



Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

II. Medizinische Klinik und Poliklinik
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R.M. Schmid)

Inzidenz, Prävalenz und Prognose des akuten Nierenversagens in Abhängigkeit von seiner Definition nach AKIN und RIFLE bei Patienten auf einer internistischen Intensivstation

Jan Christof Schneider

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Zahnheilkunde genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl.-Prof. Dr. W. L. E. Huber
2. Univ.-Prof. Dr. H. Deppe

Die Dissertation wurde am 13.03.2015 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.11.2015 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Vorwort	1
1.2 Die Niere.....	2
1.2.1 Makroskopische Anatomie	2
1.2.2 Physiologie.....	2
1.2.3 Einschätzung und Diagnostik der Nierenfunktion.....	3
1.3 Das akute Nierenversagen	4
1.3.1 Definition und Grundlagen	4
1.3.2 Epidemiologie.....	4
1.3.3 Ätiologie und Pathogenese	5
1.3.4 Klinische Bedeutung und Komplikationen	8
1.3.5 Diagnostik	9
1.3.6 Therapie.....	9
1.3.7 Prognose.....	11
1.3.8 Bedeutung des ANV in der Intensivmedizin	11
1.3.9 Differentialdiagnose	12
1.3.10 Das Serumkreatinin.....	12
1.3.11 Geschichte und Entwicklung von Definitionen	14
1.3.12 Die RIFLE Klassifikation.....	14
1.3.13 Die AKIN Klassifikation	16
2 Problem und Fragestellung.....	18
3 Material und Methodik	19
3.1 Studienart.....	19
3.2 Studiendesign.....	19
3.3 Population.....	20
3.3.1 Patientengut.....	20
3.3.2 Einschlusskriterien	20
3.4 Vorgehen	21
3.4.1 Sammlung der Daten	21
3.4.2 Anwendung und Beschreibung der Klassifikationssysteme	22

Inhaltsverzeichnis

3.4.3	Letalität	23
3.4.4	Modifikationen	24
3.4.4.1	Korrektur geschlechterspezifischer Charakteristika	24
3.4.4.2	Modifikation durch „Rückwärts“-Klassifikation.....	24
3.4.4.3	Modifikation nach der MDRD-Formel.....	25
3.4.4.4	AKIN Klasse 3 bei extrakorporalen Verfahren	25
3.4.4.5	„AKIN-EV“- und die AKIN-„Rückwärts“-Modifikation	26
3.4.4.6	Zusätzliche Zuordnung CNV=AKIN 2	26
3.5	Statistik.....	27
3.6	Endpunkte der Studie	29
3.6.1	Primäre Endpunkte	29
3.6.2	Sekundäre Endpunkte.....	29
4	Ergebnisse	30
4.1	Patientenmerkmale.....	30
4.1.1	Häufigkeiten allgemeiner Charakteristika.....	30
4.1.1.1	Letalität	31
4.1.1.2	Nierenersatztherapie	31
4.1.2	Deskriptiva	32
4.1.2.1	Kreatininwerte	33
4.2	Klassifikation nach RIFLE.....	36
4.2.1	Zeitpunkt	36
4.3	Klassifikation nach AKIN.....	36
4.3.1	Zeitpunkt	37
4.3.2	Gesamtbetrachtung.....	37
4.4	Kreuztabellen.....	38
4.4.1	AKIN gegen RIFLE.....	38
4.4.2	RIFLE gegen verstorben	38
4.4.3	AKIN gegen verstorben	39
4.4.4	Vergleich der Zeitpunkte in Bezug auf Letalität	43
4.4.4.1	RIFLE.....	43
4.4.4.2	AKIN	44
4.4.5	Extrakorporale Verfahren	45
4.4.5.1	Extrakorporale Verfahren gegen Letalität	45
4.4.5.2	Extrakorporale Verfahren gegen RIFLE.....	47
4.4.5.3	Extrakorporale Verfahren gegen AKIN	47

Inhaltsverzeichnis

4.4.6	Chronisches Nierenversagen gegen Letalität	49
4.4.7	Gesamtbetrachtung der Signifikanzen	51
4.4.8	Mehrschichtige Kreuztabellen	52
4.4.8.1	Extrakorporale Verfahren.....	52
4.4.8.2	Chronisches Nierenversagen.....	53
4.5	Varianzanalysen	53
4.5.1	RIFLE-Klassifikation.....	54
4.5.2	AKIN-Klassifikation.....	54
4.5.3	Verstorben gesamt.....	55
4.5.4	Verstorben auf ICU	55
4.5.5	Extrakorporale Verfahren	56
4.5.6	Chronisches Nierenversagen	56
4.6	Baumdiagramme	57
4.7	ROC-Analysen.....	61
4.7.1	Verstorben gesamt.....	61
4.7.2	Verstorben auf ICU	62
4.7.3	Nierenersatztherapie.....	63
4.7.4	Youden-Index.....	64
4.7.4.1	Verstorben gesamt	64
4.7.4.2	Verstorben auf ICU	64
4.8	Modifikationen	65
4.8.1	Geschlechterspezifische Korrektur der Kreatininwerte.....	65
4.8.1.1	ROC-Kurven	65
4.8.2	„Rückwärts“-Modifikation.....	68
4.8.2.1	Kreuztabelle AKIN gegen RIFLE	68
4.8.2.2	ROC-Kurven	69
4.8.3	Modifikation nach „MDRD“	71
4.8.3.1	Kreuztabelle AKIN gegen RIFLE	71
4.8.3.2	ROC- Kurven	72
4.8.4	AKIN Kategorie 3 bei extrakorporalen Verfahren	74
4.8.4.1	Kreuztabelle AKIN gegen RIFLE	74
4.8.4.2	ROC-Kurven	75
4.8.5	„AKIN-EV- und Rückwärts“-Modifikation	77
4.8.5.1	Kreuztabelle AKIN gegen RIFLE	77
4.8.5.2	ROC-Kurven	78
4.8.6	„CNV“-Modifikation.....	80

Inhaltsverzeichnis

4.8.6.1 Kreuztabelle AKIN gegen RIFLE	80
4.8.6.2 ROC-Analyse	81
4.9 Gesamtbetrachtung	83
4.9.1 Verteilung der Klassifikationsstadien.....	83
4.9.2 Verstorben gesamt.....	86
4.9.3 Verstorben auf ICU	88
4.9.4 Extrakorporale Verfahren	90
5 Diskussion.....	91
5.1 Interpretation, Diskussion und Vergleich der Ergebnisse	91
5.1.1 Patientenmerkmale	93
5.1.2 RIFLE und AKIN.....	95
5.1.3 Vergleich der Systeme	97
5.1.4 Extrakorporale Verfahren, Chronisches Nierenversagen ..	106
5.1.5 Kreatininwerte	108
5.1.6 Modifikationen	109
5.1.6.1 Geschlechterspezifische Korrektur	110
5.1.6.2 „Rückwärts“-Modifikation	110
5.1.6.3 „MDRD“-Modifikation	111
5.1.6.4 AKIN Kategorie 3 bei extrakorporalen Verfahren	111
5.1.6.5 „AKIN-EV“- und „Rückwärts“-Modifikation.....	112
5.1.6.6 „CNV“-Modifikation	112
5.2 Limitationen und Kritik	113
5.3 Endpunkte und Schlussfolgerungen	116
5.4 Ausblick	122
5.4.1 KDIGO-Leitlinie 2012	122
5.4.2 Neue Biomarker	123
5.4.2.1 Cystatin C	123
5.4.2.2 NGAL.....	123
6 Zusammenfassung	125
Tabellenverzeichnis	128
Abbildungsverzeichnis	132
Literaturverzeichnis	135
Dankvermerk	140

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACNV	Akutes auf Chronisches Nierenversagen
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AKI	Acute Kidney Injury
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ANV	Akutes Nierenversagen
ARF	Acute Renal Failure
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
AT-1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
ATN	Acute Tubular Necrosis
AUROC	Area under Receiver Operator Characteristic
Bzw.	Beziehungsweise
CI	Confidence Interval
cm	Zentimeter
CNV	Chronisches Nierenversagen
d	Tag
EV	Extrakorporale Verfahren
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
ICU	Intensive Care Unit, engl. für Intensivstation
l	Liter
LOS	Aufenthaltsdauer (engl. length of stay)
m	Milli
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
min	Minute
NTX	Nierentransplantation

Abkürzungsverzeichnis

NV	Nierenversagen
OR	Odds Ratio
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROC	Receiver Operator Characteristic
RRT	Renal Replacement Therapy
s	Sekunde
S _{Cr}	Serumkreatinin
UO	Urinary Output
ZVD	Zentraler Venendruck

1 Einleitung

1.1 Vorwort

Das akute Nierenversagen bei schwer kranken Patienten ist ein weit verbreitetes Syndrom mit bedeutendem Einfluss auf die Letalität. Traditionell wird das akute Nierenversagen als plötzliche Abnahme der Nierenfunktion mit Retention von Harn und Stoffwechselendprodukten sowie Fehlregulation im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt bezeichnet (Bellomo, Ronco et al. 2004; Palevsky 2008). Sucht man jedoch nach einer einheitlichen Definition, bietet sich eine große Variabilität an Einteilungen und Klassifizierungen, was Vergleiche erschwert und sehr unterschiedliche Ergebnisse von Studien zur Folge hat (Bellomo, Ronco et al. 2004).

1.2 Die Niere

1.2.1 Makroskopische Anatomie

Die paarweise angeordneten Nieren liegen retroperitoneal in einer Fettkapsel. Beim gesunden Menschen sind sie, bei einem Gewicht von je 120-200 g, 10-12 cm lang, 5-6 cm breit und 3-5 cm dick. Das Parenchym der Niere gliedert sich in Rinde und Mark. Im Mark zeigen 7 bis 12 Pyramiden mit ihren Spitzen, genannt Papillen, in Richtung Hilus, wo die Nierenkelche zum Nierenbecken zusammenfließen. Auch die Nierenrinde reicht säulenförmig zwischen den Pyramiden bis zum Nierenbecken (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009; Schünke, Schulte et al. 2009).

1.2.2 Physiologie

Die Nieren erfüllen drei Hauptfunktionen (Burchardi, Larsen et al. 2007; Renz-Polster and Krautzig 2008; Baenkler, Goldschmidt et al. 2009):

1. Über die Nahrung aufgenommene potentiell toxische Stoffwechselendprodukte sowie Medikamente und deren Metaboliten können renal ausgeschieden werden. Dazu zählen vor allem stickstoffhaltige Endprodukte aus dem Eiweißstoffwechsel wie Kreatinin, Harnstoff, Ammoniak oder Harnsäure.
2. Die Nieren regulieren das Gleichgewicht und die Aufrechterhaltung der Volumen- und Elektrolythomöostase und nehmen somit Einfluss auf das innere Milieu und den Säure-Base-Haushalt.
3. Die Nieren sind außerdem in der Lage humoralen Aufgaben nachzukommen, indem sie verschiedene Hormone produzieren. Dazu gehören Renin, die aktiven Metaboliten von Vitamin D₃, Erythropoetin, Prostaglandine und Kinine.

Des Weiteren sind die Nieren mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) an der Blutdruckregulation und beim Abbau von Peptidhormonen beteiligt. Aufgrund ihrer zu bewältigenden Aufgaben, sind die Nieren sehr stark durchblutet. Der arterielle Durchfluss entspricht mit 1 l/min 20% des Herzminutenvolumens. Der mikroskopische Aufbau der Niere ist komplex, wobei hier die funktionelle Einheit der Niere, das Nephron, eine bedeutende Rolle spielt. Jedes der eine Million Nephrone besteht aus Glomerulus und Tubulussegmenten, wobei es unterschiedliche Arten von Nephronen gibt. Bei einem Durchfluss von 0,6 l Blutplasma pro Minute werden circa 20% in den Glomeruli ultrafiltriert und ergeben somit eine Primärharnmenge von 180-200 l/d. Voraussetzung dafür ist eine physiologische Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 90-120 ml/min. Im Anschluss werden in den verschiedenen Abschnitten des Tubulussystems 95-99,5% des Wassers, Natriums und Chlorids, 85-95% des Kaliums und fast 100% des Bikarbonats rückresorbiert. Parameter wie arterieller Blutfluss, GFR und tubuläre Rückresorption werden dabei humoral sowie neural gesteuert, um beispielsweise im Falle einer Störung des Flüssigkeitshaushaltes sofort zu reagieren. Um

die Konzentrationsleistung der Niere zu gewährleisten, muss ein intaktes Tubulussystem vorhanden sein, bei Schädigung desselben lässt sich dies im Urin nachweisen (Burchardi, Larsen et al. 2007; Baenkler, Goldschmidt et al. 2009).

1.2.3 Einschätzung und Diagnostik der Nierenfunktion

Die Diagnostik für mögliche Nierenfunktionseinschränkungen folgt einem einfachen Modell. Ist die Nierenfunktion eingeschränkt, sinkt die GFR, die Konzentration harnpflichtiger Substanzen im Blut steigt. Es kommt zur Azotämie, im weiteren Verlauf sogar zur Urämie (Renz-Polster and Krautzig 2008). Im klinischen Alltag geben erhöhte Kreatininwerte, da standardmäßig bestimmt, oft erste Hinweise auf eine mögliche Nierenerkrankung.

Diagnostische Mittel der Wahl bei Verdacht auf ANV sind (Renz-Polster and Krautzig 2008):

- Anamnese: Zustand nach Operation, Trauma, Medikamente, vorheriges ANV oder Chronisches Nierenversagen (CNV)
- Einfuhr-/Ausfuhrkontrolle: Körpergewicht, Diuresen
- Verlaufswerte: Blutdruck, Puls, ZVD, zur Überwachung einer Hypovolämie
- Blutwerte und Blutgasanalysen: Retentionswerte und Elektrolyte sowie mögliche Ursachen
- Urindiagnostik und Urinkulturen: bei Verdacht auf diverse Nephritiden
- Bildgebende Verfahren: Sonographie, zur Differentialdiagnose zwischen Harnverhalt oder Anurie und chronischem oder akutem Nierenversagen, Röntgenthorax
- Nierenbiopsie.

Bei der Urinuntersuchung spielt vor allem die Diagnostik von Proteinurien und Hämaturien eine wichtige Rolle. Bei der Blutuntersuchung geht es dabei eher um die Bestimmung von Retentionswerten zur Abschätzung beziehungsweise Bestimmung der GFR. Vor allem Harnstoff und Kreatinin sind hier zu nennen, da sie dem idealen Indikatorstoff sehr nahe kommen. Dieser wird nämlich im Glomerulus vollständig und frei filtriert und im Tubulus weder sezerniert noch reabsorbiert. Kreatinin und Harnstoff erfüllen diese Anforderungen näherungsweise. Sie werden frei filtriert, somit entspricht ihre Konzentration im Primärharn derjenigen im Serum. Kreatinin wird jedoch noch zusätzlich von den Tubuluszellen sezerniert, Harnstoff hingegen, gekoppelt an die Natriumresorption, rückresorbiert. Beide Parameter sind als alleinige Werte wenig aussagekräftig (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009).

Unerlässlich ist das Plasmakreatinin jedoch zur Bestimmung beziehungsweise Abschätzung der GFR, welche zuverlässige Auskunft über die Funktion der Nieren gibt.

Die Bestimmung erfolgt hierbei entweder durch 24h-Sammelurin oder durch Näherungsformeln (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009).

Die beiden gebräuchlichsten Formeln sind:

- Die Cockcroft-Gault-Formel:

$$GFR = \frac{140 - \text{Alter (a)} * \text{Körpergewicht (kg)}}{72 * \text{Serumkreatinin (mg / dl)}}$$

bei Frauen zusätzlich *0,85 (Cockcroft and Gault 1976)

- die vereinfachte MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease):

$$GFR(\text{ml / min} / 1,73\text{m}^2) = 186,3 * (\text{Kreatinin (mg / dl)}^{-1,154}) * (\text{Alter (a)}^{0,203})$$

zusätzliche Multiplikation falls weiblich mit 0,742, falls schwarze Hautfarbe mit 1,212 (Levey, Stevens et al. 2009).

Beide Formeln unterliegen gewissen Limitationen, dies gilt besonders bei sehr niedrigem oder sehr hohem Alter, extremen Körpermaßen, Muskelleiden und schweren Erkrankungen. Es wird außerdem empfohlen, die Formeln nur bei stabiler Nierenfunktion anzuwenden (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009).

1.3 Das akute Nierenversagen

1.3.1 Definition und Grundlagen

Das akute Nierenversagen ist eines der bedeutendsten nephrologischen Syndrome. In der heutigen Literatur tauchen verschiedene Begriffe und Definitionen für dieses Krankheitsbild auf. Grundsätzlich spricht man von einer akut einsetzenden, schnell fortschreitenden und potenziell reversiblen Abnahme der Nierenfunktion. Begleitet durch eine Abnahme der GFR und einer Akkumulation von wasserlöslichen Stoffwechselendprodukten geht die Urinproduktion zurück (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009; Reindl-Schwaighofer and Joannidis 2010).

1.3.2 Epidemiologie

Das ANV zählt mittlerweile zur häufigsten und kostspieligsten nephrologischen Erkrankung im Krankenhaus (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009). Analog zur Vielfalt der Einteilungen besteht eine große Varianz hinsichtlich der Daten zu Inzidenz und Letalität. In verschiedenen Standardlehrbüchern spricht man von einer Inzidenz von 2% bis 5% oder 3% bis 10% im Krankenhaus sowie 10% bis 20% oder 10% bis 30% auf Intensivstationen (Burchardi, Larsen et al. 2007; Baenkler, Goldschmidt et al. 2009). Die Letalität liegt zwischen 40 und 60% (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009). Vergleicht man jedoch die Ergebnisse verschiedener Studien vor 2004, so variieren die Ergebnisse für

Inzidenz von 1% bis 25%, abhängig von der Population, den Einschlusskriterien und der gewählten Definition. Die Letalität variiert sogar zwischen 28% und 90% (Bellomo, Ronco et al. 2004). Eine 2001 durchgeführte Studie verglich 29 269 Patienten aus 54 Krankenhäusern in 32 Ländern und kam dabei auf eine ICU Inzidenz von 5,7% bei einer Gesamtlealität von 60,3% (Uchino, Kellum et al. 2005). Die Häufigkeit des ANV scheint in den letzten zwei Jahrzehnten zuzunehmen, wobei die Letalität relativ gleichbleibt (Joannidis and Metnitz 2005; Lameire, Van Biesen et al. 2006).

Laut einer Studie liegen dem ANV folgende Ursachen zugrunde:

Akute Tubulusnekrose (ATN)	45%
Prärenale Minderperfusion	21%
Akutes auf Chron. Nierenversagen (ACNV)	13%
Postrenal	10%
Glomerulonephritis/Vaskulitis	4%
Andere	3%

Tabelle 1: Ursachen des akuten Nierenversagens und deren Häufigkeiten in Prozent (Liano and Pascual 1996)

Eine weitere Studie von 2004 (Mehta, Pascual et al. 2004) verifiziert die oben angegebenen Daten.

1.3.3 Ätiologie und Pathogenese

Nach pathophysiologischen, anatomischen Aspekten kann man das ANV in 3 Kategorien einteilen (Burchardi, Larsen et al. 2007; Baenkler, Goldschmidt et al. 2009):

1. Prärenales ANV: vor allem Perfusionsstörungen, Hypovolämie und Hypotension, welche zur Minderperfusion führen.
2. Intrarenales/intrinsisches ANV: glomeruläre, tubuläre oder interstitielle Erkrankungen, meist toxisch oder ischämisch bedingt.
3. Postrenales ANV: Obstruktionen der ableitenden Harnwege.

Die prärenal bedingte Minderperfusion und die akute Tubulusnekrose sind dabei mit 70% bis 75% Hauptursachen für das ANV (Erdbruegger and Okusa 2009), zumal auch ein enger pathophysiologischer Zusammenhang zwischen beiden besteht (Lameire, Van Biesen et al. 2005). Beiden gemeinsam ist auch, dass sie sich meistens während des Krankenhausaufenthaltes entwickeln, ganz im Gegensatz zu Glomerulonephritiden, interstitiellen Erkrankungen oder postrenalen Obstruktionen, welche in der Regel vor stationärer Einweisung auftreten (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009). Die postrenale

Obstruktion und selektive Minderperfusionsen einer einzelnen Niere sind eher selten (Burchardi, Larsen et al. 2007).

Zu 1. Prärenales Nierenversagen:

Hauptursache ist die Minderperfusion, welche systemisch oder selektiv auftreten kann, letzteres jedoch seltener (Burchardi, Larsen et al. 2007; Baenkler, Goldschmidt et al. 2009). Tabellarische Darstellung der Ursachen:

Volumenmangel	Gastrointestinal bedingt	Erbrechen, Diarrhoe, Blutungen
	Verluste in den dritten Raum	Akute Pankreatitis, Knochenbrüche
	Renal bedingt	Diuretika, Diabetes insipidus, osmotische Diurese, Aldosteron
	Über Atemwege oder Haut	Verbrennungen, Schwitzen, Fieber
Hypotension	Schockzustände	Hypovolämisch, kardiogen, septisch
Volumenstörungen	Herzinsuffizienz	
	Nephrotisches Syndrom	
Selektive Ischämie	Nichtsteroidale Antiphlogistika	
	Nierenearterienstenosen	Verschlüsse, Embolien
	Hepatorenales Syndrom	Leberversagen

Tabelle 2: Ursachen des prärenalen Nierenversagens mit Beispielen (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009)

Eine systemische Minderperfusion erhöht über Rezeptoren den Sympathikotonus, das RAAS wird aktiviert und ADH ausgeschüttet. Die abdominale Vasokonstriktion soll den Blutdruck normalisieren, um die Herz- und Hirndurchblutung zu gewährleisten. Die flussabhängige Filtrationsleistung wird vermindert (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009; Erdbruegger and Okusa 2009).

Zu 2. Intrarenales/intrinsisches Nierenversagen:

Die ganz überwiegende Ursache hierfür ist die akute Tubulusnekrose (ATN). Sie ist eine unspezifische Antwortreaktion der Niere auf verschiedene Ursachen:

Einleitung

postischämisch	Hervorgehend aus 1. Prärenales NV
Medikamente und exogene Toxine	Aminoglykoside, Cisplatin, Röntgenkontrastmittel, Schwermetalle, diverse Antibiotika
Hämpigmente	Rhabdomyolyse, Myoglobinurie, Intravaskuläre Hämolyse, Hämoglobinurie

Tabelle 3: Ursachen des intrarenalen Nierenversagens mit Beispielen (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009)

Initial kommt es zur Vasokonstriktion im Sinne eines prärenalen NV mit oxidativem Stress und ATP-Depletion in den Tubuluszellen. Im Tubulus verstärkt sich die hypoxische Situation aufgrund einer allgemeinen Entzündungsreaktion. Zelldetritus und Proteinzyylinder verstopfen den Tubulus und erzeugen einen Rückstau, was zur Abnahme der GFR führt. Die Situation kann sich noch verschlimmern, indem durch den Versuch den Natriumverlust zu stoppen, die GFR weiter gesenkt wird. Durch das geschädigte Tubulusepithel kann Primärharn ins Interstitium rückdiffundieren. Nekrotische Tubuluszellen werden ersetzt und nachfolgend durch proliferierende Stammzellen ersetzt. Im Idealfall erholt sich der Tubulusapparat und die Funktion der Nephrone normalisiert sich. Die Dauer der renalen Ischämie, um diesen Pathomechanismus auszulösen, variiert bei unterschiedlichen Patienten von Minuten bis hin zu Stunden. Grund hierfür ist oft eine bereits bestehende Vorschädigung der Niere, zum Beispiel durch Operationen, Trauma, Sepsis oder Blutungen. In der Regel dauert die Schädigung 1-3 Wochen an und bildet sich in 90% der Fälle wieder zurück (Renz-Polster and Krautzig 2008; Baenkler, Goldschmidt et al. 2009).

Zu 3. Postrenales Nierenversagen:

In Frage kommen jegliche Obstruktionen und Behinderungen im ableitenden Harntrakt:

Im Nierenbecken	durch Steine, nekrotisches Papillengewebe, Strikturen oder aberrante Gefäße
Im Ureter	durch diverse Karzinome, Lymphome und weitere maligne Entartungen, Steine, Schwangerschaften, Blutkoagel, iatrogen
Am Blasenausgang	Prostatahypertrophie, Karzinome, neurogene Blasenstörungen, Strikturen, Phimosen, Steine

Tabelle 4: Ursachen des postrenalen Nierenversagens mit Beispielen (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009)

Durch aufgestauten Harn dilatiert das proximale Ende des Ureters sowie das Nierenbecken. Auch intrarenal steigt der Druck bis zur Einschränkung der GFR. Bei

einseitigem Verschluss ist die kontralaterale Niere durch Hyperfiltration in der Lage zu kompensieren. Es kann zu bleibenden Schäden am Tubulusgewebe kommen. Meistens jedoch kommt es zur Erholung, vorausgesetzt es wird rechtzeitig entlastet (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009).

1.3.4 Klinische Bedeutung und Komplikationen

Leitsymptom des ANV ist ein verminderter Harnfluss (Oligurie). Wobei ein ANV auch einen nicht-oligurischen Verlauf haben kann. Bei Schmerz sollte man eher an eine Obstruktion im ableitenden Harntrakt denken. Als Syndrom steht das ANV selten für sich allein und tritt oft im komplexen intensivmedizinischen Bereich, zusammen mit einem Multi-Organ-Versagen (MOV) auf. Bei einer Dauer von 7 bis 21 Tagen ist der Verlauf typischerweise phasenhaft (Burchardi, Larsen et al. 2007):

1. Initiale Phase: Innerhalb von Stunden bis Tagen nach dem auslösenden Ereignis ist die Nierenfunktion noch normal. Beispielsweise kommen in Frage: zirkulatorischer Schock (postoperativ, posttraumatisch, kardiogen, nach gastrointestinaler Blutung) oder Niereninfarkt.
2. Oligo-/anurische Phase: Es kommt zum Aussetzen beziehungsweise zur Abnahme des Urinflusses, gefolgt von Azotämie und Elektrolytstörungen.
3. Erholungsphase: Die Tubuluszellen proliferieren, der Urinfluss setzt wieder ein, oftmals in Form einer Polyurie, bedingt durch osmotische Diurese durch erhöhte Serumharnstoffwerte.
4. Regenerationsphase: Über Tage bis Wochen kommt es im Idealfall zur Restitutio ad integrum.

Kürzere Verläufe, wie nach Kontrastmittelgabe, aber auch deutliche längere Verläufe im Rahmen schwerer Infektionen, sind möglich. Die Komplikationen sind Folge der gestörten Wasserausscheidung und der sistierenden exkretorischen Nierenfunktion (Renz-Polster and Krautzig 2008). So kommt es zu verschiedenen Elektrolytstörungen, wie Hypervolämie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hypokalzämie, Hypermagnesiämie und metabolischer Azidose.

Folgende Komplikationen sind möglich:

Kardio-zirkulatorisch	Kardiomyopathien, Perikarditis, Kammerflimmern, Herzrhythmusstörungen,
gastrointestinal	Motilitätsstörungen, Erosionen, Ulzera
immunologisch	Verminderte Immunkompetenz, Infektionen an Harnblase, Abdomen und Lunge
pulmonal	Lungenödem (Fluid Lung), Pneumonie
neurologisch	Enzephalopathie, Krampfleiden
hämatologisch	Hämorrhagische Diathesen, Anämien
sonstige	Urämie, gestörter Proteinkatabolismus

Tabelle 5: Komplikationen des akuten Nierenversagens (Burchardi, Larsen et al. 2007; Baenkler, Goldschmidt et al. 2009; Haverkamp, Herth et al. 2009)

1.3.5 Diagnostik

Wichtig ist vor allem die Differentialdiagnose zwischen prärenalem Perfusionsversagen und akuter Tubulusnekrose. Die Klinik beider Ursachen ist ähnlich und auch diagnostisch gibt es Überlappungen. Jedoch bestehen Unterschiede in Therapierbarkeit und Prognose. Die wichtigsten Hinweise stammen aus (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009):

- Anamnese: Schockzustände, Operationen, Blutdruckabfälle
- Klinik und Verlauf: Urinausscheidung (oligurisch: intrarenal, nichtoligurisch: prärenal), Verlauf (Besserung nach Volumensubstitution: prärenal)
- Labordiagnostik: Kreatinin und Harnstoff (deutliche Erhöhung: intrarenal), beziehungsweise deren Verhältnis (gleich: intrarenal, Harnstoff vermindert: prärenal), des Weiteren Urinsediment, Urinosmolalität und Natriumausscheidung sowie fraktionelle Natrium- und Harnstoffexkretion.

Das diagnostische Mittel der Wahl stellt hierbei die Antwort auf Volumengabe dar. Verbessert sich die Situation nach 24h bis 72h, so lag höchstwahrscheinlich ein prärenales NV vor (Erdbruegger and Okusa 2009). Beim postrenalen Nierenversagen geben Auftreten von Schmerz und bildgebende Verfahren weitere diagnostische Hinweise.

1.3.6 Therapie

Das ANV ist meistens eine Indikation zur intensivmedizinischen Überwachung (Renz-Polster and Krautzig 2008). Rein symptomatisch wird folgendermaßen therapiert (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009):

- Ausreichenden Volumenstatus, Oxygenierung und stabile Kreislaufsituation gewährleisten, dabei verbessern Diuretika allerdings nicht die Nierenfunktion.
- Bei schweren, länger andauernden Nierenfunktionseinschränkungen, einhergehend mit Hyperkaliämien, ist oft eine Hämodialyse oder Hämofiltration indiziert.
- Bei starken Hyperkaliämien werden diese mit forcierter Diurese, Insulin, 40%iger Glukose sowie Natrium-Kalium-Austauschern behandelt.
- Metabolische Azidosen werden, in schwacher Form mit Gabe von Bikarbonat, in schwerer Form mit Hämodialyse, therapiert.
- Spezielle Diät.

Die spezielle Therapie richtet sich nach den Ursachen (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009):

- Prärenal: Revaskularisierung einer Nierenarterienstenose, z.B. Thrombolyse.
- Verursachung durch Volumenmangel: Normalisierung des intravasalen Volumens, jedoch nur wenn eine vermehrte Diurese eintritt. Bleibt diese aus, ist von einem renalen Strukturschaden auszugehen. Eine weitere Kontraindikation ist eine bestehende Herzinsuffizienz.
- Anpassung beziehungsweise Absetzen von renal zu eliminierenden Stoffen und potentiell nephrotoxischen Substanzen: vor allem Medikamente wie ACE-Hemmer, AT1-Inhibitoren, nicht-steroidale Antiphlogistika und Aminoglykoside.
- Postrenal: bei Obstruktionen ist meist ein Blasenkatheter indiziert sowie Weiterbehandlung der Ursache (Prostatahyperplasie, Harnwegsinfekt) in interdisziplinärem Rahmen (vor allem Urologie).

Prophylaktisch spielt die Früherkennung potentiell gefährdeter Patienten eine große Rolle, so wirkt zum Beispiel eine Volumengabe vor und nach Kontrastmittelgabe nephroprotektiv. Über den frühzeitigen Einsatz von extrakorporalen Verfahren als Prophylaxe gibt es derzeit noch keine gesicherten Erkenntnisse. Ist es bereits zur Tubulusnekrose gekommen, muss eine Verschlechterung des Zustandes verhindert werden. Auch hier gibt es noch keinen gesicherten Stand für eine spezifische Behandlung (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009).

Nierenersatzverfahren werden nötig, wenn die Nierenfunktion zeitweise im Rahmen eines ANV oder auch dauerhaft im Rahmen eines CNV, ersetzt werden muss. Generelle Indikationen sind Intoxikationen bei Urämie oder Medikamenten, Elektrolytentgleisungen, konservativ nicht zu beherrschende Azidosen und Alkalosen oder ein Overload im Sinne einer Überwässerung. Kontraindikationen gibt es praktisch keine. Man unterscheidet zwischen extrakorporaler Dialyse mit einer Maschine, durch die das Blut fließt und

intra-korporaler Peritonealdialyse. Standardverfahren ist die Hämodialyse, wobei die Peritonealdialyse eher bei chronischen Behandlungen eingesetzt wird. Das Prinzip der Hämodialyse ist die Diffusion entlang eines osmotischen Gradienten. Die Effektivität der natürlichen Nierenfunktion wird nicht annähernd erreicht. Häufige Komplikationen sind Blutdruckabfälle, Dysäquilibrium-Syndrom und Shuntprobleme. Weitere extrakorporale Verfahren sind die Hämofiltration mit semipermeabler Membran und die sehr aufwändige Kombination von Hämodialyse und Hämofiltration, genannt Hämodiafiltration. Verfahren wie Hämo-perfusion, Plasma- oder Lipidapherese sowie Immunadsorption spielen im Rahmen des ANV keine Rolle (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009).

1.3.7 Prognose

Wie bereits erwähnt, ist das ANV mit einer fünf- bis zehnfach erhöhten Letalität verbunden (Metnitz, Krenn et al. 2002; Haverkamp, Herth et al. 2009). Dies ist in folgenden Tatsachen begründet (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009):

- Das ANV ist meist eine Begleiterscheinung von schweren Krankheiten.
- Es tritt oft nach operativen/traumatischen Ereignissen auf.
- Die Patientenpopulation wird ständig älter.
- Oftmals bestehen schwerwiegende Grunderkrankungen.

Das ANV scheint hier einen unabhängigen Risikofaktor für die Letalität darzustellen (Chertow, Levy et al. 1998; Lassnigg, Schmidlin et al. 2004). Ein chronisches Nierenversagen, welches sogar dialysepflichtig sein kann, bleibt in etwa 10% der Fälle bestehen (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009; Reindl-Schwaighofer and Joannidis 2010).

1.3.8 Bedeutung des ANV in der Intensivmedizin

Auf Intensivstationen ist das ANV eine häufige Komplikation, welche mit einer hohen Letalität und einem unabhängigen Risikofaktor für die Überlebenschancen des Patienten einhergeht (Lassnigg, Schmidlin et al. 2004; Joannidis, Metnitz et al. 2009).

Das häufige Auftreten für ein ANV auf Intensivstationen hat zum einen den Grund, dass das ANV selbst schon eine Indikation zur intensivmedizinischen Überwachung ist. Zum anderen ist es ätiologisch begründet. Patienten werden intensivmedizinisch betreut nach Operationen, schweren Traumen, bei Multiorganversagen oder anderen schwerwiegenden Komplikationen, welche eben oft mit Schockzuständen und Hypovolämien einhergehen. In den wenigsten Fällen tritt ein ANV isoliert, ohne Schädigung eines anderen Organs, auf (Lameire, Van Biesen et al. 2005). Auf Intensivstationen ist es am häufigsten mit schwerer Sepsis, septischem Schock oder Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS) kombiniert (Bellomo, Kellum et al. 2001). Besonders die Kombination aus schwerer Sepsis und ANV hat mit einer Letalität von 70% gravierenden Einfluss auf die Überlebenschancen.

1.3.9 Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch steht dem ANV eine funktionelle Oligurie gegenüber, bei der die Konzentrationsfähigkeit der Niere intakt ist und noch keine strukturelle Schädigung im Tubulus vorhanden ist. Auslöser kann hierfür zum Beispiel eine Dehydratation sein (Renz-Polster and Krautzig 2008). Umgekehrt ist jedoch auch ein ANV ohne erniedrigte Urinmenge möglich (Burchardi, Larsen et al. 2007). Ein Pseudonierenversagen kann zustande kommen bei einer Blasenruptur, wobei Urin in den Bauchraum austritt und, bei intakter Nierenfunktion, harnpflichtige Stoffe wieder vom Körper aufgenommen werden.

1.3.10 Das Serumkreatinin

Kreatinin ist ein Stoffwechselendprodukt, welches im Kreatinstoffwechsel im Skelettmuskel im Körper anfällt (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009). Da es proportional zur Muskelmasse produziert wird, bleibt es relativ konstant. Die Ausscheidung erfolgt unter physiologischen Bedingungen größtenteils glomerulär. Harnstoff, als zweiter wichtiger Nierenparameter, unterliegt im Vergleich zu Kreatinin größeren Schwankungen und ist weniger verlässlich (Bellomo, Kellum et al. 2001).

Im klinischen Alltag wird neben der Harnproduktion das S_{Cr} (Serumkreatinin) zur Abschätzung der GFR und somit zur Beurteilung der Nierenfunktion verwendet (Palevsky 2008). Der Grund dafür ist, dass fast alle Formen der Nierenschädigung ätiologieunabhängig mit einer Verminderung der GFR einhergehen. Zwischen GFR und $1/S_{Cr}$ besteht eine proportionale Beziehung, vermindert sich die GFR so steigt das S_{Cr} (Reindl-Schwaighofer and Joannidis 2010). Die Plasmakonzentration von Kreatinin allein ist allerdings wenig aussagekräftig, da sie von der Ernährung und von der Muskelmasse des Patienten abhängt. So können zum Beispiel falsch hohe Werte durch sogenannte Pseudokreatinine bei Muskelläsionen, Ausdauersport, Schwangerschaft oder hoher Muskelmasse entstehen. Falsch niedrige Werte hingegen bei geringer Muskelmasse und Hyperbilirubinämie (Renz-Polster and Krautzig 2008). Außerdem steigt sie erst an, wenn die GFR bereits um 50% vermindert ist (sogenannter Kreatinin-blinder Bereich).

Je nachdem, welche Formel (MDRD oder Cockcroft-Gault) zur Berechnung der GFR verwendet wird, entspricht ein physiologischer Wert von über 75 ml/min in etwa einem Serumkreatininwert von 1,3 mg/dl. Die meisten Standardlehrbücher und Labore geben Normwerte von 0,6 bis 1,3 mg/dl an (Stevens and Levey 2005; Renz-Polster and Krautzig 2008). Darüber liegende Werte galten in dieser Studie zunächst als unphysiologisch.

Die folgende Grafik veranschaulicht das reziproke, exponentielle Verhältnis zwischen GFR und Serumkreatinin:

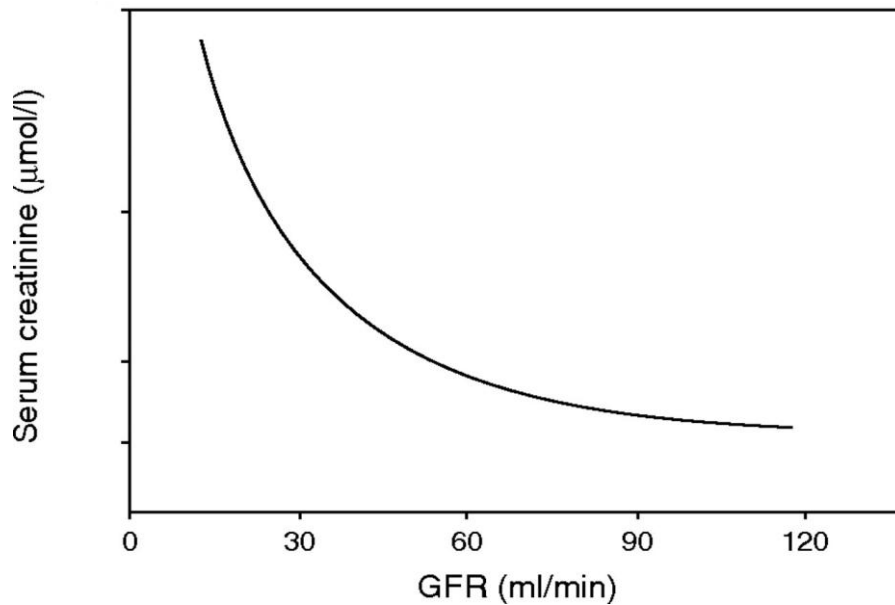


Abbildung 1: Verhältnis von Serumkreatinin zur GFR (Launay-Vacher, Chatelut et al. 2007)

Eine GFR über 75 ml/min gilt in der Grafik als physiologisch, zwischen 60 und 75 ml/min ist nur ein moderater Anstieg des S_{Cr} zu verzeichnen, dieser Bereich wird auch „kreatininblinder“ Bereich genannt (Renz-Polster and Krautzig 2008).

Als Beispiel kann bei einem Mann mit 72 kg Körpergewicht eine Abnahme der GFR von 120 ml/min auf 80 ml/min mit einem Kreatininanstieg von 0,8 mg/dl auf lediglich 0,9 mg/dl einhergehen. Erst eine weitere Abnahme der GFR auf 53 ml/min hätte einen Wert von 1,5 mg/dl zur Folge (Burchardi, Larsen et al. 2007). Andererseits können durch den exponentiellen Zusammenhang zwischen GFR und S_{Cr} auch Werte deutlich unterschätzt sein, sodass numerisch klein erscheinende S_{Cr} -Werte einen erheblichen Rückgang der GFR bedeuten können (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009). Bei Intensivpatienten liegt die gemessene GFR trotz normalen S_{Cr} in etwa 50% der Fälle $<80\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ (bei 25% sogar unter $60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$) (Aken, Reinhart et al. 2007). Außerdem ist zu beachten, dass das S_{Cr} unter Nicht-Steady-State Bedingungen keine zuverlässige Aussage zur Filtrationsleistung der Niere zulässt. Wenn es um die Einschätzung der Nierenfunktion geht, scheinen Veränderungen im S_{Cr} sinnvoller als vordefinierte Cut-Off-Werte zu sein (Reindl-Schwaighofer and Joannidis 2010).

