

# **Auswirkungen einer balancierten Infusionslösung mit Phosphatzusatz auf den Säure-Basen-Haushalt (PALANCE Studie)**

## *Ergebnisbericht*

<b>Prüfplan-Code des Sponsors:</b>	301110_PALANCE_V1.3_21.01.2015
<b>EudraCT-Nr. :</b>	2010-024225-20
<b>Studiencode der Ethikkommission:</b>	134-13
<b>BfArM-Vorlagenr.:</b>	4039752
<b>Prüfer:</b>	Prof. Dr. med. Markus Rehm Klinikum der Universität München Klinik für Anästhesiologie Marchioninstr. 15 81377 München
<b>Stellvertreter:</b>	Dr. med. Tobias Kammerer Klinikum der Universität München Klinik für Anästhesiologie Marchioninstr. 15 81377 München
<b>Sponsor:</b>	Klinikum der Universität München, vertreten durch Prof. Dr.med. Markus Rehm Klinik für Anästhesiologie Marchioninstr. 15 81377 München
<b>Studiendesign:</b>	Monozentrische, prospektive, zweiarmige, randomisierte, offene klinische Studie (Phase II)
<b>Koordinierendes Forschungszentrum des Klinikums:</b>	Klinikum der Universität München Klinik für Anästhesiologie Marchioninstr. 15 81377 München
<b>Datenmanagement/Biometrie:</b>	INPADS GmbH Dr. Hugo-Bischoff-Str. 1a 67098 Bad Dürkheim
<b>Arzneimittelsicherheit:</b>	Dr. Nibler & Partner Fürstenrieder Str. 105 80686 München
<b>Projektmanagement/Monitoring:</b>	Dres. M. und M. Seybold GbR Dr. Marion Seybold Biburger Weg 6 82205 Gilching

## Inhaltsverzeichnis

Seite

1	Prüfmedikation, Dosierung und Applikationsweise .....	3
2	Vergleichsmedikation, Dosierung und Applikationsweise .....	3
3	Studientitel, Protokollversionen und Amendments .....	3
3.1	Zeitverlauf der Antragsgenehmigung .....	4
3.2	Amendments: .....	4
4	Publikation zur Studie .....	4
5	Laufzeiten .....	4
6	Hintergrund und Ziel der Studie .....	5
7	Studienhypothese .....	8
8	Methoden .....	8
8.1	Patientenpopulation .....	8
8.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	9
8.3	Prüfmedikation und Behandlung .....	9
8.4	Blutentnahmen .....	10
8.5	Berechnung der SID und A- .....	11
8.6	Berechnung der Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault <sup>21</sup> .....	11
8.7	Randomisierung .....	11
8.8	Datenmanagement .....	12
8.9	Fallzahlschätzung .....	12
8.10	Protokollabweichungen .....	13
9	Statistik .....	13
10	Ergebnisse .....	15
10.1	Rekrutierte Patientenpopulation .....	15
10.2	Pilotpatientinnen .....	15
10.3	Wirksamkeitsevaluation- Randomisierte Patientinnen .....	18
11	Sicherheitsevaluation .....	26
12	Zusammenfassung .....	27
13	Batchnummern .....	28
14	Referenzen .....	29
15	Datum des Berichts .....	30

## 1 Präfmedikation, Dosierung und Applikationsweise

IMP 1: Jonosteril +

IMP2: Natriumglycerophosphat

Handelsnamen: Jonosteril® und Natriumglycerophosphat Ampulle Fresenius

Wirkstoffe:

IMP1: Vollelektrolytlösung (Natriumchlorid 6,430g, natriumacetat-Trihydrat 3,674g, Kaliumacetat 0,393g, Magnesiumacetat-Tetrahydrat 0,268g, Calciumacetat 0,261g in 1000ml Infusionslösung)

IMP2: Natriumglycerophosphat (Wasserhaltiges Natriumglycerophosphat mit ca 5 H<sub>2</sub>O 306,1mg/ml; Na<sup>+</sup>2mmol/ml, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>: 1mmol/ml), ATC:B05XA

Darreichungsform: Infusionslösung und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Hersteller: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Dosis: nach Einschätzung des perioperativen Flüssigkeitsbedarfs

(Nach Evaluation bei Pilotpatientinnen: 3 mmol/l Phosphat in 500ml Jonosteril®)

Applikationsform: intravenös

Dauer der Therapie: perioperativ am OP-Tag

Eingangsnummern: 0100285 und 2108922

Verkehrsfähig: ja

Zulassungs-/Reg-Nr.(AMG76): 6100285.00.00 und 8922.00.00

Batch-Nr.: siehe unter 13

## 2 Vergleichsmedikation, Dosierung und Applikationsweise

IMP 1: Jonosteril

Handelsname: Jonosteril®

Wirkstoff: Vollelektrolytlösung (Natriumchlorid 6,430g, natriumacetat-Trihydrat 3,674g, Kaliumacetat 0,393g, Magnesiumacetat-Tetrahydrat 0,268g, Calciumacetat 0,261g in 1000ml Infusionslösung)

Darreichungsform: Infusionslösung

Hersteller: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Dosis: nach Einschätzung des perioperativen Flüssigkeitsbedarfs

Applikationsform: intravenös

Dauer der Therapie: perioperativ am OP-Tag

Eingangsnummer: 0100285

Verkehrsfähig: ja

Zulassungs-/Reg-Nr.(AMG76): 6100285.00.00

Batch-Nr.: siehe unter 13

## 3 Studientitel, Protokollversionen und Amendments

**Auswirkungen einer balancierten Infusionslösung mit Phosphatzusatz auf den Säure-Basen-Haushalt (PALANCE Studie)**

Die vorliegenden Ergebnisse dieses Berichts sind Daten des Sponsors und beziehen sich auf die letzte Protokollversion datiert auf den 21.01.2015 einschließlich aller Amendments.

**Prüfplan-Code des Sponsors und Protokollversion:** 301110\_PALANCE\_V1.3\_21.01.2015

### 3.1 Zeitverlauf der Antragsgenehmigung

Datum des initialen Antrags: Protokollversion 301110\_PALANCE\_V1.0\_28.03.2014

- Eingangsdatum BfArM: 01.04.2014

Änderung des Protokolls auf Mängelschreiben im laufenden Genehmigungsverfahren:

Protokollversion 301110\_PALANCE\_V1.1\_14.04.2014

- Eingangsdatum BfArM: 17.04.2014

Genehmigung der Studie: 19.5.2014

### 3.2 Amendments:

Folgende Amendments sind der Bundesoberbehörde vorgelegt und von ihr genehmigt worden.

Amendment 1:

301110\_PALANCE\_V1.2\_06.06.2014

Änderungen: Aktuelle Fachinformation Jonosteril (Juli 2013)

genehmigt am: 27.06.2014

Amendment 2:

301110\_PALANCE\_V1.3\_21.01.2015

Änderungen: Namentliche Änderung des Stellvertreters

genehmigt am: 18.02.2015

## 4 Publikation zur Studie

Die Ergebnisse der Studie werden zeitnah in einem international Fachjournal publiziert werden.

Das Studienprotokoll wurde 2017 im Journal *Trials* publiziert:

The impact of phosphate-balanced crystalloid infusion on acid-base homeostasis (PALANCE study): study protocol for a randomized controlled trial. Pagel JI, Hulde N, Kammerer T, Schwarz M, Chappell D, Burges A, Hofmann-Kiefer K, Rehm M. *Trials*. 2017 Jul 10;18(1):313. doi: 10.1186/s13063-017-2051-z

Der Artikel ist unter: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-017-2051-z> frei zugänglich.

## 5 Laufzeiten

Die studienbezogene Laufzeit betrug 5 Jahre:

- Beginn: Februar 2015
- Studienende: März 2020

Studieninitiierung: 11.02.2015

FPFV: Die erste Patientin wurde am 25.02.2015 visitiert.

LPLV: Die letzte Visite der letzten Patientin wurde am 29.08.2016 durchgeführt

Datum der finalen Datenauswertung: 12.03.2020

Validierung der Datenauswertung durch Sponsor, Prüfer und INPADs GmbH: 26.03.2020

Studienende: 26.03.2020

Es kam zu keinem vorzeitigen/r Abbruch/Beendigung der Studie.

Patientenbezogene Laufzeit:

Die individuelle Studiendauer beträgt 5 Tage, bestehend aus einer Screeningvisite am Tag vor dem operativen Eingriff, der Dauer des operativen Eingriffes und einer darauffolgenden dreitägigen Nachuntersuchungsperiode.

Ablaufplan der Studie (Tabelle 1):  
 Visite 1 (Screening)  
 Visite 2 (OP- Tag)  
 Visite 3 (Tag 1)  
 Visite 4 (Tag 3, Studienende)

	<b>Visite 1 Tag -1, Screening</b>	<b>Visite 2 Tag 0, OP-Tag</b>	<b>Visite 3 Tag 1 postoperativ</b>	<b>Visite 4 Tag 3 postoperativ</b>
<b>Patientenaufklärung und Einverständniserklärung</b>	X			
<b>Ein-Ausschlusskriterien</b>	X			
<b>Anamnese &amp; Körperl. Untersuchung</b>	X			
<b>Schwangerschaftstest</b>	X			
<b>Überprüfung der Begleitmedikation</b>	X			
<b>Nierenfunktionsparameter</b>	X			X
<b>Elektrolytbestimmungen</b>	X	X		
<b>Applikation der Studienmedikation</b>		X		
<b>Bestimmung der SID &amp; Messen von Glykokalixbestandteilen</b>		X		
<b>Evaluation hämodynamischer Messgrößen</b>		X		
<b>Evaluation: Blutverlust und Diurese</b>		X		
<b>UEs und SUEs</b>		X	X	X

Tabelle 1: Ablaufplan der Studie

## 6 Hintergrund und Ziel der Studie

Die zunehmende Bedeutung einer optimalen Flüssigkeitssubstitution wird durch zahlreiche Übersichtsarbeiten belegt.<sup>1-4</sup> Im Mittelpunkt steht dabei die Zusammensetzung einer „physiologischen“ Kristalloidpräparation, die Elektrolytspiegel und Säure - Basen - Haushalt gleichermaßen berücksichtigt.<sup>3, 5</sup> Sowohl die Volumentherapie als auch die Flüssigkeitssubstitution wird üblicherweise mit einer Kombination aus Kristalloiden und isoonkotischen Kolloiden durchgeführt.<sup>2</sup> Einsatzgebiet insbesondere der Kristalloide ist demnach auch der Ersatz der unter Normalbedingungen vom Körper verlorenen kolloidfreen Flüssigkeiten, z.B. Urin oder Wasserdampf.

In der perioperativen Phase benötigen Patienten eine adäquate Flüssigkeitssubstitution um einer Hypovolämie und einem damit verbundenen Organversagen entgegenzuwirken.<sup>2</sup> Das Ziel ist eine intravasale Normovolämie mit Optimierung der Makro- und Mikrohämodynamik unter Vermeidung einer interstitiellen Flüssigkeitsüberbelastung. Die meisten Kristalloide enthalten eine nicht-physiologische Konzentration an Elektrolyten.<sup>5</sup> Anfang der 90er Jahre wurde gezeigt, dass die übermäßige Zufuhr von isotonen Kochsalzlösungen zu substantiellen Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes führten - eine „hyperchloräme Azidose“.<sup>6</sup> Eine durch große Mengen unbalancierter Kristalloide induzierte schwere

(hyperchlorämie) Azidose kann die Diagnose von Perfusionsdefiziten maskieren oder zu inadäquaten klinischen Therapieansätzen führen, wenn fälschlicherweise von einer Gewebshypoxie ausgegangen wird.<sup>7</sup> Darüber hinaus weiß man heute, dass insbesondere die durch Infusionen bedingte perioperative hyperchlorämie Azidose zu einer Reduktion der Splanchnikusperfusion, Nierenperfusion und Urinausscheidung, sogar zu einer vermehrten postoperativen Übelkeit und Erbrechen (PONV) führt.<sup>4, 8</sup>

Zur Beschreibung von Säure-Basen Störungen existieren heute drei Modelle:

1. Die rein deskriptive Methode nach Henderson-Hasselbach, die den pH lediglich als Funktion der Massengleichung der Kohlensäure sieht,
2. die semiquantitative Methode, die den Base Excess (BE) als neue, berechenbare Größe einführte und
3. den sog. physikalisch-chemischen Ansatz von Peter Stewart, der in den letzten 2 Dekaden Anlass zu einer teilweise vehementen wissenschaftlichen Diskussion gegeben hat, inzwischen aber weitgehend akzeptiert wurde.<sup>9</sup> Vorteil des Stewart'schen Ansatzes ist seine quantitative Analytik, die es u. a. erlaubt, bestimmte Formen von Säure-Basen Störungen zu erkennen, die mit den herkömmlichen Methoden nicht diagnostiziert werden konnten.<sup>10</sup>

In den 80er Jahren schrieb Peter Stewart seine Abhandlung über die quantitative Analytik des Säure-Basen-Haushalts. Wesentliche Grundlage des Stewart'schen Ansatzes ist das Prinzip der Elektroneutralität. Es existieren 3 verschiedene Komponenten in biologischen Flüssigkeiten, die diesem Prinzip unterliegen:

1. Wasser, das nur in geringen Teilen in  $H^+$  und  $OH^-$  dissoziiert vorliegt,
2. starke, d.h. vollständig dissoziierte Elektrolyte und körpereigene Substanzen, wie Laktat und
3. schwache, d.h. unvollständig dissoziierte, Substanzen.<sup>9</sup>

Stewart unterschied strikt zwischen abhängigen und unabhängigen Variablen und beschrieb damit eine neue Ordnung des Säure-Basen-Haushalts. Die 3 abhängigen Variablen (Bikarbonatkonzentration  $[Bic^-]$ , pH und damit auch die Wasserstoffionenkonzentration  $[H^+]$ ) sind den unabhängigen Variablen vollständig untergeordnet, können sich also nur verändern, wenn die 3 unabhängigen Variablen (Kohlendioxidpartialdruck, die Gesamtkonzentration aller schwachen Säuren  $[A^-]$  und die Differenz der starken Ionen (Strong Ion Difference; SID) dies zulassen.

