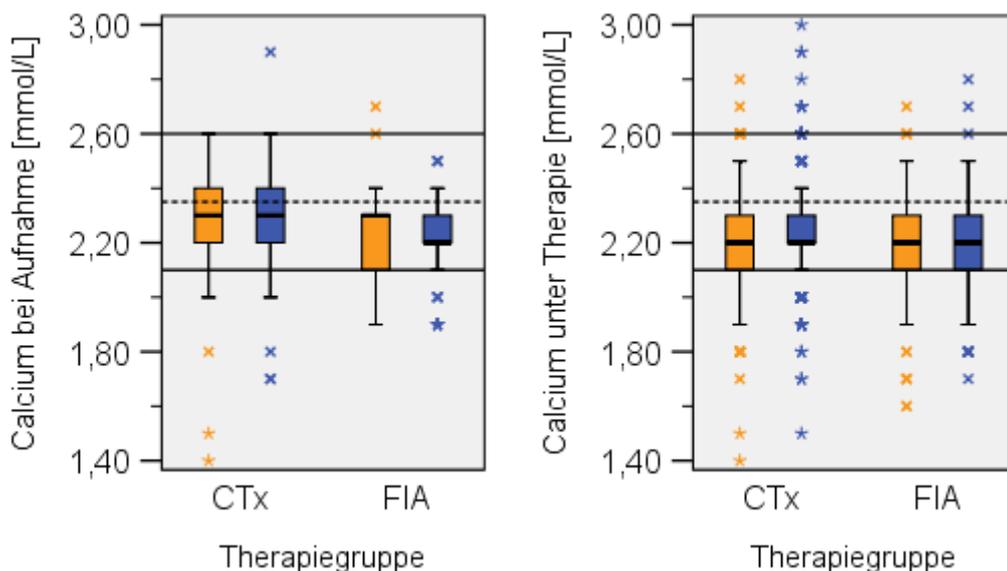


Abbildung 24: Gemessene Calciumwerte (gesamt) im Serum bei Aufnahme (links) sowie unter Infusionstherapie (rechts) in der Halbelektrolytgruppe (orange) vs. der Vollelektrolytgruppe (blau). Referenzbereich: 2,1 - 2,6 mmol/L

Das Magnesium im Serum wurde an 1.968 Tagen (60,3 %) gemessen, an 422 Aufenthalten (77,3 %) war ein Ausgangswert vorhanden. In Abbildung 25 zeigt sich, dass die Messwerte unter Infusionstherapie mit Vollelektrolytlösung höher lagen als unter Halbelektrolytlösungen.

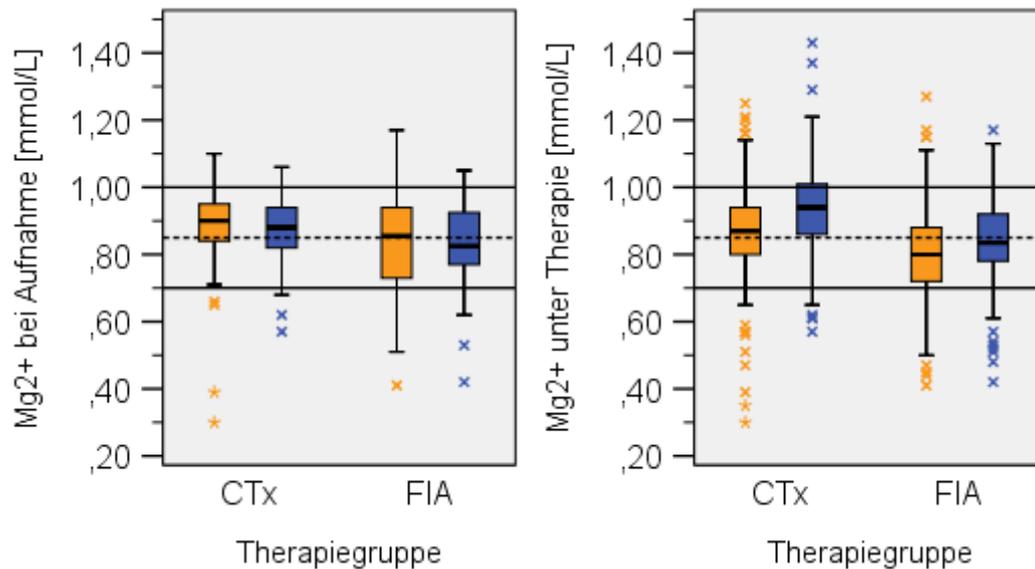


Abbildung 25: Gemessene Magnesiumwerte im Serum bei Aufnahme (links) sowie unter Infusionstherapie (rechts) in der Halbelektrolytgruppe (orange) vs. der Vollelektrolytgruppe (blau). Referenzbereich: 0,7 - 1,0 mmol/L

Im Datensatz waren fünf Extremwerte vorhanden. Vier davon ($< 0,40$ mmol/L) waren in einem einzigen Aufenthalt aufgetreten. Die anderen Messwerte der untersuchten Blutprobe zeigten keinen Hinweis auf einen Fehler in der Präanalytik, daher wurden diese Extremwerte als plausibel angesehen und in der Studie belassen. Ein fünfter Extremwert in einem anderen Aufenthalt mit $1,8$ mmol/L trat gleichzeitig mit einem stark erhöhten Kaliumwert auf, welcher in der Kontroll-BGA wieder normwertig war; auch die Magnesiumspiegel vor und nach diesem Extremwert waren stets normwertig, daher wurde dieser Extremwert als unplausibel im Rahmen eines mit hoher Wahrscheinlichkeit präanalytischen Fehlers verworfen.

(3) Veränderung des Calciumspiegels

In der deskriptiven Statistik hatte sich gezeigt, dass in der Vollelektrolytgruppe durchschnittlich die dreifache Menge Calcium infundiert wurde als in der Halbelektrolytgruppe.

Bei Betrachtung der Veränderung unter Therapie zeigte sich unter Chemotherapie ein durchschnittlicher Abfall von $-0,10$ mmol/L [$-0,12$ bis $-0,08$;

95% CI] in der Halbelektrolytgruppe gegenüber von -0,07 mmol/L [-0,09 bis -0,06; 95% CI] in der Vollelektrolytgruppe.

Bei Fieber in Aplasie war in der Halbelektrolytgruppe ebenfalls ein Absinken zu beobachten mit -0,05 mmol/L [-0,07 bis -0,04; 95% CI], während sich der Calciumspiegel unter Vollelektrolyt in dieser Gruppe indifferent verhielt mit -0,01 mmol/L [-0,03 bis 0,01; 95% CI].

In der Prüfung auf die Prävalenz von Hyper- und Hypocalcämien zeigten sich markante Auffälligkeiten. So traten Hypercalcämien in beiden Gruppen praktisch nie auf: In der Gruppe Chemotherapie unter Halbelektrolytlösung an zwei von 780 Tagen (0,3 %), unter Vollelektrolytlösung an acht von 710 Messtagen (1,1 %), bei Fieber in Aplasie insgesamt nur drei Mal (1/586 unter Halbelektrolytlösung, 2/533 unter Vollelektrolytlösung).

Dagegen waren Hypocalcämien häufige Ereignisse. Diese waren unter Chemotherapie bei Aufnahme noch selten und nahmen unter Therapie zu. Der Anstieg war unter Halbelektrolytlösung mit +15 % (4 % bei Aufnahme, 19 % unter Therapie mit 113 von 607 Fällen) fast doppelt so hoch wie bei Vollelektrolytlösung mit +8 % (3 % bei Aufnahme, 11 % unter Therapie mit 61/557 Fällen). Somit stellten Vollelektrolytlösungen einen protektiven Faktor gegenüber Hypocalcämien dar (RR = 0,6 [0,5 – 0,8; 95 % CI]).

Anders als in der Gruppe Chemotherapie war die Prävalenz einer Hypocalcämie bei Fieber in Aplasie meist präexistent: in der Halbelektrolytgruppe waren bereits 13 % der Aufnahmen hypocalcäm, unter Therapie kam es zu einem weiteren Anstieg von +4 % auf 17 % (90/523); in der Vollelektrolytgruppe betrug der Anstieg ebenfalls +4 % (16 % bei Aufnahme, 20 % unter Therapie mit 106/533 Fällen). Hier gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Infusionslösungen.

(4) Veränderung des Magnesiumspiegels

Wie auch im Falle des Calciums wurde unter Vollelektrolytlösung im Vergleich zu Halbelektrolytlösung die zwei- bis dreifache Menge Magnesium infundiert. Es zeigten sich signifikante Unterschiede in der Veränderung des Magnesiumspiegels unter Infusionstherapie:

Unter Chemotherapie blieb der Magnesiumspiegel unter Therapie nahezu konstant mit $-0,007$ mmol/L [$-0,02$ bis $0,008$; 95% CI], während er unter Vollelektrolytlösung ein deutliches Ansteigen zeigte mit $+0,09$ mmol/L [$0,08$ – $0,1$; 95% CI].

Bei Fieber in Aplasie zeigte sich ein ebenfalls signifikanter, wenn auch nicht so deutlicher Unterschied mit $-0,03$ mmol/L unter Halbelektrolytlösung [$-0,04$ bis $-0,01$; 95% CI] gegenüber $+0,01$ mmol/L unter Vollelektrolytlösung [$-0,005$ bis $0,03$; 95% CI].

Dieser Effekt zeigte Auswirkungen auf die Prävalenz von Hyper- und Hypomagnesämien unter Therapie. Unter Chemotherapie kam es bei beiden Infusionslösungen zu einem Anstieg von Hypermagnesämien unter Therapie im Vergleich zur Prävalenz bei Aufnahme, wobei dieser Anstieg unter Halbelektrolytlösung deutlich kleiner ausfiel mit $+6$ % (7 % bei Aufnahme, 13 % unter Therapie auf 51/385 Fällen) als unter Vollelektrolytlösung mit $+27$ % (6 % bei Aufnahme, 33 % unter Therapie mit 163/493 Fällen). Dies entspricht einer Risikoerhöhung durch Vollelektrolytlösungen auf $RR = 2,8$ [$2,2$ – $3,7$; 95% CI] und einer ARI von 20 % [$14,4$ – $25,2$; 95% CI].

Allerdings zeigte bereits Abbildung 25 auf S. 70, dass die Hypermagnesämien unter Vollelektrolytlösung eine Höhe von $1,21$ mmol/L (ohne Ausreißer) nicht überstiegen. Untenstehende Abbildung 26 zeigt, dass die Magnesiumwerte im Serum unter Therapie weiterhin normalverteilt waren bei auf $0,95$ mmol/L erhöhtem Mittelwert und einer Standardabweichung von $0,12$ mmol/L. Es kam zu keinen extremen Ausreißern (höchster gemessener Wert: $1,43$ mmol/L).

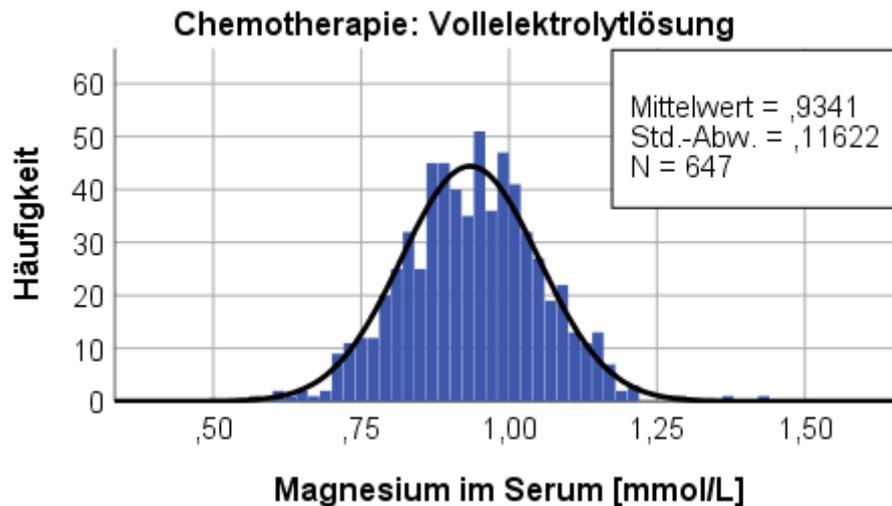


Abbildung 26: Histogramm aller gemessenen Magnesiumwerte unter Therapie mit Vollelektrolytlösung.

Die Untersuchung auf Hypomagnesämien zeigte unter Chemotherapie und Halbelektrolytlösung einen geringen Anstieg unter Hydrierungstherapie von + 5% (2 % bei Aufnahme, 7 % unter Therapie auf 27/385 Fällen), während Hypomagnesämien unter Hydrierung mit Vollelektrolytlösung praktisch nicht vorkamen (2 % bei Aufnahme, 1 % unter Therapie auf 6/493 Fällen). Vollelektrolytlösungen waren somit protektiv mit einem RR = 0,2 [0,08 – 0,4; 95% CI] und einer ARR von 6 % [3 – 8,5; 95% CI].

Bei Fieber in Aplasie und Halbelektrolytlösung kam es zu einem Abfall der Prävalenz von Hypermagnesämien von -3 % (6 % bei Aufnahme, 3 % unter Therapie auf 11/349 Fällen) und unter Vollelektrolytlösung nur zu einem geringen Anstieg von +4 % (4 % bei Aufnahme, 8 % unter Therapie auf 25/318 Fällen). Dies entspricht einem RR = 2,5 [1,3 – 4,9; 95 % CI] und einer ARI von 5 % [1,2 – 8,2; 95% CI].

Hypomagnesämie kamen bei Fieber in Aplasie unter Halbelektrolytlösung bei 16,7 % aller Aufnahmen vor. Dieser Wert blieb mit +0,8 % auf 17,5 % (61/349) unter Therapie nahezu unverändert. Bei Vollelektrolytlösung kam es dagegen zu einem Absinken der Prävalenz von -8 % (13 % bei Aufnahme, 5 % unter Therapie auf 16/318 Fällen), entsprechend einem RR = 0,3 [0,2 – 0,5; 95% CI] und einer ARR = 12,5 % [7,8 – 17,1; 95% CI].

3.3.5 Einfluss auf den Phosphat Spiegel

(1) Erhobene Messwerte

Das anorganische Phosphat im Serum wurde an 1.979 Tagen (60,6 %) gemessen, wobei an 422 (77,3 %) Aufenthalten ein Ausgangswert erhoben wurde. Da sich der Referenzbereich für Patienten unter 12 Jahren (1,3 – 1,8 mmol/L) von dem Bereich für Patienten über 12 Jahre unterscheidet (0,8 – 1,5 mmol/L) und aus beiden Altersgruppen Messwerte erhoben wurden, sind für untenstehende Abbildung 27 die Grenzwerte aus beiden Altersgruppen kombiniert worden (0,8 – 1,8 mmol/L).

Es zeigten sich niedrigere Spiegel in der „Fieber in Aplasie“-Gruppe im Vergleich zur „Chemotherapie“ sowie ein leichter Abfall unter Therapie in allen Gruppen. Die Verteilung der Messwerte war in beiden Infusionsgruppen sehr ähnlich. Es gab keine Extremwerte in den Messungen.

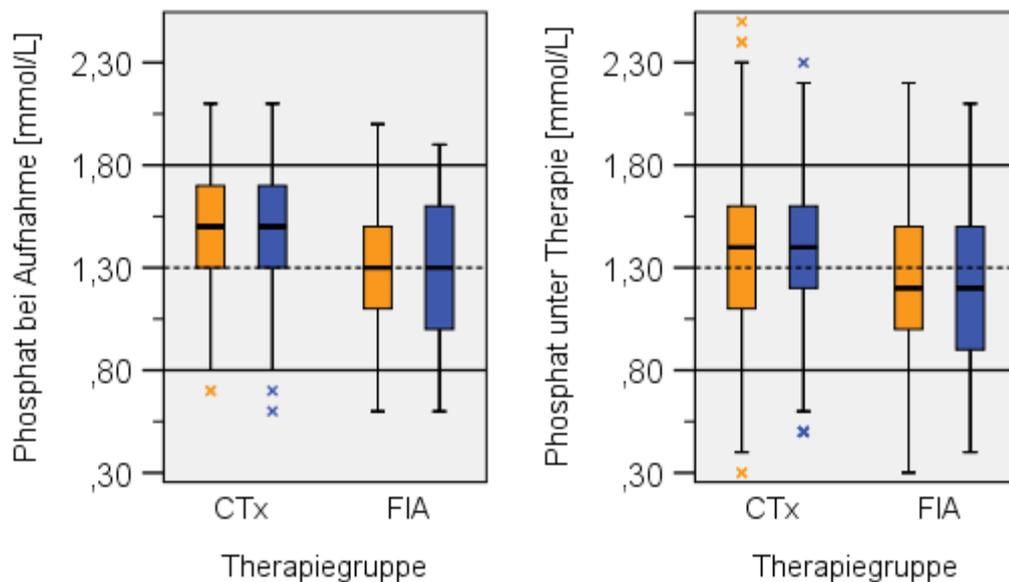


Abbildung 27: Gemessene Phosphatwerte im Serum bei Aufnahme (links) sowie unter Infusionstherapie (rechts) in der Halbelektrolytgruppe (orange) vs. der Vollelektrolytgruppe (blau). Referenzbereich: 0,8 - 1,8 mmol/L

(2) Veränderung des Phosphatspiegels

Bei beiden Infusionsgruppen kam es zu einem Absinken des Phosphatspiegels unter Therapie. Dieser Abfall betrug unter Chemotherapie und Halbelektrolytlösung -0,10 mmol/L [-0,13 bis -0,08; 95% CI] und unter Vollelektrolytlösung -0,05 mmol/L [-0,07 bis -0,03; 95% CI].

Bei Fieber in Aplasie war nur unter Vollelektrolytlösung ein Absinken messbar mit -0,06 mmol/L [-0,09 bis -0,02; 95% CI], bei Halbelektrolytlösung war das Verhalten indifferent mit -0,01 [-0,05 bis 0,02; 95% CI].

Auffällig waren die hohen Prävalenzen von Hypophosphatämien. Unter Chemotherapie kamen diese an 19,8 % aller Tage vor (239/1209), wobei sich zwischen den Gruppen nur kleine Unterschiede zeigten. Dies gilt jedoch nur für den höheren unteren Cut-off-Wert von 1,3 mmol/L bei ≤ 12 Jahren (siehe Kapitel 2.3.1) mit einer Prävalenz von insgesamt 26,3 % (213 / 809 Tage), der niedrigere Cut-off von 0,8 mmol/L als Grenze zur Hypophosphatämie in der Altersgruppe >12 Jahre ergab eine Prävalenz von insgesamt 6,5 % (26 / 400 Tage).

Aufgrund des deutlichen Unterschieds zwischen den Altersgruppen wurde die Prävalenz von Hypophosphatämien noch mit einem Referenzbereich aus einer anderen Quelle geprüft. Hierbei wurden die Referenzbereiche aus der CALIPER-Datenbank (Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals) entnommen, welche aus einem großen multiethnischen Datensatz Referenzbereiche mit feinerer Unterteilung der Altersgruppen generiert (Adeli et al., 2017). Der Datensatz geht ebenfalls von sinkenden unteren Grenzwerten für das Phosphat mit dem Alter aus, wobei diese durchwegs höher definiert sind als die Grenzwerte des Zentrallabors Tübingen, wie Tabelle 14 auf Seite 121 im Anhang zeigt.

Mit diesen Referenzbereichen wird der Unterschied zwischen den Altersgruppen kleiner bei einer insgesamt höheren Prävalenz von 32,9 % (Zentrallabor Tübingen: 19,8 %).

Dabei kam es in beiden Gruppen zu einem deutlichen Anstieg. Dieser betrug unter Verwendung der CALIPER-Werte +21,4 % auf 40,8 % unter Halbelektrolytlösung (159 / 390 Messwerte) sowie +16,8 % auf 35,7 % (177 / 496 Messwerte) unter Vollelektrolytlösung.

In der Gruppe Fieber in Aplasie war die Prävalenz von Hypophosphatämien in beiden Infusionsgruppen noch höher mit 50,8 % (Zentrallabor Tübingen: 33,9 %). Auch hier zeigte sich ein Anstieg von Hypophosphatämien unter Therapie. Dieser fiel in beiden Gruppen ähnlich stark aus mit +15,6 % auf 50,1 % unter Halbelektrolytlösung (173 / 345) und +16,8 % auf 55,9 % unter Vollelektrolytlösung (179 / 320).

3.3.6 Zusammenfassende Darstellung der Elektrolytstörungen

Nach der detaillierten Darstellung der Elektrolytstörungen sind in Abbildung 28 (Elektrolytüberschuss) und Abbildung 29 (Elektrolytmangel) nochmals alle Störungen in jeweils einem Diagramm zusammengefasst.