Vergleicht man die über 30 verschiedenen Definitionen und Klassifizierungssysteme der bisher durchgeführten Studien, taucht das Serumkreatinin in fast allen auf. Grund hierfür ist zum einen die relativ leichte Zugänglichkeit und auf der anderen Seite die Tatsache, dass das S_{Cr} einer der wenigen Werte ist, der allein für die Niere charakteristisch ist (Bellomo, Ronco et al. 2004).

1.3.11 Geschichte und Entwicklung von Definitionen

Erstmals beschrieben wurde das akute Nierenversagen während des zweiten Weltkrieges und wurde damals noch als ATN (Acute Tubular Necrosis) bezeichnet (Dible, Bull et al. 1950). Ende des zwanzigsten Jahrhunderts lagen diverse Studien vor. Eine amerikanische Studie untersuchte 1996 das ANV und wählte als Einschlusskriterium einen mindestens 25%igen Anstieg des S_{Cr} auf mindestens 2 mg/dl innerhalb 48h (Levy, Viscoli et al. 1996). Weitere Studien definierten ANV mit der Notwendigkeit zur Dialyse (Chertow, Levy et al. 1998) oder schlicht als Anstieg des S_{Cr} um mehr als 2 mg/dl (Liano and Pascual 1996). Als Uchino, Kellum und Bellomo 2005 eine internationale Studie veröffentlichten, hatten sie 29 269 Patienten aus 54 Krankenhäusern in 23 Ländern verglichen. Bevor sie einheitliche Kriterien für alle festlegten, lagen die Inzidenzen zwischen 1,4% bis 25,9% und nachdem alle einheitlich definiert wurden, bei 5,7% (Uchino, Kellum et al. 2005).

Allen Studien gemein war eine sehr hohe Letalität (28% bis 90%), unterschiedlich war jedoch die Inzidenz (1% bis 25%), da abhängig von der Definition beziehungsweise den Einschlusskriterien. Der Großteil der bis dato angewandten Definitionen beinhaltete die Serumkreatininkonzentration oder die Urinausscheidung (Bellomo, Ronco et al. 2004). Unbefriedigend war bis dahin die mangelnde Vergleichbarkeit der Studien aufgrund einer fehlenden, einheitlichen Definition, wie es sie zum Beispiel für Syndrome wie Sepsis und Acute Lung Injury (ALI) gibt. Unterschiedliche Studien waren zumeist auf eine Population innerhalb einer Institution beschränkt und deren Ergebnisse international und interstationär nur wenig validiert. Mit diesem Missstand befasste sich ebenfalls die im Jahr 2000 gegründete Expertengruppe ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) mit folgendem Leitspruch (Kellum, Ronco et al. 2002):

„A Process Towards Developing Consensus and Guidelines for Diagnosis, Prevention and Treatment of Acute Renal Failure in the Critically Ill.“

Ziel der Initiative ist eine zeitgemäße, objektive, einheitliche und evidenzbasierte Meinung zur Diagnose und Therapie des akuten Nierenversagens (Kellum, Ronco et al. 2002).

1.3.12 Die RIFLE Klassifikation

Die erste einheitliche Definition für das ANV, genannt RIFLE, wurde erstmals in einem Newsletter der ADQI von 2002 präsentiert. Folgende vier Faktoren sollte sie unbedingt beinhalten: Grad der Nierenschädigung, deren zeitlicher Ablauf, Vorhandensein von Vorschädigungen der Nieren und Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (Bellomo, Kellum et al. 2001). Als Einschlusskriterien enthält sie die GFR beziehungsweise das Serumkreatinin sowie die Urinausscheidung. Auf Basis dieser Werte klassifiziert sie in fünf Stadien:

Risk, **I**njury, **F**ailure, **L**oss und **E**nd-Stage-Kidney-Disease, welche als Akronym den Namen der Klassifikation ergeben (Kellum, Ronco et al. 2002).

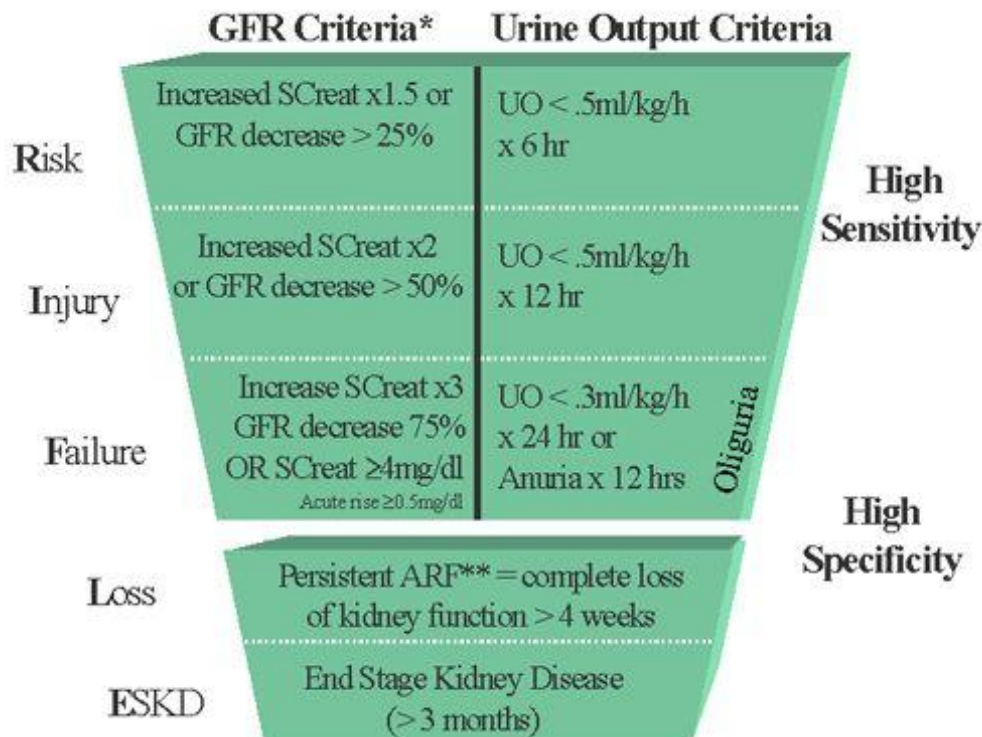


Abbildung 2: RIFLE-Klassifikation (Kellum, Ronco et al. 2002)

Ein Patient kann hierbei eines der beiden Kriterien oder auch beide erfüllen, eingeteilt wird er nach dem jeweils schlechteren. Die nach unten verjüngende Form der Tabelle spiegelt die abnehmende Spezifität wieder. So werden in weiter oben gelegenen Stufen auch falsch positive Fälle erfasst (Bellomo, Ronco et al. 2004). Es wird empfohlen bei der Einteilung von einer primär normalen Nierenfunktion, also von einem vorher niedrigeren Referenz- S_{Cr} auszugehen. Fehlt dieses, ist es möglich das Baseline-Kreatinin nach der modifizierten Formel der MDRD anzuwenden, indem man stets von einer GFR von 75 ml/min/1,73m² ausgeht. Der Beobachtungszeitraum sollte eine Woche nicht überschreiten (Reindl-Schwaighofer and Joannidis 2010).

Während die ersten drei Klassen Schweregrade darstellen, beschreiben die beiden unteren Klassen den Outcome, wobei „Loss“ für eine länger als vier Wochen andauernde und „ESKD“ für eine länger als drei Monate andauernde Notwendigkeit zur Dialyse steht.

RIFLE wurde seit seiner Einführung zum Hauptklassifikationssystem für ANV und wird interdisziplinär angewendet. Über 200 000 Patienten wurden bisher in Studien validiert, wobei sich RIFLE als robust erwies. RIFLE hat sich also durchgesetzt, trotz anfänglicher Befürchtungen über zu hohe Sensitivität oder strikter numerischer Einteilung (Bellomo, Kellum et al. 2001). Bisherige Studien zeigten bald zwei Schwächen des RIFLE-Systems auf. Der Umgang mit Nierenersatzverfahren war nicht eindeutig geklärt und verfälschte oft den Zusammenhang zwischen Schweregrad und Outcome. Eine weitere Schwäche war die Notwendigkeit eines Referenzwertes, welcher oft fehlte und berechnet werden musste, was eine Fehlerquelle darstellte (Reindl-Schwaighofer and Joannidis 2010; Zavada, Hoste et al. 2010).

1.3.13 Die AKIN Klassifikation

Auf Basis der RIFLE Klassifikation entwickelte eine weitere Expertengruppe, teils mit Mitgliedern der ADQI, 2005 eine neue Definition für das ANV. Zuvor hatten verschiedene Netzwerke wie die ADQI, die American Society of Nephrology (ASN), die International Society of Nephrology (ISN) und die National Kidney Foundation (NKF) einen neuen Namen für das ANV eingeführt. Sprach man zuvor noch vom Acute Renal Failure (ARF), so sollte nun der Begriff Acute Kidney Injury (AKI) verwendet werden, um damit das komplette Spektrum des ANV abzudecken. Im deutschen Sprachgebrauch entspricht dies der Wandlung von akutem Nierenversagen zu akuter Nierenschädigung.

Auf dieser Namensänderung basiert auch der Name der neuen Expertengruppe, nämlich Acute Kidney Injury Network (AKIN). Die Ziele dieses Netzwerkes als unabhängiges, internationales und einheitliches Komitee, decken sich weitgehend mit denen des ADQI. Diese sind unter anderem die Verbesserung des seit langem unbefriedigenden Outcomes nach ANV. Es sollten aber auch die Probleme des RIFLE-Systems gelöst und die Sensitivität erhöht werden (Mehta, Kellum et al. 2007).

Table 2

Classification/staging system for acute kidney injury [13] modified from the Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function, End-stage Kidney Disease criteria [2]

Stage	Serum creatinine criteria	Urine output criteria
1	Increase in serum creatinine ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 $\mu\text{mol/l}$) or increase to $\geq 150\%$ to 200% (1.5-fold to 2-fold) from baseline	< 0.5 ml/kg/hour for > 6 hours
2	Increase in serum creatinine to $> 200\%$ to 300% (> 2 -fold to 3 -fold) from baseline	< 0.5 ml/kg/hour for > 12 hours
3 ^a	Increase in serum creatinine to $> 300\%$ (> 3 -fold) from baseline, or serum creatinine ≥ 4.0 mg/dl (≥ 354 $\mu\text{mol/l}$) with an acute increase of at least 0.5 mg/dl (44 $\mu\text{mol/l}$)	< 0.3 ml/kg/hour for 24 hours, or anuria for 12 hours

Acute kidney injury is defined as an abrupt (within 48 hours) reduction in kidney function, currently defined as an absolute increase in serum creatinine ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 $\mu\text{mol/l}$), a percentage increase in serum creatinine $\geq 50\%$ (1.5-fold from baseline), or a reduction in urine output (documented oliguria < 0.5 ml/kg/hour for > 6 hours). ^aIndividuals who receive renal replacement therapy are considered to have met the criteria of Stage 3 irrespective of the stage they are in at the time of renal replacement therapy.

Abbildung 3: AKIN-Klassifikation (Lopes, Fernandes et al. 2008)

Es besteht große Ähnlichkeit zum RIFLE System, was jedoch völlig beabsichtigt ist. Die Urinkriterien sind gleich geblieben. Hauptneuerungen sind (Kellum 2008):

- Verbreiterung der „Risk“-Kategorie: die 50%-Grenze bleibt erhalten jedoch wird der Patient zusätzlich eingeschlossen, wenn er einen S_{Cr} -Anstieg von $0,3$ mg/dl hat.
- Ein 48h-Zeitfenster, möglichst sensitiv angelegt, in dem zwei gemessene Werte liegen, wobei immer auf den niedrigsten vorangegangenen Bezug genommen wird.
- Es wird vorgeschlagen, Patienten mit vorhandenem Nierenersatzverfahren als Stufe 3 zu klassifizieren, unabhängig von S_{Cr} oder Urinary Output (UO).
- Die Nomenklatur ist, didaktisch sinnvoller, numerisch von 1 bis 3.

- Die beiden Outcome-Klassen „L“ und „E“ fallen weg.

Diverse Studien haben bereits beide Systeme evaluiert und miteinander verglichen (Bagshaw, George et al. 2008; Lopes, Fernandes et al. 2008; Ostermann and Chang 2008; Joannidis, Metnitz et al. 2009; Chang, Lin et al. 2010). Die Performance beider Systeme war ähnlich, bei beiden kam es zu Fehlklassifikationen. Auch wird bei beiden Systemen die frühere, ätiologische Einteilung ignoriert. Es wird nicht mehr zwischen prärenalur Ursache und tatsächlicher akuter Tubulusnekrose unterschieden, zumal hierfür das histologische Korrelat fehlt (Reindl-Schwaighofer and Joannidis 2010).

2 Problem und Fragestellung

Da die Prognose schlecht, die Inzidenz steigend und die Kosten für die Intensivbehandlung hoch sind, ist die Sachlage zum ANV keinesfalls befriedigend. Vor allem fehlt ein etabliertes und zuverlässiges System, welches über Prognose und Schweregrad Aufschluss geben kann. Die Einführung des RIFLE- sowie des AKIN-Systems war dabei ein Schritt in die richtige Richtung.

Insgesamt liegen also zwei Klassifikationssysteme für das ANV vor. Das Ältere von beiden, obwohl erst seit 2004 in Anwendung, ist bereits in der Fachwelt verbreitet, taucht in vielen Lehrbüchern (Aken, Reinhart et al. 2007; Burchardi, Larsen et al. 2007; Renz-Polster and Krautzig 2008; Baenkler, Goldschmidt et al. 2009; Haverkamp, Herth et al. 2009) auf und lässt sich somit als etabliert bezeichnen. Das Neuere von beiden, seit 2007 in Anwendung, ist eine modifizierte Form des Ersten und zielt auf eine höhere Sensitivität ab. Beide Systeme sind also noch relativ jung, bei einem Mangel an Evidenz. Diese Arbeit befasst sich daher mit folgenden Fragen:

- Funktioniert die Diagnose und Klassifikation des ANV anhand der Systeme? Erfüllen sie die Anforderungen, die an ein Klassifikationssystem gestellt werden?
- Wie sind beide Systeme, isoliert voneinander, mit Inzidenz, Letalität und extrakorporalen Verfahren assoziiert?
- Welche Charakteristika zeigen die verschiedenen Patientengruppen, die nach den Systemen klassifiziert werden?
- Wie zeigen sich die Systeme im Vergleich? Wo liegen die Stärken und Schwächen der beiden Systeme? Welches System ist sensitiver und zuverlässiger in Bezug auf Letalität und Prognose? Wie groß sind die Unterschiede?
- Welche Aussagekraft haben Kreatininwerte?
- Gibt es Zusammenhänge zwischen ANV, Letalität, EV und den Kreatininwerten?
- Wie kann man die beiden Systeme verbessern? Bieten sich sinnvolle Anwendungsmodifikationen beider Systeme an? Wie könnten mögliche Probleme beider Systeme gelöst werden?

3 Material und Methodik

3.1 Studienart

In dieser Studie sollte analysiert werden, wie sich zwei verschiedene, relativ neue Klassifizierungssysteme klinisch verhalten und anwenden lassen. Dabei wurden sämtliche Daten retrospektiv erfasst und bearbeitet, um damit dann die beiden Systeme zu vergleichen und im Hinblick auf Erfolg zu bewerten. Eine Besonderheit war die Anwendung verschiedener Modifikationen von AKIN und RIFLE nebeneinander.

3.2 Studiendesign

Der untersuchte Zeitraum war auf ein Jahr begrenzt. Die Datenerhebung basierte auf dem „Renner“, einer Durchgangslistung aller Patienten, der Station 2/11 des Klinikums rechts der Isar München. Sämtliche Daten dieses Renners wurden kontrolliert und, falls nötig, korrigiert. Die unterschiedlichen Daten stammen aus den Akten der Patienten, vor allem aus Laborbefunden, Arztbriefen und Diagnosen. Auf diese wurde größtenteils über das krankenhauserne SAP-System zugegriffen. Daten, welche hier nicht vorlagen, wurden aus analogen Krankenakten entnommen.

Folgende Daten wurden erhoben:

- Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht
- Aufnahmedatum auf Station und Krankenhaus, Entlassungsdatum, eventuelle erneute Krankenhausaufenthalte in den nachfolgenden Monaten.
- Serumkreatininwerte, jeweils mindestens einmal pro Tag: bei Einlieferung (Kreatinin bei Einlieferung), Maximum nach 24 +/- 12 h (Kreatinin Max. nach 24h ± 12h), Maximum des Gesamtaufenthaltes mit Datum (Kreatinin Maximal), bei Entlassung mit Datum (Kreatinin letzter)
- Anwendung und Art eines extrakorporalen Verfahrens, mit Beginn und Ende sowie eventuell vorherigem extrakorporalen Verfahren
- Vorhandensein eines CNV oder einer Nierentransplantation (NTX)
- Falls verstorben: Todesdatum, falls überlebt: Datum des letzten Krankenhausbesuches
- Verlegende und zuverlegende Station
- Hauptdiagnose zum Zeitpunkt der Aufnahme.

3.3 Population

3.3.1 Patientengut

Das Patientengut bestand aus allen Patienten, die im Jahre 2010 auf die internistische Intensivstation 2/11 des Klinikums der Technischen Universität rechts der Isar eingeliefert wurden. Der Großteil der Patienten bestand aus postoperativ zu überwachenden, multimorbiden oder von extern zuverlegten Patienten mit sich verschlechterndem Gesundheitszustand. Dabei wurden 8 Patienten bereits 2009 eingeliefert und blieben überlappend auf 2010 auf Station. Genauso waren 7 Patienten noch bis ins Jahr 2011 auf Station. Diese 15 Patienten wurden in die Studie mit eingeschlossen. Insgesamt handelte es sich um 371 Aufnahmen, wobei aber Patienten mehrfach eingewiesen wurden.

Der Patientenpool bestand nach dieser Analyse aus 346 Patienten. Patienten, bei denen das erneute Einlieferungsdatum 25 Tage oder mehr nach dem Entlassungsdatum lag, wurden als neuer Patient, also als Individuum, angesehen. Der Zeitraum wurde gewählt, da in dieser Zeit von einer Erholung der Nierenfunktion ausgegangen werden kann (Burchardi, Larsen et al. 2007). Genauso wurden Patienten als ein Individuum gezählt, wenn zwischen Entlassung und Wiederaufnahme weniger als vier Tage lagen, da hier eine Zusammenführung zu einem Aufenthalt sinnvoll war.

3.3.2 Einschlusskriterien

Bestandteil der Studie waren alle Patienten, die vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2010 auf die Intensivstation 2/11 aufgenommen wurden und folgende Kriterien erfüllten:

- vorhandene Daten und Werte
- ohne Nierentransplantate
- ohne dauerhafte Dialysepflichtigkeit.

Daraus folgt, dass alle Patienten mit chronischem Nierenversagen, egal in welchem Stadium, mit einbezogen wurden. Eine separate Betrachtung bietet sich jedoch an.

Folgende Grafik bietet eine Übersicht über Patientengut und Einschlusskriterien:

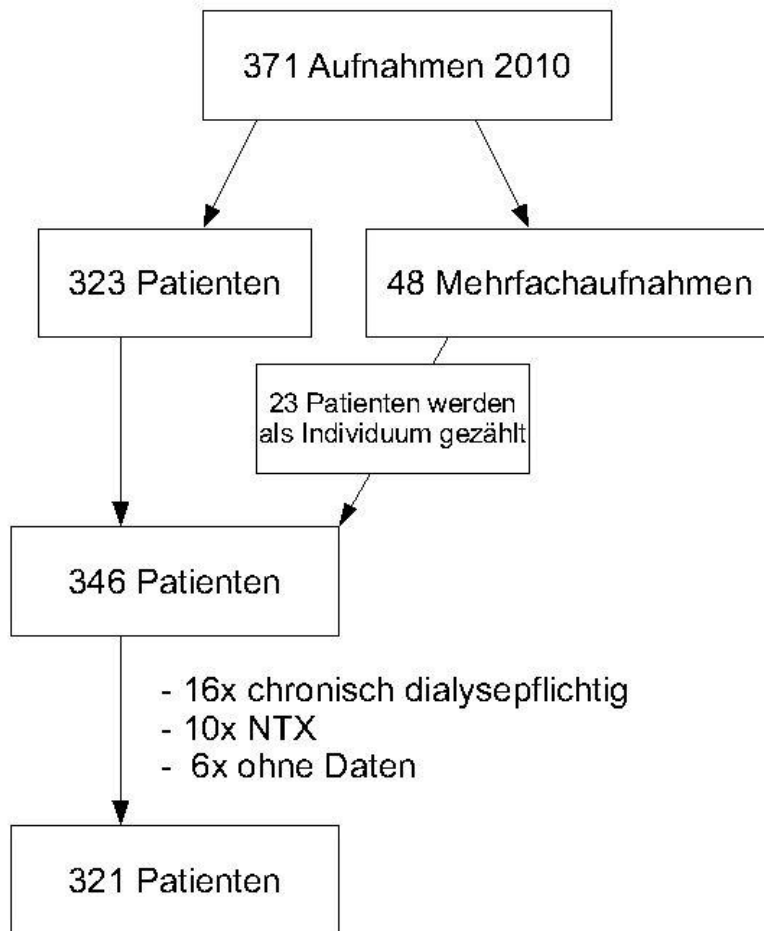


Abbildung 4: Flussdiagramm: Aufnahmen und Einschlusskriterien dieser Studie

3.4 Vorgehen

3.4.1 Sammlung der Daten

Anhand der Patientendaten wurden die zum jeweiligen Zeitpunkt gehörigen Serumkreatininkonzentrationen aus den Laborbefunden entnommen. Auf Basis dieser Werte wurde in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe (in Abbildung 5 umrandet mit) beinhaltete Patienten, die mit physiologischen Kreatininwerten unter 1,3 mg/dl eingeliefert wurden (Stevens and Levey 2005). Es wurde auch, falls vorhanden, der vorherige Kreatininverlauf auf Auffälligkeiten überprüft. Die zweite Gruppe (in Abbildung 6 umrandet mit - - - -) umfasste Patienten, die mit Kreatininwerten mit oder über 1,3 mg/dl eingeliefert wurden und weiterer Differenzierung bedurften. Die dritte Gruppe (in Abbildung 5 umrandet mit -----) beinhaltete Patienten ohne Daten. Bei allen Patienten wurde in der Krankenakte nach vorherigen Nierentransplantationen, extrakorporalen Verfahren und der Hauptdiagnose gesucht. Bei der zweiten Gruppe wurde abgeklärt, ob es sich um ein chronisches Nierenversagen oder ein zuvor erlittenes, mögliches ANV handelte. Dazu wurden Kreatininkumulativlisten von jedem Patienten überprüft. Bei der Definition eines chronischen Nierenversagens wurde annähernd und in vereinfachter

Weise auf die Kriterien der National Kidney Foundation zur Definition des CNV zurückgegriffen (Levey, Coresh et al. 2003). Unterstützend wurden die Anamnese und Dokumente wie Arztbriefe überprüft.

3.4.2 Anwendung und Beschreibung der Klassifikationssysteme

Nachfolgend kamen die beiden Systeme nach RIFLE und AKIN zum Einsatz:

RIFLE	Serumkreatinin: Zeitfenster: 7 d
R	≥ 1,5 fache Erhöhung vom Basiskreatinin aus
I	≥ 2,0 fache Erhöhung vom Basiskreatinin aus
F	≥ 3,0 fache Erhöhung vom Basiskreatinin aus oder ≥4,0 mg/dl mit einem akuten Anstieg von ≥0,5 mg/dl
AKIN	Serumkreatinin: Zeitfenster: 48 h
1	≥ 1,5 fache Erhöhung oder Anstieg um ≥0,3mg/dl
2	>2,0 fache Erhöhung
3	≥3,0 fache Erhöhung oder ≥4,0 mg/dl mit einem akuten Anstieg von ≥0,5 mg/dl

Tabelle 6: Anwendungsgrundsätze von RIFLE und AKIN in dieser Arbeit

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die beiden Outcome-Stadien von RIFLE sowie die Klassifikation zu AKIN 3 aufgrund eines Nierenersatzverfahrens nicht berücksichtigt. In der ersten Gruppe wurde RIFLE anhand des niedrigsten Kreatininwertes als Referenz bestimmt. In der zweiten Gruppe wurde RIFLE anhand der Kreatininkumulativlisten bestimmt. Jeweils innerhalb maximal einer Woche. Dasselbe Procedere wurde für AKIN angewendet, hier jedoch unter Anlegung des 48h Fensters. In der ersten Gruppe konnten die Einteilungen berechnet werden, in der zweiten Gruppe erfolgte die Auswahl unter Zuhilfenahme von ausgedruckten Kreatininkumulativlisten per Hand. Bei Unklarheit über den Zeitraum der Bestimmung wurde möglichst aussagekräftig und sensitiv definiert. „Frühzeitig“ bedeutete dabei, dass der Patient nach AKIN/RIFLE klassifiziert wurde, bevor er auf Station 2/11 eingeliefert wurde, beziehungsweise wenn das Beobachtungsfenster den Zeitpunkt der Einlieferung beinhaltetete. Folgende Grafik visualisiert dies:

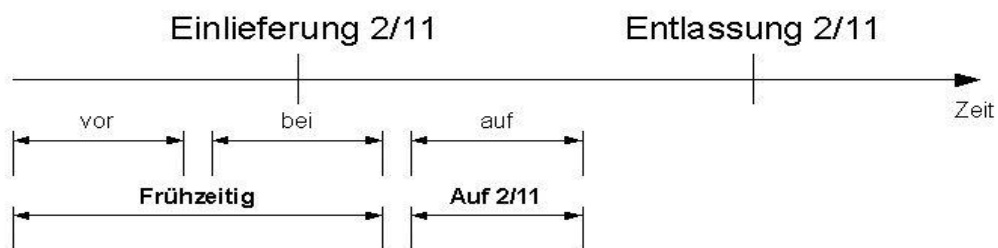


Abbildung 5: Timeline zur Veranschaulichung des Zeitpunkts der Klassifikation

Nach den obigen Erklärungen sind also folgende Klassifikationen möglich:

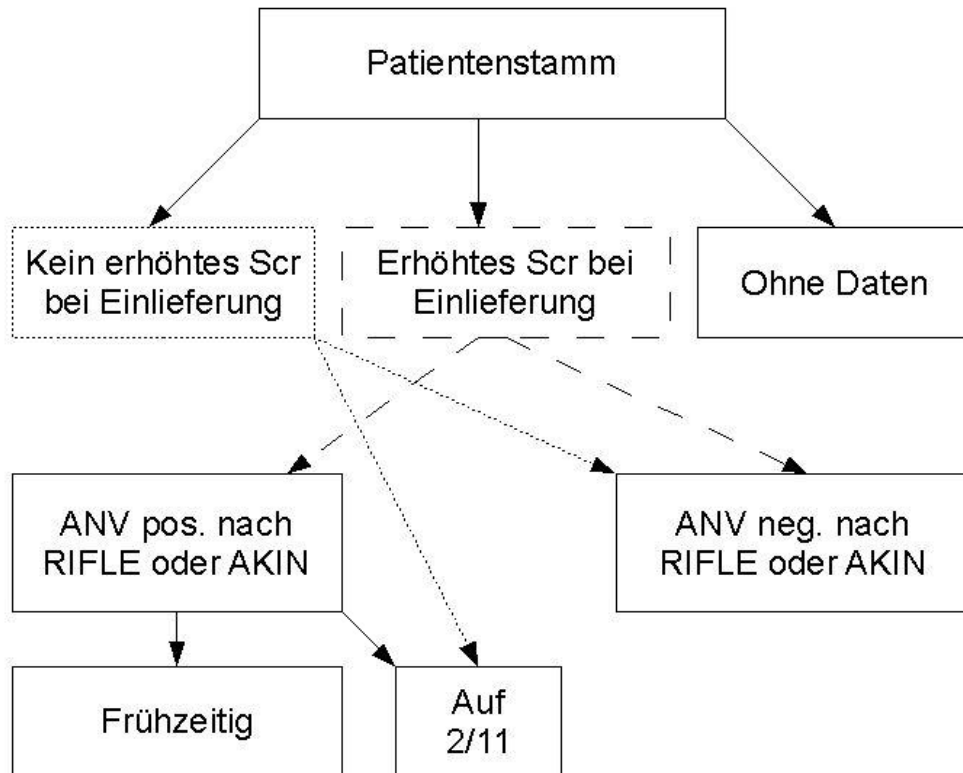


Abbildung 6: Flussdiagramm: Möglichkeiten der Klassifikation nach dem Zeitpunkt, Umrandung ... steht für Pat. mit physiologischen Kreatininwerten, Umrandung - - - steht für Pat. mit Werten $\geq 1,3$ mg/dl, die weiterer Differenzierung bedurften, Umrandung – steht für Pat. ohne Daten

3.4.3 Letalität

Der Zeitraum zwischen Intensivaufenthalt der Patienten und Datenerfassung betrug meist mehr als sechs Monate. In diesem Zeitraum waren viele Patienten zu Kontrollterminen oder Nachsorgebehandlungen in weiterbehandelnde Abteilungen einbestellt worden. Das Datum des letzten wahrgenommenen Termins wurde festgehalten. Patienten, welche nach mehr als 28 Tagen nach ihrer Entlassung erneute Termine im Krankenhaus wahrgenommen haben, wurden demnach als „nicht verstorben“ klassifiziert. Hingegen wurden Patienten, die nach ihrer Entlassung innerhalb von 28 Tagen nicht mehr gesehen wurden, als „exkludiert“ klassifiziert. Im Ergebnisteil wurde hauptsächlich Rücksicht auf die Gesamtlealität („verstorben gesamt“) und auf die Intensivlealität („verstorben auf ICU“) genommen, da diese repräsentativ und valide sind. Jeder Patient wurde zu jedem der drei möglichen Todeszeitpunkte separat in „Ja“, „Nein“ oder „Exkludiert“ eingeteilt, weshalb in den jeweiligen Spalten Mehrfachnennungen möglich sind. Dies bedeutet beispielsweise, wenn ein Patient innerhalb des Krankenhauses („Hospital“) verstorben ist, so erhielt er für die Gesamtlealität und die Hospitallealität das Merkmal „ja“, für die ICU-Lealität und die >28d-Lealität das Merkmal „nein“. Um daraus entstehende statistische Missverständnisse auszuschließen, wurden in dieser Studie lediglich die Gesamtlealität

und die ICU-Letalität als Endpunkt untersucht. Da die Gesamtletalität mit der Intensivletalität verglichen werden sollte, tauchen exkludierte Patienten auch nicht in den Unterpunkten „ICU“, „Hospital“ und „>28d“ auf.

Bei allen Patienten wurden, falls verstorben, der Todeszeitpunkt und falls überlebt, der letzte Krankenhausaufenthalt notiert. Darauf basierend wurde folgendermaßen kategorisiert:

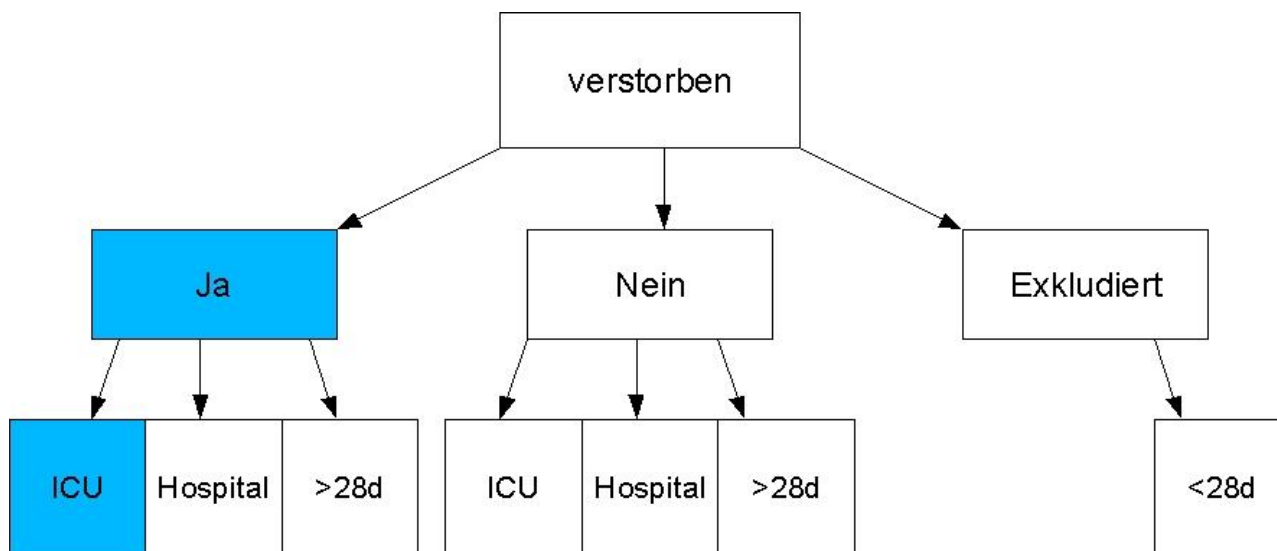


Abbildung 7: Flussdiagramm: Möglichkeiten der Klassifikation nach der Letalität

3.4.4 Modifikationen

Abweichend von den oben genannten Original-Definitionen wurden insgesamt sechs einfache Modifikationen vorgenommen.

3.4.4.1 Korrektur geschlechterspezifischer Charakteristika

Das Serumkreatinin ist ein individueller Wert und von vielen Faktoren abhängig. Einer davon ist die Muskelmasse. Da diese bei Männern meist höher ist als bei Frauen, liegen die Normwerte der meisten Labore für Männer bei 0,7 – 1,3 mg/dl und für Frauen bei 0,5 – 1,1 mg/dl. Daraus ergibt sich die Möglichkeit die Kreatininwerte anzugleichen, indem man bei weiblichen Patienten 0,2 mg/dl addiert. Damit nivelliert sich der geschlechterabhängige Unterschied. Es wurde untersucht, ob durch diese theoretische Angleichung eine Verbesserung der AUROC-Werte der Kreatininwerte erzielt werden konnte.

3.4.4.2 Modifikation durch „Rückwärts“-Klassifikation

Ein großer Teil der Patienten wird von den Systemen nicht erfasst, dazu gehören auch Fälle, die mit erhöhten Kreatininwerten eingeliefert wurden und dann abfallen.

Bei Patienten, die mit erhöhten Kreatininwerten eingeliefert werden, sind folgende Szenarien denkbar:

1. Vorbestehendes/anamnestisches CNV, konsekutives CNV (Kreatininwerte konstant hoch)
2. Vorbestehendes/anamnestisches CNV, auf welches ein ANV folgt, Erholung (Kreatininwerte hoch, steigend, dann fallend)
3. Niere gesund, ANV, Einlieferung, Erholung (Kreatininwerte hoch, dann fallend)
4. Niere gesund, ANV, Einlieferung, konsekutives CNV (Kreatininwerte konstant hoch).

AKIN oder RIFLE kann anhand des Kreatinins nicht zwischen 1. und 4. differenzieren. Fälle der Klasse 2. und 3., also das ACNV und das klassische ANV, können mithilfe einer Modifikation erfasst werden, welche die beiden Systeme „rückwärts“ und entsprechend denselben Regeln wie die originale Klassifikation anwendet. Grundlage hierfür ist eine Erholung der Nierenfunktion. Die Modifikation wurde lediglich für zuvor negativ klassifizierte Patienten benützt. Im weiteren Text wird diese Modifikation als „Rückwärts-Modifikation“ bezeichnet. Es handelt sich hierbei um eine Ex-Post-Analyse. Eine genaue Klassifikation ist streng genommen nur retrospektiv möglich. Wurde beispielsweise ein Patient mit einem Kreatininwert von 1,8 mg/dl eingeliefert, welcher auf 1,0 mg/dl sank, so kann von einem vor Einlieferung stattgefundenen ANV ausgegangen werden.

3.4.4.3 Modifikation nach der MDRD-Formel

Eine weitere Möglichkeit, Patienten zu erfassen, welche mit erhöhten Kreatininwerten eingeliefert werden und bei denen kein Baseline-Kreatinin bekannt ist, ist die Anwendung der vereinfachten MDRD-Formel:

$$GFR(ml/min/1,73m^2) = 186,3 * (Kreatinin(mg/dl))^{-1,154} * (Alter(a))^{0,203}$$

zusätzliche Multiplikation falls weiblich mit 0,742, falls schwarze Hautfarbe mit 1,212 (Levey, Stevens et al. 2009).

Ausgehend von einer GFR von 75 ml/min erhält man somit Baseline-Kreatininwerte. Wendet man diese nun als Ausgangswert an, kann nach AKIN und RIFLE neu klassifiziert werden (Hogg, Furth et al. 2003). Auch diese Modifikation wurde bei allen zuvor AKIN beziehungsweise RIFLE negativ klassifizierten Patienten angewandt.

3.4.4.4 AKIN Klasse 3 bei extrakorporalen Verfahren

Aufgrund der besseren Vergleichbarkeit wurde der Vorschlag, die Anwendung von EV als AKIN Kategorie 3 zu werten, bisher nicht berücksichtigt. In dieser Modifikation werden Patienten, die ein EV erhielten, allesamt Kategorie 3 zugeordnet. Diese Zuordnung hatte vor allen anderen Vorrang. Diese Modifikation wurde „AKIN-EV“ abgekürzt.

3.4.4.5 „AKIN-EV“- und die AKIN-„Rückwärts“-Modifikation

Aufgrund der besonderen Ergebnisse dieser Studie, die AKIN für die beiden oben genannten Modifikationen liefert, wurden hierzu beide miteinander kombiniert. Die Veränderungen bezogen sich nur auf AKIN und nicht auf RIFLE.

3.4.4.6 Zusätzliche Zuordnung CNV=AKIN 2

Um Patienten, die ein CNV hatten, ebenfalls zu berücksichtigen, wurde in gleicher Weise wie oben in die Kategorie 2 eingeteilt. Die Modifikation wurde ebenfalls nur für AKIN angewendet. Wichtig ist hierbei die Beachtung einer Hierarchie der Zuordnung. Am höchsten stand dabei das Merkmal EV vor den anderen beiden. Das bedeutet, ein Patient der ein CNV hatte und ein EV bekam, war automatisch AKIN 3. Die Modifikation „Rückwärts“ hat den geringsten Stellenwert.

Folgendes Fließdiagramm soll die Klassifikation nach den unterschiedlichen Modifikationen verdeutlichen:

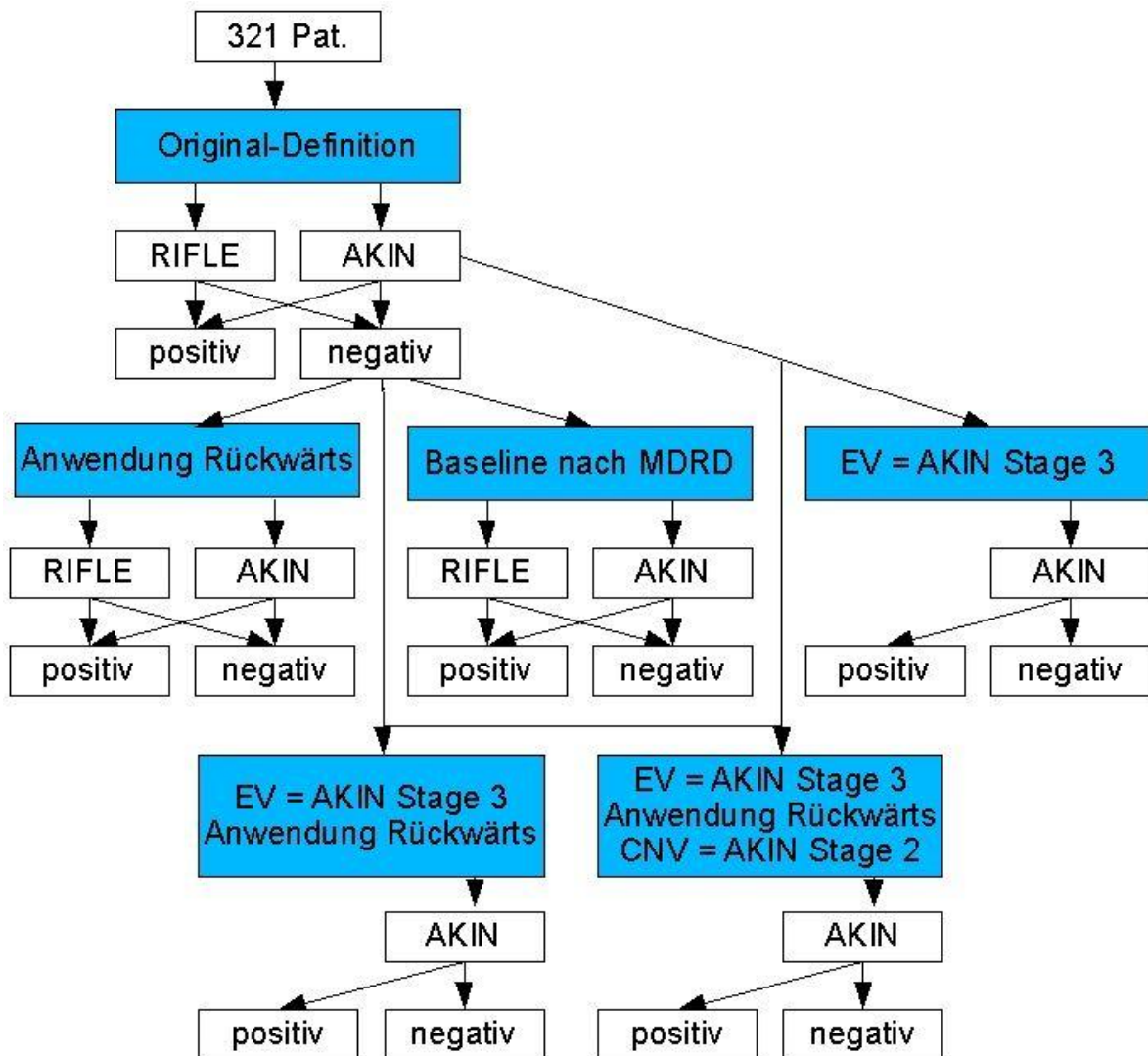


Abbildung 8: Flussdiagramm: Klassifikationsmöglichkeiten anhand verschiedener Modifikationen der beiden Systeme

3.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics für Windows (Version 19.0 und 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Alle Daten wurden auf Tippfehler, Null- oder Extremwerte untersucht. Die statistische Auswertung erfolgte in Eigenarbeit. Folgende Verfahren wurden angewendet:

- Absolute und relative Häufigkeiten mit Prozentangaben für nominale Variablen. Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf die Gesamtpopulation.
- Deskriptive Statistik mit Mittelwert, Standardabweichung und Minimum/Maximum für absolute Variablen. Dabei wurde deren Verteilung teilweise in Säulendiagrammen dargestellt.
- Um AKIN und RIFLE untereinander und mit den Sterbedaten zu vergleichen wurden Kreuztabellen angefertigt. Auch hier beziehen sich alle Prozentangaben in Klammern auf die Gesamtpopulation. Fett geschriebene Prozentangaben hingegen beziehen sich auf die Population innerhalb einer Gruppe. Die wichtigsten Ereignisse sind farbig hervorgehoben.