Die SID und  $[A^-]$  berechnen sich nach Figge bzw. Fencel<sup>11</sup> zu:

$$(1) \quad SID = ([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [Lac^-])$$

$$(2) \quad [A^-] = [Alb \times (0,123 \times pH - 0,631)] + [Pi \times (0,309 \times pH - 0,469)]$$

SID = Differenz der starken Ionen,  $[Na^+]$  = Serumnatriumkonzentration,  $[K^+]$  = Serumkaliumkonzentration,  $[Cl^-]$  = Serumchloridkonzentration,  $[Lac^-]$  = Serumlaktatkonzentration,  $[A^-]$  = Gesamtkonzentration aller schwachen Säuren,  $[Alb]$  = Serumalbuminkonzentration,  $[Pi]$  = Serumphosphatkonzentration

Neu am Stewart'schen Ansatz ist also, dass Änderungen der Elektrolytkonzentrationen sowie von Albumin und Phosphat entscheidenden Einfluss auf den Säure-Basenhaushalt gewinnen.

SID ↑ und/oder  $[A^-]$  ↓ → Alkalose

SID ↓ und/oder  $[A^-]$  ↑ → Azidose

Unsere Studie diene dem Ziel, die balancierte Infusionstherapie mit Jonosteril® weiterzuentwickeln und dies mit Hilfe der Anwendung der Stewart'schen Analytik zum Säure-Basen Haushalt zu belegen. Auch wenn der ungeschützte Begriff der „balancierten“ Lösungen mittlerweile von zahlreichen Autoren und Herstellern verwendet wird, so existiert doch bis heute keine einzige vollständig balancierte Infusionslösung. Jonosteril® (Fresenius Kabi AG, Bad Homburg) enthält zwar Elektrolyte in physiologischen Konzentrationen, jedoch weder Phosphat noch Albumin. Die Infusion dieses Kristalloids wird daher zwar die SID konstant halten, [A-] auf der anderen Seite abnehmen.<sup>12</sup> Durch die dilutionsbedingte Abnahme von Albumin und Phosphat entsteht sehr wahrscheinlich eine hypoalbuminämie Alkalose. Es soll daher zur Infusion von Jonosteril® Glycerophosphat (Natriumglycerophosphat, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg) zugesetzt werden, sodass die zugeführte Menge insgesamt 4 mmol/l Phosphat ergibt. Dies sollte den Säure-Basen Haushalt und die Elektrolyte des Patienten idealerweise konstant halten können.

Bei 6 Pilotpatientinnen, die ohne Randomisierung Natriumglycerophosphat erhalten haben, soll überprüft werden in wie weit die perioperative Gabe von Phosphat an die Wirkung angepasst werden muss. Zunächst sind 4mmol/l Natriumglycerophosphat als Zugabe vorgesehen. Im Falle einer zu geringen Dosis (Phosphatspiegel kann nicht konstant im Normwertebereich gehalten werden), wird die Dosierung auf bis zu 6 mmol/l entsprechend angepasst. Im Falle eines zu starken Anstieges des Phosphatspiegels wird die Dosierung auf bis zu 1 mmol/l gesenkt. Eine Änderung erfolgt in 1 mmol Schritten und nach Kontrolle der Serumphosphatspiegel. Erst danach erfolgt die Randomisierung von 42 Patientinnen in einen der beiden Studienarme. Wir erwarten damit, dass in dem Studienarm mit Natriumglycerophosphat sowohl die SID als auch A- konstant bleiben. Phosphat wird im heutigen OP-Betrieb nicht routinemäßig bestimmt und daher perioperativ auch nicht ersetzt. Regelmäßig bleibt also die aufgrund der mangelnden Substitution entstehende Abnahme der Phosphatkonzentration (Hypophosphatämie) unerkannt. Dies geschieht, obwohl die ungünstigen Auswirkungen einer Hypophosphatämie besonders im Postaggressionsstoffwechsel bekannt sind. Für den ATP-abhängigen Energiestoffwechsel benötigt man als Substrat jedoch größere Mengen Phosphat.

In der postoperativen Phase von großen abdominal-chirurgischen Eingriffen kommt es häufig zur Entwicklung einer Hypophosphatämie.<sup>13, 14</sup> Der Postaggressionsstoffwechsel führt dazu, dass Phosphat in hohem Maße verbraucht und als Infusion zugeführt werden muss. Dementsprechend ist die perioperative Substitution von Phosphat durchaus sinnvoll und indiziert. Im Rahmen von chirurgischen Eingriffen an der Leber konnte eine frühe Substitution von Phosphat einen protektiven Effekt im Hinblick auf beispielsweise kardiorespiratorische Komplikationen zeigen und wird daher empfohlen.<sup>15, 16</sup> Im Gegensatz zu der vom Intensivmediziner angewandten Dosierung<sup>17</sup> werden in der PALANCE Studie nur vergleichsweise geringe bzw. unbedenkliche Mengen Phosphat zugesetzt. Da das substituierte Phosphat rasch in den Substratstoffwechsel eingebracht wird beziehungsweise überschüssiges Phosphat bei nierengesunden Patienten renal eliminiert wird,<sup>18</sup> erfolgt durch die Phosphatgabe keine Hyperphosphatämie. Erwartet wurde, dass der Phosphatspiegel im Plasma des Patienten durch die Substitution etwa um 0,5 mmol/l ansteigen würde. Zudem werden perioperativ in dieser Studie die Phosphatspiegel engmaschig kontrolliert (alle 30 min), sodass eine Hyperphosphatämie vermieden werden kann.

Zusammenfassend vergleicht die PALANCE-Studie den Einsatz einer balancierten kristalloiden Infusionslösung (Jonosteril) mit einer Phosphat-supplementierten kristalloiden Infusionslösung. Nach dem Ansatz von Peter Stewart wurde der Säure-Basen-Haushalt mit einem Hauptaugenmerk auf die Gesamtkonzentration der schwachen Säuren [A-] untersucht.

## 7 Studienhypothese

Die PALANCE Studie sollte der Überprüfung folgender Studienhypothese dienen:

Durch die Zugabe von Phosphat zu einem Standardkristalloidpräparat im Rahmen der perioperativen Flüssigkeitssubstitution sowie des Volumenersatzes wird es postoperativ zu einer höheren Natriumphosphatkonzentration kommen als in der Kontrollgruppe. Laut dem beschriebenen Stewart'schen Modell haben Änderungen der Konzentration von Albumin und Phosphat einen entscheidenden Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt. Die Verabreichung von Jonosteril® wird durch die enthaltenen Elektrolyte in physiologischer Konzentration die SID konstant halten. Dilutionsbedingt kommt es allerdings zu einer Abnahme von Albumin und Phosphat, damit zu einem Abfall der Gesamtkonzentration aller schwachen Säuren [A-] und im Zuge dessen sehr wahrscheinlich zu einer hypoalbuminären Alkalose. Durch den Zusatz von Natriumglycerophosphat zur Infusionslösung hingegen wird die dilutionsbedingte Abnahme von Phosphat ausgeglichen und [A-] bleibt konstant. Infolgedessen bleibt der Säure-Basen- Haushalt der Patientin stabil und führt zu einer Verbesserung des Outcomes in Form einer Reduktion der Splanchnikusperfusion, Nierenperfusion und Urinausscheidung. Idealerweise kommt es zudem zu einem reduzierten Auftreten von PONV.

## 8 Methoden

Während einer gynäkologisch abdominellen Operation wurde bei zweiundvierzig Patientinnen der Elektrolythaushalt nach dem Ansatz von Peter Stewart untersucht.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Bestimmung des Stewart-Säure-Basen-Parameters Gesamtkonzentration aller schwachen Säuren [A-] zu 5 Zeitpunkten (0 min, 30 min, 60 min, 90 min und 120 min nach Einleitung) während eines großen abdominal-chirurgischen Eingriffs.

Sekundäre Studienziele waren die Überprüfung der Auswirkung der Prüfmedikation auf das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen sowie die Abschätzung des Einflusses auf weitere Parameter des Säure-Basen-Haushalts, Elektrolyte und deren Ausscheidung im Urin, die Hämodynamik sowie den Katecholamin- und Vasopressorenbedarf. Darüber hinaus sollte die Sicherheit der Infusionslösung sowie die Nierenfunktionsparameter untersucht werden.

### 8.1 Patientenpopulation

Es war geplant, 48 Patientinnen in die Studie einzuschließen, davon sollten 6 nicht randomisierte Pilotpatientinnen Jonosteril® + Natriumglycerophosphat erhalten, um intern die Gabe von Natriumglycerophosphat gegebenenfalls anzupassen. Anschließend sollten je 21 Patientinnen den zwei Behandlungsgruppen zugeordnet werden.

In dieser klinischen Prüfung sollten nur weibliche Patienten eingeschlossen werden, die sich großen, abdominal-chirurgischen Eingriffen unterzogen. Die Patientinnen wurden im Studienzentrum über den Operationsplan auf ihre Eignung zur Studienteilnahme identifiziert. Patientinnen, die aufgrund ihrer Diagnose, des geplanten Eingriffes und ihrer in der präoperativen Routine erhobenen Parameter für die Studie geeignet erschienen, wurden im Rahmen der regulären Prämedikationsvisite auf die Studie angesprochen. Nach Aufklärung der Patientinnen und Erhalt der schriftlichen Einverständniserklärung wurden die Ein- und Ausschlusskriterien vom aufklärenden Arzt überprüft.



## 8.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Für die vorliegende Studie wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- ausschließlich weibliche Patienten, die nach umfassender Aufklärung schriftlich in die Teilnahme der Studie eingewilligt haben
- großer abdominal-chirurgischer Eingriff unter Allgemeinanästhesie mit Notwendigkeit der Anlage eines zentralen Venenkatheters (ZVK) und eines arteriellen Katheters
- ASA (American Society of Anesthesiologists)-Klassifikation I bis III (ASA I: normaler, gesunder Patient; ASA II: Patient mit leichter Allgemeinerkrankung; ASA III: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung)
- Alter  $\geq 18$  Jahre

Für die vorliegende Studie wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt:

- Teilnahme der Patientin an einer anderen klinischen Studie
- Patientinnen, die nicht einwilligungsfähig sind
- Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung durchführen
- Akutes oder chronisches Nierenversagen: präoperative glomeruläre Filtrationsrate  $< 60$  ml/min
- Patientinnen mit Störungen des Säure-Basen-Haushaltes (z.B. schwere Azidose im Rahmen eines Schocks, Sepsis oder SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome))
- Bekannte Schwangerschaft (routinemäßiger Test präoperativ, durchgeführt von der Station) oder Stillzeit
- Ödeme, hypertone Dehydratation, Hyperhydratation
- bekannte Hyperphosphatämie, Hybernatriämie oder Hypocalcämie
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen die verwendete Prüfmedikation und/oder deren Bestandteile
- Bekannter Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenabusus

## 8.3 Prüfmedikation und Behandlung

Bei Jonosteril® handelt es sich um eine zugelassene Vollelektrolytlösung zur Volumenersatztherapie. Jonosteril® von Fresenius Kabi wird routinemäßig zur Flüssigkeitssubstitution perioperativ i.v. appliziert. Die Dosierung richtet sich dabei nach der Einschätzung des perioperativen Flüssigkeitsbedarfs. Natriumglycerophosphat ist ein zugelassener Zusatz, welcher im Rahmen einer parenteralen Ernährung zu einer kompatiblen Infusionslösung i.v. appliziert wird. Natriumglycerophosphat wird im Rahmen einer parenteralen Ernährung nach Zusatz zu einer kompatiblen Infusionslösung in einer Menge von 0,2 bis 0,5 mmol/kg KG und Tag (Grundbedarf, siehe Fachinformation) i.v. appliziert. Bei einer Hyperphosphatämie richtet sich die Dosierung nach dem Bedarf (Serum-Phosphatspiegel).