Häufigkeit von Elektrolytverschiebungen oberhalb des Referenzbereiches

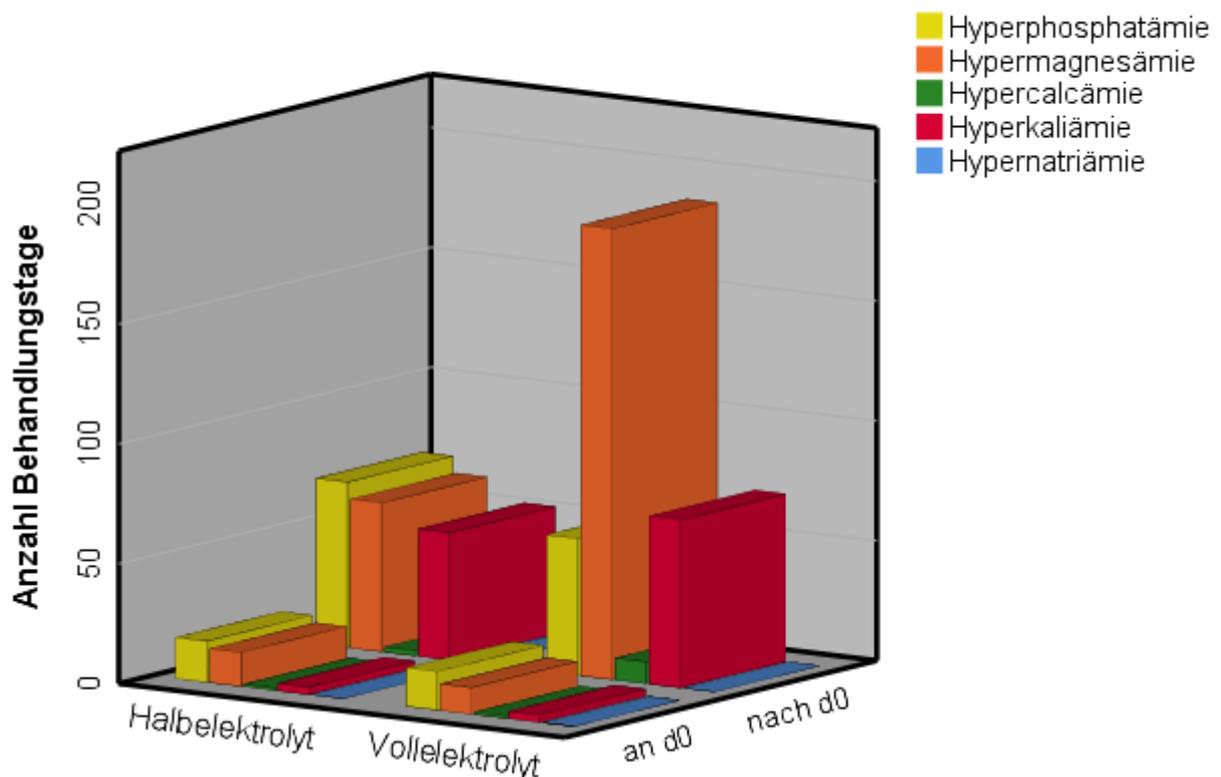


Abbildung 28: Anzahl der Elektrolytverschiebungen oberhalb (Hyper-) des jeweiligen Referenzbereiches bei Aufnahme (an d0) sowie unter Therapie (nach d0) bei Verwendung von Halbelektrolytlösung (links) vs. Vollelektrolytlösung (rechts)

Häufigkeit von Elektrolytstörungen unterhalb des Referenzbereiches

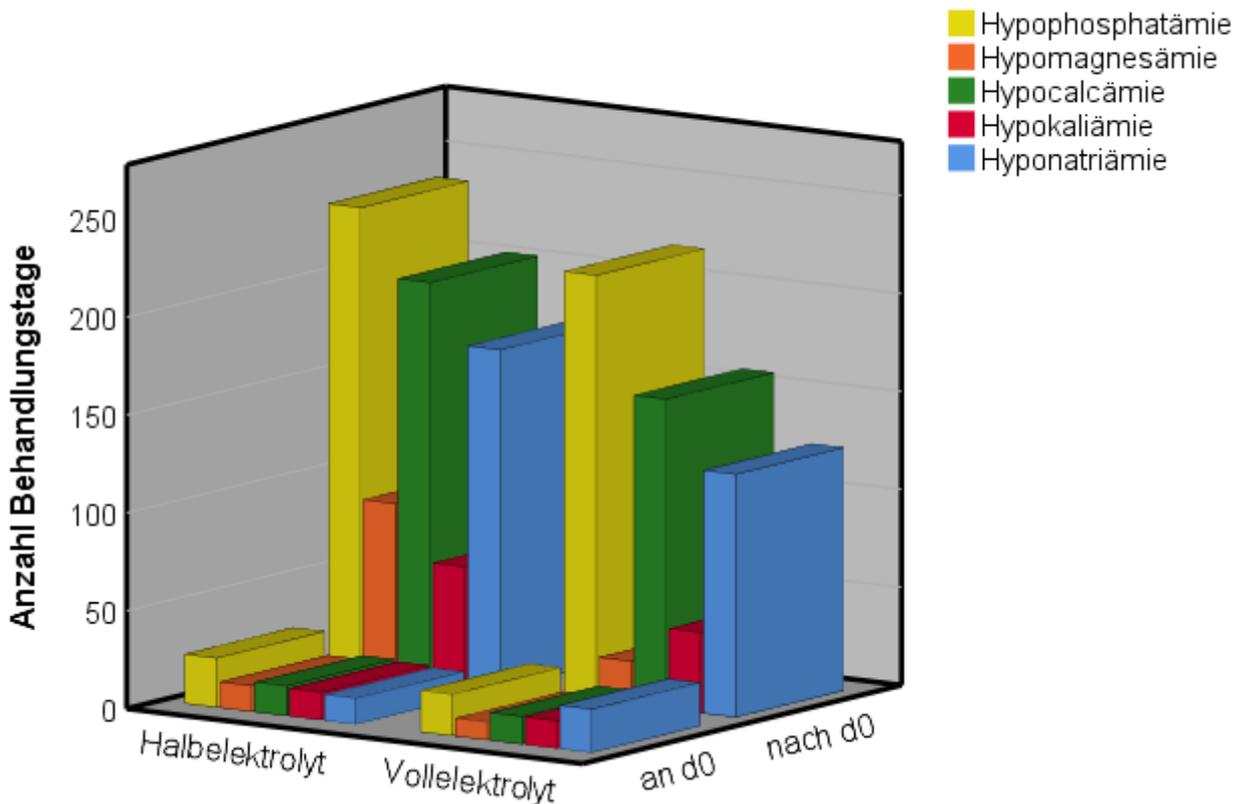


Abbildung 29: Anzahl der Elektrolytverschiebungen unterhalb (Hypo-) des jeweiligen Referenzbereiches bei Aufnahme (an d0) sowie unter Therapie (nach d0) bei Verwendung von Halbelektrolytlösung (links) vs. Vollelektrolytlösung (rechts)

3.3.7 Einfluss auf die Nierenfunktion

(1) Erhobene Messwerte

Als Parameter der Nierenfunktion wurden das Kreatinin im Serum sowie die GFR mittels Cystatin-C-Clearance und Sammelurin-Clearance erhoben.

Das Kreatinin im Serum wurde an 2.615 Behandlungstagen (80,1 %) dokumentiert. An 459 Aufenthalten (93,5 %) wurde ein Ausgangswert erhoben.

Da sich, wie beim Phosphat, der Referenzbereich für Patienten unter 12 Jahren (0,2 – 0,6 mg/dl) von dem Bereich für Patienten über 12 Jahre unterscheidet

(Mädchen: 0,5 – 0,8; Jungen: 0,6 – 1,1 mg/dl) und aus beiden Altersgruppen Messwerte erhoben wurden, sind für die folgende Abbildung 30 die Grenzwerte kombiniert worden (0,2 – 1,1 mmol/L). Die erhobenen Extremwerte bis 5,0 mg/dl wurden bei Fällen von akutem Nierenversagen gemessen und waren somit nachvollziehbar.

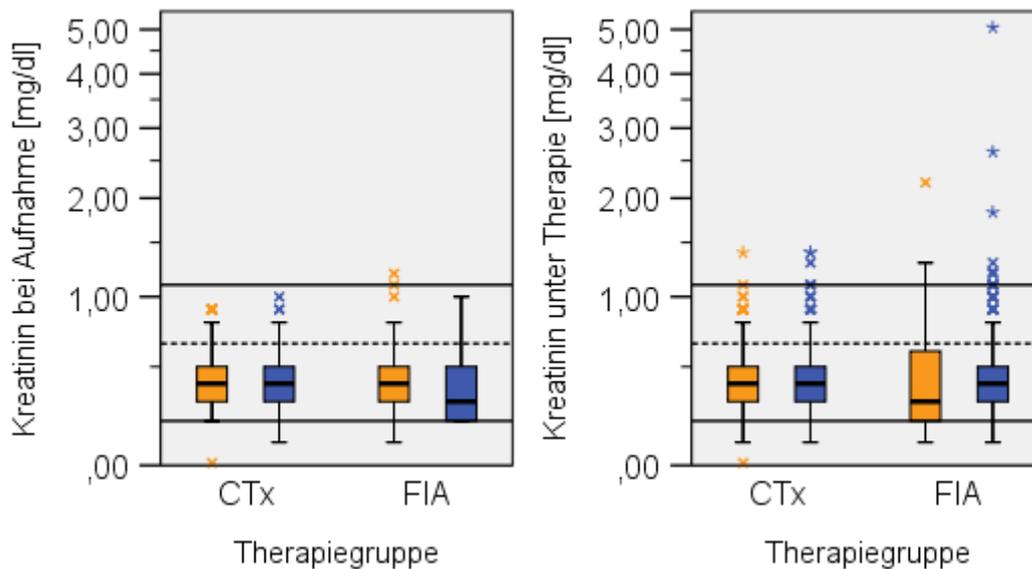


Abbildung 30: Gemessenes Kreatinin im Serum bei Aufnahme (links) sowie unter Therapie (rechts) in der Halbelektrolytgruppe (orange) vs. der Vollelektrolytgruppe (blau). Skalierung logarithmisch. Referenzbereich: 0,2 - 1,1 mg/dl

Die GFR wurde vor potenziell nephrotoxischer Chemotherapie sowie bei nierengeschädigten Patienten mittels Cystatin-C-Clearance oder endogener Kreatinin-Clearance im Sammelurin an 125 Tagen (3,8 %) gemessen. Dies geschah an 78 Tagen anhand der Cystatin-C-Clearance, an 47 Tagen mittels Sammelurin-Clearance. Ein Ausgangswert existierte an 74 Aufenthalten (13,6 %), davon in 46 Fällen nach der Cystatin-C-, in 28 Fällen nach der Sammelurin-Clearance. Die Ergebnisse beider Messverfahren sind im Anhang in Abbildung 40 auf S. 125 dargestellt.

(2) Veränderung des Kreatininspiegels

Eine explizite Messung der GFR mittels Sammelurin oder Cystatin-C-Clearance war nur selten und in unregelmäßigen Abständen erfolgt. Zudem war ein

Vergleich mit den eGFR-Werten nach der Bedside-Formel nach Schwartz (Kapitel 2.3.3) ebenfalls nicht ergiebig, da diese nur im GFR-Bereich bis 75 ml/min/1,73m² angewandt werden kann; die meisten Patienten im untersuchten Kollektiv waren jedoch nierengesund. Deshalb erfolgt die Beurteilung der Nierenfunktion im folgenden Kapitel rein aufgrund der Veränderung des Kreatinins im Serum unter Therapie.

Hierbei zeigte sich, dass es bei der hochvolumigen Hydrierung unter Chemotherapie in beiden Infusionsgruppen zu einem Abfall des Kreatinins kam. Dieser war in beiden Gruppen nahezu gleich ausgeprägt: bei Halbelektrolytlösung -0,05 mg/dl [-0,06 bis -0,04; 95% CI], unter Vollelektrolytlösung -0,055 mg/dl [-0,044 bis -0,066; 95% CI].

Bei Fieber in Aplasie kam es unter Halbelektrolytlösung ebenfalls zu einem Abfall des Kreatinins (-0,03 mg/dl [-0,04 bis -0,02; 95% CI]), während der Kreatininspiegel unter Vollelektrolytlösung unverändert blieb bei breiter Streuung der Ergebnisse (+0,01 mg/dl [-0,03 bis +0,04; 95% CI]).

(3) Prävalenz eines akuten Nierenversagens

Aussagekräftiger als die reine Veränderung des Kreatininspiegels sind die nachfolgenden Tabellen, in welchen die Prävalenz eines akuten Nierenversagens (ANV) untersucht wurde. Dieses wurde gemäß den KDIGO-Kriterien (Kidney Disease: Improving Global Outcome) definiert als Anstieg des Serum-Kreatinins um das mindestens 1,5-fache des Ausgangswertes innerhalb von sieben Tagen oder einem Anstieg von mindestens +0,3 mg/dl innerhalb von 48 Stunden, entsprechend einem KDIGO-Stadium 1 oder höher. Lagen die KDIGO-Kriterien für mehr als einen Behandlungstag im Aufenthalt an, wurde dies als ein Fall eines akuten Nierenversagens gerechnet.

In Tabelle 9 wird die Prävalenz eines ANV unter Chemotherapie dargestellt. Unter Halbelektrolytlösung kam es zu 5 Fällen auf 624 Aufenthalte (0,8 %), unter Vollelektrolytlösung zu 8 Fällen auf 495 Aufenthalte (1,6 %). Diese Häufung unter Vollelektrolytlösung war statistisch nicht signifikant (RR = 2,0 [0,7 – 6,0; 95% CI]).

Tabelle 9: Prävalenz eines akuten Nierenversagens unter Chemotherapie

| | | KDIGO | | Gesamt | |
|--------------|----------------|-------|--------|--------|--------|
| | | >=1 | no AKI | | |
| Infusionstyp | Halbelektrolyt | N | 5 | 619 | 624 |
| | | % | 0,8% | 99,2% | 100,0% |
| | Vollelektrolyt | N | 8 | 487 | 495 |
| | | % | 1,6% | 98,4% | 100,0% |

Tabelle 10 zeigt die Prävalenz bei Fieber in Aplasie. Es zeigt sich keine Häufung von ANV in einer der Infusionsgruppen.

Tabelle 10: Prävalenz eines akuten Nierenversagens bei Fieber in Aplasie

| | | KDIGO | | Gesamt | |
|--------------|----------------|-------|--------|--------|--------|
| | | >=1 | no AKI | | |
| Infusionstyp | Halbelektrolyt | N | 2 | 326 | 328 |
| | | % | 0,6% | 99,4% | 100,0% |
| | Vollelektrolyt | N | 3 | 315 | 318 |
| | | % | 0,9% | 99,1% | 100,0% |

3.3.8 Einfluss auf den Blutzuckerwert

(1) Erhobene Messwerte

Die Blutglucose wurde an 646 Tagen (19,9 %) und bei Aufnahme an 235 Aufenthalten (42,5 %) mittels BGA gemessen, die Messwerte verteilten sich ähnlich auf die einzelnen Gruppen (Abbildung 31). Praktisch alle Extremwerte oberhalb von 200 mg/dl traten bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus auf, nur bei zwei Patienten war dies nicht der Fall:

- der höchste Wert von 307 mg/dl trat bei einem Patienten auf, bei welchem kein IDDM bekannt war. Nach diesem Messwert traten in der Folge allenfalls mild erhöhte BZ-Werte bis 150 mg/dl auf. Da dieser Wert jedoch unter hochdosierter Dexamethason-Therapie erhoben wurde, könnte dieser Wert valide sein und wurde deshalb belassen.
- ein zweiter Extremwert >200 mg/dl trat bei einer Patientin auf, bei der kein Diabetes mellitus bekannt war, die jedoch häufiger erhöhte BZ-Werte

unter palliativer Chemotherapie entwickelt hatte. Möglicherweise lag ein nicht diagnostizierter Diabetes mellitus vor. Der Wert wurde belassen.

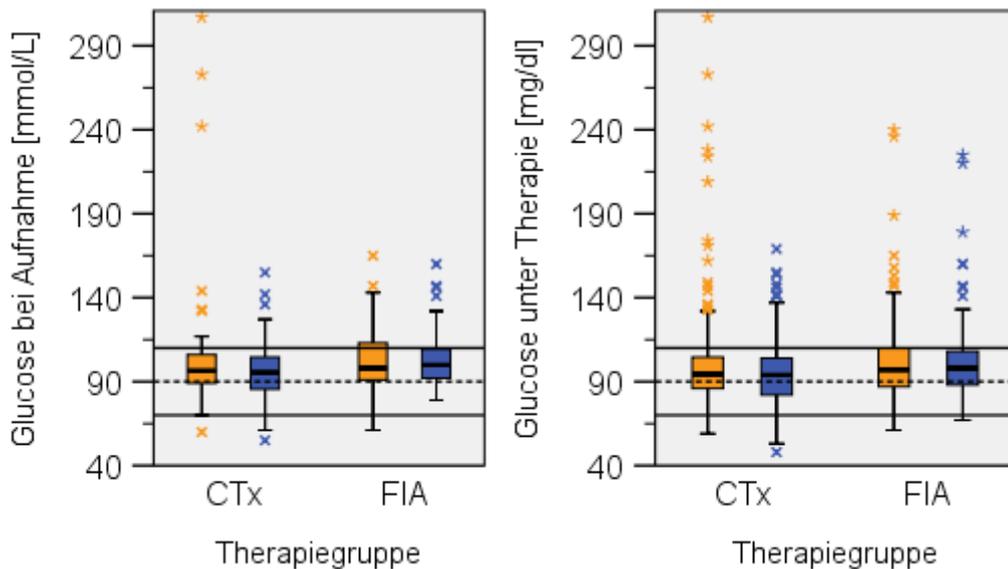


Abbildung 31: Gemessene Blutglucose mittels BGA bei Aufnahme (links) sowie unter Therapie (rechts) in der Halbelektrolytgruppe (orange) vs. der Vollelektrolytgruppe (blau). Referenzbereich: 70 bis 110 mg/dl

(2) Prävalenz von Hyper- und Hypoglykämien

Zur Untersuchung des Einflusses der in GlucNaCl-Lösung enthaltenen Glucose wurde die Prävalenz von Hyper- und Hypoglykämien betrachtet. Kinder mit einem bekannten Diabetes mellitus wurden für diese Untersuchung exkludiert.

Hyperglykämien, nach dem Zentrallabor Tübingen als Serumspiegel > 110 mg/dl definiert, kamen insgesamt in beiden Gruppen gleich häufig vor. Es zeigte sich, dass die Häufigkeit von Hyperglykämien unter Hydrierung bei Chemotherapie mittels glucosehaltiger Halbelektrolytlösung minimal zunahm (+1,2 % auf 15,9 %, 17/107 Messwerte) und unter Vollelektrolytlösung minimal abnahm (-3,1 % auf 14 %, 12/86 Messwerte).

Bei Fieber in Aplasie waren Hyperglykämien bei Aufnahme mit Fieber in Aplasie häufig und nahmen unter Therapie ab: unter Halbelektrolytlösung um -12,2 % auf 17,1 % (19/111), unter Vollelektrolytlösung um -8 % auf 17,7 % (17/96).

In der Untersuchung auf Hypoglykämien zeigt Abbildung 32, dass die Prävalenz von Hypoglykämien unter Chemotherapie und glucosefreier Vollelektrolytlösung um +14 % zunahm auf 23,3 % (20/86) im Vergleich zu glucosehaltiger Halbelektrolytlösung mit +5 % auf 12,1 % (13/107). Dies entspricht einer Risikoerhöhung von $RR = 2,0$ [1,05 – 3,7; 95% CI].