Um die Modifikationen mit den Original-Daten zu vergleichen, kamen ebenfalls Kreuztabellen zum Einsatz. Hierbei stehen die fett gedruckten Zahlen in zweiter Reihe jedoch für die Klassifikationen nach der jeweiligen Modifikation.

- Bei einigen Kreuztabellen wurde ein Chi-Quadrat-Test verwendet um zum Beispiel die Signifikanz zwischen ANV positiven und ANV negativen Patienten im Hinblick auf die Letalität zu prüfen. Es wurde von einem Konfidenzintervall von 95% ausgegangen und der p-Wert angegeben. Bei P-Werten unter 0,05 wurde das Ergebnis als signifikant angesehen.
- Mehrschichtige Kreuztabellen wurden verwendet, um darzustellen, welche Charakteristika RIFLE/AKIN positiv klassifizierte Patienten gegenüber nominaler Werte hatten. Es handelte sich dabei um den Einsatz von EV und das Vorhandensein eines CNV. Da solche Tabellen unübersichtlich sind, wurden nur die jeweils relevanten Daten dargestellt. Dies waren die prozentualen Anteile der verstorbenen Patienten innerhalb der jeweiligen Kategorie. Auch hier wurden die aussagekräftigsten Werte farblich hervorgehoben.
- Varianzanalysen wurden verwendet um bestimmte Charakteristika von bestimmten Patientengruppen sichtbar zu machen. So wiesen zum Beispiel nach RIFLE/AKIN positiv klassifizierte Patienten bestimmte Charakteristika hinsichtlich metrischer Werte auf. Auch verstorbene Patienten und solche mit anamnestischen CNV und Anwendung von EV wurden hier verglichen. Es handelte sich um eine univariate Analyse (ONE WAY ANOVA) mit Angabe der entsprechenden Signifikanzen zwischen den Gruppen. Diese einfaktorielle Varianzanalyse testet hierbei den

Unterschied zwischen den Gruppen simultan. Dies bedeutet, dass zwischen den Gruppen ein irgendwie gearteter Unterschied vorliegt. Es wurden die Mittelwerte der verschiedenen metrischen Werte wie Alter, Liegedauer (LOS), Kreatininwerte und Dauer der Anwendung von EV verglichen.

- Baumdiagramme wurden durch SPSS kreiert, um Letalitätswahrscheinlichkeiten anhand verschiedener Kreatininwerte in mg/dl darzustellen. Es wurde zwischen Gesamtlealität („verstorben gesamt“) und ICU-Letalität („verstorben auf ICU“) unterschieden. In den jeweiligen Unterpunkten tauchen Säulendiagramme zur Veranschaulichung auf. Das jeweils häufigste Ereignis wurde grau hinterlegt. Es handelte sich um eine CHAID-Analyse, dies bedeutet „Chi-squared Automatic Interaction Detection“, was für eine automatische Entdeckung von Zusammenhängen mittels Chi-Quadrat-Test steht. Dieses Verfahren bestimmt automatisch diejenige unabhängige Variable (Kreatininwert), die den stärksten Zusammenhang mit der abhängigen Variablen zeigt (Letalität). Die jeweiligen Cut-Off-Werte wurden also automatisch generiert, da sie am aussagekräftigsten waren.
- Bezüge von AKIN, RIFLE und EV auf andere Variablen wie zum Beispiel Letalität wurden mit ROC-Analysen berechnet. Insbesondere bei den Modifikationen dienten AUROC-Werte zum Vergleich. Bei den Analysen wurde immer als Endpunkt die Gesamt-, die Intensivletalität oder die Anwendung von EV mit der Antwort „ja“ gewählt. ROC-Analysen bieten eine hervorragende Möglichkeit zum Vergleich. Bei Receiver-Operator-Characteristic-Kurven wird die Sensitivität gegen 1-Spezifität aufgetragen. Die Analyse gilt als Standard zum Beschreiben und Vergleichen der Genauigkeit von diagnostischen Tests. Als Qualitätsmaß einer Kurve gilt dabei der AUROC, also die Fläche unterhalb der Kurve. Je näher die Kurve im linken oberen Eck liegt beziehungsweise je größer AUROC, desto besser ist das Ergebnis. Die jeweiligen Flächenangaben repräsentieren damit zum Beispiel die prognostische Güte von RIFLE, AKIN und den Kreatininwerten.
- Zusätzlich zu den ROC-Kurven wurde der Youden-Index verwendet. Hierzu wurden Exceltabellen erstellt. Er ist die Summe aus Sensitivität und Spezifität abzüglich 1 und kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Je größer der Wert, desto besser ist seine Fähigkeit zwischen krank und gesund zu unterscheiden. Es wird ein Cut-Off-Kreatininwert geliefert, der eine Aussage über die Prognose zulässt. Dieser Wert wurde nur bei der Originaldefinition verwendet, da er lediglich die Aussage der ROC-Kurven unterstreicht.

Einige Abbildungen wurden mit Microsoft Office Excel 2007 12.0.6 erstellt.

3.6 Endpunkte der Studie

3.6.1 Primäre Endpunkte

Die beiden ANV-Klassifizierungssysteme AKIN und RIFLE sollen hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität kombinatorisch evaluiert werden. Dabei sollen sie ihre Eignung als Klassifikationssystem und Performance hinsichtlich Inzidenz, Prognose und Letalität sowie extrakorporaler Verfahren demonstrieren. Kann man ein System als das bessere bezeichnen?

3.6.2 Sekundäre Endpunkte

Weiterhin sollen Anwendungsmodifikationen der beiden Systeme diskutiert werden, um Schwächen auszugleichen und für die Zukunft ein noch besseres System zu etablieren.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenmerkmale

4.1.1 Häufigkeiten allgemeiner Charakteristika

Gesamtpopulation	321 Patienten
davon	
männlich	177 (55,1%)
weiblich	144 (44,9%)
Chronisches Nierenversagen	53 (16,5%)
Hauptdiagnose bei Einlieferung	53 (16,5%) Pneumonie, ARDS 50 (15,6%) Leberversagen/-zirrhose 40 (12,5%) Gastrointestinale Blutung 31 (9,7%) Sepsis 15 (4,7%) Kardiogener Schock 13 (4,0%) Pankreatitis 5 (1,6%) Apoplex 114 (35,5%) andere

Tabelle 7: Absolute Häufigkeiten allgemeiner Charakteristika, Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation

Es wurden geringfügig mehr Männer eingeliefert. Insgesamt wurde bei einem Sechstel der Patienten ein chronisches Nierenversagen diagnostiziert. Die häufigsten Indikationen für die Aufnahme waren neben „anderen“, schock- und/oder entzündungsbedingte Lungenschäden, akute Leberschäden, gastrointestinale Blutungen und Sepsis.

4.1.1.1 Letalität

Letalität	Ja	Nein	Exkludiert
Verstorben gesamt	100 (31,2%)	112 (34,9%)	109 (34,0%)
davon			
Auf Intensivstation (ICU)	70 (21,8%)	142 (44,2%)	-
Im Krankenhaus (Hospital)	23 (7,2%)	189 (58,8%)	-
In einem Zeitraum von mehr als 28 Tagen (>28d)	7 (2,2%)	205 (63,8%)	-

Tabelle 8: Verteilung der Letalität und deren absolute Häufigkeiten anhand der unterschiedlichen Zeitpunkte, Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation

Die Gesamtzahl der Patienten, bei denen der Tod sicher festgestellt wurde, liegt bei 100 und damit bei 31,2%. Diese teilen sich auf die jeweiligen zeitlichen Intervalle auf: ICU, Hospital und >28 Tage. Die erste bildete dabei mit 70 Patienten und 21,8% die größte Gruppe, die zweite lag bei 7,2% und die dritte bei 2,2%. Dies gilt in umgekehrter Reihenfolge für die Anzahl der nicht in diesem Zeitintervall verstorbenen Patienten. Die Todeszeitpunkte der 7 Patienten, welche in einem Zeitraum von mehr als 28 Tagen verstarben, lagen bei 71, 84, 128, 172, 268, 280 und 338 Tagen nach Einlieferung. Aus methodischen Gründen gibt es bei der Intensiv-, Hospital- und >28d-Letalität keine hundertprozentige Deckung. So wurden die Patienten, bei denen keine sichere Aussage zur Letalität gemacht werden konnte, auch für diese Unterpunkte exkludiert. Dies ist wichtig, da sonst einige Vergleiche dieser Studie nicht möglich wären.

4.1.1.2 Nierenersatztherapie

Nierenersatztherapie gesamt	65 (20,2%)
davon	
Intermittierend	7 (10,8%)
Kontinuierlich	47 (72,3%)
Intermittierend und kontinuierlich	9 (13,8%)
Albumindialyse	2 (3,1%)

Tabelle 9: Verteilung der Arten der extrakorporalen Verfahren und deren absolute Häufigkeiten, Prozentangaben beziehen sich auf 65 Pat. mit extrakorporalen Verfahren

Bei 20,2% konnte eine Art eines extrakorporalen Verfahrens eruiert werden, wobei es sich in der Mehrzahl der Fälle um eine kontinuierliche Dialyse handelte.

4.1.2 Deskriptiva

	Mittelwert	Minimum	Maximum
Alter in Jahren	62,3 ± 15,8	15,3	96,9
ICU-LOS in Tagen	9,1 ± 15,3	0	127
Dauer der extrakorporalen Verfahren in Tagen	1,8 ± 7,7	0	87
Tage bis zum Erreichen des max. Kreatinins	2,2 ± 5,6	0	52

Tabelle 10: Patientencharakteristika: Alter, Aufenthaltsdauer, Anwendungsdauer von extrakorporalen Verfahren und Tage bis zum Erreichen des maximalen Kreatinins, jeweils mit Mittelwert und Standardabweichung sowie Minimum und Maximum, LOS: Length of stay

Es handelte sich mehrheitlich um Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter, welche durchschnittlich etwa 9 Tage auf der Intensivstation verblieben. Die Anwendungsdauer von EV lag durchschnittlich bei 1,8 Tagen. Bei letzteren beiden Werten bestand eine Standardabweichung von 15,3 beziehungsweise 7,7 Tagen.

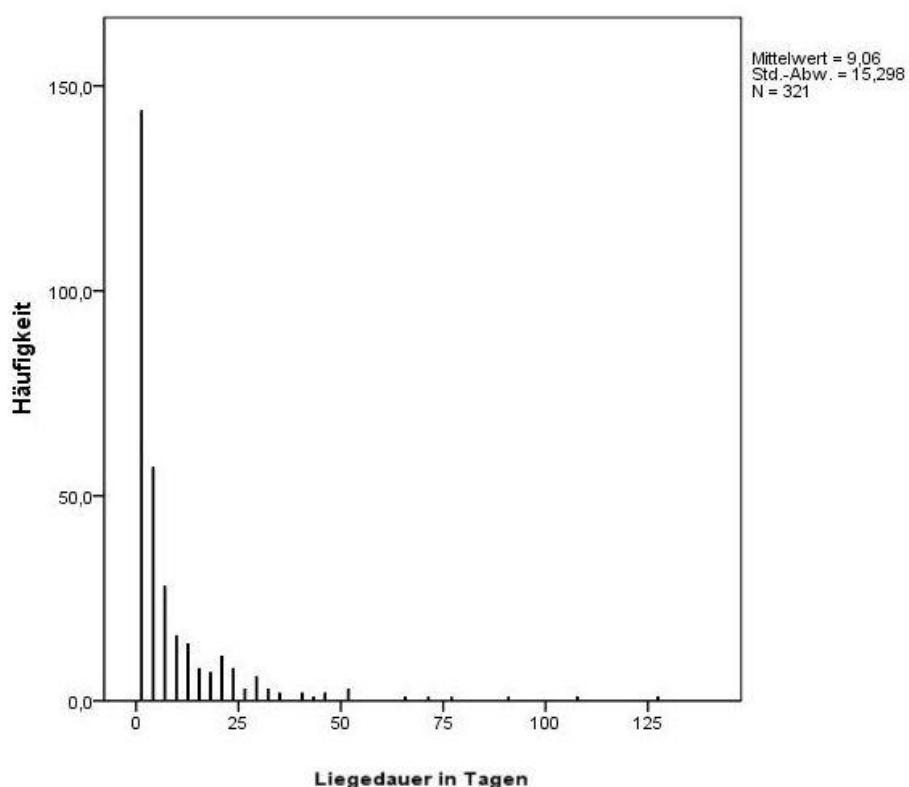


Abbildung 9: Säulendiagramm: Verteilung der Liegedauer

4.1.2.1 Kreatininwerte

Serumkreatinin in mg/dl	Mittelwert	Minimum	Maximum
Bei Aufnahme	1,71 ± 1,6	0,3	10,1
Maximum nach 24 ± 12 h	1,72 ± 1,5	0,3	10,0
Maximal	2,0 ± 1,8	0,3	10,1
Bei Entlassung	1,3 ± 1,0	0,3	6,8

Tabelle 11: Kreatininwerte, jeweils mit Mittelwert und Standardabweichung sowie Minimum und Maximum

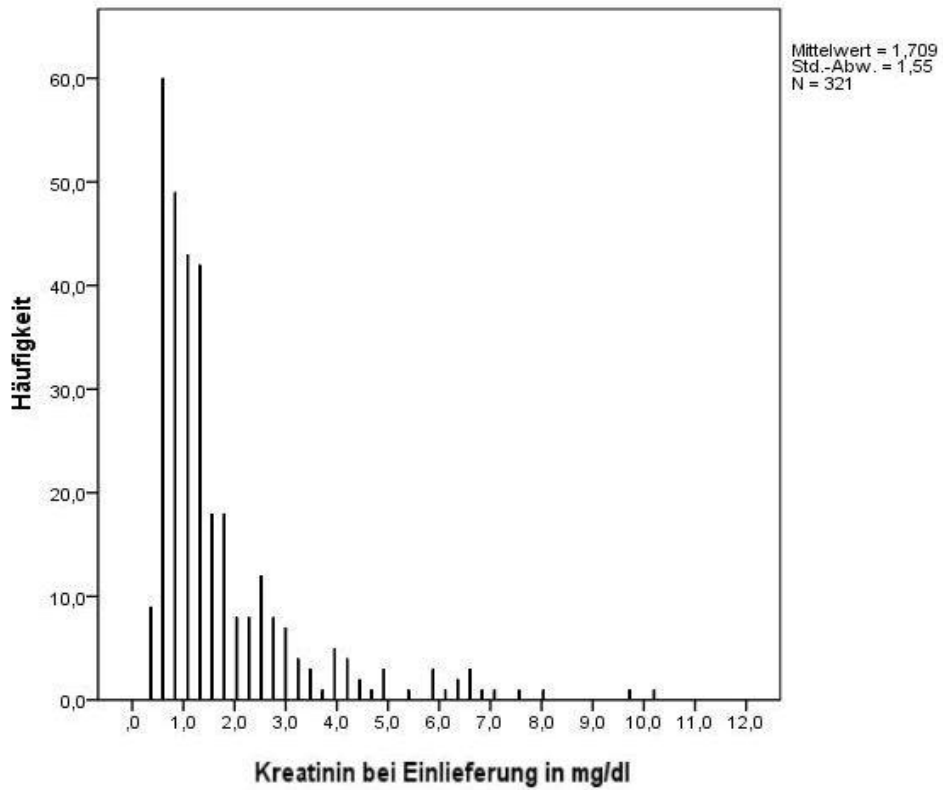


Abbildung 10: Säulendiagramm: Verteilung des Kreatininwertes bei Einlieferung

Ergebnisse

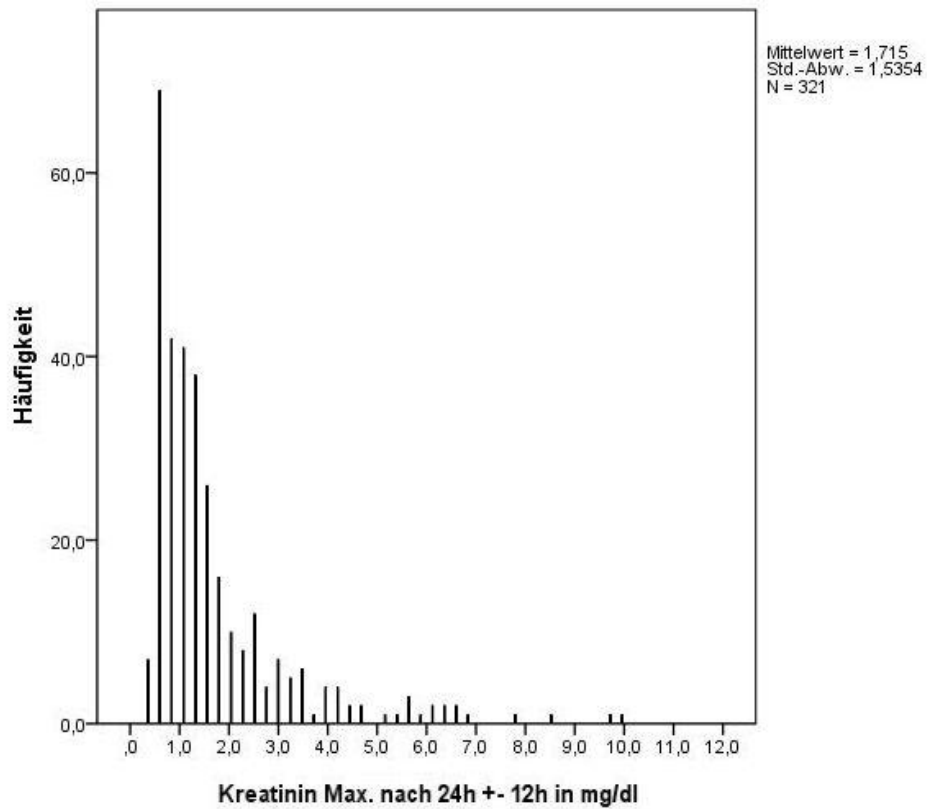


Abbildung 11: Säulendiagramm: Verteilung des maximalen Kreatininwertes nach 24 ± 12h

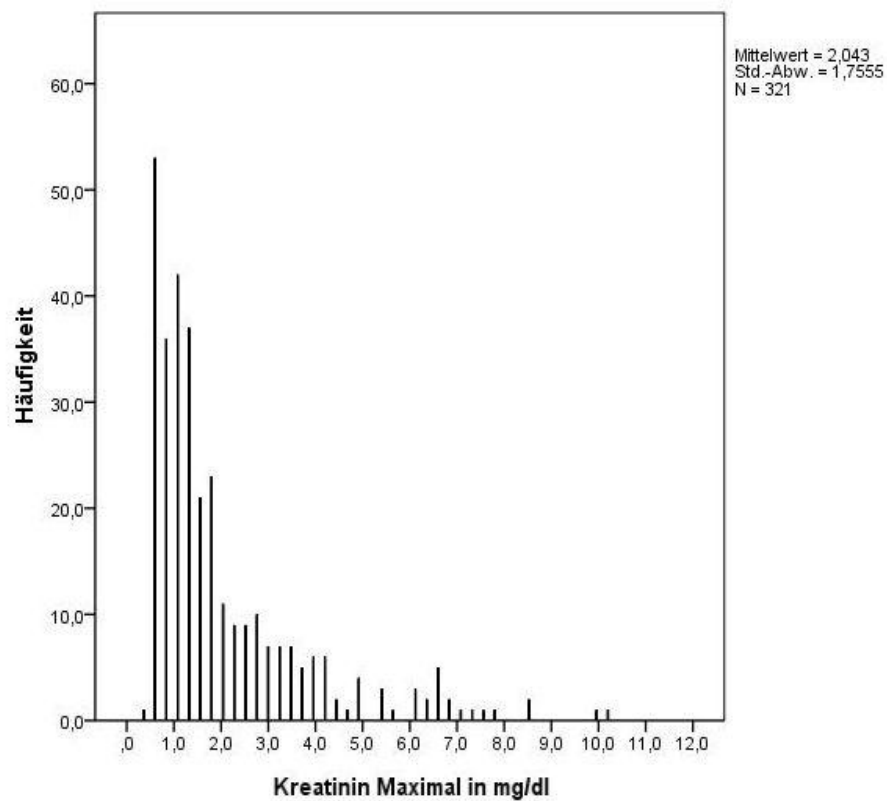


Abbildung 12: Säulendiagramm: Verteilung des maximalen Kreatininwertes

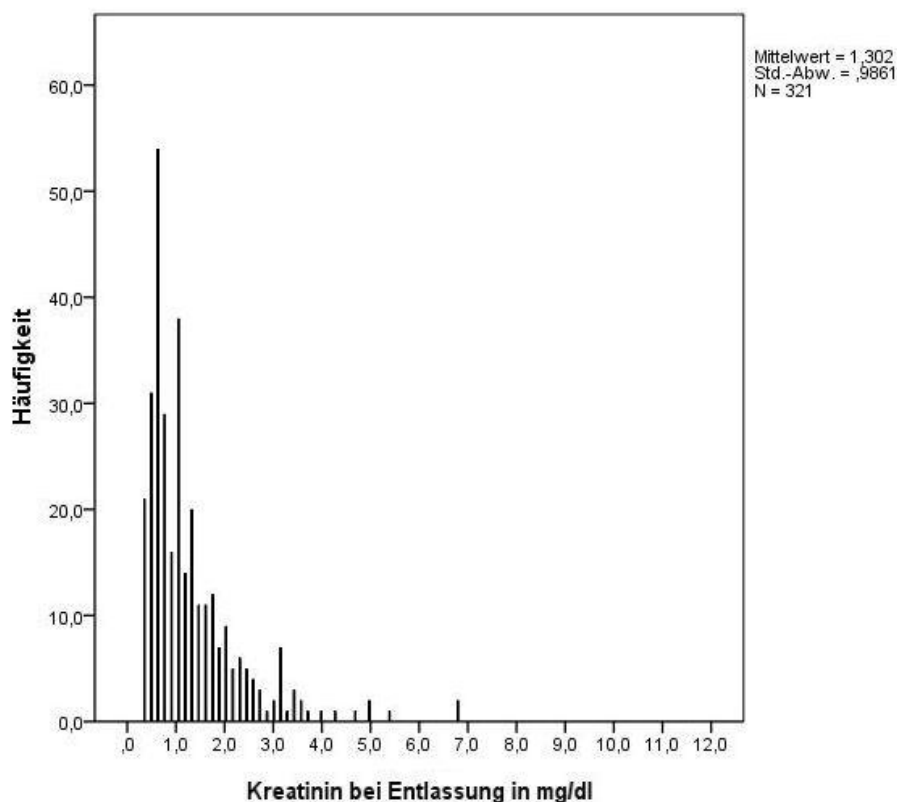


Abbildung 13: Säulendiagramm: Verteilung des Kreatininwertes bei Entlassung

Die Durchschnittswerte der oben genannten Kreatininwerte können auch grafisch dargestellt werden:

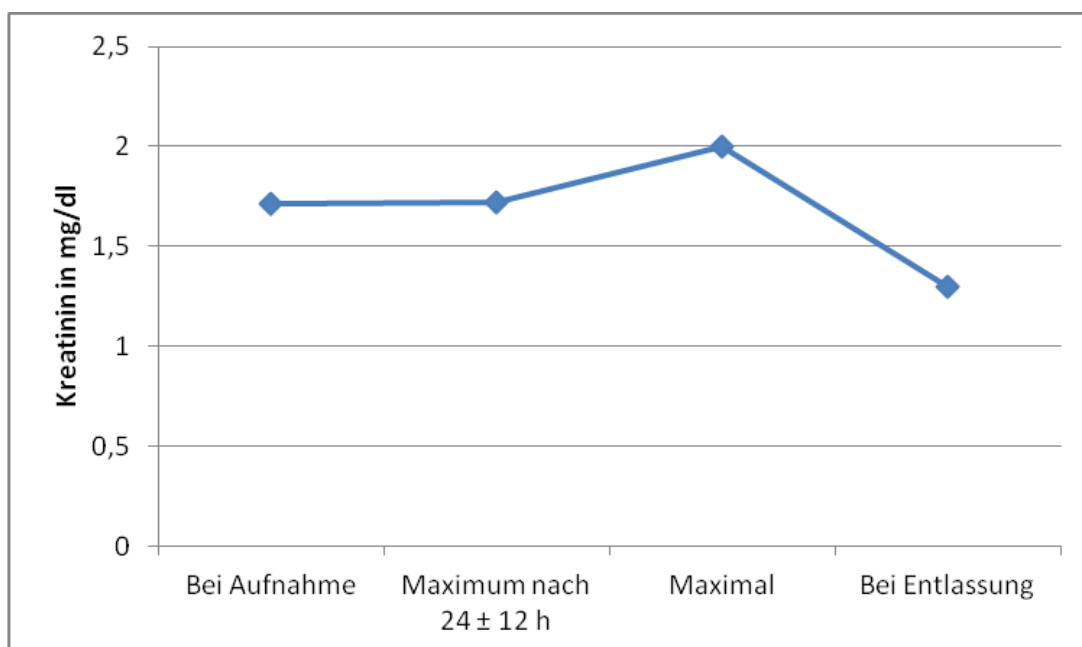


Abbildung 14: Grafische Darstellung des Verlaufs der durchschnittlichen Kreatininwerte

Tendenziell wurden also viele Patienten mit einem erhöhten Wert eingeliefert, der bis zu einem Maximum anstieg. Der letzte Kreatininwert befand sich durchschnittlich bei 1,3 mg/dl mit der insgesamt geringsten Standardabweichung.

4.2 Klassifikation nach RIFLE

Negativ	217 (67,6%)
R	40 (12,5%)
I	22 (6,9%)
F	42 (13,1%)

Tabelle 12: Klassifikation nach RIFLE, absolute und prozentuale Häufigkeiten

Nach dem RIFLE-System konnten demnach insgesamt 104 Patienten positiv klassifiziert werden, was 32,4% entspricht. Dabei werden die meisten Patienten in der Kategorie F erfasst. 217 Patienten wurden als negativ klassifiziert.

4.2.1 Zeitpunkt

Negativ	217 (67,6%)
Frühzeitig	43 (13,4%)
Auf 2/11	61 (19,0%)

Tabelle 13: Klassifikation nach RIFLE anhand des Zeitpunktes, absolute und prozentuale Häufigkeiten

Die Klassifikation nach RIFLE ist an ein siebentägiges Beobachtungsfenster gebunden, was eine gleitende Klassifikation zulässt. Da kein fester Zeitpunkt für die Klassifikation gewählt (siehe Abbildung 6), sondern möglichst kliniknah klassifiziert wurde, konnten von den 104 positiv Klassifizierten 13,4% bereits vor, beziehungsweise bei Einlieferung („Frühzeitig“) klassifiziert werden. Der größere Anteil, 19%, wurde jedoch während des Aufenthaltes auf Intensivstation („Auf 2/11“) klassifiziert.

4.3 Klassifikation nach AKIN

Negativ	197 (61,4%)
1	72 (22,4%)
2	18 (5,6%)
3	34 (10,6%)

Tabelle 14: Klassifikation nach AKIN, absolute und prozentuale Häufigkeiten

Nach dem AKIN-System konnten insgesamt 124 Patienten positiv klassifiziert werden, was 38,6% entspricht. In Kategorie 1 werden mehr Patienten erfasst als in Kategorie 2 und 3 zusammen. Dabei wurden 197 Patienten als negativ erfasst.

4.3.1 Zeitpunkt

Negativ	197 (61,0%)
Frühzeitig	46 (14,3%)
Auf 2/11	78 (24,3%)

Tabelle 15: Klassifikation nach AKIN anhand des Zeitpunktes, absolute und prozentuale Häufigkeiten

Hier konnten von den 124 positiv Klassifizierten bereits 14,3% vor beziehungsweise bei Einlieferung klassifiziert werden. Auch hier wurde der größere Anteil während des Aufenthaltes auf Intensivstation klassifiziert.

4.3.2 Gesamtbetrachtung

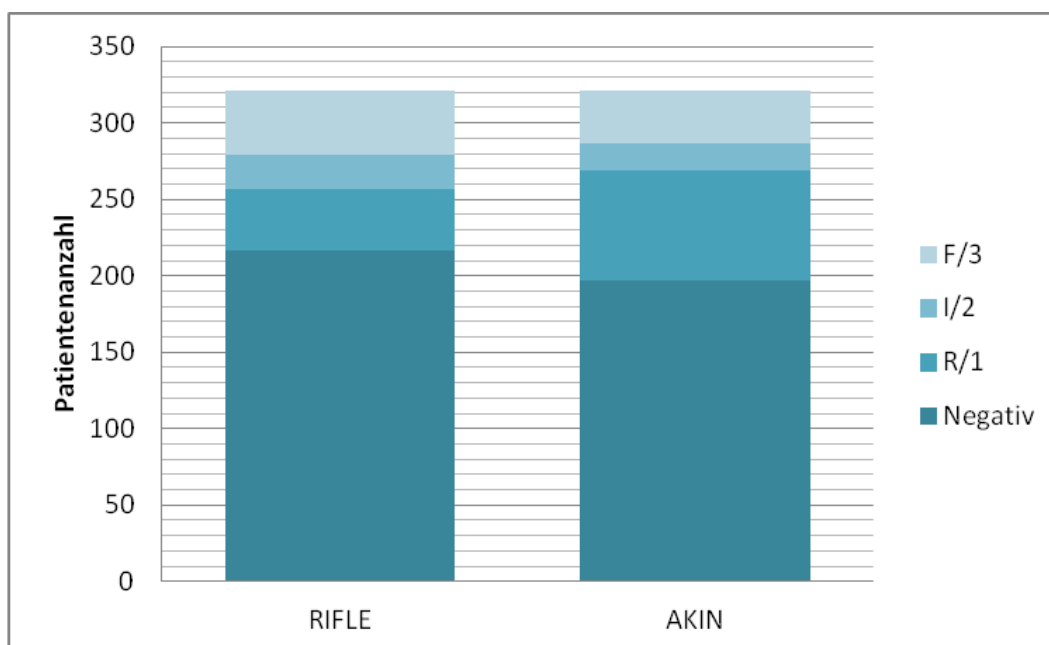


Abbildung 15: Balkendiagramm: Vergleich der Kategorien von RIFLE und AKIN anhand der Anzahl der zugeilten Patienten

In diesem grafischen Vergleich kann man die unterschiedlichen Klassifikationen der beiden Systeme anschaulich erkennen. AKIN hatte hier insgesamt mehr positive Klassifikationen, vor allem in der Kategorie R/1. Bei den 2010 auf 2/11 eingelieferten Patienten konnte also durch RIFLE bei 104 Patienten (32,4%) und durch AKIN bei 124 Patienten (38,6%) ein akutes Nierenversagen diagnostiziert werden. Durch AKIN wurden also insgesamt mehr Patienten positiv erfasst. Die Unterschiede beider Systeme lassen sich besonders anschaulich in Kreuztabellen darstellen.

4.4 Kreuztabellen

4.4.1 AKIN gegen RIFLE

AKIN	RIFLE				Total
	Negativ	R	I	F	
Negativ	195 (60,7%)	2 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	197 (61,4%)
1	22 (6,9%)	38 (11,8%)	10 (3,1%)	2 (0,6%)	72 (22,4%)
2	0 (0%)	0 (0%)	12 (3,7%)	6 (1,9%)	18 (5,6%)
3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	34 (10,6%)	34 (10,6%)
Total	217 (67,6%)	40 (12,5%)	22 (6,9%)	42 (13,1%)	321 (100%)

Tabelle 16: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE

Obwohl es mit 86,8% insgesamt viele Übereinstimmungen gibt, erkennt man hier welche Unterschiede den Klassifikationen zugrundeliegen. So erfasste AKIN insgesamt 22 Patienten mehr. Diese fallen allesamt in die Kategorie 1, welche demnach RIFLE negativ waren. Von diesen 22 Patienten sind 10 insgesamt und 7 auf ICU verstorben, was 45,5% beziehungsweise 31,8% entspricht. Da 2 Patienten RIFLE Kategorie R entsprachen, die AKIN negativ waren, ergab sich eine Gesamtdifferenz von 20 Patienten. RIFLE bewertete insgesamt 20 Patienten schlechter als AKIN. Diese verteilten sich auf alle Kategorien. Besonders in der Kategorie I und F erfasste RIFLE 12 Patienten, welche AKIN 1 waren.

4.4.2 RIFLE gegen verstorben

RIFLE	Verstorben gesamt			
	Nein	Ja	Gesamt	Exkludiert
Negativ	87 (27,1%)	39 (12,1%)	217 (67,6%)	91 (28,3%)
R	10 (3,1%)	20 (6,2%)	40 (12,5%)	10 (3,1%)
I	8 (2,5%)	12 (3,7%)	22 (6,9%)	2 (0,6%)
F	7 (2,2%)	29 (9,0%)	42 (13,1%)	6 (1,9%)
Gesamt	112 (34,9%)	100 (31,2%)	321 (100%)	109 (34,0%)

Tabelle 17: Kreuztabelle: RIFLE gegen verstorben gesamt

p-Wert = 0,000	Verstorben ja	Verstorben Nein
Negativ	39	87
R, I, F	61	25

Tabelle 18: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, RIFLE gegen verstorben gesamt

Ergebnisse

RIFLE	Verstorben auf ICU		
	Nein	Ja	Gesamt
Negativ	101 (31,5%)	25 (7,8%)	217 (67,6%)
R	18 (5,6%)	12 (3,7%)	40 (12,5%)
I	10 (3,1%)	10 (3,1%)	22 (6,9%)
F	13 (4,0%)	23 (7,2%)	42 (13,1%)
Gesamt	142 (44,2%)	70 (21,8%)	321 (100%)

Tabelle 19: Kreuztabelle: RIFLE gegen verstorben auf ICU

p-Wert = 0,000	Verstorben ja	Verstorben Nein
Negativ	25	101
R, I, F	45	41

Tabelle 20: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, RIFLE gegen verstorben auf ICU

4.4.3 AKIN gegen verstorben

AKIN	Verstorben gesamt			
	Nein	Ja	Gesamt	Exkludiert
Negativ	82 (25,5%)	29 (9,0%)	197 (61,4%)	86 (26,8%)
1	19 (5,9%)	38 (11,8%)	72 (22,4%)	15 (4,7%)
2	5 (1,6%)	11 (3,4%)	18 (5,6%)	2 (0,6%)
3	6 (1,9%)	22 (6,9%)	34 (10,6%)	6 (1,9%)
Gesamt	112 (34,9%)	100 (31,2%)	321 (100%)	109 (34,0%)

Tabelle 21: Kreuztabelle: AKIN gegen verstorben gesamt

p-Wert = 0,000	Verstorben ja	Verstorben Nein
Negativ	29	82
1, 2, 3	71	30

Tabelle 22: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, AKIN gegen verstorben gesamt

Ergebnisse

AKIN	Verstorben auf ICU		
	Nein	Ja	Gesamt
Negativ	93 (29,0%)	18 (5,6%)	197 (61,4%)
1	30 (9,3%)	27 (8,4%)	72 (22,4%)
2	7 (2,2%)	9 (2,8%)	18 (5,6%)
3	12 (3,7%)	16 (5,0%)	34 (10,6%)
Gesamt	142 (44,2%)	70 (21,8%)	321 (100%)

Tabelle 23: Kreuztabelle: AKIN gegen verstorben auf ICU

p-Wert = 0,000	Verstorben ja	Verstorben Nein
Negativ	18	93
1, 2, 3	52	49

Tabelle 24: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, AKIN gegen verstorben auf ICU

In den vorhergegangenen vier Kreuztabellen ist abzulesen, wie viele Patienten in den jeweiligen Kategorien von AKIN und RIFLE insgesamt beziehungsweise auf Intensivstation verstorben sind. Aufgelistet sind die Anzahl und der prozentuale Anteil am Gesamtkollektiv. Wesentlich aussagekräftiger ist aber der prozentuale Anteil innerhalb einer Kategorie, welcher nachfolgend fett dargestellt ist:

	Ja (RIFLE vs. verstorben gesamt)	Ja (RIFLE vs. ICU)	Ja (AKIN vs. verstorben gesamt)	Ja (AKIN vs. ICU)
negativ	39 (12,1%) 18,0 %	25 (7,8%) 11,5%	29 (9,0%) 14,7%	18 (5,6%) 9,1%
R bzw. 1	20 (6,2%) 50,0%	12 (3,7%) 30,0%	38 (11,8%) 52,8%	27 (8,4%) 37,5%
I bzw. 2	12 (3,7%) 54,5%	10 (3,1%) 45,5%	11 (3,4%) 61,1%	9 (2,8%) 50,0%
F bzw. 3	29 (9,0%) 69,0%	23 (7,2%) 54,8%	22 (6,9%) 64,7%	16 (5,0%) 47,1%
Gesamt	100 (31,2%) 31,2%	70 (21,8%) 21,8%	100 (31,2%) 31,2%	70 (21,8%) 21,8%

Tabelle 25: Prozentuale Letalität innerhalb der jeweiligen Kategorie nach AKIN/RIFLE, fett dargestellt, „Ja“ steht für verstorben

Ergebnisse

In dieser Tabelle vergleicht man die prozentualen Anteile der verstorbenen Patienten innerhalb einer Kategorie. Bei den negativ Klassifizierten war die Letalität mit 18,0% (RIFLE) beziehungsweise 14,7% (AKIN) am geringsten und dabei die Intensivletalität nochmals geringer. Im Vergleich war die Letalität der negativ Klassifizierten in beiden Fällen bei AKIN geringer. Beobachtet man nun die unterschiedlichen Kategorien, so nimmt die Letalität verhältnismäßig zum Schweregrad zu. Eine Ausnahme bildet hierbei AKIN Kategorie 3 bei der ICU-Letalität, hier könnte eine Schwäche von AKIN beziehungsweise ein Vorteil von RIFLE zum Tragen kommen. Dieser Sachverhalt kann auch grafisch dargestellt werden:

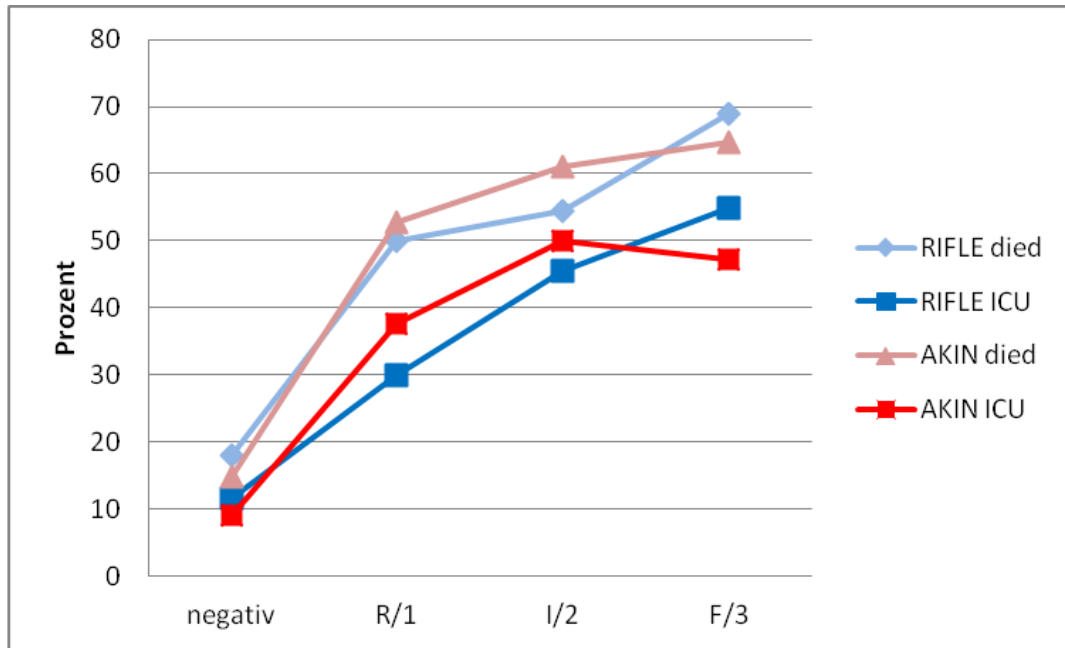


Abbildung 16: Diagramm: Grafische Darstellung der prozentualen Letalität innerhalb der jeweiligen Kategorie nach AKIN/RIFLE

Hier soll der idealerweise lineare Zusammenhang zwischen prozentualer Letalität und der jeweiligen Kategorie nach AKIN/RIFLE dargestellt werden.