In dieser Studie wurden Natriumglycerophosphat (IMP 2) zusammen mit Jonosteril® (IMP 1) als Prüfmedikation appliziert. Bei den 6 Pilotpatientinnen, die ohne Randomisierung Natriumglycerophosphat und Jonosteril® erhalten haben, sollte überprüft werden, in wieweit die perioperative Gabe von Phosphat an die Wirkung angepasst werden musste. Zunächst waren 2 ml Natriumglycerophosphat (dies entsprach 4 mmol/l Phosphat) als Zugabe für die ersten zwei Patientinnen vorgesehen. Die regelmäßige Bestimmung des Phosphatspiegels während der Applikation (alle 30 min) gab Aufschluss über die Effizienz der

Phosphatgaben. Im Falle einer zu geringen Dosis (Phosphatspiegel kann nicht im Normwertebereich gehalten werden) sollte die Dosierung bis auf 6 mmol/l Phosphat in 1 mmol/l-Schritten entsprechend angepasst werden. In diesem Falle würde bei den nächsten zwei Patientinnen 1 mmol/l Phosphat mehr gegeben (entsprechend 5 mmol/l) und der Phosphatspiegel im Verlauf beobachtet. Eine höhere Konzentration als 6 mmol/l konnte nicht verwendet werden, da dann der Natriumgehalt der Infusionslösung über dem Normwertebereich gelegen hätte und so eine unphysiologische Infusionslösung entstanden wäre. Im Falle eines zu starken Anstiegs des Phosphatspiegels sollte die Dosierung ebenso in 1 mmol/l-Schritten auf bis zu 1 mmol/l gesenkt werden. Nach den 6 Pilotpatientinnen sollte für die folgenden Patientinnen eine geeignete Phosphatausgangskonzentration vorliegen, die dann im zweiten Teil der Studie zur Anwendung kam.

Die Zugabe von Phosphat zur Infusionslösung erfolgte unmittelbar vor Applikation der Lösung. Die Infusionslösung wurde nicht gelagert. Eine Maximaldosis gab es für Natriumglycerophosphat nicht. Die maximal zulässige Infusionsgeschwindigkeit laut Fachinformation beträgt 20 mmol Natriumglycerophosphat/Stunde und wurde nicht erreicht. Angebrochene Prüfmedikation wurde an der Prüfstelle im Rahmen der Routine entsorgt.

Die Verabreichung der Prüfmedikation erfolgte nach einem klar definierten Protokoll<sup>19</sup> das eine Applikationsmenge von 30ml/kgKG/h über einen Zeitraum von zwei Stunden definierte. Die Rationale zur definierten Infusionsrate basiert auf publizierten Studien und dem Volumenbedarf dieser Patientenkohorte.<sup>2, 19, 20</sup> Nach Einleitung einer Vollnarkose erfolgte die Bestimmung der Säure-Basen-Parameter, der hämodynamischen Parameter und der Serum Elektrolyte zu fünf Messzeitpunkten, verteilt über 120 Minuten.

#### 8.4 Blutentnahmen

Während der gesamten Studiendauer wurden pro Patientin insgesamt 90 ml Blut abgenommen. Spezielle Vorsichtsmaßnahmen, die über die routinemäßigen Vorsichtsmaßnahmen bei Blutentnahmen hinausgehen, waren hierbei nicht nötig.

Dabei waren die Blutentnahmen T0 (Visite 1, Screening) routinemäßig im Rahmen der OP-Indikation eingeplant. Das Serum-Phosphat für T0 wurde aus einer Routine-Blutprobe bestimmt. Hierfür wurde die Bestimmung dem Institut für klinische Chemie nachgemeldet, so dass keine erneute Blutprobe nötig war. In seltenen Fällen, in denen von der Station keine Nierenfunktionsparameter präoperativ bestimmt wurden, konnte eine Blutentnahme zum Zeitpunkt T0 nötig werden (1x 7,5 ml). Die Blutgaskontrollen für die Zeitpunkte T1-T5 (5x 2 ml, perioperativ) waren ebenfalls routinemäßige Tests. Alle übrigen Bestimmungen zu den Zeitpunkten T1-T5 (5x 15 ml), zum Zeitpunkt T6 (1x 7,5 ml, Tag 3, postoperativ) sowie die Urinentnahmen (5x 10 ml) waren studienspezifische Test. Eine Übersicht über den Ablaufplan sowie die verschiedenen Messgrößen und Messzeitpunkte gibt Tabelle 2.

Messgröße	Messzeitpunkt	Messgröße	Messzeitpunkt
<b>Hämodynamik</b>		<b>Säure-Basehaushalt</b>	
Noradrenalinbedarf (mg/h)	T1 – T5	Anionenlücke (mmol/l)	T1 – T5
Herzfrequenz (min-1)	T1 – T5	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)	T1 – T5
Systolischer Blutdruck (mmHg)	T1 – T5	BE (mmol/l)	T1 – T5
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	T1 – T5	pH	T1 – T5
Zentraler Venendruck (mmHg)	T1 – T5	paCO <sub>2</sub> (mmHg)	T1 – T5
Schlagvolumenvarianz (%)	T1 – T5		
Herzzeitvolumen	T1 – T5	<b>Stewart Säure-Basenansatz</b>	
Blutverlust (ml)	T1 – T5	[A-] (mmol/l)	T1 – T5
Hämoglobin (g/dl)	T1 – T5	Strong Ion Difference (mmol/l)	T1 – T5
Hämatokrit (%)	T1 – T5	Effective Strong Ion Difference	T1 – T5
Urinvolumen (ml)	T1 – T5	Strong Ion Gap	T1 – T5
Infundiertes Vol. an Kristalloid (ml)	T1 – T5	[Albumin] (mg/dl)	T1 – T5
		[Laktat] (mmol/l)	T1 – T5
<b>Serum-Elektrolyte</b>			
[PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> ] ionisiert (mmol/l)	T0 – T5	<b>Urin</b>	
[PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> ] (mg/dl)	T0 – T5	[Urin-Na <sup>+</sup> ] (mmol/l)	T1 und T5
[Na <sup>+</sup> ] (mmol/l)	T1 – T5	[Urin-K <sup>+</sup> ] (mmol/l)	T1 und T5
[K <sup>+</sup> ] (mmol/l)	T1 – T5	[Urin-Cl <sup>-</sup> ] (mmol/l)	T1 und T5
[Cl <sup>-</sup> ] (mmol/l)	T1 – T5	[Urin-Mg <sup>2+</sup> ] (mmol/l)	T1 und T5
[Mg <sup>2+</sup> ] (mmol/l)	T1 – T5	[Urin-Ca <sup>2+</sup> ] (mmol/l)	T1 und T5
[Ca <sup>2+</sup> ] (mmol/l)	T1 – T5	[Urin-Osmolarität] (mosmol/l)	T1 und T5
Osmolarität (mosmol/l)	T1 – T5	[Urin-Phosphat] (mmol/l)	T1 und T5
<b>Nierenfunktion</b>		<b>Glykokalyx-Bestandteile</b>	
Serum-Kreatinin (mg/dl)	T0 und T6	Syndecan-1	T1 – T5
Serum-Harnstoff (mg/dl)	T0 und T6	Hyaluronan	T1 – T5
GFR errechnet (ml/min)	T0 und T6		

Tabelle 2: Messgrößen und Messzeitpunkte

### 8.5 Berechnung der SID und A-

Die Stewart'schen Parameter SID und A- werden aus den gewonnenen Blutwerten berechnet.

$$\text{SID} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{Lac}^-])$$

$$[\text{A}^-] = [\text{Alb} \times (0,123 \times \text{pH} - 0,631)] + [\text{Pi} \times (0,309 \times \text{pH} - 0,469)]$$

### 8.6 Berechnung der Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault<sup>21</sup>

Anhand des Serumkreatininwertes wird die Kreatinin-Clearance errechnet. Neben der Bestimmung der Retentionswerte ist dies ein wichtiger Parameter zur Abschätzung der Nierenfunktion.

$$C_{Cr} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht}}{72 \times S_{Cr}} \times (0,85 \text{ falls weiblich})$$

C<sub>Cr</sub>: Kreatinin-Clearance

S<sub>Cr</sub>: Serum-Kreatinin in mg/dl

Alter: Alter in Jahren

Gewicht: Körpergewicht in kg

### 8.7 Randomisierung

Die Zuordnung der Patientinnen in die beiden Studienarme wurde mittels einfacher, balancierter Randomisierung durch computergenerierte Zufallszahlen durchgeführt. Dazu wurde per Computer eine

Zufallszahl zwischen 0 und 1 generiert und anschließend ausgewertet, ob diese Zahl über 0,5 (Zuordnung zu Kontrollgruppe, Jonosteril®) oder unter 0,5 (Zuordnung zu Prüfgruppe, Jonosteril® + Natriumglycerophosphat) lag. Diese Zuordnung wurde vor dem Start der Studie in einer Liste festgeschrieben. Nach erfolgter prospektiver Randomisierung erhielten 21 Patientinnen eine Infusionstherapie mit Jonosteril und 21 Patientinnen eine Infusionstherapie mit einer Phosphat-supplementierten balancierten Infusionslösung.

## 8.8 Datenmanagement

Das Datenmanagement der Studie erfolgte auf Basis der Standard Operating Procedures (SOPs) der INPADS GmbH. Vor Beginn der Datenerhebung wurde die Datenbank validiert. Die Datenerhebung erfolgte in schriftlicher Form im CRF (Case Report Form). Die Verantwortung für die Richtigkeit der Angaben im CRF lag beim Prüfarzt. Diese bezog sich auf die Exaktheit und die Echtheit aller klinischen, labortechnischen und sicherheitsanalytischen Daten sowie auf einen akkuraten zeitlichen Zusammenhang zwischen Datenerhebung und Datendokumentation im CRF.

In dieser klinischen Studie wurde ein standardisiertes CRF in Form eines dreiseitigen Durchschlagpapiers verwendet. Die Erhebungsbögen waren mit einer Patientenidentifikationsnummer versehen und durchgehend nummeriert. Nach Dokumentation der Daten wurde das vollständig ausgefüllte CRF zu Eingabe in die Datenbank zum Datenmanagement versendet, eine Kopie verblieb beim Monitor und eine weitere Kopie wurde an der Prüfstelle gemeinsam mit den Studienunterlagen archiviert. Alle Seiten des CRF mussten mit Kugelschreiber ausgefüllt werden. Der Prüfarzt oder ein autorisiertes Mitglied der Prüfgruppe musste die Richtigkeit der Daten im CRF mit seiner Unterschrift bestätigen.

Jegliche Änderungen im CRF oder den Quelldokumenten mussten mit Datum versehen und unterschrieben sowie falls nötig erklärt werden. Die ursprünglichen Eintragungen durften dadurch nicht verdeckt werden.

Die Aufarbeitung der Daten erfolgte mittels "Double Data Entry" durch zwei unabhängige Personen. Anschließend wurden die Daten verglichen und verifiziert. Mittels SQLDatenbankabfragen wurden alle Daten hinsichtlich ihrer Vollständigkeit, Konsistenz und Plausibilität geprüft. Aufgetretene UEs/SUEs/SUSARs wurden anhand des Medizinischen Wörterbuches für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) kodiert. Inkonsistenzen der Daten wurden in den statistischen Tabellen als „implausibel“ gelistet. Fehlende Angaben wurden mit „missing“ aufgeführt.