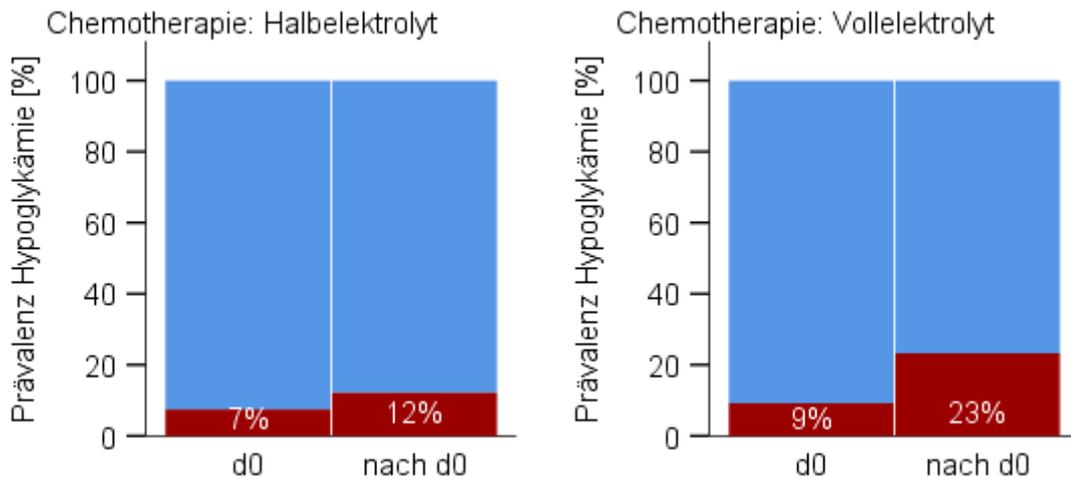


Abbildung 32: Prävalenz von Hypoglykämien (< 70 mg/dl) bei Aufnahme (d0) vs. unter Therapie (nach d0) bei Chemotherapie unter Halbelektrolytlösung (links) oder Vollelektrolytlösung (rechts).

Bei Fieber in Aplasie kamen Hypoglykämien in der Halbelektrolytgruppe bei Aufnahme mit 12 % deutlich häufiger vor als bei Aufnahme in der Vollelektrolytgruppe mit 2 %. Während sich jedoch unter Therapie mit Halbelektrolyt nur ein minimaler Anstieg von +1 % ergab, stieg die Prävalenz unter Vollelektrolyt um +8 % auf insgesamt 10 %. Dies zeigt Abbildung 33.

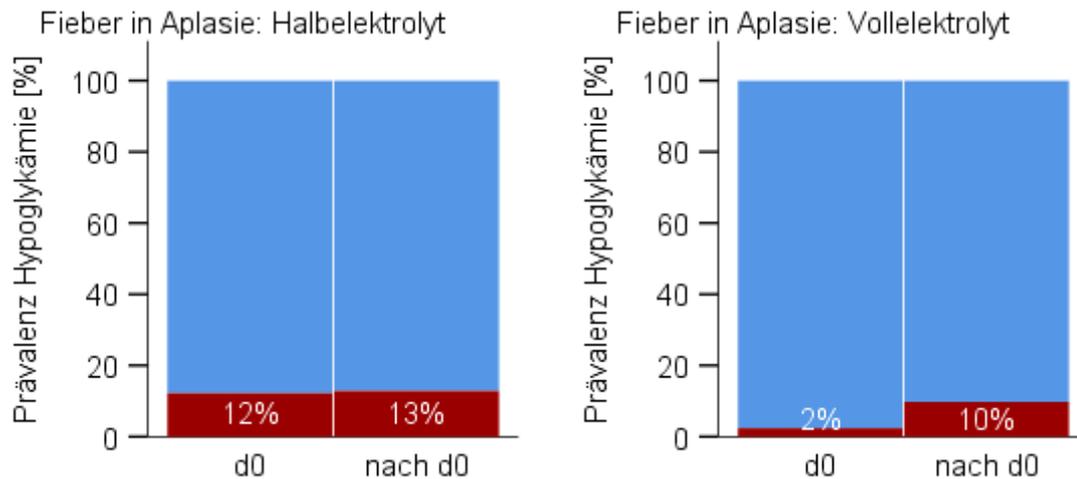


Abbildung 33: Prävalenz von Hypoglykämien (< 70 mg/dl) bei Aufnahme (d0) vs. unter Therapie (nach d0) bei Fieber in Aplasie unter Halbelektrolytlösung (links) oder Vollelektrolytlösung (rechts).

Um die Schwere der gefundenen Hypoglykämien einschätzen zu können, wurde die Einteilung der International Hypoglycaemia Study Group eingesetzt, welche als Grenze von milder (< 70 mg/dl) zu klinisch signifikanter Hypoglykämie den Wert < 54 mg/dl definiert (Heller, 2017).

Nach dieser Unterteilung traten zwei klinisch signifikante Hypoglykämien von 53 mg/dl und 48 mg/dl, beide unter Chemotherapie und Vollelektrolytlösung. Alle anderen Hypoglykämien können als milde Hypoglykämie klassifiziert werden.

Bei beiden schweren Hypoglykämien können jedoch besondere Umstände festgestellt werden:

- 48 mg/dl: Patient in schwerer Sepsis mit Organbeteiligung unter CH14.18
 - Antikörpertherapie, als Folge der Hypoglykämie Umstellung auf GlucNaCl
- 55 mg/dl: schwer kachektischer Patient (BMI 10 kg/m²) bei diencephalem Wasting-Syndrom.

3.3.9 Einfluss auf das Körpergewicht

(1) Messwerte

Das Körpergewicht am Morgen wurde an 3.100 Behandlungstagen (95,0 %) erfasst, an 448 Aufenthalten war ein Ausgangswert bekannt (91,2 %).

(2) Veränderung des Gewichts unter Therapie

Wie untenstehende Abbildung 34 zeigt, kam es in drei der vier untersuchten Gruppen zu einem ähnlich ausgeprägtem Abfall des Körpergewichts im Verlauf des Aufenthaltes (Messwerte unter Therapie – Gewicht bei Aufnahme); lediglich unter Chemotherapie und Halbelektrolytlösung kam es zu einem Anstieg des Körpergewichts von durchschnittlich +0,17 kg [0,1 – 0,24; 95% CI] (im Vergleich dazu mittlerer Abfall unter Chemotherapie und Vollelektrolytlösung: -0,14 kg [-0,23 bis -0,05; 95% CI]).

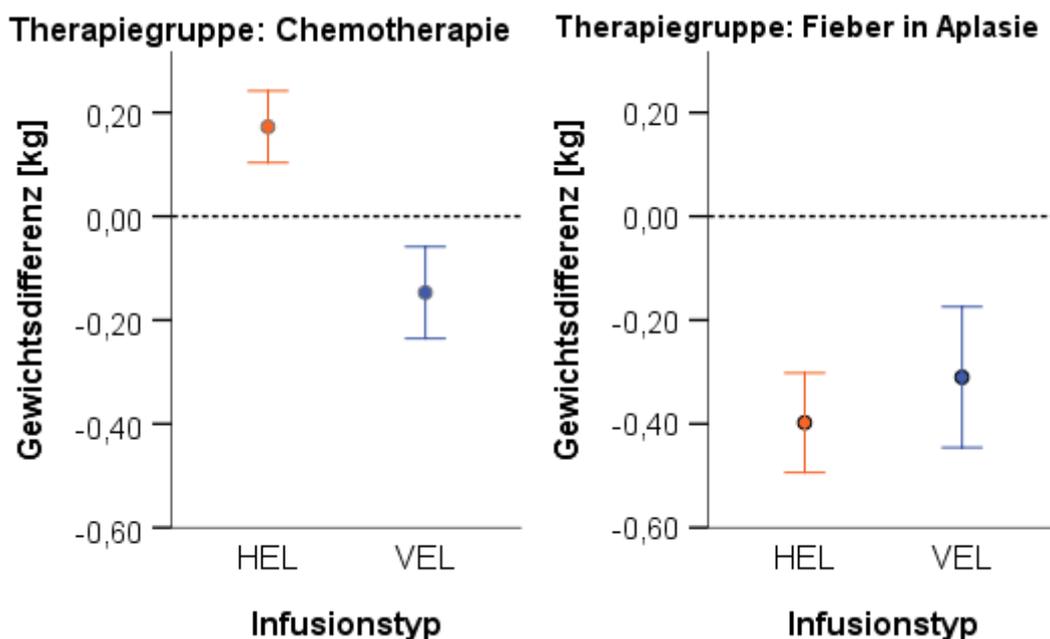


Abbildung 34: Veränderung des Gewichts über den Aufenthalt bei Chemotherapie (links) und Fieber in Aplasie (rechts), jeweils unter Halbelektrolytlösung (HEL / orange) und Vollelektrolytlösung (VEL / blau). Fehlerbalken: 95% CI

(3) Einfluss der infundierten Glucose auf die langfristige Gewichtsentwicklung

Um einen möglichen Einfluss der infundierten Glucose auf die langfristige Gewichtsentwicklung zu testen, wurde eine bivariate Korrelationsanalyse zwischen

- (1) der Differenz des Körpergewichts am ersten Behandlungstag des ersten stationären Aufenthaltes zum letzten Tag des letzten Aufenthaltes und
- (2) der insgesamt verabreichten Glucose (in g/kgKG) durchgeführt.

Hierbei zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den besagten Variablen (Pearson's $r = -0,034$).

3.4 MÖGLICHE INKOMPATIBILITÄTSREAKTIONEN MIT JONOSTERIL ©

Die Ergebnisse der Recherche zu möglichen Inkompatibilitätsreaktionen von Vollelektrolytlösungen mit häufigen, in der Kinderonkologie verwendeten Medikamenten sind im Folgenden in der Kurzfassung dargestellt.

Diese Kurzfassung beschränkt sich auf die Medikamente, bei denen nach der Literaturrecherche Inkompatibilitätsreaktionen wahrscheinlich sind. Bei diesen sollte eine Parallelinfusionen unterbleiben. Deshalb wurde in Tübingen während der Infusion der unten genannten, potenziell inkompatiblen Medikamente die Jonosteril-Infusion pausiert.

Die Langfassung mit allen untersuchten Medikamenten findet sich im Anhang (Kapitel 9.8) ab Seite 126.

Das Team wurde auf mögliche Inkompatibilitätsreaktionen durch balancierte Vollelektrolytlösungen besonders hingewiesen und sensibilisiert. Dennoch wurden im Beobachtungszeitraum keine Inkompatibilitätsreaktionen beobachtet.

Tabelle 11: Mögliche Inkompatibilitätsreaktionen mit Jonosteril

| CHEMOTHERAPEUTIKA | |
|--------------------|--|
| Wirkstoff | Kommentar |
| 5-Fluoruracil | Ausfällung bei pH < 8,18. Inkompatibilitäten mit verschiedenen TPN-Mischungen, evtl. Probleme mit Calcium. (1,2,3) |
| Amsacrin | Nicht mit chloridhaltigen Infusionslösungen durch eine Leitung, sofortige Ausfällung bei Kontakt. pH nicht bekannt. (1,2) |
| Bleomycin | Chelator, laut Fachinfo nicht mit 2- oder 3-wertigen Kationen kompatibel <-> Ca ²⁺ , Mg ²⁺ in Jonosteril, problematisch. Keine Testung mit Vollelektrolytlösungen / Ca ²⁺ / Mg ²⁺ erfolgt. pH-stabil zwischen pH 4 - 10. (1,2,3) |
| Fludarabinphosphat | Phosphatester, potentiell problematisch, keine Informationen zur Kompatibilität mit Vollelektrolytlösungen bzw. Calcium im Besonderen. Physikalische Kompatibilität nur mit (100mg/ml) Magnesiumsulfat geprüft für mind. 4h. Maximale pH-Stabilität bei pH 7,6. (1,2) |
| L-Asparaginase | Laut Apotheke kritisches Medikament, Mischung mit Jonosteril nicht empfohlen. Nach Trissel kein Wirkungsverlust in Ringer-Laktat. Keine Aussage zu Mg ²⁺ . Stabil zwischen pH 4,5 - 11, höchste Enzymaktivität zwischen 6,5 - 8,0. (1,2,3) |
| Methotrexat | Zur Harnalkalisierung verwendetes NaBic <-> Jonosteril inkompatibel. Subvisuelle Ausfällung bei Mischung mit TPN (Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , Phosphat, Aminosäuren) innerhalb einer Stunde. Stabil zwischen pH 6 - 8. (1,2,3) |
| Pegaspargase | Laut Apotheke kritisches Medikament, Mischung mit Jonosteril nicht empfohlen. Weiterhin Phosphat enthalten, potentiell problematisch. Keine Kompatibilitätsinformationen verfügbar. (1,3) |

ANTIBIOTIKA

| | |
|---------------------------|--|
| Piperacillin / Tazobactam | Keine Kompatibilität mit Ringer-Laktat. (1) |
| Ceftriaxon | Nicht kompatibel mit calcium-haltigen Infusionslösungen. Schnelle Ausfällung mit Ringer-Laktat. (1,2) |

ANTIMYKOTIKA

| | |
|----------------|---|
| Amphotericin B | Nicht kompatibel mit NaCl-haltigen Lösungen oder anderen Elektrolyten, nicht über dieselbe Infusionsleitung (Fachinfo). Viele Inkompatibilitäten beschrieben. (1,2) |
| Posaconazol | Laut Fachinfo inkompatibel mit Ringer-Laktat. Keine sonstigen Kompatibilitätsinformationen auffindbar. (1) |

Angegebene Quellen in der Kurztabelle:

- 1) *Fachinformation des jeweiligen Medikaments*
- 2) *Trissel, A: Handbook on injectible drugs, 17th Edition, 2013, ISBN 978-1585283781*
- 3) *Fachliche Beurteilung durch hauseigene Zytostatika-Apotheke der Kinderklinik*

4 DISKUSSION

4.1 INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

4.1.1 Natriumspiegel

Mit der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, ob der Einsatz von glucosefreien, balancierten Vollelektrolytlösungen in der Kinderonkologie als sicher angesehen werden kann.

In der Einleitung wurde beschrieben, dass als Hauptargument gegen den Einsatz dieser Infusionslösungen in der Pädiatrie stets die Furcht vor Hypernatriämien angeführt wurde. Deshalb steht die Untersuchung des Natriumspiegels an erster Stelle, um die Sicherheit von Vollelektrolytlösungen zu prüfen.

In den von Choong et al. (2006), Foster et al. (2014) und Wang et al. (2014) untersuchten pädiatrischen Kohorten zeigte sich stets ein stärkeres Absinken des Serumnatriums unter Therapie mit hypotonen Infusionslösungen im Vergleich zum Einsatz von isotonen Infusionslösungen. Dies bestätigte sich dieser Arbeit: sowohl unter der hochvolumigen Hydrierung bei Chemotherapie als auch unter der Erhaltungstherapie bei septischen Patienten kam es zu einem signifikant stärkeren Abfall des Serumnatriums unter Halbelektrolytlösung als bei Einsatz der Vollelektrolytlösung.

Dabei kam es unter der Hydrierung mittels Vollelektrolytlösung unter Chemotherapie trotz der rechnerisch doppelt so hohen Natriumeinfuhr immer noch zu einem Abfall des Serumnatriums, welcher unter hohen Hydrierungsvolumina sogar noch zunahm. Unter Halbelektrolytlösung zeigte sich dieser dosisabhängige Effekt nicht.

Ein Abfall des Serumnatriums trotz der Verwendung isotoner Lösungen wurde auch in einigen Studien aus o.g. Metaanalysen beobachtet. Hierfür könnten nicht-osmotische ADH-Stimuli ursächlich sein, in der hier untersuchten Kohorte z.B. ausgelöst durch Zytostatika oder die onkologische Grunderkrankung selbst.

Bei den septischen Patienten unter Erhaltungstherapie zeigte sich dagegen ein Natriumanstieg in beiden Gruppen, die unter Vollelektrolytlösung stärker

ausgeprägt war, insbesondere bei geringen Infusionsvolumina. Da die Prävalenz einer Hyponatriämie in dieser Gruppe jedoch schon bei Aufnahme hoch war und sich unter Therapie nahezu halbierte, ohne dass es zu Hypernatriämien kam, könnte es sich hierbei zumindest zum Teil um einen physiologischen Ausgleichsmechanismus handeln.

Insgesamt blieben die Veränderungen des Serumnatriums unter Vollelektrolytlösung aber klar innerhalb der vorab definierten Äquivalenzgrenzen. Damit kann gesagt werden, dass die beobachteten Unterschiede dieser Untersuchung zwar statistisch signifikant waren, jedoch klinisch keine Relevanz haben.

Eine tatsächliche klinische Relevanz kann der beobachteten Prävalenz von Hyper- und Hyponatriämien zugeschrieben werden. In Übereinstimmung mit o.g. Publikationen kam es auch in dieser Untersuchung zu keinen Hypernatriämien. Es könnte an dieser Stelle angeführt werden, dass der Referenzbereich des Zentrallabors Tübingen (136-148 mmol/L) von den in der Literatur üblichen 145 mmol/L als oberen cut-off-Wert abweicht; mit dieser niedrigeren Grenzziehung kam es zu insgesamt vier Hypernatriämien mit 146 mmol/L unter Vollelektrolytlösung.

Diese sollten jedoch in einem Verhältnis zu den 173 Hyponatriämien unter Halbelektrolytlösung im gleichen Untersuchungszeitraum gesehen werden. Ein protektiver Effekt gegenüber Hyponatriämien konnte dabei vor allem unter der hochvolumigen Hydrierung bei Chemotherapie gezeigt werden. Bei Fieber in Aplasie zeigte sich beim Einsatz von Vollelektrolytlösung zunächst kein protektiver Effekt gegenüber Hyponatriämien. Angesichts dessen, dass es unter der Therapie mit Vollelektrolytlösung bei FIA zu einer Halbierung der Prävalenz einer Hyponatriämie kam sowie bei einem Drittel der noch verbleibenden Hyponatriämien nachträglich zentrale Störungen der Natriumhomöostase diagnostiziert wurden, kann auch bei Fieber in Aplasie von einem tendenziell protektiven Effekt durch Vollelektrolytlösung ausgegangen werden.

Untenstehende Tabelle 12 vergleicht diese Effekte mit den Ergebnissen der aktuell größten Metaanalyse zum Thema hypotone vs. isotone Infusionslösungen in der Pädiatrie von McNab et. al (2014).

Tabelle 12: Prävalenz einer Hyponatriämie unter Vollelektrolytlösung (VEL) vs. Halbelektrolytlösung (HEL) sowie das RR bei Einsatz von VEL in der größten Vergleichsstudie von McNab et al. (2014) gegenüber dieser Arbeit zum Vergleich

| Arbeit | N | Prävalenz VEL / HEL | Relatives Risiko |
|------------------------------------|------|---------------------|----------------------------|
| McNab et al. 2014 | 1106 | 17 % vs. 34 % | 0,48 [0,38 – 0,60; 95% CI] |
| Heinz et al. 2019 | | | |
| (1) Chemotherapie | 136 | 13 % vs. 21 % | 0,65 [0,50 – 0,85; 95% CI] |
| (2) Fieber in Aplasie ³ | 87 | 7 % vs. 9 % | 0,78 [0,50 – 1,20; 95% CI] |

4.1.2 Säure-Basen-Status

Zu Beginn dieses Kapitels muss auf die Limitationen der Untersuchung des SBS hingewiesen werden: Wie in Kapitel 2.3.1 dargestellt, wurden Blutgasanalysen teils routinemäßig vor Start von bestimmten Therapieprotokollen abgenommen, häufig aber nur bei klinischen Auffälligkeiten des Patienten (Notfallsituationen, Sepsiszeichen etc.). Daher wird die Prävalenz metabolischer Störungen in dieser Studie wahrscheinlich überschätzt (systematischer Bias). Zudem wurden die Blutgase nicht untersucht, somit können im Folgenden nur Aussagen über eindeutig metabolische Störungen (pH und BE außerhalb der Referenz) gemacht werden. Es ist denkbar, dass viele leichtere metabolische Störungen respiratorisch kompensiert wurden, worüber mit dem vorliegenden Datenmaterial keine Aussage gemacht werden kann. Mit „Azidose“ und „Alkalose“ ist daher im folgenden Abschnitt stets „metabolische Azidose“ / „metabolische Alkalose“ gemeint.

Unter Berücksichtigung dieser Limitationen kann gesagt werden, dass die durch balancierte Vollelektrolytlösung zugeführten Pufferionen einen Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt zeigten.

Es konnten zunächst deutliche Unterschiede festgestellt werden, was die Prävalenz von Azidosen und Alkalosen in den beiden Gruppen betrifft: Azidosen wurden unter balancierter Vollelektrolytlösung wirksam vermieden, wobei der pH-Ausgleich häufig überkompensiert wurde und in eine metabolische Alkalose

³ Ohne die drei Patienten mit SIADH / zentralem Salzverlustsyndrom, siehe S.61

mündete. Das Verhältnis veränderter Azidosen zu verursachten Alkalosen war unter Chemotherapie genau ausgeglichen, hier stellten balancierte Vollelektrolytlösungen also keinen Vorteil dar. Dagegen wurden Azidosen bei Fieber in Aplasie vermieden, ohne eine signifikante Risikoerhöhung von Alkalosen zu verursachen. Hier können balancierte Vollelektrolytlösungen als Vorteil gesehen werden.

