Aus dem Institut für Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung

der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Einfluss neuer Versorgungselemente auf den Gesundheitsstatus von Patienten mit akuter Nierenschädigung – AKI-Alarm

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Ragna Marit Iwers

aus Köln

Berlin 2024

Dokumentationsblatt

Iwers, Ragna Marit:

Einfluss neuer Versorgungselemente auf den Gesundheitsstatus von Patienten mit akuter Nierenschädigung – AKI-Alarm

2024, 78 Seiten, 13 Tabellen, 14 Abbildungen

In der vorliegenden Arbeit und Studie wurde die Wirksamkeit eines elektronischen AKI-Warnsystems und eines Pflegebündels untersucht. Es handelt sich um eine zweiarmige, prospektive, cluster-randomisierte, kontrollierte Studie, an der Patienten mit AKI (nach KDIGO-Kriterien) und kardialen Erkrankungen teilnahmen. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip einer Routineversorgungsgruppe oder einer Interventionsgruppe zugewiesen. Es wurden 200 Patienten eingeschlossen, davon 100 Patienten in jeder Gruppe. Der primäre Endpunkt unterschied sich nicht zwischen Patienten in der Routinebehandlungsgruppe 0,5 (-7,6-10,8)mL/min/1,73m^2 und Patienten in der Interventionsgruppe 1,0 (-13,5-15,1)mL/min/1,73 m^2. Der Anteil der Patienten in beiden Studiengruppen mit Hyperkaliämie, Lungenödem und Nierenazidose war vergleichbar. Das Absetzen blutdrucksenkender Medikamente während hypotensiver Perioden war bei Patienten in der Interventionsgruppe häufiger als bei Patienten in der Kontrollgruppe. Die AKI-Diagnose und der Textbaustein für AKI im Entlassungsbrief wurden bei Patienten in der Interventionsgruppe häufiger dokumentiert (40%/48% gegenüber 25%/34%). Die fortgesetzte Einnahme von RAAS-Hemmern und das Vorhandensein eines kardialen Device waren unabhängig voneinander mit einem weniger ausgeprägten Rückgang der eGFR von der Aufnahme bis zum niedrigsten Wert verbunden.

In der vorliegenden klinischen Studie verbesserten elektronische Alarme für AKI und ein Maßnahmenbündel prozess-, aber nicht patientenbezogene Endpunkte.

Schlüsselwörter:

Akute Nierenschädigung, elektronische Frühwarnsysteme, Pflegebündel, kardiale Patienten, AKI-Alarm

Inhaltsverzeichnis

VORWORT **5**

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS **6**

TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS **7**

1. EINFÜHRUNG **8**

1.1 FUNKTIONEN DER NIEREN 8

1.2 DIE AKUTE NIERENSCHÄDIGUNG 8

1.2.1 EPIDEMIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN 9

1.2.2 ÄTIOLOGIE / PATHOPHYSIOLOGIE 12

1.2.3 PROGNOSTISCHE RELEVANZ 12

1.2.4 MÖGLICHKEITEN DER RISIKOEINSCHÄTZUNG 14

1.2.5 DEFINITION UND DIAGNOSEKRITERIEN 15

1.2.6 ROUTINEVERSORGUNG UND AKTUELLE DATENLAGE ZUR VERSORGUNGSSITUATION 17

1.3 ELEKTRONISCHE FRÜHWARNSYSTEME BEI AKUTER NIERENSCHÄDIGUNG 18

1.4 PRÄVENTION UND NACHSORGE 19

1.5 GESUNDHEITSÖKONOMISCHE ASPEKTE 19

2. STUDIENZIEL **21**

3. MATERIAL UND METHODIK **23**

3.1 STUDIENDESIGN 23

3.2 DATENERFASSUNG 23

3.3 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN 24

3.4 ENDPUNKTE 24

3.5 AKI-DIAGNOSE MITTELS ALARMSYSTEM 25

3.6 INTERVENTION 26

3.7 DEFINITIONEN VERWENDETER BEGRIFFE 32

3.8 DIALYSEPFLICHT 33

3.9 WEITERE MAßNAHMEN 34

3.10 STATISTISCHE ANALYSE 34

4. ERGEBNISSE **36**

4.1 CHARAKTERISTIKA DER PATIENTEN 36

4.2 MEDIKATION 41

4.3 INTERVENTIONEN 43

4.4 CHARAKTERISTIKA VON AKI 44

4.5 PATIENTEN OUTCOME 46

4.6 PROZESSBEZOGENE ENDPUNKTE 48

4.7 Weiteres Patienten Outcome 51
4.8 Unabhängige Modifikatoren der Veränderung der eGFR 52
4.9 Subgruppen Analyse 52

5. DISKUSSION 54
5.1 Studienziel 54
5.2 Patientencharakteristika 54
5.3 Medikamentengaben 55
5.4 Komorbiditäten 57
5.5 Ambulante Nachbetreuung 58
5.6 Studienendpunkte 59
5.7 Limitationen 60

6. ZUSAMMENFASSUNG 63
7. LITERATURVERZEICHNIS 64
8. ANHANG 72
9. DANKSAGUNG 74
10. EHRENERKLÄRUNG 75
11. ERKLÄRUNG ZUR STRAFRECHTLICHEN VERURTEILUNG 76
12. LEBENSLAUF 77

Vorwort

Diese Arbeit basiert auf folgender Publikation:

> Iwers R, Sliziuk V, Haase M, Barabasch S, Zänker M, Butter C, Haase-Fielitz A.
> Care Bundle for Acute Kidney Injury in Cardiac Patients: A Cluster-Randomized Trial.
> J Clin Med. 2023 Oct 6;12(19):6391. doi: 10.3390/jcm12196391. PMID: 37835034

Die vorliegende Dissertationsschrift bezieht sich grundsätzlich auf die Inhalte dieser Veröffentlichungen, an welcher ich aktiv mitgewirkt und entsprechende Daten gesammelt und analysiert habe.

Hinweis:

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

Abkürzungsverzeichnis

ANV	akutes Nierenversagen
AKI	„acute kidney injury“ – akute Nierenschädigung
aHT	arterieller Hypertonus
BMI	Body-Mass-Index
CKD/CNI	chronische Niereninsuffizienz
DM	Diabetes Mellitus
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HIV	Humanes Papillon Virus
IDDM	Insulinpflichtiger Diabetes
IMC	Intermediate Care Station
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE/MAKE	Major advice cardiac event (schwere kardiale Komplikation)
NOACS	Neue-orale-Antikoagulanzien
NSAID	Nicht-Steroidale-Antirheumatika
(N)STEMI	(Nicht)-ST-Hebungsinfarkt
NTX	Nierentransplantation
RCT	randomisierte klinische Studie
RRT	„renal replacement therapy“ - Nierenersatztherapie
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TAVI	Transkatheter-Aortenklappen-Implantation

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1 – Stadieneinteilung CNI 10
Tabelle 2 – Risiko für die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung 15
Tabelle 3 – KDIGO Kriterien zur Beurteilung des Schweregrads einer AKI 16
Tabelle 4 – Patienten Baseline Tabelle 38
Tabelle 5 – Laborparameter im Verlauf des Krankenhaus – Aufenthaltes 40
Tabelle 6 – Medikation während des Krankenhaus – Aufenthaltes 42
Tabelle 7 – Eingeleitete Maßnahmen 43
Tabelle 8 – Patienten Outcome 47
Tabelle 9 – Prozessbezogene Endpunkte 49
Tabelle 10 – Patienten Outcome I 50
Tabelle 11 – Patienten Outcome II 51
Tabelle 12 – Multiple lineare Regressionsanalyse für den eGFR-Abfall 52
Tabelle 13 – Analysen potenzieller Interventionseffekte im primären Endpunkt zwischen den Subgruppen 53

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Beispielmail des Alert Systems an die Studienleiterin 25
Abbildung 2: Auszug aus dem Krankenhausinformationssystem 26
Abbildung 3: Schema nach KDIGO - Handlungsempfehlungen bei AKI 27
Abbildung 4: Darstellung des ausgehändigten Flyers 28
Abbildung 5: Ansicht des ausgestellten Nierenpasses für Patienten der Interventionsgruppe 29
Abbildung 6: schematischer Ablauf des AKI Alertsystems und weiteres Vorgehen 30
Abbildung 7: Textbausteinvorlage im Entlassungsbrief 31
Abbildung 8: Kontaktformular für die Erfassung der Follow-up-Parameter 32
Abbildung 9: Patientenfluss nach CONSORT Richtlinie 36
Abbildung 10: Mediane Serumkreatininkonzentration 45
Abbildung 11: Mediane eGFR-Konzentration 45
Abbildung 12: Überlebensanalyse mit Cox-Regression 48
Abbildung 13: Prozessbezogene Parameter 49
Abbildung 14: Patienten-bezogenes Outcome 51

1. Einführung

1.1 Funktionen der Nieren

Die Aufgaben der Nieren unterteilen sich in exkretorische sowie inkretorische Funktionen. Die exkretorischen Aufgaben bestehen in der kontinuierlichen Filtration und Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen, der Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Haushaltes sowie der Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Zu den inkretorischen Funktionen zählen die Produktion von für den Körper relevanten Hormonen wie Erythropoetin, welches für die Erythropoese im Knochenmark und damit der Blutbildung zuständig ist sowie Calcitriol, dass die Kalziumhomöstase reguliert und damit maßgeblich am Knochenstoffwechsel beteiligt ist. Des Weiteren fungiert die Niere neben der Leber als Operator der Gluconeogenese. Die Nieren sind darüber hinaus an der Regulation des Blutdrucks beteiligt.

Wird die Niere in ihrer Funktion gestört, kommt es zur Reduktion oder zum gänzlichen Ausfall dieser Eigenschaften. Erkrankungen wie eine akute Nierenschädigung (AKI) oder eine chronische Niereninsuffizienz (CNI) werden auch als sogenannter „silent killer“ bezeichnet, da Symptome oft erst im Spätstadium auftreten, zugleich aber mit weitreichenden Komplikationen assoziiert und prognostisch relevant sind. Als spätes klinisches Symptom eines Nierenfunktionsverlustes kann sich eine Urämie entwickeln, die durch einen Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Körper zur Intoxikation führen kann. Die Albuminurie ist ein weiteres Symptom des exkretorischen Nierenfunktionsverlustes, bei dem die Niere nicht mehr in der Lage ist, das Albumin adäquat zu resorbieren, sodass es stark vermehrt über den Harn ausgeschieden wird.

1.2 Die akute Nierenschädigung

In der vergangenen Dekade wurde der Begriff „akutes Nierenversagen“ durch den Begriff „akute Nierenschädigung“ ersetzt, auch um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass nicht nur ein vollständiger Verlust der exkretorischen Nierenfunktion, sondern auch eine Schädigung der renalen Tubuluszellen prognostisch relevant ist (Haase et al., 2011). Der Begriff AKI umfasst heute sowohl einen Funktionsverlust der Niere im Sinne einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), als auch eine Schädigung der Niere bei noch nicht eingetretener reduzierter Funktion (Zarbock, 2017). Die eGFR lässt sich aus dem Kreatinin sowie weiteren Faktoren des Patienten wie dem Alter, das Geschlecht sowie der Körpergröße ableiten – diese gibt an, wieviel Blut pro Minute von den Nieren gefiltert wird. Physiologisch liegt die eGFR bei jungen Erwachsenen bei 120ml/min/1,73 m^2. Ein Abfall der eGFR ist mit steigendem Alter physiologisch, ab dem 30. Lebensjahr sinkt die Filtrationsfähigkeit der Nieren um circa 1ml/min/1,73 m^2 pro Jahr. Das weitere Absinken der Nierenfunktion sollte kritisch betrachtet werden und kann durch Parameter wie beispielsweise Erkrankungen oder Medikamente hervorgerufen werden.

1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Die AKI stellt eine der häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen im Rahmen eines stationären Aufenthaltes dar (Hoste et al., 2018). Bei 5 – 15% der Patienten, die wegen primär kardiovaskulären Ereignissen stationär aufgenommen werden, tritt eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion auf (Uchino et al., 2005;Khadzhynov et al., 2019).
Die populationsbezogene Häufigkeit pro 100.000 Einwohner liegt bei rund 500 Fällen pro Jahr und ist damit vergleichbar mit der des akuten Myokardinfarkts. Die Inzidenz steigt deutlich mit 10 – 15% pro Jahr – im Jahr 2015 lag die Zahl der erfassten Betroffenen bei rund 60.000. Der tatsächliche Wert dürfte jedoch deutlich höher sein, da die genannten Zahlen lediglich die schweren Fälle erfassen (Bienholz & Kribben, 2013; Haase & Haase-Fielitz, 2015; Jahn & Bienholz, 2015). Neben der Komplikation des Erwerbs der AKI stellt ein weiterer wichtiger Parameter die Häufigkeit einer AKI-Progression von Aufnahme bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus dar, die im weiteren Verlauf wesentlich das Ausmaß der Schädigung beeinflussen kann.
Ein steigendes Patientenalter mit Zunahme an Komorbiditäten, insbesondere an kardiopulmonalen und kardiorenalen Erkrankungen, komplexer werdenden Interventionen auch im höheren Lebensalter, sowie Infektionserkrankungen wie Infektionen mit dem Humanem Immundefizienz Virus (HI-Virus) wurden als mitursächlich für eine steigende Inzidenz diskutiert (Lameire et al., 2006).

Eine Reihe von Erkrankungen und Risikofaktoren begünstigen die Entwicklung einer AKI. Weitere wichtige Risikofaktoren, die zu einer Verstärkung der Erkrankung führen können, werden daher kurz zusammengefasst:

Chronische Niereninsuffizienz (CNI)

Die Diagnose einer chronischen Niereninsuffizienz wird per definitionem bei einer exkretorischen (glomerulären/tubulären) oder inkretorischen (endokrinen) Nierenfunktionseinschränkung mit GFR–Werten von <60ml/min/1.73m^2, einer Albuminurie von >30mg/d sowie einer Dauer >3 Monaten gestellt. Die in Tabelle 1 zu sehende, nachfolgende Stadieneinteilung, richtet sich nach der Ursache, der glomerulären Filtrationsrate sowie der Albuminurie. Jeder der Faktoren hat eine eigenständige Relevanz für die Prognose sowie die sich anschließende Therapie der Erkrankung (Kellum et al., 2012).

Tabelle 1 – Stadieneinteilung CNI modifiziert nach (Kellum et al., 2012)

Grün: falls keine anderen Marker einer Nierenerkrankung vorliegen, besteht keine CKD.
Gelb: CKD mit mäßigem Risiko
Rot: CKD mit sehr hohem Risiko

				Albuminurie Kategorien (bezogen auf Kreatinin im Urin)		
				A1	A2	A3
				Normal - leicht erhöht	Mäßig erhöht	Stark erhöht
				<3mg/g <3mg/mmol	30-300mg/g 3-30mg/mmol	>300mg/g <30mg/mmol
GFR-Kategorien (ml/min/1,73°2)	G1	normal oder erhöht	>90			
	G2	leicht vermindert	60-89			
	G3a	leicht bis mäßig vermindert	45-59			
	G3b	Mäßig bis stark vermindert	30-44			
	G4	stark vermindert	15-29			
	G5	Nierenversagen	<15			

Die Wahrscheinlichkeit, eine CNI nach einer AKI zu entwickeln, wurde in den Studien von Coca et al sowie Lindhardt et al betrachtet. In der Studie von Coca et al wurden 13 Kohortenstudien miteinander verglichen. Es konnte festgestellt werden, dass 25,8 von 100 Patienten im Jahr nach einer AKI eine CNI und 8,6/100 eine terminale Niereninsuffizienz entwickelten. Limitationen stellten jedoch die fehlende/geringe Nachbeobachtung von Patienten ohne AKI dar. Zudem konnte bestätigt werden, dass das Risiko der CNI mit der Schwere der AKI stieg (Coca et al., 2012).

In der Studie von Lindhardt et al wurden Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen auf die Häufigkeit der AKI untersucht. Postoperativ auftretende leichte bis schwere AKI waren mit längeren Krankenhausaufenthalten und einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert (Bo Lindhardt et al., 2024). Ergebnisse einer Metaanalyse zeigen, dass die Mortalität bei kardiochirurgischen Patienten mit AKI im Vergleich zu Patienten ohne postoperatives AKI 4-fach erhöht ist (Bo Lindhardt et al., 2024). Auch wenn AKI bislang oft als selbstlimitierende und reversible Erkrankung galt, konnte demnach gezeigt werden, dass bereits kleinere Episoden von AKI zur Entwicklung einer CNI beitragen können (Bo Lindhardt et al., 2024).

Diabetes Mellitus (DM)

Diabetes mellitus zählt zu der großen Gruppe metabolischer Erkrankungen, die mit einer Hyperglykämie einhergeht. Ein Diabetes zählt zu den Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung. Zudem ist er ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer AKI und geht mit rapideren Verläufen der Nierenschädigung einher (Kaur et al., 2023).

Der Diabetes unterteilt sich in zwei Untergruppen, Typ I, der genetisch mit einem absoluten Insulinmangel einhergeht sowie Typ II, der metabolisch induziert und insbesondere aufgrund von Überernährung als Folgeerkrankung entsteht.
Infolge fehlender Frühwarnzeichen treten zunehmend Schädigungen mehrerer Organsysteme auf, bevor die Erkrankung selbst detektiert und therapiert werden kann. Dadurch können sich Erkrankungen des orbitalen Systems, des Gefäßsystems sowie insbesondere Herzerkrankungen im weiteren Verlauf entwickeln. Eine direkte Folgeerkrankung des Diabetes mellitus ist zudem die diabetische Nephropathie, die durch glomeruläre Schädigung zu einer stark progredienten Funktionseinschränkung führen kann. Circa ein Drittel aller Diabetes Patienten entwickeln im weiteren Verlauf eine diabetische Nephropathie (definiert durch eine Albuminurie ab Grad 2; die Albuminurie korreliert zudem mit der Höhe des kardiovaskulären Risikos). Initial ist bei Erkrankungsbeginn die glomeruläre Filtration erhöht (Hyperperfusion), im weiteren Verlauf nimmt diese stetig ab und es kommt zur Gefahr der Urämie. Präventiv ist eine optimale Einstellung des Blutzuckers zu empfehlen sowie weitere Begleiterkrankungen, wie beispielsweise einen bereits bestehenden Hypertonus gut zu kontrollieren (Diabetes Gesellschaft, 2018; Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2023). Girman et al verglichen 119.966 Patienten mit Diabetes mit 179.4516 nicht-diabetischen Patienten und konnten einen relevanten Unterschied in der AKI-Inzidenz zwischen den diabetischen Patienten und den Nicht-Diabetikern zeigen (198/100.000 zu 27/100.000) (Girman et al., 2012). Hapca et al zeigten ebenfalls, dass Diabetiker höhere AKI-Ereignisraten aufwiesen als Nicht-Diabetiker (48,6% zu 17,2%) (Hapca et al., 2021).

Arterieller Hypertonus

Die arterielle Hypertonie gilt als der am weitesten verbreitete kardiovaskuläre Risikofaktor. Weltweit lag die Prävalenz 2019 bei Männern bei 34%, bei Frauen bei 32%; in Deutschland sind die Zahlen nahezu identisch (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2023a).
Von einem Hypertonus spricht man ab Messwerten von 140/90mmHg. Unbehandelt führt der arterielle Hypertonus zu etlichen Komplikationen, unter anderem der hypertensiven Nephropathie.
Bei der hypertensiven Nephropathie kommt es, wie bei der diabetischen Nephropathie, zu einer Albuminurie (auch hier wird diese ab Beginn der Albuminurie Grad A2 gewertet). Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine Nephrosklerose mit einer Albuminurie Grad A3 und im weiteren Verlauf zu zunehmenden Zeichen der chronischen Niereninsuffizienz. Im Endstadium entsteht das Bild einer Schrumpfniere oder einer terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2023a; Williams et al., 2018).

1.2.2 Ätiologie / Pathophysiologie

Die häufigsten Ursachen einer AKI im stationären Bereich sind Sepsis, Hypotonie oder die Einnahme nephrotoxischer Medikamente (Uchino et al., 2005). Im ambulanten Bereich finden sich als häufigste Ursachen vorausgegangene Infektionen wie Pneumonien, Harnwegsinfektionen oder kardiale Dekompensationen bei bestehender Herzinsuffizienz.

Die AKI unterteilt sich in der Genese in prä-, intra- sowie postrenal. Die prärenale Nierenschädigung ist mit 65% am häufigsten vertreten und tritt durch eine renale Minderperfusion beispielsweise im Rahmen einer Hypovolämie durch unzureichende Flüssigkeitszufuhr oder erhöhten Flüssigkeitsverlust im Rahmen von Blutungen auf.

Durch ein vermindertes Blutvolumen im Rahmen einer Herzinsuffizienz oder bei akuten Schocksituationen durch eine Sepsis kann es ebenfalls zu einer prärenalen Nierenschädigung kommen.

Bei der intrarenalen Nierenschädigung liegt eine direkte Schädigung der Nephrone vor. Tubuläre Störungen im Rahmen einer akuten Tubuluszellnekrose sind mit 85% die häufigsten Ursachen der intrarenalen Schädigung. Weitere Ursachen sind makrovaskuläre Schädigungen im Rahmen einer Nierenarterienstenose oder Nierenvenenthrombose. Bei thrombotischen Mikroangiopathien wie beispielsweise der disseminierten intravasalen Gerinnung oder beim hämolytisch urämischen Syndrom kommt es durch mikrovaskuläre Schädigungen zu einem intrarenalen Funktionsverlust. Bakterielle Infektionen wie Pyelonephritiden und Glomerulonephritiden sind ebenfalls ursächlich.

Die postrenale Schädigung ist mit 5% die seltenste der renalen Schädigungen. Sie tritt bei jeglichen Erkrankungen auf, die zu einer Abflussstörung des Harns führen. Dabei ist zwischen angeborenen und erworbenen Störungen zu unterscheiden.

Neben den oben beschriebenen Begleiterkrankungen sind zudem auch das Alter sowie Erkrankungen wie eine bestehende Herzinsuffizienz oder Lebererkrankungen mögliche Risikofaktoren. Die Einnahme von Medikamenten wie zum Beispiel ACE-Hemmer, Diuretika und Angiotensinrezeptorblocker begünstigt ebenfalls die Entstehung einer AKI, insbesondere bei bereits vorgeschädigten Nieren.

Eine Hypotonie (bspw. im Rahmen intraoperativer Blutdruckabfälle), vorbestehende chronische Nierenerkrankungen sowie ein erniedrigtes Bikarbonat im Serum als auch eine Leukozytose werden ebenfalls als potenzielle Risikofaktoren für den Erwerb einer AKI gewertet (Merker, 2022).

1.2.3 Prognostische Relevanz

Die Relevanz von AKI ist erheblich, da AKI mit einem deutlich erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und renale Langzeitkomplikationen verbunden ist. Eine dänische Nachuntersuchung von knapp 5.000 Patienten ergab ein 40% erhöhtes 5-Jahres-Risiko für

kardiovaskuläre Ereignisse (Hansen et al., 2015). Nosokomiales AKI ist je nach Schweregrad mit einer Letalität bis zu 60% assoziiert (Pereira et al., 2017).