## 8.9 Fallzahlschätzung

In dieser Studie sollte gezeigt werden, dass durch Verwendung von Jonosteril® + Natriumglycerophosphat der Stewart'sche Säure-Basen-Parameter [A-] konstant gehalten werden kann. In einer publizierten Studie wurde gezeigt, dass es bei Patienten, die während eines operativen Eingriffs Jonosteril® erhielten, zu einer Reduktion von [A-] von durchschnittlich 2,67 mmol/l zum Zeitpunkt T120 min nach Beginn der Applikation kam. Die dabei ermittelte Standardabweichung lag bei 2,4 mmol/l. Es wurde (aufgrund empirischer Erfahrungen) erwartet, dass durch die Verwendung von Jonosteril® + Natriumglycerophosphat der Abfall von [A-] im gleichen Zeitrahmen um 60% reduziert werden kann. Dies entsprach einer Reduktion von [A-] von durchschnittlich 1,07 mmol/l in der Prüfgruppe. Der zu erwartende Unterschied in der Reduktion von [A-] lag demnach bei 1,60 mmol/l. Zusätzlich dazu wurde angenommen, dass die [A-]-Werte durch den Phosphatzusatz in der Infusionslösung über die Beobachtungsdauer hinweg stabiler bleiben und die Schwankungsbreite von [A-] im Vergleich zur Kontrollgruppe geringer ausfällt. Dazu wurde die

Standardabweichung von 2,4 mmol/l, die für die Kontrollgruppe angegeben wurde, um ein Drittel auf 1,8 mmol/l gesenkt. Ähnliche Standardabweichungen wurden bereits in einer vorangegangenen Studie erreicht, in welcher die Infusionslösung Jonosteril® mit Ringer's Lactat (RL) verglichen wurde, und für die Gruppe mit RL Infusion eine [A-]-Wert-Veränderung von 2,69 mmol/l mit einer Standardabweichung von sogar nur 1,7 mmol/l über einen Beobachtungszeitraum von 120 min erhalten wurde.

Für die Berechnung der Fallzahl wurde nachfolgend ein Zwei-Stichproben-T-Test verwendet. Eine RM-ANOVA (repeated measurement analysis of variances) konnte zur Fallzahlberechnung zunächst nicht herangezogen werden, da entsprechende Vergleichsdaten zu den betrachteten Medikationsgruppen und Zeitintervallen nicht vorlagen. Die Studie hatte explorativen Charakter und sollte dazu erste Daten liefern. Bisher lagen Daten zu zwei Messpunkten (60 min und 120 min) nur für die Medikation der Kontrollgruppe vor. Aus diesem Grund wurde für die Fallzahlberechnung nur die Veränderung des [A-]-Wertes zum Zeitpunkt T5 (120 min) im Vergleich zur Baseline (T1) zugrundegelegt. Bei der Berechnung der Fallzahl wurde von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen, da die Werte der Kontrollgruppe aus der Vergleichsstudie ebenfalls normal verteilt waren. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt und die Teststärke (Power) auf 80%.

Die Berechnung erfolgte über die Statistiksoftware SAS. Diese berechnete eine Fallzahl von 21 Patientinnen pro Gruppe. Zuzüglich der 6 Pilotpatientinnen ergab sich somit eine Gesamtfallzahl von 48 Patientinnen.

### 8.10 Protokollabweichungen

Einer der sekundären Endpunkte der Studie war die Messung der Glykokalix-Bestandteile Syndecan-1 und Hyaluronan. Aufgrund technischer Probleme konnte diese Messung im Rahmen dieser Studie nicht stattfinden.

Die Messwerte für Albumin wurden nicht wie im Protokoll beschrieben in mg/dl sondern in g/l bestimmt. Auch die Bestimmung des Urin-Phosphats erfolgte in g/l und nicht wie im Protokoll vermerkt in mmol/l. Diese Werte wurden separat in einem Excelfile bereitgestellt und in die Datenbank importiert.

## 9 Statistik

Für alle statistischen Analysen wurde das Programm SAS für Windows (Statistical Analysis System, SAS-Institute, Cary NC, USA) verwendet. Die Auswertung der Daten basierte auf einem statistischen Analyseplan (SAP).

Es wurden keine Patientinnen von der statistischen Auswertung ausgeschlossen. Alle Patientinnen die vorzeitig aus der Studie ausschieden, wurden aufgelistet, verlaufskontrolliert und unterliefen einem Monitoring. Der Grund ihres Ausscheidens wurde dokumentiert. Die Daten, die bis zum Zeitpunkt des Ausscheidens zur Verfügung standen, wurden in die Auswertung eingeschlossen. Während der Studie schied eine Patientin aus der Jonosteril®-Gruppe nach dem operativen Eingriff aus der Datenerhebung aus. Diese wurde durch eine weitere Patientin ersetzt.

Die primäre statistische Analyse erfolgte auf dem "Intention to treat"-Prinzip. Alle erhobenen Daten wurden zunächst mittels der deskriptiven Statistik ausgewertet. Absolute und relative Häufigkeiten von

nominalen und ordinalen Werten wurden dargestellt. Die Sicherheitsdaten aller Patientinnen sowie die Daten der Pilotpatientinnen wurden deskriptiv ausgewertet.

#### Primärer Endpunkt:

Zu Beginn wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test die Normalverteilung des Zielparameters Gesamtkonzentration aller schwachen Säuren [A-] getestet. Um die Veränderung der Gesamtkonzentration der schwachen Säuren im Mittelwert innerhalb einer Studiengruppe im Laufe der Zeit über die Messzeitpunkte zu untersuchen, wurde der Friedman's ANOVA-Test angewendet, da die Werte nicht normalverteilt waren. Da dieser nur "global" ermittelt, ob es signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten gibt und keine Aussage liefert, welche der Messpunkte sich signifikant unterscheiden, wurden post hoc die einzelnen Paar-Vergleiche der Mittelwerte mit einem Wilcoxon-Rangsummentest gerechnet. Zusätzlich wurde ein Friedman's ANOVA-Test auf signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Differenz des primären Zielparameters [A-] zum jeweils vorherigen Wert mit anschließendem Wilcoxon-Rangsummentest durchgeführt. Für alle Berechnungen wurde ein Signifikanzlevel von 5% festgelegt.

Die sekundären Zielparameter wurden deskriptiv ausgewertet. Für kontinuierliche Variablen (Größe, Alter, Zeitspannen, Laborwerte etc.) wurden die statistischen Kennwerte (n, Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Standardfehler, Standardabweichung) tabellarisch aufgeführt. Diskrete Variablen wurden kategorisiert in Form von Häufigkeitsverteilungen mit prozentualem Bezug zur Gesamtstichprobe angegeben.

## 10 Ergebnisse

### 10.1 Rekrutierte Patientenpopulation

In dieser monozentrischen Studie wurden insgesamt 49 Patientinnen rekrutiert. 6 dieser Patientinnen wurden als Pilotpatientinnen mit Jonosteril® + Natriumglycerophosphat zur Evaluierung der geeigneten Phosphatkonzentration behandelt. Im Anschluss wurden 42 Patientinnen vor Beginn der Behandlung im Rahmen dieser Studie in die zwei Behandlungsgruppen Jonosteril® (Kontrollgruppe) und Jonosteril® + Natriumglycerophosphat (Prüfgruppe) randomisiert. Eine Patientin der Kontrollgruppe schied in der Visite 2 (OP-Tag) aus der Studie aus. Bei dieser Patientin wurde die Therapie prophylaktisch nach 60 min abgebrochen aufgrund einer intraoperativen Gabe von Minirin®. Sie wurde in der Studie durch eine weitere Patientin ersetzt. Alle Patientinnen flossen in die statistische Auswertung ein.

Insgesamt konnten 48 Patienten über die alle Visiten beobachtet werden, davon 6 Pilotpatientinnen, 21 Patientinnen in der Kontrollgruppe und 21 Patientinnen in der Prüfgruppe. Die Dokumentationsdauer betrug im Durchschnitt 3,9 ( $\pm 0,7$ ) Tage, minimal 3 Tage und maximal 7 Tage.

Eine unterzeichnete Patienteneinwilligung lag von allen Patientinnen vor. Zudem erfüllten alle 49 Patientinnen die im Vorfeld festgelegten Einschlusskriterien. Ausschlusskriterien lagen in keinem Fall vor.

### 10.2 Pilotpatientinnen

Die Evaluierung der geeigneten Phosphatkonzentration erfolgte anhand der intraoperativen Serum-Phosphatwerte während der Behandlung der Pilotpatientinnen.

#### 10.2.1 Demografie

Die Pilotpatientinnen waren im Durchschnitt 51,7 ( $\pm 11,4$ ) Jahre alt (37 Jahre bis 62 Jahre), durchschnittlich 166,3 ( $\pm 8,0$ ) cm groß (153 cm bis 178 cm) und durchschnittlich 85,5 ( $\pm 16,0$ ) kg schwer (66 kg bis 108 kg). Der durchschnittliche Body Mass Index (BMI) lag bei 30,8 ( $\pm 4,4$ ) kg/m<sup>2</sup> (27,2 kg/m<sup>2</sup> bis 38,7 kg/m<sup>2</sup>).

#### 10.2.2 Phosphatkonzentration und [A-]

4 Pilotpatientinnen erhielten 4 mmol/l Phosphatzusatz und 2 Pilotpatientinnen 3 mmol/l Phosphatzusatz. Für die Untersuchung der Wirksamkeit der Prüfmedikation mit randomisierten Patientinnen wurde eine Phosphatkonzentration von 3 mmol/l festgelegt, da mehr Phosphat in der Prüfmedikation zu keinen zusätzlichen Effekten hinsichtlich der Zielparameter führte. Zudem war die Gefahr einer Hyperphosphatämie bei Verwendung einer niedrigeren Konzentration von Natriumglycerophosphat geringer (Abbildung 1).

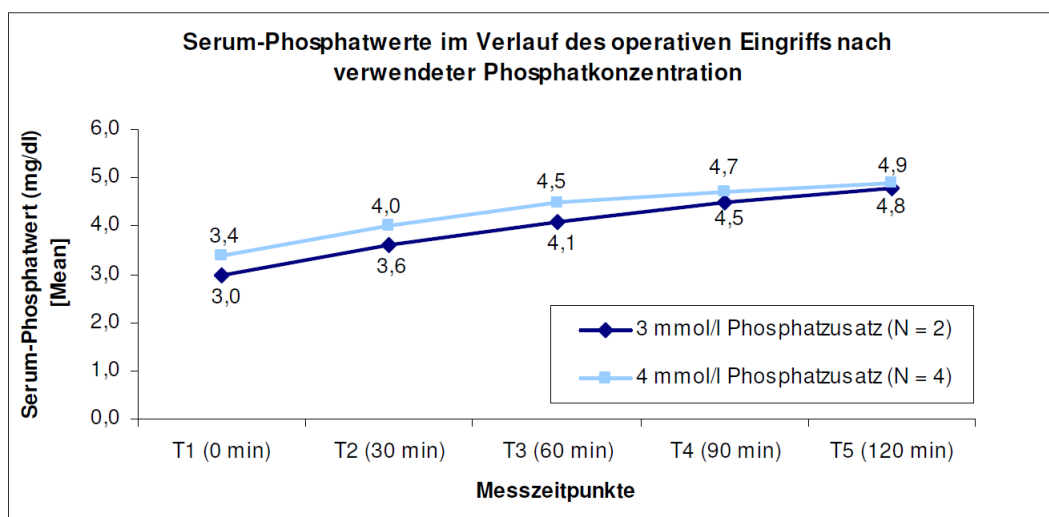


Abbildung 1: Serum-Phosphatwerte im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den Pilotpatientinnen, stratifiziert nach verwendeter Phosphatkonzentration [Mean] (n= 6).

Die durchschnittlich Gesamtkonzentration aller schwache Säuren [A-] der Pilotpatientinnen ging innerhalb der ersten 60 min von 12,3 ( $\pm$  0,8) mmol/l auf 9,8 ( $\pm$  1,0) mmol/l zurück, blieb danach aber insgesamt sehr stabil. Die verwendete Phosphatkonzentration führte dabei zu keinen Unterschieden im Verlauf der Werte für die Gesamtkonzentration aller schwacher Säuren [A-] (Abbildung 2).

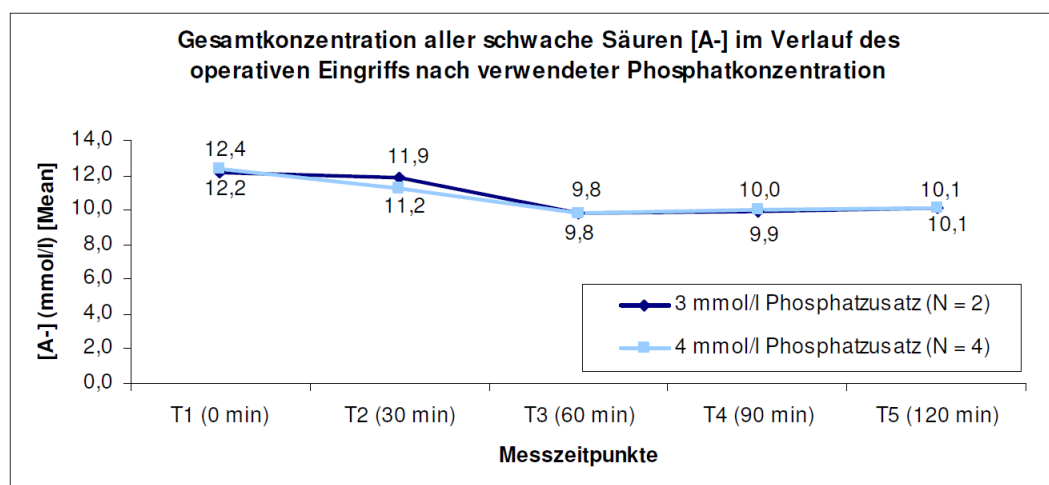


Abbildung 2: Gesamtkonzentration aller schwacher Säuren [A-] im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den Pilotpatientinnen, stratifiziert nach verwendeter Phosphatkonzentration [Mean] (n = 6).