Ergebnisse

Die einzelnen Unterschiede gehen aus den beiden nachfolgenden Grafiken noch besser hervor.

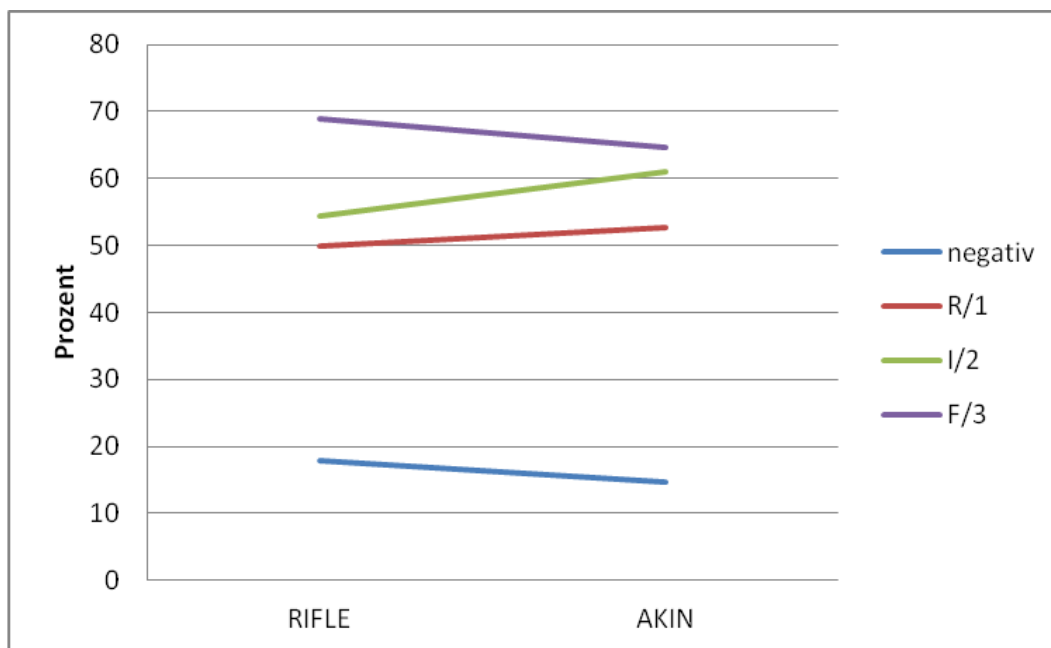


Abbildung 17: Diagramm: Unterschiede in der Klassifikation zwischen RIFLE und AKIN gegenüber der prozentual Gesamtverstorbenen

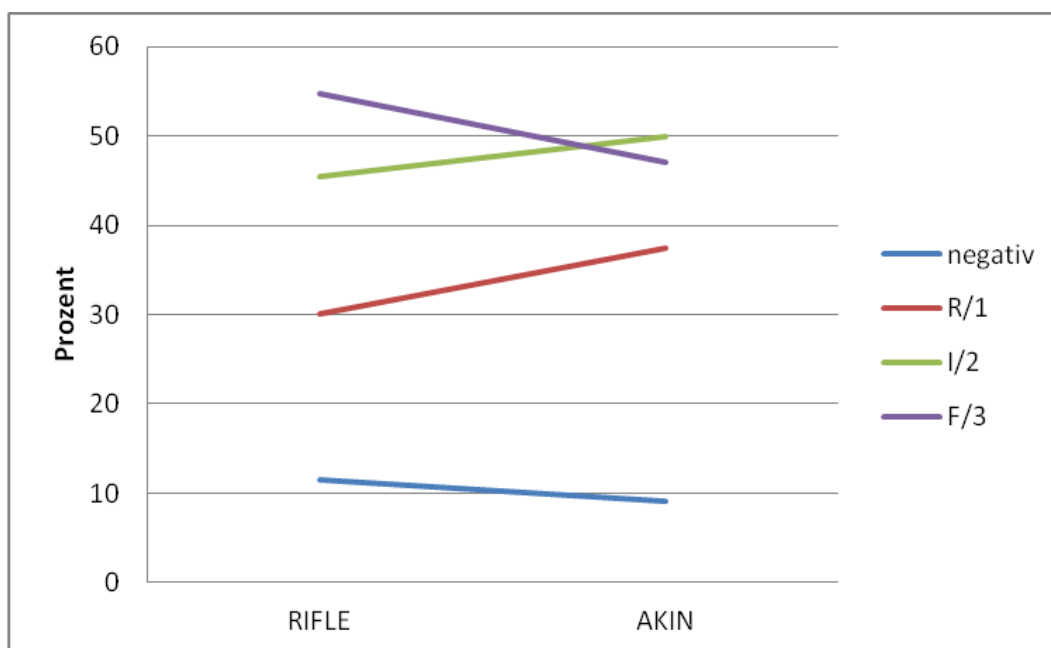


Abbildung 18: Diagramm: Unterschiede in der Klassifikation zwischen RIFLE und AKIN gegenüber den prozentual ICU-Verstorbenen

4.4.4 Vergleich der Zeitpunkte in Bezug auf Letalität

Patienten, welche nach AKIN/RIFLE frühzeitig klassifiziert wurden, zeigen andere Charakteristika hinsichtlich Letalität und Prognose als solche, die erst auf 2/11 klassifiziert wurden.

4.4.4.1 RIFLE

Zeitpunkt der Klassifikation	Verstorben gesamt			
	Nein	Ja	Gesamt	Exkludiert
Negativ	87	39	217	91
Frühzeitig	13	26	43	4
Auf 2/11	12	35	61	14
Gesamt	112	100	321	109

Tabelle 26: Kreuztabelle: RIFLE, Zeitpunkt der Klassifikation gegen verstorben gesamt

p-Wert = 0,427, n.s.	Verstorben ja	Verstorben Nein
Frühzeitig	26	13
Auf 2/11	35	12

Tabelle 27: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, RIFLE, Zeitpunkt der Klassifikation gegen verstorben gesamt

Zeitpunkt der Klassifikation	Verstorben auf ICU		
	Nein	Ja	Gesamt
Negativ	101	25	217
Frühzeitig	19	20	43
Auf 2/11	22	25	61
Gesamt	142	70	321

Tabelle 28: Kreuztabelle: RIFLE, Zeitpunkt der Klassifikation gegen verstorben auf ICU

p-Wert = 0,862, n.s.	Verstorben Ja	Verstorben Nein
Frühzeitig	20	19
Auf 2/11	25	22

Tabelle 29: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, RIFLE, Zeitpunkt der Klassifikation gegen verstorben auf ICU

4.4.4.2 AKIN

Zeitpunkt der Klassifikation	Verstorben gesamt			
	Nein	Ja	Gesamt	Exkludiert
Negativ	82	30	198	86
Frühzeitig	13	28	46	5
Auf 2/11	17	42	77	18
Gesamt	112	100	321	109

Tabelle 30: Kreuztabelle: AKIN, Zeitpunkt der Klassifikation gegen verstorben gesamt

p-Wert = 0,752, n.s.	Verstorben Ja	Verstorben Nein
Frühzeitig	28	13
Auf 2/11	42	17

Tabelle 31: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, AKIN, Zeitpunkt der Klassifikation gegen verstorben gesamt

Zeitpunkt der Klassifikation	Verstorben auf ICU		
	Nein	Ja	Gesamt
Negativ	93	18	198
Frühzeitig	19	22	46
Auf 2/11	29	30	77
Gesamt	142	70	321

Tabelle 32: Kreuztabelle: AKIN, Zeitpunkt der Klassifikation gegen verstorben auf ICU

p-Wert = 0,777, n.s.	Verstorben Ja	Verstorben Nein
Frühzeitig	22	19
Auf 2/11	30	29

Tabelle 33: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, AKIN, Zeitpunkt der Klassifikation gegen verstorben auf ICU

Ergebnisse

Auch hier ist ein Vergleich der jeweiligen prozentualen Anteile der verstorbenen Patienten innerhalb einer Gruppe möglich und wesentlich aussagekräftiger.

Zeitpunkt der Klassifikation	Ja (RIFLE vs. verstorben gesamt)	Ja (RIFLE vs. ICU)	Ja (AKIN vs. verstorben gesamt)	Ja (AKIN vs. ICU)
Negativ	39 18,0%	25 11,5%	30 15,2%	18 9,1%
Frühzeitig	26 60,5%	20 46,5%	28 60,9%	22 47,8%
Auf 2/11	35 57,4%	25 41,0%	42 54,5%	30 39,0%
Gesamt	112 31,2%	70 21,8%	100 31,2%	70 21,8%

Tabelle 34: Prozentuale Letalität nach dem jeweiligen Zeitpunkt, fett dargestellt, „Ja“ steht für verstorben

Sowohl bei den durch AKIN als auch bei den durch RIFLE als positiv klassifizierten Patienten zeigte sich auch hier eine deutlich erhöhte Sterblichkeit gegenüber den negativ klassifizierten. Diese war bei den frühzeitig klassifizierten Patienten jeweils erhöht. Patienten, bei denen ein ANV nach RIFLE/AKIN vor Einlieferung diagnostiziert wurde, verstarben insignifikant häufiger.

4.4.5 Extrakorporale Verfahren

Auch die Zusammenhänge zwischen dem Erhalt von extrakorporalen Verfahren und der damit assoziierten Letalität werden untersucht.

4.4.5.1 Extrakorporale Verfahren gegen Letalität

EV	Verstorben gesamt			
	Nein	Ja	Gesamt	Exkludiert
Nein	99	55	265	102
Ja	13	45	65	7
Gesamt	112	100	321	109

Tabelle 35: Kreuztabelle: Extrakorporale Verfahren gegen verstorben gesamt

Ergebnisse

p-Wert = 0,000	Verstorben Ja	Verstorben Nein
Nein	55	99
Ja	45	13

Tabelle 36: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, Extrakorporale Verfahren gegen verstorben gesamt

EV	Verstorben auf ICU		
	Nein	Ja	Gesamt
Nein	123	31	256
Ja	19	39	65
Gesamt	142	70	321

Tabelle 37: Kreuztabelle: Extrakorporale Verfahren gegen verstorben auf ICU

p-Wert = 0,000	Verstorben Ja	Verstorben Nein
Nein	31	123
Ja	39	19

Tabelle 38: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, Extrakorporale Verfahren gegen verstorben auf ICU

Vergleicht man wiederum die prozentualen Anteile innerhalb einer Gruppe ergeben sich folgende Werte:

EV	Ja (Verstorben gesamt)	Ja (ICU)
Nein	55 21,5%	31 12,1%
Ja	45 69,2%	39 60,0%
Gesamt	100 31,2%	70 21,8%

Tabelle 39: Prozentuale Letalität in Bezug auf extrakorporale Verfahren, fett dargestellt, „Ja“ steht für verstorben

Extrakorporale Verfahren wurden hier zusammengefasst in Bezug auf die Sterblichkeit untersucht. Patienten, welche ein EV erhielten, verstarben insgesamt deutlich häufiger als der Durchschnitt und als Patienten ohne EV. Insgesamt verstarben 69,2% der Patienten mit EV im Gegensatz zu 21,5% ohne EV. Die Intensivletalität lag bei 60,0% für Patienten mit und 12,1% für Patienten ohne EV.

4.4.5.2 Extrakorporale Verfahren gegen RIFLE

RIFLE	EV		
	Nein	Ja	Gesamt
Negativ	204	13	217
R	28	12	40
I	12	10	22
F	12	30	42
Gesamt	256	65	321

Tabelle 40: Kreuztabelle: RIFLE gegen extrakorporale Verfahren

p-Wert = 0,000	EV Ja	EV Nein
Negativ	13	204
R, I, F	52	52

Tabelle 41: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, Extrakorporale Verfahren gegen RIFLE

4.4.5.3 Extrakorporale Verfahren gegen AKIN

AKIN	EV		
	Nein	Ja	Gesamt
Negativ	186	11	197
1	52	20	72
2	9	9	18
3	9	25	34
Gesamt	256	65	321

Tabelle 42: Kreuztabelle: AKIN gegen extrakorporale Verfahren

p-Wert = 0,000	Verstorben Ja	Verstorben Nein
Negativ	11	186
1, 2, 3	54	70

Tabelle 43: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, Extrakorporale Verfahren gegen AKIN

Ergebnisse

Man kann nun die prozentualen Anteile innerhalb der jeweiligen Gruppe vergleichen.

	Ja (RIFLE vs. EV)	Ja (AKIN vs. EV)
negativ	13 6,0%	11 5,6%
R bzw. 1	12 30,0%	20 27,8%
I bzw. 2	10 45,5%	9 50,0%
F bzw. 3	30 71,4%	25 73,5%
Gesamt	65 20,2%	65 20,2%

Tabelle 44: Prozentualer Anteil der extrakorporalen Verfahren innerhalb der jeweiligen Kategorie nach AKIN und RIFLE, fett dargestellt, „Ja“ steht für EV erhalten

Von den Patienten, die RIFLE/AKIN negativ waren, erhielten 6,0% beziehungsweise 5,6% ein EV. Bei den hier angewandten Verfahren handelte es sich mehrheitlich um Hämo- und Leberdialysen, welche unabhängig von nephrologischen Erkrankungen durchgeführt wurden. Dazu zählen zum Beispiel Hyperkaliämien, Überwässerung oder Leberversagen. Hier zeigte es sich von Vorteil, dass auch die Art der Dialyse und die Hauptdiagnose statistisch erfasst wurden. Entlang des Schweregrads erhöht sich dieser Anteil und bei der Stufe F/3 erhielten 71,4% beziehungsweise 73,5% ein EV. Alle RIFLE/AKIN positiv klassifizierten liegen damit über dem Gesamtdurchschnitt.

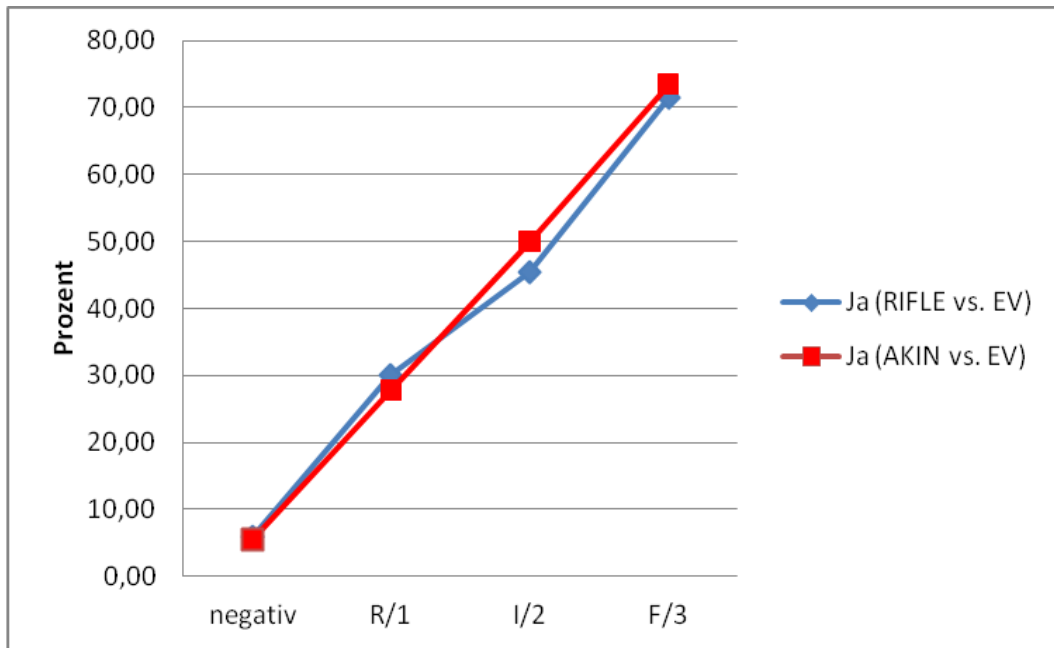


Abbildung 19: Diagramm: grafische Darstellung der prozentualen Anteile von extrakorporalen Verfahren innerhalb der jeweiligen Kategorie von AKIN/RIFLE

In dieser Grafik sieht man den annähernd linearen Zusammenhang zwischen den prozentualen Anteilen und den Klassifikationen nach RIFLE/AKIN.

4.4.6 Chronisches Nierenversagen gegen Letalität

CNV	Verstorben gesamt			
	Nein	Ja	Gesamt	Exkludiert
Nein	95	64	254	95
Ja	15	27	53	11
Unbekannt	2	9	14	3
Gesamt	112	100	321	109

Tabelle 45: Kreuztabelle: Chronisches Nierenversagen gegen Letalität

p-Wert = 0,005	Verstorben Ja	Verstorben Nein
Nein	64	95
Ja	27	15

Tabelle 46: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, Chronisches Nierenversagen gegen verstorben gesamt

Ergebnisse

CNV	Verstorben auf ICU		
	Nein	Ja	Gesamt
Nein	133	24	142
Ja	14	18	70
Gesamt	254	53	321

Tabelle 47: Kreuztabelle: Chronisches Nierenversagen gegen verstorben auf ICU

p-Wert = 0,000	Verstorben Ja	Verstorben Nein
Nein	24	133
Ja	18	14

Tabelle 48: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, Extrakorporale Verfahren gegen verstorben auf ICU

Wie auch schon bei den vorvergangenen Charakteristika ist es wesentlich aussagekräftiger die prozentualen Anteile innerhalb der Kategorien zu betrachten:

CNV	Ja (Verstorben gesamt)	Ja (ICU)
Nein	64 25,2%	24 17,1%
Ja	27 50,9%	18 25,7%
Unbekannt	9 64,3%	11 9,9%
Gesamt	100 31,2%	53 16,5%

Tabelle 49: Prozentuale Letalität in Bezug auf chronisches Nierenversagen, fett dargestellt, „Ja“ steht für verstorben

In dieser Tabelle erkennt man, dass Patienten, welche ein chronisches Nierenversagen aufwiesen, in insgesamt in 50,9% der Fälle und auf ICU in 25,7% der Fälle verstarben. Die Letalität gegenüber Patienten ohne CNV ist damit in beiden Fällen deutlich erhöht. Die Gesamtlealität ist insgesamt gegenüber der ICU-Letalität erhöht. Patienten ohne chronisches Nierenversagen hatten eine signifikant niedrigere Letalität gegenüber Patienten mit chronischem Nierenversagen.

4.4.7 Gesamtbetrachtung der Signifikanzen

Ereignis	p-Wert <0,05
RIFLE positiv vs. RIFLE negativ, Unterschied gegenüber verstorben gesamt	Ja
RIFLE positiv vs. RIFLE negativ, Unterschied gegenüber verstorben auf ICU	Ja
AKIN positiv vs. AKIN negativ, Unterschied gegenüber verstorben gesamt	Ja
AKIN positiv vs. AKIN negativ, Unterschied gegenüber verstorben auf ICU	Ja
RIFLE frühzeitig vs. RIFLE auf 2/11, Unterschied gegenüber verstorben gesamt	Nein
RIFLE frühzeitig vs. RIFLE auf 2/11, Unterschied gegenüber verstorben auf ICU	Nein
AKIN frühzeitig vs. AKIN auf 2/11, Unterschied gegenüber verstorben gesamt	Nein
AKIN frühzeitig vs. AKIN auf 2/11, Unterschied gegenüber verstorben auf ICU	Nein
Extrakorporale Verfahren: ja vs. nein, Unterschied gegenüber verstorben gesamt	Ja
Extrakorporale Verfahren: ja vs. nein, Unterschied gegenüber verstorben auf ICU	Ja
Extrakorporale Verfahren: ja vs. nein, Unterschied gegenüber RIFLE	Ja
Extrakorporale Verfahren: ja vs. nein, Unterschied gegenüber AKIN	Ja
Chron. Nierenversagen: ja vs. nein: Unterschied gegenüber verstorben gesamt	Ja
Chron. Nierenversagen: ja vs. nein: Unterschied gegenüber verstorben auf ICU	Ja

Tabelle 50: Übersicht der oben berechneten Signifikanzen

Bei der oben durchgeführten deskriptiven Statistik wurde durch einen Chi-Quadrat-Test überprüft, ob die Ergebnisse signifikant waren. Bei den meisten Ergebnissen war dies der Fall, sodass hier eine klare Interpretation möglich ist. Bei allem, was mit dem Zeitpunkt des Erfüllens des ANV-Kriteriums zu tun hatte, ergaben sich allerdings nicht signifikante Werte. Es hätte sich hierbei also auch um ein zufälliges Ereignis handeln können. Dies muss in der Diskussion berücksichtigt werden.

4.4.8 Mehrschichtige Kreuztabellen

4.4.8.1 Extrakorporale Verfahren

EV nein	RIFLE	Ja (Verstorben gesamt)	Ja (ICU)		EV ja	RIFLE	Ja (Verstorben gesamt)	Ja (ICU)
	Negativ	15,7%	8,8%			Negativ	53,8%	53,8%
	R	35,7%	7,1%			R	83,3%	83,3%
	I	41,7%	41,7%			I	70,0%	50,0%
	F	66,7%	50,0%			F	70,0%	56,7%
	gesamt	21,5%	12,1%			gesamt	69,2%	60,0%

Tabelle 51: Mehrschichtige Kreuztabelle: Letalität der RIFLE-Klassifikationen mit bzw. ohne extrakorporale Verfahren

EV nein	AKIN	Ja (Verstorben gesamt)	Ja (ICU)		EV ja	AKIN	Ja (Verstorben gesamt)	Ja (ICU)
	Negativ	12,9%	7,0%			Negativ	45,5%	45,5%
	1	40,4%	19,2%			1	85,0%	85,0%
	2	55,6%	55,6%			2	66,7%	44,4%
	3	55,6%	33,3%			3	68,0%	52,0%
	gesamt	21,5%	12,1%			gesamt	69,2%	60,0%

Tabelle 52: Mehrschichtige Kreuztabelle: Letalität der AKIN-Klassifikationen mit bzw. ohne extrakorporale Verfahren

Patienten, die ein EV erhielten und ein ANV nach AKIN/RIFLE hatten, verstarben in allen Kategorien prozentual häufiger. Dabei liegen die höchsten Prozentangaben in der Spalte R/1. Patienten mit EV und negativer Klassifikation hatten die geringste Sterblichkeit innerhalb der Gruppe und dabei eine deutlich erhöhte Sterblichkeit gegenüber den Patienten ohne EV. Die geringsten Werte hatten Patienten ohne EV und nach AKIN/RIFLE negativ. Dieser scheinbar nierengesunde Anteil an Patienten wurde aus denselben Gründen dialysiert, wie bereits in 4.4.5.3 angegeben. Es handelte sich größtenteils um Hämodialysen und Leberdialysen, welche nicht nephrologisch indiziert waren.

4.4.8.2 Chronisches Nierenversagen

CNV nein	RIFLE	Ja (Verstorben gesamt)	Ja (ICU)		CNV ja	RIFLE	Ja (Verstorben gesamt)	Ja (ICU)
	Negativ	13,7%	8,2%			Negativ	37,0%	25,9%
	R	50,0%	26,5%			R	40,0%	40,0%
	I	41,2%	35,3%			I	100,0%	80,0%
	F	71,4%	66,7%			F	62,5%	31,3%
	gesamt	25,2%	17,3%			gesamt	50,9%	34,0%

Tabelle 53: Mehrschichtige Kreuztabelle: Letalität der RIFLE-Klassifizierten mit bzw. ohne chronisches Nierenversagen

CNV nein	AKIN	Ja (Verstorben gesamt)	Ja (ICU)		CNV ja	AKIN	Ja (Verstorben gesamt)	Ja (ICU)
	Negativ	10,5%	5,8%			Negativ	38,9%	27,8%
	1	53,8%	34,6%			1	50,0%	44,4%
	2	58,8%	52,9%			2	100,0%	0,0%
	3	61,5%	53,8%			3	62,5%	31,3%
	gesamt	25,2%	17,3%			gesamt	50,9%	34,0%

Tabelle 54: Mehrschichtige Kreuztabelle: Letalität der AKIN- Klassifizierten mit bzw. ohne chronisches Nierenversagen

Aus der Tabelle geht hervor, dass Patienten, die ein chronisches Nierenversagen hatten und denen ein akutes Nierenversagen nach AKIN/RIFLE zugeschrieben wird, prozentual häufiger verstorben sind. Patienten die negativ klassifiziert wurden, hatten auch hier eine geringere Letalität als positiv Klassifizierte. In der Gruppe der negativ klassifizierten, die kein CNV hatten, sind prozentual am wenigsten verstorben.

4.5 Varianzanalysen

Bei den nachfolgenden einfaktoriellen Varianzanalysen bedeutete ein p-Wert unter 0,05 ein signifikantes Ergebnis. Die Nullhypothese lautete, dass kein Unterschied zwischen den Mittelwerten der verschiedenen Gruppen bestand. Über einen F-Wert konnte das statistische Programm errechnen, dass zwischen den jeweiligen Gruppen, deren Mittelwerte verglichen wurden, ein nicht zufälliger Unterschied bestand.

4.5.1 RIFLE-Klassifikation

RIFLE	Alter	LOS	Kreatinin bei Einlieferung	Kreatinin max. n. 24 ± 12h	Kreatinin max. gesamt	Kreatinin letzter	Maximum nach x Tagen	Dauer der EV
Negativ	62,2	5,3	1,42	1,34	1,49	1,06	0,7	0,1
Durchschnitt von R,I,F	62,4	17,4	2,21	2,38	3,07	1,75	5,1	5,2
R	65,8	10,5	1,35	1,51	1,86	1,28	5,2	0,3
I	61,3	20,9	1,73	1,87	2,47	1,45	4,3	4,5
F	60,2	20,7	3,54	3,77	4,88	2,52	5,8	10,9
Gesamt	62,3	9,1	1,71	1,71	2,04	1,30	2,2	1,8
p-Wert	0,414	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Tabelle 55: Vergleich der Mittelwerte: Charakteristika der verschiedenen RIFLE-Stadien, LOS: Length of stay, EV: Extrakorporale Verfahren

4.5.2 AKIN-Klassifikation

AKIN	Alter	LOS	Kreatinin bei Einlieferung	Kreatinin max. n. 24 ± 12h	Kreatinin max. gesamt	Kreatinin letzter	Maximum nach x Tagen	Dauer der EV
Negativ	61,5	5,9	1,36	1,25	1,40	0,97	0,9	0,3
Durchschnitt von 1,2,3	62,7	18,4	2,37	2,56	3,31	1,86	4,8	8,3
1	65,4	8,4	1,64	1,80	2,17	1,55	3,5	5,5
2	62,2	28,2	1,42	1,63	2,48	1,36	6,6	10,2
3	60,4	18,6	4,04	4,26	5,28	2,67	4,4	9,3
Gesamt	62,3	9,1	1,71	1,72	2,04	1,30	2,2	1,8
p-Wert	0,270	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Tabelle 56: Vergleich der Mittelwerte: Charakteristika der AKIN-Stadien, , LOS: Length of stay, EV: Extrakorporale Verfahren

Vergleicht man die Gesamtdurchschnittswerte mit den nach RIFLE/AKIN positiven fällt auf, dass diese Patienten längere Aufenthalte, erhöhte Kreatininwerte und eine längere Anwendungsdauer von EV hatten. Gegenüber den negativ Klassifizierten zeigen die

Ergebnisse

positiven durchschnittlich dieselben Charakteristika. Die durchschnittlich geringsten Werte für Alter, Aufenthaltsdauer, alle Kreatininwerte und Anwendung von EV hatten die nach RIFLE beziehungsweise AKIN negativ klassifizierten.

4.5.3 Verstorben gesamt

Verstorben gesamt	Alter	LOS	Kreatinin bei Einlieferung	Kreatinin max. n. 24 ± 12h	Kreatinin max. gesamt	Kreatinin letzter	Maximum nach x Tagen	Dauer der EV
Nein	58,0	6,4	1,45	1,46	1,66	1,15	1,6	0,7
Ja	65,5	13,8	2,23	2,25	2,85	1,71	4,2	4,6
Exkludiert	63,8	7,4	1,50	1,48	1,70	1,09	1,0	0,4
Gesamt	62,3	9,1	1,71	1,72	2,04	1,30	2,2	1,8
p-Wert	0,001	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Tabelle 57: Vergleich der Mittelwerte: Charakteristika der Gesamtverstorbenen, LOS: Length of stay

4.5.4 Verstorben auf ICU

ICU	Alter	LOS	Kreatinin bei Einlieferung	Kreatinin max. n. 24 ± 12h	Kreatinin max. gesamt	Kreatinin letzter	Maximum nach x Tagen	Dauer der EV
Nein	60,3	7,4	1,50	1,52	1,79	1,21	2,1	1,0
Ja	64,3	15,0	2,49	2,48	3,13	1,83	4,3	5,7
Gesamt	62,3	9,1	1,71	1,72	2,04	1,30	2,2	1,8
p-Wert	0,126	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Tabelle 58: Vergleich der Mittelwerte: Charakteristika der Intensivverstorbenen, LOS: Length of stay

Bei den insgesamt wie auch bei den auf ICU verstorbenen Patienten fallen ein gegenüber den Überlebenden und dem Gesamtdurchschnitt signifikant verlängerte Aufenthaltsdauer und stärker erhöhte Kreatininwerte auf. Dazu zählen der Kreatininwert bei Einlieferung, max. nach 24 ± 12h, max. gesamt und auch der letzte Kreatininwert. Auch die Anwendung beziehungsweise deren Dauer von EV war erhöht.

4.5.5 Extrakorporale Verfahren

EV	Alter	LOS	Kreatinin bei Einlieferung	Kreatinin max. n. 24 ± 12h	Kreatinin max. gesamt	Kreatinin letzter	Maximum nach x Tagen	Dauer der EV
Nein	62,2	6,7	1,33	1,30	1,50	1,11	1,7	0,0
Ja	62,5	18,3	3,23	3,34	4,21	2,06	4,1	9,0
Gesamt	62,3	9,1	1,71	1,72	2,04	1,30	2,2	1,8
p-Wert	0,934	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002	0,000

Tabelle 59: Vergleich der Mittelwerte: Charakteristika der Patienten mit extrakorporalen Verfahren, LOS: Length of stay

Patienten die ein extrakorporales Verfahren erhielten, zeigten signifikant erhöhte Werte bei der Aufenthaltsdauer und allen durchschnittlichen Kreatininwerten.

4.5.6 Chronisches Nierenversagen

CNV	Alter	LOS	Kreatinin bei Einlieferung	Kreatinin max. n. 24 ± 12h	Kreatinin max. gesamt	Kreatinin letzter	Maximum nach x Tagen	Dauer der EV
Nein	61,3	8,8	1,34	1,36	1,63	1,09	2,2	1,1
Ja	66,8	10,3	2,96	2,92	3,45	2,01	2,4	4,6
Unbekannt	62,8	8,6	3,66	3,56	4,23	2,54	1,1	4,1
Gesamt	62,3	9,1	1,71	1,72	2,04	1,30	2,2	1,8
p-Wert	0,072	0,820	0,000	0,000	0,000	0,000	0,718	0,006

Tabelle 60: Vergleich der Mittelwerte: Charakteristika der Patienten mit chronisches Nierenversagen, LOS: Length of stay

Patienten, welche ein chronisches Nierenversagen hatten, zeigen ähnliche Charakteristika wie Patienten die ein extrakorporales Verfahren erhielten. Auch hier waren alle Kreatininmittelwerte und die Aufenthaltsdauer signifikant erhöht.

4.6 Baumdiagramme

Bei allen Baumdiagrammen wurde ein p-Wert von 0,000 errechnet. Alle Ereignisse waren somit signifikant. Es wurde untersucht, wie sich die Gesamt- („verstorben gesamt“) und die Intensivletalität („verstorben auf ICU“) in Bezug auf die verschiedenen Kreatininwerte verhält. „Unbekannt“ steht in allen Baumdiagrammen für „exkludiert“.

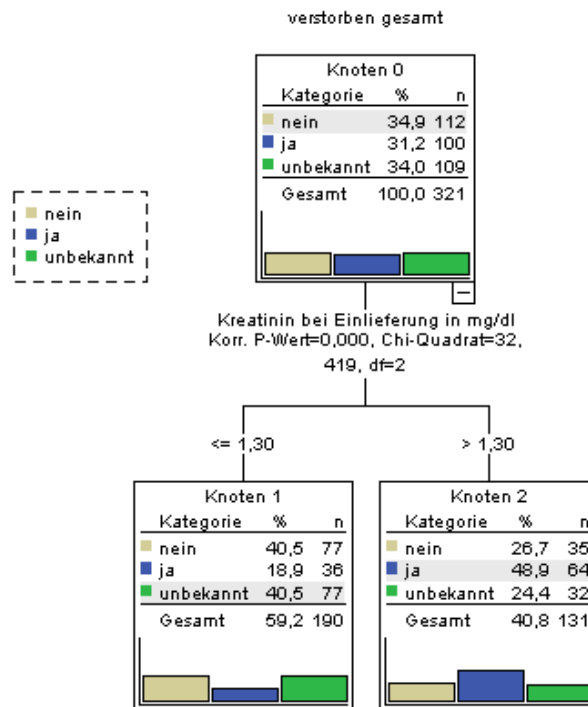


Abbildung 20: Baumdiagramm: Gesamttletalität anhand des Kreatininwerts bei Einlieferung in mg/dl

Aus diesem Diagramm geht unter anderem hervor, dass die 131 Patienten (40,8%), welche mit einem Serumkreatinin über 1,3 mg/dl eingeliefert wurden, in insgesamt 48,9% der Fälle verstorben sind. Demgegenüber sind Patienten mit Werten unter 1,3 mg/dl in 18,9% verstorben. Umgekehrt haben Patienten mit Werten unter 1,3 mg/dl in 40,5% sicher überlebt. Bei Patienten mit Werten über 1,3 mg/dl waren dies nur 26,7%.

Ergebnisse

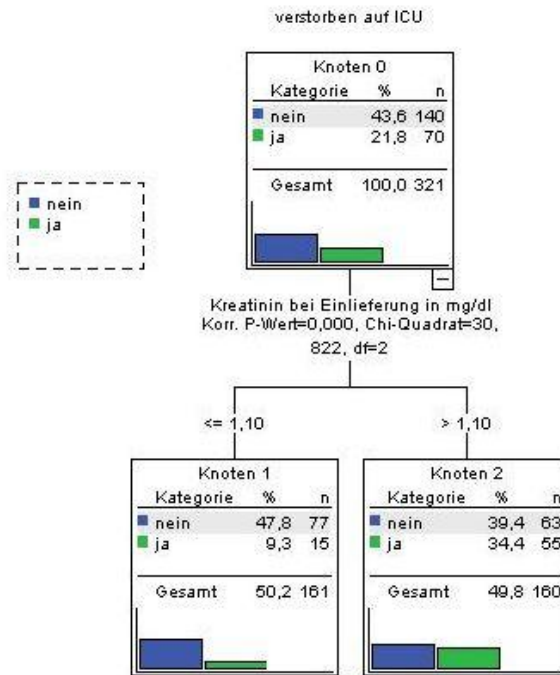


Abbildung 21: Baumdiagramm: Intensivletalität anhand des Kreatininwerts bei Einlieferung in mg/dl

Fast die Hälfte (49,8%) der Patienten wurde mit Werten über 1,1 mg/dl eingeliefert, von denen 34,4% auf intensiv verstarben. Bei den Patienten mit Werten unter 1,1 mg/dl waren es hingegen 9,3%.

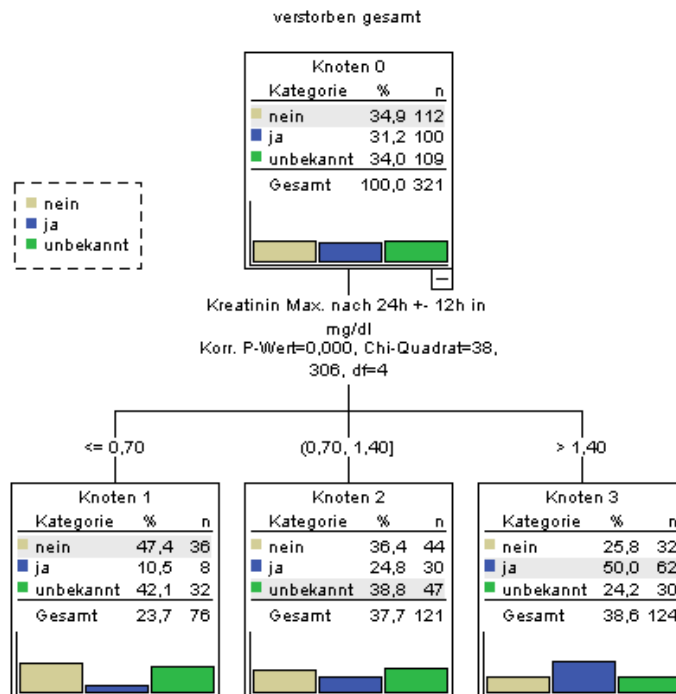


Abbildung 22: Baumdiagramm: Gesamletalität anhand des maximalen Kreatininwerts innerhalb 24 ± 12 h in mg/dl

Ergebnisse

Patienten mit einem Kreatininwert über 1,4 mg/dl nach 24 ± 12 h sind in insgesamt 50,0% der Fälle verstorben. Demgegenüber sind Patienten mit Werten unter 1,4 mg/dl in 19,3% der Fälle verstorben.

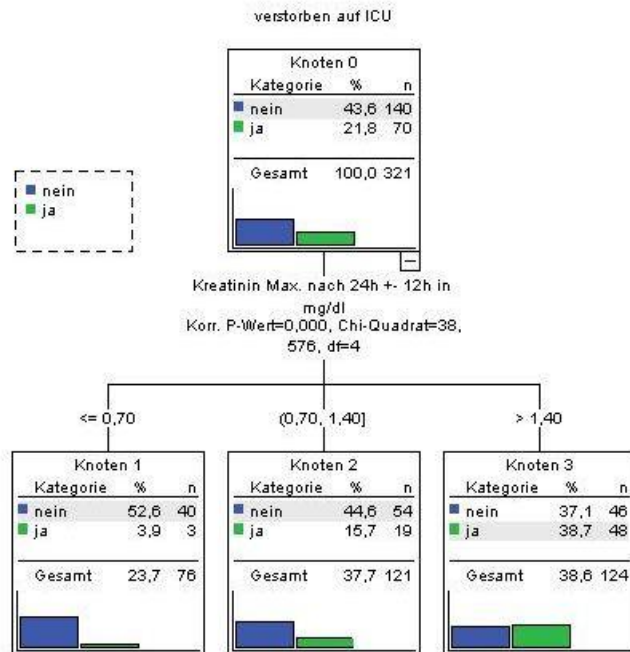


Abbildung 23: Baumdiagramm: Intensivletalität anhand des Kreatininwerts innerhalb 24 ± 12 h in mg/dl

Bei den Patienten, die nach 24 ± 12 h höhere Kreatininwerte als 1,4 mg/dl hatten, verstarb ein großer Teil mit 38,7% auf ICU.

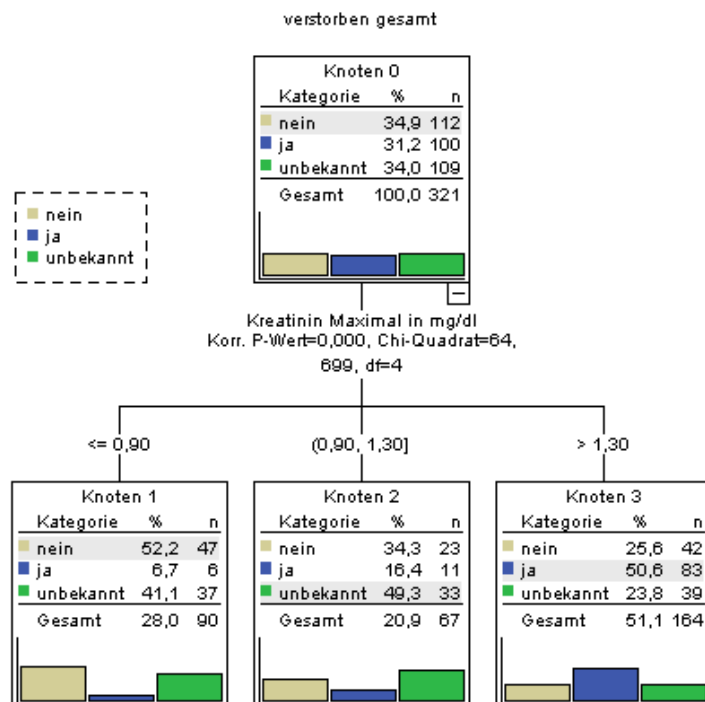


Abbildung 24: Baumdiagramm: Gesamltalität anhand des maximalen Kreatininwerts in mg/dl

Ergebnisse

Über die Hälfte der Patienten hatte ein Gesamtmaximum von über 1,3 mg/dl, innerhalb dieser Gruppe sind 50,6% der Patienten verstorben.