Die hohe Korrelation von Standardbikarbonat und pH-Wert unter ungepufferter Halbelektrolytlösung spricht dafür, dass viele Azidosen bei Halbelektrolytlösung unter Bikarbonatverbrauch entstanden. Sehr wahrscheinlich ist, dass in der Vollelektrolytgruppe viele Azidosen durch die zugeführten metabolisierbaren Anionen in einen pH-neutralen Bereich verschoben werden konnten. Die unphysiologisch hohe Acetat-Konzentration in der hauptsächlich eingesetzten Infusionslösung Jonosteril © von 36,8 mmol/L könnte jedoch in Kombination mit den hohen Hydrierungsvolumina unter Chemotherapie zu der Überladung mit basischen Anionen geführt haben und die hohe Prävalenz metabolischer Alkalosen in dieser Gruppe erklären.

Allerdings konnte in der Folge mit Furosemid ein möglicher Confounder identifiziert werden. Diuretika sind als Verursacher metabolischer Alkalosen bekannt (Galla, 2000). Bei einem Großteil der Alkalosen wurde Furosemid verabreicht, zudem zeigte sich eine direkte, wenn auch nur mittelstarke Korrelation von BE und Furosemid-Dosis. Furosemid wurde in der Vollelektrolytgruppe sowohl bei Chemotherapie als auch bei Fieber in Aplasie häufiger gegeben als in der Halbelektrolytgruppe. Bei Exklusion aller Tage, an denen Furosemid gegeben wurde, ist die Prävalenz metabolischer Alkalosen deutlich niedriger.

Als Nebeneffekt der ausgeprägten Abpufferung gegenüber sauren Metaboliten durch balancierte Vollelektrolytlösungen wurde des Weiteren die Prävalenz hyperchlorämischer Azidosen im Vergleich zur Halbelektrolytlösung deutlich gesenkt, trotz des leicht (nicht signifikant) ansteigendes Chloridspiegels. Eine Korrelation von Cl^- und pH ließ sich folgerichtig nur unter ungepufferter Halbelektrolytlösung feststellen.

Es bleibt die Frage nach der klinischen Relevanz dieser Ergebnisse. Die hohe Prävalenz metabolischer Alkalosen wurde bei stationär behandelten Patienten

generell (Hodgkin et al., 1980) sowie Intensivstationen (Mæhle et al., 2014) untersucht und ist ein bekanntes Problem. Die verbreitete Anwendung von Furosemid könnte einen großen Teil der in dieser Studie aufgetretenen Alkalosen erklären, wobei unklar bleibt, was der Grund für die häufigere Verabreichung von Furosemid in der Vollelektrolytgruppe war. Die metabolische Alkalose selbst scheint nach neueren Forschungsergebnissen keinen direkten Einfluss auf die Morbidität schwer kranker Patienten zu haben; sie könnte aber die stationäre Aufenthaltsdauer verlängern, wie eine neuere Untersuchung bei septischen Patienten zeigt (Kreü et al., 2017).

Zu diskutieren wäre an dieser Stelle, ob der Einsatz einer balancierten Vollelektrolytlösung mit einem geringeren Gehalt metabolisierbarer Anionen für die Hydrierung unter Chemotherapie die Gefahr einer Alkalose verringern könnte. Zudem wäre weitere Forschung zu dem Thema wünschenswert, insbesondere mit einer Studie, welche Blutgasanalysen zu festen Zeitpunkten erheben würde und damit die Prävalenz von Störungen des SBS ohne systematischen Bias erheben könnte. Eine Untersuchung der Blutgase könnte respiratorisch kompensierte Störungen aufdecken und eine prospektiv durchgeführte Studie die therapeutischen Überlegungen beim Einsatz von Diuretika untersuchen. So könnte evaluiert werden, weshalb Furosemid unter Vollelektrolytlösung häufiger eingesetzt wurde als unter Halbelektrolytlösung.

4.1.3 Elektrolytspiegel

In der Untersuchung der Elektrolytspiegel zeigten sich teils unerwartete Ergebnisse.

Der Anstieg des Kaliums unter balancierter Vollelektrolytlösung entstand wahrscheinlich aufgrund erhöhter Zufuhr. Vermutlich kam diese dadurch zustande, dass in beiden Gruppen regelhaft 30 mmol Kalium pro m² KOF pro Liter Infusionslösung zugesetzt wurden, ohne dass die in der hauptsächlich eingesetzten Vollelektrolytlösung Jonosteril © zugesetzten 4 mmol/L Kalium von diesem Zusatz abgezogen wurden. Dies führte insbesondere bei hohen Hydrierungsvolumina zu einer erhöhten Prävalenz von Hyperkaliämien. Daraus

kann die Empfehlung abgeleitet werden, das in der balancierten Vollelektrolytlösung enthaltene Kalium bei routinemäßigen Kaliumzusätzen zu berücksichtigen.

In der Untersuchung des Calciumspiegels stellte sich heraus, dass Hypercalcämien praktisch nie vorkamen, während Hypocalcämien häufige Probleme waren. Hier konnten balancierte Vollelektrolytlösungen die Rate an Hypocalcämien unter Chemotherapie verringern, nicht jedoch bei Fieber in Aplasie. Es ist ein bekanntes Problem, dass septische Patienten häufig hypocalcäm sind (Taylor et al., 1978; Zaloga, 2000). Als Limitation der Studie muss erwähnt werden, dass das ionisierte Calcium nicht erhoben wurde und damit keine detaillierte Auswertung der Ätiologie der gefundenen Hypocalcämien erfolgen konnte.

Beim Magnesiumspiegel fiel die hohe Prävalenz von Hypermagnesämien unter balancierter Vollelektrolytlösung auf, insbesondere unter Chemotherapie. Hier wurden deutlich mehr Hypermagnesämien verursacht als Hypomagnesämien verhindert. Bei Fieber in Aplasie war das Verhältnis ausgeglichener mit einem tendenziell besseren Risikoprofil der Vollelektrolytlösung.

Während Hypomagnesämien in der Literatur als häufig und mit vielen Krankheitsbildern assoziiert beschrieben werden, sind Hypermagnesämien eigentlich nur im Zusammenhang von intravenöser Magnesiumzufuhr bei chronischer Niereninsuffizienz beschrieben (Touyz, 2004). Denkbar wäre, dass eine passagere Nierenfunktionseinschränkung unter Chemotherapie in Kombination mit der intravenösen Zufuhr von Magnesium durch Jonosteril © zu einem Teil der Hypermagnesämien geführt haben könnte. Die weitere Untersuchung zeigte jedoch auch, dass die Hypermagnesämien ganz überwiegend milde ausfielen und somit vermutlich keine klinische Relevanz hatten. Dennoch ist zu diskutieren, ob eine balancierte Vollelektrolytlösung mit einem geringeren Magnesiumgehalt als in Jonosteril © für die Hydrierung unter Chemotherapie sinnvoll wäre.

Bezüglich des Phosphatspiegels fiel die sehr hohe Prävalenz von Hypophosphatämien auf: bei Fieber in Aplasie war jeder zweite Patient betroffen, unter Chemotherapie jeder dritte. Unter Einsatz von Vollelektrolytlösung war der

Anstieg unter Chemotherapie etwas geringer, bei Fieber in Aplasie zeigte sich kein Vorteil.

Bei diesen hohen Prävalenzen drängt sich der Verdacht auf, dass hier ein artifizielles Grenzwertproblem vorliegen könnte. In der Praxis haben Hypophosphatämien oberhalb von 0,6 mmol/L bei asymptomatischen Patienten in aller Regel keine therapeutische Konsequenz (Assadi, 2010). In der untersuchten Studienpopulation wurde Phosphat nur bei Fieber in Aplasie und Halbelektrolytlösung regelmäßig substituiert (26 % der Hypophosphatämien), in allen anderen Gruppen praktisch nie. Allerdings gab es in dieser Gruppe auch gehäuft Kinder, die nach Knochenmarkstransplantation noch standardmäßig Phosphat erhielten, sowie Kinder mit chronischer Tubulopathie oder Salzverlustsyndrom. Nach Abzug dieser Fälle bleibt die Substitution in der FIA-Gruppe und Halbelektrolytlösung dennoch doppelt so hoch. Zur oralen Substitution von Phosphat wurden keine Daten erhoben.

Zusammengefasst lag bei der hohen Prävalenz an Hypophosphatämien wahrscheinlich ein für kideronkologische Patienten schlecht definierter Grenzwert vor. Zur Beantwortung der Frage nach einer therapeutischen Konsequenz wäre anschließende Forschung notwendig, welche die Daten zur oralen Phosphatsubstitution erfassen und die therapeutischen Überlegungen zur Phosphatsubstitution generell dokumentieren würde.

4.1.4 Nierenfunktion

Die Einschätzung der Nierenfunktion erwies sich mit dem retrospektiv erhobenen Datenmaterial als schwierig. Das Kreatinin im Serum wurde sehr häufig erhoben, ließ aber im überwiegend nierengesunden Patientenkollektiv aufgrund des kreatininblinden Bereichs keine Aussage über die eGFR zu. Das Cystatin C wurde für eine valide Aussage zu selten erhoben. Damit konnte das von Fusch und Moeller (1991) beschriebene Absinken der GFR unter hoher Natriumzufuhr bei Kindern nicht direkt untersucht werden.

Alternativ wurde deshalb die Darstellung der Prävalenz eines ANV nach der KDIGO-Klassifikation geprüft. Hier zeigten sich keine Unterschiede zwischen den

Infusionslösungen. Ein direkt nierentoxischer Effekt der hohen Natriumzufuhr ist also nicht zu erwarten.

4.1.5 Hypoglykämierisiko

Die Rolle der standardmäßigen intravenösen Glucosesubstitution in der Pädiatrie wurde in der Einleitung umfangreich dargestellt. Insgesamt ereigneten sich in der untersuchten Studienpopulation mehr Hypoglykämien unter glucosefreier Vollelektrolytlösung, insbesondere unter Chemotherapie. Davon wurden zwei Hypoglykämien als klinisch signifikant klassifiziert (beide unter Chemotherapie und glucosefreier Vollelektrolytlösung), wobei in beiden Fällen auch besondere Umstände vorlagen (einmal schwere Kachexie, einmal schwere Sepsis).

Im Gegenzug wurden kaum Hyperglykämien durch den Verzicht auf intravenöse Glucose verhindert.

Es stellt sich die Frage, ob die standardmäßige Zugabe von Glucose, wie in der AWMF-Leitlinie zum Management kinderchirurgischer Patienten (Einleitung) vorgeschlagen, auch in der Kinderonkologie weiterhin sinnvoll ist. Zur Abwägung des Gesamtrisikos sind jedoch zwei mögliche Effekte der intravenös zugeführten Glucose zu beachten:

1. In der Einleitung wurde die Warburg-Hypothese besprochen, nach welcher Tumoren auf die aerobe Glykolyse angewiesen sind und somit von einem erhöhten Glucoseangebot profitieren könnten. Die Studienlage zu diesem Thema ist sehr divers. Zwei ältere Studien, welche den Effekt von intravenöser Glucose auf das Tumorwachstum im Mausmodell untersuchten, kommen zu genau entgegengesetzten Ergebnissen (Buzby et al., 1980; Hak et al., 1984). Neuere Studien untersuchen den Effekt einer glucosefreien, ketogenen Diät; hier konnten im Mausmodell vorteilhafte Effekte gezeigt werden (Lv et al., 2014). In einem großen systematischen Review konnten diese beim Menschen bisher nicht nachgewiesen werden (Erickson et al., 2017). Insgesamt muss konstatiert werden, dass die Beantwortung dieser Fragestellung aufgrund der Komplexität des Forschungsfeldes, der Heterogenität der untersuchten Tumorentitäten und des Fehlens eines Messinstrumentes zur

Quantifizierung eines möglichen Effekts auf das Tumorstadium mit dieser Studie unmöglich ist.

2. Ein Nebeneffekt glucosehaltiger Infusionslösungen ist die Zufuhr freien Wassers nach Metabolisierung der Glucose, welche wiederum das Risiko einer Hyponatriämie erhöht. Um diesen Nebeneffekt zu quantifizieren wäre eine anschließende Forschung notwendig, welche glucosefreie Infusionslösungen mit glucosehaltiger Infusionslösung gleicher Tonizität vergleichen würde.

Die Frage, ob die erhöhte Prävalenz von Hypoglykämien unter Chemotherapie bei Einsatz glucosefreier Infusionslösung den weiteren Einsatz von zumindest 1% iger oder weiterhin 2,5 %iger Glucoselösung rechtfertigt, bleibt schwierig und kann mit dieser Studie noch nicht eindeutig beantwortet werden.

4.1.6 Körpergewicht

In der Untersuchung auf Veränderungen des Körpergewichtes innerhalb des Aufenthaltes zeigte sich nur in der Gruppe Halbelektrolytlösung und Chemotherapie eine Zunahme. Hier könnte möglicherweise eine Einlagerung freien Wassers vorliegen. Zum Beweis dieser These wären Daten zur Serumosmolarität sowie der Wasserbilanz notwendig.

Ein negativer Effekt auf die langfristige Gewichtsentwicklung aufgrund des Verzichtes auf intravenös zugeführte Glucose zeigte sich nicht. Diese Untersuchung ist jedoch nur eingeschränkt aussagekräftig, da nur eine einfache Korrelationsanalyse zwischen Gewicht und zugeführter Glucose durchgeführt wurde. Hier sind mögliche Confounder nicht berücksichtigt. So fiel etwa ein höherer Anteil von akuten Leukämien und Lymphomen in der Vollelektrolytgruppe im Vergleich zur Halbelektrolytgruppe auf. Bei diesen Erkrankungen werden standardmäßig Kortikosteroide in hohen Dosierungen zur Induktionstherapie verabreicht. Kortikosteroide können durch Verschiebung von Muskel- zu Fettmasse eine katabole Stoffwechsellage verschleiern (Bauer et al., 2011).

Für die Bewertung der Frage nach der langfristigen Gewichtsentwicklung ist jedoch auch der kalorische Gehalt einer 2,5 %igen Glucoselösung zum Gesamtbedarf zu setzen. Hierfür folgende Beispielrechnung:

Bei Hydrierung unter Chemotherapie mittels GlucNaCl wurden durchschnittlich 1,5 g Glucose/kg/d verabreicht, entsprechend einer Zufuhr von 5,85 kcal/kg/d. Der Gesamtenergiebedarf eines Kindes beträgt zwischen max. 90-100 kcal/kg/d beim Säugling und sinkt mit dem Alter auf min. 30-60 kcal/kg/d in der höchsten Altersgruppe von 12-18 Jahren (Koletzko et al., 2005). Während der Einsatz von GlucNaCl beim Säugling somit nur 5,85 % des Gesamtenergiebedarfs deckte und somit für die langfristige Gewichtsentwicklung wahrscheinlich irrelevant ist, wurden in der höchsten Altersgruppe 19,5 % des Gesamtenergiebedarfs nur durch die Hydrierung unter Chemotherapie mittels 2,5 %iger Glucoselösung gedeckt. Hier könnte die Umstellung auf glucosefreie Infusionslösung durchaus einen Unterschied machen.

Belastbare Antworten auf diese Überlegungen könnte hier aber erst eine Studie geben, welche durch Bioimpedanzmessung oder Dual X-Ray-Technik (Bauer et al., 2011) das Verhältnis von Körperfettanteil zu Muskelmasse direkt misst und somit sensibler für die oben genannten, in der Onkologie häufig verschleierte katabolen Stoffwechsellagen ist.

4.2 LIMITATIONEN UND AUSBLICK

Für die Beurteilung der Validität der durchgeführten Studie sind verschiedene Limitationen zu beachten.

Zuallererst ist hier das retrospektive Studiendesign zu nennen. Zwar konnten durch die Auswertung vor und nach der Umstellung die Daten einer Kontroll- sowie eine Therapiegruppe miteinander verglichen werden, eine echte Randomisierung ist dies jedoch nicht. Problematisch war insbesondere, dass retrospektiv häufig nicht nachvollziehbar war, weshalb nach der Umstellung bei manchen Patienten noch eine Halbelektrolytlösung eingesetzt wurde oder umgekehrt. Damit war keine Intention-to-treat-Analyse möglich.

Zudem war die Heterogenität der retrospektiven Daten deutlich höher als in einer prospektiv geplanten Studie zu erwarten wäre. Problematisch waren erstens die

Laborwerte, die in unterschiedlichem Ausmaß zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben wurden. Zweitens wurden zwar die meisten Patienten nur mit Halbelektrolytlösung oder Vollelektrolytlösung behandelt, 23 % der Patienten erhielten jedoch sowohl Halbelektrolyt- als auch Vollelektrolytlösung. Diese beiden Probleme schränkten die Möglichkeiten der statistischen Auswertung der Ergebnisse deutlich ein und ließen nur eine einfache Konfidenzintervall-Einschlusstestung zu.

Somit ist diese Studie primär als Vorbereitung für eine randomisiert kontrollierte klinische Studie zu sehen. Damit könnten die dargestellten Ergebnisse breiter validiert und auch besser quantifiziert werden.

Als nächster Punkt ist anzuführen, dass Kontroll- und Therapiegruppe in manchen Punkten nicht vollständig vergleichbar waren. So wurden in der Vollelektrolytgruppe prozentual mehr lymphatische Erkrankungen behandelt, in der Halbelektrolytgruppe gab es mehr Neuroblastome. Bei Fieber in Aplasie war das Geschlechterverhältnis nicht ausgeglichen. Wie vorhin angeführt, ist aufgrund der Heterogenität des Datensatzes keine dezidierte statistische Analyse möglich, welche z.B. das attributable Risiko der genannten Unterschiede in Diagnosen oder Geschlechterverteilung erheben könnte. Damit ist auch ein Ausgleich der Unterschiede über z.B. einen Gewichtungsfaktor nicht sinnvoll.

Eine Folgestudie sollte deshalb eine höhere Fallzahl erheben, um eine noch bessere Vergleichbarkeit von Therapie- zu Kontrollgruppe zu erreichen.

Als dritter Punkt ist das Fehlen von Laborwerten zu nennen, welche die Interpretation der beschriebenen Ergebnisse deutlich erschwert. Am wichtigsten für eine Folgestudie wäre das Erheben von Urinelektrolyten, was die Beantwortung von mehreren physiologischen Fragestellungen ermöglichen würde. Sehr interessant wäre die Natriumbilanz, um zu klären, warum trotz der doppelten Natriumzufuhr Hyponatriämien noch immer häufig waren und Hypernatriämien nie vorkamen. Ein nicht-osmotischer ADH-Effekt könnte im Sinne einer Verdünnungshyponatriämie für die Hyponatriämien verantwortlich sein. Hier wäre interessant zu klären, ob im Hintergrund unter Vollelektrolytlösung die Natriumbilanz ausgeglichen ist oder proteingebunden

akkumuliert und bei längerer Infusionsdauer doch irgendwann zur Hybernatriämie führt.

Auch den anderen Auffälligkeiten im Elektrolythaushalt (insb. die hohen Prävalenzen von Hypermagnesämien und Hypophosphatämien) könnte mit dezidiert erhobenen Urinelektrolyten besser nachgegangen werden.

Zuletzt sind bei den Untersuchungen zur intravenösen Glucosezufuhr Limitationen zu beachten. Es standen keine guten Messinstrumente neben der Glucosemessung in der BGA zur Verfügung. Die BGA selbst wurde häufiger notfallmäßig als routinemäßig abgenommen und könnte die erhobene Prävalenz von Hyper- und Hypoglykämie überschätzen. Um die Rolle der intravenösen Glucose besser einschätzen zu können, wäre deshalb eine prospektive Studie mit regelhaften Glucosemessungen notwendig, um das Risiko einer Hypoglykämie genauer erfassen zu können.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Mit dieser Dissertation wurde die Umstellung von glucosehaltiger Halbelektrolytlösung auf glucosefreie Vollelektrolytlösung in der Kinderonkologie Tübingen retrospektiv ausgewertet.

Zusammengefasst traten bei Einsatz der balancierten Vollelektrolytlösung weniger Hyponatriämien bei Hydrierung unter Chemotherapie sowie unter Erhaltungstherapie bei Fieber in Aplasie auf, ohne dass dabei Hypernatriämien verursacht wurden. Es kam insgesamt zu weniger Verschiebungen des Säure-Basen-Status sowie des Elektrolythaushaltes. Es kam zu einer Häufung von metabolischen Alkalosen und Hypermagnesämien, wobei die Relevanz dieser Befunde unklar ist. Der häufige Einsatz von Furosemid kann einen Teil der metabolischen Alkalosen erklären, wobei nicht klar ist, warum unter Vollelektrolytlösung mehr Furosemid eingesetzt wurde.