Im Jahr 2009 wurde durch die britische Gesundheitsbehörde der NCEPOD Report (National Confidence Enquiry into Patient Outcome and Death, Stewart, Findlay, et al., 2009) in Auftrag gegeben, der die Versorgungsqualität von Patienten mit AKI in Krankenhäusern retrospektiv untersuchen sollte. Die Studie inkludierte 900 verstorbene Patienten mit AKI. Ausschlusskriterien waren lediglich eine bereits bestehende Dialysepflicht sowie palliative Behandlungssituationen. Aus dem Bericht ist dabei nicht zu entnehmen, ob zwischen chronischer oder akuter Nierenersatztherapie differenziert wurde. Er beschreibt, dass lediglich 50% der Patienten mit AKI eine adäquate Therapie erhielten (Prescott et al., 2012). Zudem wurde in einer Beobachtungsstudie festgehalten, dass etwa 80% der Patienten nicht über die AKI oder die Einnahme nephrotoxischer Medikamente informiert wurden (Siew et al., 2019). Der NCEPOD Report zeigte ebenfalls, dass nur 35% der Krankenhäuser überhaupt über eine nephrologische Abteilung verfügten, in 40% der Fälle konnte eine zeitnahe Betreuung nicht gewährleistet werden und lediglich 8% der Patienten, bei denen eine akute Nierenschädigung diagnostiziert wurde, wurden ambulant von Nephrologen weiterbehandelt (Stewart, Findlay, et al., 2009; Alison MacLeod, 2009).

Der Report spricht die Empfehlung aus, dass alle Patienten mit AKI innerhalb von 12 Stunden durch einen Facharzt gesehen werden und dass die Notfalldisziplinen in die weitere Behandlung mit einbezogen werden sollen.

Durch die Studie ist das Bewusstsein in Großbritannien deutlich verstärkt worden, dass infolge fehlender Frühwarnsysteme eine Nierenschädigung oft zu spät erkannt und dementsprechend nicht schnellstmöglich therapiert werden kann. Deshalb wurde ein erstes elektronisches Frühwarnsystem entwickelt, das allerdings noch nicht die heute aktuellen Kriterien der AKI beinhaltete.

Mittlerweile ist bereits in jedem dritten Krankenhaus in Großbritannien ein AKI-Frühwarnsystem in den Alltag integriert worden, die anderen Häuser streben eine baldige Einführung an (NHS England » Patient Safety Alert on Standardising the Early Identification of Acute Kidney Injury, 2014). Mehrere Studien, die sich auf die Patientensicherheit, die Überweisung an Spezialisten und das klinische Management konzentrierten, zeigten positive Auswirkungen von elektronischen AKI-Warnsystemen, einschließlich häufigerer medikamentöser Empfehlungen pro Patient, einer geringeren Progression zu einem höheren AKI-Stadium, einer geringeren Zahl notfallmäßiger Wiedereinweisungen in das Krankenhaus, einer kürzeren Verweildauer im Krankenhaus und eines geringeren Risikos eines Todesfalls während der Einweisung auf (Atia et al., 2023; Kotwal et al., 2023; Thomas et al., 2021). Eine pragmatische, stufenweise, cluster-randomisierte Studie zeigte ebenfalls eine verbesserte AKI-Erkennung, eine bessere Versorgung und eine kürzere Dauer des

Krankenhausaufenthalts in der Interventionsgruppe, aber keine verringerte AKI-Mortalität über 30 Tage (Selby et al., 2019). Bei der Interpretation der Studienergebnisse müssen Unterschiede im lokalen Kontext berücksichtigt werden. Insbesondere im Vereinigten Königreich sind Laborparameter sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich für jeden behandelnden Arzt jederzeit verfügbar, so dass eine in der Gemeinde oder im Krankenhaus erworbene AKI früh erkannt werden kann. Daher sind die Ergebnisse dieser Studie nicht ohne Weiteres auf andere Länder übertragbar, in denen Laborparameter wie Serumkreatinin nicht sektorübergreifend verfügbar sind und Patienten nicht über ihre AKI informiert werden können.

1.2.4 Möglichkeiten der Risikoeinschätzung

Das Risiko an einer akuten Nierenschädigung zu erkranken ist nicht einfach abzuschätzen. Die AKI entwickelt sich primär bei Patienten mit kardiologischen Grunderkrankungen sowie bei gleichzeitigem Auftreten eines oder mehrerer renalen akuten Stressoren. Das Risiko für die Entwicklung einer akuten Schädigung potenziert sich mit steigender Anzahl allgemeiner renaler Risikofaktoren und Stressoren [siehe Tabelle 2 (Haase & Haase-Fielitz, 2015)]. Neben den bekannten Risikofaktoren führen zusätzliche Stressoren wie Infektionen, Hypovolämie oder die Gabe von Nephrotoxinen, insbesondere die Kontrastmittelgabe, zu möglichen rapiden Verläufen. Kardiale Ereignisse, sogenannte MACE (major adverse cardiac events) und die oft unkontrollierte Einnahme nephrotoxischer Medikamente [s. Tabelle 2], wie zum Beispiel Nicht-Steroidale-Antirheumatika tragen ebenfalls zu einer erhöhten Inzidenz von AKI bei.

Die renale Ischämie sowie die Inflammation werden als Hauptpathomechanismen der AKI diskutiert. Genau aus diesem Grund ist eine rasche und multimodale Therapieeinleitung essenziell, wobei viele einzelne Faktoren die Gesamtprognose deutlich verbessern können. Da es kaum möglich ist, einen alleinigen Stressor (wie beispielsweise eine neu entstandene Hypovolämie oder eine Infektion, s. Tabelle 2) zu identifizieren und zu eliminieren, ist es erforderlich, alle in Betracht kommenden Stressoren zu minimieren, um eine sichere hämodynamische Versorgung des Patienten zu gewährleisten.

Tabelle 2 – Risiko für die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung (modifiziert nach (Haase & Haase-Fielitz, 2015))

Risiko für die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung. Renales (Grund)risiko x Risiko durch Akutereignis	
Renale Risikofaktoren	Renales Akutereignis, Stressoren
- Alter >65 Jahre - Chronische Niereninsuffizienz - Herzinsuffizienz - Diabetes Mellitus - Kardiovaskuläre Erkrankungen (pAVK, früherer Schlaganfall bzw. Myokardinfarkt) - Aktuelle Einnahme von Nephrotoxinen (u.a. NSAR, ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Gentamicin, Vancomycin, Gifte, Drogen)	- Schock/Hypotonie (septisch, hämorrhagisch, kardiogen) - Hypovolämie - Nephrotoxine (u.a. Kontrasmittel, Aminoglykoside, Cisplatin) - Infektion/Immunreaktion - Harnstau - Ischämie bezogene Schäden (u.a. NTX)

1.2.5 Definition und Diagnosekriterien

Seit 20 Jahren gibt es einheitliche Diagnosekriterien, die seit 2004 in Form der RIFLE Kriterien („Risk“, „Injury“, „Failure“, „Loss“ und „Endstage renal disease“) vorliegen (Bellomo et al., 2004). Diese wurden 2007 vom Acute Kidney Injury Network (Mehta et al., 2007) und 2012 von der KDIGO überarbeitet (Haase & Haase-Fielitz, 2015; KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012).

Grundlage der Diagnose und Einteilung der AKI ist der Nachweis einer akuten Abnahme der exkretorischen Nierenfunktion in Bezug auf einen bekannten oder angenommenen Ausgangswert. Die Beurteilung der Nierenfunktion basiert laut aktuellen Diagnosekriterien primär auf Veränderungen der Serum-Kreatinin-Konzentration und der produzierten Urinmenge. Nachteile dieser Parameter sind, dass lediglich Aussagen zur exkretorischen Nierenfunktion berücksichtigt werden.

Der dafür verwendete Parameter, das Kreatinin, entsteht aus Kreatin als Abbauprodukt im Muskel, wird durch die Nieren filtriert, in den Tubuli nicht rückresorbiert und nur in geringen Mengen sezerniert. Im Fall einer akuten Nierenschädigung verliert die Niere die Fähigkeit zur Filtration und es kommt zu einem Anstieg des Kreatinins im Serum. Allerdings kommt dem Kreatinin als Marker insoweit eine beschränkte Aussagekraft zu, als dass es erst bei einem Funktionsabfall von >50% ansteigt und deshalb minimale Nierenschädigungen nicht in die Betrachtung einbezogen werden. Zudem variiert das Kreatinin je nach Muskelmasse des

Patienten, sodass sich unterschiedliche Referenzbereiche ergeben, die bei der Interpretation zu beachten sind.

RIFLE, AKIN und KDIGO

Die RIFLE Kriterien inkludieren als maßgebliche Faktoren zum einen die Dynamik einer Kreatinin-Anstiegserhöhung (oder Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR)) in Bezug zum Ausgangswert und zum anderen die rückläufige Urinausscheidung innerhalb eines Zeitfensters von 7 Tagen.

2008 wurde die Einteilung auf drei Stadien reduziert. Bereits ein Kreatininanstieg von 0,3mg/dl wurde in den AKIN-Kriterien („acute kidney injury network-criteria“) alternativ zum >50% Anstieg des Serumkreatinins innerhalb von 7 Tagen einem AKI-Stadium 1 zugeordnet. Der Rückgang der Diurese um <0,5ml/kg/h über mehr als 6 Stunden blieb im Stadium 1 alternativ enthalten. Die AKIN-Klassifikation ordnet unabhängig von der Diurese, die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie in das Stadium 3 ein.

Die aktuellen Diagnosekriterien für ein AKI, die KDIGO-Kriterien (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012) verbinden beide Definitionen, wobei insbesondere im Stadium 1 ein Kreatininanstieg um 0,3mg/dl innerhalb von 48 Stunden oder um 50% innerhalb von 7 Tagen diagnoseweisend ist [Tabelle 3].

Tabelle 3 – KDIGO Kriterien zur Beurteilung des Schweregrads einer AKI (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012)

Grad	Serumkreatinin	Urinausscheidung
1	Anstieg um ≥ 0.3mg/dl (≥ 26,5umol/l) innerhalb von 48h oder Anstieg auf das 1,5–1,9-fache des Ausgangswertes innerhalb von 7 Tagen	<0,5ml/kg KG/h für 6-12h
2	Anstieg auf das 2,0-2,9 fache des Ausgangswertes innerhalb von 7 Tagen	<0,5ml/kg KG/h für ≥12h
3	Anstieg auf das ≥3,0-fache des Ausgangswertes innerhalb von 7 Tagen oder Anstieg auf ≥4,0mg/dl (353,6umol/l) oder Beginn einer Nierenersatztherapie oder bei PatientInnen unter 18 Jahren Abnahme der eGFR auf <35ml/min/1.73m^2	<0,3ml/kg KG/h für ≥24h oder Anurie für ≥12h

Auch die aktuelle Definition aus den KDIGO-Guidelines bringt einige Limitationen mit sich. Der Fokus liegt hierbei mehr auf den Nierenfunktionsparametern und gibt keine Einblicke in pathophysiologische Prozesse im Sinne einer renalen Schädigung. Neue Biomarker, die zum Beispiel eine akute Tubuluszellschädigung frühzeitig detektieren, könnten eine Rolle in der Frühdiagnose einer akuten Nierenschädigung spielen.

Bedeutung von laborchemischen Markern der akuten Nierenschädigung

Um Nierenschädigungen frühzeitig zu erkennen und eine zeitnahe Therapie einleiten zu können, wurde nach weiteren diagnostisch und prognostisch relevanten Biomarkern gesucht. Ein alternativer Marker zum Serumkreatinin stellt das Protein Cystatin C dar. Cystatin C ist weitgehend geschlechts- und altersunabhängig, unabhängig von der Muskelmasse, zirkuliert frei im Blut und wird weder extrarenal ausgeschieden noch tubulär sezerniert. Aus diesem Grund eignet sich Cystatin C in besonderer Weise zur Detektion auch minimaler renaler Funktionsabfälle. In der Routinediagnostik wird er in Deutschland bislang wenig verwendet, da die Laborkosten im Vergleich zum Serumkreatinin höher liegen. Der Stellenwert von Cystatin C in der Frühdiagnose einer AKI ist noch nicht abschließend geklärt, da der Marker einer pathophysiologischen und patientenbezogenen Heterogenität unterworfen ist (Haase & Haase-Fielitz, 2015).

Klinische Studien belegen ferner, dass neue renale Biomarker wie Neutrophile Gelatinase-assoziierte Lipocalin (NGAL), Kidney Injury Molecule 1, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 und Insulin-like Growth Factor Binding Protein-7, die primär tubulär freigesetzt werden, Rückschlüsse auf eine Nierenschädigung ermöglichen und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind (Kashani et al., 2013). In Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass es bei einer renalen Schädigung bereits nach 3 – 6 Stunden zu einem deutlichen Anstieg von NGAL im Blut kommt sowie einer vermehrten Expressionssteigerung in den geschädigten Arealen der Niere. Es wird vermutet, dass NGAL auch an Reparaturmechanismen in der Niere selbst beteiligt ist. Patienten mit einem akuten, laborchemisch nachgewiesenem Tubuluszellschaden (Biomarker-Positivität) weisen auch unabhängig vom Vorliegen eines Kreatininanstiegs eine deutlich schlechtere sowohl renale als auch Gesamtprognose im Vergleich zu Tubulusmarker-negativen Patienten auf (Haase & Haase-Fielitz, 2015).

Die frühzeitige Freisetzung von Biomarkern in den geschädigten Nierentubuli könnte ein Zeitfenster für eine Verhinderung von weiteren Schädigungen eröffnen und dadurch einen weiteren Rückgang der Nierenfunktion vermeiden (Weiss et al., 2019).

1.2.6 Routineversorgung und aktuelle Datenlage zur Versorgungssituation

Aktuell werden in Deutschland über 95% der Patienten mit AKI auf nicht nephrologischen Stationen behandelt. Anhand der aktuellen Datenlage ist erkennbar, dass Patienten jeder Fachrichtung eine AKI entwickeln können. Grundlage der Diagnosestellung ist die Begutachtung zweier leicht verfügbarer Parameter, der Serumkreatininkonzentration sowie der Urinproduktion. Aktuell ist die Diagnosestellung (und die gegebenenfalls damit verbundene Therapieeinleitung) stationsärztliche Aufgabe, unabhängig der Fachrichtung. Wenn im Weiteren als notwendig erachtet, wird für die einzelnen Fälle ein nephrologisches Konsil angefordert, meist mit der Fragestellung der Ursache

(prä-/intra-/postrenal) sowie der adäquaten Behandlung in der Akutphase und möglicher Komplikationen. In einer vorherigen Arbeit der Arbeitsgruppe konnten wir zeigen, dass die Hälfte der Patienten mit AKI auf einer Normalstation lag – mehr als die Hälfte davon befand sich auf chirurgischen Stationen, gefolgt von internistischen sowie neurologischen Normalstationen (Haase-Fielitz et al., 2020). In 8,4% der Fälle wurde ein nephrologisches Konsil angefordert – im Schnitt 2,8 Tage nach dem entscheidenden Serum-Kreatinin-Anstieg. (Haase-Fielitz et al., 2020).

Im klinischen Alltag wird in circa 75% der Fälle die Diagnose AKI nicht oder nicht zeitnah gestellt, wodurch eine ambulante Nachbetreuung mit Fokus auf den Nierenfunktionsverlauf und zu vermeidende modifizierbare Risikofaktoren nicht stattfinden kann (Weiss et al., 2019). Eine pharmakologische Therapie zur Prävention und Behandlung der AKI gibt es derzeitig nicht. Mögliche präventive Maßnahmen für Patienten mit hohem Risiko für eine AKI sind in den KDIGO Leitlinien festgehalten.

Frühwarnsysteme, wie initial in Großbritannien eingeführt (s. Abschnitt Prognostische Relevanz) etablieren sich in Deutschland – so weit in der publizierten Literatur ersichtlich – nur langsam. Laborparameter basierte Frühwarnsysteme gibt es in Deutschland für Parameter wie Troponin oder Kalium. Die Datenlage für AKI-basierte Frühwarnsysteme mit Interventionen in Deutschland ist auf einige kleinere Pilotstudien begrenzt und zeigen deutliche Verzögerungen zwischen den Meldungen an den Arzt sowie den sich anschließenden Handlungen (Assem et al., 2023).

1.3 Elektronische Frühwarnsysteme bei akuter Nierenschädigung

Der wichtigste Faktor für Therapie und Prävention von Folgeerkrankungen ist die frühe Detektion der AKI. Neben der Erstellung von Risikoprofilen wurden in der Vergangenheit verschiedene elektronische Frühwarnsysteme entwickelt, die zur frühzeitigen Erkennung beitragen sollten.

Die in den Vereinigten Königreich eingeführten Frühwarnsysteme waren zu Beginn einfach konstruiert und alarmierten zunächst bei einem Anstieg des Kreatinins >75%. Im weiteren Verlauf wurden sie auf die Diagnosekriterien der AKI nach KDIGO angepasst (Nicholas M Selby, 2013).

Es zeigte sich, dass die Frühwarnsysteme einen positiven Einfluss auf das Verhalten der behandelnden Ärzte hatten. Eine direkte Verbesserung des Patienten-Outcomes war hingegen aufgrund der zu geringen Datenlage bislang nicht nachweisbar (Nicholas M Selby, 2013). In der Veröffentlichung von Mutter et al wurde ein elektronisches Frühwarnsystem basierend auf den Laborparametern entwickelt, bei dem den behandelnden Ärzten eine Warnung bei ansteigendem Kreatinin gesendet wurde (Mutter et al., 2019). In der Veröffentlichung von Haase et al wurden 15 verschiedene Alarmsysteme miteinander

verglichen. Es zeigten sich Hinweise, dass bei den Systemen, die eine konkrete Behandlungsempfehlung aussprachen, es zu einem geringeren Verlust der Nierenfunktion sowie einer verringerten Mortalität kam (Haase et al., 2017).

1.4 Prävention und Nachsorge

Um einer AKI vorzubeugen, ist es sinnvoll, ein Risikoprofil des Patienten zu evaluieren und insbesondere die aktuelle Nierenfunktion, bestehende Komorbiditäten sowie die Einnahme potenziell nephrotoxischer Medikamente zu berücksichtigen (Andrea Lassnigg, 2008).
Ein wichtiger Faktor in der Prävention einer AKI bzw. einer Progression zu einer höherem AKI-Schweregrad mit konsekutiv dauerhaft eingeschränkter Nierenfunktion ist die frühzeitige Erkennung eines Nierenfunktionsrückgangs. Entsprechende Maßnahmen finden sich im KDIGO Bündel, die empfehlen, dass bei Patienten mit AKI nach 3 und ggf. 12 Monaten eine Nierenfunktionskontrolle erfolgen sollte, um zu untersuchen, ob es zu einer Nierenfunktionserholung oder ggf. zu einer Progression einer bereits vorbestehenden CNI gekommen ist. Im Rahmen der Nachsorge sollte der Fokus auf das Vermeiden weiterer primär renaler Schädigungen gelegt werden. In diesem Sinne sollte auf potenziell nephrotoxische Medikamente verzichtet werden oder eine Anpassung an die Nierenfunktion vorgenommen werden. Auch andere möglicherweise modifizierbare Risikofaktoren wie hypertone Spitzen aber auch hypotone Episoden sowie Hyperglykämien sollten in die Nachsorge mit einbezogen werden. Weitere wichtige Maßnahmen neben der Medikamentenanpassung, die zu einer weiteren Verschlechterung oder sogar Umkehr des Abfalls der Nierenfunktion (insbesondere der eGFR) stellen die Flüssigkeitsregulierung der Patienten, hämodynamische Maßnahmen um eine kontinuierliche Durchblutung der Nieren zu gewährleisten sowie die erweiterte Suche nach spezifischen Ursachen und der damit einhergehenden Therapie dar.
In der Zusammenschau gibt es gute Hinweise insbesondere aus dem anglo-amerikanischen Raum, dass AKI Frühwarnsysteme mit Intervention zu einem verbesserten Patienten Outcome beitragen können. Die diesbezügliche Datenlage in Deutschland ist limitiert, insbesondere im kardiologischen Patientenkollektiv.

1.5 Gesundheitsökonomische Aspekte

Nicht ausreichend behandelte, chronifizierend voranschreitende Nierenschäden können in jedem Lebensalter zu einer Beschleunigung der Arteriosklerose und einer Häufung von Komplikationen wie Schlaganfällen und Herzinfarkten mit ausgeprägter kardiovaskulärer Übersterblichkeit im Vergleich zu Nierengesunden führen (Chawla et al., 2014).
Insgesamt betrachtet ist die Zahl der Komplikationen der AKI höher als die von Prostata-, Lungen- und Darmkarzinomen zusammen (Stewart et al., 2009).

Auf der Grundlage von Daten, die aus dem Vereinigten Königreich vorliegen, lassen sich die Behandlungskosten der akuten Nierenschädigung in Deutschland auf mindestens 1,5 Mrd. Euro pro Jahr schätzen (Kerr et al., 2014). Dabei ist zu beachten, dass die Erkrankung deutlich unterkodiert ist.

In jüngerer Vergangenheit kamen bei der Diagnose und Behandlung betroffener Patienten veränderte Behandlungsstrategien, insbesondere in Bezug auf die Informationsübermittlung, zur Anwendung wie bspw. krankenhausweite AKI–Monitore. Es existiert jedoch noch kein abschließender Wirksamkeitsnachweis auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte.

2. Studienziel

Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob und inwieweit eine intensivierte ärztliche Behandlung von Patienten mit AKI und eine verbesserte intersektorale Informationsübermittlung zu einem besseren klinischen Verlauf im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe mit üblicher Behandlung führt. Die Studie hat sich hier insbesondere auf kardiologische Patienten fokussiert, da diese prädestiniert aufgrund ihrer Risikofaktoren sind (s. Punkt 1.2.4 Möglichkeiten der Risikoabschätzung). Patienten, die auf einer kardiologischen Station aufgenommen worden sind, unterscheiden sich möglicherweise hinsichtlich der Ätiologie, des Zeitpunkts, der Handlungsfähigkeit und der Genesung der AKI von Patienten, die in anderen Abteilungen aufgenommen wurden. Das kardiorenale Syndrom scheint bei kardiologischen Patienten die Hauptursache für die akute Nierenschädigung zu sein und erfordert möglicherweise einer spezifischen Abklärung und Behandlung (Di Lullo et al., 2017; Jentzer et al., 2020). Keine jüngere Studie befasste sich mit den Auswirkungen von elektronischen AKI-Warnsystemen, der intensivierten ärztlichen Betreuung sowie der intersektoralen Informationsübermittlung bei ausschließlich kardiologisch vorerkrankten Patienten.

Aktuell liegt der Schwerpunkt der frühzeitigen Detektion der AKI auf den elektronischen Warnsystem ohne direkte weitere Handlungen. In unserer Studie soll zusätzlich zu dem elektronischen Alarm eine intensivierte Betreuung durch unser Forschungsteam erfolgen als auch eine intensivierte Betreuung der Ärzte erfolgen, um diese weiter zu sensibilisieren. Nach Durchführung dieses Maßnahmenpaketes sollte festgestellt werden, ob die verbesserte Nachsorge der Patienten nach Entlassung die kardio-renale Prognose und insbesondere, ob die eGFR durch unsere Intervention innerhalb von 3 Monaten nach stationärer Entlassung verbessert werden konnte oder sich zumindest nicht weiter verschlechterte. Zudem soll eruiert werden, ob bei Patienten aus der Interventionsgruppe die kardialen Ereignissen als auch die Häufigkeit einer AKI-Progression vom Zeitpunkt der Aufnahme in das Krankenhaus bis zur Entlassung verringert werden kann.

Die Patienten wurden durch ein elektronisches AKI-Alarmsystem identifiziert. Da zudem die Verabreichung nephrotoxischer Medikamente zu einer rapiden Verschlechterung der Nierenfunktion sowie der Begünstigung einer AKI führen kann, wurden die Medikamentengaben dokumentiert und eruiert, ob eine angepasste Medikamentengabe einen Einfluss auf das Patienten-Outcome hat.