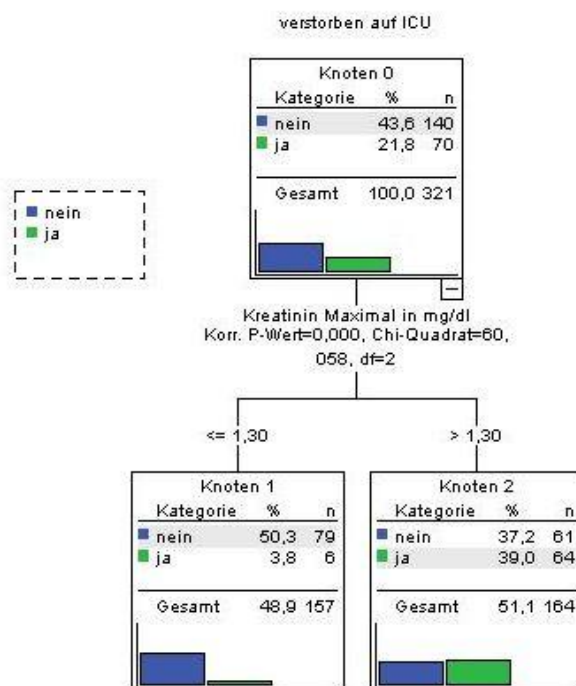


Abbildung 25: Baumdiagramm: Intensivletalität anhand des maximalen Kreatininwertes in mg/dl

Von den 51,1%, welche ein Maximum über 1,3 mg/dl erreichten, verstarben 39,0% auf ICU. Patienten, die ihr Gesamtmaximum unter 1,3 mg/dl hatten, verstarben in 3,8% der Fälle.

Aus allen Baumdiagrammen geht hervor, dass erhöhte Kreatininwerte bei Einlieferung, nach 24 ± 12 h und das Gesamtmaximum, starken Einfluss auf die Prognose der Patienten hatten. So gingen jeweils erhöhte Werte mit einer erhöhten Sterblichkeit einher.

4.7 ROC-Analysen

4.7.1 Verstorben gesamt

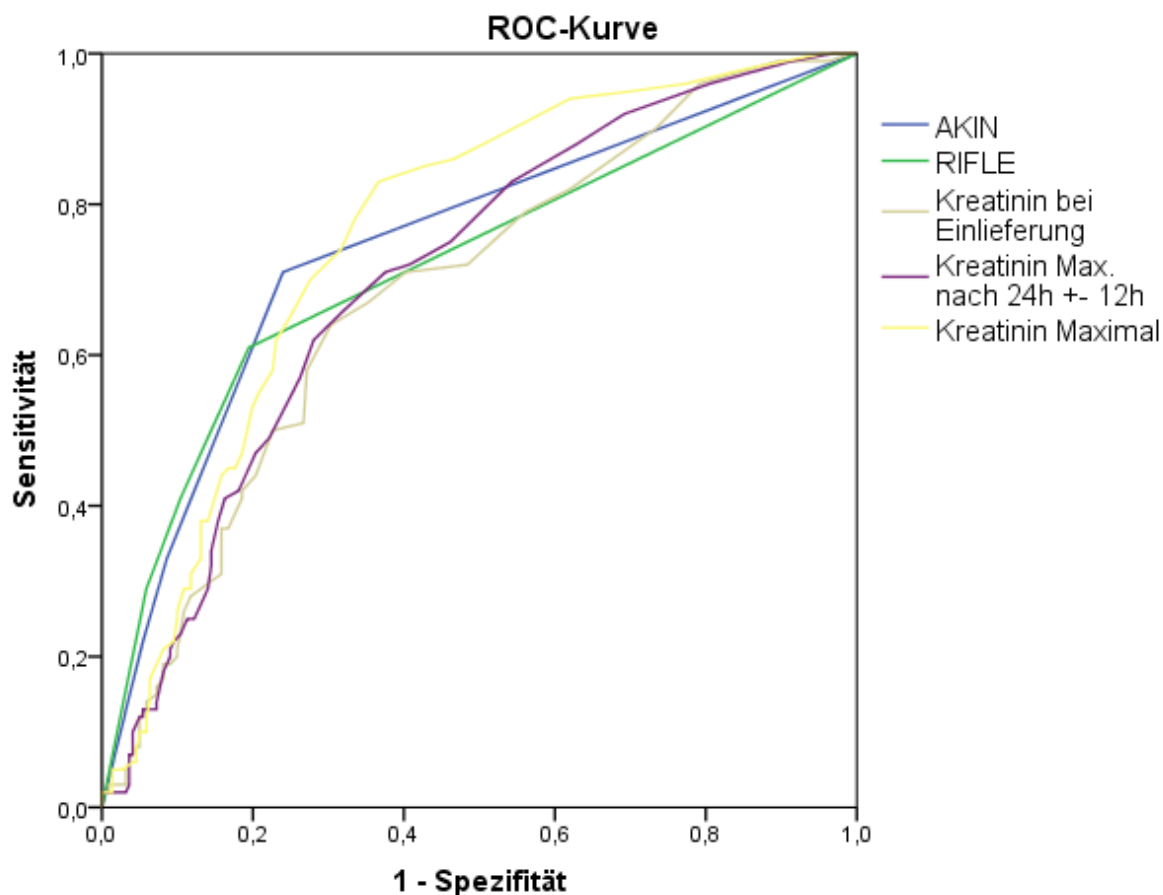


Abbildung 26: ROC-Kurve: AKIN, RIFLE und Kreatininwerte bei verstorben gesamt: ja

Variable(n) Testergebnis	für	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches Konfidenzintervall		95%
					Untergrenze	Obergrenze	
AKIN		,745	,031	,000	,684	,805	
RIFLE		,719	,033	,000	,654	,783	
Kreatinin bei Einlieferung		,685	,031	,000	,624	,747	
Kreatinin Max. nach 24h ± 12h		,706	,030	,000	,647	,765	
Kreatinin Maximal		,758	,028	,000	,704	,813	

Die Fläche unter der Kurve war mit 0,745 für AKIN also geringfügig größer als für RIFLE mit 0,719. Die Flächen der Kreatininwerte waren mit 0,685 für den Wert bei Einlieferung und 0,706 nach 24 ± 12 h kleiner als die von AKIN/RIFLE. Im Gesamtvergleich führen die beiden Klassifikationssysteme gegenüber der Prädiktion der Gesamtlealität. Einen größeren Wert hatte nur der des maximalen Kreatinins.

4.7.2 Verstorben auf ICU

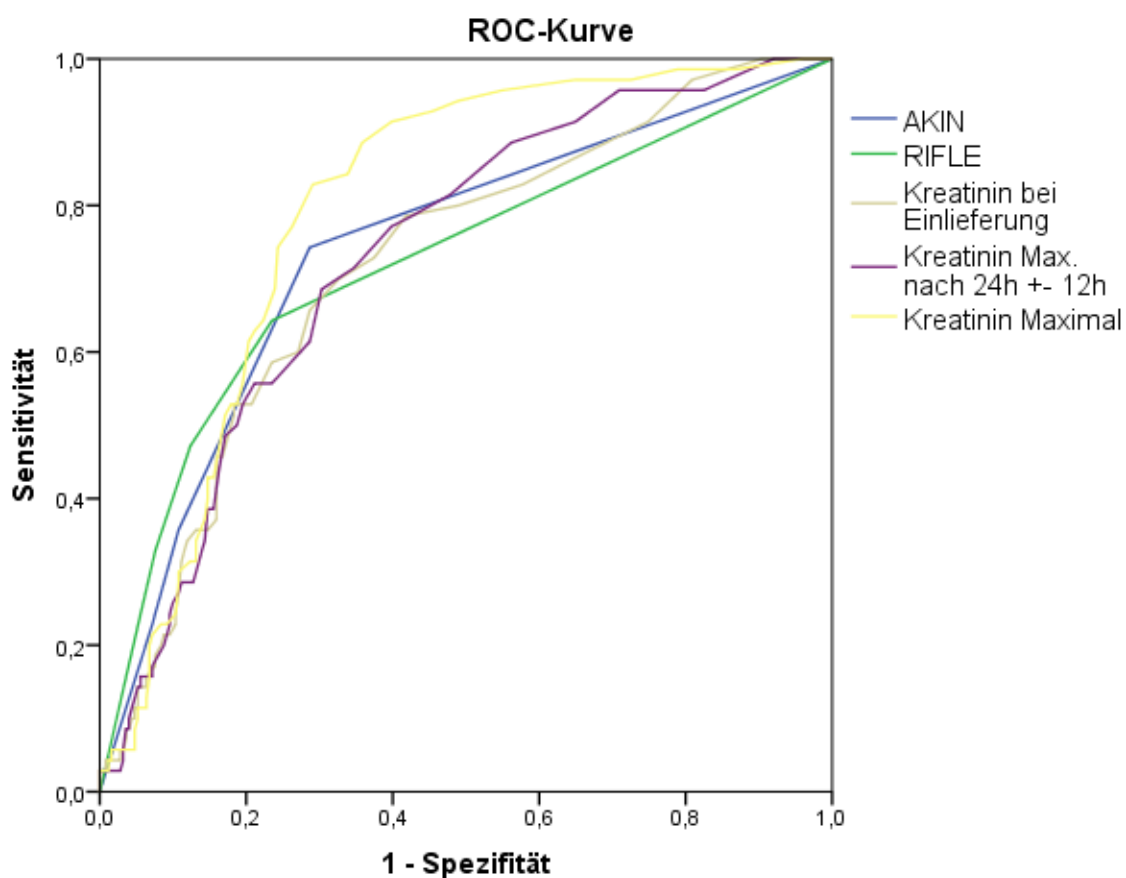


Abbildung 27: ROC-Kurve: AKIN, RIFLE und Kreatininwerte bei ICU: ja

Variable(n) Testergebnis	für	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches Konfidenzintervall		95%
					Untergrenze	Obergrenze	
AKIN		,739	,035	,000	,671	,807	
RIFLE		,722	,037	,000	,649	,795	
Kreatinin bei Einlieferung		,721	,034	,000	,655	,786	
Kreatinin Max. nach 24h ± 12h		,733	,032	,000	,670	,795	
Kreatinin Maximal		,795	,027	,000	,743	,847	

Auch bei der ICU-Letalität war der AUROC-Wert von AKIN mit 0,739 geringfügig größer als RIFLE mit 0,722. Im direkten Vergleich war die AUROC der Kreatininwerte fast so groß beziehungsweise sogar größer als die von RIFLE. Den größten Wert erreichte AKIN mit 0,739, abgesehen vom maximalen Kreatinin mit 0,795. Das 24h-Maximum erreichte 0,733.

4.7.3 Nierenersatztherapie

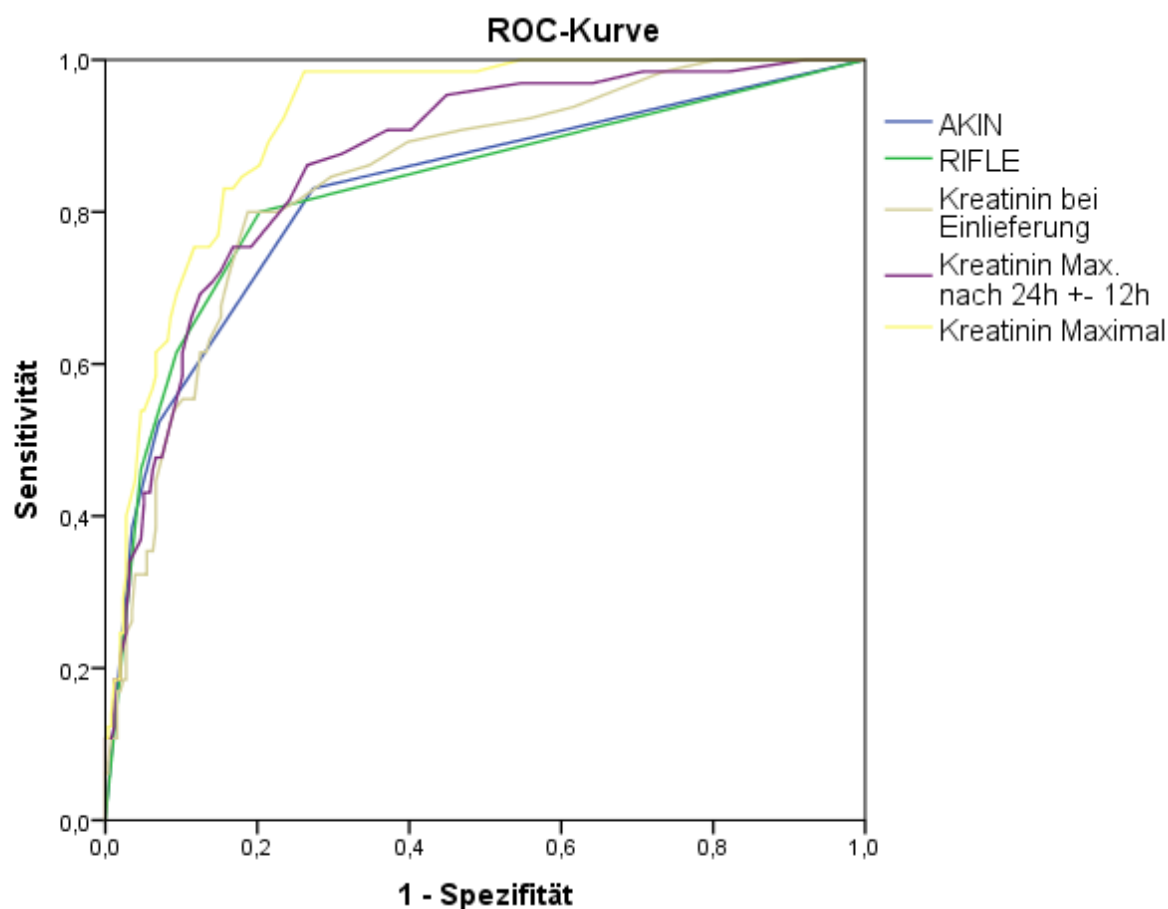


Abbildung 28: ROC-Kurve: AKIN, RIFLE und Kreatininwerte bei EV: ja

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches Konfidenzintervall		95%
				Untergrenze	Obergrenze	
AKIN	,825	,032	,000	,763	,887	
RIFLE	,831	,032	,000	,767	,894	
Kreatinin bei Einlieferung	,845	,026	,000	,793	,897	
Kreatinin Max. nach 24h ± 12h	,866	,024	,000	,819	,914	
Kreatinin Maximal	,917	,016	,000	,886	,948	

Hinsichtlich Nierenersatzverfahren war die AUROC bei AKIN beziehungsweise RIFLE bei 0,825 und bei 0,831. Hier lieferte RIFLE also einen geringfügig größeren Wert. Bei den Kreatininwerten ergaben sich Werte von 0,845 für das Einlieferungskreatinin über 0,866 für das 24h-Maximum bis hin zu 0,917 für das Gesamtmaximum. Im Gesamtvergleich fällt auf, dass beide Systeme kleinere Werte lieferten als die Kreatininwerte.

4.7.4 Youden-Index

4.7.4.1 Verstorben gesamt

Kreatininwert	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index	Kreatinin-Cut-Off-Wert
Kreatinin bei Einlieferung	0,640	0,697	0,337	1,35
Kreatinin Max. nach 24h ± 12h	0,640	0,699	0,339	1,40
Kreatinin Maximal	0,830	0,663	0,463	1,35

Tabelle 61: Youden-Index, verstorben gesamt

Bei der Gesamtlealität liegt der Youden-Index für das Anfangskreatinin bei 0,337 und für das Maximum nach 24h bei 0,339. Die dazugehörigen Cut-Off-Werte liegen bei 1,35 mg/dl und 1,40 mg/dl. Die beiden relevanten Kreatininwerte zeigen eine Sensitivität von 0,640 und eine dabei höhere Spezifität von 0,697 beziehungsweise 0,699 für die Gesamtlealität. Somit bietet sich die Möglichkeit, anhand der Kreatininwerte einen Patienten eher als prognostisch gut einzuschätzen.

4.7.4.2 Verstorben auf ICU

Kreatininwert	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index	Kreatinin-Cut-Off-Wert
Kreatinin bei Einlieferung	0,700	0,673	0,373	1,35
Kreatinin Max. nach 24h ± 12h	0,686	0,697	0,383	1,45
Kreatinin Maximal	0,886	0,641	0,527	1,45

Tabelle 62: Youden-Index, verstorben auf ICU

Der Youden-Index ist bei der ICU-Letalität höher und liegt bei 0,373 für das Anfangskreatinin und 0,383 für das 24h-Maximum. Die Cut-Off-Werte liegen bei 1,35 beziehungsweise 1,45. Bezogen auf die Intensivletalität, ist beim Kreatinin bei Einlieferung eine höhere Sensitivität gegenüber der Spezifität zu beobachten. Dies ist wünschenswert, da Patienten mit ungünstiger Prognose tatsächlich auch als solche erfasst werden. Beim 24h-Kreatinin ist dies umgekehrt. Somit kann wiederum in den ersten 24 ± 12h ein Patient als weniger gefährdet erfasst werden.

4.8 Modifikationen

4.8.1 Geschlechterspezifische Korrektur der Kreatininwerte

4.8.1.1 ROC-Kurven

4.8.1.1.1 Verstorben gesamt

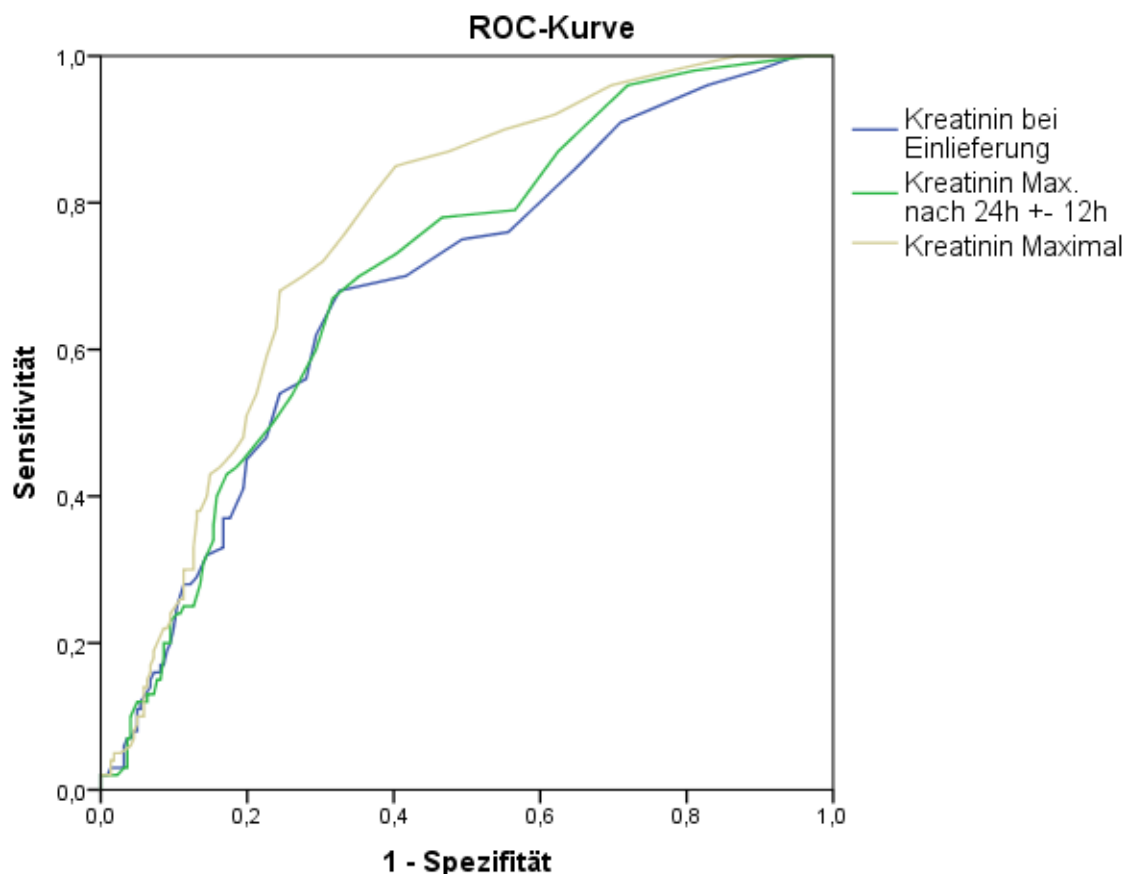


Abbildung 29: ROC-Kurve: geschlechterkorrigierte Kreatininwerte bei verstorben gesamt: ja

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Kreatinin bei Einlieferung geschlechterspezifische Korrektur	,686	,031	,000	,625	,748
Kreatinin Max. nach 24h ± 12h geschlechterspezifische Korrektur	,706	,030	,000	,648	,765
Kreatinin Maximal geschlechterspezifische Korrektur	,760	,027	,000	,706	,813

Diese einfache Modifikation korrigierte damit nur die Kreatininwerte. Hinsichtlich der Gesamtletalität ergaben sich AUROC-Werte von 0,686 für das Einlieferungskreatinin, 0,706 für das 24h-Maximum und den größten Wert von 0,760 für das Gesamtmaximum.

4.8.1.1.2 Verstorben auf ICU

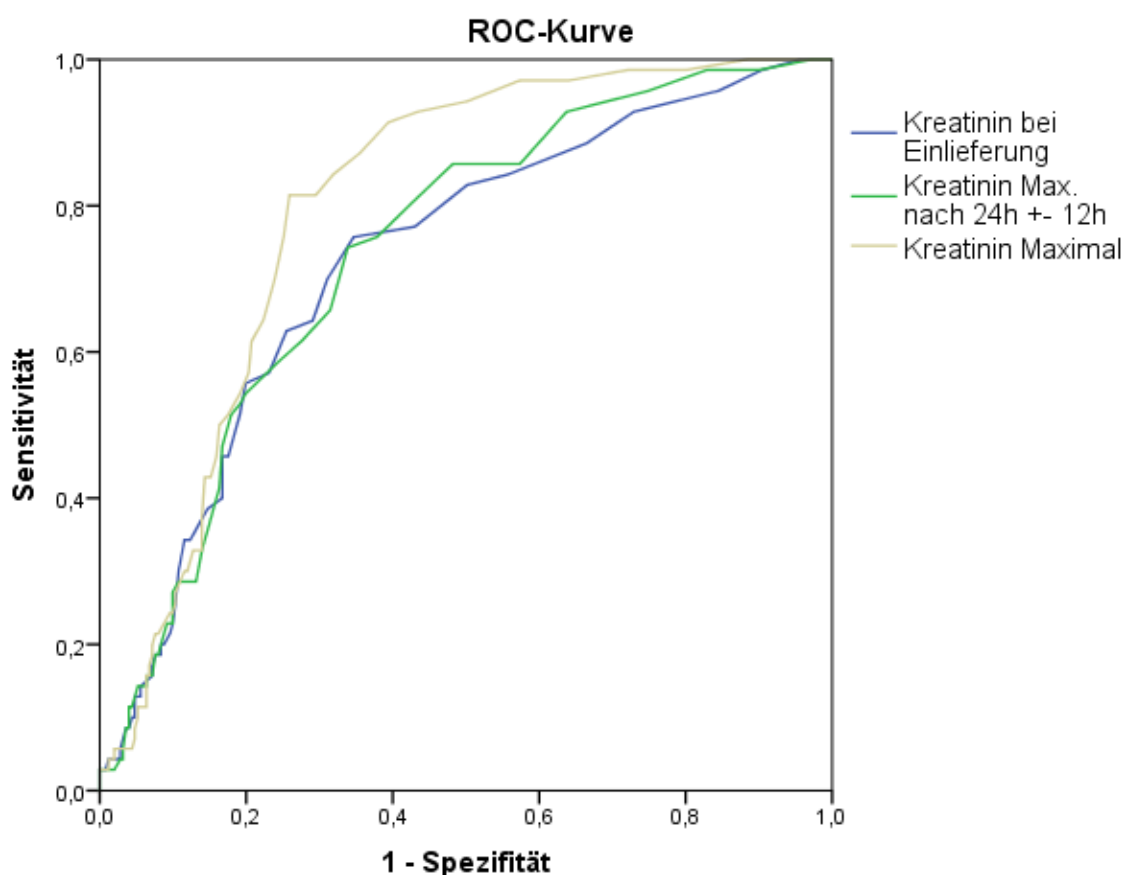


Abbildung 30: ROC-Kurve: Geschlechterkorrigierte Kreatininwerte bei ICU: ja

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Kreatinin bei Einlieferung geschlechterspezifische Korrektur	,727	,033	,000	,661	,792
Kreatinin Max. nach 24h ± 12h geschlechterspezifische Korrektur	,738	,031	,000	,676	,799
Kreatinin Maximal geschlechterspezifische Korrektur	,798	,026	,000	,748	,849

Hier ergaben sich Werte von 0,727 für den ersten Kreatininwert, 0,738 für das 24h-Maximum und 0,798 für das Gesamtmaximum.

4.8.1.1.3 Nierenersatzverfahren

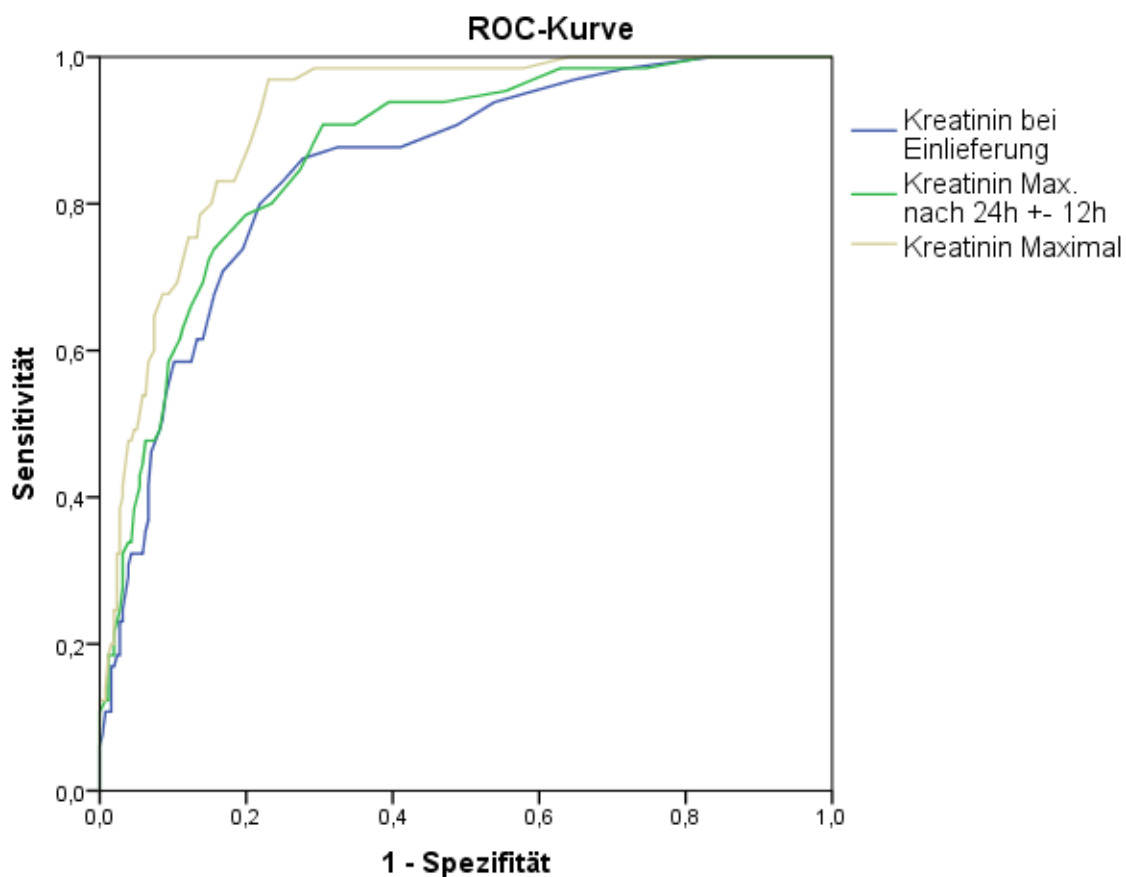


Abbildung 31: ROC-Kurve: geschlechterkorrigierte Kreatininwerte bei EV: ja

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Kreatinin bei Einlieferung geschlechterspezifische Korrektur	,847	,026	,000		
Kreatinin Max. nach 24h ± 12h geschlechterspezifische Korrektur	,868	,023	,000	,797	,898
Kreatinin Maximal geschlechterspezifische Korrektur	,916	,016	,000	,823	,914

Für die korrigierten Werte gegenüber Nierenersatzverfahren ergaben sich Werte von 0,847 für den ersten, 0,868 für den zweiten und 0,916 für den dritten Wert.

4.8.2 „Rückwärts“-Modifikation

Wie bereits erwähnt nutzt diese Modifikation Kreatininwerte auch in absteigender Form, es werden also retrospektiv erfasste Werte benützt. Somit wird eine Besserung der Nierenfunktion durch sinkende Kreatininwerte als Erholung von einem vormals stattgefundenen ANV gewertet.

4.8.2.1 Kreuztabelle AKIN gegen RIFLE

AKIN	RIFLE				Total
	Negativ	R	I	F	
Negativ	195 (60,7%) 138	2 (0,6%) 17	0 (0%) 8	0 (0%) 2	197 (61,4%) 165
1	22 (6,9%) 31	38 (11,8%) 48	10 (3,1%) 12	2 (0,6%) 2	72 (22,4%) 93
2	0 (0%) 0	0 (0%) 0	12 (3,7%) 15	6 (1,9%) 6	18 (5,6%) 21
3	0 (0%) 0	0 (0%) 3	0 (0%) 1	34 (10,6%) 38	34 (10,6%) 42
Total	217 (67,6%) 169	40 (12,5%) 68	22 (6,9%) 36	42 (13,1%) 48	321 (100%) 321

Tabelle 63: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE, „Rückwärts“-Modifikation

Nach der Original-Klassifikation waren 197 Patienten AKIN-negativ und 217 Patienten RIFLE negativ. Durch die neue Klassifikation verteilten sich bei AKIN 32 und bei RIFLE 48 neu auf die verschiedenen Stadien. Die neuen Klassifikationen lagen für AKIN als auch für RIFLE vor allem in der Kategorie 1/R. So gab es in der Kategorie 1 21, in der Kategorie 2 3 und in der Kategorie 3 8 neue Klassifikationen und in der Kategorie R 28, in der Kategorie I 14 und in der Kategorie F 6 neue Klassifikationen.

4.8.2.2 ROC-Kurven

4.8.2.2.1 Verstorben gesamt

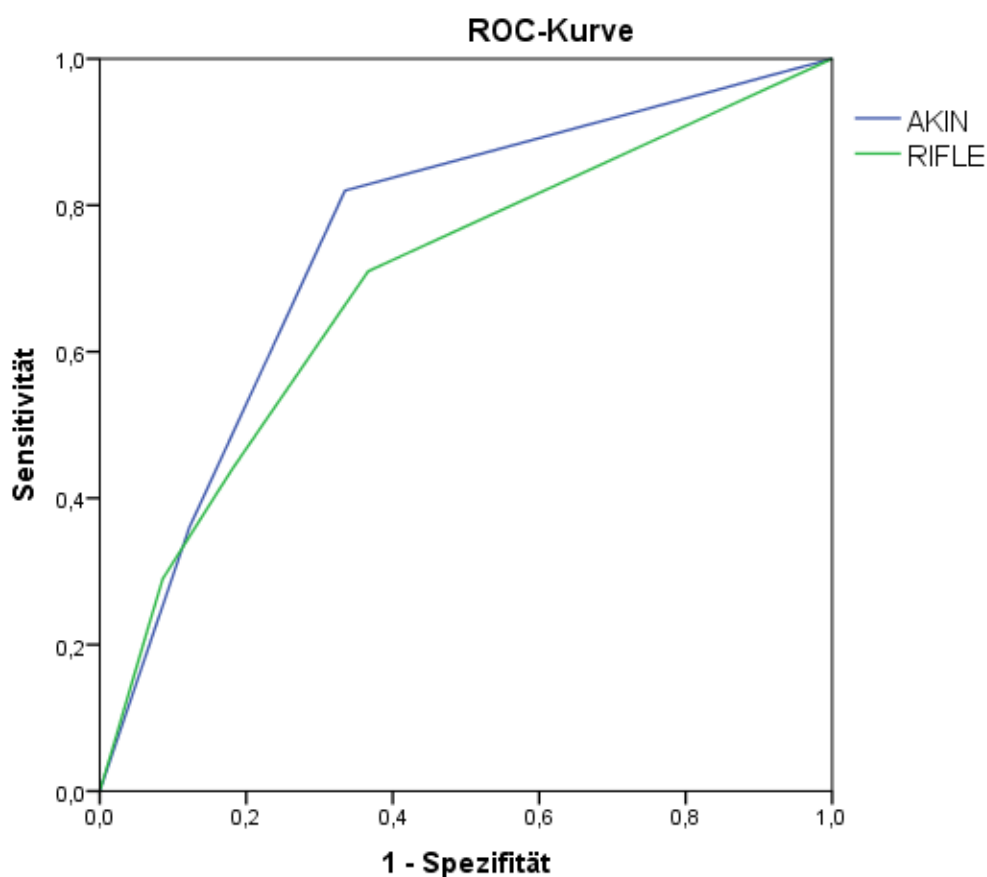


Abbildung 32: ROC-Kurve: AKIN und RIFLE bei verstorben gesamt: ja, „Rückwärts“-Modifikation

Variable(n) Testergebnis	für	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
AKIN		,753	,029	,000	,696	,810
RIFLE		,695	,032	,000	,632	,759

Bei Betrachtung der dazugehörigen AUROC ergaben sich Werte von 0,753 für AKIN und 0,695 für RIFLE. Der Wert für AKIN liegt damit über dem der Originalklassifikation, der für RIFLE hingegen darunter.

4.8.2.2.2 Verstorben auf ICU

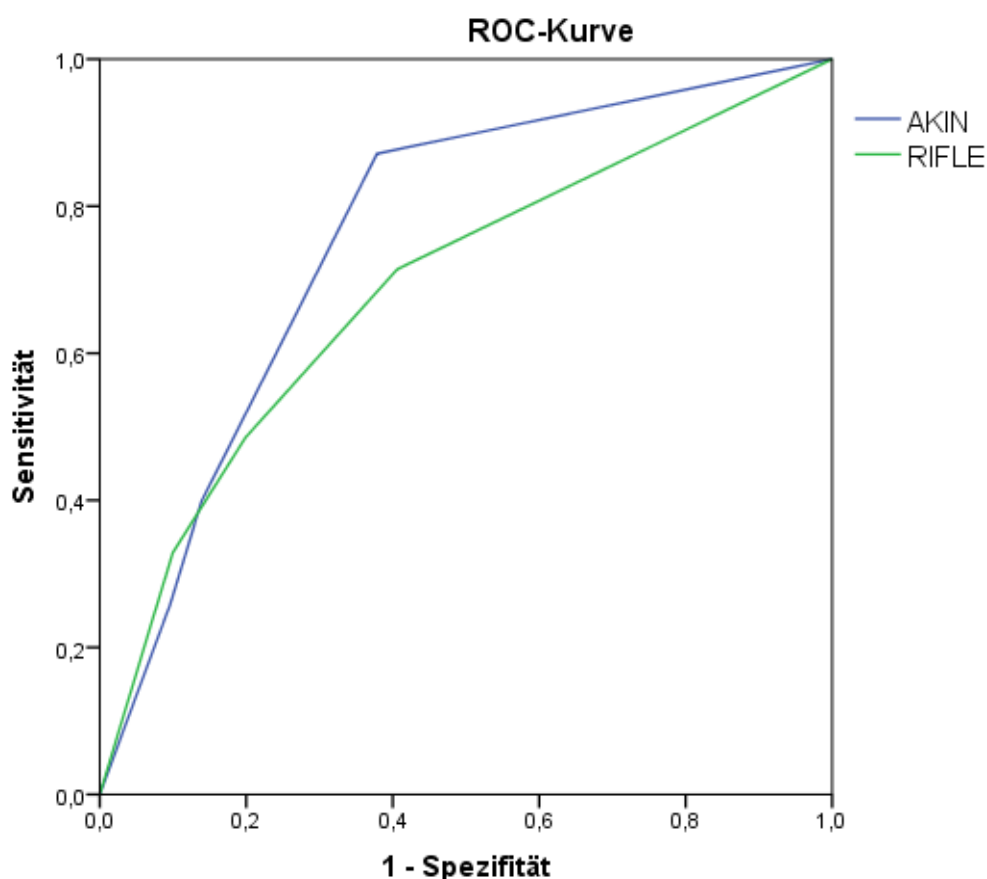


Abbildung 33: ROC-Kurve: AKIN und RIFLE bei ICU: ja, „Rückwärts“-Modifikation

Variable(n) Testergebnis	für	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches Konfidenzintervall		95%
					Untergrenze	Obergrenze	
AKIN		,760	,031	,000	,700	,820	
RIFLE		,690	,037	,000	,617	,763	

Bei der ICU-Letalität ergaben sich ebenfalls kleinere Werte für RIFLE (0,690) als für AKIN (0,760). Die Rückwärtsmodifikation erreicht also gegenüber der Originalklassifikation Steigerungen der AUROC Werte lediglich für AKIN.

4.8.3 Modifikation nach „MDRD“

Bei Patienten, bei denen kein Ausgangskreatininwert bekannt ist, fällt eine Klassifikation schwer. In dieser Modifikation wird daher von einem errechneten Kreatininwert ausgegangen, welcher nach der MDRD-Formel berechnet wird.

4.8.3.1 Kreuztabelle AKIN gegen RIFLE

AKIN	RIFLE				Total
	Negativ	R	I	F	
Negativ	195 (60,7%) 105	2 (0,6%) 2	0 (0%) 0	0 (0%) 0	197 (61,4%) 107
1	22 (6,9%) 21	38 (11,8%) 76	10 (3,1%) 16	2 (0,6%) 6	72 (22,4%) 119
2	0 (0%) 0	0 (0%) 0	12 (3,7%) 35	6 (1,9%) 6	18 (5,6%) 41
3	0 (0%) 0	0 (0%) 0	0 (0%) 0	34 (10,6%) 54	34 (10,6%) 54
Total	217 (67,6%) 126	40 (12,5%) 78	22 (6,9%) 51	42 (13,1%) 66	321 (100%) 321

Tabelle 64: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE, „MDRD“-Modifikation

Zu beachten ist, dass alle Patienten, die mit Werten über 1,3 mg/dl eingeliefert wurden, in eines der Stadien 1-3 beziehungsweise R-F eingeteilt wurden. Da unter Verwendung des Einlieferungskreatinins kein Zeitraum (48h beziehungsweise 7d) eingehalten wurde, gibt es wenig Unterschiede in der Einteilung zwischen beiden Systemen. Von den vormals 197 AKIN-negativen und den 217 RIFLE-negativen, wurden durch AKIN 90 und durch RIFLE 91 neu klassifiziert.

4.8.3.2 ROC- Kurven

4.8.3.2.1 verstorben gesamt

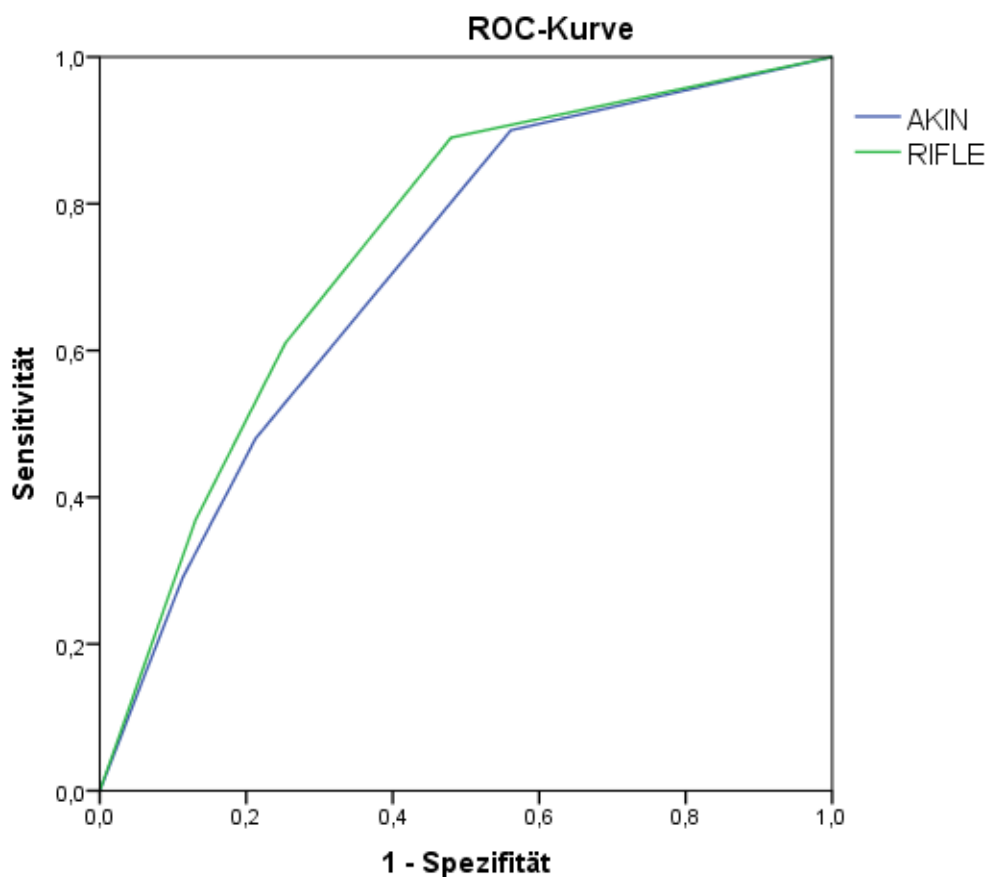


Abbildung 34: ROC-Kurve: AKIN und RIFLE bei verstorben gesamt: ja, „MDRD“-Modifikation

Variable(n) Testergebnis	für	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches Konfidenzintervall		95%
					Untergrenze	Obergrenze	
AKIN		,712	,030	,000	,654	,771	
RIFLE		,746	,029	,000	,689	,802	

Bei der Gesamtletalität nach Anwendung der „MDRD“-Modifikation erhält man einen für RIFLE größeren AUROC-Wert als für AKIN, welcher auch der Original-Klassifikation überlegen ist.