### 10.2.3 Sekundäre Zielparameter

Die SID, effective SID und die Laktatkonzentration blieben während der ersten beiden Stunden der Operation stabil. Die Werte der Strong Ion Gap zeigten einen Anstieg ab 60 min nach Einleitung, waren aber zum Zeitpunkt T5 wieder rückläufig. Das Serum-Albumin nahm innerhalb der ersten Stunde des Eingriffs leicht ab, blieb nachfolgend aber stabil

Hierbei wurden die Werte zur Anionenlücke,  $\text{HCO}_3^-$ , BE und  $\text{paCO}_2$  sowie der pH-Wert bestimmt. Vor allem der  $\text{paCO}_2$  musste in engen Grenzen gehalten werden ( $40 \pm 3$  mmHg) damit kein Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt entstand. Dies war bei den Pilotpatientinnen gegeben, der durchschnittliche Wert für



paCO<sub>2</sub> lag zwischen 39,3 (± 2,5) mmHg und 40,5 (± 0,8) mmHg. Ebenfalls sehr stabil waren der pH-Wert, der HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Wert sowie der BE. Die Anionenlücke stieg im Verlauf der 120 min auf etwa das Zweifache des Basalwertes und unterlag während des Eingriffs größeren Schwankungen.

Die Serum-Elektrolyte [Na<sup>+</sup>], [K<sup>+</sup>], [Cl<sup>-</sup>], [Mg<sup>2+</sup>] und [Ca<sup>2+</sup>] waren im Verlauf der 120 min der Applikation der Prüfmedikation bei leicht steigenden Tendenzen innerhalb der Normwerte stabil. Bei der Osmolarität zeigte sich ein leichter Anstieg. Die Urin-Elektrolyte [Urin-Na<sup>+</sup>], [Urin-K<sup>+</sup>], [Urin-Cl<sup>-</sup>], [Urin-Mg<sup>2+</sup>], [Urin-Ca<sup>2+</sup>] [Urin-PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>] sowie die Urin-Osmolarität wurden nur zu den Zeitpunkten T1 und T5 bestimmt. Bei allen Urin-Elektrolyten wurden zum Zeitpunkt T5 (120 min) durchschnittlich niedrigere Werte gemessen, als zu Beginn der Applikation der Prüfmedikation. Am deutlichsten fiel der Urin-Kalium-Wert. Dementsprechend sank auch die durchschnittliche Osmolarität auf weniger als die Hälfte des Basalwertes. Das Urinvolumen lag nach 120 min Applikation der Prüfmedikation bei durchschnittlich 800,0 (± 357,8) ml, minimal 500 ml und maximal 1500 ml.

Die Nierenfunktionsparameter Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff wurde präoperativ sowie am 3. Tag postoperativ bestimmt und die GFR nach Cockcroft-Gault berechnet. Die Werte für Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff waren postoperativ etwas niedriger als präoperativ, allerdings bewegten sich alle Werte innerhalb des Normbereichs. Die GFR war postoperativ dementsprechend höher als vor der Operation. Die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie bestand bei keiner der 6 Pilotpatientinnen.

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) trat am OP-Tag und am ersten postoperativen Tag bei jeweils 2 Pilotpatientinnen auf. 3 Tage nach der Operation und der Applikation der Prüfmedikation waren 3 Pilotpatientinnen von PONV betroffen.

#### 10.2.4 Therapie- und Studienende

Alle 6 Pilotpatientinnen beendeten die studienspezifische Therapie sowie die Teilnahme an der Studie planmäßig.

#### 10.2.5 Schlussfolgerung

Das Ziel der Behandlung der 6 Pilotpatientinnen, die ohne eine Randomisierung die Prüfmedikation Jonosteril® + Natriumglycerophosphat erhielten, war die Evaluierung der geeigneten Phosphatkonzentration. Es wurden zwei verschiedene Phosphatkonzentrationen verwendet: 4 Pilotpatientinnen erhielten 4 mmol/l Phosphatzusatz und 2 Pilotpatientinnen 3 mmol/l Phosphatzusatz. Die Evaluierung der geeigneten Phosphatkonzentration erfolgte anhand der intraoperativen Serum-Phosphatwerte.

Die Serum-Phosphatwerte (ionisiert/nicht ionisiert) waren unter beiden Phosphatkonzentrationen nach 120 min im Vergleich zum Basalwert zu Beginn des Eingriffs angestiegen und lagen auf sehr ähnlichem Niveau. Die Gesamtkonzentration aller schwachen Säuren zeigte während der ersten 120 min des Eingriffs unabhängig von der verwendeten Phosphatkonzentration ebenfalls einen sehr ähnlichen Verlauf.

Für die Untersuchung der Wirksamkeit der Prüfmedikation im Vergleich mit Jonosteril® ohne Phosphatzusatz mit randomisierten Patientinnen wurde eine Phosphatkonzentration von 3 mmol/l festgelegt, da mehr Phosphat in der Prüfmedikation zu keinen zusätzlichen Effekten führte und die Gefahr einer Hyperphosphatämie bei Verwendung einer geringeren Phosphatkonzentration als niedriger einzuschätzen war.

### 10.3 Wirksamkeitsevaluation- Randomisierte Patientinnen

Im Anschluss daran wurden 42 Patientinnen vor Beginn der Behandlung in die zwei Behandlungsgruppen Jonosteril® (Kontrollgruppe) und Jonosteril® + Natriumglycerophosphat (Prüfgruppe) randomisiert. Eine Patientin der Kontrollgruppe schied in der Visite 2 (OP-Tag) aus der Studie aus und wurde durch eine weitere Patientin ersetzt. Insgesamt lagen demnach Daten von 21 Patientinnen pro Behandlungsgruppe über den gesamten Studienzeitraum vor.

#### 10.3.1 Demografie

Das Alter der randomisierten Patientinnen lag insgesamt bei durchschnittlich 56,6 ( $\pm 13,7$ ) Jahren, wobei die Patientinnen der Prüfgruppe (Jonosteril® + Natriumglycerophosphat) mit 58,0 ( $\pm 13,7$ ) Jahren durchschnittlich etwas älter waren als die Patientinnen der Kontrollgruppe (Jonosteril®) mit 55,4 ( $\pm 13,8$ ) Jahren. Die jüngste Patientin war 25 Jahre alt und die älteste 77 Jahre. Die Körpermaße waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Die Patientinnen waren insgesamt durchschnittlich 166,1 ( $\pm 5,6$ ) cm groß, 71,6 ( $\pm 16,6$ ) kg schwer und hatten einen durchschnittlichen BMI von 25,9 ( $\pm 5,4$ ) kg/m<sup>2</sup>.

#### 10.3.2 Applikation der Prüfmedikation

Die verwendete Phosphatkonzentration bei den Patientinnen der Prüfgruppe (Jonosteril® + Natriumglycerophosphat) betrug wie durch die Pilotpatientinnen evaluiert 3 mmol/l. Es gab im Verlauf der Studie keine Änderungen der Phosphatkonzentration.

Die Menge an infundiertem Kristalloid unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht wesentlich. Die Patientinnen in der Prüfgruppe (Jonosteril® + Natriumglycerophosphat) erhielt über die ersten 120 min des operativen Eingriffs insgesamt etwas mehr Infusionslösung als die Patientinnen in der Kontrollgruppe (Jonosteril®). Die Gesamtmenge der applizierten Medikation über die ersten zwei Stunden der Operation wurde nach Beendigung des Eingriffs insgesamt mit 3769,0 ( $\pm 415,7$ ) ml (minimal 2520 ml und maximal 4500 ml) angegeben. Die Patientinnen der Kontrollgruppe (Jonosteril®) erhielten durchschnittlich 3690,5 ( $\pm 434,4$ ) ml (minimal 2520 ml und maximal 4200 ml). Den Patientinnen der Prüfgruppe (Jonosteril® + Natriumglycerophosphat) wurden durchschnittlich 3847,6 ( $\pm 390,7$ ) ml (minimal 3000 ml und maximal 4500 ml) verabreicht (Tabelle 3).

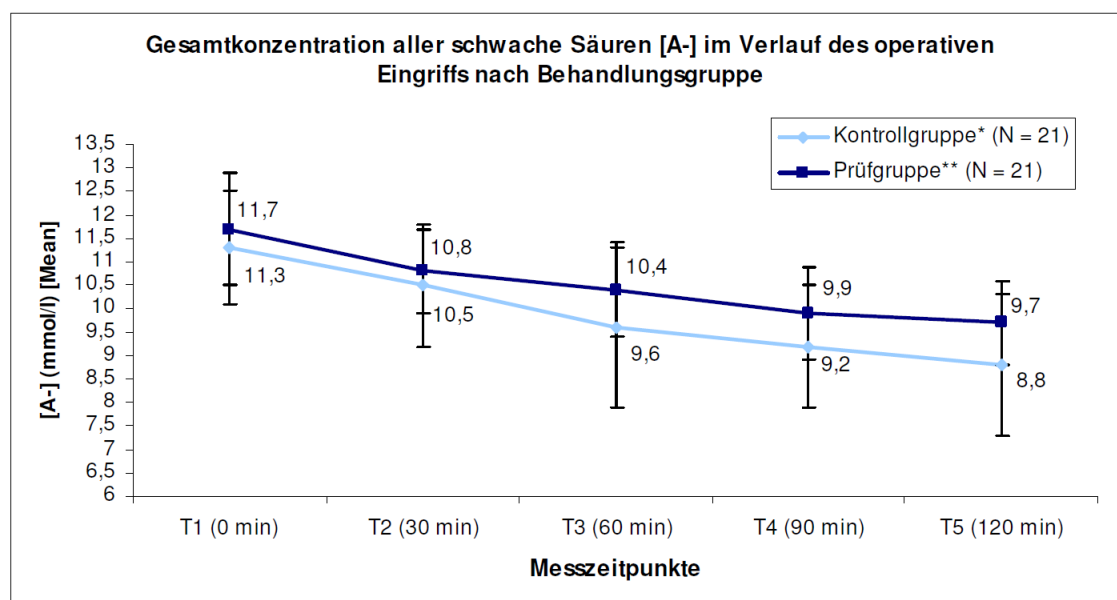
Messzeitpunkt	Jonosteril® (N = 21)	Jonosteril® + Natriumglyce- rophosphat (3 mmol/l) (N = 21)	Total (N = 42)
T1 (0 min)	116,7 (223,2)	126,2 (165,5)	121,4 (194,2)
T2 (30 min)	797,6 (275,0)	728,6 (243,2)	763,1 (258,8)
T3 (60 min)	1652,4 (375,0)	1652,4 (357,2)	1652,4 (361,7)
T4 (90 min)	2745,0 (421,1)	2733,3 (341,1)	2739,0 (377,4)
T5 (120 min)	3725,0 (415,1)	3852,4 (391,9)	3790,2 (403,5)

Tabelle 3: Infundiertes Volumen an Kristalloid im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [ml] (n = 42).

#### 10.3.3 Primärer Zielparameter: Gesamtkonzentration aller schwacher Säuren [A-]

Die Gesamtkonzentration aller schwache Säuren [A-] ging insgesamt während der Beobachtungszeit von 120 min von durchschnittlich 11,5 ( $\pm 1,2$ ) mmol/l zum Zeitpunkt 1 auf durchschnittlich 9,3 ( $\pm 1,3$ ) mmol/l zum Zeitpunkt 5 zurück. Dabei fiel der durchschnittliche [A-]-Wert in der Kontrollgruppe (Jonosteril®) nach

120 min auf einen tieferen Wert als bei den Patientinnen in der Prüfgruppe (Jonosteril® + Natriumglycerophosphat), allerdings war auch der Ausgangswert bei den Kontrollpatientinnen etwas niedriger. Insgesamt ging die Gesamtkonzentration aller schwacher Säuren vom Zeitpunkt 1 bis zum Zeitpunkt 5 in der Kontrollgruppe um durchschnittlich 2,4 ( $\pm 1,2$ ) mmol/l zurück (Median: - 1,9 mmol/l) und in der Prüfgruppe um 2,0 ( $\pm 0,8$ ) mmol/l (Median: - 2,0 mmol/l), (Abbildung 3).