Die Studie soll hypothesenprüfend wirken. Für die Bearbeitung wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Die Intervention führt zu einem geringeren Verlust der Nierenfunktion drei Monate nach AKI im Vergleich zur Kontrollgruppe.
2. Eine verbesserte sektorenübergreifende Informationsübermittlung durch Optimierung des Entlassungsbriefes und der Patientenaufklärung über AKI als Teil der Intervention führt in der Interventionsgruppe zu einer häufigeren Bestimmung der Nierenfunktion im Vergleich zur Kontrollgruppe.
3. In der Interventionsgruppe werden mögliche nephrotoxische Medikamente häufiger abgesetzt als in der Kontrollgruppe.
4. In der Interventionsgruppe kommt es zu einer geringeren Häufigkeit einer AKI-Progression während des stationären Aufenthaltes.
5. Es zeigt sich ein geringeres Auftreten von kardialen Ereignissen (MACE) in der Interventionsgruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe.

3. Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Die Studie wurde zwischen Januar 2019 und März 2022 als eine kontrollierte, cluster-randomisierte zweiarmige klinische Studie am Immanuel Klinikum Bernau Herzzentrum Brandenburg mit Einhaltung der CONSORT – Richtlinien (Manyara et al., 2024) durchgeführt (s. Checkliste im Anhang). Sie ist seit 2019 im Deutschen Register für klinische Studien registriert (DRKS00017751). Der geplante Umfang der Stichprobe betrug 100 Patienten pro Gruppe (Kontroll- sowie Interventionsgruppe). Jeden Monat wurde durch die Studienleiterin über einen Zufallsgenerator ausgelost, ob der Monat als Interventions- oder Kontrollgruppenmonat galt – entsprechend wurden aufzunehmende Patienten zugeordnet und dem aufzunehmenden Teams mitgeteilt.

3.2 Datenerfassung

In der Studie wurden in dem hier betrachteten Zeitraum nur kardiologische Patienten eingeschlossen, da sie als Patienten mit dem höchsten kardiovaskulären Risiko von der Intervention stark profitieren könnten. Alle Maßnahmen bzw. Interventionen wurden mittels Excel erfasst und dokumentiert.

Des Weiteren wurde sie von der lokalen Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Brandenburg (Nr. E-01-20181101) genehmigt. Die Durchführung erfolgte gemäß der Deklaration von Helsinki.

Alle Patienten erhielten eine Behandlung entsprechend dem Stand der aktuellen Regelversorgung. Die in den Studiengruppen eingeleiteten Behandlungs- und Diagnoseschritte sind prinzipiell gleichartig. Für die Studie sind keine Abbruchkriterien vorgesehen, die Patienten können entsprechend der DSGVO ihre Studienbeteiligung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen. Das Risiko – Nutzen – Verhältnis der Intervention wurde als günstig eingestuft, da verschiedene Organisationsformen der Patientenversorgung mit akuter Nierenschädigung greifen.

Die benötigten Daten zu den jeweiligen Patienten wurden prospektiv aus dem Krankenhausinformationssystem erhoben und in einer Datenbank zusammengeführt. Die Patientendaten beinhalteten neben soziodemographische Daten, Komorbiditäten, Arzneimittelgaben, Parameter des klinischen Verlaufs – insbesondere Laborparameter – auftretende Komplikationen und Verlaufsparameter wie Verweildauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation sowie der Krankenhaus- und 1-Jahres-Mortalität. Name sowie Kontaktanschrift der weiterbehandelnden Ärzte wurden dokumentiert.

Daten des Follow-up umfassten den Kreatininwert sowie die GFR nach 3 und 12 Monaten, Daten über die aktuelle Lebenssituation (zu Hause, Heim etc.), den Pflegegrad sowie kardiovaskulären Ereignissen (TIA, Schlaganfall, Myokardinfarkt etc.).

Ebenfalls wurde eine Rehospitalisierung sowie deren Ursache und der mögliche Bedarf einer chronischen Nierenersatztherapie abgefragt.
Die Daten über die Aussagen zum Überleben sowie kardiovaskulären Komplikationen nach Krankenhausentlassung bzw. dem Nierenfunktionsverlauf wurden schriftlich per Fax sowie Telefoninterviews mit Hausärzten und alternativ den Patienten erhoben.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In der Studie wurden nach entsprechender Einwilligung Patienten eingeschlossen, die folgende Kriterien erfüllten: sie mussten >18 Jahre alt sein, eine akute Nierenschädigung gemäß KDIGO Kriterien aufweisen (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012) sowie in der Lage sein selbst, oder durch einen Bevollmächtigten, eine schriftliche Einverständniserklärung zu unterzeichnen.
Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine Nierentransplantation hatten oder zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie eine akute oder chronische Nierenersatztherapie (Dialyse) erhielten. Des Weiteren wurden schwangere Patientinnen, Patienten mit einer HI- oder Hepatitis-Viren Infektion, präfinale Patienten, oder Patienten, die an einer Studie teilnahmen, die den Studienendpunkt beeinflusst, ausgeschlossen.

3.4 Endpunkte

Alle Endpunkte wurden entsprechend des Intention-to-treat-Prinzips ausgewertet. Primärer Endpunkt war die Veränderung der eGFR (definiert als absolute Differenz zwischen der Baseline eGFR-Wert vor AKI und der eGFR nach drei Monaten).
Sekundäre Endpunkte umfassten die Mortalität nach einem Jahr bei Patienten in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Interventionsgruppe, der Verweildauer im Krankenhaus, die Häufigkeit von MACE (major adverse cardiac events) innerhalb eines Jahres sowie die Häufigkeit einer AKI-Progression bis zur Krankenhaus–Entlassung.
Unerwünschte Ereignisse während der Hospitalisierung definiert als kardiogener Schock, Myokardinfarkt, Aufnahme auf eine intensivmedizinische Station, kardiopulmonale Reanimation oder Versterben während des stationären Aufenthaltes wurden zwischen den Patientengruppen verglichen.

3.5 AKI-Diagnose mittels Alarmsystem

Es wurde ein Algorithmus im Krankenhaus-Arbeits-System SAP entwickelt, der täglich zur selben Tageszeit die aktuellen Serumkreatinin-Werte der Patienten screente. Auf Basis der aktuellen KDIGO Definition wurden Veränderungen im Serumkreatinin berechnet. Patienten mit Verdacht auf AKI wurden einmal pro Tag in einer krankenhausinternen E-Mail an die Studienleiterin gesendet. Die E-Mail enthielt Informationen zu dem Grad des Abfalls oder Anstiegs im Serumkreatinin, dem Ausgangswert, dem aktuellen Wert des Serumkreatinins sowie Informationen bezüglich der Patienten- und Fallnummer [Abbildung 1].

Von: postmaster@immanuel.de <postmaster@immanuel.de>
Gesendet: Mittwoch, 13. Januar 2021 11:48
An: Anja Haase-Fielitz
Betreff: Alert Kreatinin Funktion

Folgende Kreatininwerte wurden als auffällig ermittelt:

Name Merkmal Pat.nr. Fallnnr. Parameter Einheit Ausg.dat Ausg.wert Ausgangsdokument Datum Wert Dokumentnummer

[redacted] 33% Abf.7 Ta 0003013863 0094616619 L_CREA µmol/l 20210106 85 0000000000000010005873059 20210113 55 0000000000000010005884956

Abbildung 1: Beispielmail des Alert Systems an die Studienleiterin

Parallel zu der E-Mail „leuchtete“ im SAP im Fall eines Kreatinin-Anstiegs gemäß der KDIGO Definition eine Meldung in Form eines Lampensymbols [Abbildung 2] neben den Patientenmerkmalen auf, um dem diensthabenden Stationsarzt noch vor Einschluss des Patienten in die Studie zu sensibilisieren.

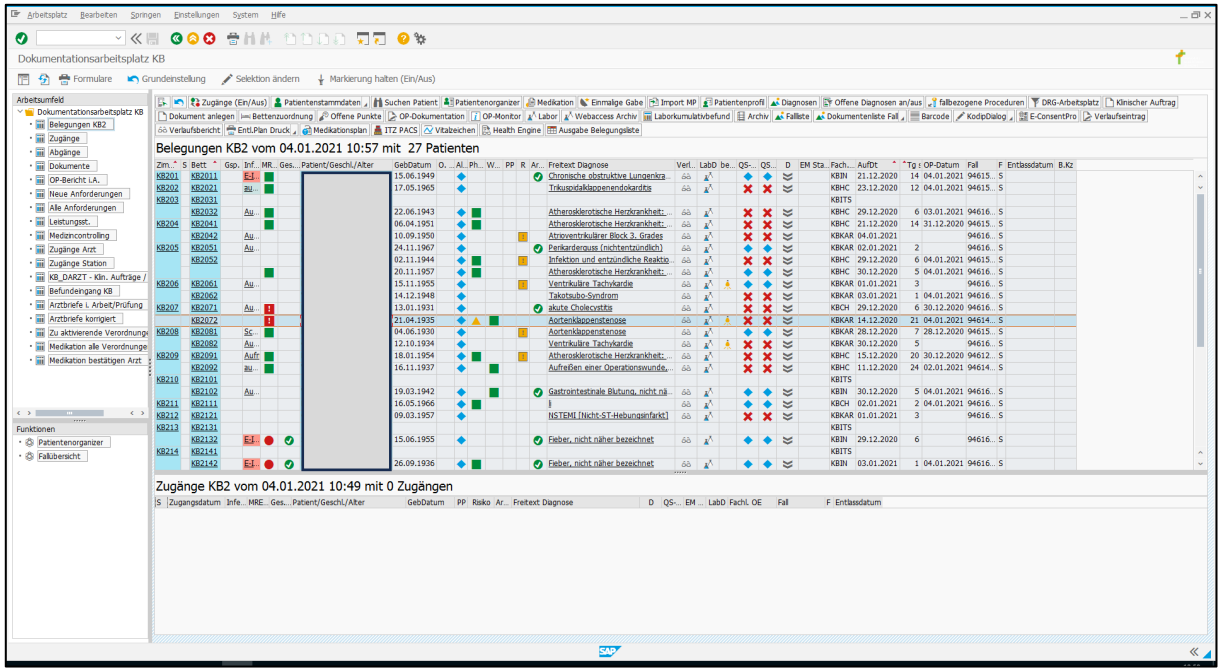


Abbildung 2: Auszug aus dem Krankenhausinformationssystem /Stationsbelegung mit dem Lampensymbol als Hinweis für den diensthabenden Arzt/der diensthabenden Ärztin

3.6 Intervention

Nach wie vor gibt es keine evidenzbasierte pharmakologische Therapie eines AKI. Daher ist die Umsetzung allgemeiner Behandlungsleitlinien wichtig. Neben der frühzeitigen Identifizierung von Risikopatienten wird in den aktuellen KDIGO-Leitlinie ein Stadien-basiertes Management eines AKI empfohlen [siehe Abbildung 3]. Dabei wird je nach Stadium eine unterschiedliche Eskalationsstufe empfohlen. Mögliche Faktoren, die zu einer möglichen Verschlechterung des Stadiums führen können, sind ebenfalls abzuleiten und aus Abbildung 3 entnehmbar.

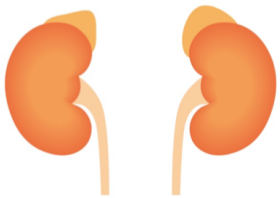
<table>
<tr><th>Hohes Risiko</th><th>AKI-Stadium 1</th><th>AKI-Stadium 2</th><th>AKI-Stadium 3</th></tr>
<tr><td colspan="4">Nephrotoxische Substanzen meiden
Perfusionsdruck und Volumenstatus optimieren
Hämodynamisches Monitoring
S-Kreatinin und Urinausscheidung überwachen
Hyperglykämie vermeiden
Kontrastmittelgabe möglichst meiden</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">Nichtinvasive Diagnostik
ggf. invasive Diagnostik</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="2">Medikamentendosierungen überprüfen
Nierenersatztherapie in Betracht ziehen
Aufnahme auf Intensivstation erwägen</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>Subclavia Katheter meiden</td></tr>
</table>

Abbildung 3: Schema nach KDIGO - Handlungsempfehlungen bei AKI (modifiziert nach (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012)

In unserer Studie wurde in der Interventionsgruppe mit den Patienten ein intensives Aufklärungsgespräch über Entstehung, Risikofaktoren und Vermeidung einer AKI geführt und eruiert, ob bereits andere Nierenerkrankungen bekannt waren. Zudem wurden Begleiterkrankungen erfragt. Mit den Patienten wurden mögliche modifizierbare Faktoren der Lebensweise besprochen, wie bspw. die Erhöhung/Verringerung der Trinkmenge oder die Vermeidung möglicher Arzneimittel. Der jeweils aktuelle Medikamentenplan wurde überprüft und mit den Patienten gemeinsam besprochen, um auf mögliche nephrotoxische Wirkungen von Medikamenten aufmerksam zu machen und die Patienten für die Zukunft diesbezüglich zu sensibilisieren.

Zusätzlich wurde den Patienten ein Informationsflyer an die Hand gegeben. Der Flyer gab den Patienten einen Überblick über die akute Nierenschädigung und ihren möglichen Auswirkungen.

Auf dem Informationsflyer finden die Patienten zudem Kontaktmöglichkeiten und Informationen über die weiteren Schritte sowie eine kurze Zusammenfassung der Erkrankung [Abbildung 4].



ALLE INFORMATIONEN AUF EINEN BLICK

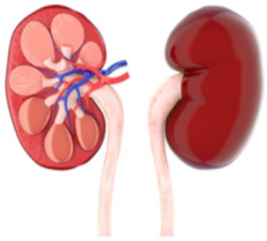
- ➡ Bitte führen Sie den Patientenausweis zur Erhaltung der Nierenfunktion stets mit sich
- ➡ Bitte vereinbaren Sie zeitnah einen Termin bei ihrem Arzt!
- ➡ Bei weiteren Fragen können Sie uns jederzeit kontaktieren.

IMMANUEL ALBERTINEN DIAKONIE

MHB MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Kontaktdaten:
Immanuel Klinikum Bernau
Herzzentrum Brandenburg
Hochschulklinikum der
Medizinischen Hochschule
Brandenburg
Ladeburger Straße 17
16321 Bernau
Abteilung für Kardiologie
Prof. Dr. C. Butter
PD Dr. A. Haase - Fielitz
Tel: 03338 - 694649
Tel: 03338 - 694610

Patienteninformation



Akute Nierenschädigung

Immanuel Klinikum Bernau
Herzzentrum Brandenburg
Abteilung für Kardiologie

IHRE NIEREN

Während Ihrer stationären Behandlung wurde eine „akute Nierenschädigung" festgestellt und mit Ihnen besprochen.

Zur Erläuterung:
Bei einer akuten Nierenschädigung liegt ein plötzlicher und oft unbemerkter Rückgang der Nierenfunktion vor.
Es besteht langfristig ein erhöhtes Risiko für eine chronische Nierenkrankheit, Dialysepflicht, Herz- Kreislauf-Erkrankungen und damit einhergehend eine eingeschränkte Lebensqualität.

Um Sie darauf aufmerksam zu machen und Ihnen die Gelegenheit zu geben, Ihre weiterbehandelnden Ärzte darüber zu informieren, haben
wir für Sie diesen Flyer und den beiliegenden Patientenausweis erstellt.

IHR NIEREN - PASS

Bitte führen Sie den Patientenausweis stets mit sich. Dieser beinhaltet folgende Informationen über Sie:

- ✓ Detaillierte Informationen über Art und Ursache ihrer Nierenerkrankung
- ✓ Wichtige Hinweise, die bei Beachtung, eine Verschlechterung ihrer Nierenfunktion verhindern können
- ✓ Eine Möglichkeit, ihre Nierenfunktion längerfristig zu dokumentieren und festzuhalten.

WIE GEHT ES WEITER?

Bitte vereinbaren Sie innerhalb der ersten 3 Monate sowie 12 Monate nach Eintreten einer akuten Nierenschädigung einen Termin zur Kontrolle der Nierenfunktion bei ihrem behandelnden Kardiologen/ Nephrologen oder Arzt des Vertrauens.

Dort können Sie regelmäßig ihr Serumkreatinin (Blutwert), sowie den Eiweißwert im Urin kontrollieren lassen und in ihrem Ausweis festhalten. Zu den Terminen sollten Sie den Flyer mitnehmen und ihrem Arzt vorlegen.
Falls sich ihre Nierenfunktion im Verlauf nicht erholt oder weiter weiter verschlechtert, wird eine weitere Behandlung durch ihren betreuenden Arzt notwendig werden.

Abbildung 4: Darstellung des ausgehändigten Flyers

Es wurde zudem als Patientenausweis ein sogenannter Nierenpass [Abbildung 5] erstellt, ähnlich den bisher bekannten Blutdruck-/Blutzuckerpässen. Darin erhält der Patient Informationen über die Art und Ursache der eingeschränkten Nierenfunktion sowie Hinweise, wie im Fall einer Verschlechterung der Nierenfunktion vorzugehen ist. Mithilfe des Passes können gemeinsam mit dem Hausarzt die Nierenwerte dokumentiert und kontrolliert werden. So soll für den Patienten eine gewisse Autonomie hergestellt werden. Zugleich soll er mehr Eigenverantwortung und Selbstfürsorge gegenüber seinem Körper übernehmen. Der Nierenpass eignet sich auch zur Vorlage in der Apotheke, um das dortige Personal über die AKI zu informieren und in der Auswahl der Medikamenten zu unterstützen, die keinen nachteiligen Effekt auf die Nierenfunktion haben.

Liebe Patientin, lieber Patient,

während Ihrer stationären Behandlung wurde eine akute Nierenschädigung festgestellt.
Mit dem auf einmal auftretendem und oftmals unbemerkten Rückgang ihrer Nierenfunktion besteht langfristig ein erhöhtes Risiko eine chronische Nierenerkrankung sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu entwickeln, dialysepflichtig zu werden und an Lebensqualität zu verlieren.
Die langfristige Erhaltung der Nierenfunktion hängt entscheidend von der Beachtung der umseitigen Hinweise und Ihrer Mitarbeit ab.

Ihr Ansprechpartner für nierenbezogene Fragen:
✓ Hausarzt oder
✓ Kardiologe/Nephrologe oder
✓ Facharzt für Urologie

KONTAKT

Immanuel Klinikum Bernau
Herzzentrum Brandenburg
Hochschulklinikum der Medizinischen Hochschule Brandenburg (MHB)
Ladeburger Straße 17
16321 Bernau

Abteilung für Kardiologie
Prof. Dr. C. Butter
PD Dr. A. Haase - Fielitz
Tel: 03338 - 694649

IMMANUEL ALBERTINEN DIAKONIE

MHB MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

MEIN NIEREN - PASS

Name, Vorname:

Straße	Mein Hausarzt:
Wohnort	Mein Facharzt (Kardiologe/Nephrologe)

Hinweise:
✓ Halten Sie ärztliche Rücksprache vor der Einnahme neuer Medikamente, insbesondere bei Schmerzmitteln, oder weisen Ärzte vor Verabreichung von Kontrastmittel zur Bildgebung (z.B. CT und Herzkatheter) auf Ihre Nierenerkrankung hin & zeigen Sie den Ausweis.
✓ Lassen Sie Ihre Nierenfunktion regelmäßig kontrollieren, nach der akuten Nierenschädigung mindestens innerhalb von 3 und nach 12 Monaten.
✓ Messen Sie regelmäßig Blutdruck, Blutzucker und Gewicht. Trinken Sie ausreichend! (mind. 1,5 - 2,0 l/Tag, falls keine „Herzschwäche" vorliegt).
✓ Stellen Sie sich ärztlich vor, wenn Sie Erbrechen, Durchfall oder ein deutliches Krankheitsgefühl haben; ebenso wenn Sie blutdrucksenkende Medikamente einnehmen und einen niedrigen Blutdruck haben oder starke Schwankungen auffallen.

Datum	Kreatinin i.S.	Einheit	eGFR ml/min	Albumin i.U.	Einheit

Akute Nierenschädigung
Datum: Krankenhaus:
Ursache:

Datum	Kreatinin i.S.	Einheit	eGFR ml/min	Albumin i.U.	Einheit

Akute Nierenschädigung
Datum: Krankenhaus:
Ursache:

Abbildung 5: Ansicht des ausgestellten Nierenpasses für Patienten der Interventionsgruppe

Dem diensthabenden ärztlichen Personal wurde in dem Monat des Einschlusses in die Interventionsgruppe zusätzlich zum automatischen Lampensymbol eine etwaige Nierenfunktionsverschlechterung gemeldet und auf eine mögliche Einleitung konsentierter Maßnahmen zur Verhinderung einer Progression hingewiesen. Im Entlassungsbrief wurde ein Textbaustein eingefügt – differenziert je nach Zugehörigkeit der Patienten zur Kontroll- oder Interventionsgruppe – mit einer Information über die Teilnahme an der Studie, die eingetretene akute Nierenfunktionsverschlechterung, sowie der Empfehlung hausärztlicher Kontrolltermine der Nierenfunktion nach drei und zwölf Monaten.

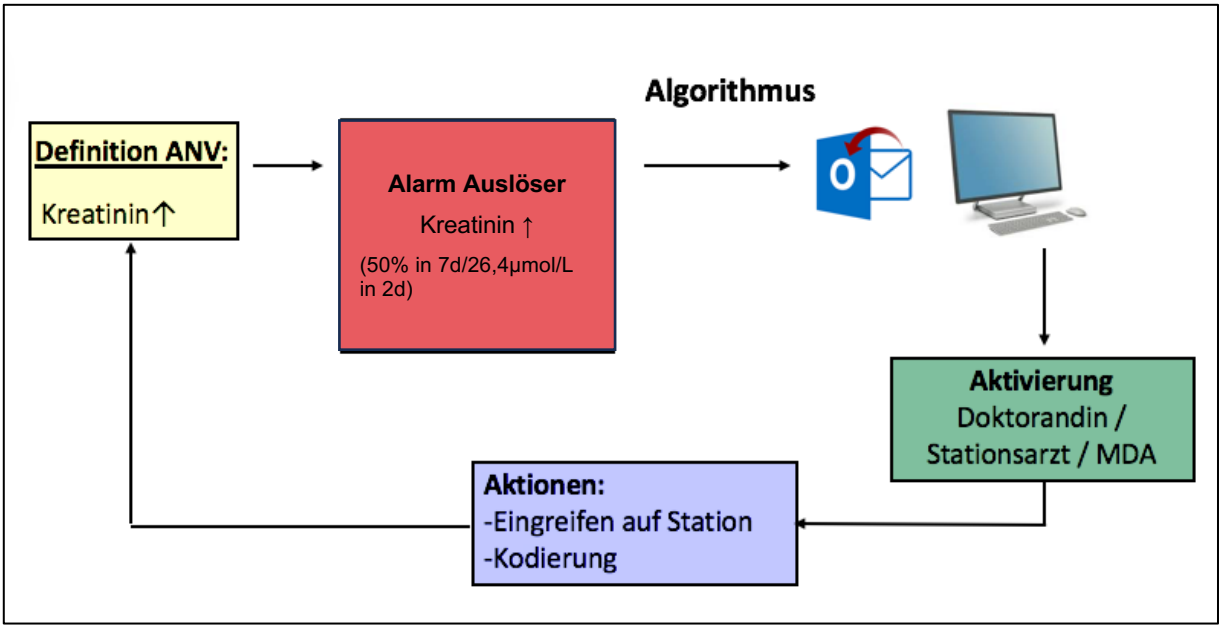


Abbildung 6: schematischer Ablauf des AKI Alertsystems und weiteres Vorgehen

In Abbildung 6 wird der Ablauf des Prozesses nochmals zusammengefasst: wurde bei einem Patienten ein Kreatinin Anstieg festgestellt, wurde über den Algorithmus ein Alarm generiert, der zum einen auf den Stationsrechnern als blinkendes Lampensymbol erschien, zum anderen erhielt die Studienleiterin eine Nachricht mit den oben bezeichneten Patientendaten. Diese wurde dann an die Doktorandin oder den Stationsarzt weitergeleitet, um die Patienten anzusprechen an der Studie teilzunehmen und sie je nach Kontroll- oder Interventionsgruppenmonat zuzuordnen.