Es zeigte sich kein negativer Effekt auf die Nierenfunktion.

Der Verzicht auf Glucose führte zu einem erhöhten Vorkommen von Hypoglykämien unter Chemotherapie, nicht jedoch bei Fieber in Aplasie. Das Risiko glucosefreier Infusionslösungen unter Chemotherapie muss gegenüber den potenziellen Risiken einer Zufuhr freien Wassers sowie einer möglichen Förderung des Tumorwachstums durch das erhöhte Glucoseangebot abgewogen werden und bedarf somit weiterer Klärung.

Insgesamt kann die klinische Sicherheit von balancierten Vollelektrolytlösungen in der Kinderonkologie auf Basis dieser Daten angenommen werden. Da jedoch aufgrund des retrospektiven Studiendesigns Limitationen bezüglich dieser Aussage bestehen, wäre eine prospektiv randomisiert kontrollierte Folgestudie ideal, um diese Aussage nochmals zu bestätigen.

6 LITERATUR

Alle Literaturangaben sind in alphabetischer Reihenfolge angegeben.

- Adeli, K., Higgins, V., Trajcevski, K., & White-Al Habeeb, N. (2017). The Canadian laboratory initiative on pediatric reference intervals: A CALIPER white paper. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 54(6), 358-413. doi:10.1080/10408363.2017.1379945
- Alakel, N., Middeke, J. M., Schetelig, J., & Bornhauser, M. (2017). Prevention and treatment of tumor lysis syndrome, and the efficacy and role of rasburicase. *Onco Targets Ther*, 10, 597-605. doi:10.2147/ott.S103864
- Arieff, A. I., Ayus, J. C., & Fraser, C. L. (1992). Hyponatraemia and death or permanent brain damage in healthy children. *British Medical Journal*, 304(6836), 1218. doi:10.1136/bmj.304.6836.1218
- Assadi, F. (2010). Hypophosphatemia: an evidence-based problem-solving approach to clinical cases. *Iran J Kidney Dis*, 4(3), 195-201.
- AWMF, A. d. W. M. F. (2016). S1-Leitlinie 001-032 „Perioperative Infusionstherapie bei Kindern“ Retrieved from https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/AWMF-Regelwerk/AWMF-Regelwerk.pdf
- Bartter, F. C., & Schwartz, W. B. J. (1967). The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med*, 42(5), 790-806.
- Bauer, J., Jürgens, H., & Frühwald, M. C. (2011). Important Aspects of Nutrition in Children with Cancer. *Advances in Nutrition*, 2(2), 67-77. doi:10.3945/an.110.000141
- Blackfan, K. D., & Maxcy, K. F. (1918). The intraperitoneal injection of saline solution. *American Journal of Diseases of Children*, XV(1), 19-28. doi:10.1001/archpedi.1918.04110190022002
- Buzby, G. P., Mullen, J. L., Stein, T. P., Miller, E. E., Hobbs, C. L., & Rosato, E. F. (1980). Host-tumor interaction and nutrient supply. *Cancer*, 45(12), 2940-2948.

- Cahill, G. F., Jr., Herrera, M. G., Morgan, A. P., Soeldner, J. S., Steinke, J., Levy, P. L., . . . Kipnis, D. M. (1966). Hormone-fuel interrelationships during fasting. *The Journal of clinical investigation*, *45*(11), 1751-1769. doi:10.1172/JCI105481
- Choong, K., Kho, M. E., Menon, K., & Bohn, D. (2006). Hypotonic versus isotonic saline in hospitalised children: a systematic review. *Arch Dis Child*, *91*(10), 828-835. doi:10.1136/adc.2005.088690
- Darrow, D. C. (1948). Disturbances in electrolyte metabolism in man and their management. *Bull N Y Acad Med*, *24*(3), 147-165.
- Darrow, D. C., Pratt, E. L., & et al. (1949). Disturbances of water and electrolytes in infantile diarrhea. *Pediatrics*, *3*(2), 129-156.
- Disma, N., Mameli, L., Pistorio, A., Davidson, A., Barabino, P., Locatelli, B. G., . . . Montobbio, G. (2014). A novel balanced isotonic sodium solution vs normal saline during major surgery in children up to 36 months: a multicenter RCT. *Paediatr Anaesth*, *24*(9), 980-986. doi:10.1111/pan.12439
- Du Bois, D., & Du Bois, E. F. (1989). A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*, *5*(5), 303-311; discussion 312-303.
- Ekbal, N. J., Hennis, P., Dyson, A., Mythen, M., James, M. F. M., & Singer, M. (2018). The anion study: effect of different crystalloid solutions on acid base balance, physiology, and survival in a rodent model of acute isovolaemic haemodilution. *British Journal of Anaesthesia*, *120*(6), 1412-1419. doi:https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.01.026
- Erickson, N., Boscheri, A., Linke, B., & Huebner, J. (2017). Systematic review: isocaloric ketogenic dietary regimes for cancer patients. *Med Oncol*, *34*(5), 72. doi:10.1007/s12032-017-0930-5
- Feld, L. G., Neuspiel, D. R., Foster, B. A., Leu, M. G., Garber, M. D., Austin, K., . . . Moritz, M. L. (2018). Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. *Pediatrics*, *142*(6). doi:10.1542/peds.2018-3083

- Foster, B. A., Tom, D., & Hill, V. (2014). Hypotonic versus isotonic fluids in hospitalized children: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*, 165(1), 163-169 e162. doi:10.1016/j.jpeds.2014.01.040
- Freeman, M., Ayus, J., & Moritz, M. (2012). Maintenance intravenous fluid prescribing practices among paediatric residents. *101*(10), e465-e468. doi:doi:10.1111/j.1651-2227.2012.02780.x
- Fusch, C., & Moeller, H. (1991). Kurzdauernde Infusionstherapie im Kindesalter. Ein Vergleich individuell gemischter mit kommerziell erhältlichen Infusionslösungen. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 18(2), 85-90. doi:10.1159/000222700
- Galla, J. H. (2000). Metabolic Alkalosis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 11(2), 369.
- Gamble, J., Ross, G., & Tisdall, F. (1923). The metabolism of fixed base during fasting. *Journal of Biological Chemistry*, 57(3), 633-695.
- Gamble, J. L. (1947). *Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluid: a lecture syllabus*: Harvard University Press.
- Hak, L. J., Raasch, R. H., Benaim Hammer, V., Matthews, T., Sandler, R. S., & Heizer, W. D. (1984). Comparison of Intravenous Glucose and Fat Calories on Host and Tumor Growth. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 8(6), 657-659. doi:10.1177/0148607184008006657
- Heller, S. R. (2017). Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 40(1), 155. doi:10.2337/dc16-2215
- Hodgkin, J. E., Soeprono, F. F., & Chan, D. M. (1980). Incidence of metabolic alkalemia in hospitalized patients. *Crit Care Med*, 8(12), 725-728.
- Holland-Bill, L., Christiansen, C. F., Heide-Jørgensen, U., Ulrichsen, S. P., Ring, T., Jørgensen, J. O. L., & Sørensen, H. T. (2015). Hyponatremia and mortality risk: a Danish cohort study of 279508 acutely hospitalized patients. *173*(1), 71. doi:10.1530/eje-15-0111
- Holliday, M. A., & Segar, W. E. (1957). The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics*, 19(5), 823-832.

- Holliday, M. A., Friedman, A. L., Segar, W. E., Chesney, R., & Finberg, L. (2004). Acute hospital-induced hyponatremia in children: a physiologic approach. *The Journal of pediatrics*, *145*(5), 584-587.
- Holliday, M. A., Ray, P. E., & Friedman, A. L. (2007). Fluid therapy for children: facts, fashions and questions. *Arch Dis Child*, *92*(6), 546-550. doi:10.1136/adc.2006.106377
- Jacob, A. D., Elkins, N., Reiss, O. K., Chan, L., & Shapiro, J. I. (1997). Effects of acetate on energy metabolism and function in the isolated perfused rat heart. *Kidney Int*, *52*(3), 755-760.
- Karelitz, S., & Schick, B. (1931). Treatment of toxicosis with the aid of a continuous intravenous drip of dextrose solution. *American Journal of Diseases of Children*, *42*(4_PART_I), 781-802. doi:10.1001/archpedi.1931.01940160049006
- Kellum, J. A., Song, M., & Almasri, E. (2006). Hyperchloremic Acidosis Increases Circulating Inflammatory Molecules in Experimental Sepsis. *Chest*, *130*(4), 962-967. doi:https://doi.org/10.1378/chest.130.4.962
- Kirkendol, R. L., Pearson, J. E., Bower, J. D., & Holbert, R. D. (1978). Myocardial depressant effects of sodium acetate. *Cardiovasc Res*, *12*(2), 127-136.
- Koletzko, B., Goulet, O., Hunt, J., Krohn, K., & Shamir, R. (2005). 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, *41* Suppl 2, S1-87.
- Kreü, S., Jazrawi, A., Miller, J., Baigi, A., & Chew, M. (2017). Alkalosis in Critically Ill Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *PLoS one*, *12*(1), e0168563-e0168563. doi:10.1371/journal.pone.0168563
- Kveim, M., & Nesbakken, R. (1979). Utilization of exogenous acetate during canine haemorrhagic shock. *Scand J Clin Lab Invest*, *39*(7), 653-658.
- Leelanukrom, R., & Cunliffe, M. (2000). Intraoperative fluid and glucose management in children. *Paediatr Anaesth*, *10*(4), 353-359.

- Lobo, D. N., & Awad, S. (2014). Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent 'pre-renal' acute kidney injury?: con. *Kidney Int*, *86*(6), 1096-1105. doi:10.1038/ki.2014.105
- Lv, M., Zhu, X., Wang, H., Wang, F., & Guan, W. (2014). Roles of caloric restriction, ketogenic diet and intermittent fasting during initiation, progression and metastasis of cancer in animal models: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, *9*(12), e115147. doi:10.1371/journal.pone.0115147
- Mæhle, K., Haug, B., Flaatten, H., & Nielsen, E. (2014). Metabolic alkalosis is the most common acid-base disorder in ICU patients. *Critical care (London, England)*, *18*(2), 420-420. doi:10.1186/cc13802
- Marriott, W. M. (1920). Some phases of the pathology of nutrition in infancy. *J American Journal of Diseases of Children*, *20*(6), 461-485.
- McNab, S., Ware, R. S., Neville, K. A., Choong, K., Coulthard, M. G., Duke, T., . . . Dorofaeff, T. (2014). Isotonic versus hypotonic solutions for maintenance intravenous fluid administration in children. *Cochrane Database Syst Rev*(12), Cd009457.
- Moritz, M. L., & Ayus, J. C. (2003). Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics*, *111*(2), 227-230.
- Mosteller, R. D. (1987). Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*, *317*(17), 1098. doi:10.1056/NEJM198710223171717
- Mudge, G. H., Manning, J. A., & Gilman, A. (1949). Sodium acetate as a source of fixed base. *Proc Soc Exp Biol Med*, *71*(1), 136-138.
- Murat, I., & Dubois, M. C. (2008). Perioperative fluid therapy in pediatrics. *Paediatr Anaesth*, *18*(5), 363-370. doi:10.1111/j.1460-9592.2008.02505.x
- Owen, O. E., Morgan, A. P., Kemp, H. G., Sullivan, J. M., Herrera, M. G., & Cahill, G. F., Jr. (1967). Brain Metabolism during Fasting. *The Journal of clinical investigation*, *46*(10), 1589-1595. doi:10.1172/JCI105650
- Rafat, C., Flamant, M., Gaudry, S., Vidal-Petiot, E., Ricard, J. D., & Dreyfuss, D. (2015). Hyponatremia in the intensive care unit: How to avoid a Zugzwang situation? *Ann Intensive Care*, *5*(1), 39. doi:10.1186/s13613-015-0066-8

- Reddy, S., Weinberg, L., & Young, P. (2016). Crystalloid fluid therapy. *Critical care (London, England)*, *20*, 59-59. doi:10.1186/s13054-016-1217-5
- Santi, M., Lava, S. A., Camozzi, P., Giannini, O., Milani, G. P., Simonetti, G. D., . . . Fare, P. B. (2015). The great fluid debate: saline or so-called "balanced" salt solutions? *Ital J Pediatr*, *41*, 47. doi:10.1186/s13052-015-0154-2
- Schrander-vd Meer, A. M., ter Wee, P. M., Kan, G., Donker, A. J., & van Dorp, W. T. (1999). Improved cardiovascular variables during acetate free biofiltration. *Clin Nephrol*, *51*(5), 304-309.
- Schwartz, G. J., Munoz, A., Schneider, M. F., Mak, R. H., Kaskel, F., Warady, B. A., & Furth, S. L. (2009). New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*, *20*(3), 629-637. doi:10.1681/ASN.2008030287
- Schwartz, W. B., Bennett, W., Curelop, S., & Bartter, F. C. (1957). A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med*, *23*(4), 529-542.
- Self, W. H., Semler, M. W., Wanderer, J. P., Wang, L., Byrne, D. W., Collins, S. P., . . . Rice, T. W. (2018). Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *378*(9), 819-828. doi:10.1056/NEJMoa1711586
- Semler, M. W., Self, W. H., Wanderer, J. P., Ehrenfeld, J. M., Wang, L., Byrne, D. W., . . . Rice, T. W. (2018). Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *378*(9), 829-839. doi:10.1056/NEJMoa1711584
- Sharbaf, F. G., Farhangi, H., & Assadi, F. (2017). Prevention of Chemotherapy-Induced Nephrotoxicity in Children with Cancer. *International journal of preventive medicine*, *8*, 76-76. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_40_17
- Strauss, J. M., & Sumpelmann, R. (2007). [Perioperative fluid guideline in preterms, newborns, toddlers and infants]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, *42*(9), 634-641. doi:10.1055/s-2007-990212
- Sumpelmann, R., Mader, T., Eich, C., Witt, L., & Osthaus, W. A. (2010). A novel isotonic-balanced electrolyte solution with 1% glucose for intraoperative fluid therapy in children: results of a prospective multicentre observational post-authorization safety study (PASS). *Paediatr Anaesth*, *20*(11), 977-981. doi:10.1111/j.1460-9592.2010.03428.x

- Sumpelmann, R., Mader, T., Dennhardt, N., Witt, L., Eich, C., & Osthaus, W. A. (2011). A novel isotonic balanced electrolyte solution with 1% glucose for intraoperative fluid therapy in neonates: results of a prospective multicentre observational postauthorisation safety study (PASS). *Paediatr Anaesth*, 21(11), 1114-1118. doi:10.1111/j.1460-9592.2011.03610.x
- Talbot, N. B., Crawford, J. D., & Butler, A. M. (1953). Homeostatic limits to safe parenteral fluid therapy. *New England journal of medicine*, 248(26), 1100-1108.
- Taylor, B., Sibbald, W. J., Edmonds, M. W., Holliday, R. L., & Williams, C. (1978). Ionized hypocalcemia in critically ill patients with sepsis. *Can J Surg*, 21(5), 429-433.
- Thomas, L. (1992). *Labor und Diagnose* (Vol. 4). Marburg: Die Med. Verl.-Ges.
- Touyz, R. M. (2004). Magnesium in clinical medicine. *Front Biosci*, 9(1-3), 1278-1293.
- Tzoulis, P., Evans, R., Falinska, A., Barnard, M., Tan, T., Woolman, E., . . . Bouloux, P. M. (2014). Multicentre study of investigation and management of inpatient hyponatraemia in the UK. *Postgrad Med J*, 90(1070), 694-698. doi:10.1136/postgradmedj-2014-132885
- Wallace, W. M. (1953). Quantitative Requirements of the Infant and Child for Water and Electrolyte Under Varying Conditions. *American Journal of Clinical Pathology*, 23(11), 1133-1141. doi:10.1093/ajcp/23.11.1133
- Wang, J., Xu, E., & Xiao, Y. (2014). Isotonic versus hypotonic maintenance IV fluids in hospitalized children: a meta-analysis. *Pediatrics*, 133(1), 105-113.
- Zaloga, G. P. (2000). Ionized hypocalcemia during sepsis. *Crit Care Med*, 28(1), 266-268.

7 ERKLÄRUNGEN ZUM EIGENANTEIL

Die Arbeit wurde in der Kinderklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn PD Dr. Martin Ebinger (Doktorvater) und Herrn Thomas Eichholz (Betreuer) durchgeführt. Mit Ihnen erfolgte in Zusammenarbeit auch die Konzeption der Studie.

Die Akquise aller Patienten-, Therapie- und Labordaten erfolgte eigenständig durch mich im Zeitraum 2016 – 2018. Die Liste der häufig eingesetzten Medikamente in der Kinderonkologie Tübingen für die Inkompatibilitätstabellen stammt von Frau Ulrike Hartmann aus der Apotheke der Kinderklinik Tübingen. Zusammen mit ihr erfolgte die Erarbeitung des Konzepts zur Kompatibilitätsprüfung. Die Literaturrecherche zu möglichen Inkompatibilitäten dieser Medikamente erfolgte durch mich.

Die Fallzahlplanung entstand in Zusammenarbeit mit Frau Aline Naumann von Institut für Biometrie Tübingen. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich im Zeitraum 2017 - 2019.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 31.05.2019



Amadeus T. Heinz

8 DANKSAGUNGEN

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Personen bedanken, die mich in der Erarbeitung dieser Promotion besonders geholfen haben.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. Martin Ebinger, der das ganze Projekt von Anfang an begleitet und unterstützt hat, bei Fragen jederzeit ansprechbar war und das Lektorat dieser Dissertationsschrift übernommen hat.

Zweitens möchte ich mich bei Herrn Thomas Eichholz bedanken, der als Betreuer über die ganze Zeit stets für Fragen zur Verfügung stand und vielen wertvollen Input in die Arbeit gegeben haben.

Und drittens gilt mein herzlicher Dank meiner Partnerin Elisabeth, welche jede Zeile dieser Arbeit korrekturgelesen hat und mir stets mit Rat, Tat und Ideen zur Seite gestanden hat, um diese Dissertation zu erarbeiten.

Als weitere Unterstützung möchte ich mich bedanken bei Frau Ulrike Hartmann von der Apotheke der Kinderklinik für die Hilfe bei den Kompatibilitätstabellen, Frau Aline Naumann von der Biostatistik Tübingen für die Hilfe bei der Fallzahlplanung, und nicht zuletzt bei der Stiftung der deutschen Wirtschaft, deren finanzielle Unterstützung es sehr viel einfacher gemacht hat, neben dem Studium an dieser Promotion arbeiten zu können.

Danke auch an meine Familie und Freunde, die mich in der ganzen Zeit unterstützt haben.

9 ANHANG

9.1 STUDIENPROTOKOLL

(1) Name der Studie

Evaluation glucosefreier, balancierter Vollelektrolytlösungen in der Kinderonkologie

(2) Ziel der Studie

Wissenschaftliche Evaluation der klinischen Sicherheit im Einsatz von glucosefreien, balancierten Vollelektrolytlösungen im speziellen Setting der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie.

(3) Studientyp und Studiendesign

Retrospektive, nichtrandomisierte klinische Interventionsstudie mit zwei Therapie- und Kontrollgruppen.

(4) Zeitplan

Beginn der Studie: 18.02.2016

Eingang des Ethikvotums: 17.05.2016

In der Datenerhebung ausgewertete Zeiträume:

(3) Für die Kontrollgruppe (Halbelektrolytlösung): 01.05.2015 – 31.10.2015

(4) Für die Therapiegruppe (Vollelektrolytlösung): 01.12.2015 – 31.05.2016

(5) Biometrie

Fallzahlplanung: siehe Kapitel 2.4.1

Stichprobe: siehe Kapitel 2.1.4

(6) Einschlusskriterien

Für die Einschlusskriterien der Studie siehe Kapitel 2.1.3.1

(7) Ausschlusskriterien

Für die Ausschlusskriterien der Studie siehe Kapitel 2.1.3.2

(8) Abbruchkriterien

Da es sich um eine retrospektive Auswertung handelt, wurden keine Abbruchkriterien definiert.

(9) Behandlung

Es wurde keine Behandlung im Rahmen der Studie durchgeführt (retrospektive Auswertung).