\*: Jonosteril®

\*\*: Jonosteril® + Natriumglycerophosphat

Abbildung 3: Gesamtkonzentration aller schwacher Säuren [A-] im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean] und [SD] (n = 42).

Der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte, dass die vorliegenden Daten aufgrund der Schwankungsbreite nicht normal verteilt waren. Der anschließende Friedman's ANOVA-Test auf einen signifikante Unterschied in den Behandlungsgruppen hinsichtlich des primären Zielparameter [A-] ergab, dass die Werte der Prüfgruppe sich von denen der Kontrollgruppe unterschieden. Im Wilcoxon-Rangsummentest zeigte sich aber, dass diese Unterschiede zum einen im Wesentlichen nicht das im Vorfeld festgelegte Signifikanzniveau erreichten. Erst zum Ende der Beobachtungszeit von 120 min lag der p-Wert mit 0,0278 unter der festgelegten 0,05, (Tabelle 4).

	T1 (0 min)	T2 (30 min)	T3 (60 min)	T4 (90 min)	T5 (120 min)
p (einseitig)	0,0869	0,3027	0,0718	0,0809	0,0278
p (zweiseitig)	0,1738	0,6053	0,1437	0,1619	0,0556

Tabelle 4: Ergebnisse des Wilcoxon-Rangsummentest auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des primären Zielparameters [A-] im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den randomisierten Patientinnen (normale Approximation) (n = 42).

Um einen möglichen Unterschied in der Abnahme der [A-]-Werte über den Beobachtungszeitraum zu untersuchen, wurde zusätzlich ein Friedman's ANOVA-Test auf signifikante Unterschiede in der Differenz des primären Zielparameters zum jeweils vorherigen Messwert mit anschließendem Wilcoxon-Rangsummentest durchgeführt. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

### 10.3.4 Sekundäre Zielparameter

Hinsichtlich der sekundären Zielparameter konnte festgestellt werden, dass es abgesehen von den Serum-Phosphatwerten, welche unter Verabreichung der Prüfmedikation erwartungsgemäß anstiegen, keinen wesentlichen Einfluss auf die Hämodynamik, Serum- und Urin- Elektrolyte, Parameter des Säure-Basen-Haushalts sowie den intraoperativen Noradrenalinbedarf gab.

Die durchschnittlichen präoperativen Serum-Phosphatwerte (ionisiert) und die Serum-Phosphatwerte waren in beiden Behandlungsgruppen gleich. Während des operativen Eingriffs sanken die Phosphatwerte in der Kontrollgruppe leicht (Jonosteril®) von durchschnittlich 3,5 ( $\pm$  0,5) mg/dl zum Zeitpunkt T1 auf durchschnittlich 3,1 ( $\pm$  0,6) mg/dl zum Zeitpunkt T5 (ionisiert: T1: 1,1  $\pm$  0,1 mmol/l; T5: 1,0  $\pm$  0,2 mmol/l). In der Prüfgruppe (Jonosteril® + Natriumglycerophosphat) kam es hingegen erwartungsgemäß zu einem Anstieg der Serum-Phosphatwerte von durchschnittlich 3,7 ( $\pm$  0,5) mg/dl zum Zeitpunkt T1 auf 4,6 ( $\pm$  0,5) mg/dl am Ende der Beobachtungsdauer von 120 min (ionisiert: T1: 1,2  $\pm$  0,2 mmol/l; T5: 1,5  $\pm$  0,2 mmol/l) (Tabelle 5). Damit lagen die durchschnittlichen Serum-Phosphatwerte nach 120 min etwas über dem Normbereich.

Messzeitpunkt	Serum-Phosphatwert (ionisiert) (mmol/l)		Serum-Phosphatwert (mg/dl)	
	Jonosteril® (N = 21)	Jonosteril® + Natriumglycero- phosphat (3 mmol/l) (N = 21)	Jonosteril® (N = 21)	Jonosteril® + Natriumglycero- phosphat (3 mmol/l) (N = 21)
T0 (Visite 1, präoperative)	1,2 (0,2)	1,2 (0,1)	3,7 (0,6)	3,6 (0,4)
T1 (0 min)	1,1 (0,2)	1,2 (0,2)	3,5 (0,5)	3,7 (0,5)
T2 (30 min)	1,1 (0,2)	1,3 (0,2)	3,5 (0,5)	4,1 (0,6)
T3 (60 min)	1,1 (0,2)	1,4 (0,2)	3,3 (0,6)	4,3 (0,5)
T4 (90 min)	1,0 (0,2)	1,5 (0,2)	3,2 (0,5)	4,5 (0,5)
T5 (120 min)	1,0 (0,2)	1,5 (0,2)	3,1 (0,6)	4,6 (0,5)

Tabelle 5: Serum-Phosphatwerte und Serum-Phosphatwerte (ionisiert) präoperative und im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean (SD)] (n = 42)

Für die SID, effective SID, Strong Ion Gap, Albumin und Laktat zeigte sich zwischen beiden Behandlungsgruppen über die Beobachtungsdauer von 120 min keine wesentlichen Unterschiede. SID, effective SID und der Laktatwert blieben im Verlauf insgesamt im Durchschnitt sehr stabil. Die durchschnittliche Strong Ion Gap zeigte in beiden Gruppen einen leichten Anstieg und der durchschnittliche Albuminwert sank in beiden Behandlungsgruppen leicht.

Für die SID und die effective SID wurden zudem die Differenzen zwischen den Werten zum Zeitpunkt 1 und denen zum Zeitpunkt 5 berechnet. Die SID ging in beiden Behandlungsgruppen zurück, in der Prüfgruppe um durchschnittlich 0,4 ( $\pm$  2,6) mmol/l (Median: - 0,3 mmol/l) und in der Kontrollgruppe um durchschnittlich 0,8 ( $\pm$  1,8) mmol/l (Median: - 0,8 mmol/l). Im Fall der durchschnittlichen effective SID konnte ein Rückgang um 2,8 ( $\pm$  2,1) mmol/l in der Kontrollgruppe (Median: - 2,3 mmol/l) erhalten werden, in der Prüfgruppe sank der durchschnittliche Wert um 2,7 ( $\pm$  1,5) mmol/l (Median: - 2,6 mmol/l) (Tabelle 6).

	T1 (0 min)	T2 (30 min)	T3 (60 min)	T4 (90 min)	T5 (120 min)
<b>SID (mmol/l)</b>					
Kontrollgruppe*	34,9 (2,1)	34,6 (1,7)	34,3 (2,4)	34,4 (1,5)	34,5 (2,0)
Prüfgruppe**	36,6 (3,7)	36,3 (3,3)	35,9 (2,7)	35,8 (2,5)	35,8 (2,7)
<b>Effective SID (mmol/l)</b>					
Kontrollgruppe*	34,7 (1,8)	32,7 (3,9)	32,8 (2,2)	32,6 (1,8)	31,8 (2,4)
Prüfgruppe**	35,8 (2,3)	34,5 (2,0)	33,8 (2,2)	32,9 (2,3)	33,1 (2,4)
<b>Strong Ion Gap (mmol/l)</b>					
Kontrollgruppe*	6,5 (1,7)	7,0 (2,2)	7,8 (2,8)	8,1 (1,9)	8,7 (2,5)
Prüfgruppe**	6,8 (3,0)	7,7 (2,8)	7,9 (2,7)	8,6 (2,7)	8,7 (2,8)
<b>[Albumin] (g/l)</b>					
Kontrollgruppe*	33,2 (4,6)	30,9 (3,6)	27,9 (5,5)	26,6 (4,7)	25,2 (5,2)
Prüfgruppe**	34,1 (3,9)	30,3 (3,5)	28,4 (3,6)	26,0 (3,9)	25,3 (3,7)
<b>[Laktat] (mmol/l)</b>					
Kontrollgruppe*	0,7 (0,3)	0,7 (0,2)	0,6 (0,3)	0,7 (0,5)	0,7 (0,6)
Prüfgruppe**	0,8 (0,3)	0,7 (0,3)	0,6 (0,3)	0,6 (0,3)	0,7 (0,3)

\*: Jonosteril®

\*\*: Jonosteril® + Natriumglycerophosphat

Tabelle 6: Stewart Säure-Basen-Parameter im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean (SD)] (n = 42)

Der  $\text{HCO}_3^-$ -Spiegel, der pH-Wert sowie der  $\text{paCO}_2$  unterscheiden sich zwischen beiden Behandlungsgruppen nicht. Zudem konnte der  $\text{paCO}_2$ -Wert im Durchschnitt über die Beobachtungsdauer in den vorher festgelegten Grenzen von  $40 \pm 3$  mmHg gehalten werden. Bei den Ergebnissen der Messung der Anionenlücke zeigten sich leichte Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Der durchschnittliche Wert der Anionenlücke war in der Prüfgruppe (Jonosteril® + Natriumglycerophosphat) über die gesamte Beobachtungszeit höher als in der Kontrollgruppe (Jonosteril®). Der BE war im Verlauf der Beobachtungszeit einigen Schwankungen unterlegen und zeigte in beiden Behandlungsgruppen einen Rückgang. In der Kontrollgruppe fiel der BE-Wert von 1 zu 5 um durchschnittlich  $1,7 (\pm 2,3)$  mmol/l (Median: - 1,8 mmol/l) und in der Prüfgruppe um durchschnittlich  $1,2 (\pm 2,4)$  mmol/l (Median: - 1,8 mmol/l), (Tabelle 7).

	T1 (0 min)	T2 (30 min)	T3 (60 min)	T4 (90 min)	T5 (120 min)
<b>Anionenlücke (mmol/l)</b>					
Kontrollgruppe*	8,4 (1,4)	8,0 (1,6)	7,8 (2,5)	7,8 (1,7)	8,0 (2,3)
Prüfgruppe**	9,5 (2,6)	9,8 (2,6)	9,2 (2,1)	9,2 (1,9)	9,8 (4,9)
<b><math>\text{HCO}_3^-</math> (mmol/l)</b>					
Kontrollgruppe*	23,3 (2,1)	23,7 (2,5)	22,9 (1,8)	23,2 (1,9)	22,9 (2,1)
Prüfgruppe**	24,3 (2,1)	23,7 (1,9)	23,3 (1,8)	23,1 (1,9)	23,4 (2,0)
<b>BE (mmol/l)</b>					
Kontrollgruppe*	-1,2 (2,4)	-1,6 (2,3)	-1,8 (2,1)	-1,4 (2,1)	-1,7 (2,3)
Prüfgruppe**	-0,0 (2,2)	-0,7 (2,2)	-1,2 (2,0)	-1,5 (2,2)	-1,2 (2,4)
<b>pH</b>					
Kontrollgruppe*	7,4 (0,0)	7,4 (0,0)	7,4 (0,0)	7,4 (0,0)	7,4 (0,0)
Prüfgruppe**	7,4 (0,0)	7,4 (0,0)	7,4 (0,0)	7,4 (0,0)	7,4 (0,0)
<b><math>\text{paCO}_2</math> (mmHg)</b>					
Kontrollgruppe*	40,3 (1,9)	40,9 (2,1)	41,0 (1,8)	40,7 (2,1)	40,6 (1,9)
Prüfgruppe**	39,4 (2,2)	39,6 (1,6)	40,1 (1,9)	40,2 (1,4)	40,6 (2,0)

\*: Jonosteril®

\*\*: Jonosteril® + Natriumglycerophosphat

Tabelle 7: Werte zum Säure-Basen-Haushalt (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean (SD)] (n = 42).

Die Hämodynamik unterschied sich insgesamt während der Beobachtungsdauer von 120 min zwischen den Behandlungsgruppen nicht wesentlich und alle durchschnittlichen Werte waren insgesamt abgesehen von wenigen Schwankungen stabil. Allein die durchschnittliche Schlagvolumenvarianz und der durchschnittliche Blutverlust waren in der Prüfgruppe (Jonosteril® + Natriumglycerophosphat) über die Beobachtungszeit durchschnittlich etwas höher als in der Kontrollgruppe (Jonosteril®). Letzteres ist konsistent mit dem durchschnittlich etwas höheren Volumen an infundierter Prüfmedikation bei den Patientinnen der Prüfgruppe (Jonosteril® + Natriumglycerophosphat), (Tabelle 8).