4.8.3.2.2 Verstorben auf ICU

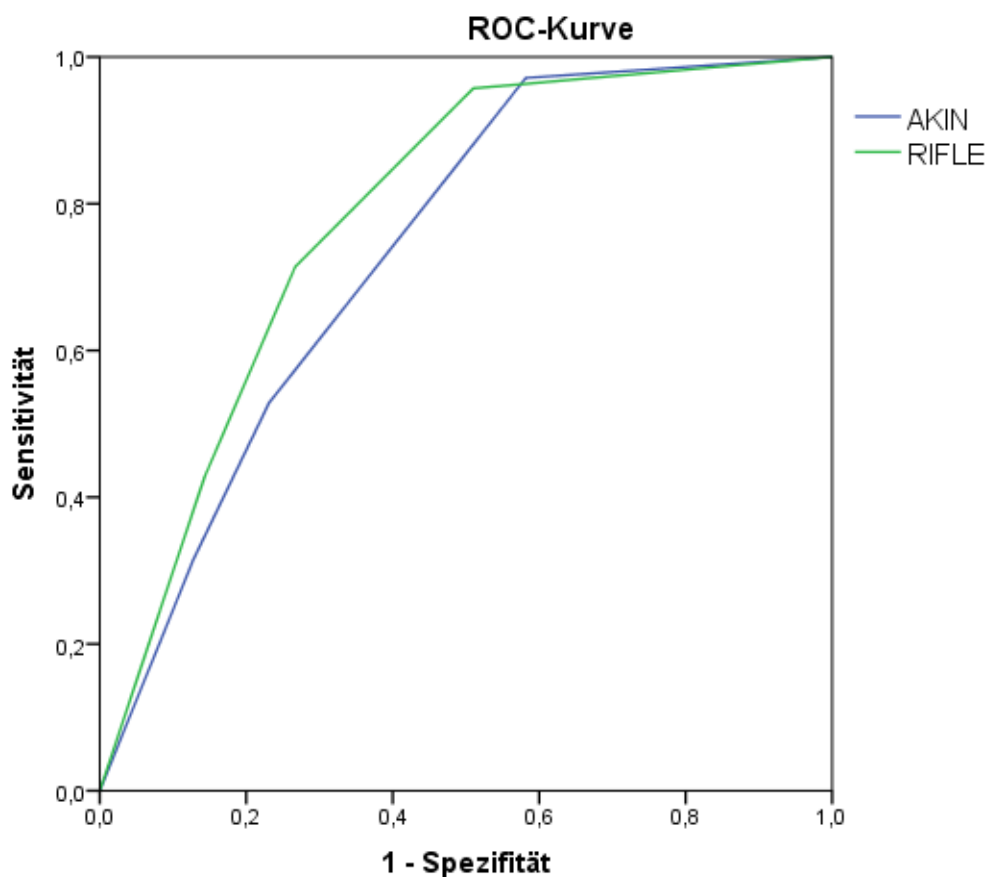


Abbildung 35: ROC-Kurve: AKIN und RIFLE bei ICU: ja, „MDRD“-Modifikation

Variable(n) Testergebnis	für	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
AKIN		,739	,030	,000	,681	,797
RIFLE		,784	,028	,000	,730	,838

Auch bei der ICU-Letalität erreichte RIFLE mit 0,784 einen größeren Wert als AKIN mit 0,739. So ist es bei der MDRD-Modifikation umgekehrt wie bei der Rückwärts-Modifikation. Hier lassen sich die AUROC-Werte von RIFLE deutlich steigern.

4.8.4 AKIN Kategorie 3 bei extrakorporalen Verfahren

Diese Modifikation wird nur bei AKIN wirksam. Es werden alle Patienten mit EV in AKIN Kategorie 3 klassifiziert.

4.8.4.1 Kreuztabelle AKIN gegen RIFLE

AKIN	RIFLE				Total
	Negativ	R	I	F	
Negativ	195 (60,7%) 184	2 (0,6%) 2	0 (0%) 80	0 (0%) 0	197 (61,4%) 186
1	22 (6,9%) 20	38 (11,8%) 26	10 (3,1%) 4	2 (0,6%) 2	72 (22,4%) 52
2	0 (0%) 0	0 (0%) 0	12 (3,7%) 8	6 (1,9%) 1	18 (5,6%) 9
3	0 (0%) 13	0 (0%) 12	0 (0%) 10	34 (10,6%) 39	34 (10,6%) 74
Total	217 (67,6%) 217	40 (12,5%) 40	22 (6,9%) 22	42 (13,1%) 42	321 (100%) 321

Tabelle 65: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE, „AKIN-EV“-Modifikation

Alle 65 Patienten, die ein EV erhielten, wurden nun als AKIN 3 klassifiziert. Bei den Klassifikationen nach RIFLE änderte sich nichts. Bei AKIN wurden 40 Patienten mehr in Kategorie 3 erfasst, die zuvor negativ (11 Pat.), Kategorie 1 (20 Pat.) oder Kategorie 2 (9 Pat.) waren. Es waren somit 135 Patienten anstatt 124 AKIN positiv, wobei der Großteil in die Kategorie 3 fiel.

4.8.4.2 ROC-Kurven

4.8.4.2.1 Verstorben gesamt

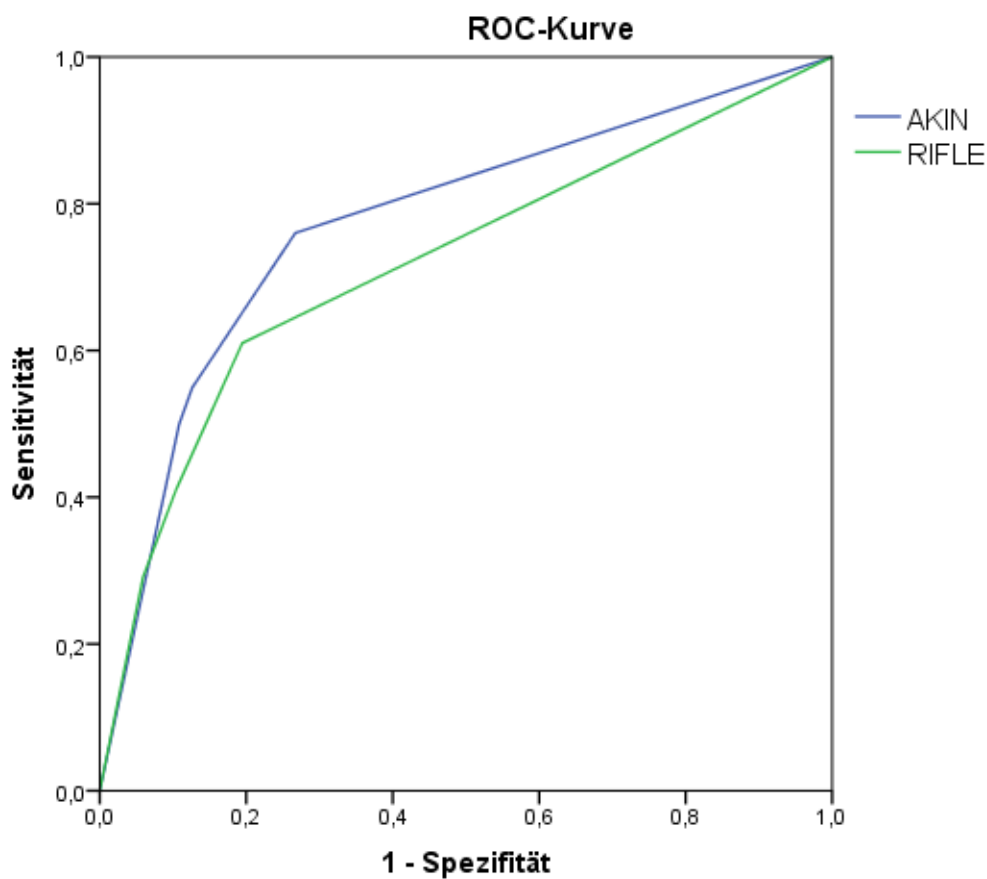


Abbildung 36: ROC-Kurve: „AKIN-EV“-Modifikation bei verstorben: ja

Variable(n) Testergebnis	für	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches Konfidenzintervall		95%
					Untergrenze	Obergrenze	
AKIN		,774	,030	,000	,715	,832	
RIFLE		,719	,033	,000	,654	,783	

AKIN lieferte mit einer AUROC von 0,774 einen größeren AUROC-Wert als der von RIFLE-Original.

4.8.4.2.2 Verstorben auf ICU

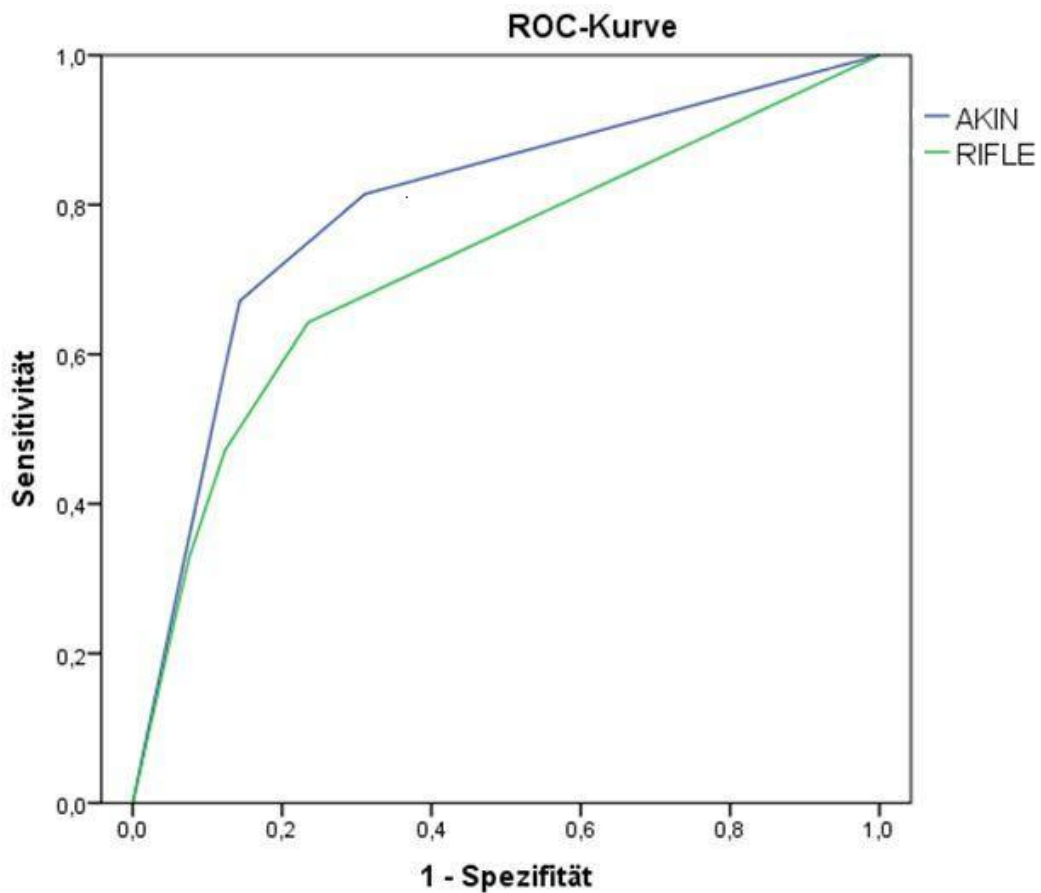


Abbildung 37: ROC-Kurve: „AKIN-EV“-Modifikation bei ICU: ja

Variable(n) Testergebnis	für	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches Konfidenzintervall		95%
					Untergrenze	Obergrenze	
AKIN		,798	,032	,000	,735	,861	
RIFLE		,722	,037	,000	,649	,795	

Der „AKIN-EV“-modifizierte AUROC-Wert war auch hier deutlich größer als der der Original-RIFLE-Klassifikation.

4.8.5 „AKIN-EV- und Rückwärts“-Modifikation

Bei dieser experimentellen Modifikation werden die beiden vorher erwähnten Modifikationen kombiniert angewendet.

4.8.5.1 Kreuztabelle AKIN gegen RIFLE

AKIN	RIFLE				Total
	Negativ	R	I	F	
Negativ	195 (60,7%) 160	2 (0,6%) 2	0 (0%) 0	0 (0%) 0	197 (61,4%) 162
1	22 (6,9%) 37	38 (11,8%) 26	10 (3,1%) 4	2 (0,6%) 2	72 (22,4%) 69
2	0 (0%) 1	0 (0%) 0	12 (3,7%) 8	6 (1,9%) 1	18 (5,6%) 10
3	0 (0%) 19	0 (0%) 12	0 (0%) 10	34 (10,6%) 39	34 (10,6%) 80
Total	217 (67,6%) 217	40 (12,5%) 40	22 (6,9%) 22	42 (13,1%) 42	321 (100%) 321

Tabelle 66: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE, Mod. „AKIN-EV und Rückwärts“

Die Tabelle kombiniert die beiden Kreuztabellen 63 und 65. Es waren 162 Patienten AKIN negativ und 159 positiv. In Kategorie 3 wurden 36 und damit die meisten Patienten neu erfasst. In den Kategorien 1 und 2 wurden hingegen weniger Patienten erfasst.

4.8.5.2 ROC-Kurven

4.8.5.2.1 Verstorben gesamt

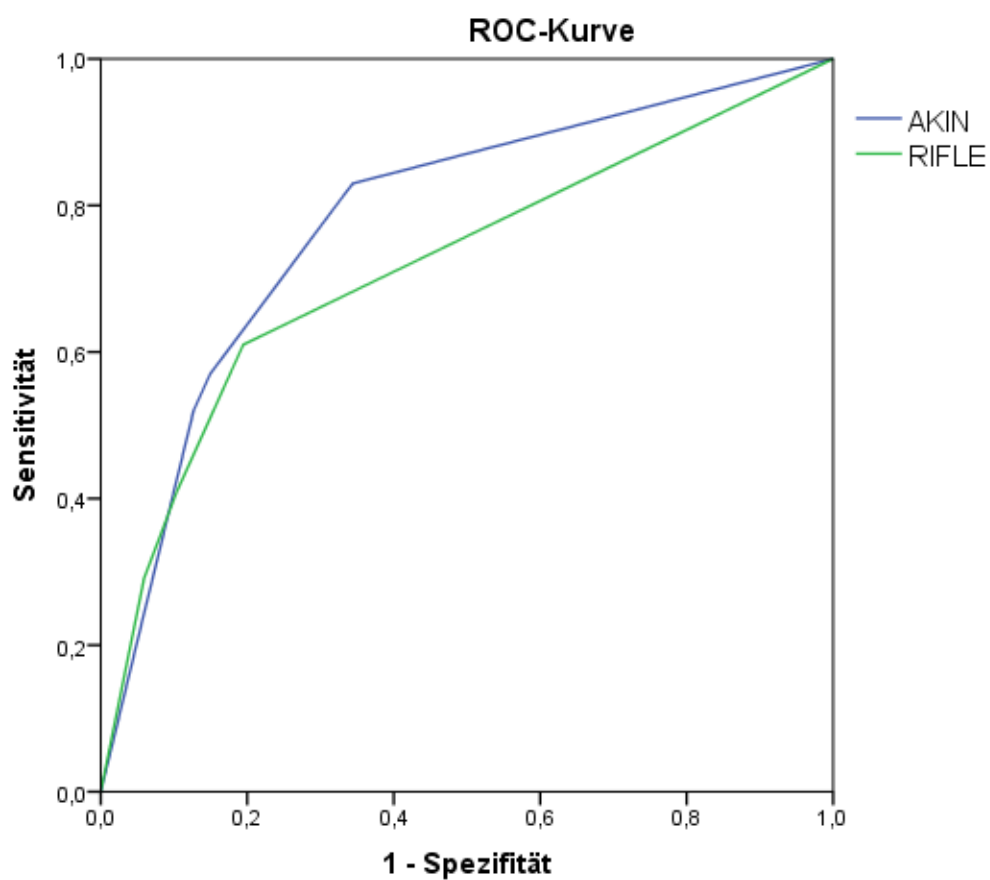


Abbildung 38: ROC-Kurve: „AKIN-EV und Rückwärts“-Modifikation bei verstorben: ja

Variable(n) Testergebnis	für	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches Konfidenzintervall		95%
					Untergrenze	Obergrenze	
AKIN		,782	,028	,000	,726	,782	
RIFLE		,719	,033	,000	,654	,719	

Der AUROC-Wert von AKIN lag bei dieser Modifikation bei 0,782.

4.8.5.2.2 Verstorben auf ICU

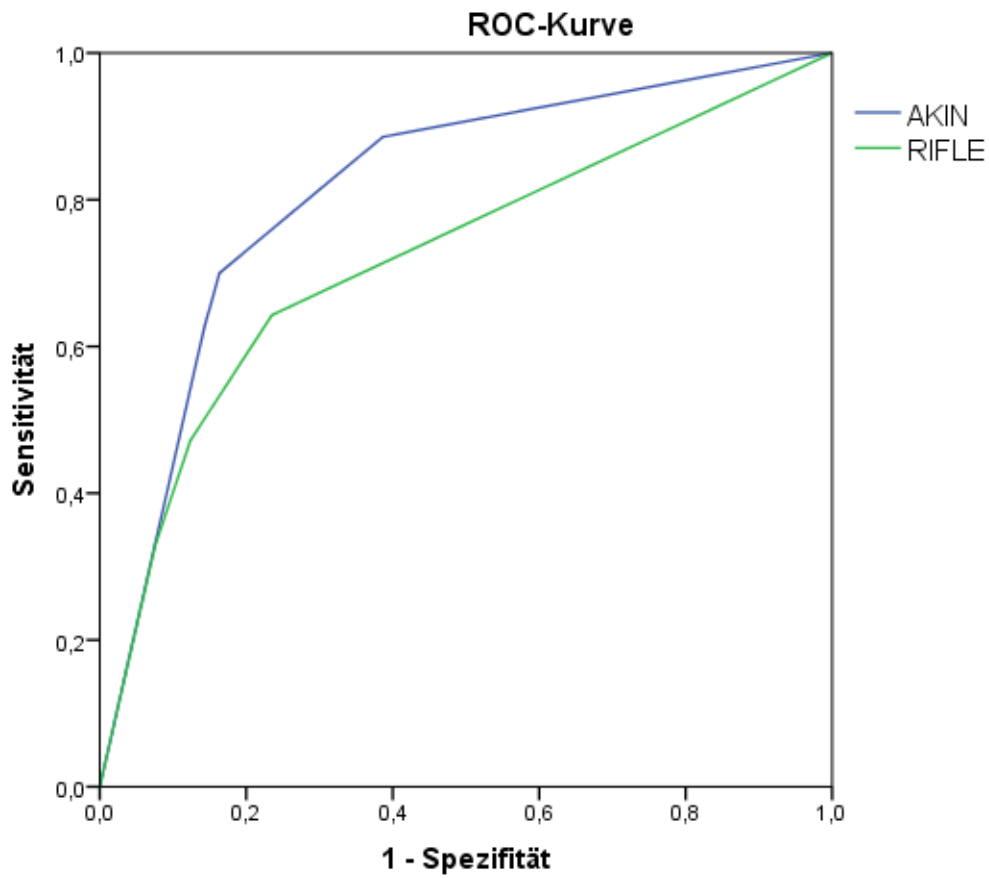


Abbildung 39: ROC-Kurve: „AKIN-EV und Rückwärts“ bei ICU: ja

Variable(n) Testergebnis	für	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches Konfidenzintervall		95%
					Untergrenze	Obergrenze	
AKIN		,814	,029	,000	,757	,814	
RIFLE		,722	,037	,000	,649	,722	

Im Hinblick auf die ICU-Letalität wurde ein AUROC-Wert von 0,814 erreicht.

4.8.6 „CNV“-Modifikation

Diese letzte, ebenfalls experimentelle Modifikation klassifiziert Patienten mit chronischem Nierenversagen als AKIN Kategorie 2.

4.8.6.1 Kreuztabelle AKIN gegen RIFLE

AKIN	RIFLE				Total
	Negativ	R	I	F	
Negativ	195 (60,7%) 148	2 (0,6%) 2	0 (0%) 0	0 (0%) 0	197 (61,4%) 150
1	22 (6,9%) 21	38 (11,8%) 24	10 (3,1%) 4	2 (0,6%) 2	72 (22,4%) 51
2	0 (0%) 31	0 (0%) 2	12 (3,7%) 8	6 (1,9%) 5	18 (5,6%) 46
3	0 (0%) 17	0 (0%) 12	0 (0%) 10	34 (10,6%) 35	34 (10,6%) 74
Total	217 (67,6%) 217	40 (12,5%) 40	22 (6,9%) 22	42 (13,1%) 42	321 (100%) 321

Tabelle 67: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE, „AKIN-EV-, Rückwärts- + CNV=2“-Mod.

Zusätzlich zu der Kombination aus „AKIN-EV und Rückwärts“ wurden nun alle 53 Patienten mit CNV der Kategorie 2 klassifiziert. Durch die erneute Modifikation wurden mehr Patienten AKIN positiv. So waren 161 in einem der Stadien 1-3 und dabei die meisten in Stadium 3. 46 Patienten waren in Kategorie 2 vertreten.

4.8.6.2 ROC-Analyse

4.8.6.2.1 Verstorben gesamt

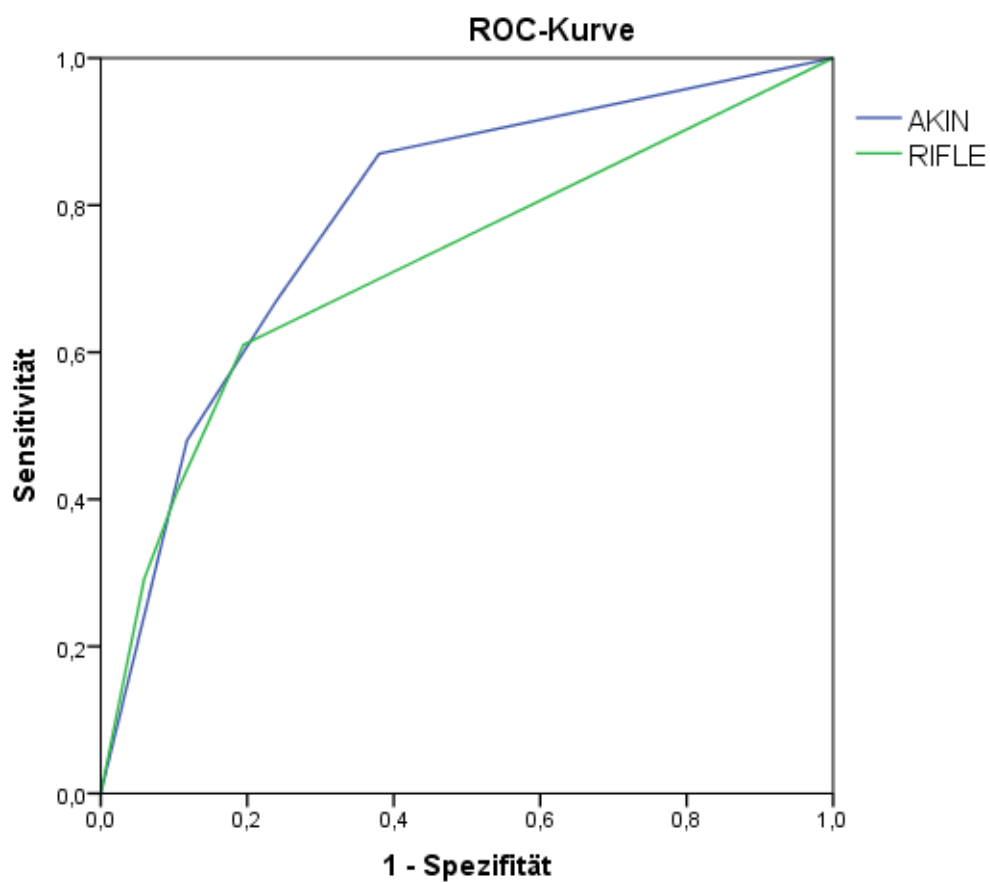


Abbildung 40: ROC-Kurve: „AKIN-EV-, Rückwärts- und CNV=2“-Modifikation bei verstorben: ja

Variable(n) Testergebnis	für	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
AKIN		,786	,027	,000	,732	,834
RIFLE		,719	,033	,000	,654	,783

In dieser zusammengesetzten Modifikation lag der AUROC-Wert für AKIN bei 0,786 für die Gesamtletalität.

4.8.6.2.2 Verstorben auf ICU

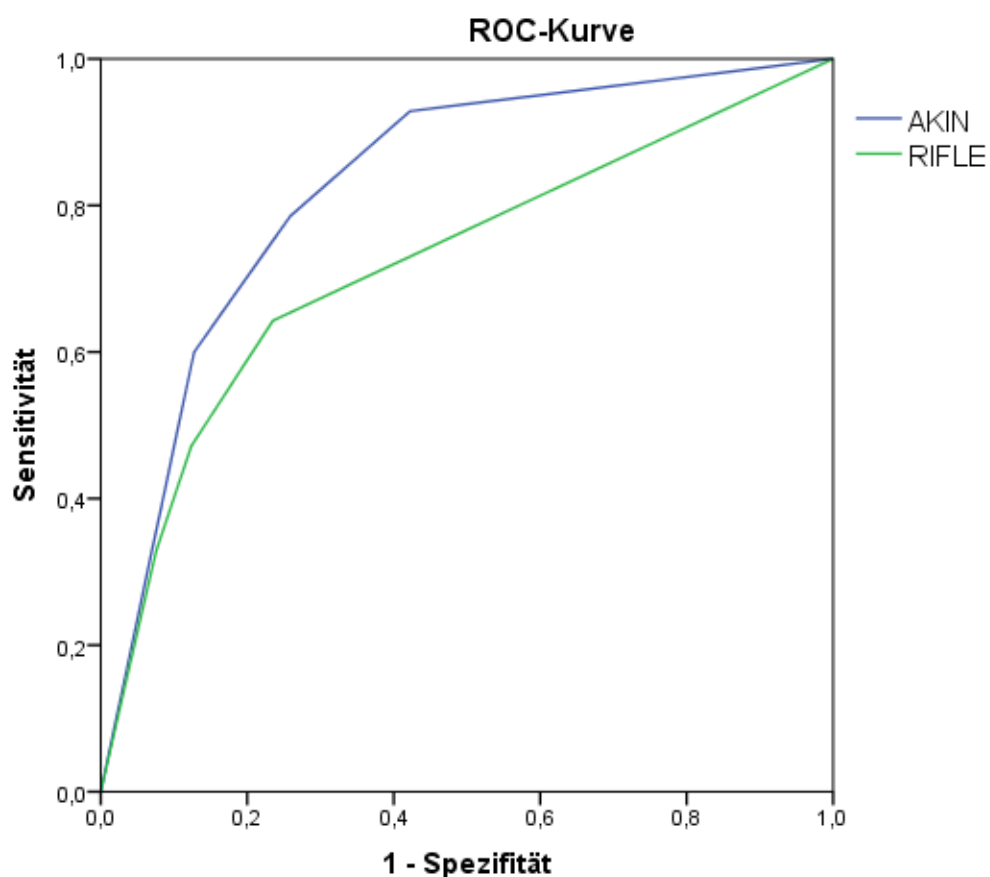


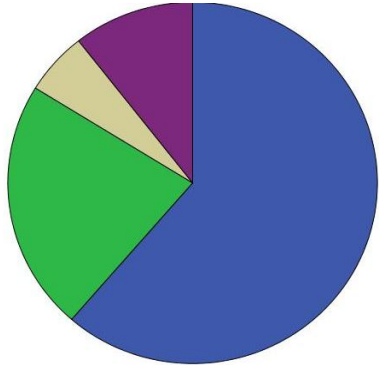
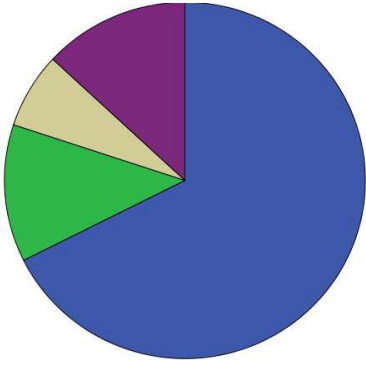
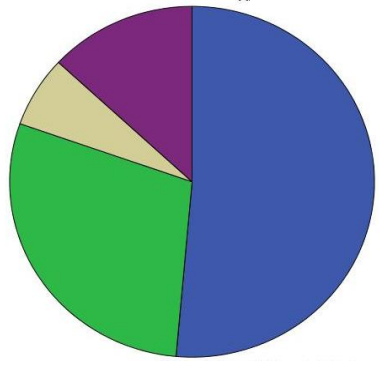
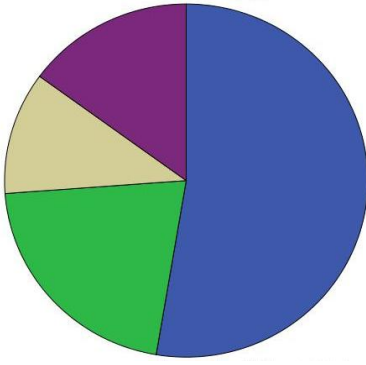
Abbildung 41: ROC-Kurve: „AKIN-EV-, Rückwärts- und CNV=2“-Modifikation bei ICU: ja

Variable(n) Testergebnis	für	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches Konfidenzintervall		95%
					Untergrenze	Obergrenze	
AKIN		,826	,027	,000	,774	,877	
RIFLE		,722	,037	,000	,649	,795	

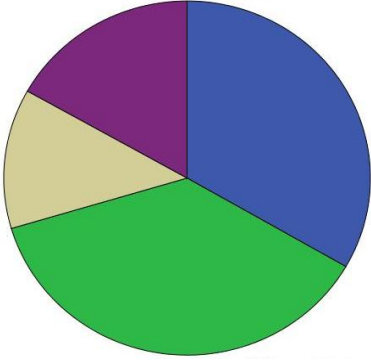
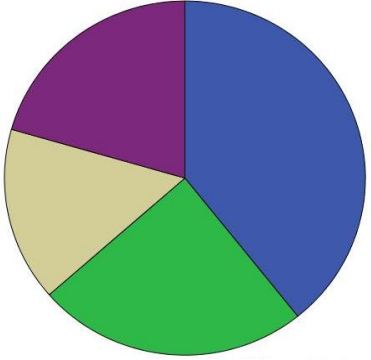
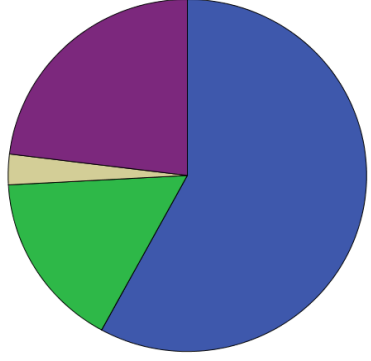
Gegenüber der Gesamtle mortalität ergab sich mit 0,826 ein deutlich größerer AUROC-Wert für AKIN als in der Original-Klassifikation.

4.9 Gesamtbetrachtung

4.9.1 Verteilung der Klassifikationsstadien

Modifikation	AKIN <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"> ■ 0</div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"> ■ 1</div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"> ■ 2</div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"> ■ 3 </div>	RIFLE <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"> ■ neg.</div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"> ■ R</div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"> ■ I</div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"> ■ F </div>
Original		
0	197 (61,4%)	217 (67,6%)
1/R	72 (22,4%)	40 (12,5%)
2/I	18 (5,6%)	22 (6,9%)
3/F	34 (10,6%)	42 (13,1%)
„Rückwärts“		
0	165 (51,4%)	169 (52,6%)
1/R	93 (29,0%)	68 (21,2%)
2/I	21 (6,5%)	36 (11,2%)
3/F	42 (13,1%)	48 (15,0%)
p-Wert	0,011	0,000

Ergebnisse

„MDRD“		
0	107 (33,3%)	126 (39,3%)
1/R	119 (37,1%)	78 (24,3%)
2/I	41 (12,8%)	51 (15,9%)
3/F	54 (16,8%)	66 (20,6%)
p-Wert	0,000	0,000
„AKIN-EV“		
0	186 (57,9%)	
1/R	52 (16,2%)	
2/I	9 (2,8%)	
3/F	74 (23,1%)	
p-Wert	0,377, n.s.	

„AKIN-EV und Rückwärts“	
0 1/R 2/I 3/F p-Wert	162 (50,5%) 69 (21,5%) 10 (3,1%) 80 (24,9%) 0,005
„AKIN-EV, Rückwärts und CNV=2“	
0 1/R 2/I 3/F p-Wert	150 (46,7%) 51 (15,9%) 46 (14,3%) 74 (23,1%) 0,000

Tabelle 68: Vergleich der Modifikationen und deren Klassifikationen, Kreisdiagramme und absolute Zahlen, die angegebenen p-Werte beziehen sich dabei immer auf die Originalklassifikation

Im Vergleich der Balkendiagramme ist zu erkennen, wie je nach Modifikation der Anteil der negativ klassifizierten zugunsten der positiven Kategorien zunimmt. Durch die umgekehrte Anwendung der Systeme bei bisher negativ Klassifizierten können bereits mehr Patienten positiv klassifiziert werden. Noch mehr werden positiv klassifiziert, wenn

Ergebnisse

von einem errechneten Baseline-Kreatinin ausgegangen wird. Die Modifikationen „AKIN-EV“, „AKIN-EV und Rückwärts“ und „AKIN-EV, Rückwärts und CNV=2“ bezogen sich dabei lediglich auf AKIN. Durch sie kann der Anteil der positiv Klassifizierten in die Kategorien 1, 2 und 3 erhöht werden.

Der Chi-Quadrat-Test wurde immer im Vergleich zu den Ergebnissen der Original-Klassifikation durchgeführt:

	RIFLE bzw. AKIN positiv	RILFE bzw. AKIN negativ
Modifikation positiv		
Modifikation negativ		

Tabelle 69: Beispielhafte Vierfeldertafel für die Berechnung des p-Wertes in Tabelle 70

Bei der Modifikation „AKIN-EV“ lag der p-Wert bei 0,377, was ein zufälliges Ergebnis nicht ausschließt. Ansonsten waren die Neu-Klassifikationen der unterschiedlichen Modifikationen signifikant.

4.9.2 Verstorben gesamt

Modifikation	AUROC				
	RIFLE	AKIN	Kreatinin bei Einlieferung	Kreatinin Max. nach 24h ± 12h	Kreatinin Maximal
Original	0,719	0,745	0,685	0,706	0,758
Geschlechterspezifische Korrektur			0,686	0,706	0,760
„Rückwärts“	0,695	0,753			
„MDRD“	0,746	0,712			
„AKIN-EV“		0,774			
„AKIN-EV und Rückwärts“		0,782			
„AKIN-EV, Rückwärts und CNV=2“		0,786			

Tabelle 70: Vergleich der AUROC-Werte, verstorben gesamt

Bei der Gesamtleitfähigkeit liegen die Original-Klassifikationen bei 0,719 beziehungsweise 0,745 und damit vor dem Einlieferungs- und 24h-Maximum-Kreatininwert, wobei das Gesamtmaximum die beiden Systeme übertrifft. Die Korrektur nach Geschlecht hat kaum Auswirkungen. Eine Steigerung der AUROC-Werte von AKIN lässt sich bei der „Rückwärts“-Modifikation beobachten. Der RIFLE-Wert hingegen schrumpft. Umgekehrte

Ergebnisse

Verhältnisse zeigen sich bei der „MDRD“-Klassifikation. Der RIFLE-Wert erscheint hier größer als der der Original-Klassifikation und der AKIN-Wert kleiner. Dies sieht man sehr deutlich anhand eines Balkendiagramms. Den vorerst größten Wert für AKIN liefert die „AKIN-EV“-Modifikation. Die Kombination mit der zweitbesten, der „Rückwärts“-Modifikation, liefert einen nochmals größeren Wert. Die Weiterentwicklung dieser zusammengesetzten Modifikation „CNV=2“ liefert mit 0,786 den größten Wert.

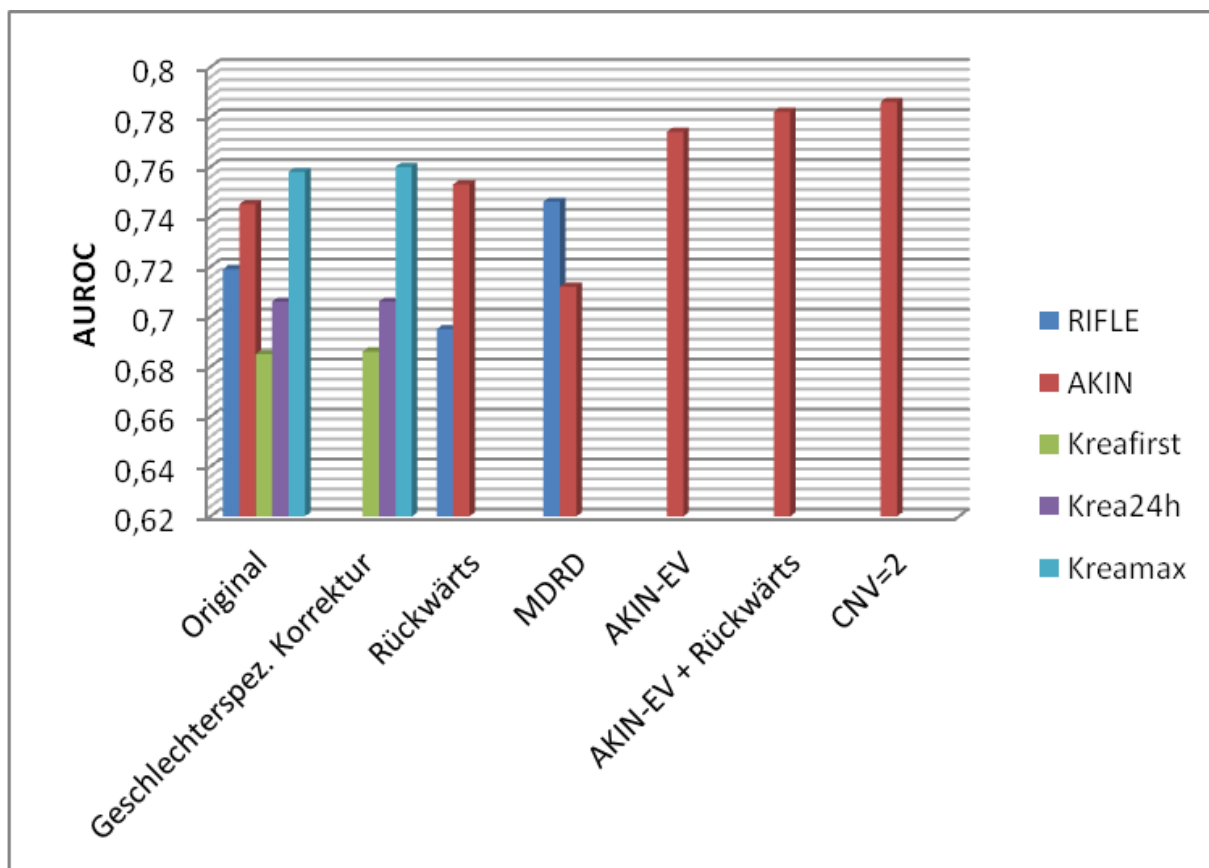


Abbildung 42: Säulendiagramm: Vergleich der AUROC-Werte, verstorben gesamt

4.9.3 Verstorben auf ICU

	AUROC				
Modifikation	RIFLE	AKIN	Kreatinin bei Einlieferung	Kreatinin Max. nach 24h ± 12h	Kreatinin Maximal
Original	0,722	0,739	0,721	0,733	0,795
Geschlechterspezifische Korrektur			0,727	0,738	0,798
„Rückwärts“	0,690	0,760			
„MDRD“	0,784	0,739			
„AKIN-EV“		0,798			
„AKIN-EV Rückwärts“ und		0,814			
„AKIN-EV, Rückwärts und CNV=2“		0,826			

Tabelle 71: Vergleich der AUROC-Werte, verstorben auf ICU

In Bezug auf die ICU-Letalität ergeben sich zunächst einmal verglichen mit den AUROC-Werten der Gesamletalität geringfügig abweichende Werte. Der RIFLE-Wert ist hierbei um 0,03 größer und der von AKIN um 0,06 kleiner. Bemerkenswert ist, dass die Kreatininwerte („Kreatinin bei Einlieferung“, „Kreatinin Max. nach 24h ± 12h“) in der Original-Klassifikation ebenbürtige Ergebnisse liefern. Nach geschlechterspezifischer Korrektur können die Kreatininwerte sogar um bis zu 0,06 gesteigert werden. Somit sind alle korrigierten Kreatinin-AUROC-Werte größer als die von RIFLE. Das 24h-Maximum erreicht ebenfalls fast den Wert von AKIN. Die größten Werte erzielen auch hier wiederum die maximalen Kreatininwerte mit 0,795 beziehungsweise 0,798. Vergleicht man nun die Werte der „Rückwärts“-Modifikation ergibt sich ein ähnliches Bild wie bei der Gesamletalität. Für RIFLE ist der Wert kleiner als der Originale, für AKIN hingegen größer. Auch bei der „MDRD“-Klassifikation herrschen wiederum umgekehrte Verhältnisse. Hier sind die Werte von „Kreatinin Maximal“ und „AKIN-EV“ gleich groß. Auch hier kann durch die Zusammenführung von zwei Modifikationen ein deutlich größerer Wert erzielt werden, welcher durch das Hinzufügen der „CNV“-Modifikation 0,826 erreicht.