Wurde ein Patient der Kontrollgruppe zugeordnet, wurde – gemäß der aktuellen Vorgehensweise in der Regelversorgung im Krankenhaus – nicht über die akute Verschlechterung der Nierenfunktion aufgeklärt. Er erhielt keine zusätzlichen Informationen über präventive Maßnahmen zur Erhaltung der Nierenfunktion. Der Patient wurde lediglich darüber informiert, dass er im Rahmen seines Krankenhausaufenthaltes an einer Studie über die Nierenfunktion bei stattgehabtem primärem kardiologischem Ereignis teilnehmen kann.
In den Entlassungsbriefen ist ein kurzer Vermerk über die eingewilligte Teilnahme der Patienten als Information für die hausärztliche, ambulante Versorgung, zu finden [Abbildung 7]. Auch bei Patienten der Kontrollgruppe erfolgte im Entlassungsbrief die Empfehlung für eine Nachkontrolle der Nierenfunktion nach 3 und 12 Monaten, ohne dass jedoch explizit mit dem Patienten über diese Empfehlung gesprochen wurde.

Interventionsgruppe

Bei unserer/em gemeinsamen Patient/in ist im Rahmen der im aktuellen Krankenhausaufenthalt behandelten Akuterkrankung ein akuter Nierenfunktionsverlust aufgefallen. Der/die Patientin wurde über unsere Untersuchung zum Gesundheitsstatus von Patienten mit akuter Nierenschädigung aufgeklärt und ist mit der Teilnahme einverstanden.
Wir wären Ihnen sehr dankbar, wenn Sie die Nierenwerte (eGFR, Kreatinin) im weiteren Verlauf regelmäßig kontrollieren, insbesondere nach 3 und 12 Monaten nach Krankenhausentlassung. Die/Der Patient/in hat für Anfrage seines Gesundheitsstatus und seiner ambulant erhobenen Laborwerte eine Schweigepflichtentbindung unterschrieben. Im Verlauf würden wir diese Informationen sehr gern bei Ihnen erfragen.
Zudem hat der/die Patient/in einen Nierenausweis ausgestellt bekommen, in dem die Werte dokumentiert werden können.

Nicht-Interventionsgruppe

Wir empfehlen eine Kontrolle der Nierenfunktionswerte (eGFR, Kreatinin) im weiteren Verlauf, insbesondere 3 und 12 Monaten nach Krankenhausentlassung.

Abbildung 7: Textbausteinvorlage im Entlassungsbrief

In beiden Studiengruppen wurden die jeweiligen Hausärzte der Patienten drei sowie zwölf Monaten nach Entlassung kontaktiert, um den allgemeinen Gesundheitsstatus sowie die Routinelaborwerte einschließlich des Serumkreatinins und der eGFR zu erfassen. Die Ärzte wurden befragt, ob es in dem Zeitraum zu neuen kardiovaskulären Ereignissen kam, beziehungsweise es zu Änderungen in der Pflegestufe oder weiteren beeinträchtigenden Umständen kam. Im ersten Schritt wurden die Praxen telefonisch kontaktiert, bei fehlender Rückmeldung erhielten sie als Erinnerung eine neue Anfrage per Fax, mit der Bitte um Zusendung der Daten über ein vorgefertigtes Formular. Bei weiterhin ausbleibender Antwort wurden sie im dritten Schritt wiederholt telefonisch kontaktiert. Auf Wunsch wurde ihnen das Formular [Abbildung 8] erneut zugesandt.

IMMANUEL KLINIKUM BERNAU HERZZENTRUM BRANDENBURG
Hochschulklinikum der Medizinischen Hochschule Brandenburg Theodor Fontane

Immanuel Klinikum Bernau Herzzentrum Brandenburg · Ladeburger Straße 17 · 16321 Bernau bei Berlin

Abteilung für Kardiologie
Univ.-Prof. Dr. med. Christian Butter · c.butter@immanuel.de
PD Dr. Anja Haase Fielitz anja.haase-fielitz@immanuelalbertinen.de
Ragna Marit Iwers ragna.iwers@immanuelalbertinen.de
Tel. 03338/69 46 49 · Fax 03338/69 46 16

Liebes Praxisteam,

Wie wir Ihnen bereits im Entlassungsbrief mitgeteilt haben, hat die Patientin/der Patient _____ bei uns an einer Beobachtungsstudie teilgenommen, die es erforderlich macht in der Nachbeobachtung einige Parameter wie die aktuelle Nierenfunktion zu erfragen. Die Patienteneinwilligung liegt uns selbstverständlich vor.

Wir wären Ihnen sehr verbunden, wenn Sie die unten aufgeführten Daten ausfüllen könnten und an uns zeitnah zurücksenden könnten.

per Fax an: 03338/69 46 16
oder per Mail an: ragna.iwers@immanuelalbertinen.de

Kreatinin *Datum:*
Letzte eGFR (Filtrationsrate): *Datum:*
Aktuelle Lebenssituation (zu Hause, Pflegeheim, aktuell im Krankenhaus):
Pflegegrad: ja/nein *Grad:*
Verstorben: ja/nein *Ursache:*
Kardiovaskuläres Ereignisse in den letzten 3 Monaten (z.B. TIA; Schlaganfall; Myokardinfarkt; kardiovaskulär-bedingter Tod): ja/nein
chronische Nierenersatz-Therapiepflichtigkeit: ja/nein seit wann?
Rehospitalisierung: ja/ nein
Ursache Rehospitalisierung (Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Myokardinfarkt, kardiovaskuläre Intervention, weitere):

Wir bedanken uns herzlich für ihre Unterstützung!
Bei Fragen können Sie sich jederzeit gern unter der 03338/69 46 49 melden.
i.A. R. Iwers

MHB MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Immanuel Klinikum Bernau Herzzentrum Brandenburg | Hochschulklinikum der Medizinischen Hochschule Brandenburg Theodor Fontane
Ladeburger Straße 17 · 16321 Bernau bei Berlin
Tel. (03338) 694-0 · Fax (03338) 694-444 · bernau@immanuel.de · www.bernau.immanuel.de · www.herzzentrum.immanuel.de
Gesellschaft: Krankenhaus Bernau GmbH | **Sitz der Gesellschaft:** 16321 Bernau bei Berlin · Amtsgericht Frankfurt/Oder · HRB 4992
Geschäftsführer: Andreas Linke · Udo Schmidt | **USt-IdNr.:** DE 136 629 618
Berliner Sparkasse: BIC BELADEBEXXX · IBAN DE80 1005 0000 6600 0502 07

Abbildung 8: Kontaktformular für die Erfassung der Follow-up-Parameter

3.7 Definitionen verwendeter Begriffe

Definition Verweildauer

Die Verweildauer definierte sich ab Tag der Aufnahme des Patienten bis zum Tag der Entlassung. Angefangene Tage wurden als ganze Tage gewertet, um die Handhabung zu erleichtern.

Definition akute Nierenschädigung im elektronischen Alert System:

Eine Meldung durch das elektronische Alert–System erfolgte bei folgenden Änderungen im Serumkreatinin:

1. Anstieg Serum-Kreatinin um mind. 50% vom Ausgangswert in max. 7 Tagen oder alternativ:
2. Anstieg Serum-Kreatinin um mind. 26,4 micromol/l vom Ausgangswert in max. 2 Tagen
3. Abfall von Serum-Kreatinin von mind. 33% in max. 7 Tagen

Baseline eGFR-Wert

Der Baseline eGFR-Wert wurde in unserer Studie wie folgt definiert: Median der jeweiligen Vorwerte von Tag 1 bis Tag 365 vor Krankenhaus-Aufnahme bzw. eGFR zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme (falls nicht verfügbar).

Definition MACE (major adverse cardiovascular events)

Eine allgemeingültige Definition für MAC–Ereignisse existiert nicht: Je nach Studie wird der Begriff unterschiedlich bestimmt. Insgesamt stellt MACE einen Sammelbegriff für alle Ereignisse dar, die einen Prozess der Koronararterien beinhalten.

In der vorliegenden Studie umfassen die MACE-Kriterien alle Ereignisse das Herz betreffend, angefangen von dem akuten Koronarsyndrom über den Myokardinfarkt mit bspw. akut verschlossenem Koronargefäß bis hin zu akuten Ereignissen wie der Aortendissektion.

Definition ambulant erworbene AKI

Als ein ambulant erworbenes AKI wurde definiert, wenn die Patienten mit erhöhten Serumkreatinin Werten aufgenommen wurden, die während des Krankenhausaufenthaltes im Vergleich zum Aufnahmetag um mindestens 33% fielen und nicht mehr das Niveau des Aufnahme-Kreatininwertes erreichten.

Definition AKI-Progression

Eine AKI-Progression lag vor, sobald es zu einem Wechsel des AKI-Schweregrads in ein anderes Stadium kam.

3.8 Dialysepflicht

Sobald Patienten vor Einschluss in die Studie während des Index-Krankenhausaufenthaltes an eine Dialyse angeschlossen wurden, erfüllten sie die Ausschlusskriterien der Studie. Dabei wurde nicht unterschieden, ob eine kurzzeitige, akute oder eine chronischen Dialysepflicht notwendig wurde.

In Deutschland wird die Entscheidung über die Dialysepflicht anhand verschiedener Faktoren getroffen. Dabei spielt das Lebensalter, der Allgemeinzustand sowie mögliche Komorbiditäten

des Patienten eine Rolle. Des Weiteren sind Laborparameter (Nierenfunktionsparameter, Elektrolytwerte) sowie klinische Zeichen der Urämie zu evaluieren. Weisen diese Parameter auf die Notwendigkeit für eine Dialyse und läuft der Patient Gefahr, schwere urämische Komplikationen zu erleiden, sollte über eine zeitnahe Dialyse – akut als auch dauerhaft – diskutiert werden.
Bei Aufnahme der Patienten in die Studie wurden Begleiterkrankungen protokolliert, insbesondere Diabetes mellitus sowie Bluthochdruck wurden erfragt, da sie wichtige Risikofaktoren für ein AKI darstellen. Die Risikofaktoren wurden in der Einleitung ausführlich erläutert.

3.9 Weitere Maßnahmen

Die Patienten wurden bei Aufnahme nach regelmäßigen Kontrollterminen sowie einem Blutzucker-Ausweis/Tagebuch gefragt, um ihre Eigenständigkeit und „Selbstüberwachung“ einzuschätzen. Zudem wurde bei Aufnahme in die Studie der Patienten das Vorhandenseins eines Blutdruckausweis/-tagebuchs eruiert, um die „Awareness“ des Patienten/der Patienten in einem „First Look“ einschätzen zu können.

3.10 Statistische Analyse

Lineare Variablen wurden mittels Visualisierung in Form von Histogrammen auf Normalverteilung getestet. Bei unklaren Befunden wurde der Shapiro-Wilk-Test in SPSS durchgeführt. Da der überwiegende Teil der Daten nicht normalverteilt war, wurde der Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich zweier nicht-parametrischer unabhängiger Stichproben angewendet. Der Chi-Quadrat-Test und der exakte Test von Fisher (Stichproben größer kleiner/gleich 5) wurden für den Gruppenvergleich von dichotomen Variablen verwendet.
Die multiple lineare Regressionsanalyse für den Endpunkt „Abnahme der GFR von der Aufnahme bis zum niedrigsten Wert innerhalb von 3 Monaten“ (abhängige Größe) schloss klinisch relevante und univariat signifikante Variablen ein (unabhängige Variablen), die die eGFR möglicherweise beeinflussen.
Patienten mit fehlenden Daten (fehlenden Follow-Up-Daten oder ähnliches) wurden von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen. Der Median wurde mit der 25. bis 75. Perzentile angegeben, der Anteil der Patienten Gesamtzahl und Prozentangabe.
Eine Cox-Proportional-Hazard-Regression wurde durchgeführt, um den Einfluss der Behandlungsgruppe, Vorhofflimmern, Akutes Koronarsyndrom als Aufnahmediagnose, Vorhandensein eines kardialen Device und Gebrauch von ACE-Hemmern/AT-1 Inhibitoren auf die 1-Jahres-Überlebenszeit zu untersuchen. Das Modell umfasste die Behandlungsgruppe (kodiert als 0 für Kontrollgruppe und 1 für Interventionsgruppe), Vorhofflimmern, Akutes

Koronarsyndrom als Aufnahmediagnose, kardiales Device und Gebrauch von ACE-Hemmern/AT-1 Inhibitoren (jeweils kodiert als 0 für nein und 1 für ja).
Die Proportional-Hazard-Annahme wurde überprüft und es wurden keine Verstöße festgestellt, was die Gültigkeit des Modells bestätigt. Die Modellanpassung wurde anhand des 2 Log-Likelihood-Werts von 164,317 bewertet, der keine starke Modellanpassung anzeigte, was durch einen nicht signifikanten Omnibus-Test der Modellkoeffizienten (Chi-Quadrat, p = 0,561) bestätigt wurde.

Es wurde eine geplante Subgruppenanalyse für Patienten mit ambulant erworbenem AKI durchgeführt. Posthoc wurden zusätzliche Subgruppenanalysen für Patienten mit Diabetes, weiblichem Geschlecht, Patienten im Alter von >70 Jahren, Patienten mit einem kardialen Device oder Patienten, die ACE-Hemmer/AT-1-Blocker einnahmen, durchgeführt.

Stichprobenkalkulation
Anhand von Daten aus einer veröffentlichten randomisierten kontrollierten Studie (Haase-Fielitz et al., 2020) berechneten wir, dass in der vorliegenden Studie 86 Patienten pro Gruppe erforderlich sind, um eine 90-prozentige Power zu erzielen, um einen absoluten Unterschied von 5 ml/min/1.73m^2 eGFR-Verlust bei Patienten in der Interventionsgruppe (Mittelwert 55 ml/min/1.73m^2) zwischen Krankenhausaufnahme und 3 Monaten nach Entlassung im Vergleich zur Kontrollgruppe (Mittelwert 50 ml/min/1.73m^2) mittels zweiseitigem Test und Kontinuitätskorrektur, mit einem Alpha von 0,05 und einer Standardabweichung in jeder Gruppe von 10 ml/min/1.73m^2 eGFR festzustellen. Unter der Annahme, dass 15% der eGFR Werte zum 3-Monats-Nachbeobachtungzeitpunkt nicht verfügbar sind, wurde angestrebt, 100 Patienten pro Gruppe einzuschließen.
Die Höhe der Dropout-Rate von 15% bzgl. der Nierenfunktionswerte in der Nachbeobachtungszeit basiert auf Erfahrungswerten aus früheren Studien.
Ein zweiseitiger p-Wert von <0,05 wurde als signifikant definiert. Die Analyse wurde mit SPSS-Version 27 (SPSS Inc., IBM, Chicago, IL, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Patienten

747 Patienten wurden in der Zeit von Februar 2019 bis September 2020 auf das Vorhandensein der Einschlusskriterien gescreent. Der Patientenfluss nach CONSORT ist in Abbildung 9 dargestellt.

Der AKI-Alarm wurde bei 747 Patienten ausgelöst, die laut System als mögliche Probanden eingestuft wurden. Davon wurden 548 exkludiert, da sie entweder der Einwilligung in die Studie nicht zustimmten, nicht in die Einschlusskriterien passten oder vor Aufnahme bereits verstarben. Zweihundert Patienten (medianes Alter 79 Jahre (66-84)) wurden prospektiv einer Kontroll- oder Interventionsgruppe zugeordnet.

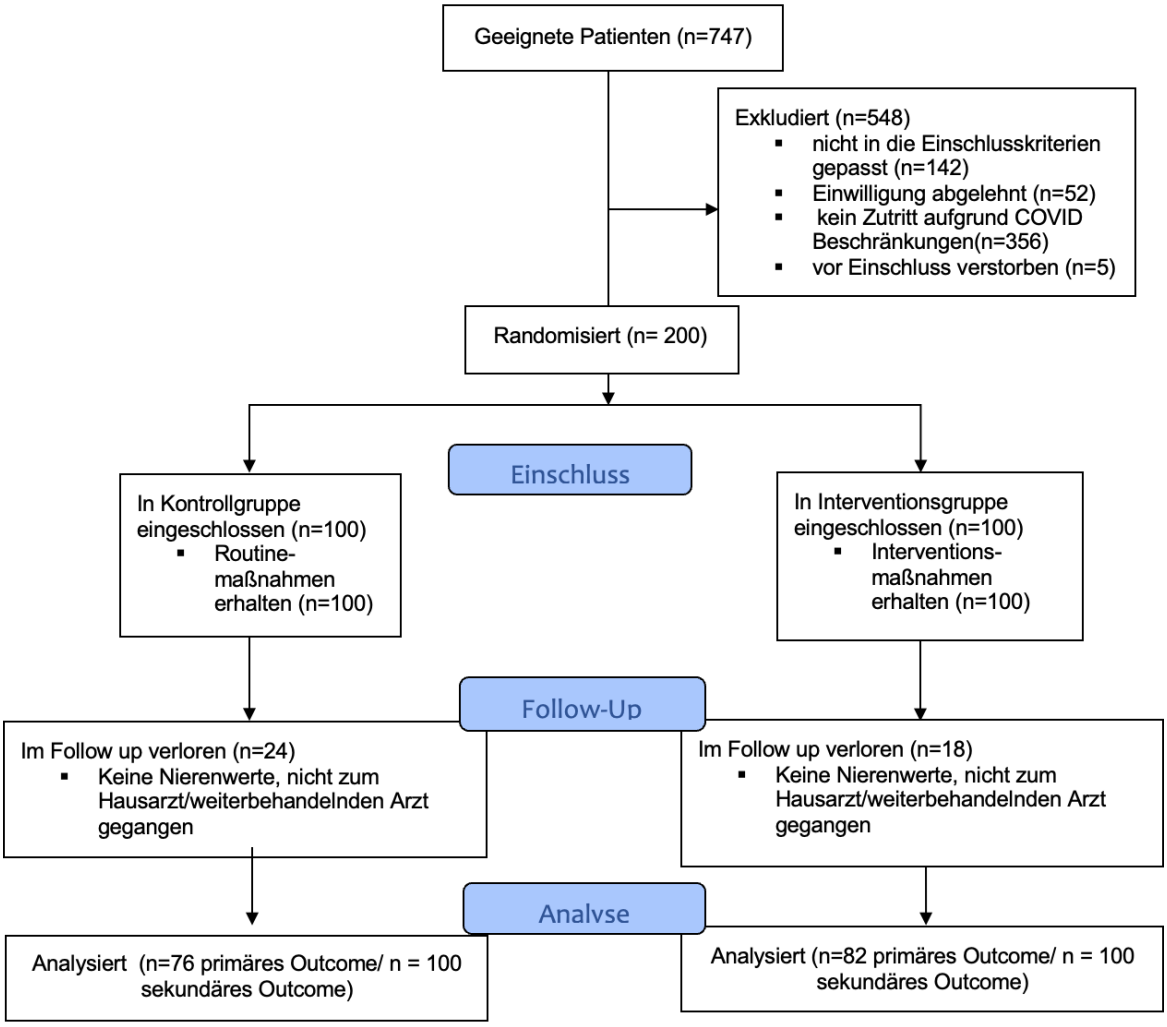


Abbildung 9: Patientenfluss nach CONSORT Richtlinie

24 Patienten der Interventionsgruppe und 18 Patienten der Kontrollgruppe brachen die Studienteilnahme ab oder suchten den weiterbehandelnden Arzt im Rahmen der Nachkontrolle nicht mehr auf. In die Analyse des primären Endpunktes gingen Daten von 82 Patienten der Kontroll- und 76 Patienten der Interventionsgruppe ein.

Die Patienten in der Interventions- und Kontrollgruppe waren bezüglich Alter, Demografie, Ausgangs-Laborparameter sowie in den meisten Begleiterkrankungen vergleichbar [Tabelle 4, Tabelle 5, Tabelle 6].
Die arterielle Hypertonie (76% vs. 84%) und die chronische Niereninsuffizienz (70,5% vs. 67%) waren die häufigsten Begleiterkrankungen bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe. In der Interventionsgruppe gab es einen höheren Anteil an Rauchern im Vergleich zur Kontrollgruppe (13% vs. 8%). Ein gegenüber der Interventionsgruppe höherer Anteil der Patienten aus der Kontrollgruppe stellte sich mit Vorhofflimmern vor (63% vs. 45%). In der Interventionsgruppe wurden darüber hinaus mehr Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom vorstellig als in der Kontrollgruppe (25% vs. 14%) [Tabelle 4]. Psychische Begleiterkrankungen wie Depressionen wiesen wenige Patienten auf (5% und 4%). Neurologische Ereignisse wie Schlaganfälle traten in der Kontrollgruppe bei 13% der Patienten und in der Interventionsgruppe bei 6% auf. Weitere Begleiterkrankungen sind in Tabelle 4 ersichtlich.
55% der Patienten aus der Kontrollgruppe und 40% der Patienten in der Interventionsgruppe wurden elektiv ins Krankenhaus eingewiesen.

Tabelle 4 – Patienten Baseline Tabelle

Variable	Kontrollgruppe (n=100)	Interventionsgruppe (n=100)
Demographische Daten		
Alter, in Jahren	80 (70-84)	78 (66-84)
Frauen, n	44/100 (44%)	48/100 (48%)
BMI, kg/m^2	27,5 (24,2-32,0)	27,6 (24,2-32,8)
Raucher, n	5/100 (5%)	13/100 (13%)
AKI-Grade		
1	89/100 (89%)	90/100 (90%)
2	9/100 (9%)	9/100 (9%)
3	2/100 (2%)	1/100 (1%)
AKI-Definition		
50% Anstieg	26/100 (26%)	29/100 (36%)
26.4 µmol/L Anstieg	20/100 (20%)	16/100 (16%)
33% Abfall	54/100 (54%)	55/100 (55%)
Art der Einweisung/Vorstellung		
elektiv, n	55/99 (55%)	40/100 (40%)
ambulant, n	27/99 (27%)	32/100 (32%)
Notaufnahme, n	17/99 (17%)	28/100 (28%)
Pflegestufe Grad >2, n	33/100 (33%)	33/100 (33%)
Aufnahmediagnosen		
TAVI, n	35/100 (35%)	25/100 (25%)
Akutes Koronarsyndrom, n	15/100 (15%)	29/100 (29%)
Akute dekompensierte Herzinsuffizienz, n	16/100 (16%)	9/100 (9%)
Vorhofflimmern, n	9/100 (9%)	7/100 (7%)
Dyspnoe, n	4/100 (4%)	8/100 (8%)
Schrittmacherexplantation, n	5/100 (5%)	5/100 (5%)
MitraClip, n	4/100 (4%)	2/100 (2%)

Variable	Kontrollgruppe (n=100)	Interventionsgruppe (n=100)
CRT-D Implantation, n	2/100 (2%)	3/100 (3%)
Anderes Device, n	10/100 (10%)	12/100 (12%)
Komorbiditäten		
Typ-2 Diabetes (insulinpflichtig), n	19/100 (19%)	18/100 (18%)
Typ-2 Diabetes (medikamentös), n	22/100 (22%)	28/100 (28%)
Arterielle Hypertonie, n	76/100 (76%)	84/100 (84%)
Chronische Nierenerkrankung**, n	67/95 (70.5%)	65/97 (67.0%)
Hypercholesterinämie, n	4/100 (4%)	8/100 (8%)
Hyperlipoproteinämie, n	29/100 (29%)	38/100 (38%)
Dilatative Kardiomyopathie, n	72/100 (72%)	75/100 (75%)
NYHA III, n	48/100 (48%)	35/100 (35%)
NYHA IV, n	5/100 (5%)	9/100 (9%)
LVEF, %	45.0 (30.3-55.0)	47.5 (31.5-60.0)
Periphere vaskuläre Erkrankungen, n	8/100 (8%)	7/100 (7%)
Vorhofflimmern, n	63/100 (63%)	45/100 (45%)
Pulmonale Hypertension, n	8/100 (8%)	7/100 (7%)
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), n	12/100 (12%)	18/100 (18%)
Asthma, n	4/100 (4%)	3/100 (3%)
stattgehabter Myokardinfarkt, n	14/100 (14%)	25/100 (25%)
NSTEMI, n	8/100 (8%)	15/100 (15%)
STEMI, n	6/100 (6%)	10/100 (10%)
Kardiale Devicetherapie, n	34/100 (34%)	32/100 (32%)
Koronarbypass n	11/100 (11%)	13/100 (13%)
Schlaganfall, n	13/100 (13%)	6/100 (6%)
TIA, n	1/100 (1%)	0/100 (0%)

Variable	Kontroll-gruppe (n=100)	Interventions- gruppe (n=100)
Depression, n	5/100 (5%)	4/100 (4%)
Psychische Erkrankungen, n	3/100 (3%)	1/100 (1%)
Demenz, n	4/100 (4%)	2/100 (2%)
Onkologische Erkrankungen, n	1/100 (1%)	5/100 (5%)
Schilddrüsenerkrankungen, n	20/100 (20%)	13/100 (13%)
Arthrose, n	12/100 (12%)	10/100 (10%)
Entzündliche Gelenkerkrankungen, n	0/100 (0%)	2/100 (2%)
Rheumatologische Erkrankungen, n	5/100 (5%)	4/100 (4%)
Osteoporose, n	4/100 (4%)	5/100 (5%)
Lebererkrankungen, n	5/100 (5%)	7/100 (7%)

BMI (Body-Maß-Index); LVEF (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion); (N)STEMI (Nicht-ST-Segment Hebungsinfarkt); TAVI (Transkatheter-Aortenklappen-Implantation); TIA (Transitorische-ischämische Attacke), * laut KDIGO AKI Kriterien (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012)** inkludiert CKD-Stadien 3 bis 5.