(10) Ethikvotum

Das positive Votum der Ethikkommission zur Durchführung der geplanten Studie ging am 17.05.2016 ein

9.2 VERTEILUNG DER HAUPTDIAGNOSEN UND REZIDIVSTATUS

9.2.1 Gruppe „Chemotherapie“

(1) Hauptdiagnosen

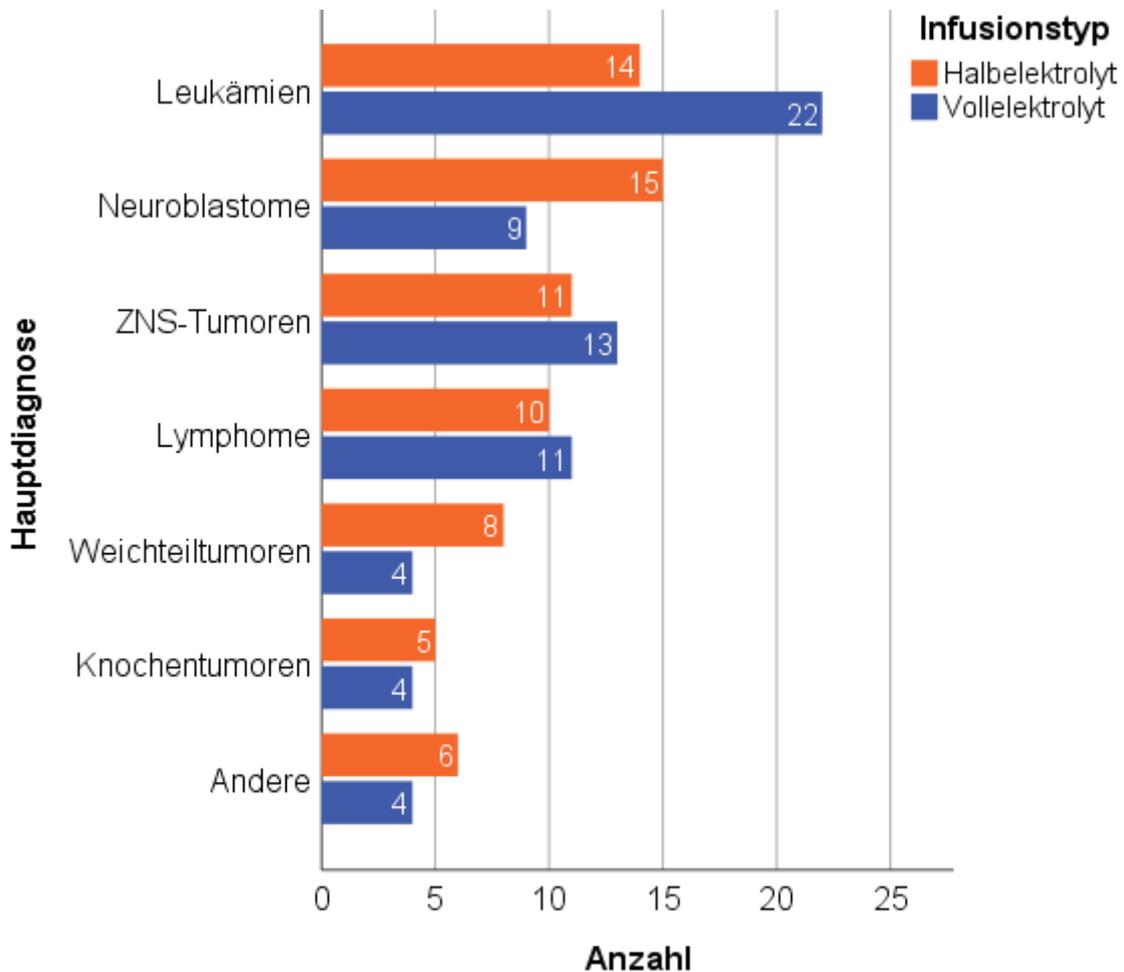


Abbildung 35: Hauptdiagnosen in Gruppe: „Chemotherapie“

(2) Nebendiagnosen

In der Halbelektrolytgruppe (N entspricht Anzahl der betroffenen Aufenthalte):

- Kachexie schon vor Beginn des Studienzeitraumes (N=4)
- Tubulopathie (N=2) mit hohem Elektrolytverlust
- Insulinpflichtiger Diabetes mellitus (IDDM, N=1), für die Untersuchung „Risiko einer Hypoglykämie“ exkludiert

In der Vollelektrolytgruppe:

- Syndrom der inadäquaten ADH-Produktion (SIADH, N=2)
- Insulinpflichtiger Diabetes mellitus (N=1), s.o.
- vorbestehende, schwere chronische Niereninsuffizienz (N=1)

(3) Rezidivstatus der Erkrankung

- Erstmanifestation der Erkrankung:
 - 48 Patienten in der Halbelektrolytgruppe (69,6 % der Gruppe) vs.
 - 49 Patienten in der Vollelektrolytgruppe (73,1 % der Gruppe)
- Erstes Rezidiv der Erkrankung:
 - 14 Patienten in der Halbelektrolytgruppe (20,3 % der Gruppe) vs.
 - 12 Patienten in der Vollelektrolytgruppe (17,9 % der Gruppe)
- Zwei oder mehr Rezidive der Erkrankung
 - sieben Patienten in der Halbelektrolytgruppe (10,1 % der Gruppe) vs.
 - sechs Patienten in der Vollelektrolytgruppe (9,0 % der Gruppe)

9.2.2 Gruppe „Fieber in Aplasie“

(1) Hauptdiagnosen

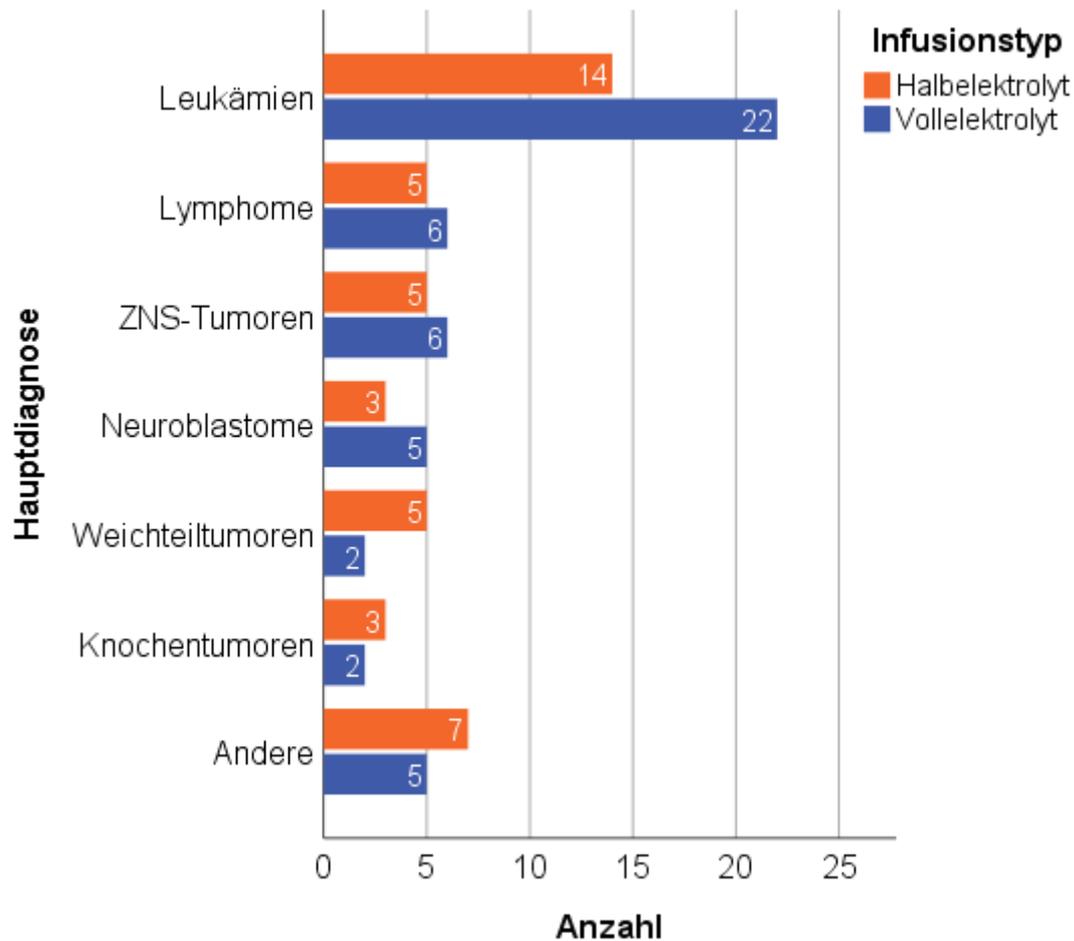


Abbildung 36: Hauptdiagnosen in Gruppe: "Fieber in Aplasie"

Unter „Andere“ aufgeführt sind folgende Diagnosen:

- Halbelektrolytgruppe
 - Thalassämien (N=3)
 - Keimzelltumoren (N=1)
 - Nierentumoren (N=1)
 - Aplastische Anämien (N=1)
 - Immundefekte (N=1)

- Vollelektrolytgruppe
 - Aplastische Anämien (N=3)
 - Retinoblastome (N=1)
 - NNR-Karzinome (N=1)

(2) Relevante Nebendiagnosen

An relevanten Nebendiagnosen sind für die Halbelektrolytgruppe folgende zu nennen (wieder gezählt nach Anzahl der Aufenthalte)

- Tubulopathie (N=5)
- Insulinpflichtiger Diabetes mellitus (IDDM, N=2), für die Untersuchung „Risiko einer Hypoglykämie“ exkludiert
- vorbestehende, schwere chronische Niereninsuffizienz (N=2)

In der Vollelektrolytgruppe:

- Syndrom der inadäquaten ADH-Produktion (SIADH, N=2)
- Zentrales Salzverlustsyndrom (N=1)
- Insulinpflichtiger Diabetes mellitus (N=1), s.o.

(3) Rezidivstatus der Erkrankung

- Erstmanifestation der Erkrankung:
 - 34 Patienten in der Halbelektrolytgruppe (81,0 % der Gruppe) vs.
 - 32 Patienten in der Vollelektrolytgruppe (66,7 % der Gruppe)
- Erstes Rezidiv der Erkrankung:
 - fünf Patienten in der Halbelektrolytgruppe (11,9 % der Gruppe) vs.
 - neun Patienten in der Vollelektrolytgruppe (18,8 % der Gruppe)
- Zwei oder mehr Rezidive der Erkrankung
 - drei Patienten in der Halbelektrolytgruppe (7,2 % der Gruppe) vs.
 - drei Patienten in der Vollelektrolytgruppe (6,3 % der Gruppe)

9.3 AUFLISTUNG DER VERWENDETEN CHEMOTHERAPIEPROTOKOLLE

9.3.1 Darstellung der zehn am häufigsten verabreichten Protokolle

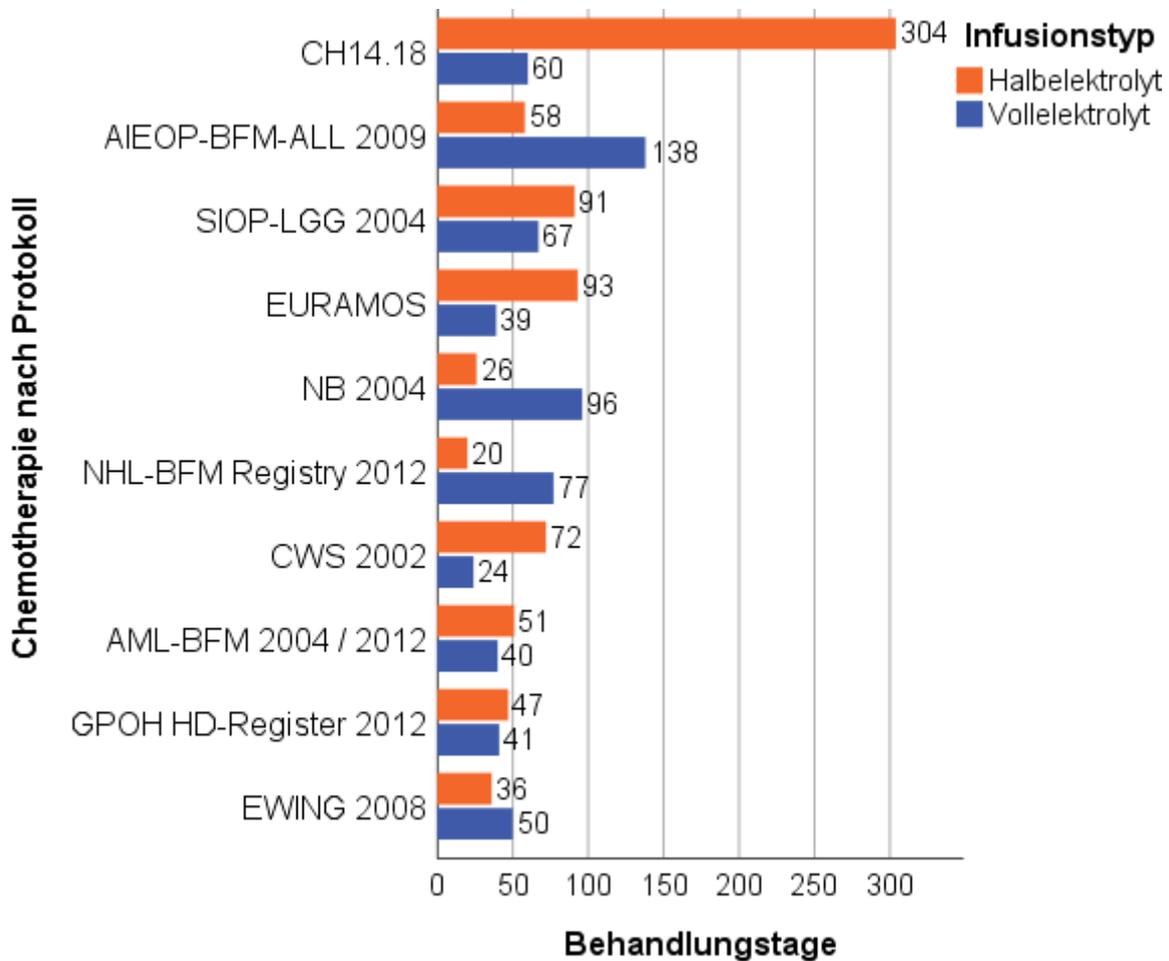


Abbildung 37: Am häufigsten verabreichte Therapieprotokolle in der Gruppe: „Chemotherapie“

9.3.2 Auflistung aller verabreichten Chemotherapieprotokolle

Tabelle 13: Auflistung aller verabreichten Chemotherapieprotokolle

| Protokoll | N | [%] | Kumulierte Prozente |
|--------------------|-----|------|---------------------|
| CH14.18 | 364 | 18,2 | 18,2 |
| AIEOP-BFM-ALL 2009 | 196 | 9,8 | 28,0 |
| SIOP-LGG 2004 | 158 | 7,9 | 35,9 |

| Protokoll | N | [%] | Kumulierte Prozente |
|--|----------|------------|----------------------------|
| EURAMOS | 132 | 6,6 | 42,5 |
| NB 2004 | 122 | 6,1 | 48,6 |
| NHL-BFM Registry 2012 | 97 | 4,9 | 53,5 |
| CWS 2002 | 96 | 4,8 | 58,3 |
| AML-BFM 2004 / 2012 | 91 | 4,6 | 62,9 |
| GPOH HD-Register 2012 | 88 | 4,4 | 67,3 |
| EWING 2008 | 86 | 4,3 | 71,6 |
| Blinatumomab | 72 | 3,6 | 75,2 |
| SIOP 2001/GPOH | 39 | 2,0 | 77,1 |
| Rezidiv-CWS 2002 | 38 | 1,9 | 79,0 |
| HIT 2000 IR | 35 | 1,8 | 80,8 |
| EuroNet-PHL-C2 | 32 | 1,6 | 82,4 |
| Protokoll für refraktäre Leukämien | 28 | 1,4 | 83,8 |
| GPOH-MET | 27 | 1,4 | 85,1 |
| Neuroblastom-Rezidiv-Therapie | 27 | 1,4 | 86,5 |
| HIT-LGG | 25 | 1,3 | 87,7 |
| 2 nd line nach CWS-Guidance | 23 | 1,2 | 88,9 |
| HIT-MED 2015 | 22 | 1,1 | 90,0 |
| CWS-Guidance | 20 | 1,0 | 91,0 |
| HIT-REZ 2005 | 20 | 1,0 | 92,0 |
| P-HIT-REZ 2005 | 19 | 1,0 | 92,9 |
| Triple-Blöcke | 19 | 1,0 | 93,9 |
| Carboplatin / VP16 | 18 | ,9 | 94,8 |
| DNX-FLA | 18 | ,9 | 95,7 |
| MAKEI | 16 | ,8 | 96,5 |
| ALL-BFM-REZ | 11 | ,6 | 97,0 |
| palliative Chemotherapie | 10 | ,5 | 97,5 |
| HIT-SKK | 8 | ,4 | 97,9 |
| B-NHL-BFM 2004 | 7 | ,4 | 98,3 |
| DNX-FLA / Blinatumomab | 7 | ,4 | 98,6 |

| Protokoll | N | [%] | Kumulierte Prozente |
|-----------------------|-------------|--------------|----------------------------|
| IR Relapsed AML 2009 | 7 | ,4 | 99,0 |
| PRETEXT IIIId | 7 | ,4 | 99,3 |
| RB-Registry | 6 | ,3 | 99,6 |
| Rituximab | 3 | ,2 | 99,8 |
| allo-SZT | 2 | ,1 | 99,9 |
| Inotuzumab Ozogamicin | 2 | ,1 | 100,0 |
| Gesamt | 1998 | 100,0 | |

9.4 EINGESETZTE INFUSIONSZUSÄTZE

Für die folgenden Informationen wurden die Fachinformation zum jeweiligen Infusionszusatz herangezogen.

- Kalium 7,46%
 - Umrechnungsfaktor: 1 ml (7,46 %) = 1 mmol
- Calcium 10%
 - Umrechnungsfaktor: 1 ml (10 %) = 2,26 mmol
- Magnesium 10%
 - Umrechnungsfaktor: 1 ml (10 %) = 3,15 mmol
- Natriumglycerophosphat
 - Bestandteile pro ml: 1 mmol Phosphat²⁻ und 2 mmol Na⁺
- NaCl 20%
 - Bestandteile pro ml: 3,4 mmol Na⁺ und 3,4 mmol Cl⁻
- Glucose 5% / 20% / 40%
 - Bestandteile pro ml: 50 mg / 200 mg / 400 mg Glucose
 - Brennwert: 17 kJ pro g Glucose

9.5 MESSMETHODEN UND REFERENZBEREICHE

(1) Quelle: Zentrallabor Tübingen

○ **Aus Li-Heparin-Plasma**

- Natrium
 - Referenzbereich: 136 – 148 mmol/L
 - Messmethode: Ionenselektive Elektrode (ISE)
- Kalium
 - Referenzbereich: 3,5 – 4,8 mmol/L
 - Messmethode: ISE
- Calcium (gesamt)
 - Referenzbereich: 2,1 – 2,6 mmol/L
 - Messmethode: Photometrisch
- Magnesium
 - Referenzbereich: 0,7 – 1,0 mmol/L
 - Messmethode: Photometrisch
- Anorganisches Phosphat
 - Referenzbereich:
 - ≤ 12 Jahre: 1,3 – 1,8 mmol/L
 - > 12 Jahre: 0,8 – 1,5 mmol/L
 - Messmethode: Photometrisch
- Chlorid
 - Referenzbereich:
 - 96 – 110 mmol/L
 - Messmethode: ISE
 - Kommentar: Um die Menge an verfügbaren Messwerten zu erhöhen, wurde auch der mittels BGA gemessene Chloridwert in einer separaten Messreihe aufgenommen.
- Kreatinin
 - Referenzbereich:
 - Kinder 7. Tag – 12 Jahre: 0,2 – 0,6 mg/dl
 - Mädchen > 12 Jahre: 0,5 – 0,8 mg/dl
 - Jungen > 12 Jahre: 0,6 – 1,1 mg/dl

- Messmethode: Enzymatisch
- Cystatin-C
 - Referenzbereich:
 - 0,5 – 1,0 mg/L
 - Messmethode: Nephelometer
 - Bei Vorliegen des Cystatin-C-Wertes wurde auch der Harnstoff im Serum erhoben, um damit die Cystatin-C-Clearance berechnen zu können (siehe Kapitel 2.3.3)
- **Aus Blutgasanalyse**
 - pH
 - Referenzbereich:
 - 7,34 – 7,43
 - Messmethode: Potentiometrie
 - Standardbikarbonat
 - Referenzbereich:
 - 20 – 25 mmol/L
 - Messmethode: Potentiometrie
 - Base Excess (BE)
 - Referenzbereich:
 - -3 bis +2
 - Messmethode: Potentiometrie
 - Glucose
 - Referenzbereich:
 - 70 – 110 mg/dl
 - Messmethode: Amperometrie
 - Chlorid
 - Referenzbereich
 - 96 – 110 mmol/L
 - Messmethode: Potentiometrie

(2) Tabelle 14: Referenzbereiche der CALIPER-Datenbank (s.o.) im Vergleich zum Referenzbereich am Universitätsklinikum Tübingen (UKT). Alle Angaben in mmol/L

| | Männlich | Weiblich | UKT |
|--------------------|-----------------|-----------------|------------|
| 1-4 Jahre | 1,38 | 1,38 | 1,3 |
| 5-12 Jahre | 1,33 | 1,33 | 1,3 |
| 13-15 Jahre | 1,14 | 1,02 | 0,8 |
| 16-18 Jahre | 0,95 | 0,95 | 0,8 |

9.6 ANGEWANDTE BERECHNUNGSFORMELN

(1) Berechnung der Körperoberfläche (KOF)

Die Berechnung der Körperoberfläche (KOF) erfolgte auf Station 14 mehrheitlich nach der Formel von Du Bois und Du Bois (1989):

$$KOF = 0,007184 \times Größe[cm]^{0,725} \times Gewicht[kg]^{0,425}$$

Teilweise kam auch die vereinfachte Formel nach Mosteller (1987) zum Einsatz:

$$KOF = \sqrt{\frac{Größe[cm] * Gewicht[kg]}{3600}}$$

Da sich das Ergebnis beider Formeln nur minimal unterschied und die Hydrierungsvolumina auf Station überwiegend nach erstgenannter Formel berechnet wurden, kam in dieser Arbeit nur die Berechnungsformel nach DuBois zum Einsatz.