	T1 (0 min)	T2 (30 min)	T3 (60 min)	T4 (90 min)	T5 (120 min)
<b>Noradrenalinbedarf (mg/h)</b>					
<b>Kontrollgruppe*</b>	0,3 (0,2)	0,3 (0,2)	0,3 (0,3)	0,4 (0,3)	0,4 (0,4)
<b>Prüfgruppe**</b>	0,3 (0,2)	0,6 (1,3)	0,4 (0,3)	0,4 (0,3)	0,5 (0,4)
<b>Herzfrequenz (/min)</b>					
<b>Kontrollgruppe*</b>	64,2 (24,9)	54,2 (7,9)	57,5 (8,1)	57,9 (8,3)	58,7 (10,4)
<b>Prüfgruppe**</b>	57,3 (8,4)	58,9 (10,2)	63,7 (15,7)	63,0 (13,4)	64,2 (14,2)
<b>Systolischer Blutdruck (mmHg)</b>					
<b>Kontrollgruppe*</b>	113,9 (18,4)	114,7 (14,5)	107,2 (11,5)	117,5 (13,4)	113,5 (13,7)
<b>Prüfgruppe**</b>	113,3 (12,8)	118,5 (14,0)	113,6 (15,9)	114,6 (21,7)	113,4 (21,9)
<b>Diastolischer Blutdruck (mmHg)</b>					
<b>Kontrollgruppe*</b>	65,8 (10,0)	60,6 (7,5)	57,0 (7,7)	62,8 (9,1)	61,6 (10,3)
<b>Prüfgruppe**</b>	67,3 (12,9)	64,3 (10,1)	63,1 (11,6)	62,6 (10,8)	63,7 (11,3)
<b>Zentraler Venendruck (mmHg)</b>					
<b>Kontrollgruppe*</b>	9,7 (3,3)	11,3 (4,1)	12,4 (6,0)	13,0 (6,4)	11,9 (5,7)
<b>Prüfgruppe**</b>	11,7 (3,6)	11,4 (3,7)	12,5 (5,9)	13,9 (6,4)	12,8 (6,5)
<b>Schlagvolumenvarianz (%)</b>					
<b>Kontrollgruppe*</b>	8,3 (4,8)	7,5 (4,1)	7,2 (3,0)	8,3 (4,7)	8,5 (4,2)
<b>Prüfgruppe**</b>	9,3 (4,4)	9,3 (5,0)	9,6 (5,4)	10,4 (6,0)	9,9 (6,3)
<b>Herzeitvolumen (l/min)</b>					
<b>Kontrollgruppe*</b>	4,2 (1,1)	4,2 (0,9)	4,4 (1,1)	4,7 (1,4)	4,5 (1,0)
<b>Prüfgruppe**</b>	4,3 (1,0)	4,6 (1,1)	4,9 (1,2)	4,7 (1,0)	4,7 (0,8)
<b>Blutverlust (ml)</b>					
<b>Kontrollgruppe*</b>	0,0 (0,0)	31,0 (78,2)	148,0 (191,5)	331,0 (324,6)	461,9 (377,8)
<b>Prüfgruppe**</b>	0,0 (0,0)	54,8 (89,3)	235,7 (183,8)	438,1 (282,4)	604,8 (375,5)
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>					
<b>Kontrollgruppe*</b>	11,3 (2,0)	10,9 (1,6)	10,6 (1,5)	10,8 (1,7)	10,8 (1,6)
<b>Prüfgruppe**</b>	11,7 (1,3)	10,8 (1,2)	10,6 (1,3)	10,6 (1,5)	10,8 (1,5)
<b>Hämatokrit (%)</b>					
<b>Kontrollgruppe*</b>	35,8 (5,5)	33,6 (4,9)	33,6 (3,6)	34,1 (4,7)	33,4 (5,0)
<b>Prüfgruppe**</b>	36,0 (3,9)	33,8 (2,9)	33,2 (3,5)	33,1 (3,8)	33,8 (3,7)

\*: Jonosteril®

\*\* : Jonosteril® + Natriumglycerophosphat

Tabelle 8: Hämodynamik im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean (SD)] (n = 42)

Hinsichtlich der Ergebnisse der Messungen der Serum-Elektrolyte [Na<sup>+</sup>], [K<sup>+</sup>], [Cl<sup>-</sup>], [Mg<sup>2+</sup>] und [Ca<sup>2+</sup>] gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Insgesamt zeigten die durchschnittlichen Werte nur geringe Änderungen während der Beobachtungsdauer von 120min. Abgesehen von den [Ca<sup>2+</sup>]-Werten, die während der gesamten 2 Stunden sehr stabil blieben, zeigte sich bei allen anderen Serum-Elektrolyten und der Osmolarität durchschnittlich eine leicht ansteigende Tendenz, (Tabelle 9).



	T1 (0 min)	T2 (30 min)	T3 (60 min)	T4 (90 min)	T5 (120 min)
<b>[Na<sup>+</sup>] (mmol/l)</b>					
Kontrollgruppe*	137,9 (1,5)	139,0 (1,7)	140,1 (2,1)	140,8 (1,9)	141,1 (3,4)
Prüfgruppe**	137,9 (2,3)	139,1 (2,3)	139,9 (2,1)	140,5 (2,4)	141,0 (2,3)
<b>[K<sup>+</sup>] (mmol/l)</b>					
Kontrollgruppe*	4,0 (0,3)	4,0 (0,2)	4,2 (0,3)	4,3 (0,3)	4,3 (0,3)
Prüfgruppe**	3,9 (0,3)	4,1 (0,6)	4,0 (0,3)	4,2 (0,4)	4,3 (0,4)
<b>[Cl<sup>-</sup>] (mmol/l)</b>					
Kontrollgruppe*	106,2 (2,3)	107,8 (1,9)	109,4 (2,9)	109,8 (2,2)	110,2 (3,3)
Prüfgruppe**	104,1 (4,1)	106,0 (3,8)	107,3 (3,5)	108,2 (3,5)	108,8 (3,1)
<b>[Mg<sup>2+</sup>] (mmol/l)</b>					
Kontrollgruppe*	0,8 (0,1)	0,8 (0,1)	0,8 (0,1)	0,9 (0,1)	0,9 (0,1)
Prüfgruppe**	0,8 (0,1)	0,8 (0,1)	0,9 (0,1)	1,0 (0,3)	1,0 (0,2)
<b>[Ca<sup>2+</sup>] mmol/l</b>					
Kontrollgruppe*	2,1 (0,2)	2,0 (0,2)	2,0 (0,2)	2,0 (0,2)	2,0 (0,2)
Prüfgruppe**	2,2 (0,1)	2,1 (0,1)	2,1 (0,1)	2,0 (0,1)	2,0 (0,1)
<b>Osmolarität (mosmol/l)</b>					
Kontrollgruppe*	291,3 (5,6)	292,7 (5,8)	292,8 (3,9)	295,6 (6,0)	298,7 (7,0)
Prüfgruppe**	290,4 (6,8)	290,1 (6,5)	291,4 (6,6)	293,4 (7,1)	294,1 (6,9)

Tabelle 9: Serum-Elektrolyte im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean (SD)] (n = 42)

Das durchschnittliche Urinvolumen war in der ersten Stunde des operativen Eingriffs in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. In den zweiten 60 min dann zeigte sich dann ein stärkerer Anstieg des durchschnittlichen Urinvolumens in der Kontrollgruppe (Jonosteril®), (Tabelle 10).

	T1 (0 min)	T2 (30 min)	T3 (60 min)	T4 (90 min)	T5 (120 min)
Kontrollgruppe*	50,0 (56,6)	186,2 (212,3)	363,3 (275,2)	727,6 (455,2)	992,4 (530,1)
Prüfgruppe**	71,4 (100,2)	167,9 (208,0)	334,8 (309,6)	463,8 (294,7)	760,0 (441,2)

Tabelle 10: Urinvolumen im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe (ml) [Mean (SD)] (n = 42)

Die Urin-Elektrolyte [Urin-Na<sup>+</sup>], [Urin-K<sup>+</sup>], [Urin-Cl<sup>-</sup>], [Urin-Mg<sup>2+</sup>], [Urin-Ca<sup>2+</sup>] [Urin-PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>] zeigten in beiden Behandlungsgruppen die gleiche Entwicklung. Alle durchschnittlichen Werte waren zum Zeitpunkt 5 deutlich niedriger als zum Beginn der Operation und unterschieden sich hinsichtlich der Behandlungsgruppe nur unwesentlich (Tabelle 11).

Parameter	T1 (0 min)		T5 (120 min)	
	Jonosteril® (N = 21)	Jonosteril® + Natriumglyce- rophosphat (3 mmol/l) (N = 21)	Jonosteril® (N = 21)	Jonosteril® + Natriumglycero- phosphat (3 mmol/l) (N = 21)
[Urin-Na <sup>+</sup> ] (mmol/l)	113,7 (53,8)	114,3 (58,6)	40,0 (24,5)	43,0 (30,6)
[Urin-K <sup>+</sup> ] (mmol/l)	54,4 (33,3)	47,4 (32,7)	10,9 (10,3)	12,1 (9,2)
[Urin-Cl <sup>-</sup> ] (mmol/l)	114,8 (51,5)	98,7 (63,0)	38,2 (24,8)	35,7 (28,5)
[Urin-Mg <sup>2+</sup> ] (mmol/l)	3,4 (2,2)	3,1 (2,1)	1,3 (0,8)	1,8 (1,1)
[Urin-Ca <sup>2+</sup> ] mmol/l	2,9 (2,7)	3,0 (2,2)	1,0 (0,6)	1,3 (0,8)
Urin-Osmolarität (mosmol/l)	584,6 (194,9)	495,3 (203,0)	174,0 (124,0)	166,4 (81,3)
[Urin-Phosphat] (g/l)	0,3 (0,4)	0,4 (0,5)	0,1 (0,0)	0,1 (0,0)

Tabelle 11: Urin-Elektrolyte zum Zeitpunkt T1 (0 min nach Einleitung) und T5 (120 min nach Einleitung) während des operativen Eingriffs bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean (SD)] (n = 42)

Die durchschnittlichen prä- und postoperativen Nierenfunktionsparameter zeigten keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Behandlungsgruppe und dem Zeitpunkt der Messung. Alle durchschnittlichen Werte lagen innerhalb des Normbereiches. Der Serum-Harnstoff-Wert der

Patientinnen in der Kontrollgruppe (Jonosteril®) war postoperativ im Durchschnitt etwas niedriger als vor dem Eingriff und die durchschnittliche GFR dementsprechend etwas höher. Bei keiner Patientin war eine Nierenersatztherapie notwendig (Tabelle 12).

Parameter	T0 (N = 43)		T6 (N = 42)	
	Jonosteril® (N = 22)	Jonosteril® + Natriumglyce- rophosphat (3 mmol/l) (N = 21)	Jonosteril® (N = 21)	Jonosteril® + Natriumglyce- rophosphat (3 mmol/l) (N = 21)
Serum-Kreatinin (mg/dl)	0,8 (0,1)	0,8 (0,1)	0,7 (0,1)	0,8 (0,2)
Serum-Harnstoff (mg/dl)	27,7 (10,1)	28,4 (12,3)	24,7 (11,8)	27,3 (14,3)
Kreatinin-Clearance (GFR) (berechnet) (ml/min)	88,2 (27,6)	87,3 (15,2)	98,8 (31,0)	92,9 (23,0)

Tabelle 12: Nierenfunktionsparameter zum Zeitpunkt T0 (präoperative) und T6 (3. Postoperativer Tag) bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean (SD)]

Bei der Abschätzung der Auswirkung der Prüfmedikation auf postoperative Übelkeit und Erbrechen konnte kein positiver Effekt festgestellt werden. PONV trat sowohl am OP-Tag (Visite 2) als auch am 1. postoperativen Tag (Visite 3) bei den Patientinnen der Prüfgruppe (Jonosteril® + Natriumglycerophosphat) häufiger auf, als bei den Patientinnen der Kontrollgruppe (Jonosteril®). Vor allem in Visite 3 waren mehr als die Hälfte der Patientinnen der Prüfgruppe (Jonosteril® + Natriumglycerophosphat) von PONV betroffen (61,9% = 13/21). Am 3. postoperativen Tag sank der Anteil in dieser Behandlungsgruppe wieder etwas auf das Niveau der Kontrollgruppe (Jonosteril®). Bei den Patientinnen der Kontrollgruppe (Jonosteril®) nahm die Häufigkeit von PONV über die Visiten stetig zu. Während am OP-Tag bei 3 Patientinnen (13,6%) dieser Behandlungsgruppe PONV auftrat, waren es am 3. postoperativen Tag 9 Patientinnen (42,9%).