Tabelle 5 – Laborparameter im Verlauf des Krankenhaus – Aufenthaltes

Variable	Kontrollgruppe (N=100)	Interventionsgruppe (N=100)
Laborparameter bei Aufnahme		
Serumkreatinin, µmol/l	121,0 (93,0-160,0)	109,0 (86,0-142,5)
eGFR, ml/min/1,73 m²	44,0 (28,0-66,0)	51,0 (35,0-68,0)
Harnstoff, mmol/l	10,6 (7,3-15,1)	9,3 (6,9-14,0)
Glukose, mmol/l	7,2 (5,8-9,8)	7,7 (6,4-10,9)
Hämoglobin, mmol/l	7,8 (7,1-8,3)	7,9 (6,9-11,8)
Leukozyten, per nL	8,5 (6,6-10,3)	8,8 (7,0-11,8)
Thrombozyten, per nL	218 (158-254)	194 (151-271)
NT-proBNP, pg/mL	3208 (1321-11128)	2942 (645-6616)
CRP, mg/L	8,9 (3,4-34,0)	6,2 (2,5-16,6)
Kalium, mmol/l	4,6 (4,2-5,0)	4,4 (4,1-4,8)
pH	7,40 (7,35-7,43)	7,40 (7,32-7,45)
Bikarbonat, mmol/l	24,3 (20,5-26,4)	23,1 (19,9-27,1)
BE, mmol/l	-0,05 (-4,3-1,8)	-0,8 (-4,9-3,4)

Variable	Kontrollgruppe (N=100)	Interventionsgruppe (N=100)
Laborparameter am AKI Alarm Tag		
Serumkreatinin, µmol/l	116,5 (78,5-157,0)	109,5 (70,0-167,5)
Harnstoff, mmol/l	10,6 (6,9-16,8)	8,4 (6,1-17,0)
Glukose, mmol/l	6,8 (5,6-8,9)	6,8 (6,1-8,5)
Hämoglobin, mmol/l	6,9 (6,0-7,9)	7,2 (6,4-8,2)
Leukozyten, per nL	9,3 (7,3-10,9)	8,6 (6,9-10,5)
Thrombozyten, per nL	177 (134-247)	177 (138-244)
NT-proBNP, pg/mL	9150 (1724-33292)	2530,5 (1191,7-8897,5)
CRP, mg/L	35,0 (12,8-85,8)	23,9 (9,8-57,2)
Kalium, mmol/l	4,2 (3,9-4,6)	4,1 (3,8-4,5)
pH	7,43 (7,39-7,46)	7,44 (7,40-7,46)
Bikarbonat, mmol/l	25,6 (23,5-28,6)	26,3 (24,1-29,1)
BE, mmol/l	1,5 (-0,7-3,9)	1,85 (-0,5-4,0)

4.2 Medikation

Sowohl bei Patienten der Kontrollgruppe (30%) als auch bei Patienten der Interventionsgruppe (26%) kam es während des stationären Aufenthaltes zu Infektionen, die mit Antibiotika therapiert wurden. Zu einer Sepsis beziehungsweise einem septischen Schock kam es in der Kontrollgruppe bei 2% der Patienten, in der Interventionsgruppe trat dieses Ereignis nicht auf. Antibiotika einschließlich periinterventioneller Gabe wurden insgesamt bei 72% der Patienten in der Kontrollgruppe sowie bei 45% in der Interventionsgruppe verabreicht. In Tabelle 6 sind alle im Krankenhaus verabreichten Medikamente aufgelistet. Cephalosporine wurden häufiger bei Patienten der Kontrollgruppe (47%) im Vergleich zur Interventionsgruppe (28%) verordnet. In beiden Gruppen wurden 87% der Patienten Kontrastmittel verabreicht. NSAIDs (Non-Steroidal-Anti-Inflammatory-Drug = Nichtsteroidale Antirheumatika) erhielten 9% der Patienten in der Kontroll- und 11% in der Interventionsgruppe. Schleifendiuretika erhielten in der Kontrollgruppe 87% der Patienten, in der Interventionsgruppe 72% der Patienten. Es gab keine Gruppenunterschiede bezüglich der Verabreichung von Medikamenten, die eine kardiologische Indikation wie Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen betreffen.

Tabelle 6 – Medikation während des Krankenhaus – Aufenthaltes

Variable **Anteil der Patienten, die folgende Medikamente erhielten:**	**Kontroll-gruppe (n=100)**	**Interventions-gruppe (n=100)**
Infektionen mit Antibiotika behandelt	30/100 (30%)	26/100 (26%)
Antibiotika (inkl. periinterventionellen Antibiotika), n	72/100 (72%)	45/100 (45%)
Cephalosporine	47/100 (47%)	28/100 (28%)
Penicilline	15/100 (15%)	14/100 (14%)
Tazobactam	7/100 (7%)	5/100 (5%)
Vancomycin	1/100 (1%)	2/100 (2%)
Kontrastmittel, n	87/100 (87%)	87/100 (87%)
NSAID, n	9/100 (9%)	11/100 (11%)
Schleifendiuretika, n	87/100 (87%)	72/100 (72%)
Betablocker, n	83/100 (83%)	81/100 (81%)
ACE / AT-1 Blocker, n	77/100 (77%)	76/100 (76%)
Statine, n	75/100 (75%)	66/100 (66%)
Aldosteron-Antagonisten, n	46/100 (46%)	36/100 (36%)
Calcium-Kanal-Blocker, n	32/100 (32%)	23/100 (23%)
Thiazide, n	8/100 (8%)	7/100 (7%)
Neprilysin-Inhibitoren, n	7/100 (7%)	11/100 (11%)
Blutprodukte, n	12/100 (12%)	12/100 (12%)
Ezetimib, n	11/100 (11%)	7/100 (7%)
NOAC, n	50/100 (50%)	41/100 (41%)
Thrombozytenaggregationshemmer, n	48/100 (48%)	52/100 (52%)
Metformin, n	15/100 (15%)	15/100 (15%)
SGLT2 Inhibitoren, n	10/100 (10%)	8/100 (8%)
Insulin, n	18/100 (18%)	17/100 (17%)

ACE, Angiotensin-konvertierendes Enzym; AT-1, Angiotensin-1; NOAC, Neue orale Antikoagulantien; NSAID, nicht steroidale Antirheumatika; SGLT2, Sodium-Glukose Co-transporter

4.3 Interventionen

Der Anteil der Patienten, die herz- und nierenfunktionsbezogene Interventionen bzw. Maßnahmen erhielten, einschließlich Flüssigkeitszufuhr, Absetzen von potenziell nephrotoxischen Medikamenten und nephrologischer Beratung, war in beiden Gruppen vergleichbar. 28% der Patienten der Kontrollgruppe sowie 33% der Patienten der Interventionsgruppe erhielten mindestens eine patientenbezogene Maßnahme [Tabelle 7]. Eine intravenöse Flüssigkeitssubstitution erhielten in der Kontrollgruppe 20% der Patienten, in der Interventionsgruppe 21%, nephrotoxische Medikamente wurden in der Kontrollgruppe bei 9% und bei Patienten der Interventionsgruppe bei 6% abgesetzt. Das Absetzen von blutdrucksenkenden Medikamenten während hypotensiver Perioden erfolgte in der Kontrollgruppe bei keinem Patienten und in der Interventionsgruppe bei 6% der Patienten.

Tabelle 7 – Eingeleitete Maßnahmen

Variable	**Kontroll-gruppe (n=100)**	**Interventions-gruppe (n=100)**
Mindestens eine Patienten-bezogene Maßnahme	28/100 (28%)	33/100 (33%)
Mehrere Patienten-bezogene Maßnahmen	5/100 (5%)	5/100 (5%)
Eingeleitete Maßnahmen		
Verabreichen von Flüssigkeit	20/100 (20%)	21/100 (21%)
Beendigung der nephrotoxischen Medikation	9/100 (9%)	6/100 (6%)
Beendigung der antihypertensiven Medikation während hypotensiver Phasen	0/100 (0%)	6/100 (6%)
Diuretika-Gabe anpassen	1/100 (1%)	5/100 (5%)
Konsil durch Nephrologie	1/100 (1%)	0/100 (0%)
Beginn RRT	3/100 (3%)	1/100 (1%)

RRT, Nierenersatztherapie

4.4 Charakteristika von AKI

Der Verlauf von Serumkreatinin und eGFR war in beiden Studiengruppen vergleichbar [Tabelle 8, Abbildung 10, 11]. Am Aufnahmetag lag das Serumkreatinin in der Kontrollgruppe bei 121µmol/L (25.-75. Perzentile 93-160µmol/L), in der Interventionsgruppe bei 109µmol/L (86-142,5µmol/L). Zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus wiesen Patienten der Kontrollgruppe ein Serumkreatinin von 99µmol/L (71,8-128,3µmol/L) und in der Interventionsgruppe von 92µumol/L (72,5-131,5µmol/L) auf.
Die eGFR zur Krankenhausaufnahme lag in der Kontrollgruppe bei 44ml/min/1,73m² (28-66ml/min/1,73m²) und in der Interventionsgruppe bei 51ml/min/1,73m² (35-68ml/min/1,73m²). Bei Entlassung betrug die eGFR im Median in der Kontrollgruppe 63,2ml/min/1,73m² (44,1-84,6ml/min/1,73m²) im Vergleich zur Interventionsgruppe mit 67,8ml/min/1,73m² (41,7-83,1ml/min/1,73m²). Der mediane Abfall der eGFR von der Aufnahme bis zum niedrigsten Wert im Krankenhaus war in beiden Studiengruppen vergleichbar [Tabelle 7].

In der Kontrollgruppe zeigten 59 Patienten Charakteristika einer ambulant erworbenen AKI und 41 eine im Krankenhaus erworbene AKI, in der Interventionsgruppe waren es 54 bzw. 46 Patienten. Die häufigste Ursache für eine AKI war eine prärenale Niereninsuffizienz mit 92% in der Kontrollgruppe und 83% der Patienten in der Interventionsgruppe [Tabelle 7], ein intrarenales Nierenversagen lag bei 7% in der Kontroll- sowie 15% in der Interventionsgruppe vor. Ein postrenales Nierenversagen wurde lediglich bei einem Patienten in der Kontrollgruppe sowie 2 Patienten in der Interventionsgruppe festgestellt. In der Ätiologie des Nierenversagens lagen keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen vor.
Der Schweregrad der AKI lag meist im Stadium 1, wobei es keine Unterschiede zwischen den Gruppen, [Tabelle 4] gab.
Patienten in der Kontrollgruppe entwickelten im Median 4 Tage (2-8) nach Krankenhausaufnahme eine AKI, in der Interventionsgruppe erfolgte diese im Median an Tag 3 (2-8).

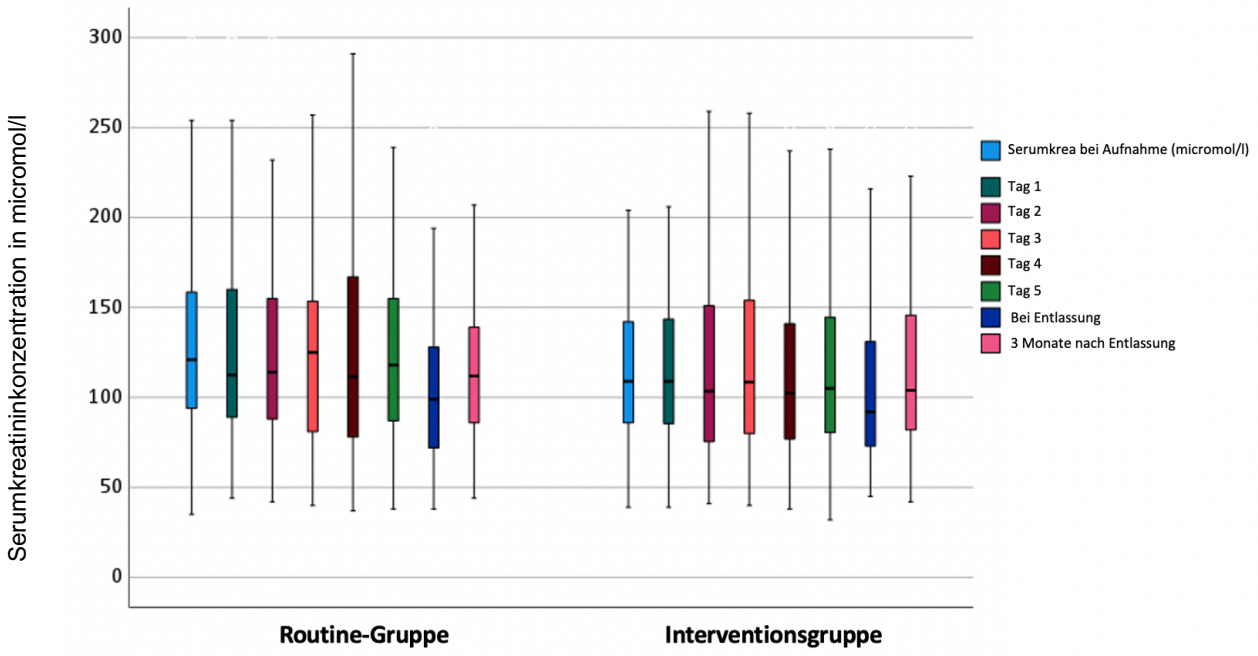


Abbildung 10: Mediane Serumkreatininkonzentration in micromol/l im Zeitverlauf in beiden Studiengruppen

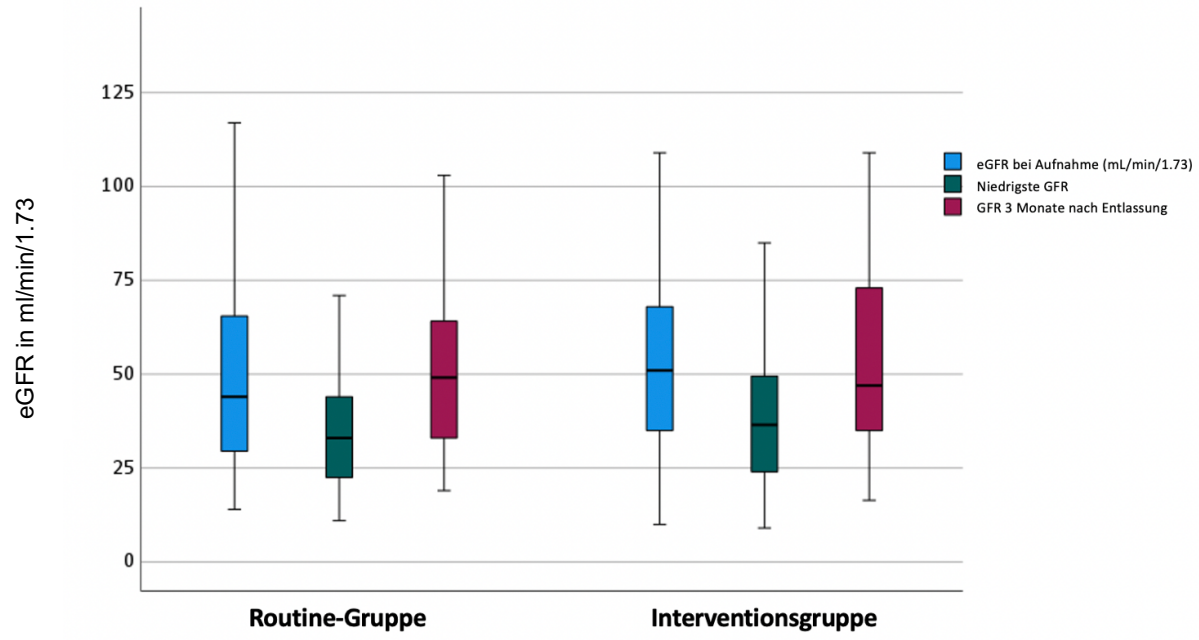


Abbildung 11: Mediane eGFR-Konzentration bei Aufnahme, niedrigste eGFR während des Krankenhausaufenthaltes sowie 3 Monate nach Entlassung in beiden Studiengruppen

Komplikationen während des stationären Verlaufs

Während des stationären Aufenthaltes kam es bei drei Patienten aus der Kontroll- und einem Patienten aus der Interventionsgruppe zu dem Bedarf einer akuten Dialysetherapie.

Während des stationären Aufenthaltes verstarb ein Patient der Kontrollgruppe sowie drei aus der Interventionsgruppe.

Eine hämodynamisch wirksame Perikardtamponade erlitten 5 Patienten aus der Interventionsgruppe sowie ein Patient aus der Kontrollgruppe. Blutungen und den Bedarf der Bluttransfusion hatten 25 Patienten aus der Kontroll- sowie 17 Patienten aus der Interventionsgruppe. Einen Myokardinfarkt während des stationären Aufenthaltes erlitt ein Patient aus der Kontrollgruppe.

Ein Vorhofflimmern entwickelten 2 Patienten aus der Kontroll-, sowie 9 Patienten aus der Interventionsgruppe. Ein Schlaganfall erlitt ein Patient aus der Kontroll- und 5 Patienten aus der Interventionsgruppe. Die Delir-Rate betrug 4% in der Kontroll-, sowie 6% in der Interventionsgruppe. Einen kardiogenen Schock erlitten 5 Patienten aus der Interventionsgruppe (kein Patient aus der Kontrollgruppe). Zum septischen Schock kam es dagegen bei 3 Patienten aus der Kontroll- und keinem Patienten aus der Interventionsgruppe. Eine Infektion mit begleitender antibiotischer Therapie benötigten 26 Patienten aus der Kontroll- sowie 19 Patienten aus der Interventionsgruppe.

4.5 Patienten Outcome

Primärer Endpunkt

Die Veränderung der eGFR zwischen dem Baseline Wert und der eGFR nach drei Monaten unterschied sich nicht zwischen den Patienten in der Kontrollgruppe (0,5mL/min/1,73m²) und den Patienten in der Interventionsgruppe (1,0mL/min/1,73m²). Drei Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus war die eGFR der Patienten der Kontrollgruppe (49,1mL/min/1,73m²) mit der eGFR der Patienten der Interventionsgruppe (47,0mL/min/1,73m²) vergleichbar [Abbildung 11, Tabelle 8].

Insgesamt sechzehn Patienten starben innerhalb von 12 Monaten, sieben in der Kontrollgruppe und neun in der Interventionsgruppe.

Sekundäre Endpunkte

Die Verweildauer im Krankenhaus war in beiden Gruppen vergleichbar und lag bei Patienten der Kontrollgruppe bei 11 Tagen (7-18) und bei Patienten der Interventionsgruppe bei 10,5 Tagen (6-15.8). In der Kontrollgruppe wurden 4 Patienten aufgrund ihrer Grunderkrankung auf der Intensiv-/Intermedia-Care Station behandelt, in der Interventionsgruppe 17 Patienten.

Der Anteil der Patienten, die innerhalb von 90 Tagen eine MACE entwickelten, war in beiden Gruppen mit jeweils einem Patienten gleich hoch.

Häufigkeit einer AKI-Progression bis zur Krankenhaus–Entlassung

Der Anteil der Patienten die eine AKI während des stationären Aufenthaltes entwickelten betrug in der Kontrollgruppe 29%, in der Interventionsgruppe 26%.

AKI-relevante Komplikationen wie beispielsweise Hyperkaliämie, Lungenödeme oder renale Azidosen wurden bei 6 Patienten in der Kontrollgruppe sowie 9 Patienten aus der Interventionsgruppe festgestellt.

Tabelle 8 – Patienten Outcome

Variable	Kontrollgruppe (n=100)	Interventionsgruppe (n=100)
renales Outcome		
Serumkreatinin, µmol/l		
Bei Aufnahme	121,0 (93,0-160,0)	109,0 (86,0-142,5)
Peakwert	157,0 (118,0-226,0)	142,0 (105,5-202,0)
Am Tag	2 (0-8)	3 (0-6)
Δ Aufnahme - Höhepunkt	33,0 (0,0-61,0)	27,0 (0,0-67,0)
Bei Entlassung	99,0 (71,8-128,3)	92,0 (72,5-131,5)
3 Monate nach AKI	112,0 (84,0-140,0)	104,0 (82,0-148,0)
Δ bei Aufnahme – 3 Monate nach AKI	6,4 (-13,8-33,8)	3,5 (-27,4-25,3)
Δ bei Entlassung – 3 Monate	-5,5 (-25,9-53,3)	-5,0 (-22,3-31,0)
eGFR, ml/min/1,73 m²		
Bei Aufnahme	44,0 (28,0-66,0)	51,0 (35,0-68,0)
Niedrigster Wert	33,0 (22,0-44,0)	36,5 (24,0-50,75)
Δ bei Aufnahme – niedrigster Wert	-8,0 (-22,0-[-1,0])	-9,0 (-24,0-[-1,0])
Bei Entlassung	63,2 (44,1-84,6)	67,8 (41,7-83,1)
3 Monate nach AKI	49,1 (33,0-64,3)	47,0 (35,0-73,5)
Δ bei Aufnahme – 3 Monate nach AKI	-0,5 (-7,6-10,8)	1,0 (-13,5-15,1)
Δ bei Entlassung – 3 Monate	-12,7 (-27,2-[-2,0])	-14,6 (-26,1-[-1,8])
AKI-bezogene Komplikationen *	6/100 (6%)	9/100 (9%)

***** Hyperkaliämie, Lungenödem, renale Azidose

Überlebenszeitanalyse

Insgesamt sechzehn Patienten starben innerhalb von 12 Monaten, sieben in der Kontrollgruppe und neun in der Interventionsgruppe.