Ergebnisse

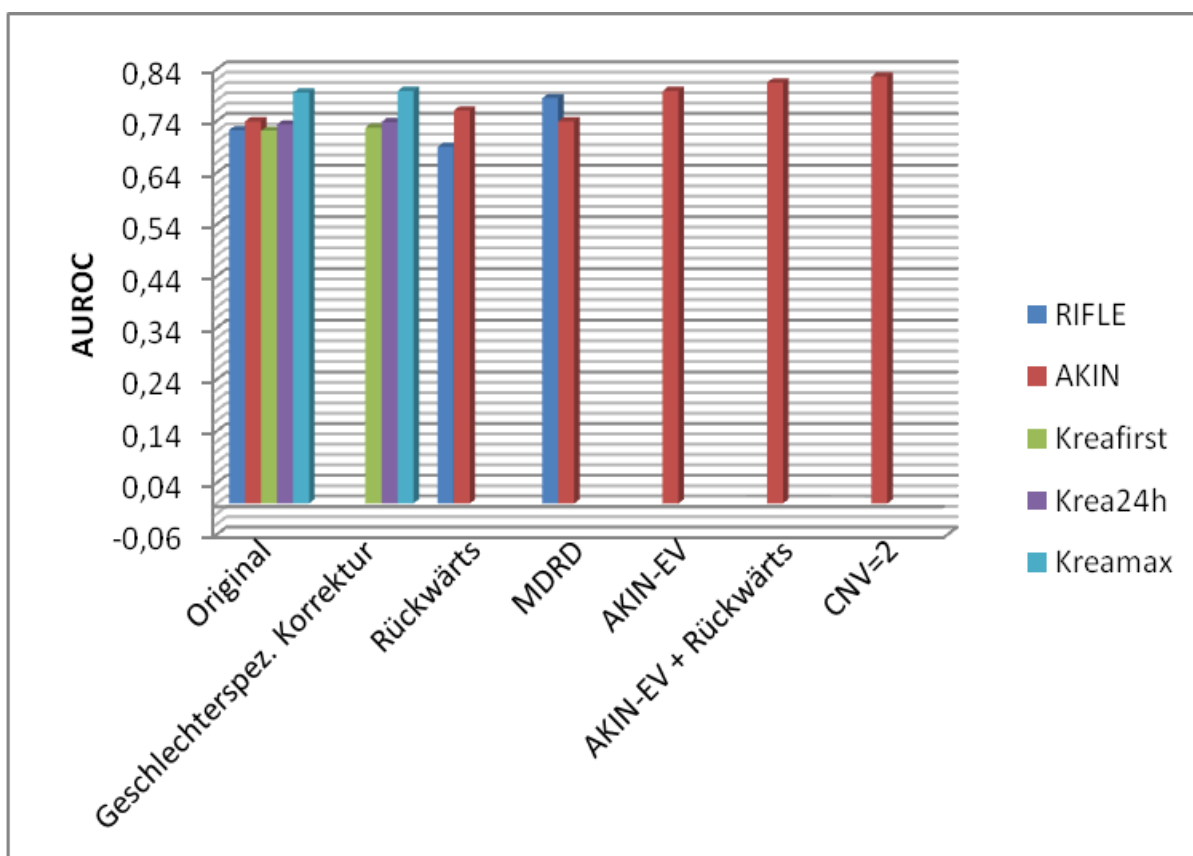


Abbildung 43: Säulendiagramm: Vergleich der AUROC-Werte, verstorben auf ICU

In beiden Tabellen werden die AUROC-Werte dargestellt. AKIN und RIFLE liefern hier durchaus gute Werte, wobei der von AKIN etwas größer ist. Vor allem seine Modifikationen. Bezogen auf die ICU-Letalität liefern die unterschiedlichen Kreatininwerte ebenbürtige Ergebnisse zu den Original-Klassifikationen, vor allem nachdem diese durch geschlechterspezifische Korrektur verbessert wurden. Auch bei den beiden Modifikationen „Rückwärts“ und nach „MDRD“ ergibt sich ein einheitliches Bild. So liefert AKIN bei der „Rückwärts“-Modifikation größere Werte als in der Originalen. RIFLE zeigt sich bei der „MDRD“-Klassifikation als das System mit den größeren AUROC-Werten. Die größten Werte liefern bei beiden Letalitätseignissen die Modifikationen „AKIN-EV“, „AKIN-EV-Rückwärts“ und „AKIN-EV-Rückwärts-CNV=2“.

Auch der bei der Original-Definition angewandte Youden-Index liefert analoge Ergebnisse. So ist er bei der ICU-Letalität höher als bei den Gesamtverstorbenen und auch jeweils beim 24h-Maximum höher als beim Anfangskreatinin. Eine wichtige Aussage liefern hierbei die Kreatinin-Cut-Off-Werte, die zwischen 1,35 und 1,45 liegen.

4.9.4 Extrakorporale Verfahren

	AUROC				
Modifikation	RIFLE	AKIN	Kreatinin bei Einlieferung	Kreatinin Max. nach 24h ± 12h	Kreatinin Maximal
Original	0,831	0,825	0,845	0,866	0,917
Geschlechterspezifische Korrektur			0,847	0,868	0,916

Tabelle 72: Vergleich der AUROC-Werte, EV

RIFLE und AKIN liefern hier Werte von 0,831 und 0,825. Diese Werte werden von allen Kreatininwerten übertroffen. Korrigiert man die geschlechterspezifischen Unterschiede, so kann man die Werte geringfügig verbessern.

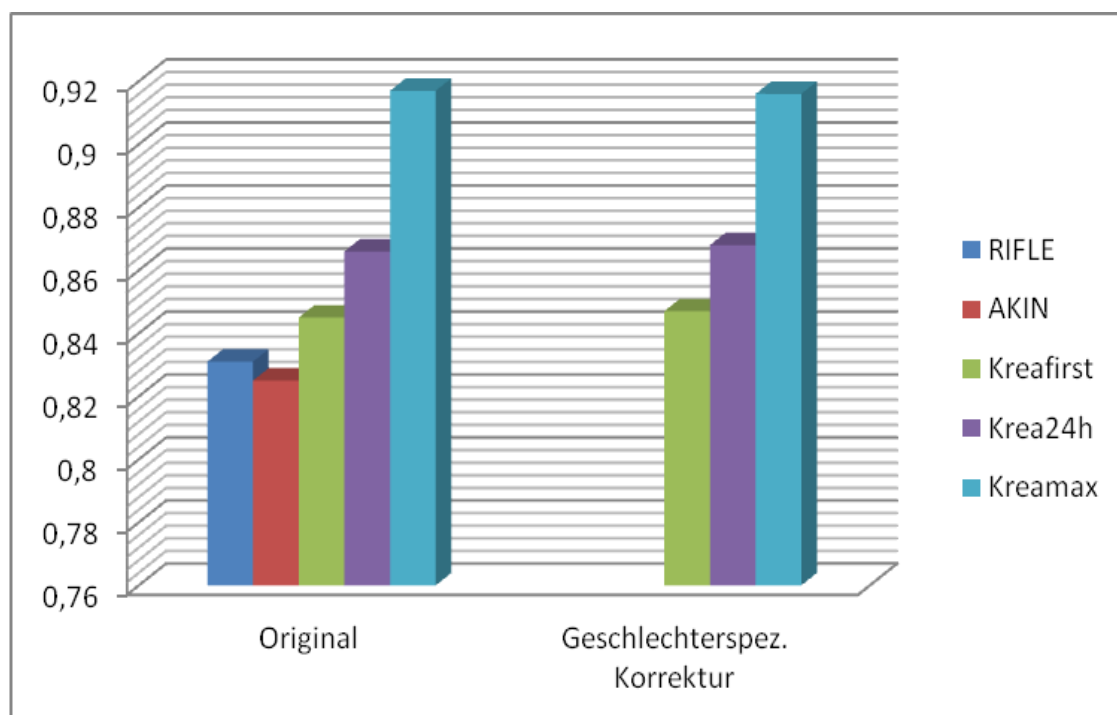


Abbildung 44: Säulendiagramm: Vergleich der AUROC-Werte, EV

5 Diskussion

Nach Erhebung der Daten und deren statistischer Auswertung sollen nun die Ergebnisse interpretiert und diskutiert werden. Es soll außerdem auf Schwachpunkte dieser Studie eingegangen werden. Am Ende stehen die Schlussfolgerungen, die aus dieser Analyse hervorgehen und ein Ausblick in die Zukunft. Die genannten Punkte sollen im Zusammenhang vergleichbarer Literatur diskutiert werden.

5.1 Interpretation, Diskussion und Vergleich der Ergebnisse

Das akute Nierenversagen wurde jahrzehntelang durch ganz verschiedene Parameter und Kriterien definiert (Mehta and Chertow 2003). Dazu gehörten zum Beispiel ein 25%iger Anstieg des SCr auf mindestens 2 mg/dl innerhalb von 48 Stunden (Levy, Viscoli et al. 1996), ein Anstieg um mehr als 2 mg/dl (Liano and Pascual 1996), die Notwendigkeit zur Dialyse (Chertow, Levy et al. 1998), ein Anstieg um 0,3 mg/dl (Taylor, Hotchkiss et al. 1998) und viele mehr. Fast allen Definitionen war gemein, dass sie einerseits einen Zeitraum, andererseits das Serumkreatinin, beinhalteten. Folgende Neuerung wurde 2001 vorgeschlagen. Es sollte ein international gültiges System geben, dass nach Schweregraden klassifiziert und die oben genannten Parameter beinhaltet (Kellum, Levin et al. 2002). Kurz darauf wurde von der ADQI das System RIFLE vorgeschlagen und findet seit 2004 Anwendung. Dabei taucht es in vielen Standardlehrbüchern auf (Aken, Reinhart et al. 2007; Burchardi, Larsen et al. 2007; Renz-Polster and Krautzig 2008; Baenkler, Goldschmidt et al. 2009; Haverkamp, Herth et al. 2009). Deshalb befassen sich auch dementsprechend mehr Studien mit RIFLE. RIFLE hat sich in vielen Studien als robustes Werkzeug zur Klassifikation des ANV bewiesen und gilt als international anerkannt. AKIN wurde bis jetzt nur in relativ wenigen Studien untersucht und dann meist im Vergleich zu RIFLE.

Das Ziel dieser Studie war die Analyse und Bewertung dieser beiden Klassifikationssysteme. Vor allem deren Zusammenhang mit Inzidenz, Prognose und extrakorporalen Verfahren sowie deren Sensitivität und Spezifität bildeten die primären Endpunkte. Des Weiteren sollten verschiedene Anwendungsmodifikationen erprobt werden, um eventuell Schwächen der beiden Systeme auszugleichen. Der Literaturvergleich bezog sich dabei hauptsächlich auf fünf Studien, die ein vergleichbares Patientengut untersuchten und ähnliche Endpunkte hatten. Dazu zählen die Studien aus der Tabelle 73 mit der Nummer 5, 7, 8, 11 und 14 (Bagshaw, George et al. 2008; Lopes, Fernandes et al. 2008; Ostermann and Chang 2008; Joannidis, Metnitz et al. 2009; Chang, Lin et al. 2010). Die Studie von Ostermann et al. beinhaltet eigentlich 2 separate Studien, die einmal RIFLE und einmal AKIN untersuchen, sie wurden unter Nummer 5 zusammengefasst. In der weiteren Diskussion tauchen nur noch die Nachnamen stellvertretend für diese Studien auf.

Nachfolgend werden die Hauptergebnisse dieser Studie aufgeführt, welche im Anschluss ausführlich erläutert werden:

- 1. Patientenmerkmale:** Es handelte es sich um ein spezielles, schwerkrankes Patientenkollektiv auf einer internistischen Intensivstation. Dieses zeigte ein erhöhtes Durchschnittsalter und eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 9,1 Tagen. Insgesamt verstarben 31,2% und 21,8% auf der Intensivstation. Vergleichbare Studien hingegen untersuchten allgemeinintensivmedizinische Populationen. Die allgemeinen Charakteristika und die Letalität waren vergleichbar, wobei sich die Inhomogenität der Patientenkollektive teilweise bemerkbar machte.
- 2. RIFLE und AKIN:** Durch RIFLE wurde bei 32,4% ein akutes Nierenversagen diagnostiziert. Bei AKIN waren es 38,6%. Davon wurden bei RIFLE 13,4% bereits vor Einlieferung auf 2/11 erfasst, bei AKIN sogar 14,3%. Eine frühe Klassifikation und mehr noch die Diagnose eines ANV bildeten Risikofaktoren für die Letalität. Bei beiden Systemen bestand eine Kongruenz zwischen Schweregrad und Letalität. Patienten, die ANV positiv waren zeigten erhöhte Kreatinindurchschnittswerte, erhöhtes Durchschnittsalter sowie eine längere durchschnittliche Aufenthaltsdauer.
- 3. Vergleich der beiden Systeme untereinander und mit anderen Studien:** Es wurden insgesamt 279 Patienten und damit 87% gleich klassifiziert. Die Unterschiede beider Systeme waren also zunächst moderat. AKIN erfasste insgesamt mehr Patienten. AKIN erlangte seine zusätzlichen positiven Klassifikationen durch das 0,3 mg/dl-Kriterium in Kategorie 1, RIFLE seine durch den längeren Beobachtungszeitraum in Kategorie I und F. Beobachtet man die Letalität innerhalb der einzelnen Kategorien beider Systeme, so zeigten beide eine kongruente, lineare Verteilung entlang der Schweregrade. RIFLE lieferte hier homogenere Ergebnisse, wobei die Letalität der negativ Klassifizierten bei AKIN geringer war. Nach Verwendung von ROC-Analysen lieferte AKIN gegenüber der Gesamt- und Intensivletalität etwas bessere Werte. Gegenüber EV hingegen lieferte RIFLE geringfügig bessere Werte. Der Literaturvergleich bezieht sich hauptsächlich auf fünf Studien. Unterschiedliche Studiendesigns erschweren jedoch den Vergleich. Trotzdem liefern die Arbeiten von Ostermann et al., Lopes et al. und Bagshaw et al. vergleichbare Ergebnisse in punkto Inzidenz, Letalität und AUROC-Werten.
- 4. Extrakorporale Verfahren und Chronisches Nierenversagen:** 20,2% der Patienten erhielten ein extrakorporales Verfahren, dabei handelte es sich meistens um kontinuierliche Dialysen. Dies war mit einer bis zu fünffach erhöhten Letalität assoziiert. Betrachtet man den Einsatz von EV innerhalb der Kategorien von AKIN/RIFLE, so erhöhte sich dieser linear entlang der Schweregrade. Die

zusätzliche Diagnose eines ANV nach AKIN/RIFLE bedeutete eine nochmals schlechtere Prognose. Bei 16,5% konnte ein CNV diagnostiziert werden. Diese Patientengruppe zeigte ähnliche Charakteristika gegenüber Letalität und AKIN/RIFLE wie solche mit EV, jedoch in geringerer Ausprägung. Die beste Prognose hatten Patienten auf ICU ohne EV beziehungsweise CNV, welche dabei AKIN beziehungsweise RIFLE negativ waren.

5. Kreatininwerte: In dieser Studie war der Durchschnittswert bei Einlieferung mit 1,71 mg/dl relativ hoch. Die Größe der Kreatininwerte selbst hatte großen Einfluss auf die Prognose. Zum Beispiel verstarben über 50% der Patienten, die mit Werten über 1,3 mg/dl eingeliefert wurden oder über 1,4 mg/dl nach 24 ± 12 h lagen. Genau diese Tendenz zeigte sich auch bei Verwendung des Youden-Index, der Kreatinin-Cut-Off-Werte zwischen 1,35 und 1,40 mg/dl lieferte. Patienten die ihr Gesamtmaximum unter 1,3 mg/dl hatten, zeigten hingegen eine ICU-Letalität von nur 3,8%. Bei den ROC-Analysen zeigte sich, dass die prognostische Güte des Kreatinins gegenüber Letalität und EV die von AKIN und RIFLE teilweise übertraf.

6. Modifikationen: Mittels der geschlechterspezifischen Korrektur der Kreatininwerte konnte der 24h-Maximum AUROC-Wert bezüglich der Letalität leicht verbessert werden, so dass dieser ebenbürtig zu dem von RIFLE und AKIN war. Die Anwendung der „Rückwärts“-Klassifikation bei ansonsten negativ klassifizierten Patienten bietet für AKIN eine sinnvolle Alternative. Der Vorschlag aus der Originaldefinition, bei RIFLE mit Baselinekreatininwerten nach der MDRD-Formel zu rechnen, kann als sinnvoll erachtet werden. Die AUROC-Werte konnten durch diese Modifikation für RIFLE deutlich verbessert werden. Eine weitere bereits in der Originaldefinition vorgeschlagene Modifikation ist die Klassifikation zu AKIN Kategorie 3 für Patienten mit EV. Auch hier konnte eine Besserung der Prognosefähigkeit erreicht werden, jedoch mit der Einschränkung, dass die Ergebnisse für diese Modifikation nicht signifikant waren. Es wurden noch zwei weitere experimentelle Modifikationen untersucht. Die Zusammenführung der „Rückwärts“- und der „AKIN-EV“-Modifikation erreichte eine weitere Steigerung der AUROC-Werte. Wenn man zusätzlich zu dieser Modifikation noch Patienten mit CNV zu Kategorie 2 hinzufügte, erhielt man die höchsten AUROC-Werte.

5.1.1 Patientenmerkmale

Um welche Art von Patienten handelte es sich?

Beim vorliegenden Patientenkollektiv handelte es sich um alle Aufnahmen der internistischen Intensivstation der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München im Jahr 2010. Somit bestand bei allen Patienten eine mehr oder weniger schwere Vorerkrankung, welche einer intensivmedizinischen Überwachung bedurfte. Das Patientenkollektiv, welches auf einer internistischen Station intensivpflichtig wird, hat besondere Merkmale. Der Geschlechterunterschied war mit 5% nicht besonders

hoch. Die vier häufigsten Diagnosen bei Einlieferung waren akute Lungenschäden (Pneumonie, ARDS), akute Leberschäden (Leberversagen, -zirrhose), gastrointestinale Blutungen und Sepsis. Dies sind allesamt typisch internistische Krankheitsbilder, welche oft im Zusammenhang mit anderen Symptomen die Indikation zur Intensivpflicht stellen. Neben der Notwendigkeit von Organersatzverfahren, kommt es auch häufig zu Minderperfusionen und Schockzuständen durch hämodynamische Störungen. Dies bildet wiederum den häufigsten Grund für das akute Nierenversagen.

Ein hohes Durchschnittsalter von 62,3 Jahren ist ein weiteres typisches Charakteristikum. Intensivpatienten sind oftmals polymorbide und leiden an generalisierten Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems oder an Erkrankungen innerer Organe. Diese haben ihren Erkrankungsgipfel vermehrt im höheren Alter. Ein klassisches Beispiel hierfür ist die Pneumonie (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009). Die Aufenthaltsdauer ist mit einer hohen Standardabweichung behaftet und lag bei 9,1 Tagen. Dabei waren einige Patienten lediglich einen Tag auf Intensivstation, andere mehrere Wochen. Diese Varianz ist begründet in den unterschiedlichen Schweregraden der Grunderkrankung und ob ein Patient zum Beispiel lediglich überwacht wurde oder aufwändig therapiert werden musste.

In den meisten vergleichbaren Studien sind auch die allgemeinen Charakteristika der Patienten aufgeführt. Das Durchschnittsalter war bei fast allen Studien vergleichbar. Lediglich bei Lopes et al. lag es bei 58 Jahren. Auch die Geschlechterverteilung war relativ ähnlich. Bei Lopes et al. waren 59% männlich, bei Chang et al. sogar 71% und bei Joannidis et al. 61%. Dies bestätigt die insgesamt höhere ICU-Inzidenz für Männer. Ein wichtiger Unterschied zu allen vergleichbaren Studien ist, dass sich die Einlieferungsdiagnosen unterschieden, da keine der Intensivstationen eine internistische Spezialisierung hatte, sondern von allen Stationen zuverlegt wurde. Ein Großteil der Patienten wurde deshalb zum Beispiel bei Joannidis et al. und Ostermann et al. aufgrund kardiologischer/neurologischer Ereignisse oder postoperativ zuverlegt. Bagshaw et al. untersuchten viele Patienten mit Sepsis (27,8%). Es gibt außerdem auch viele Studien, die lediglich ein kardiologisches oder ein septisches Patientengut untersuchten.

Wie viele Patienten sind verstorben?

Die Letalitätshäufigkeiten wurden in vier Gruppen eingeteilt. Unabhängig vom Zeitpunkt konnte bei 31,2% der Tod festgestellt werden, aufgeteilt auf 21,8% auf Intensivstation, 7,2% im Krankenhaus und 2,2% in einem Zeitraum länger als 28d nach Entlassung. Bei einem gewissen Prozentsatz von 34% konnte keine konkrete Aussage gemacht werden. Hierzu zählen vor allem Patienten, welche nach ihrer Entlassung nicht wiedervorstellig wurden und demnach keine Information vorlag. Diese Patienten wurden auch für die Einteilung in die einzelnen Unterpunkte exkludiert, da nur so eine direkte Vergleichbarkeit möglich ist. Es ist zu erwarten, dass je nach Alter und Krankheitsgeschichte auch hier eine gewisse Dunkelziffer vorliegt. Das Kriterium „nein“ wurde auch an Patienten verteilt,

die sich nach einer gewissen Zeit erneut in einer anderen Abteilung vorstellten. Jedoch ist dieser Beobachtungszeitraum begrenzt und lässt keine Aussage über die weitere Prognose zu. Wichtig ist, dass die ICU-Letalität, welche in dieser Studie schwerpunktmäßig untersucht wurde, ein valides Ereignis darstellt. Sie stellt außerdem den Befund mit der größeren Gewichtung dar. Es ist zu beachten, dass in die Gesamtlethalität auch Patienten einfließen, welche palliativ von der ICU entlassen wurden kurze Zeit später im Krankenhaus verstorben sind.

Das Kollektiv der gesamt, beziehungsweise auf ICU verstorbenen Patienten zeigte gewisse signifikante Merkmale, wie längere Intensivaufenthalte, erhöhte Kreatininwerte und einen längeren Zeitraum bis zum Erreichen des maximalen Kreatinins. Alter und Krankenhausaufenthaltsdauer stellen zwei klassische Risikofaktoren für die Letalität bei vielen Krankheitsbildern dar. Erhöhte Kreatininwerte bestätigen die insgesamt hohe Letalitätsassoziation einer Nierenschädigung (Metnitz, Krenn et al. 2002). Dies wird auch in einer anderen Studie deutlich, in der das ANV einen „risk factor“ von 2,8 hatte. Andere Ereignisse auf Intensivstation wie Sepsis, nicht-renal-assoziiertes Organversagen oder nephrotoxische Medikamente kamen dabei nur auf 0,9 bis 1,9 (Barrantes, Tian et al. 2008). Da der maximale Kreatininwert erst durchschnittlich vier Tage nach Einlieferung auftrat, scheint eine Assoziation zwischen ANV auf ICU und der verbundenen Letalität zu bestehen.

Die ICU-Letalität lag bei Ostermann et al. bei 16,7% und bei Joannidis et al. bei 21,7%. Die Ergebnisse zeigen also Ähnlichkeit, sind aber ohnehin interessanter in Bezug auf RIFLE und AKIN. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer variierte von 2,8 Tagen bei Joannidis et al. bis zu 11,4 Tagen bei Chang et al.. Lopes et al. und Ostermann et al. lagen mit 7 beziehungsweise 8 Tagen am nächsten zum Ergebnis dieser Studie (9 Tage).

5.1.2 RIFLE und AKIN

Was war das Ziel?

Die Klassifizierungssysteme RIFLE und AKIN versuchen die Inzidenz des akuten Nierenversagens anhand der Serumkreatininwerte oder der Urinausscheidung zu erfassen und dabei Schweregrade zu ermitteln. In dieser Studie wurde nur anhand des Serumkreatinins klassifiziert. Nach der Originalfassung soll man allerdings nach beiden klassifizieren und dann das jeweils schlechtere Ergebnis verwenden. Dies ist eine der Einschränkungen dieser Studie. Das ANV bildet das häufigste nephrologische Syndrom im Krankenhaus (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009) und ist meist eine Indikation zur Überwachung auf der Intensivstation (Renz-Polster and Krautzig 2008). Das ANV tritt selten isoliert auf, sondern ist meist eine Begleiterscheinung zum Beispiel bei Sepsis oder ADRS (Bellomo, Kellum et al. 2001), die beide eine Haupteingangsdiaagnose darstellen. Es ist somit eine relativ hohe Inzidenz zu erwarten. Zunächst werden die beiden Systeme isoliert voneinander diskutiert.

Wie klassifizierten die beiden Systeme das ANV?

Das ältere System RIFLE erkannte immerhin 32,4% als ein Stadium des ANV und dabei mit je 2/5 etwa gleich viel in den Stadien R beziehungsweise F und nur gut 1/5 in Stadium I. Bei AKIN waren es insgesamt 38,6%. Die meisten Klassifikationen fielen hierbei mit 3/5 auf die Kategorie 1. Kategorie 2 war ebenfalls schwach vertreten und Kategorie 3 mit 3/10 lag etwa dazwischen. Die Diagnose „kein ANV“ wurde von RIFLE bei 217 Patienten gestellt, bei AKIN waren es 197. Bei beiden Systemen war Kategorie I/2 am schwächsten vertreten. Bei AKIN war Kategorie 1 am stärksten vertreten, bei RIFLE Kategorie F knapp vor Kategorie R. Der Grund für die große Anzahl in Kategorie 1 ist das relativ sensible 0,3 mg/dl-Kriterium. In Kategorie I/2 waren am wenigsten vertreten, da das Kriterium eines 2-3 fachen Anstiegs beziehungsweise einer Zunahme um 200-299% seltener erfüllt wurde, als die anderen beiden und diese Kategorie zwischen den beiden anderen liegt.

Wann wurde klassifiziert?

Beide Systeme wurden möglichst kliniknah verwendet. Das bedeutet, dass der Zeitpunkt der Klassifikation nicht einem fixen Termin, sondern der Klassifikation unter realen Bedingungen entsprechen sollte. Patienten, die nicht bei Einlieferung aussagekräftig klassifiziert werden konnten, wurden somit anhand einer Kreatininkumulativliste zugeteilt. So konnten bei RIFLE 29,5% der Klassifikationen bereits vor Einlieferung beziehungsweise überlappend gemacht werden, bei AKIN waren dies sogar 40,4%. Das bringt den Vorteil, dass ein Patient zeitlich unabhängig erfasst werden kann und nicht an einen festen Zeitpunkt gebunden ist. Dies ist jedoch nur möglich, sofern genügend vorherige Kreatininwerte vorliegen. Ansonsten erfolgte die Erfassung auf der Intensivstation, vorausgesetzt es erfolgte eine Steigerung des Serumkreatinins. Patienten wurden also nicht, wie in anderen Studien zu einem festen Termin betrachtet, sondern möglichst sensitiv klassifiziert. So erfolgten einige Klassifikationen von Hand, indem die Zeitfenster möglichst aussagekräftig angelegt wurden. Das Kriterium „Frühzeitig“ entspricht also einer gleitenden Anwendung (siehe 3.4.2).

Die Betrachtung der Anteile der Verstorbenen in Bezug auf den Zeitpunkt der Klassifikation zeigte sowohl bei AKIN als auch bei RIFLE eine einheitliche Tendenz. Schlussfolgerungen sind allerdings nur bedingt möglich, da die Ergebnisse hierzu nicht signifikant waren. Patienten, die vor Einlieferung klassifiziert wurden oder bei denen das jeweilige Beobachtungsfenster den Aufnahmetag beinhaltete, hatten eine prozentual höhere Letalität. Es ist zu beachten, dass es sich hier meist um Patienten mit bei Einlieferung erhöhten Kreatininwerten handelte. Zumal diese ja bereits vor der Einlieferung ein ANV hatten. Bei AKIN waren die Anteile dabei wiederum etwas höher. Vergleicht man die AUROC-Werte für den Zeitpunkt der Klassifikation der beiden Systeme, so ergeben sich analoge Ergebnisse wie bei den Systemen selbst, lediglich mit etwas kleineren Werten. Daraus ergibt sich die Forderung nach einer möglichst frühen Klassifikation und einer konsekutiven Therapie. Nicht nur das ANV selbst, sondern auch

ein frühes Auftreten scheinen also einen Risikofaktor für die Letalität darzustellen. Dies bestätigt auch die Notwendigkeit einer möglichst frühen Klassifikation und damit einhergehenden Prognosefähigkeit.

Wie war der Zusammenhang der Klassifikationen mit der Letalität?

Betrachtet man die Anzahl der in einer jeweiligen Kategorie verstorbenen Patienten, so ist dies wenig aussagekräftig. Erst der prozentuale Anteil innerhalb einer Kategorie verrät einen eindeutigen Zusammenhang. Zum Beispiel erscheint bei „RIFLE gegen verstorben“ in Kategorie F die Anzahl der verstorbenen Patienten mit 29 und somit 9,0% gering, bezogen auf die Gesamtanzahl der mit F klassifizierten Patienten (42), ergibt sich jedoch ein Anteil von 69,0%. In der Kategorie „RIFLE negativ“ und auch in der Kategorie „AKIN negativ“ war dieser Anteil insgesamt am geringsten. Kongruent zu den Schweregraden steigt er dann an. Mit zunehmenden Schweregraden wäre eine möglichst lineare Kurve wünschenswert (vergleiche Abbildung 16), so dass je nach Schweregrad auch der Anteil der verstorbenen Patienten zunimmt. Es kommt also nicht auf die Anzahl beziehungsweise den Anteil innerhalb der Kategorien an, sondern auf eine homogene Verteilung im Sinne eines Stufenmodells. Die weitere Diskussion diesbezüglich erfolgt vergleichend in Kap. 5.1.3.

Welche Charakteristika zeigten Patienten mit ANV nach AKIN/RIFLE?

In den Varianzanalysen hatten die negativ Klassifizierten eine signifikant geringere Aufenthaltsdauer sowie signifikant geringere Kreatininwerte als die Patienten mit ANV. Die höchsten Kreatininwerte lieferten die Stadien 3/F, da hier oftmals das $>4,0$ mg/dl-Kriterium erfüllt wurde. Es besteht also ein Zusammenhang zwischen den Kreatininwerten und den Klassifikationen. Eine Assoziation zu erhöhter Aufenthaltsdauer und erhöhten Kreatininwerten, besteht für die Letalität ebenso wie für das ANV nach AKIN/RIFLE.

5.1.3 Vergleich der Systeme

Wie unterscheiden sich die beiden Systeme hinsichtlich der Klassifikationen?

Ein zentraler Punkt ist der Vergleich der beiden Systeme. Es war zu erwarten dass AKIN in Kategorie 1 mehr Patienten erfasst, schließlich war eine Erhöhung der Sensitivität mit Einführung der 0,3 mg/dl Grenze gewünscht. Würde man dieses Kriterium nicht berücksichtigen, hätte RIFLE mehr Klassifikationen. Der Grund ist der längere Beobachtungszeitraum von RIFLE. So erfüllten innerhalb einer Woche mehr Patienten das Kriterium für I und F als für 2 und 3 innerhalb 48h. Das 48h-Fenster bei AKIN schränkt also die Auswahl ein, das 0,3 mg/dl-Kriterium erhöht sie. Bestätigt wird diese Aussage auch in der Kreuztabelle „AKIN gegen RIFLE“. AKIN hatte hier seine zusätzlichen Klassifikationen alle in Kategorie 1, wohingegen RIFLE sie in den Kategorien I und F hatte. Damit lagen die größten Unterschiede in der Kategorie 1, in der RIFLE 12 Patienten schlechter klassifiziert.

Wie unterscheiden sich die beiden Systeme hinsichtlich der Letalität und der Prognosefähigkeit?

Innerhalb der Patientengruppe die nach AKIN negativ klassifiziert wurden, verstarben insgesamt und auf ICU weniger als dies bei RIFLE der Fall war. Entsprechend der Schweregrade wäre eine stufenförmige Verteilung der Anteile wünschenswert. Bei „RIFLE gegen verstorben gesamt“ ist dies der Fall, jedoch scheint der Anteil in Kategorie I zu gering oder der Anteil in Kategorie F zu hoch. Durchschnittlich verstarben 58,6%. Bei „RIFLE gegen ICU“ ergibt sich eine nahezu lineare Kurve, der Anteil der Verstorbenen lag bei 43,2%. Im Vergleich dazu ist bei „AKIN gegen verstorben gesamt“ ebenfalls eine nahezu lineare Verteilung zu sehen mit einem mittleren Anteil von 57,2%. „AKIN gegen ICU“ zeigt hingegen nur bedingt Kongruenz, da Kategorie 3 einen geringeren Anteil hatte als Kategorie 2. Der Mittelwert betrug hier mit 41,9% weniger als in der RIFLE-Klassifikation. AKIN hat jeweils in der Kategorie 1/R und 2/I höhere Anteile an Gesamt-, als auch an ICU-Verstorbenen. In der Kategorie 3/F führt dagegen RIFLE und AKIN liegt hier sogar unter der Kategorie 2/I. Kategorie 3/F scheint also eine Schwäche von AKIN oder eine Stärke von RIFLE darzustellen. Da die Kriterien für diese Kategorie bei beiden Systemen dieselben waren, muss der Unterschied durch das 48h beziehungsweise 7d-Zeitfenster zustande kommen. Ein längerer Beobachtungszeitraum für einen dreifachen Anstieg oder einen Anstieg um 0,5 mg/dl bei Werten über 4 mg/dl könnte hier einen Vorteil bedeutet haben. Als Limitation dieses Modells muss bedacht werden, dass bei einer durch nur vier Punkte gebildeten Linie wie in Abbildung 16 jeder der Punkte einen linearen Zusammenhang verhindern kann.

Beide Systeme erfüllen die Anforderungen an ein Klassifikationssystem, das nach Schweregrad und damit verbundener Letalität einteilt. Die RIFLE-Klassifikation scheint gegenüber der ICU-Letalität homogenere, für ein Klassifikationssystem geeignetere Werte, zu liefern. Für die Gesamtletalität und für Patienten, die ANV-negativ klassifiziert wurden, liefert hingegen AKIN geringfügig bessere Werte.

Für die tatsächliche Vorhersagekraft sind jedoch ROC-Analysen besser geeignet, sie bilden Sensitivität und Spezifität gleichermaßen ab. AKIN lieferte hierbei bezogen auf die Letalität bessere Ergebnisse, wobei der Unterschied 0,026 beziehungsweise 0,017 betrug. Bezogen auf die Anwendung von EV ergaben sich Werte über 0,800. Die Vorhersagekraft, ob ein EV zum Einsatz kam, ist demnach besser, als die gegenüber der Letalität. RIFLE war hier um 0,006 besser als AKIN. Weiterhin ist auffällig, dass AKIN bei der Gesamtletalität eine höhere AUROC hatte als bei der ICU-Letalität. Bei RIFLE war dies genau umgekehrt. Die gewünschte Erhöhung der Sensitivität durch AKIN kann demnach bestätigt werden. Das 0,3 mg/dl Intervall und der kürzere Beobachtungszeitraum scheinen insgesamt eine sinnvolle Erweiterung darzustellen.

Sind die Ergebnisse mit anderen Studien vergleichbar?

Es wurden alle vergleichbaren Studien gesammelt und in Tabelle 73 zusammengefasst. Die Suche erfolgte vor allem durch die Stichworte „RIFLE“, „AKIN“, „comparison“, „acute kidney injury“ und „acute renal failure“ auf Seiten wie Pubmed, Medline und Google Scholars. Bei den Publikationen wurde auf einen ausreichenden Impact Factor des publizierenden Magazins Wert gelegt. Die Studiendesigns unterschieden sich auch hier teilweise deutlich, was im nächsten Abschnitt erwähnt werden soll. In der Tabelle werden vor allem die Unterschiede hinsichtlich der Merkmale von AKIN und RIFLE verglichen. Insgesamt gibt es mehr als 40 Studien zum Thema, wovon einige zum Beispiel andere Populationen untersuchten. Es wurden deshalb unbedeutende, kleine und schlecht vergleichbare Studien weggelassen. Die folgenden 18 Studien sind die wichtigsten und größten zum Thema akutes Nierenversagen nach RIFLE beziehungsweise AKIN.

Viele der genannten Studien sind auch in Reviews aus den Jahren 2007, 2012 und 2013 enthalten (Ricci, Cruz et al. 2007; Valette and du Cheyron 2012; Lopes and Jorge 2013). Die unten genannten Daten wurden aus den jeweiligen Originalarbeiten entnommen.

Nr.	Originalarbeit Erscheinungs jahr, Population, RIFLE/AKIN	Anzahl	Kriterium	Inzidenz in %	Letalität in %	Inzidenz in %	Letalität in %	Legende	für AUROC ICU	für AUROC ICU
	Vorliegende Studie 2013 ICU, beide	321	SCr	68 12 7 13 32	12 30 45 55 43	61 22 6 11 39	9 38 50 47 45	Neg. R/1 I/2 F/3 R/1+I/2+F/2	0,72 - 0,75	0,74 - 0,77
1	(Abosaif, Tolba et al. 2005) ICU, RIFLE	183	SCr	28 60 56 43 72	17 38 50 74 54			Neg. R/1 I/2 F/3 R/1+I/2+F/2		
2	(Uchino, Kellum et al. 2005) Hospital, RIFLE	20126	Scr UO	72 9 5 4 18	- 15 29 41 28			Neg. R/1 I/2 F/3 R/1+I/2+F/2		
3	(Åhlström, Kuitunen et al. 2006) ICU, RIFLE	658	SCr UO	48 25 15 11 52	6 13 18 23 17			Neg. R/1 I/2 F/3 R/1+I/2+F/2	0,63 - 0,65	
4	(Hoste, Clermont et al. 2006) ICU, RIFLE	5383	SCr UO	33 12 27 28 67	5 9 11 26 17			Neg. R/1 I/2 F/3 R/1+I/2+F/2		

Diskussion

Nr.	Originalarbeit Erscheinung sjahr, Population, RIFLE/AKIN	Anzahl	Kriterium	Inzidenz in %	Letalität in %	Inzidenz in %	Letalität in %	Legende	AUROC für ICU	AUROC für ICU
5	(Ostermann and Chang 2007), (Ostermann and Chang 2008) ICU, RIFLE	41972	SCr GF R	64 17 11 8 36	5 15 36 48 28	65 19 4 12 35	11 20 26 50 31	Neg. R/1 I/2 F/3 R/1+I/2+F/2	0,90	0,84
6	(Cruz, Bolgan et al. 2007) ICU, RIFLE	2164	SCr UO	89 2 4 5 11	- 20 29 49 36			Neg. R/1 I/2 F/3 R/1+I/2+F/2		
7	(Lopes, Fernandes et al. 2008) ICU, beide	662	SCr UO	56 15 11 18 44	11 31 33 55 41	50 21 10 19 50	8 31 33 52 40	Neg. R/1 I/2 F/3 R/1+I/2+F/2	0,73	0,75
8	(Bagshaw, George et al. 2008) ICU, beide	120123	SCr UO	64 16 14 6 36	9 18 28 33 24	63 18 10 9 37	8 18 28 33 24	Neg. R/1 I/2 F/3 R/1+I/2+F/2	0,66	0,67
9	(Lassnigg, Schmid et al. 2008) Cardiac, beide	7241	SCr	97 2 1 0 3	4 29 19 33 27	92 6 0 2 8	3 16 67 38 21	Neg. R/1 I/2 F/3 R/1+I/2+F/2		
10	(Cartin-Ceba, Haugen et al. 2009) ICU, RIFLE	11640	SCr UO	51 29 11 9 49	6 15 9 26 16			Neg. R/1 I/2 F/3 R/1+I/2+F/2		
11	(Joannidis, Metnitz et al. 2009) ICU, beide	14356	SCr UO	65 8 11 17 35	14 29 32 43 36	72 7 7 14 28	16 34 29 41 36	Neg. R/1 I/2 F/3 R/1+I/2+F/2		
13	(Robert, Kramer et al. 2010) Cardiac, beide	24747	SCr	69 22 6 3 31	1 3 11 36 9	70 23 3 4 30	1 4 14 37 9	Neg. R/1 I/2 F/3 R/1+I/2+F/2	0,78	0,79
14	(Chang, Lin et al. 2010) ICU, beide	291	SCr	39 13 18 30 61	37 63 69 86 76	32 20 17 31 68	39 53 67 38 71	Neg. R/1 I/2 F/3 R/1+I/2+F/2	0,74	0,72

Diskussion

Nr.	Originalarbeit Erscheinung sjahr, Population, RIFLE/AKIN	Anzahl	Kriterium	Inzidenz in %	Letalität in %	Inzidenz in %	Letalität in %	Legende	AUROC für ICU	AUROC für ICU
15	(Garzotto, Piccinni et al. 2011) ICU, RIFLE	576	SCr UO	34 36 17 13 66	8 - - - 29			Neg. R/1 I/2 F/3 R/1+I/2+F/2		
16	(Englberger, Suri et al. 2011) Cardiac, beide	4836	SCr GF R	81 15 3 1 19	1 4 18 19 7	74 24 1 1 26	1 3 12 45 5	Neg. R/1 I/2 F/3 R/1+I/2+F/2	0,80	0,82
17	(Barrantes, Tian et al. 2008) ICU, AKIN	471	SCr UO			- - - 45	16 - - 46	Neg. R/1 I/2 F/3 R/1+I/2+F/2		
18	(Thakar, Christianson et al. 2009) ICU, AKIN	325395	SCr			78 18 2 2 22	- - - - -	Neg. R/1 I/2 F/3 R/1+I/2+F/2		

Tabelle 73: Literaturvergleich von RIFLE/AKIN, blau steht für RIFLE, rot für AKIN

Es befassen sich also insgesamt 15 Studien mit RIFLE und 10 mit AKIN. Acht Arbeiten befassen sich mit beiden Systemen und vergleichen diese, wovon wiederum fünf ein intensivmedizinisches Patientengut hatten. Zwei Arbeiten untersuchten ausschließlich AKIN.