(2) Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

Die Berechnung der GFR geschah, je nach zugrunde liegender Messmethode, auf drei verschiedene Arten.

Bei Vorliegen der Parameter Cystatin-C, Harnstoff und Kreatinin im Serum erfolgte die Berechnung der Cystatin-C-Clearance als Annäherung an die GFR mit der Methode nach G. J. Schwartz et al. (2009):

$$\begin{aligned}
& GFR \left[\frac{ml}{min \times 1,73m^2} \right] \\
&= 39,1 \times \left(\frac{Größe [cm]}{Kreatinin \left[\frac{mg}{dl} \right]} \right)^{0,516} \times \left(\frac{1,8}{Cystatin C \left[\frac{mg}{dl} \right]} \right)^{0,294} \\
&\times \left(\frac{30}{Harnstoff \left[\frac{mg}{dl} \right] \times 0,467} \right)^{0,169} \times \left(\frac{Größe [cm]}{1,4} \right)^{0,188} \\
&\times 1,099 \text{ [männliches Geschlecht]}
\end{aligned}$$

Wenn nur das Kreatinin im Serum vorlag, wurde für den GFR-Bereich von 15 bis 75 ml/min/1,73m² die vereinfachte Bedside-Form nach Schwartz eingesetzt:

$$GFR \left[\frac{ml}{min \times 1,73m^2} \right] = 0,413 \times \frac{Größe [cm]}{Kreatinin \left[\frac{mg}{dl} \right]}$$

Bei Vorliegen eines Sammelurins wurde die endogene Kreatinin-Clearance⁴ berechnet:

$$GFR \left[\frac{ml}{min \times 1,73m^2} \right] = \frac{c_{Kreatinin \text{ im Urin}} \times V_{Urin} \times 1,73}{c_{Kreatinin \text{ im Serum}} \times t[h] \times KOF[m^2]}$$

⁴ Thomas, L. (1992). *Labor und Diagnose* (Vol. 4). Marburg: Die Med. Verl.-Ges.

9.7 WEITERE GRAFIKEN

(1) Messwerte des Base Excess

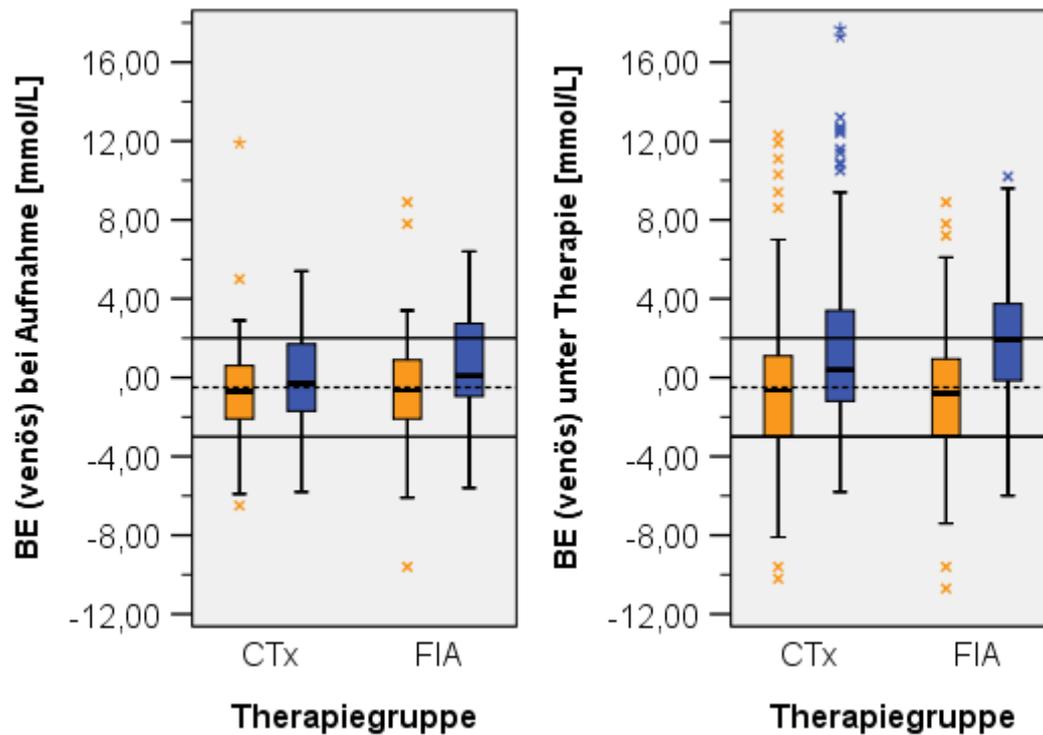


Abbildung 38: Gemessener Base Excess (venös) bei Aufnahme (links) sowie unter Therapie (rechts) in der Halbelektrolytgruppe (orange) vs. der Vollelektrolytgruppe (blau). Referenzbereich: -3 bis +3 mmol/L

(2) Chloridmesswerte aus BGA-Analyse

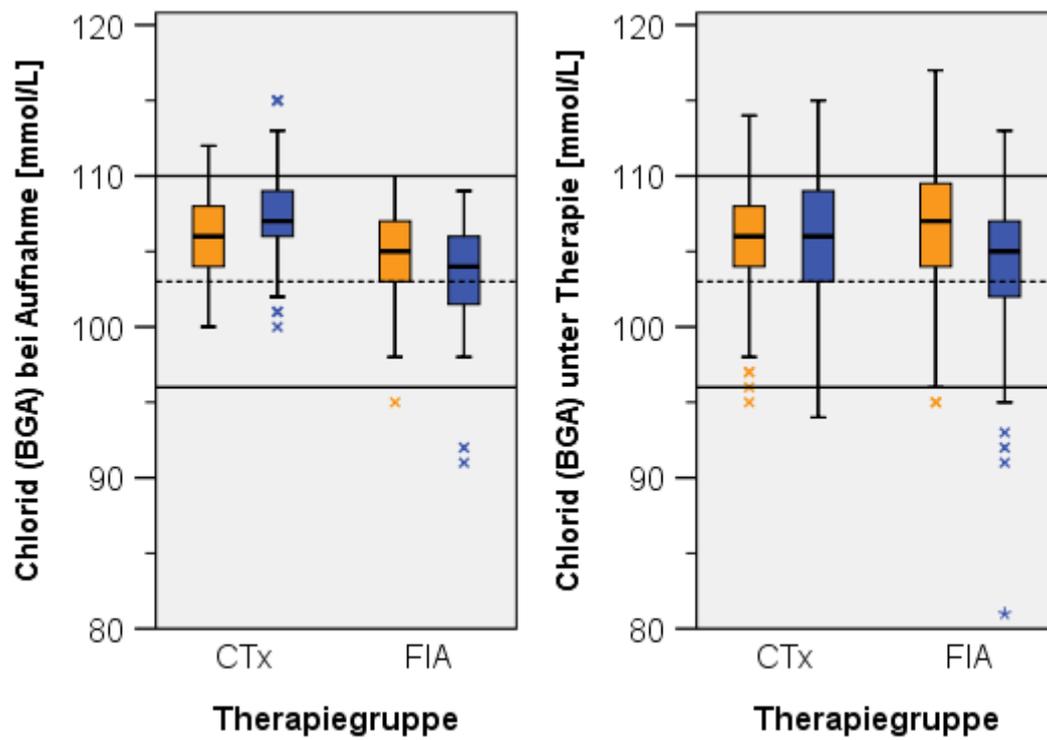


Abbildung 39: Gemessene Chloridwerte mittels BGA bei Aufnahme (links) sowie unter Therapie (rechts) in der Halbelektrolytgruppe (orange) vs. der Vollelektrolytgruppe (blau). Referenzbereich: 96 - 110 mmol/L

(3) GFR, gemessen mittels Sammelurin-Clearance oder Cystatin-C-Clearance

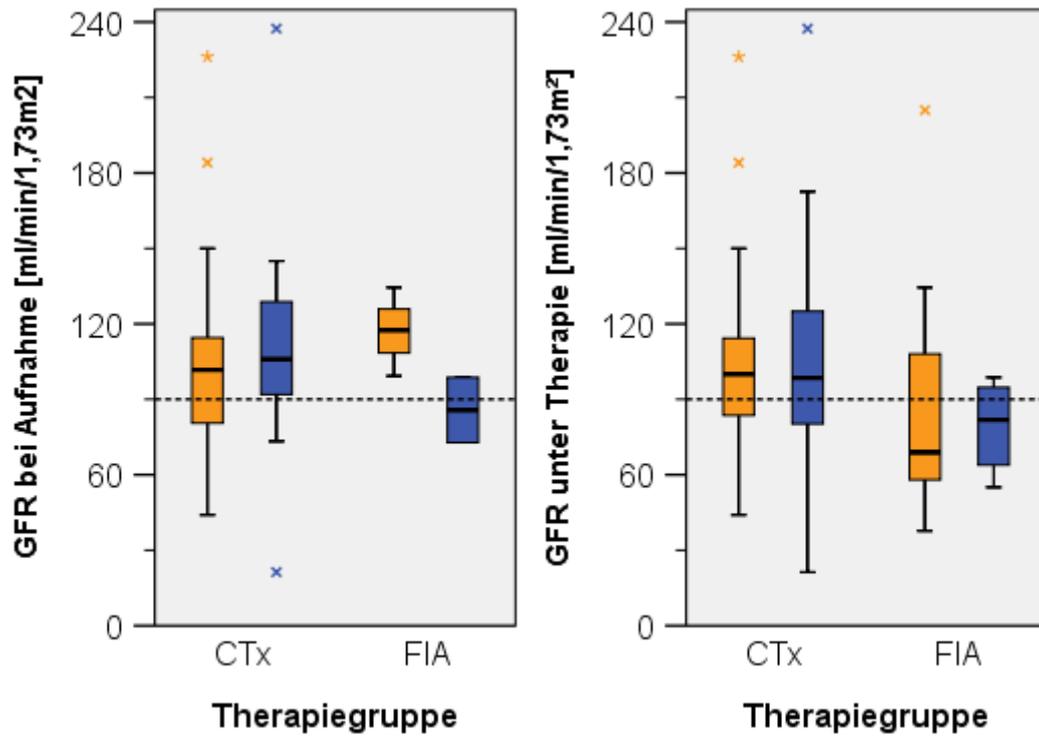


Abbildung 40: GFR, nur bei entsprechender Indikation gemessen bei Aufnahme (links) sowie unter Therapie (rechts) in der Halbelektrolytgruppe (orange) vs. der Vollelektrolytgruppe (blau). Die gestrichelte Linie markiert die Schwelle zur Nierenfunktionseinschränkung (90 ml/min/1,73m²)

9.8 KOMPATIBILITÄTSINFORMATIONEN ZU JONOSTERIL ©

Tabelle 15: Referenzsubstanz

| | Kommentar | pH | Zusätze | Quellen |
|------------|--|-----------|-----------------|-----------------|
| Jonosteril | nicht mit carbonat-, hydrogencarbonat-, oder oxalathaltigen Stoffen mischen, sonst Gefahr der Ausfällung von Calcium | 5,0 - 7,0 | NaOH / HCl (pH) | Fachinformation |

Tabelle 16: Farbkodierung in den Kompatibilitätstabellen

| | |
|--|-------|
| Dezidierte Kompatibilitätsprüfung mit Jonosteril von Fresenius mit der angegebenen Konzentration ergab keinen Hinweis auf Inkompatibilität | GRÜN |
| Kompatibilität ist plausibel, da nach Prüfung der u.g. Punkte kein Anhalt für mögliche Inkompatibilitätsreaktionen gefunden worden ist. Kann jedoch auch bei sehr wenig verfügbaren Kompatibilitätsinformationen zutreffen. | WEISS |
| Hinweise auf mögliche Inkompatibilitätsreaktionen, die jedoch bei der kurzen Kontaktzeit über die Hahnenbank (ca. 15 min) unwahrscheinlich sind. Zusätzliche Gabe von einem dritten Medikament über denselben Zugang vermeiden, um die Problematik nicht zu verschärfen. | GELB |
| Wahrscheinliche oder definitive Inkompatibilität mit Jonosteril, auch bei kurzer Kontaktzeit. Wenn Parallelinfusion (nicht empfohlen), nur über patientennahe Y-Stück. | ROT |

-
- a) Fachinformation des jeweiligen Medikaments
 b) Kompatibilitätsprüfung durch Fresenius
 c) Trissel, A: Handbook on injectible drugs, 17th Edition, 2013, ISBN 978-1585283781
 d) Hintzenstern, U: i.v.: Infusion, Tranfusion und parenterale Ernährung, 3. Auflage, 2004, ISBN 978-3437233500
 e) Fachliche Beurteilung durch hauseigene Zytostatika-Apotheke der Kinderklinik
 f) Andere Quelle; in jeweiliger Kommentarspalte angegeben.

Tabelle 17: Ausführliche Kompatibilitätstabelle: Zytostatika

| ZYTOSTATIKA | | | | |
|---------------|---|-------------------|-----------|----------------|
| Wirkstoff | Kommentar | Konz. | pH | Q. |
| 5-Fluoruracil | Ausfällung bei pH < 8,18. Inkompatibilitäten mit verschiedenen TPN-Mischungen, evtl. Probleme mit Calcium. | | 8,6 - 9,4 | a) c) e) |
| Azacididin | pH nicht bekannt, keine Kompatibilitätsinformationen auffindbar | | | a) |
| Arsentrioxid | pH etwas höher, keine Informationen zu pH-Stabilität oder Kompatibilität mit Vollelektrolytlösungen / Ca ²⁺ / Mg ²⁺ . | | 7,5 – 8,0 | a) c) |
| Amsacrin | Nicht mit chloridhaltigen Infusionslösungen durch eine Leitung, sofortige Ausfällung bei Kontakt. pH nicht bekannt. | | | a) c) |
| Bleomycin | Chelator, laut Fachinfo nicht mit 2- oder 3-wertigen Kationen kompatibel <-> Ca ²⁺ , Mg ²⁺ in Jonosteril, problematisch. Keine Testung mit Vollelektrolytlösungen/Ca ²⁺ /Mg ²⁺ erfolgt. pH-stabil zwischen pH 4 - 10. | | 4 - 6 | a) c) e) |
| Busulfan | Niedriger pH, keine Informationen zu pH-Stabilität oder Kompatibilität mit Vollelektrolytlösungen / Ca ²⁺ /Mg ²⁺ . Ausfällung in NaCl, signifikanter Wirkstoffverlust jedoch erst nach > 8h. | 0,1 - 0,5 g/L | 3,4 - 3,9 | a) c) |
| Carboplatin | Bei Zusatz von TPN (Ca ²⁺ , Mg ²⁺) physikalisch kompatibel über 4h. pH korrekt. | 5 mg/ml | 5,0 - 7,0 | a) c) e) |
| Carmustin | Keine Informationen zur Kompatibilität mit Vollelektrolytlösungen / Ca ²⁺ / Mg ²⁺ . Etwas höhere Degradation bei pH > 6 (10% in 2h bei 6,5) | | 3,3 - 5,5 | a) c) |
| Cladribin | Phosphat enthalten, potentiell problematisch. Keine Kompatibilitätsinformationen mit Vollelektrolytlösungen, bei spezifischer Testung mit (40mg/ml) Calciumgluconat jedoch | 0,015 - 0,5 mg/ml | 5,5 - 8 | a) c) |

g) Fachinformation des jeweiligen Medikaments

h) Kompatibilitätsprüfung durch Fresenius

i) Trissel, A: Handbook on injectible drugs, 17th Edition, 2013, ISBN 978-1585283781

j) Hintzenstern, U: i.v.: Infusion, Tranfusion und parenterale Ernährung, 3. Auflage, 2004, ISBN 978-3437233500

k) Fachliche Beurteilung durch hauseigene Zytostatika-Apotheke der Kinderklinik

l) Andere Quelle; in jeweiliger Kommentarspalte angegeben.

| | | | | |
|-----------------|--|---------------------------------|-----------|----------------------|
| | physikalisch kompatibel für mind. 4h, keine Aussage zu Mg ²⁺ . pH minimal höher. | | | |
| Clofarabin | pH korrekt. Keine Kompatibilitätsinformationen auffindbar. | | 4,5 - 7,5 | a) e) |
| Cisplatin | Höhere Degradation bei pH > 5,5. Bei Zusatz von TPN (Ca ²⁺ , Mg ²⁺) Farbveränderungen nach 1 bis 4 Stunden, mit reinem (1-2g/L) Magnesiumsulfat kompatibel. Keine spezifische Testung mit Vollelektrolytlösungen oder reinem Ca ²⁺ . | 1 mg/ml | 3,8 - 5,9 | a) c) e) |
| Cyclophosphamid | Kompatibilitätstestung durch Fresenius: 24h physikalisch stabil | 2 g/L | 6,9 | a) e) b) c) |
| Cytarabin | Kein sig. Wirkungsverlust in Ringer-Laktat über 24h (a). Mit TPN jedoch sofortige subvisuelle Veränderungen (b). Keine Aussage zu Mg ²⁺ . Im neutralen pH-Bereich maximale Stabilität. | a) 0,5 - 5 mg/ml b) 50 mg/mL | 7,4 | a) c) e) |
| Dacarbazin | pH niedriger als Jonosteril. Keine Informationen über pH-Stabilität oder Kompatibilität mit Vollelektrolytlösungen/Ca ²⁺ /Mg ²⁺ . | | 3,0 - 4,0 | a) c) |
| Dactinomycin | Kein sig. Wirkungsverlust in Ringer-Laktat über 12h. Keine Aussage zu Mg ²⁺ . pH korrekt. | 0,5 mg/L | 5,5 - 7,0 | a) c) |
| Daunorubicin | Kein sig. Verlust an Wirkstoff und keine physikalische Inkompatibilität in Ringer-Laktat. Keine Aussage zu Mg ²⁺ . Stabil zwischen pH 4 bis pH 8, optimal 4,5 - 5,5. | 20 - 100 mg/L | 4,5 - 6,5 | a) c) e) |
| Docetaxel | pH korrekt (nach Walker et al: Stability of Docetaxel Solutions [...], Can J Hosp Pharm 2007;60(4):231-237). Physikalisch kompatibel für mind. 4h mit (40mg/ml) Calciumgluconat sowie (100mg/ml) Magnesiumsulfat. | 0,9 mg/ml | 5,0 | a) e) f) |
| Doxorubicin | Physikalische Kompatibilität und kein sig. Verlust an Wirkstoff in Ringer-Laktat (a). Mit TPN jedoch | a) 10 - 100 | 3,8 - 6,5 | a) c) |

a) Fachinformation des jeweiligen Medikaments

b) Kompatibilitätsprüfung durch Fresenius

c) Trissel, A: Handbook on injectible drugs, 17th Edition, 2013, ISBN 978-1585283781

d) Hintzenstern, U: i.v.: Infusion, Tranfusion und parenterale Ernährung, 3. Auflage, 2004, ISBN 978-3437233500

e) Fachliche Beurteilung durch hauseigene Zytostatika-Apotheke der Kinderklinik

f) Andere Quelle; in jeweiliger Kommentarspalte angegeben.