### 10.3.5 Therapie und Studienende

Jeweils 21 Patientinnen pro Behandlungsgruppe beendeten die Studientherapie und die Teilnahme an der Studie planmäßig. Bei einer Patientin wurde die Studie durch den Studienleiter vorzeitig beendet. Bei dieser Patientin wurde die Studientherapie am OP-Tag prophylaktisch abgebrochen aufgrund einer intraoperativen Gabe des Antidiuretikums Minirin. Die betroffene Patientin war der Kontrollgruppe (Jonosteril®) zugeordnet und wurde entsprechend des Prüfplans durch eine weitere Patientin ersetzt.

### 10.3.6 Zusammenfassung der Wirksamkeitsevaluation

Ziel dieser Studie war es, die balancierte Infusionstherapie mit Jonosteril® durch die Zugabe von Natriumglycerophosphat zur Infusionslösung weiterzuentwickeln. Ausgehend von der Stewart'schen Analytik zum Säure-Basen-Haushalt sollte dieser Phosphatzusatz idealerweise den Säure-Basen-Haushalt sowie die Elektrolyte der Patientinnen während eines großen abdominal-chirurgischen Eingriffs konstant halten.

Der primäre Endpunkt war dabei das Konstanthalten der Gesamtkonzentration aller schwacher Säure [A-]. Die Daten zeigten insgesamt einen Rückgang der Gesamtkonzentration aller schwachen Säuren über die Beobachtungszeit von 120 min während der Operation, wobei in der Kontrollgruppe niedrigere Werte auftraten als in der Prüfgruppe. Insgesamt sank der [A-]-Wert in der Kontrollgruppe um durchschnittlich 2,4 mmol/l und in der Prüfgruppe um durchschnittlich 2,0 mmol/l. Die statistische Analyse zeigte zum



Zeitpunkt T5 (120 min) einen signifikanten Unterschied zwischen den [A-]-Werten beider Behandlungsgruppe ( $p = 0,0278$ ).

Einen signifikanten Unterschied in den Differenzen des primären Zielparameters zum jeweils vorherigen Messwert sowie in den Differenzen der Werte zu den Zeitpunkten T1 und T5 gab es zwischen beiden Behandlungsgruppen nicht.

Aufgrund der relative kleinen Gruppengrößen führte eine etwas größere Schwankungsbreite und einzelne deutlich niedrigere bzw. höhere Werte zu einem deutlichen Einfluss auf die Mittelwerte. Dies zeigte sich auch darin, dass aufgrund vereinzelter Extremwerte keine Normalverteilung vorlag, die Werte aber in vorangegangenen Studien immer normalverteilt waren und dies bei der Fallzahlberechnung auch zugrunde gelegt wurde.

Für nicht normalverteilte Daten war die Patientenpopulation schlussendlich vermutlich zu klein. Hier sind weitere Untersuchungen an einer größeren Patientengruppe notwendig.

Sekundäre Studienziele waren zum einen die Überprüfung der Auswirkung der Prüfmedikation auf postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) und die Untersuchung des Einflusses von Jonosteril® + Natriumglycerophosphat auf weitere Parameter während des Eingriffs.

Abgesehen von Serum-Phosphatwerten (ionisiert, nicht ionisiert), welche unter Verabreichung der Prüfmedikation erwartungsgemäß anstiegen, während die Werte in der Kontrollgruppe leicht sanken, gab es keinen wesentlichen Einfluss auf die Hämodynamik, Serum- und Urin-Elektrolyte, Parameter des Säure-Basenhaushalts sowie den intraoperativen Noradrenalinbedarf.

Hinsichtlich der postoperativen Übelkeit und Erbrechen konnte kein positiver Effekt der Prüfmedikation gefunden werden. Diese trat am OP-Tag und am 1. postoperativen Tag in der Prüfgruppe häufiger auf als in der Kontrollgruppe, am 3. postoperativen Tag waren in beiden Behandlungsgruppen gleich viele Patientinnen betroffen.

## 11 Sicherheitsevaluation

Bei den Pilotpatientinnen trat während der Beobachtungszeit von 120 min während des operativen Eingriffs kein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Am ersten postoperativen Tag (Visite 3) waren 3 Pilotpatientinnen von einem unerwünschten Ereignis betroffen. Am 3. postoperativen Tag (Visite 4) wurde bei 2 Pilotpatientinnen ein unerwünschtes Ereignis im CRF dokumentiert.

Auch im Falle der randomisierten Patientinnen kam es während der Operation zu keinen unerwünschten Ereignissen. Postoperativ wurde im CRF bei insgesamt 8 (Visite 3: 19,0% = 8/42) bzw. 10 Patientinnen (Visite 4: 23,8% = 10/42) das Auftreten unerwünschter Ereignisse dokumentiert, bei den Patientinnen der Kontrollgruppe (Jonosteril®) etwas häufiger.

Insgesamt wurden bei 21 Patientinnen insgesamt 45 unerwünschte Ereignisse auf, wobei in beiden Behandlungsgruppen gleich viele Patientinnen betroffen waren. Davon wurden 8 bei den Pilotpatientinnen dokumentiert, 19 bei den Patientinnen der Kontrollgruppe (Jonosteril®) und 18 bei den Patientinnen der Prüfgruppe (Jonosteril®+ Natriumglycerophosphat). Bei den meisten Patientinnen wurde 1 Ereignis dokumentiert (42,9% = 9/21), für eine Patientin wurden 6 Ereignisse angegeben.

Die am häufigsten dokumentierten Ereignisse waren Kreislaufinsuffizienz (33,3% = 7/21), Anämien und Harnwegsinfekte (jeweils 23,8% = 5/21). Kein Ereignis wurde als schwerwiegend eingestuft. Die Intensität der UE war mehrheitlich "mild" (57,8% = 26/45), alle anderen wurden als "moderat" eingestuft.

Einen kausalen Zusammenhang des Ereignisses mit der Studienmedikation wurde in einem Fall vermutet. Die betroffene Patientin gehörte zur Kontrollgruppe und bei dem Ereignis handelte es sich um eine Anastomoseninsuffizienz.

Die Daten zeigen demnach kein erhöhtes Auftreten von unerwünschten Ereignissen durch die Zugabe von Natriumglycerophosphat zur Infusionslösung Jonosteril®. Insgesamt waren die Infusionslösungen beider Behandlungsgruppen als sicher einzustufen.

## 12 Zusammenfassung

Der primäre Zielparameter war das Konstanthalten der Gesamtkonzentration aller schwacher Säure [A-] unter Verwendung der Prüfmedikation Jonosteril® + Natriumglycerophosphat.

Insgesamt konnten Daten von 49 Patientinnen analysiert werden. 6 dieser Patientinnen wurden als Pilotpatientinnen mit Jonosteril® + Natriumglycerophosphat behandelt, um die geeignete Phosphatkonzentration zu ermitteln. Diese wurde auf 3 mmol/l festgelegt, da mehr Phosphat in der Prüfmedikation zu keinen zusätzlichen Effekten hinsichtlich der Zielparameter führte.

Im Anschluss daran wurden 43 Patientinnen vor Beginn der Behandlung in die zwei Behandlungsgruppen Jonosteril® (Kontrollgruppe) und Jonosteril® + Natriumglycerophosphat (Prüfgruppe) randomisiert. Eine Patientin der Kontrollgruppe schied in der Visite 2 (OP-Tag) aus der Studie aus und wurde durch eine weitere Patientin ersetzt. Insgesamt lagen demnach Daten von 21 Patientinnen pro Behandlungsgruppe über den gesamten Studienzeitraum vor.

Verglichen mit den Patientinnen der Kontrollgruppe zeigt sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,0278$ ) des konstanthaltenden Effektes der Prüfmedikation auf die Gesamtkonzentration aller schwachen Säuren [A-]. Somit zeigt sich, dass durch die Zugabe von Natriumphosphat zu einer schon balancierten Infusionslösung, diese im Hinblick auf die infusionsbedingten Elektrolytverschiebungen und damit den Säure-Basen Haushalt weiter verbessert werden kann. Es sind jedoch weitere Untersuchungen an einer größeren Patientengruppe nötig.

Einen wesentlichen Einfluss auf weitere Parameter des Säure-Basen-Haushalts, den Elektrolythaushalt, die Hämodynamik, den Noradrenalinbedarf sowie ein positiver Effekt auf postoperative Übelkeit und Erbrechen konnte nicht festgestellt werden.

Sicherheitsrelevante Daten zeigten kein erhöhtes Auftreten von unerwünschten Ereignissen bei Verwendung der Prüfmedikation. Insgesamt waren die Infusionslösungen beider Behandlungsgruppen als sicher anzusehen.

### 13 Batchnummern

***Jonosteril®:***

14HH3307, 14HK3166  
14IA3151, 14IA3301, 14IA3315, 14IA3316,  
14IB3309  
14IC3329  
14ID3303, 14ID3311  
14IE3302, 14IE3308, 14IE3315, 14IE3316, 14IE3321  
14IG3301, 14IG3312  
14IH3302  
14II3302, 14II3309  
14IK3304, 14IK3309, 14IK3317, 14IK3321  
14IL3305, 14IL3320  
14IM3303, 14IM3307  
14KA3302, 14KA3324  
14KB3308  
14KC3301, 14KC3318, 14KC3322  
14KD3305, 14KD3323  
14KE3313, 14KE3316, 14KE3320, 14KE3321  
14KF3305, 14KF3314  
14KG3304

***Natriumglycerophosphat:***

Es wurde nur eine Batchnummer für die Studie verwendet:  
B300680/01

## 14 Referenzen

1. Holte K and Kehlet H. Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006;202:971-89.
2. Jacob M, Chappell D and Rehm M. Clinical update: perioperative fluid management. *Lancet*. 2007;369:1984-6.
3. O'Malley CM, Frumento RJ, Hardy MA, Benvenisty AI, Brentjens TE, Mercer JS and Bennett-Guerrero E. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesthesia and analgesia*. 2005;100:1518-24, table of contents.
4. Guidet B, Soni N, Della Rocca G, Kozek S, Vallet B, Annane D and James M. A balanced view of balanced solutions. *Critical care*. 2010;14:325.
5. Rehm M, Papistella, M., Dieterich, H.J. Die Anästhesiologie. In: W. Roissant, Zwißler, ed. *Die Anästhesiologie*: Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2011(3. Auflage).
6. McFarlane C and Lee A. A comparison of Plasmalyte 148 and 0.9% saline for intra-operative fluid replacement. *Anaesthesia*. 1994;49:779-81.
7. Brill SA, Stewart TR, Brundage SI and Schreiber MA. Base deficit does not predict mortality when secondary to hyperchloremic acidosis. *Shock*. 2002;17:459-62.
8. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, Mallett SV, Peachey T, Stephens R and Mythen MG. The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. *Anesthesia and analgesia*. 2001;93:811-6.
9. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 1983;61:1444-61.
10. Rehm M, Conzen PF, Peter K and Finsterer U. [The Stewart model. "Modern" approach to the interpretation of the acid-base metabolism]. *Der Anaesthetist*. 2004;53:347-57.
11. Figge J, Rossing TH and Fencel V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1991;117:453-67.
12. Hofmann-Kiefer KF, Chappell D, Kammerer T, Jacob M, Paptistella M, Conzen P and Rehm M. Influence of an acetate- and a lactate-based balanced infusion solution on acid base physiology and hemodynamics: an observational pilot study. *European journal of medical research*. 2012;17:21.
13. Cohen J, Kogan A, Sahar G, Lev S, Vidne B and Singer P. Hypophosphatemia following open heart surgery: incidence and consequences. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2004;26:306-10.
14. Salem RR and Tray K. Hepatic resection-related hypophosphatemia is of renal origin as manifested by isolated hyperphosphaturia. *Annals of surgery*. 2005;241:343-8.
15. George R and Shiu MH. Hypophosphatemia after major hepatic resection. *Surgery*. 1992;111:281-6.
16. Giovannini I, Chiarla C and Nuzzo G. Pathophysiologic and clinical correlates of hypophosphatemia and the relationship with sepsis and outcome in postoperative patients after hepatectomy. *Shock*. 2002;18:111-5.
17. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE and Schultz MJ. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Critical care*. 2010;14:R147.
18. Hsu HJ and Wu MS. Extreme hyperphosphatemia and hypocalcemic coma associated with phosphate enema. *Internal medicine*. 2008;47:643-6.
19. Pagel JI, Hulde N, Kammerer T, Schwarz M, Chappell D, Burges A, Hofmann-Kiefer K and Rehm M. The impact of phosphate-balanced crystalloid infusion on acid-base homeostasis (PALANCE study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18:313.
20. Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Helfen T, Schuelke A, Jacob B, Burges A, Conzen P and Rehm M. The intravascular volume effect of Ringer's lactate is below 20%: a prospective study in humans. *Critical care*. 2012;16:R86.
21. Cockcroft DW and Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.

**15 Datum des Berichts****Sponsor Delegated Person und Prüfer:**

12.06.2020

Datum



Prof. Dr. med. M. Rehm