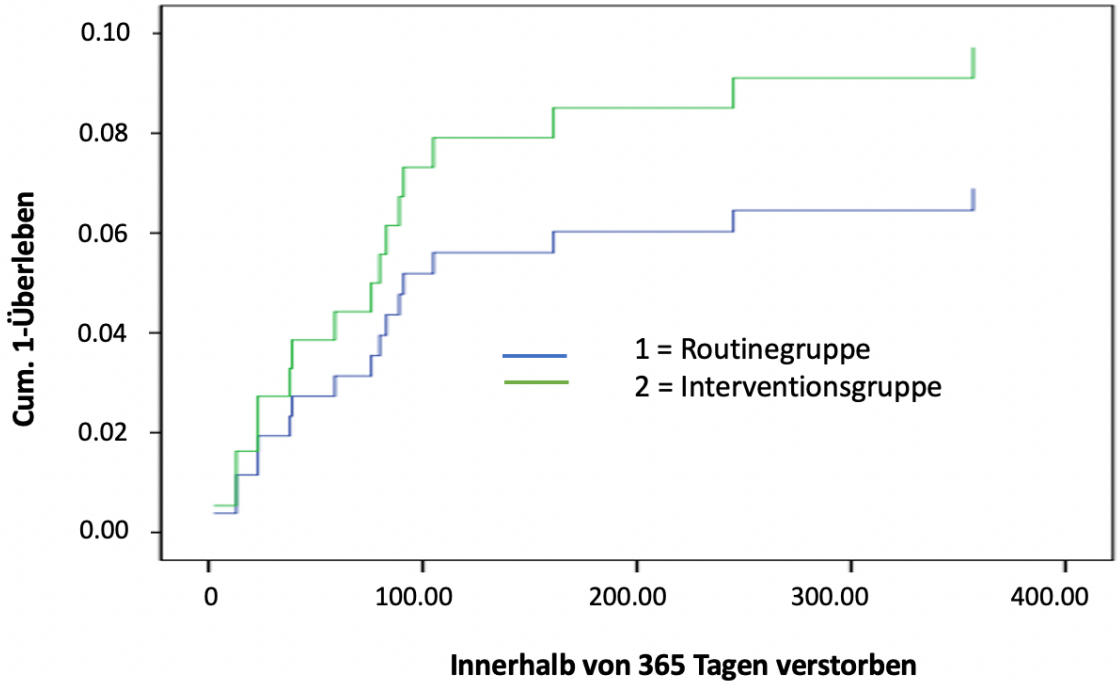


Abbildung 12: Überlebensanalyse mit Cox-Regression

In einer Cox-Proportional-Hazard-Regression (Abbildung 12) wurde der Einfluss der Behandlungsgruppe, Vorhofflimmern, Akutes Koronarsyndrom als Aufnahmediagnose, Vorhandensein eines kardialen Device und Gebrauch von ACE-Hemmern/AT-1 Inhibitoren auf die 1-Jahres-Überlebenszeit untersucht. Die Hazard Ratio für die Kovariaten zeigten, dass die Interventionsgruppe kein signifikanter Prädiktor für das Überleben innerhalb eines Jahres war (B = -0,301, HR 0,740 (95% Konfidenzintervall (KI) 0,266 - 2,061). Auch Vorhofflimmern (B = -0,058, HR 0,944, 95% KI 0,339 – 2,623), Akutes Koronarsyndrom als Aufnahmediagnose (B = 0,131, HR 1,140, 95% KI 0,289 – 4,499), kardiales Device (B =0,031, HR 1,031, 95% KI 0,345 – 3,081), und Gebrauch von ACE-Hemmern/AT-1 Inhibitoren (B = 0,979, HR 2,661, 95% KI 0,960 – 7,372), waren keine signifikanten Prädiktoren für das Überleben.

4.6 Prozessbezogene Endpunkte

Bei den Patienten der Interventionsgruppe wurde die AKI-Diagnose bei 40 Patienten, in der Kontrollgruppe bei 25 Patienten dokumentiert [siehe Abbildung 13 sowie Tabelle 9]. Der Textbaustein für AKI im Entlassungsbrief des Index-Krankenhausaufenthaltes wurde in der Interventionsgruppe bei 48% und in der Kontrollgruppe bei 34% eingefügt. Die Ätiologie des

Nierenversagens wurde in 26% der Fälle in der Kontroll- sowie in 29% der Fälle der Interventionsgruppe festgehalten [siehe Tabelle 9]. Eine Empfehlung zur weiteren ambulanten Nachbetreuung wurde im Entlassungsbrief bei 54 Patienten der Kontrollgruppe sowie 61 Patienten der Interventionsgruppe ausgesprochen.

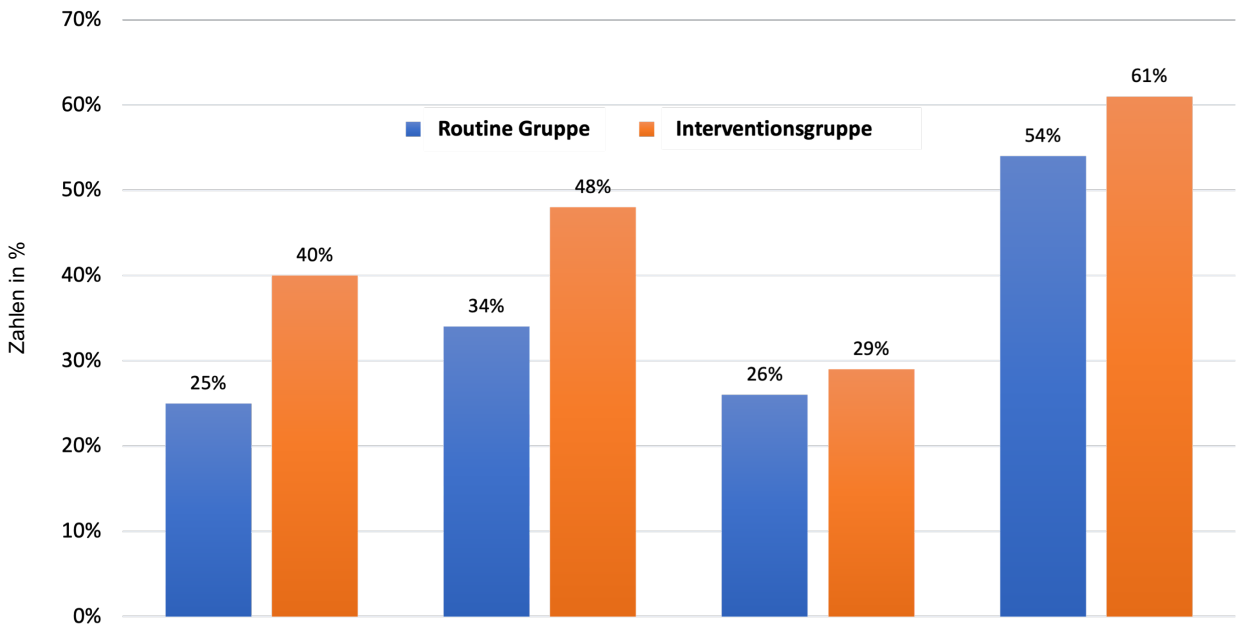


Abbildung 13: Prozessbezogene Parameter

Tabelle 9 – Prozessbezogene Endpunkte

Variable	Kontrollgruppe (n=100)	Interventions-gruppe (n=100)
Prozessbezogene Endpunkte		
AKI-Diagnose im Entlassungsbrief, n	25/100 (25%)	40/100 (40%)
Text Modul für AKI im Entlassungsbrief, n	34/100 (34%)	48/100 (48%)
Ätiologie AKI im Entlassungsbrief, n	26/100 (26%)	29/100 (29%)
AKI-Ätiologie, n		
Prä-renal	92 (92%)	83/100 (83%)
Intra-renal	7/100 (7%)	15/100 (15%)
Post-renal	1/100 (1%)	2/100 (2%)
Empfehlung für weiteres Patienten-Follow-Up, n	54/100 (54%)	61/100 (61%)

Tabelle 10 – Patienten Outcome I

Variable	Kontrollgruppe (n=100)	Interventionsgruppe (n=100)
Outcome		
Verhältnis der Patienten auf der Intensiv/IMC, n	4/100 (4%)	17/100 (17%)
Liegedauer, in Tagen	11.0 (7.0-18.0)	10.5 (6.0-15.8)
RRT während des stationären Aufenthaltes, n	3/100 (3%)	1/100 (1%)
Im Krankenhaus verstorben, n	1/100 (1%)	3/100 (3%)
Entlassen		
Nach Hause, n	85/100 (85%)	84/100 (84%)
In Pflegeeinrichtung, n	0/100 (0%)	2/100 (2%)
In Reha, n	15/100 (15%)	15/100 (15%)
Verlegung anderes Krankenhaus, n	11/100 (11%)	7/100 (7%)

Tabelle 10 und 11 geben Informationen über Patienten Outcome sowie die verschiedenen Formen der Weiterbehandlung – beispielsweise inwiefern die Patienten eine Anschlussheilbehandlung in Anspruch nahmen. Dabei konnten keine relevanten Unterschiede festgestellt werden: 85 Patienten aus der Kontroll- sowie 84 Patienten aus der Interventionsgruppe wurden nach Hause entlassen, lediglich 2 Patienten aus der Interventionsgruppe wurden in ein Pflegeheim verlegt, dagegen kein Patient aus der Kontrollgruppe. Das Angebot der Anschlussheilbehandlung (Rehabilitation) nutzten beide Gruppen gleichermaßen mäßig mit jeweils 15%. 11 Patienten aus der Kontrollgruppe sowie 7 Patienten aus der Interventionsgruppe wurden zur Weiterbehandlung in ein anderes Krankenhaus verlegt.

Der Anteil der Patienten auf der Intensivstation war zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe deutlich sichtbar [siehe Abbildung 14] – aus der Routinegruppe waren es 4%, aus der Interventionsgruppe dagegen 17%. Die weiteren Erhebungen (verstorben im Krankenhaus, die Rehospitalisierungsrate sowie die Sterberate innerhalb von 12 Monaten) zeigen, wie in Abbildung 14 dargestellt, keine deutlichen Unterschiede auf.

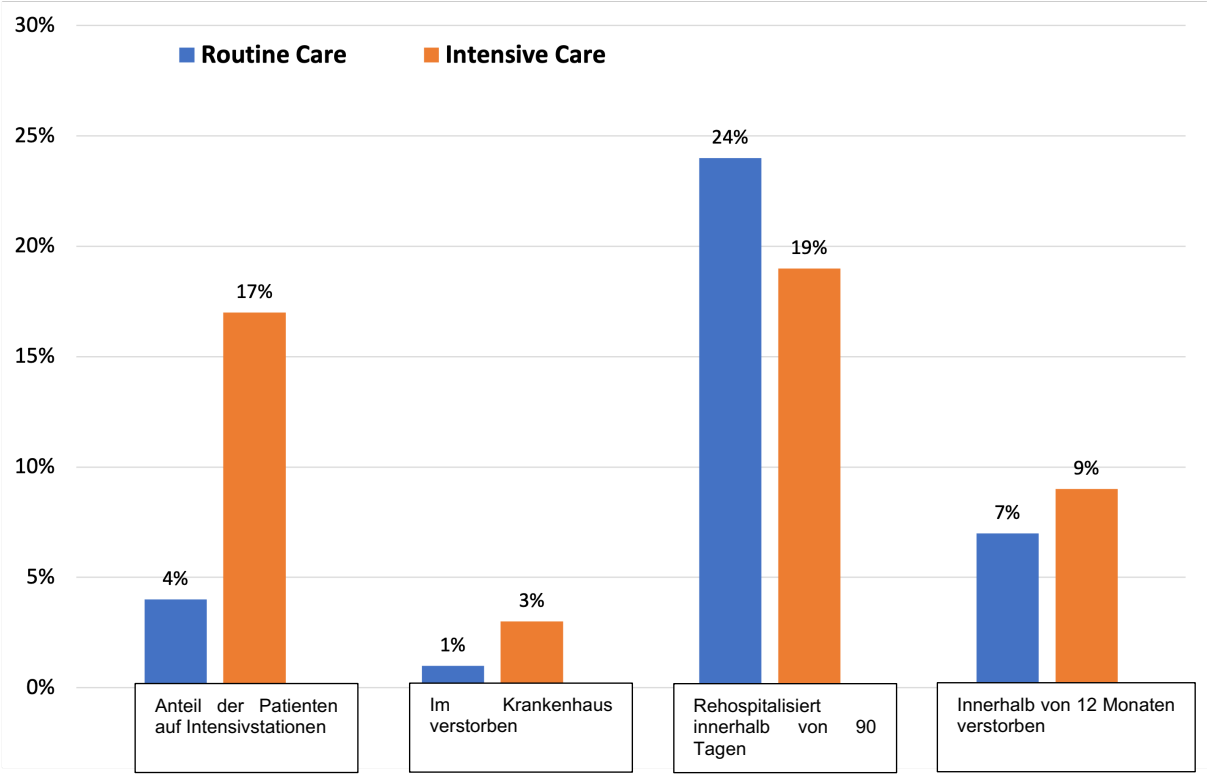


Abbildung 14: Patienten-bezogenes Outcome

Tabelle 11 – Patienten Outcome II

Variable	Kontrollgruppe (n=100)	Interventions-gruppe (n=100)
Follow-up		
Rehospitalisierung innerhalb von 90 Tagen	24/100 (24%)	19/100 (19%)
MACE in 90 Tagen	1/100 (1%)	1/100 (1%)
Neue chronische Dialysepflichtigkeit in 90 Tagen	3/100 (3%)	4/100 (4%)
Verstorben innerhalb von 12 Monaten	7/100 (7%)	9/100 (9%)

4.7 Weiteres Patienten Outcome

In Abbildung 12 wird unter anderem die Rehospitalisierungsrate innerhalb von 90 Tagen beleuchtet. Diese betrug 21,5% (24% in der Kontrollgruppe gegenüber 19 % in der Interventionsgruppe).

Eine chronische Nierenersatztherapie benötigten in der Kontrollgruppe 3 Patienten, in der Interventionsgruppe 4 Patienten. Im Ergebnis gab es keine Unterschiede in Bezug auf die Follow-Up-Daten zwischen den beiden Studiengruppen [Tabelle 11].

4.8 Unabhängige Modifikatoren der Veränderung der eGFR

Die fortgesetzte Einnahme von RAAS-Hemmern (Regressionskoeffizient -7,42) und das Vorhandensein eines kardialen Device (Regressionskoeffizient -5,25) waren unabhängige Faktoren für eine verminderte Abnahme der eGFR bis zum Zeitpunkt 3 Monate nach AKI [Tabelle 12].

Tabelle 12 – Multiple lineare Regressionsanalyse für den eGFR-Abfall bei Aufnahme bis zum niedrigsten Wert innerhalb von 3 Monaten

Variable	Regressions-koeffizient	95% Konfidenzintervall (untere bis obere Grenze)
ACE-Inhibitoren/ AT-1 Blocker	-7,42	-14,17 zu -0,67
kardiales Device	-5,25	-10,18 zu -0,32
IDDM	3,74	-2,41 zu 9,90
Sacubitril/Valsartan	-5,16	15,00 zu 4,68
Alter	-0,09	-0,34 zu 0,16
LVEF (%)	-0,05	-0,22 zu 0,12
Schleifendiuretika	-1,05	-7,51 zu 5,41

IDDM, insulin-pflichtiger Diabetes; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

4.9 Subgruppen Analyse

Patienten mit ambulant erworbener AKI war hinsichtlich der Veränderung der eGFR vom Tag der Krankenhausaufnahme bis zum Ablauf von drei Monaten nach der AKI vergleichbar (Kontrollgruppe 9,0 [-3,6-18,5ml/min/1,73m²] vs. Intensivgruppe 7,0 [4,7-22,2ml/min/1,73m²]). Auch drei Monate nach der Entlassung war die eGFR bei Patienten mit ambulant erworbener AKI in der Kontrollgruppe mit 52,9 (33,5-66,8)ml/min/1,73m² vergleichbar zu der Intensivbehandlungsgruppe mit 50,0 (41,0-77,0)ml/min/1,73m².

Auch Post-hoc-Analysen anderer Patientenuntergruppen (Patienten mit Diabetes, Patienten im Alter von über 70 Jahren, weibliche Patienten und Patienten mit einem kardiologisch technischen Unterstützungsgerät oder mit einem ACE-Hemmer/AT-1-Blocker) ergaben keinen signifikanten Interventionseffekt auf den primären Studienendpunkt [Tabelle 13].

Tabelle 13 – Analysen potenzieller Interventionseffekte im primären Endpunkt zwischen den Subgruppen

Subgruppe	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe
Δ eGFR, ml/min/1,73m² (Aufnahme - 3 Monate nach AKI)		
Diabetes	-3,0 (-12,0-8,0)	4,5 (-8,3-21,0)
Alter>70J	-1,5 (-7,9-8,0)	-5,5 (-14,8-7,0)
Herzgeräte	9,5 (-3,8-14,0)	0,0 (-13,0-10,0)
Frauen	-2,6 (11,5-8,6)	-5,5 (-15,8-6,0)
ACE-Inhibitoren/ AT1-Blocker	-1,0 (-7,6-10,0)	-2,2 (-15,7-16,0)

5. Diskussion

5.1 Studienziel

In der Studie wurden zweihundert kardial vorerkrankte Patienten mit AKI nach dem Zufallsprinzip in eine Interventions- oder eine Kontrollgruppe eingeteilt. Die Intervention bestand aus einem elektronischen AKI-Alarmsystem in Kombination mit einem Maßnahmenbündel, das eine Schulung der Ärzte gemäß den KDIGO-Empfehlungen (Kellum et al., 2012), eine medikamentöse Behandlung und Informationen über AKI für den Patienten, den behandelnden Arzt sowie den Hausarzt umfasste. Dadurch sollte eine intensivierte Betreuung der Patienten erfolgen sowie eine langfristige Schulung der Klinikärzte. Zudem sollte erstmalig die weitere Nachbetreuung der Patienten verfolgt werden, um nicht nur im stationären Setting die akute Nierenschädigung adäquat zu therapieren, sondern auch im ambulanten Setting weiter zu behandeln und das langfristige Outcome zu verbessern beziehungsweise eine weitere Progression der Verschlechterung der Nierenfunktion zu verhindern. Zusammengefasst war das primäre Ziel der Studie herauszufinden, ob sich mit einem kombinierten elektronischen Warnsystems sowie einer Schulung des ärztlichen Personals ein geringerer Nierenfunktionsverlust nach 3 Monaten nachweisen lässt. Zudem sollte herausgefunden werden, ob durch die sektorenübergreifende Informationsübermittlung die Nierenfunktionsparameter häufiger bestimmt, sowie mögliche nephrotoxische Medikamente in der Interventionsgruppe häufiger abgesetzt werden.

5.2 Patientencharakteristika

In der Studie wurde die Wirksamkeit eines elektronischen AKI-Warnsystems bei Patienten untersucht, welche ausschließlich wegen Erkrankungen des kardiovaskulären Systems eingewiesen wurden. Dabei wurden folgende Feststellungen getroffen:

Der Anteil der Patienten, die herz- und nierenfunktionsbezogene Interventionen erhielten, war in beiden Gruppen ähnlich.

Betrachtet man die Ursache der festgestellten AKI fällt auf, dass in der Kontrollgruppe 92% und in der Interventionsgruppe 83% der Patienten ein prärenales Nierenversagen aufwiesen, ein intrarenales Nierenversagen lag bei 7% der Patienten der Kontroll- sowie bei 15% der Patienten in der Interventionsgruppe vor. Die Gabe der Diuretika wurde in der Interventionsgruppe häufiger angepasst als in der Kontrollgruppe, ohne dass sich dabei deutliche Differenzen oder weitere Konsequenzen (kein Unterschied der Outcome Raten in Betracht auf AKI-Grade sowie dem eGFR-Abfall) ergeben hätten. Grund hierfür könnte insgesamt das zu zögerliche Absetzen der Medikamente sein (in der Kontrollgruppe bei lediglich einem Patienten, in der Interventionsgruppe bei 5 Patienten).

Weitere mögliche Ursachen für die renale Minderperfusion sind ein vermindertes, zirkulierendes Blutvolumen im Rahmen akuter Ereignisse wie Schockzustände aber auch insbesondere die oben aufgeführten kardiorenalen Syndrome sowie akut kardiale Ereignisse. Ein weiterer Grund für die fehlende Signifikanz zwischen den Gruppen könnte die Schwere der Erkrankung des Patientenklientel darstellen – der Großteil der Patienten wies in der Studie ein AKI ersten Grades auf. Ein Absetzen der Diuretika würde sich insgesamt wohl eher bei höhergradigen Schädigungen auswirken. Es könnte deshalb sinnvoll sein, in einer weiteren Studie allein Patienten mit einem höhergradigen AKI-Stadium zu betrachten.

Die Ätiologie des AKI selbst wurde in beiden Gruppen nur zu jeweils ca. einem Drittel in den Arztbriefen festgehalten. Dies stellt einen weiteren verbesserungswürdigen Parameter in möglichen folgenden Studien dar.
In der Interventionsgruppe wurde der Hausarzt im Entlassungsbrief zwar signifikant häufiger mit umfassenderen Informationen zur AKI versorgt, es sollte jedoch auf eine genaue Differenzierung der Textbausteine geachtet werden (Unterschiede der Inhalte der Textbausteine in der Kontroll- und Interventionsgruppe). Zudem sollte in möglichen nachfolgenden Studien gewährleistet sein, dass die Textbausteine auch sicher in jedem Arztbrief enthalten sind, um eine bessere Nachbetreuung durch die Hausärzte zu ermöglichen – in der Studie lag dies bei gerade einmal 34% der Patienten in der Kontroll- und 48% der Patienten in der Interventionsgruppe vor und damit bei nur jedem dritten bzw. jedem zweiten Patienten.

5.3 Medikamentengaben

Da eine Vielzahl der Medikamentengabe zu einer rapiden Verschlechterung der Nierenfunktion beiträgt, wurden die Medikamentengabe posthoc betrachtet und diskutiert. Betrachtet man neben der Gruppe der Diuretika die weiteren Medikamentengaben bzw. das An/Absetzen dieser, hat die Datenerhebung der Studie folgende nebenbefundliche Erkenntnisse erbracht: es konnte eine schützende Wirkung von RAAS-Hemmern auf die Niere beobachtet werden, was im Einklang steht mit experimentellen und klinischen Studien, die in den meisten Fällen zeigen, dass RAAS-Hemmer die Proteinurie und Nierenfibrose verringern, die Abnahme der Nierenfunktion verlangsamen und vor kardiovaskulären Ereignissen schützen (Wilson et al., 2023). Andererseits gibt es auch Daten aus einer Kohortenbeobachtungsstudie, die darauf hindeuten, dass das Absetzen von RAAS-Hemmern bei Patienten mit fortgeschrittener CKD die eGFR erhöhen oder ihren Rückgang verlangsamen kann (Ahmed et al., 2010).

Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse ergab, dass die fortgeführte Gabe von RAAS-Hemmern für Patienten mit CKD von Vorteil sein kann (Naveed et al., 2023). Insgesamt deuten die Daten über den Zusammenhang des Einsatzes von RAAS-Hemmern und den Verlauf der Nierenfunktion darauf hin, dass die Nierenfunktion durch die Medikamentengabe zumindest im nicht akuten Stadium geschützt wird. Zudem fanden wir einen umgekehrten Zusammenhang zwischen dem Einsatz kardialer technologischer Unterstützungsgeräte und dem Rückgang der eGFR. Implantierbare elektronische Herzgeräte können den zentralvenösen Kreislauf erhalten und die linksventrikuläre Funktion verbessern (Adelstein et al., 2010).
Die Raten an medikamentösen Interventionen zur Behandlung der AKI oder des kardiorenalen Syndroms auf einer kardiologischen Station waren in beiden Studiengruppen ähnlich. In der Interventionsgruppe wurden bei lediglich 6% der Patienten die nephrotoxische Medikation beendet, in der Kontrollgruppe dagegen bei 9%. Blutdrucksenkende Medikamente in hypotensiven Phasen wurden zwar in der Interventionsgruppe etwas häufiger abgesetzt, allerdings auch nur 6% der Fälle und haben damit keine relevante Aussagekraft.
Es können keine Rückschlüsse darauf gezogen werden, inwiefern das Absetzen nephrotoxischer Medikamente zu einer Verbesserung beziehungsweise Verhinderung des weiteren Abfalls der Nierenfunktion führen kann.

Bei der Datenerfassung fiel auf, dass in beiden Patientengruppen 87% der Patienten Kontrastmittel gegeben wurden, ohne das differenziert werden konnte, inwieweit eine adäquate präinterventionelle Volumensubstitution erfolgte. Eine angemessene Flüssigkeitszufuhr vor Kontrastmittelgabe kann zur deutlichen Prävention des AKI beitragen (Heinzl, 2014). In weiteren Studien wurde die Gabe von Kontrastmitteln mit einer deutlichen, akuten Verschlechterung der Nierenfunktion assoziiert (Alscher et al., 2019). Studienergebnisse von McDonald et al. (McDonald et al., 2013) legen die Vermutung nahe, dass der Kreatininanstieg im zeitlichen Zusammenhang mit der Kontrastmittelgabe eher auf andere krankheitsassoziierte Faktoren zurückzuführen ist als auf die Kontrastmittelgabe selbst.
Des Weiteren wurden die Verabreichungsschemata der Kontrastmittelgabe so weiterentwickelt, dass die Dosierungen deutlich reduziert werden konnten und die möglichen Risiken der kontrastmittelassoziierten Nierenfunktionsstörung nachfolgend abnahmen (Latus et al., 2020).
Ein Gesichtspunkt, der die zurückhaltende Gabe von Kontrastmittel in Frage stellt, ist, dass sich die meisten, falls doch durch Kontrastmittel-induzierte, akuten Nierenschädigungen innerhalb von 3-5 Tagen selbstständig erholten. Daraus ergibt sich die Frage, ob bei Patienten mit einer nicht oder kaum vorgeschädigten Niere im Fall einer Kontrastmittelgabe das Risiko

einer Schädigung besteht, wie bislang angenommen, oder ob die Diskussion über das Kontrastmittel-assoziierte Nierenversagen erneut aufgenommen werden sollte. Erste Maßnahmen in diesem Zusammenhang stellen Risikoscores wie bspw. der Mehran Score für die Abschätzung des Auftretens einer CIN dar. Einen weiteren Diskussionspunkt stellen weitere Marker neben dem Kreatinin zur Debatte, da dieses bei kardiologisch vorerkrankten Patienten (insbesondere Herzinsuffizienz) nur eingeschränkte Aussagen zulässt.
Im Konsensuspapier von 2020 (Latus et al., 2020) wird festgehalten, dass bei geringgradig eingeschränkter Nierenfunktion keine prophylaktischen Maßnahmen zu ergreifen sind, bei Komorbiditäten sollte auf Hydrierungsmaßnahmen geachtet werden – dabei insbesondere nicht nur auf eine mögliche Hypo-, sondern auch auf eine schnell entstehende Hypervolämie. Von den Patienten der hier angelegten Studie erhielten 20% aus der Kontrollgruppe und 21% aus der Interventionsgruppe Flüssigkeitsgaben – es lassen sich deshalb keine Rückschlüsse auf positive Effekte ableiten, dies müsste in einer gesonderten Studie weiter untersucht werden.

5.4 Komorbiditäten

Bei der Analyse der Aufnahme der aufgenommenen Patientendaten fiel auf, dass die Patienten aus der Interventionsgruppe im Schnitt mehr Begleiterkrankungen aufwiesen als diejenigen aus der Kontrollgruppe. Der Anteil der Raucher in der Interventionsgruppe war ebenfalls höher als in der Kontrollgruppe. Im Übrigen unterschieden sich die Komorbiditäten zwischen den Studiengruppen nur geringfügig, wobei in der Interventionsgruppe mehr Patienten bei Vorstellung im Krankenhaus ein akutes Koronarsyndrom aufwiesen und weniger Patienten Infektionen entwickelten, was den Interventionsgradienten möglicherweise abschwächte. Zudem war festzustellen, dass signifikant mehr Patienten aus der Interventionsgruppe aufgrund ihrer Grunderkrankung auf der Intensiv/Intermedia Care-Station behandelt wurden.
Dies könnte die intensivierte Behandlung im Krankenhaus erklären, wofür auch spricht, dass während des stationären Aufenthaltes in der Kontrollgruppe lediglich ein Patient, in der Interventionsgruppe drei Patienten an ihrer Grunderkrankung verstarben. Betrachtet man die weiteren sekundären Endpunkte, inwiefern es zu einem geringeren Auftreten der MACE sowie einer der Häufigkeit der AKI-Progression bis zur Krankenhaus-Entlassung in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe kam, zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen. (siehe „Sekundäre Endpunkte, S. 46/47)
In beiden Gruppen wurde ein durchschnittlicher BMI von 27,5/27,6 festgestellt. Dies begründet einen weiteren Risikofaktor (Übergewicht) und einen Faktor, der möglicherweise ein metabolisches Syndrom auslösen kann, der zu weiteren Komorbiditäten führen kann und schlechtere Ausgangsbedingungen bei Therapiebeginn inkludiert.

5.5 Ambulante Nachbetreuung

In Rahmen der Studie baten wir die niedergelassenen, weiterbetreuenden Ärzte in den Entlassungsbriefen um die Kontrolle der Nierenfunktionsparameter. Bei den nachfolgenden Abfragen wurde deutlich, dass der Empfehlung nur sehr unregelmäßig nachgekommen wurde. In Ländern mit abweichenden Versorgungsstrukturen wie bspw. England führt deren Organisation zu einem besseren poststationären Monitoring, zur einfacheren, adäquateren Datenerhebung und so einer besseren Vergleichbarkeit, da die Laborparameter für jeden behandelnden Arzt jederzeit verfügbar sind, unabhängig, ob die Patienten aktuell ambulant oder stationär betreut werden (Haase & Haase-Fielitz, 2015).

Betrachtet man die Entlassungen der Patienten fällt auf, dass im Verhältnis mehr Patienten aus der Kontrollgruppe das Angebot einer Rehabilitationsmaßnahme nutzten als in der Interventionsgruppe. Insgesamt wird ein entsprechendes Angebot jedoch nur sehr wenig wahrgenommen, was Anlass zu Verbesserungen im Klinikmanagement geben sollte. In den Ergebnissen der Reha QM Outcome Studie wurde gezeigt, dass ein Aufenthalt in Reha-Einrichtungen in einem deutlich besseren Patienten Outcome resultiert und diese Patienten in der Häuslichkeit besser zurechtkommen. Risikofaktoren wie Stress und Hektik konnten laut Studiendaten um 14% gesenkt werden (von 51 auf 37%) und die Belastbarkeit konnte im gleichen Schritt deutlich angehoben werden. Zwar ließ sich feststellen, dass das Outcome bei kardiologischen Patienten nicht denselben Steigerungsgrad erreichte, ein positiver Effekt ließ sich dennoch festhalten (Toepler et al., 2021). Im Umkehrschluss könnte man darauf schließen, dass eine Verbesserung des kardiologischen Outcomes durch das zusammenhängende kardiorenale System auch zu einer Verbesserung der renalen Funktion führen und damit insgesamt helfen kann, das renale Outcome zu verbessern.

Diskussionswürdig ist weiter die Form der ambulanten Nachkontrollen – der Studie lag der Idee zugrunde, die Nachbetreuung durch die Hausärzte vornehmen zu lassen, um eine möglichst niedrigschwellige, nicht aufwendige Betreuung anzubieten, die möglichst viele Studienteilnehmer auch wahrnehmen. In der Studie zeigte sich jedoch eine unzureichende Patientencompliance – wobei nicht nachvollzogen werden kann, ob dies am Patientenklientel selbst oder an einer unzureichenden Nachbetreuung durch den Hausarzt lag.

Alternativ könnte die poststationäre Nachkontrolle im Rahmen der Studie durch Einbestellungen seitens der Studienleitung in das Krankenhaus selbst durchgeführt werden. Dadurch wäre allerdings der Aufwand für die Studienteilnehmer (aufgrund von ggf. längerer Anreise, weniger Planbarkeit und höheren Wartezeiten) erheblich größer und die Compliance könnte weiter sinken.

Betrachtet man das weitere Patienten Outcome und die Rehospitalisierungsrate lässt sich kein Unterschied zwischen den Studiengruppen feststellen. Den sekundären Endpunkt der 12-

Monats-Mortalität erreichten nur so wenige Patienten, dass einer Überlebensanalyse aufgrund der geringen Zahlen keine Aussagekraft zukäme.

5.6 Studienendpunkte

Der primäre Studienendpunkt, der Abfall der eGFR von der Aufnahme bis drei Monate nach AKI, unterschied sich nicht zwischen den Studiengruppen. Eine eGFR Verbesserung in der Interventionsgruppe konnte damit nicht nachgewiesen werden, die Hypothese konnte nicht bestätigt werden. Auch die sekundären Endpunkte, einschließlich des Verlusts der eGFR im Krankenhaus, des Anteils der Patienten mit AKI-bezogenen Komplikationen und des Ausmaßes der Nierenerholung bis drei Monate nach AKI, waren zwischen den Studiengruppen vergleichbar. Ein häufigeres Absetzen nephrotoxischer Medikamente in der Interventionsgruppe, ein geringes Auftreten von MACE sowie einer geringen AKI Progression während des stationären Aufenthaltes in der Interventionsgruppe konnten ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

Jüngste Studien zu elektronischen AKI-Warnsystemen und Systemen zur klinischen Entscheidungsunterstützung zeigten abweichende Ergebnisse, die wahrscheinlich auf Unterschiede im Studiendesign, in der Patientenpopulation, sowie im lokalen Kontext und in den Implementierungsstrategien zurückzuführen sind (Ebah et al., 2017; Kolhe et al., 2015; Tome et al., 2022).

Nicht-randomisierte Studien zur Bewertung von AKI-eAlerts nahmen heterogene Krankenhauspatienten auf, verwendeten häufig ein Prä- und Post-Design und berichteten über eine Verringerung höherer AKI-Stadien, des Bedarfs an Nierenersatztherapie sowie der Aufenthaltsdauer und der Sterblichkeit im Krankenhaus (Ebah et al., 2017; Kolhe et al., 2015; Tome et al., 2022).

In einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie wurden auch heterogene Patientenpopulationen von hospitalisierten Patienten aller Stationen eingeschlossen. In den Daten wird über die Verbesserungen bei prozessbezogenen Parametern berichtet, einschließlich des Absetzens nephrotoxischer Medikamente, der Einbeziehung eines Nephrologen und der Dokumentation in der Patientenakte.

Es zeigte sich jedoch kein Nutzen für die Patienten in Bezug auf die Sterblichkeit, den Bedarf an Nierenersatztherapie oder die Erholung der Nierenfunktion (Wilson et al., 2023).

Eine ähnlich angelegte, jedoch nicht auf kardiologische Patienten beschränkte 2024 durchgeführte Studie in England hatte einen Stichprobenumfang von 4000 Patienten, bei denen speziell eingesetzte Teams Hinweise an die Stationsärzte sendeten, um ebenfalls zu eruieren, inwiefern elektronische Warnsysteme eine Verbesserung des Patienten-Outcomes liefern können. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied, den Empfehlungen des Teams

wurde in 19,8% Folge geleistet – zudem war in der Studie kein weiteres Maßnahmenbündel wie bei uns vorgesehen (Aklilu et al., 2024).

Die Einbeziehung von Patienten unabhängig von ihren AKI-Stadien in unserer Studie führte zwangsläufig zu einem größeren Anteil von Patienten mit leichter AKI im Vergleich zu Patienten mit schwerer AKI. Daher kann diese Studie Auswirkungen der untersuchten Interventionen bei Patienten mit schwerer AKI nicht ausschließen.
Interessant wäre es daher, im Rahmen einer zukünftigen Studie die Einschlusskriterien auf Patienten mit mittelgradiger-schwerer (AKI-Stadium 2-3) zu limitieren, um zu testen, ob sich möglicherweise einen größeren Interventionseffekt feststellen lässt. Dies könnte auch für die anderen Parameter wie Medikamentengaben untersucht werden.
Auch kann nicht ausgeschlossen werden, inwiefern sich die Intervention auf die Gruppe der Routineversorgung übertrug, da Maßnahmen des Studienpakets auch zum Teil in der Kontrollgruppe angewendet wurden.
Positiv hervorheben lässt sich jedoch, dass die Einführung des elektronischen Warnsystems innerhalb des Krankenhaussystems in unserer Studie dazu führte, dass die Stationsärzte eine akute Nierenschädigung durch die optische als auch schriftliche Warnung früher wahrnehmen und daher eher Maßnahmen zur Verhinderung der Progression einleiten konnten. Dadurch wurde eine höhere Awareness erreicht.

5.7 Limitationen

In der vorliegenden Studie wurden erstmals die Auswirkungen eines elektronischen AKI-Warnsystems in Zusammenhang mit einem Maßnahmenbündel bei kardiologisch vorerkrankten Patienten untersucht. Die patientenbezogenen Endpunkte unterschieden sich nicht von klinisch kontrollierten Studien in allgemeinen Krankenhauspatientenpopulationen.
Ein erster Limitierungsfaktor war die primäre Patientencompliance der Patienten – 24 Patienten aus der Interventionsgruppe sowie 18 Patienten aus der Kontrollgruppe brachen die Studie ab oder suchten zumindest ihren (nach)behandelnden Hausarzt nicht mehr auf, sodass ihre Daten nicht weiter verwertet werden konnten.
Die Nachbeobachtung der Patienten wurde auf 3 Monate ausgedehnt, um die Nierenfunktion zu überprüfen, wie von der KDIGO empfohlen (Kellum et al., 2012). In der Interventionsgruppe wurde das Behandlungsbündel der Studie nicht vollständig umgesetzt, einschließlich der Beschränkung der nephrologischen Konsultation auf Patienten mit schwerer AKI. Auf der anderen Seite wurden Behandlungsempfehlungen der Interventionsgruppe partiell auch in den Kontrollmonat übernommen, so dass Interventionseffekt methodisch minimiert wurden.
Eine frühzeitige nephrologische Konsultation von Patienten mit AKI kann zu besseren Behandlungsergebnissen führen, wie zuvor in einer retrospektiven Studie von Meier et al.

gezeigt wurde (Meier et al., 2011) – in der vorliegenden Studie kam es aber nur in einem Fall aus der Interventionsgruppe zu einer nephrologischen Konsultation, aus der Kontrollgruppe gab es kein Konsil an die Kollegen der Nephrologie.
Dies liegt daran begründet, dass nach aktuellen Leitlinien lediglich bei einem AKI-Stadium 3 ein nephrologisches Konsil erfolgen soll – in unserer Studie war dies nur bei insgesamt 3 Patienten der Fall. Dadurch war eine Post-hoc Analyse nicht möglich und es lässt sich kein Effekt aus den vorherigen Studienergebnissen auf unsere Studie übertragen. Um bessere Behandlungsergebnisse zu erzielen, könnte man empfehlen die nephrologische Konsultation routinemäßig in bereits früheren Stadien einzubeziehen. Eine weitere Alternative, um die Betreuung besser zu gewährleisten, wäre die Einführung sogenannter „Nephro Teams“ wie im Pilotprojekt der Charité – oder in England durch sogenannte medizinische Notfallteams, die auf nephrologische Merkmale ausgeweitet werden könnten. Dies erfordert jedoch das Vorhandensein einer nicht unbeträchtlichen Personalstärke, was in der aktuellen Lage und den Krankenhausreformen schwer umzusetzen ist. Das Fehlen spezifizierter Studienteams stellt damit eine Schwäche in der Auswertung der Studienergebnisse dar, jedoch kann es auch gleichzeitig als Stärke gesehen werden, dass die Studie versuchte wurde, in den Krankenhausstationsalltag integriert zu werden, ohne weiteres, nicht vorhandenes Personal, zu benötigen/binden.
Um dichotome Endpunkte wie beispielsweise die komplette Remission der Nierenfunktion oder die Mortalität zu eruieren, wäre ein größerer Stichprobenumfang notwendig, um einen signifikanten Effekt darzustellen. Dies konnte ein weiterer Anknüpfpunkt für weitere, größer angelegte Studien, auch Klinikübergreifend darstellen.
Die Studie wurde als Zeit-Cluster-randomisierte Studie durchgeführt. Somit konnte eine Korrelation innerhalb des Clusters nicht ausgeschlossen werden.
Auf der anderen Seite hatte die Zeit-Cluster-Randomisierung den Vorteil, mehrere Patienten gleichzeitig pro Zimmer in die Studie einschließen zu können, ohne dass ein Informationsbias zwischen den Gruppen die Ergebnisse verzerrt hätte.

Während der Rekrutierung der Studienteilnehmer kam es zur Corona Pandemie, sodass sich der Zeitraum des Patienteneinschlusses aufgrund von Schutzmaßnahmen und Zutrittsbeschränkungen erheblich verlängerte. Zudem erschwerte die Pandemie die Nachbefragung bei den niedergelassenen Ärzten: möglicherweise gingen Patienten weniger zu den Nachkontrollen der behandelnden Ärzte, zum anderen hatten die Praxen selbst teils längere Schließzeiten oder beschränkte Sprechstunden. Dies führte insgesamt zu einer vergleichsweisen schlechteren Datenerfassung.

Das Fehlen einer stratifizierten Randomisierung der Patienten und einer Überwachung der Einhaltung der Maßnahmen des Versorgungsbündels schränkt die Ergebnisse dieser Studie ebenfalls ein, da sie zu Unausgewogenheiten zwischen den Behandlungsgruppen führte. Zudem wurden die Patienten innerhalb eines Monats nicht unabhängig randomisiert, sodass es zu möglichen ähnlichen Ergebnissen innerhalb der Gruppe kommen konnte – Umweltfaktoren wurden ebenfalls nicht in der Aufnahme beachtet. Eine Stratifizierung hätte diesen Fehler vermeiden können, jedoch nur unter der Voraussetzung, dass die Stratifizierungsfaktoren einen erheblichen Einfluss auf die Prognose haben. Vor Beginn der Studie erwarteten wir keine wesentliche Beeinflussung des primären Endpunktes durch Vorerkrankungen wie Vorhofflimmern oder dem akuten Koronarsyndrom.

Wenngleich die behandelnden Stationsärzte informiert worden waren, ob die Patienten der Kontroll- oder Interventionsgruppe zugewiesen waren, zeigte sich bei der Auswertung, dass die den jeweiligen Gruppen zugeordnete Maßnahmen zum Teil nicht nur bei Patienten der entsprechenden Gruppen angewandt wurden. Damit kam es zu einem Vermischungseffekt und das Versorgungsbündels wurde nicht, wie geplant, differenziert eingesetzt. Dies zeigt einen weiteren Limitierungspunkt der Studie auf. In zukünftigen Studien wäre es eine denkbare Option, einen Weg zu finden, die Stationsärzte genauer zu kontrollieren beziehungsweise an den Einschluss/die Rekrutierung von Studienteilnehmern zu erinnern.

Future Research

Künftige Studien könnten die Versorgung von Patienten mit AKI an der stationär-ambulanten Schnittstelle analysieren und in diesem Zusammenhang fördernden und hemmenden Aspekte in der Diagnoseübermittlung und Nachsorge von Patienten mit AKI untersuchen.

Weitere Studien könnten die aktuellen Laborwert-basierten Algorithmen für die AKI Diagnose weiterentwickeln und die diagnostische und prognostische Treffsicherheit von KI-generierten komplexen Algorithmen für eine AKI Diagnose evaluieren.

6. Zusammenfassung

Das Erkennen und rechtzeitige Eingreifen bei akuten Nierenschäden (AKI) ist weltweit eine große Herausforderung. Elektronische Alarme für AKI können prozess- und patientenbezogene Endpunkte verbessern. In der vorliegenden cluster-randomisierten Studie mit 200 Patienten (Alter 79 Jahre, 46% Frauen) verbesserten elektronische Alarme für AKI und ein Maßnahmenbündel prozess-, aber nicht patientenbezogene Endpunkte: der primäre Endpunkt unterschied sich nicht zwischen Patienten in der Routinebehandlungsgruppe -0,5(-7,6-10,8)mL/min/1,73m^2 und Patienten in der Interventionsgruppe 1,0(-13,5-15,1)mL/min/1,73 m^2.

Das Absetzen blutdrucksenkender Medikamente während hypotensiver Perioden war bei Patienten in der Interventionsgruppe häufiger als bei Patienten in der Kontrollgruppe. Eine Verbesserung der Nierenfunktion beziehungsweise des allgemeinen Patienten-Outcomes durch die ergriffenen Maßnahmen konnte nicht nachgewiesen werden.

Nachfolgende Studien sollten vorzugsweise multizentrisch sein und sich auf Patienten mit schwerer AKI konzentrieren oder routinemäßig eine nephrologische Konsultation einschließen. Eine größere Studienkohorte würde zudem den Effekt der Maßnahmenbündel ggf. besser darstellen können.

Des Weiteren sollte der Einschluss der Patienten sowie die Durchführung der Maßnahmen durch einzeln ausgewählte, gut geschulte Mitarbeiter erfolgen, wodurch eine Durchmischung der jeweiligen Interventionen in den Gruppen weitestgehend verhindert werden sollte. Zuvor geschulte, immer auf Station anwesende, sogenannte „Nephro-Teams“ könnten dafür sorgen, dass die Maßnahmen ebenfalls konsequenter durchgesetzt und noch detaillierter durchgeführt werden.

Die initial gestellten Hypothesen konnten demnach nur zum Teil bestätigt werden.

In der hier durchgeführten klinischen Studie verbesserten elektronische Alarme und ein Maßnahmenbündel für AKI die prozess-, aber nicht die patientenbezogenen Endpunkte bei kardiologisch vorerkrankten Patienten.

Wie dargestellt weist die Studie einige Limitationen auf, die es verhindern, adäquate und signifikante Ergebnisse abzuleiten. Es lässt sich jedoch vermuten, dass mit einfachen Mitteln die Patientennachbetreuung deutlich verbessert und dadurch ein weiterer Nierenfunktionsabfall verhindert werden kann.

7. Literaturverzeichnis

1. Adelstein, E. C., Shalaby, A., & Saba, S. (2010). Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure and Renal Insufficiency. Pacing and Clinical Electrophysiology, 33(7), 850–859. https://doi.org/10.1111/J.1540-8159.2010.02705

2. Ahmed, A. K., Kamath, N. S., El Kossi, M., & El Nahas, A. M. (2010). The impact of stopping inhibitors of the renin–angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. Nephrology Dialysis Transplantation, 25(12), 3977–3982. https://doi.org/10.1093/NDT/GFP511

3. Aklilu, A. M., Menez, S., Baker, M. L., Brown, D., Dircksen, K. K., Dunkley, K. A., Gaviria, S. C., Farrokh, S., Faulkner, S. C., Jones, C., Kadhim, B. A., Le, D., Li, F., Makhijani, A., Martin, M., Moledina, D. G., Coronel-Moreno, C., O'Connor, K. D., Shelton, K., KAT-AKI Team. (2024). Early, Individualized Recommendations for Hospitalized Patients with Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. JAMA, 332(24), 2081. https://doi.org/10.1001/JAMA.2024.22718

4. Alison MacLeod. (2009). NCEPOD report on acute kidney injury—must do better. The Lancet

5. Alscher, M. D., Erley, C., & Kuhlmann, M. K. (2019). Deutsches Ärzteblatt: Archiv "Acute Renal Failure of Nosocomial Origin" (01.03.2019). Retrieved March 26, 2024, from https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=205766

6. Andrea Lassnigg, E. R. S. M. H. C. F. W. D. P. B. D. S. (2008). Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? Critical Care Medicine.