| | | | | |
|---------------------|---|---------------------------------|-----------|----------------|
| | sofortige subvisuelle Veränderungen (b). Keine spez. Testung mit Mg ²⁺ . Stabil zwischen pH 3 und 7 | mg/ml b) 2 mg/ml | | e) |
| Epirubicin | Kein sig. Verlust an Wirkstoff in Ringer-Laktat. Keine Aussage zu Mg ²⁺ . Maximale Stabilität bei pH 4 - 5, Gefahr der Hydrolyse bei Zugabe alkalischer Lösungen. | 100 mg/L | 3 | a) c) e) |
| Etoposid | Reines Etoposid kompatibel zu Ringer-Laktat in genannter Konzentration, schlechte Wasserlöslichkeit. Keine Aussage zu Mg ²⁺ . Stabil bis pH 8 (optimal < 6). Zu Etoposid als Phosphatester (VP16) siehe nächste Zeile. | 400 mg/L | 3-4 | a) c) |
| Etoposid-phosphat | Etoposid als Phosphatester potentiell problematisch, bei Mischung mit (40mg/ml) Calciumgluconat sowie (100mg/ml) Magnesiumsulfat jedoch physikalisch kompatibel für mind. 4h. Niedriger pH, mögliche Hydrolyse zu o.g. Etoposid mit schlechterer Wasserlöslichkeit. | 5 mg/ml | 2,9 | a) c) e) |
| Fludarabin-phosphat | Phosphatester, potentiell problematisch, keine Informationen zur Kompatibilität mit Vollelektrolytlösungen bzw. Calcium im Besonderen. Physikalische Kompatibilität nur mit (100mg/ml) Magnesiumsulfat geprüft für mind. 4h. Maximale pH-Stabilität bei pH 7,6. | 1 mg/ml | 7,2 - 8,2 | a) c) |
| Gemcitabin | Keine Informationen zu Vollelektrolytlösungen, zumindest physikalisch kompatibel für mind. 4h mit (40mg/ml) Calciumgluconat. Niedriger pH, keine Stabilitätsinformationen, jedoch physikalisch kompatibel mit 1M Natriumbikarbonat. | 10 mg/ml | 2,7 - 3,3 | a) c) |
| Idarubicin | Kein sig. Verlust an Wirkstoff mit Ringer-Laktat (a). Visuell kompatibel mit TPN (b) und in der spez. Testung mit (2mg/ml) Magnesiumsulfat. pH niedriger, instabil jedoch erst im alkalischen Milieu. | a) 100 mg/L b) 1 mg/ml | 3,5 | a) c) e) |

g) Fachinformation des jeweiligen Medikaments

h) Kompatibilitätsprüfung durch Fresenius

i) Trissel, A: Handbook on injectible drugs, 17th Edition, 2013, ISBN 978-1585283781

j) Hintzenstern, U: i.v.: Infusion, Tranfusion und parenterale Ernährung, 3. Auflage, 2004, ISBN 978-3437233500

k) Fachliche Beurteilung durch hauseigene Zytostatika-Apotheke der Kinderklinik

l) Andere Quelle; in jeweiliger Kommentarspalte angegeben.

| | | | | |
|----------------|--|--------------------------------|---------|----------------|
| Ifosfamid | Physikalisch kompatibel zu Ringer-Laktat (a) sowie zu TPN (Ca ²⁺ , Mg ²⁺) (b). Stabil zwischen pH 4 - 10. | a) 0,6 - 16 g/L b) 25 mg/ml | 6 | a) c) e) |
| Irinotecan | Niedriger pH, stabil bis pH 6, oberhalb von pH 7,4 schnelle Degradation. Keine Kompatibilitätsinformationen zu Vollelektrolytlösungen/Ca ²⁺ /Mg ²⁺ . | | 3 - 3,8 | a) c) |
| L-Asparaginase | Laut Apotheke kritisches Medikament, Mischung mit Jonosteril nicht empfohlen. Nach Trissel kein Wirkungsverlust in Ringer-Laktat. Keine Aussage zu Mg ²⁺ . Stabil zwischen pH 4,5 - 11, höchste Enzymaktivität zwischen 6,5 - 8,0. | 2.000 IU/ml | 7,4 | a) c) e) |
| Melphalan | In Ringer-Laktat 10% Wirkstoffverlust, jedoch innerhalb von drei Stunden. Keine Testung mit Mg ²⁺ . Nicht mit Dextrose-haltigen Infusionslösungen. Stabil zwischen pH 3 - 7. | 40 und 400 mg/L | 7 | a) c) |
| Methotrexat | Zur Urinalkalisierung verwendetes NaBic <-> Jonosteril inkompatibel. Subvisuelle Ausfällung bei Mischung mit TPN (Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , Phosphat, Aminosäuren) innerhalb einer Stunde. Stabil zwischen pH 6 - 8. | 15 mg/ml | 7,5 - 9 | a) c) e) |
| Mitomycin | Kein sig. Verlust an Wirkstoff in Ringer-Laktat. Keine Testung mit Mg ²⁺ . Maximale Stabilität bei pH 7. | 20 - 50 mg/L | 6 - 8 | a) c) |
| Mitoxantron | Maximale Stabilität bei pH 2 - 4,5, instabil bei pH 7,4. Sofortige subvisuelle Veränderungen bei Mischung mit TPN (Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , Phosphat, Aminosäuren), was jedoch auch auf die pH-Differenz zurückzuführen sein könnte. Keine spez. Testung mit Ca ²⁺ /Mg ²⁺ . | 0,5 mg/ml | 3 - 4,5 | a) c) |
| Nelarabin | pH korrekt. Keine Kompatibilitätsinformationen. | | 5 - 7 | a) |
| Nimustin | pH zu niedrig (nach De Vroe et al: Stability of three antineoplastic drugs [...], 1990). Keine Kompatibilitätsinformationen, keine eindeutigen Informationen zur pH-Stabilität. | 5 mg/ml | 3,9 | f) |

a) Fachinformation des jeweiligen Medikaments

b) Kompatibilitätsprüfung durch Fresenius

c) Trissel, A: Handbook on injectible drugs, 17th Edition, 2013, ISBN 978-1585283781

d) Hintzenstern, U: i.v.: Infusion, Tranfusion und parenterale Ernährung, 3. Auflage, 2004, ISBN 978-3437233500

e) Fachliche Beurteilung durch hauseigene Zytostatika-Apotheke der Kinderklinik

f) Andere Quelle; in jeweiliger Kommentarspalte angegeben.

| | | | | |
|--------------|---|--|-----------|----------------|
| Paclitaxel | Physikalisch kompatibel zu Ringer-Laktat (a) sowie für mindestens 4h in TPN (Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , Phosphat, Aminosäuren) (b) und in der spez. Testung mit (20mg/ml) Calciumgluconat (b) und (100mg/ml) Magnesiumsulfat (b). Keine Informationen zur pH-Stabilität. | a) 0,3 - 1,2 mg/ml b) 1,2 mg/ml | 4,4 - 5,6 | a) c) |
| Pegaspargase | Laut Apotheke kritisches Medikament, Mischung mit Jonosteril nicht empfohlen. Weiterhin Phosphat enthalten, potentiell problematisch. Keine Kompatibilitätsinformationen verfügbar. | | 7,3 | a) |
| Pentostatin | Kein sig. Verlust an Wirkstoff in Ringer-Laktat. Keine Aussage zu Mg ²⁺ . Maximale Stabilität bei pH 6,5 - 11,5. | 20 mg/L | 7 - 8,5 | a) c) |
| Teniposid | Physikalisch kompatibel zu Ringer-Laktat. Keine Aussage zu Mg ²⁺ . Keine Aussage zur pH-Stabilität bei einem pH im unteren Bereich von Jonosteril. | 400 mg/L | 5 | c) |
| Thiotepa | Physikalisch kompatibel zu TPN (Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , Phosphat, Aminosäuren) (a). pH korrekt. Mögliche Reaktion mit Chloridionen bei geringerer Konzentration (b). | a) 1 mg/ml b) 0,5 mg/ml | 5,5 - 7,5 | a) c) |
| Topotecan | Unlöslich bei pH > 4,5, Hydrolyse des Lactonrings oberhalb von pH 4. | | 2,5 - 3,5 | a) c) |
| Treosulfan | Keine Kompatibilitätsinformationen. pH nicht bekannt. Degradiert oberhalb von pH 6 (nach Allwood et al: The Cytotoxics Handbook, S. 417-418, 2002). | | n / a | a) f) |
| Vinblastin | Physikalisch kompatibel zu Ringer-Laktat. Keine Aussage zu Mg ²⁺ . Maximale Stabilität bei pH 2 - 4, mögliche Ausfällung oberhalb von pH 6. | 20 mg/L | 3,5 - 5,5 | a) c) e) |
| Vincristin | Physikalisch kompatibel zu Ringer-Laktat. Keine Aussage zu Mg ²⁺ . Maximale Stabilität bei pH 4 - 6, Ausfällung im alkalischen Bereich. Keine Lösungen hinzugeben, die den pH weiter erhöhen. | 20 mg/L | 3,5 - 5,5 | a) c) e) |

g) Fachinformation des jeweiligen Medikaments

h) Kompatibilitätsprüfung durch Fresenius

i) Trissel, A: Handbook on injectible drugs, 17th Edition, 2013, ISBN 978-1585283781

j) Hintzenstern, U: i.v.: Infusion, Tranfusion und parenterale Ernährung, 3. Auflage, 2004, ISBN 978-3437233500

k) Fachliche Beurteilung durch hauseigene Zytostatika-Apotheke der Kinderklinik

l) Andere Quelle; in jeweiliger Kommentarspalte angegeben.

| | | | | |
|------------|--|------------------|-----------|----------|
| Vindesin | Keine Kompatibilitätsinformationen. Maximale Stabilität bei pH 2, mögliche Ausfällung oberhalb von pH 6 (nach Vendrig et al: Degradation kinetics of [...] vindesine sulphate, Int J Pharm 189-196, 1989). | | 3,5 - 5,0 | e) f) |
| Vinorelbin | Kompatibilität mit Ringer-Laktat. Keine Aussage zu Mg ²⁺ . Keine Aussage zur pH-Stabilität bei niedrigem pH. | 0,5 - 2 mg/ml | 3,5 | a) c) |

Tabelle 18: Ausführliche Kompatibilitätstabelle - Antibiotika

| ANTIBIOTIKA | | | | |
|-----------------------------|--|--------------------------------------|--------------|----------------|
| Wirkstoff | Kommentar | Konz. | pH | Q. |
| Piperacillin/ Tazobactam | Keine Kompatibilität mit Ringer-Laktat. | | 4,5 - 6,8 | a) |
| Tobramycin | Kompatibilitätstestung durch Fresenius: 24h physikalisch stabil | 4 ml/L | 3 - 6,5 | a) b) |
| Gentamicin | Kein sig. Wirkungsverlust in 24h in Ringer-Laktat sowie Normosol R (geprüfte Konzentration nicht bekannt) | 120 mg/L | 3 - 5,5 | a) c) d) |
| Amikacin | Kein sig. Wirkungsverlust in 24h in Ringer-Laktat sowie Normosol R | 0,25 - 5 g/L | 3,5 - 5,5 | a) c) d) |
| Teicoplanin | Laut Hersteller kompatibel zu Ringer-Laktat (geprüfte Konzentration nicht bekannt). Keine Aussage zu Mg ²⁺ . Keine Aussage zur pH-Stabilität bei einem pH von 7,2 - 7,8. | | 7,2 - 7,8 | a) c) f) |
| Vancomycin | Physikalisch kompatibel mit Ringer-Laktat (a) sowie für mind. 4h mit TPN (b) und in der spez. Testung mit (16-100mg/ml) Magnesiumsulfat (b). Stabil zwischen pH 3 - 8, optimal 3 - 5. Gleichzeitige Gabe von stark alkalischen Medikamenten vermeiden. | a) 1 - 5 g/L b) 0,2 - 6 g/L | 2,5 - 4,5 | a) c) d) |

a) Fachinformation des jeweiligen Medikaments

b) Kompatibilitätsprüfung durch Fresenius

c) Trissel, A: Handbook on injectible drugs, 17th Edition, 2013, ISBN 978-1585283781

d) Hintzenstern, U: i.v.: Infusion, Tranfusion und parenterale Ernährung, 3. Auflage, 2004, ISBN 978-3437233500

e) Fachliche Beurteilung durch hauseigene Zytostatika-Apotheke der Kinderklinik

f) Andere Quelle; in jeweiliger Kommentarspalte angegeben.

| | | | | |
|----------------------|--|--------------------------------------|-----------|----------------|
| Cefotaxim | Kompatibilitätstestung durch Fresenius: 24h physikalisch stabil | 8 g/L | 5 - 7,5 | a) b) c) |
| Ceftriaxon | Nicht kompatibel mit calcium-haltigen Infusionslösungen. Schnelle Ausfällung mit Ringer-Laktat. | 10 - 13 g/L | 6,7 | a) c) |
| Ceftazidim | Kompatibilitätstestung durch Fresenius: 6h physikalisch stabil | 4 g/L | 5 - 80 | a) b) c) |
| Meropenem | Natriumcarbonat-haltig, in Ringer-Laktat stabil für 4h (a). Bei spez. Testung mit (4mg/ml) Calciumgluconat Verfärbung innerhalb von 4h (b), nicht jedoch bei geringerer (c) Konzentration. Visuell kompatibel mit (1g/L) Magnesiumsulfat (a). Keine Aussage zur pH-Stabilität. | a) 1 - 20 g/L b) 50g/L c) 1g/L | 7,3 - 8,3 | a) c) |
| Imipenem | Natriumhydrogencarbonat-haltig, in Ringer-Laktat stabil für 6,8h (a) bzw 5,4h (b) in Normosol M (Halbelektrolytlösung mit Mg ²⁺ ohne Ca ²⁺) für 5,2h (1) bzw. 4,6h (2). Keine spez. Testung mit Mg ²⁺ . Maximale pH-Stabilität zwischen 6,5 - 7,5. | a) 2,5 g/L b) 5 g/l | 6,5 - 8,5 | a) c) |
| Linezolid | Laut Hersteller kompatibel zu Ringer-Laktat (geprüfte Konzentration nicht bekannt). Physikalisch kompatibel zu (100mg/ml) Magnesiumsulfat für mind. 4h. | 2mg/ml | 4,8 | a) c) |
| Ciprofloxacin | Kompatibel zu Ringer-Laktat (a). Ausfällung mit (4mg/ml) Magnesiumsulfat, je nach Art der Testung nach 1 - 4h (b). Stabil zwischen pH 1,5 - 7,5, höhere Degradation in pH > 6 berichtet. | a) 0,5 - 2 g/L b) 2 g/L | 3,9- 4,5 | a) c) |
| Levofloxacin | Physikalisch kompatibel mit Ringer-Laktat. Mögliche Bildung von Chelatkomplexen mit Metallionen, geringstes Potential bei Mg ²⁺ und Ca ²⁺ . Löslichkeit pH-abhängig, sinkt bei höherem pH mit einem Minimum von 50 mg/ml bei pH 6,9. | 0,5 - 5 g/L | 3,8- 5,8 | a) c) |
| Clindamycin-phosphat | phosphathaltig, jedoch kein Wirkstoffverlust (a) sowie physikalische Kompatibilität in Ringer- | a) 250 mg/L b) 6-12 | 6 - 6,3 | a) c) |

g) Fachinformation des jeweiligen Medikaments

h) Kompatibilitätsprüfung durch Fresenius

i) Trissel, A: Handbook on injectible drugs, 17th Edition, 2013, ISBN 978-1585283781

j) Hintzenstern, U: i.v.: Infusion, Tranfusion und parenterale Ernährung, 3. Auflage, 2004, ISBN 978-3437233500

k) Fachliche Beurteilung durch hauseigene Zytostatika-Apotheke der Kinderklinik

l) Andere Quelle; in jeweiliger Kommentarspalte angegeben.

| | | | | |
|----------------|--|-----------------------|--------------|----------------|
| | Laktat (b), weiterhin stabil in Normosol R (c). Stabil zwischen pH 1 - 6,5, optimal pH 4. | g/L; c) 1,2 g/L | | |
| Doxycyclin | Kompatibilitätstestung durch Fresenius: 24h physikalisch stabil | 5ml in 500ml | 1,8 - 3,3 | a) b) c) |
| Clarithromycin | Laut Hersteller kompatibel zu Ringer-Laktat sowie Normosol R. pH nicht bekannt. | 2 mg/ml | n / a | a) c) |

Tabelle 19: Ausführliche Kompatibilitätstabelle: Virustatika

| VIRUSTATIKA | | | | |
|-------------|--|------------|----|----------------|
| Wirkstoff | Kommentar | Konz. | pH | Q. |
| Aciclovir | Hoher pH, laut Fachinfo treten Inkompatibilitäten mit gepufferten Infusionslösungen auf, keine spez. Informationen zur pH-Stabilität. Laut Hersteller jedoch kompatibel zu Ringer-Laktat (Konz. n/a), außerdem physikalisch kompatibel zu (20 mg/ml) Magnesiumsulfat | 5 mg/ml | 11 | a) c) d) |
| Ganciclovir | Hoher pH, keine spez. Informationen zur pH-Stabilität. Laut Hersteller jedoch kompatibel zu Ringer-Laktat (Konz. n/a). Sofortige Ausfällung mit TPN, was aber auf die pH-Differenz zurückgeführt wird. Keine spez. Testung mit Mg ²⁺ . | 1 mg/ml | 11 | a) c) |

Tabelle 20: Ausführliche Kompatibilitätstabelle: Antimykotika

| ANTIMYKOTIKA | | | | |
|----------------|---|-------|-------|----------|
| Wirkstoff | Kommentar | Konz. | pH | Q |
| Amphotericin B | Nicht kompatibel mit NaCl-haltigen Lösungen oder anderen Elektrolyten, nicht über dieselbe Infusionsleitung (Fachinfo). Viele Inkompatibilitäten beschrieben. | | 5,7 | a) c) |
| Voriconazol | Laut Hersteller kompatibel mit Ringer-Laktat (geprüfte Konzentration nicht bekannt). Keine Aussage zu Mg ²⁺ . pH nicht bekannt. | | n / a | a) c) |

a) Fachinformation des jeweiligen Medikaments

b) Kompatibilitätsprüfung durch Fresenius

c) Trissel, A: Handbook on injectible drugs, 17th Edition, 2013, ISBN 978-1585283781

d) Hintzenstern, U: i.v.: Infusion, Tranfusion und parenterale Ernährung, 3. Auflage, 2004, ISBN 978-3437233500

e) Fachliche Beurteilung durch hauseigene Zytostatika-Apotheke der Kinderklinik

f) Andere Quelle; in jeweiliger Kommentarspalte angegeben.

| | | | | |
|---------------|--|-----------|-------------|----------|
| Posaconazol | Laut Fachinfo inkompatibel mit Ringer-Laktat. Keine sonstigen Kompatibilitätsinformationen auffindbar. | | | a) |
| Caspofungin | Laut Hersteller kompatibel mit Ringer-Laktat. Physikalisch kompatibel mit (100mg/ml) Magnesiumsulfat für mind. 4h. Keine Dextrose-haltigen Infusionslösungen! | 0,7 mg/ml | 6,6 | a) c) |
| Anidulafungin | Keine Informationen zur pH-Stabilität oder Kompatibilität mit Vollelektrolytlösungen oder Ca ²⁺ /Mg ²⁺ . | | 3,5- 5,5 | a) c) |
| Micafungin | pH korrekt, keine Aussage zu Vollelektrolytlösungen, jedoch physikalisch kompatibel mit (40 mg/ml) Calciumchlorid sowie (100mg/ml) Magnesiumsulfat für mind. 4h. | 1,5 mg/ml | 5 - 7 | a) c) |

Tabelle 21: Ausführliche Kompatibilitätstabelle: Supportivmedikation

| SUPPORTIVMEDIKATION | | | | |
|---------------------|--|------------------|---------|----------|
| Wirkstoff | Kommentar | Konz. | pH | Q. |
| Furosemid | Kompatibilitätstestung durch Fresenius: 6h physikalisch stabil. | 25ml in 500ml | 8 - 9,3 | a) b) |

g) Fachinformation des jeweiligen Medikaments

h) Kompatibilitätsprüfung durch Fresenius

i) Trissel, A: Handbook on injectible drugs, 17th Edition, 2013, ISBN 978-1585283781

j) Hintzenstern, U: i.v.: Infusion, Tranfusion und parenterale Ernährung, 3. Auflage, 2004, ISBN 978-3437233500

k) Fachliche Beurteilung durch hauseigene Zytostatika-Apotheke der Kinderklinik

l) Andere Quelle; in jeweiliger Kommentarspalte angegeben.