7. Assem, A., Safi, W., Ritter, O., & Patschan, D. (2023). Electronic Acute Kidney Injury Alert at the Brandenburg Medical School: Implementation and Follow-Up. Kidney & Blood Pressure Research, 48(1), 701–709. https://doi.org/10.1159/000534158

8. Atia, J., Evison, F., Gallier, S., Hewins, P., Ball, S., Gavin, J., Coleman, J., Garrick, M., & Pankhurst, T. (2023). Does acute kidney injury alerting improve patient outcomes? BMC Nephrology, 24(1). https://doi.org/10.1186/S12882-022-03031-Y

9. Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J. A., Mehta, R. L., & Palevsky, P. (2004). Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Critical Care (London, England), 8(4). https://doi.org/10.1186/CC2872

10. Bienholz, A., & Kribben, A. (2013). KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen: Deutsche Übersetzung. Nephrologe, 8(3), 247–251. https://doi.org/10.1007/s11560-013-0752-1

11. Bo Lindhardt, R., Buhl Rasmussen, S., Peter Riber, L., Flensted Lassen, J., & Berg Ravn, H. (2024). The Impact of Acute Kidney Injury on Chronic Kidney Disease After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 38, 1760–1768. https://doi.org/10.1053/j.jvca.2024.03.044

12. Chawla, L. S., Amdur, R. L., Shaw, A. D., Faselis, C., Palant, C. E., & Kimmel, P. L. (2014). Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in United States veterans. Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN, 9(3), 448–456. https://doi.org/10.2215/CJN.02440213

13. Coca, S. G., Singanamala, S., & Parikh, C. R. (2012). Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Kidney International, 81(5), 442–448. https://doi.org/10.1038/KI.2011.379

14. Di Lullo, L., Bellasi, A., Russo, D., Cozzolino, M., & Ronco, C. (2017). Cardiorenal acute kidney injury: Epidemiology, presentation, causes, pathophysiology and treatment. International Journal of Cardiology, 227, 143–150. https://doi.org/10.1016/J.IJCARD.2016.11.156

15. Diabetes Gesellschaft, D. (2018). S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, 2. Auflage. www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/057-013.html

16. Ebah, L., Hanumapura, P., Waring, D., Challiner, R., Hayden, K., Alexander, J., Henney, R., Royston, R., Butterworth, C., Vincent, M., Heatley, S., Terriere, G., Pearson, R., & Hutchison, A. (2017). A Multifaceted Quality Improvement Programme to Improve Acute Kidney Injury Care and Outcomes in a Large Teaching Hospital. BMJ Open Quality, 6(1), u219176.w7476. https://doi.org/10.1136/BMJQUALITY.U219176.W7476

17. Girman, C. J., Kou, T. D., Brodovicz, K., Alexander, C. M., O'Neill, E. A., Engel, S., Williams-Herman, D. E., & Katz, L. (2012). Risk of acute renal failure in

patients with Type 2 diabetes mellitus. Diabetic Medicine, 29(5). https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03498.x

18. Haase, M., Devarajan, P., Haase-Fielitz, A., Bellomo, R., Cruz, D. N., Wagener, G., Krawczeski, C. D., Koyner, J. L., Murray, P., Zappitelli, M., Goldstein, S. L., Makris, K., Ronco, C., Martensson, J., Martling, C. R., Venge, P., Siew, E., Ware, L. B., Ikizler, T. A., & Mertens, P. R. (2011). The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: A multicenter pooled analysis of prospective studies. Journal of the American College of Cardiology, 57(17), 1752–1761. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.051

19. Haase, M., & Haase-Fielitz, A. (2015). Akute Nierenschädigung Alarmsystem, Patientenausweis, Behandlungspfade.

20. Haase, M., Kribben, A., Zidek, W., Floege, J., Albert, C., Isermann, B., Robra, B. P., & Haase-Fielitz, A. (2017). Electronic alerts for acute kidney injury - A systematic review. In Deutsches Arzteblatt International (Vol. 114, Issues 1–2, pp. 1–8). Deutscher Arzte-Verlag GmbH. https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0001

21. Haase-Fielitz, A., Elitok, S., Schostak, M., Ernst, M., Isermann, B., Albert, C., Robra, B. P., Kribben, A., & Haase, M. (2020). The Effects of Intensive Versus Routine Treatment in Patients with Acute Kidney Injury. Deutsches Arzteblatt International, 117(17), 289–296. https://doi.org/10.3238/ARZTEBL.2020.0289

22. Hansen, M. K., Gammelager, H., Jacobsen, C. J., Hjortdal, V. E., Layton, J. B., Rasmussen, B. S., Andreasen, J. J., Johnsen, S. P., & Christiansen, C. F. (2015). Acute Kidney Injury and Long-term Risk of Cardiovascular Events After Cardiac Surgery: A Population-Based Cohort Study. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 29(3), 617–625. https://doi.org/10.1053/J.JVCA.2014.08.020

23. Hapca, S., Siddiqui, M. K., Kwan, R. S. Y., Lim, M., Matthew, S., Doney, A. S. F., Pearson, E. R., Palmer, C. N. A., & Bell, S. (2021). The relationship between AKI and CKD in patients with type 2 diabetes: An observational cohort study. Journal of the American Society of Nephrology, 32(1). https://doi.org/10.1681/ASN.2020030323

24. Heinzl, S. (2014). Kontrastmittelinduziertes Nierenversagen: Individualisierte Volumensubstitution wirkt präventiv. Retrieved March 26, 2024, from https://www.aerzteblatt.de/archiv/162866/Kontrastmittelinduziertes-Nierenversagen-Individualisierte-Volumensubstitution-wirkt-praeventiv

25. Hoste, E. A. J., Kellum, J. A., Selby, N. M., Zarbock, A., Palevsky, P. M., Bagshaw, S. M., Goldstein, S. L., Cerdá, J., & Chawla, L. S. (2018). Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. Nature Reviews. Nephrology, 14(10), 607–625. https://doi.org/10.1038/S41581-018-0052-0

26. Jahn, M., & Bienholz, A. (2015). Innere Medizin - Springer Reference . SpringerReference Innere Medizin, 1–14. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54676-1

27. Jentzer, J. C., Bihorac, A., Brusca, S. B., Del Rio-Pertuz, G., Kashani, K., Kazory, A., Kellum, J. A., Mao, M., Moriyama, B., Morrow, D. A., Patel, H. N., Rali, A. S., van Diepen, S., & Solomon, M. A. (2020). Contemporary Management of Severe Acute Kidney Injury and Refractory Cardiorenal Syndrome: JACC Council Perspectives. Journal of the American College of Cardiology, 76(9), 1084–1101. https://doi.org/10.1016/J.JACC.2020.06.070

28. Kashani, K., Al-Khafaji, A., Ardiles, T., Artigas, A., Bagshaw, S. M., Bell, M., Bihorac, A., Birkhahn, R., Cely, C. M., Chawla, L. S., Davison, D. L., Feldkamp, T., Forni, L. G., Gong, M. N., Gunnerson, K. J., Haase, M., Hackett, J., Honore, P. M., Hoste, E. A. J., Kellum, J. A. (2013). Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. Critical Care (London, England), 17(1). https://doi.org/10.1186/CC12503

29. Kassenärztliche Bundesvereinigung, B. (2023a). Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie – Langfassung, Version 1.0. www.awmf.org

30. Kassenärztliche Bundesvereinigung, B. (2023b). Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes – Kurzfassung, Version 3.0. www.awmf.org

31. Kaur, A., Sharma, G. S., & Kumbala, D. R. (2023). Acute kidney injury in diabetic patients: A narrative review. In Medicine (United States) (Vol. 102, Issue 21). Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000033888

32. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. (2012). https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1

33. Kellum, J. A., Lameire, N., Aspelin, P., Barsoum, R. S., Burdmann, E. A., Goldstein, S. L., Herzog, C. A., Joannidis, M., Kribben, A., Levey, A. S., MacLeod, A. M., Mehta, R. L., Murray, P. T., Naicker, S., Opal, S. M., Schaefer, F., Schetz, M., & Uchino, S. (2012). Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice

guideline for acute kidney injury. Kidney International Supplements, 2(1), 1–138. https://doi.org/10.1038/KISUP.2012.1

34. Kerr, M., Bedford, M., Matthews, B., & O'donoghue, D. (2014). The economic impact of acute kidney injury in England. Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 29(7), 1362–1368. https://doi.org/10.1093/NDT/GFU016

35. Kolhe, N. V., Staples, D., Reilly, T., Merrison, D., McIntyre, C. W., Fluck, R. J., Selby, N. M., & Taal, M. W. (2015). Impact of Compliance with a Care Bundle on Acute Kidney Injury Outcomes: A Prospective Observational Study. PloS One, 10(7). https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0132279

36. Kotwal, S., Herath, S., Erlich, J., Boardman, S., Qian, J., Lawton, P., Campbell, C., Whatnall, A., Teo, S., Horvath, A. R., & Endre, Z. H. (2023). Electronic alerts and a care bundle for acute kidney injury-an Australian cohort study. Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 38(3), 610–617. https://doi.org/10.1093/NDT/GFAC155

37. Latus, J., Schwenger, V., Schlieper, G., Reinecke, H., Hoyer, J., Persson P.B., Remppis, B. A., & Mahfoud, F. (n.d.). Kontrastmittelinduzierte akute Nierenschädigung - Konsensuspapier. Retrieved March 30, 2024, from https://leitlinien.dgk.org/files/2020_konsensuspapier_kontrastmittelinduzierte_akute_nierenschaedigung_ow.pdf

38. Manyara, A. M., Davies, P., Stewart, D., Weir, C. J., Young, A. E., Blazeby, J., Butcher, N. J., Bujkiewicz, S., Chan, A. W., Dawoud, D., Offringa, M., Ouwens, M., Hróbjartssson, A., Amstutz, A., Bertolaccini, L., Bruno, V. D., Devane, D., Faria, C. D. C. M., Gilbert, P. B., … Ciani, O. (2024). Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial reports (CONSORT-Surrogate): Extension checklist with explanation and elaboration. BMJ, 386. https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078524

39. McDonald, J. S., McDonald, R. J., Comin, J., Williamson, E. E., Katzberg, R. W., Murad, M. H., & Kallmes, D. F. (2013). Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: A systematic review and meta-analysis. Radiology, 267(1), 119–128. https://doi.org/10.1148/RADIOL.12121460/-/DC1

40. Mehta, R. L., Kellum, J. A., Shah, S. V., Molitoris, B. A., Ronco, C., Warnock, D. G., Levin, A., Bagga, A., Bakkaloglu, A., Bonventre, J. V., Burdmann, E. A., Chen, Y., Devarajan, P., D'Intini, V., Dobb, G., Durbin, C. G., Eckardt, K. U.,

Guerin, C., Herget-Rosenthal, S., Webb, S. (2007). Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Critical Care, 11(2), R31. https://doi.org/10.1186/CC5713

41. Meier, P., Bonfils, R. M., Vogt, B., Burnand, B., & Burnier, M. (2011). Referral patterns and outcomes in noncritically ill patients with hospital-acquired acute kidney injury. Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN, 6(9), 2215–2225. https://doi.org/10.2215/CJN.01880211

42. Merker, L. (2022). Acute kidney failure. In Diabetologie (Vol. 18, Issue 6, pp. 732–737). Springer Medizin. https://doi.org/10.1007/s11428-022-00939-9

43. Mutter, M., Martin, M., Yamamoto, Y., Biswas, A., Etropolski, B., Feldman, H., Garg, A., Gourlie, N., Latham, S., Lin, H., Palevsky, P. M., Parikh, C., Moreira, E., Ugwuowo, U., & Wilson, F. P. (2019). Electronic Alerts for Acute Kidney Injury Amelioration (ELAIA-1): A completely electronic, multicentre, randomised controlled trial: Design and rationale. BMJ Open, 9(5). https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025117

44. Naveed, H., Tirumandyam, G., Mohan, G. V. K., Gul, S., Ali, S., Siddiqui, A., Suarez, Z. K., Khan, A., Naveed, H., Tirumandyam, G., Mohan, G. V. K., Gul, S., Ali, S., Siddiqui, A., Suarez, Z. K., & Khan, A. (2023). Effect of Discontinuation of Renin Angiotensin-System Inhibitors in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. Cureus, 15(4). https://doi.org/10.7759/CUREUS.37813

45. NHS England » Patient safety alert on standardising the early identification of Acute Kidney Injury. (2014). Retrieved March 26, 2024, from https://www.england.nhs.uk/2014/06/psa-aki/

46. Nicholas M Selby. (2013). Electronic alerts for acute kidney injury. Current Opinion in Nephrology and Hypertension.

47. Pereira, M., Rodrigues, N., Godinho, I., Gameiro, J., Neves, M., Gouveia, J., Costa e Silva, Z., & Lopes, J. A. (2017). Acute kidney injury in patients with severe sepsis or septic shock: a comparison between the “Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease” (RIFLE), Acute Kidney Injury Network (AKIN) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) classifications. Clinical Kidney Journal, 10(3), sfw107. https://doi.org/10.1093/CKJ/SFW107

48. Prescott, A. M., Lewington, A., & O'Donoghue, D. (2012). Acute kidney injury: top ten tips. Clinical Medicine (London, England), 12(4), 328–332. https://doi.org/10.7861/CLINMEDICINE.12-4-328

49. Selby, N. M., Casula, A., Lamming, L., Stoves, J., Samarasinghe, Y., Lewington, A. J., Roberts, R., Shah, N., Johnson, M., Jackson, N., Jones, C., Lenguerrand, E., McDonach, E., Fluck, R. J., Mohammed, M. A., & Caskey, F. J. (2019). An Organizational-Level Program of Intervention for AKI: A Pragmatic Stepped Wedge Cluster Randomized Trial. Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 30(3), 505–515. https://doi.org/10.1681/ASN.2018090886

50. Siew, E. D., Parr, S. K., Wild, M. G., Levea, S. L., Mehta, K. G., Umeukeje, E. M., Silver, S. A., Ikizler, T. A., & Cavanaugh, K. L. (2019). Kidney Disease Awareness and Knowledge among Survivors ofAcute Kidney Injury. American Journal of Nephrology, 49(6), 449–459. https://doi.org/10.1159/000499862

51. Stewart, J., Findlay, G., Smith, N., Kelly, K., & Mason, M. (2009). Adding Insult to Injury.

52. Thomas, M. E., Abdelaziz, T. S., Perkins, G. D., Sitch, A. J., Baharani, J., & Temple, R. M. (2021). The Acute Kidney Outreach to Prevent Deterioration and Death trial: a large pilot study for a cluster-randomized trial. Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 36(4), 657–665. https://doi.org/10.1093/NDT/GFZ246

53. Toepler, E., Kaluscha, R., Schmidt, J., & Leinberger, S. (n.d.). Requamo II-Studie: Entwicklung eines Reha Outcome Index als Element der Klinikbewertung und Instrument eines qualitätsorientierten Benchmarking für die stationäre Rehabilitation.

54. Tome, A. C. N., Ramalho, R. J., dos Santos, K. F., Ponte, B., Agostinho, H., Machado, M. N., Lopes, M. B., Abbud-Filho, M., & de Lima, E. Q. (2022). Impact of an Electronic Alert in Combination with a Care Bundle on the Outcomes of Acute Kidney Injury. Diagnostics 2022, Vol. 12, Page 3121, 12(12), 3121. https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS12123121

55. Uchino, S., Kellum, J., & Bellomo, R. (n.d.). The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators | Request PDF. Retrieved March 28, 2024, from https://www.researchgate.net/publication/285044439_The_Beginning_and_Ending_Supportive_Therapy_for_the_Kidney_BEST_Kidney_Investigators

56. Weiss, R., Meersch, M., Pavenstädt, H. J., & Zarbock, A. (2019). Acute kidney injury a frequently underestimated problem in perioperative medicine. Deutsches Arzteblatt International, 116(49), 833–842. https://doi.org/10.3238/ARZTEBL.2019.0833

57. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Rosei, E. A., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., De Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., … Zamorano, J. L. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for themanagement of arterial hypertension. In European Heart Journal (Vol. 39, Issue 33, pp. 3021–3104). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339

58. Wilson, F. P., Yamamoto, Y., Martin, M., Coronel-Moreno, C., Li, F., Cheng, C., Aklilu, A., Ghazi, L., Greenberg, J. H., Latham, S., Melchinger, H., Mansour, S. G., Moledina, D. G., Parikh, C. R., Partridge, C., Testani, J. M., & Ugwuowo, U. (2023). A randomized clinical trial assessing the effect of automated medication-targeted alerts on acute kidney injury outcomes. Nature Communications, 14(1). https://doi.org/10.1038/S41467-023-38532-3

59. Zarbock, A. (2017). Acute kidney injury – often overlooked and still fatal. Anaesthesist, 66(2), 81–82. https://doi.org/10.1007/S00101-017-0263-Y

8. Anhang

Consort – Checkliste

Abschnitt/Thema	Nummer	Beschreibung	Seitenzahlangabe
Titel und Zusammenfassung			
	1a	Kennzeichnung im Titel als randomisierte Studie	Seite 1 von 18
	1b	Strukturierte Zusammenfassung von Studiendesign, Methoden, Resultaten und Schlussfolgerungen	Seite 1 von 18
Einleitung			
Hintergrund und Ziele	2a	Wissenschaftlicher Hintergrund und Begründung der Studie	Seite 1 von 18
		Genaue Fragestellung oder Hypothesen	Seite 2 von 18
Methoden			
Studiendesign	3a	Beschreibung des Studiendesigns, einschließlich Zuteilungsverhältnis der Patienten zu den Gruppen	Seite 2 von 18
	3b	Wichtige Änderungen der Methoden nach Studienbeginn (z.B. Eignungskriterien) mit Gründen	n.a.
Probanden/Patienten	4a	Eignungskriterien der Probanden/Patienten	Seite 2 von 18
	4b	Umgebung und Ort der Studiendurchführung	Seite 2 von 18
Intervention/Behandlung	5	Durchgeführte Interventionen in jeder Gruppe mit präzisen Details, einschließlich wie und wann Interventionen durchgeführt wurden, um eine Replikation der Studie zu ermöglichen	Seite 2 und 3 von 18
Endpunkte	6a	Vollständig definierte, primäre und sekundäre Endpunkte (früher „Zielkriterien“ genannt), einschließlich wie und wann sie erhoben wurden	Seite 3 von 18
	6b	Änderungen der Endpunkte nach Studienbeginn mit Angabe der Gründe	n.a.
Fallzahlbestimmung	7a	Wie wurde die Fallzahl berechnet?	Seite 4 von 18
	7b	Falls zutreffend, Erklärung aller Zwischenanalaysen und Abbruchkriterien	n.a.
Randomisierung			
Erzeugung der Behandlungsfolge	8a	Methode zur Generierung der Zufallszuteilung	n.a.
	8b	Art der Randomisierung: Details jedweder Restriktionen (z.B. Blockbildung, Blockgröße)	Seite 2 von 18
Mechanismen der Geheimhaltung der Behandlungsfolge	9	Mechanismen zur Umsetzung der Zuteilungssequenz (z.B. sequenziell nummerierte Behälter) und Beschreibung aller Schritte zur Geheimhaltung der Sequenz bis zur Interventionszuordnung	n.a.
Durchführung	10	Wer führte die Zufallszuteilung durch, wer nahm die Teilnehmer in die Studie auf und wer teilte die Teilnehmer den Interventionen zu	Seite 2 von 18
Verblindung	11a	Falls durchgeführt, wer war bei der Interventionszuordnung verblindet? (z.B. Teilnehmer, Ärzte, Therapeuten, diejenigen, die die Endpunkte beurteilten)	Seite 2 und 3 von 18
Statistische Methoden	12a	Statistische Methoden die zum Vergleich hinsichtlich primärer und sekundärer Endpunkte eingesetzt wurden	Seite 4 von 18
	12b	Methoden, die für zusätzliche Analysen eingesetzt wurden, wie Subgruppenanalysen, adjustierte Analysen	Seite 4 von 18
Ergebnisse			
Ein- und Ausschlüsse (ein Flussdiagramm wird dringend empfohlen)	13a	Für jede Gruppe Anzahl der Studienteilnehmer, die randomisiert zugeteilt wurden, die die geplante Intervention erhielten und die hinsichtlich des primären Endpunktes analysiert wurden	Flussdiagramm Seite 6 von 18

	13b	Für jede Gruppe Zahl der Studienausscheider und Ausschlüsse nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Flussdiagramm Seite 6 von 18
Aufnahme/Rekrutierung	14a	Zeitraum der Rekrutierung und Nachbeobachtung	Seite 2 von 18
	14b	Warum die Studie endete oder gestoppt wurde	n.a.
Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	15	Eine Tabelle demographischer und klinischer Charakteristika für jede Gruppe	Seite 4 und 5 von 18
Anzahl der ausgewerteten Probanden/Patienten	16	Für jede Gruppe Anzahl der Teilnehmer, die in die Analyse mit eingeschlossen wurde und Angabe, ob diese der Anzahl der ursprünglich zugeteilten Gruppen entsprach	Seite 6 von 18
Ergebnisse und Schätzmethoden	17a	Für jeden primären und sekundären Endpunkt Ergebnisse für jede Gruppe und die geschätzte Effektgröße sowie ihre Präzision (z.B. 95% Konfidenzintervall)	Seite 10 von 18
	17b	Für binäre Endpunkte wird empfohlen, sowohl die absoluten als auch die relativen Effektgrößen anzugeben	n.a.
Zusätzliche Analysen	18	Resultate von weiteren Analysen, einschließlich Subgruppenanalysen und adjustierten Analysen mit Angabe, ob diese präspezifiziert oder exploratorisch durchgeführt wurden	Seite 11 von 18
Schaden	19	Alle wichtigen Schäden (früher „unerwünschte Wirkungen“ genannt) innerhalb jeder Gruppe	n.a.
Diskussion			
Limitierungen	20	Studienlimitierungen mit Angabe zu potenzieller Verzerrung, fehlender Präzision und, falls relevant, Multiplizität von Angaben	Seite 13 von 18
Generalisierbarkeit	21	Generalisierbarkeit (externe Validität, Anwendbarkeit) der Studienergebnisse	Seite 13 von 18
Interpretation	22	Interpretation konsistent mit den Ergebnissen, Abwägung des Nutzens und Schadens, Berücksichtigung anderer relevanter Evidenz	Seite 12 und 13 von 18
Andere Information			
Registrierung	23	Registrierungsnummer und Name des Studienregisters	Seite 2 von 18
Protokoll	24	Wo das vollständige Protokoll eingesehen werden kann, falls verfügbar	Seite 2 von 18
Finanzierung	25	Quelle der Finanzierung und andere Unterstützung	Seite 14 von 18

9. Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

10. Ehrenerklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die in der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Einfluss neuer Versorgungselemente auf den Gesundheitsstatus von Patienten mit akuter Nierenschädigung – AKI-Alarm“

im Institut für Sozialmedizin und Gesundheitsforschung

mit Unterstützung durch Frau Prof. Dr. Anja Haase-Fielitz ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Berlin, den 20.09.2024

Ragna Marit Iwers

11. Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die Wissenschaftsbezug hat.

Berlin, den 20.09.2024

Ragna Marit Iwers

12. Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.