In der obigen Tabelle befassen sich insgesamt sieben Studien ausschließlich mit RIFLE. Hinsichtlich Inzidenz gibt es deutliche Unterschiede. Im Vergleich zu den 32% positiv Klassifizierten sind es bei Abosaif 72%, bei Ahlström 52%, bei Hoste 67% und bei Cartin-Ceba 49%. Zwei Arbeiten zeigten geringere Inzidenzen: Uchino mit 18% und Cruz mit 11%. Bei der Letalität sind die Unterschiede tendenziell geringer, so steigt bei allen Studien die Anzahl der Verstorbenen entlang der Schweregrade an. Alle positiv erfassten haben eine deutlich erhöhte Letalität, jedoch gibt es hier, genau wie bei den Prozentangaben der negativ Klassifizierten, große Schwankungen. Bei Hoste zum Beispiel verstarben in allen Kategorien deutlich weniger. Da bei den meisten Arbeiten deutlich mehr Patienten erfasst wurden, ist es naheliegend, dass die Letalität auch geringer war.

Die Schlussfolgerungen der Studien sind relativ einheitlich. Trotz stark schwankender Inzidenzen bestätigen alle die Klassifikationen in die Stadien R, I und F als Risikofaktor für die Letalität. Die Identifikation des ANV wird als gelungen angesehen. Bestanden vor

der Einführung von RIFLE beziehungsweise AKIN noch große Varianzen zwischen den Studien, so erkennt man nun zumindest etwas einheitlichere Angaben hinsichtlich Inzidenz und Letalität.


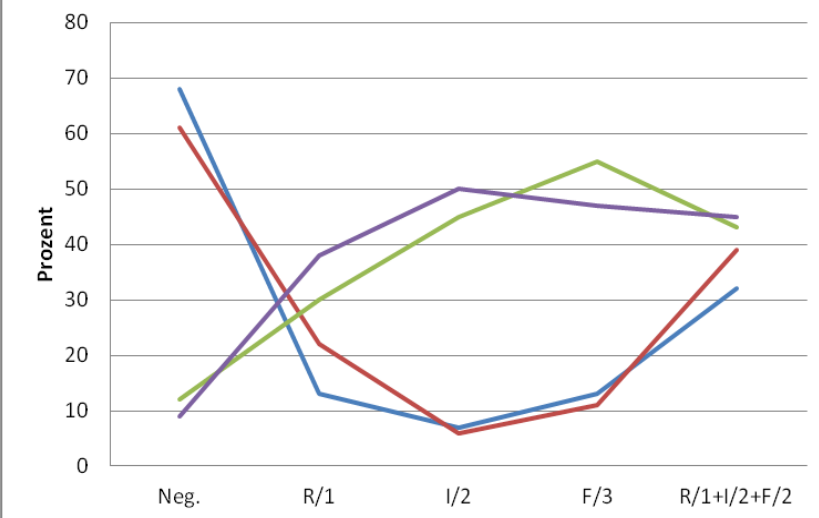
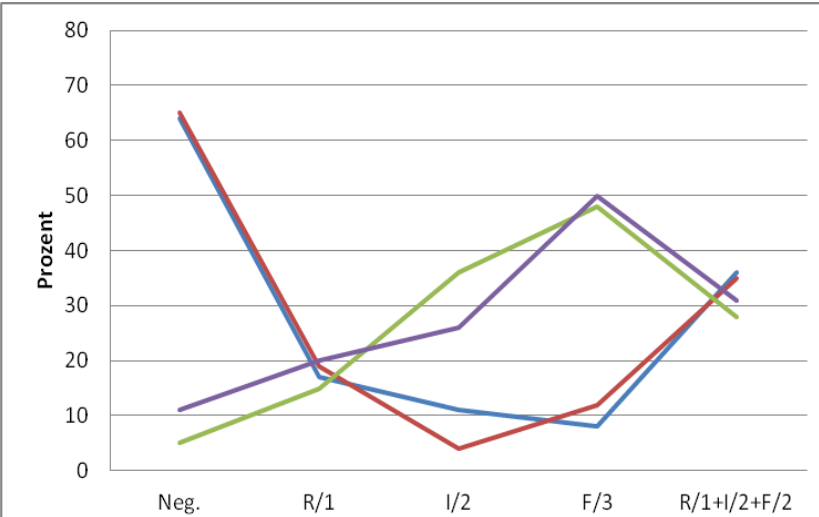
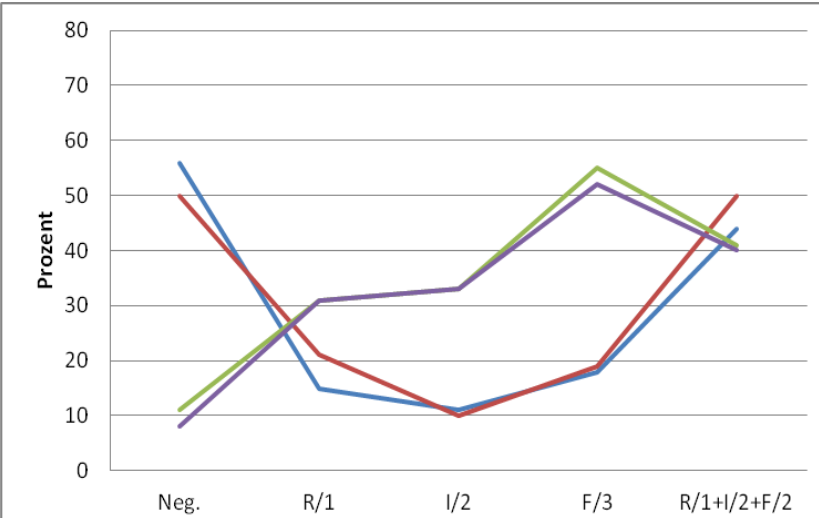
Die reine AKIN-Studie von Barrantes zeigt eine Inzidenz von 45% positiv, die von Thakar nur 22%. Bei Barrantes liegt eine mit dieser Studie vergleichbare Letalität vor.

Die restlichen 8 Studien befassen sich mit AKIN und mit RIFLE und vergleichen diese. Davon hatten 3 ein kardiologisches Patientengut und 5 ein intensivmedizinisches, letztere sind in der Tabelle fett hervorgehoben und sollen hauptsächlich zum Vergleich dienen.

- Die Studien von **Ostermann et al.** lieferten sehr ähnliche Werte in Bezug auf Inzidenz. Lediglich die Letalität war stets etwas geringer. RIFLE lieferte hier den besseren AUROC-Wert mit 0,90 gegenüber AKIN mit 0,84. Es ist jedoch zu beachten, dass es sich hier um zwei unterschiedliche Studien handelt. Nierenersatzverfahren stellten in dieser Studie keinen Risikofaktor dar.
- Die Inzidenz bei **Lopes et al.** war ebenfalls ähnlich, jedoch wurden durch beide Systeme ca. 12% mehr als positiv erfasst. Die Werte für Letalität sind beinahe übereinstimmend. Bemerkenswert sind auch die fast identischen AUROC-Werte. Ebenfalls übereinstimmend waren die Verhältnisse von Schweregrade zu erhöhten Serumkreatinin, längerer Aufenthaltsdauer und erhöhtem Alter.
- **Bagshaw et al.** erhielten in ihrer Studie ebenfalls weitgehend ähnliche Ergebnisse. Die AUROC-Werte waren hier zwar geringer, sind aber im Verhältnis zueinander gleich.
- Bei **Joannidis et al.** war die Inzidenz für AKIN geringer und für RIFLE höher. Die Letalität innerhalb der positiv Klassifizierten war ebenfalls geringer. Die innerhalb der negativ Klassifizierten höher. Anstatt der AUROC-Werte wurden andere statistische Mittel verwendet, die RIFLE als sensitiver bezeichnen.
- Bei **Chang et al.** gibt es die größten Unterschiede. Die Inzidenzen als auch die Letalitätsereignisse waren deutlich erhöht. Der Gesamtoutcome war also deutlich schlechter. Trotzdem waren die AUROC-Werte mit 0,74 für RIFLE und 0,72 für AKIN sehr ähnlich.

Die folgenden Grafiken veranschaulichen die Gemeinsamkeiten innerhalb der verschiedenen Studien.

Diskussion

<p>Arbeit/Studie</p>	 <ul style="list-style-type: none"> — RIFLE Inidenz in % — AKIN Inzidenz in % — RIFLE Letalität in % — AKIN Letalität in % 																														
<p>Vorliegende Studie</p>	 <table border="1" style="display: none;"> <caption>Data for Vorliegende Studie</caption> <thead> <tr> <th>Stage</th> <th>RIFLE Inidenz (%)</th> <th>AKIN Inzidenz (%)</th> <th>RIFLE Letalität (%)</th> <th>AKIN Letalität (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Neg.</td> <td>68</td> <td>61</td> <td>12</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>R/1</td> <td>13</td> <td>22</td> <td>30</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>I/2</td> <td>7</td> <td>6</td> <td>45</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>F/3</td> <td>13</td> <td>11</td> <td>55</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>R/1+I/2+F/2</td> <td>32</td> <td>39</td> <td>43</td> <td>45</td> </tr> </tbody> </table>	Stage	RIFLE Inidenz (%)	AKIN Inzidenz (%)	RIFLE Letalität (%)	AKIN Letalität (%)	Neg.	68	61	12	9	R/1	13	22	30	38	I/2	7	6	45	50	F/3	13	11	55	47	R/1+I/2+F/2	32	39	43	45
Stage	RIFLE Inidenz (%)	AKIN Inzidenz (%)	RIFLE Letalität (%)	AKIN Letalität (%)																											
Neg.	68	61	12	9																											
R/1	13	22	30	38																											
I/2	7	6	45	50																											
F/3	13	11	55	47																											
R/1+I/2+F/2	32	39	43	45																											
<p>Ostermann et al.</p>	 <table border="1" style="display: none;"> <caption>Data for Ostermann et al.</caption> <thead> <tr> <th>Stage</th> <th>RIFLE Inidenz (%)</th> <th>AKIN Inzidenz (%)</th> <th>RIFLE Letalität (%)</th> <th>AKIN Letalität (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Neg.</td> <td>65</td> <td>65</td> <td>5</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>R/1</td> <td>18</td> <td>18</td> <td>15</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>I/2</td> <td>11</td> <td>4</td> <td>36</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>F/3</td> <td>8</td> <td>12</td> <td>48</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>R/1+I/2+F/2</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>28</td> <td>35</td> </tr> </tbody> </table>	Stage	RIFLE Inidenz (%)	AKIN Inzidenz (%)	RIFLE Letalität (%)	AKIN Letalität (%)	Neg.	65	65	5	11	R/1	18	18	15	20	I/2	11	4	36	26	F/3	8	12	48	50	R/1+I/2+F/2	35	35	28	35
Stage	RIFLE Inidenz (%)	AKIN Inzidenz (%)	RIFLE Letalität (%)	AKIN Letalität (%)																											
Neg.	65	65	5	11																											
R/1	18	18	15	20																											
I/2	11	4	36	26																											
F/3	8	12	48	50																											
R/1+I/2+F/2	35	35	28	35																											
<p>Lopes et al.</p>	 <table border="1" style="display: none;"> <caption>Data for Lopes et al.</caption> <thead> <tr> <th>Stage</th> <th>RIFLE Inidenz (%)</th> <th>AKIN Inzidenz (%)</th> <th>RIFLE Letalität (%)</th> <th>AKIN Letalität (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Neg.</td> <td>56</td> <td>50</td> <td>11</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>R/1</td> <td>15</td> <td>20</td> <td>25</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>I/2</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>38</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>F/3</td> <td>18</td> <td>18</td> <td>55</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>R/1+I/2+F/2</td> <td>44</td> <td>50</td> <td>41</td> <td>40</td> </tr> </tbody> </table>	Stage	RIFLE Inidenz (%)	AKIN Inzidenz (%)	RIFLE Letalität (%)	AKIN Letalität (%)	Neg.	56	50	11	8	R/1	15	20	25	31	I/2	10	10	38	33	F/3	18	18	55	52	R/1+I/2+F/2	44	50	41	40
Stage	RIFLE Inidenz (%)	AKIN Inzidenz (%)	RIFLE Letalität (%)	AKIN Letalität (%)																											
Neg.	56	50	11	8																											
R/1	15	20	25	31																											
I/2	10	10	38	33																											
F/3	18	18	55	52																											
R/1+I/2+F/2	44	50	41	40																											

Diskussion

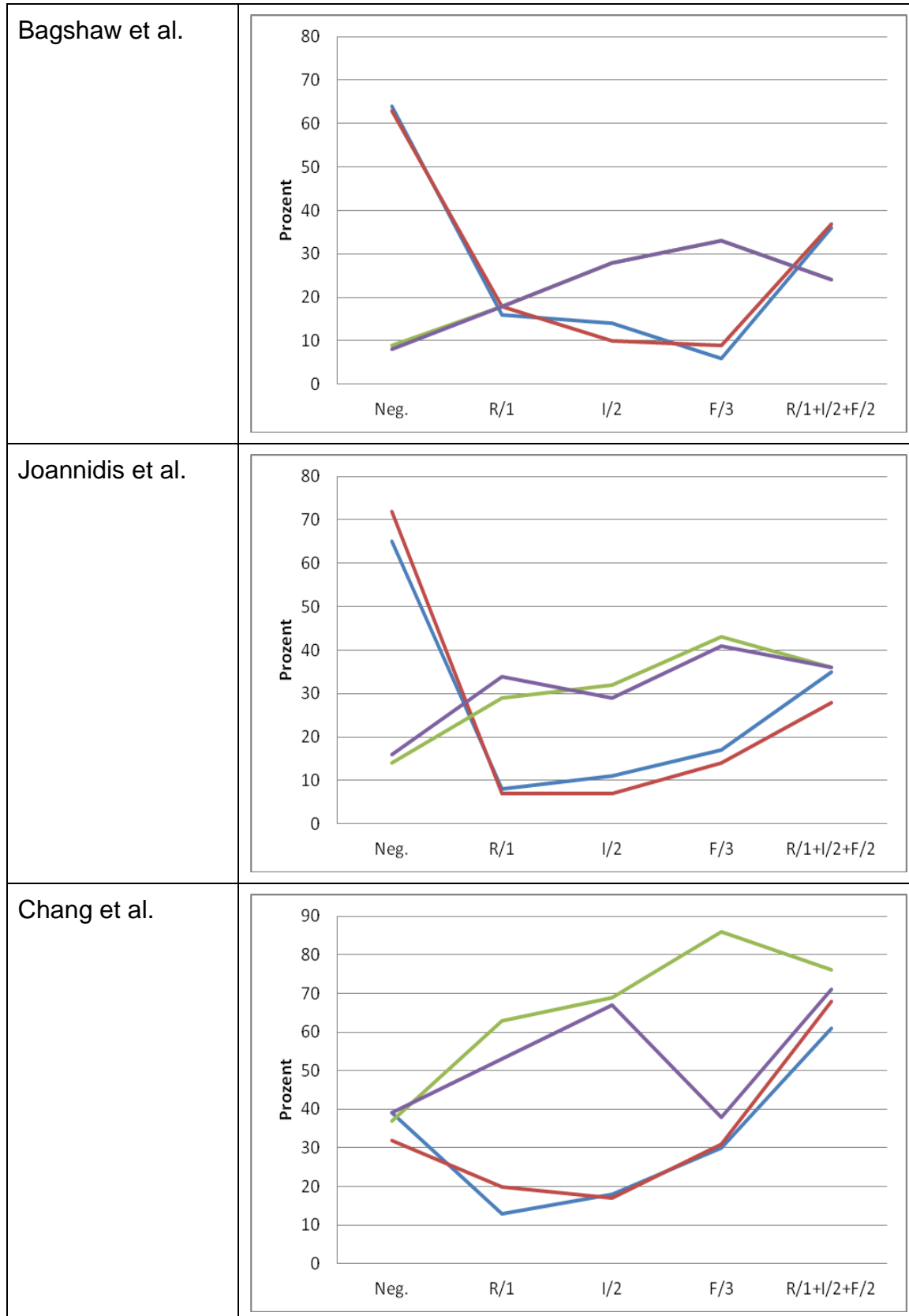


Tabelle 74: Grafischer Vergleich der Ergebnisse anderer Studien anhand der verschiedenen Klassifikationen

Wie unterschieden sich die Studiendesigns?

In der Tabelle werden die wichtigsten Unterschiede der fünf Studien dargestellt.

	exkludiert	Anwendung RIFLE	Anwendung AKIN	Population	Zeitpunkt
Vorliegende Studie	Chronisch dialysepflichtig, NTX	Ohne und mit MDRD-Baseline, „Rückwärts“	Ohne und mit RRT=3, „Rückwärts“, „MDRD“, „Rückwärts“ + RRT=3“, +“CNV=2“	Gastroenterologische ICU, Deutschland, 2010	Variabel von Hand, möglichst sensitiv
Ostermann et al.	Chronisch dialysepflichtig	Nach MDRD-Baseline (falls fehlend)	RRT=3, Vorwärts oder „Rückwärts“	22 ICUs, Großbritannien und Deutschland, 1989 bis 1999	Erste 48h/7d auf ICU
Lopes et al.	Chronisch dialysepflichtig, NTX	Nach MDRD-Baseline (alle)	RRT=3, Vorwärts oder „Rückwärts“	ICU, Portugal, 2003-2006	Erste 48h/7d auf ICU
Bagshaw et al.	Chronisch dialysepflichtig, NTX	Nach MDRD-Baseline (alle)	Ohne RRT=3, nach MDRD-Baseline	57 ICUs, Australien, 2000-2005	Erste 24h auf ICU
Joannidis et al.	CNV, NTX	Nach MDRD-Baseline (alle)	Ohne RRT=3, nur vorwärts	303 ICUs, SAPS3-Database	Erste 48h auf ICU
Chang et al.	Chronisch dialysepflichtig	Nach MDRD-Baseline (falls fehlend)	Ohne RRT=3, nur vorwärts	ICU, Taiwan, Sepsis, ARDS und Zirrhose	Erste 48h auf ICU

Tabelle 75: Unterschiede der Studien beziehungsweise deren Studiendesign

Joannidis et al. exkludierten alle Patienten mit CNV, trotz der Tatsache, dass diese ebenfalls ein ANV gehabt haben könnten. Ansonsten waren die Einschlusskriterien einheitlich. In der Anwendung von RIFLE benutzten zwar alle die MDRD-Formel, jedoch in unterschiedlichem Maße. Joannidis et al., Bagshaw et al. und Lopes et al. benutzten sie bei allen Patienten, Chang et al. und Ostermann et al. nur, wenn der Wert fehlte. Bei AKIN gab es die größten Unterschiede. Ostermann et al. und Lopes et al. verwendeten das „AKIN-EV“-Kriterium, die restlichen nicht. Die Begründung ist, dass derartige Informationen nicht vorlagen. Bagshaw et al. benutzten anstattdessen den MDRD-Baseline-Wert. Ostermann et al. und Lopes et al. widersprechen somit der Originalklassifikation. Die korrekte Anwendung, mit „RRT=3“ und „nur vorwärts“ wurde in keiner der Studien respektiert, außer als Teilmodifikation in dieser Studie. Ein wichtiger Unterschied zu den anderen Studien ist, dass die „MDRD“- und die „Rückwärts“-Modifikation nur bei den negativ Klassifizierten angewendet wurde.

Die Populationen bestanden zwar alle aus Intensivpatienten, jedoch waren einige multizentrisch oder hatten ein spezielles Patientengut. Ostermann et al. untersuchten Patienten aus den 1990ern. Unterschiede gibt es auch in den Beobachtungszeiträumen. So ist diese Studie die einzige, die das Fenster zu einem unbestimmten, möglichst

objektiven Zeitpunkt legte. Hatte ein Patient ein ANV bereits vor Einlieferung, so wurde er trotzdem erfasst. Dies hat jedoch keine Erhöhung der Inzidenz zufolge, da die meisten Patienten, die ein ANV vor Einlieferung hatten, gleichermaßen durch die „MDRD“-Modifikation erfasst werden. Ein Nachteil dabei ist, dass so Patienten mit einem CNV falsch positiv klassifiziert werden. Die anderen wählten als Startpunkt stets die Einlieferung auf ICU. Bagshaw et al. beobachteten lediglich 24 Stunden und Joannidis et al. für AKIN und RIFLE 48 Stunden. Ostermann et al. und Lopes et al. hielten sich an die Vorgaben des 48 Stunden beziehungsweise 7 Tage-Fensters, welches auch in dieser Studie berücksichtigt wurde. Die unterschiedliche Anwendung von RIFLE und AKIN sowie die individuellen Studiendesigns haben großen Einfluss auf die Ergebnisse und erschweren einen Vergleich.

5.1.4 Extrakorporale Verfahren, Chronisches Nierenversagen

Wie hoch war die Inzidenz von extrakorporalen Verfahren?

Der Einsatz von Nierenersatzverfahren und deren Art wurde stets dokumentiert und gilt somit als gesicherter Wert. Patienten die dauerhaft dialysepflichtig waren, wurden exkludiert. Bei 20,2% kam ein EV zur Anwendung. Einerseits, da ein unkontrollierter Anstieg von harnpflichtigen Substanzen im Blut die Indikation zu Dialyse und somit zur Intensiveinweisung bedeutet. Andererseits da im Rahmen schwerer, akuter Krankheitsbilder und im Schockzustand solche Parameter ansteigen. Intermittierende Verfahren, wie sie beim chronischen Nierenversagen zum Einsatz kommen, waren ebenso wie kombinierte Verfahren seltener als kontinuierliche Verfahren mit 72,3%. Sie sind indiziert bei kreislaufinstabilen und beatmeten Patienten, um ein Dysequilibrium zu vermeiden. Da Intensivpatienten oft diese Kriterien erfüllen, scheint die Häufigkeit dieses sehr aufwändigen Dialyseverfahrens plausibel (Haverkamp, Herth et al. 2009). Die durchschnittliche Anwendungsdauer lag bei 1,8 Tagen mit einer hohen Standardabweichung von 7,7.

Patienten, die ein extrakorporales Verfahren erhielten, hatten eine um den Faktor 3,2 gesamt beziehungsweise Faktor 5 auf ICU schlechtere Überlebenschancen. Alle RIFLE beziehungsweise AKIN positiv klassifizierten Patienten, die ein EV erhielten, hatten eine nochmals schlechtere Überlebenschancen. Dies ist sicherlich ätiologisch bedingt, da die Indikationen zur Nierenersatztherapie selbst eine hohe Letalität aufweisen. Dazu zählen zum Beispiel starke Hyperkaliämie, Hypervolämie, Anurie, Urämie und weitere Stoffwechselstörungen. Diese gelten alle als Begleiterscheinungen von Krankheitsbildern, die selbst auf Intensivstation als besonders kritisch zu betrachten sind. Daraus ergibt sich auch die signifikant erhöhte Aufenthaltsdauer. Signifikant erhöht für Patienten mit EV waren des Weiteren alle Kreatininwerte. Der Grund hierfür ist, dass als Marker zur Therapieentscheidung zur Dialyse neben Harnstoff meistens das Serumkreatinin benützt wird. Somit haben

dialysepflichtige Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion/GFR und damit ein erhöhtes Serumkreatinin. (Haverkamp, Herth et al. 2009).

Vergleicht man mit anderen Studien, so lag der Anteil der Patienten mit CNV bei Lopes et al. bei 19,6% und damit sehr nah an der 16,5% dieser Studie, bei Joannidis et al. wurden Patienten mit CNV exkludiert. Die Anwendung von EV betrug bei Ostermann et al. 8,2%, bei Lopes et al. 11,9%. Beim vorliegenden Patientengut wurde also mit über 20% relativ oft ein EV eingesetzt. Kontinuierliche Verfahren waren auch bei Ostermann et al. die am häufigsten eingesetzten.

Was können AKIN und RIFLE gegenüber extrakorporalen Verfahren aussagen?

Betrachtet man die prozentualen Anteile der Gesamt beziehungsweise auf ICU-Verstorbenen, die ein EV bekamen und nach AKIN/RIFLE klassifiziert wurden, ergibt sich dasselbe Bild wie für das Charakteristikum Letalität. Die negativ klassifizierten erhielten in nur 5,6 % beziehungsweise 6% der Fälle ein EV. Entlang der Schweregrade nimmt die Häufigkeit linear zu. Alle positiv Klassifizierten erhielten damit häufiger ein EV als der Gesamtdurchschnitt. Dies unterstützt die Aussage, dass kongruent zum Schweregrad des ANV, häufiger ein EV zum Einsatz kam. Da der grafische Verlauf linear ist, kann man von einer guten Prognosefähigkeit sprechen und zum Beispiel bei einem Patienten mit Kategorie 3/F eher ein EV anwenden als bei einem mit Kategorie 1/R. Die AUROC-Werte waren für RIFLE geringfügig besser. Beide Systeme wurden jedoch vom AUROC-Wert des Einlieferungskreatinins und dem AUROC-Wert des 24h-Maximums übertroffen.

Es stellt sich die Frage, inwieweit die beiden Systeme eine Vorhersage über die Notwendigkeit eines EV treffen können. Die Entscheidung für ein EV war stets gestützt auf bestimmte Befunde wie eben den Kreatininwerten, sie unterscheidet sich in dieser Hinsicht von der Letalität. Will man von einer Prognosefähigkeit sprechen, muss man davon ausgehen, die Indikation für ein EV wäre immer korrekt gewesen. Da über die korrekte Anwendung und den Zeitpunkt für den Einsatz von EV jedoch keine einheitliche Meinung besteht, ist nur eingeschränkt von einer Vorhersagefähigkeit zu sprechen. Des Weiteren muss beachtet werden, dass in der originalen Definition von AKIN alle Patienten mit EV Kategorie 3 klassifiziert werden würden, in diesem Fall könnte man ohnehin nicht von einer Vorhersagefähigkeit sprechen.

Wie war das Auftreten von Patienten mit chronischem Nierenversagen?

Bei 16,5% konnte ein CNV diagnostiziert werden. Da dieses entweder anamnestisch oder aus den vorher bekannten Kreatininwerten abgeleitet wurde, könnten Patienten auch falsch positiv klassifiziert worden sein. Hinsichtlich Patienten, die nicht zugeordnet wurden, dürfte es aber ebenfalls eine gewisse Dunkelziffer geben. Man beachte hier vor allem die Unsicherheit im kreatininblinden Bereich und dass zur Diagnose eines CNV auch noch andere Nierenretentionswerte eine Rolle spielen (Burchardi, Larsen et al.

2007). Die unterschiedlichen Möglichkeiten bei erhöhten Kreatininwerten werden im Kap. 5.2 differenziert.

Patienten mit einem chronischen Nierenversagen zeigten ähnliche Charakteristika, wie solche mit EV. Die Letalität war ebenso um den Faktor 2 beziehungsweise 1,5 erhöht. Auch Patienten, die RIFLE/AKIN positiv waren und ein CNV hatten, verstarben insgesamt häufiger. Die beste Prognose hatten Patienten ohne CNV und AKIN/RIFLE negativ. Die schlechteste Prognose hingegen hatten Patienten mit CNV und einer Klassifikation nach AKIN/RIFLE positiv. Die erhöhte Letalität ist durch die Vorschädigung der Niere bedingt und die damit einhergehende individuelle Anamnese des Patienten. Signifikant für diese Gruppe waren lediglich erhöhte Kreatininwerte, welche eben das Merkmal für eine chronisch eingeschränkte Nierenfunktion darstellen.

5.1.5 Kreatininwerte

Was lässt sich über die Serumkreatininwerte sagen?

Ein erhöhter Kreatininwert ist meist therapiebedürftig, weshalb viele Patienten einen anfangs hohen Wert hatten, der im Laufe der Zeit therapeutisch gesenkt wurde. Diese Tatsache spiegelt sich auch im Gesamtverlauf der Kreatininwerte wieder. Mit einem Einlieferungs- beziehungsweise 24h-Maximumwert von 1,71 beziehungsweise 1,72 mg/dl ist der Normwert für das Serumkreatinin deutlich überschritten. Auch hier spiegelt sich die Indikation für die Aufnahme auf eine Intensivstation wieder. Patienten mit Sepsis, Blutungen, Leberversagen oder Lungenversagen erleiden, zum Beispiel perfusionsbedingt, oft eine Einschränkung der Nierenfunktion. Die Überwachung der Vitalparameter und eine kontrollierte medikamentöse Therapie bedingen dann einen Intensivaufenthalt. Die Kreatininwerte bleiben durchschnittlich in den ersten 36h noch etwa gleich hoch. Bei Entlassung lag der Durchschnittswert bei 1,3 mg/dl mit der insgesamt geringsten Standardabweichung. Ein normaler Kreatininwert war demnach sicherlich auch ein Kriterium für die Entlassung. Zu beachten ist, dass bei einigen Patienten der erste Kreatininwert gleichzeitig dem maximalen entsprach und somit kein rein chronologischer Verlauf wie in Abbildung 14 vorlag. Durchschnittlich wurde der maximale Kreatininwert 2,2 Tage nach Einlieferung erreicht. Die Anfangskreatininwerte waren bei Bagshaw et al., Lopes et al. und Joannidis et al. lediglich bei ca. 1,1 mg/dl. Bei Chang et al. dafür bei 2,2 mg/dl.

Haben die Kreatininwerte selbst auch eine Aussagekraft?

Ja, zum Beispiel gegenüber der Letalität. Anhand der Klassifizierung durch Baumdiagramme erkennt man, dass Werte über einem bestimmten Punkt gravierende Auswirkungen auf die Letalität hatten. So bedeuteten zum Beispiel Einlieferungswerte von über 1,3 mg/dl oder 24h-Maximalwerte von über 1,4 mg/dl eine Gesamtletalität von über 50%. In Bezug auf die ICU-Letalität waren die Ergebnisse in allen Diagrammen weniger eindeutig und lagen zwischen 34% und 39%. Eindrucksvoll erscheinen jedoch

auch hier die geringen Anteile an Verstorbenen bei Werten unter 1,3 beziehungsweise 1,4 mg/dl. So verstarben zum Beispiel auf ICU lediglich 3,8% der Patienten, die ihr Gesamtmaximum unter 1,3 mg/dl hatten. Die herausragende Aussagekraft des 24h-Maximal-Kreatinins spiegelt sich auch im APACHE-II-Score wieder. Hier fließt der höchste Kreatininwert innerhalb 24h in den Score ein und liefert so eine Prädiktion gegenüber der Letalität (Knaus, Draper et al. 1985).

Ein Vergleich der AUROC-Werte der Kreatininwerte zeigt, dass diese gegenüber AKIN und RIFLE in der Gesamtlealität unterliegen. Gegenüber der ICU-Letalität führt AKIN, die AUROC des 24h-Maximums ist aber größer als die von RIFLE und die des Anfangskreatinins nur 0,001 kleiner. In Bezug auf die Anwendung von EV übertreffen die Kreatininwerte beide Systeme deutlich. Das Kreatinin war also vermutlich der häufigere Marker bei der Entscheidung, ob ein EV eingesetzt werden sollte. Bemerkenswerterweise war die AUROC des Gesamtmaximums in allen drei Berechnungen am größten und zeigt somit die beste Prognosefähigkeit. Hier gilt jedoch die Einschränkung, dass dieser Wert immer nur retrospektiv erfasst werden kann und man unter realen Bedingungen nie weiß, ob der Patient gerade sein Gesamtmaximum erreicht hat. Man muss außerdem beachten, dass die beiden Systeme AKIN und RIFLE auf den Kreatininwerten basieren und somit von diesen abhängen. Der Unterschied liegt in der dynamischen Komponente, wohingegen die Kreatininwerte einzelne Cut-off-Werte darstellen. In der Originaldefinition wurde zusätzlich der Youden-Index verwendet, um die Aussage der ROC-Werte hinsichtlich Sensitivität und Spezifität zu unterstützen. Analog zu den ROC-Werten war auch der Youden-Index beim 24h-Maximum gegenüber dem Anfangskreatinin erhöht und für die ICU-Letalität höher als für die Gesamtlealität. Aussagekräftig waren die Kreatinin-Cut-Off-Werte, welche die Aussage aus den Baumdiagrammen unterstützen. So haben Patienten, welche ein Eingangskreatinin von 1,35 mg/dl, eine fünfzigprozentige Überlebenswahrscheinlichkeit. Dies gilt analog für Patienten, die nach 24 ± 12 h bei 1,4 mg/dl liegen. Daraus ergibt sich eine enorme klinische Relevanz, da sehr schnell und einfach eine zunächst diagnoseunabhängige Prognose für den Patienten gestellt werden kann.

5.1.6 Modifikationen

Bisher wurden die beiden Systeme so angewendet, wie sie original vorgeschlagen wurden und damit man sie vergleichen konnte. Schon in der Originalklassifikation aber auch in anderen Studien wurden zum Beispiel fehlende Baseline-Kreatininwerte mit der MDRD-Formel berechnet (Bagshaw, George et al. 2008; Lopes, Fernandes et al. 2008; Joannidis, Metnitz et al. 2009; Chang, Lin et al. 2010). Da für die Anwendung der Systeme ein relativ breiter Korridor besteht, sollen hier also unterschiedliche Modifikationen diskutiert werden. Es ist zu beachten, dass die Modifikationen „Rückwärts“ und „MDRD“ nur bei den Patienten angewendet wurden, die AKIN beziehungsweise RIFLE negativ waren.

Kann man die Vorhersagekraft beziehungsweise die AUROC-Werte durch Anwendungsmodifikationen verbessern?

5.1.6.1 Geschlechterspezifische Korrektur

Durch dieses relativ simple Rechenmodell werden geschlechterabhängige Unterschiede in den Kreatininwerten nivelliert. Es handelt sich dabei nur um ein theoretisches Konstrukt, bei dem die AUROC der Kreatininwerte geringfügig verbessert werden. Dies hat vor allem Auswirkungen auf die Vorhersagekraft der ICU-Letalität. Die AUROC des 24h-Maximal-Kreatinins ist hierbei deutlich größer als die von RIFLE und ebenbürtig zu der von AKIN. Die Originalversionen von RIFLE und AKIN bieten also gegenüber dem 24h-Maximum keinen Vorteil in Bezug auf die Vorhersage der ICU-Letalität.

5.1.6.2 „Rückwärts“-Modifikation

Hier wurde versucht, das bereits erwähnte Problem der mit erhöhten Kreatininwerten eingelieferten Patienten zu lösen. Sinkt ein Kreatininwert nach Einlieferung, so ist davon auszugehen, der erreichte Wert entspricht dem Normalkreatinin des Patienten. Der Patient hatte zuvor ein ANV, welches aber wegen der fehlenden Kreatininwerte nicht durch die Systeme erfasst wurde. Durch die Umkehrung der Zeitfenster sollten nun also anstatt der steigenden, die absteigenden Kreatininwerte zur Klassifikation benützt werden. Patienten, die ein ACNV oder ein ANV vor Einlieferung hatten, könnten somit erfasst werden. Patienten, die ein ANV hatten und bei denen eine Nierenschädigung bestehen bleibt oder Patienten, die zuvor bereits ein CNV hatten, werden nicht erfasst. Erstere bilden also eine Dunkelziffer. Da es sich hierbei um eine Ex-Post-Analyse handelt, ist die Aussagekraft und damit die klinische Relevanz eingeschränkt. Außerdem ist das zwingende Vorhandensein vorher erfasster Kreatininwerte eine Limitation dieser Modifikation („Ex-Post-Analyse“).

RIFLE erfasste mit 152 fast so viel wie AKIN mit 156 als positiv. AKIN erfasste auch hier wieder den Großteil der Patienten durch die 0,3 mg/dl Grenze. RIFLE dagegen in allen Stadien. Die AUROC-Werte von RIFLE verschlechterten sich um 0,024 bei den Gesamtverstorbenen beziehungsweise 0,032 auf ICU, die von AKIN hingegen verbesserten sich um 0,08 beziehungsweise 0,021. Das 48h-Fenster zeigte hier also durch seine Sensitivität einen Vorteil. RIFLE scheint hier die Inzidenz durch zusätzliche Klassifikationen zu überschätzen. Die Aussagekraft ist jedoch limitiert, da Nierenersatzverfahren und andere Therapien zum Einsatz kamen, die eine Senkung des Serumkreatinins bewirken. Dies könnte der Grund für die schlechteren Ergebnisse bei RIFLE sein. Dadurch wird zum Beispiel ein Patient mit einem CNV als falsch positiv erfasst. Die „Rückwärts“-Klassifikation ist bei der AKIN-Klassifikation also eine sinnvolle Alternative, wenn Patienten mit fallenden Werten sonst als AKIN-negativ klassifiziert werden würden.

5.1.6.3 „MDRD“-Modifikation

Eine vor allem für RIFLE oft vorgeschlagene Alternative bei fehlenden Bezugskreatininwerten ist die Anwendung dieser Formel, in die Alter, Geschlecht und Hautfarbe einfließen. Ausgehend von diesem errechneten Baseline-Kreatinin kann man so klassifizieren. Dabei bleibt die Frage offen, ob man dieses Verfahren bei allen Patienten oder nur bei denen mit fehlenden Werten anwenden soll. Die Klassifikation von Patienten mit CNV könnte problematisch sein, da diese falsch-positiv zugeordnet werden. Theoretisch sollte sich die Klassifikation nur durch das 0,3 mg/dl-Kriterium unterscheiden, da keine Zeitfenster beachtet wurden. Man darf jedoch nicht vergessen, dass die beiden Systeme sich nicht dieselben negativ klassifizierten Patienten teilen. Das heißt, ein Patient der Original AKIN 1 und RIFLE neg. war, bleibt AKIN 1 und kann RIFLE 3 werden. Da sich die MDRD-Werte für unter 90-Jährige alle unter 1,0 mg/dl befinden, wurden zum Beispiel nach AKIN alle klassifiziert, die einen Wert über 1,3 mg/dl hatten. AKIN kam auf 214 und damit 90 mehr positiv Klassifizierten, RIFLE auf 195 und damit auf 91 mehr. Demnach hätten bei beiden Klassifikationen mehr als die Hälfte der Patienten ein ANV gehabt. Die ROC-Analysen zeigten dennoch erstaunliche Werte. So übertraf RIFLE erstmals die AKIN-Klassifikation und lieferte bessere Werte als in der Original-Klassifikation. Für die ICU-Letalität verbesserte sich der RIFLE-Wert sogar um 0,062 und übertraf damit alle anderen Werte bis auf das Maximalkreatinin. Der Grund wieso RIFLE in dieser Modifikation besser ist, könnte am 0,3 mg/dl-Kriterium von AKIN liegen, welches die Prognose überschätzt und zu viele Patienten ohne ANV erfasst. Damit kann und soll für Patienten, die konventionell RIFLE negativ klassifiziert werden, die MDRD-Baseline benutzt werden. Der Vorschlag aus der Original-Definition kann somit als gültig betrachtet werden.

5.1.6.4 AKIN Kategorie 3 bei extrakorporalen Verfahren

Diese Modifikation ist eigentlich gar keine. Ein Nachteil von RIFLE war, dass der Umgang mit Nierenersatzverfahren nicht geklärt war. Für AKIN wurde deshalb vorgeschlagen, die Notwendigkeit eines EV mit der Klassifikation zu Kategorie 3 gleichzusetzen. Dies wurde bisher nicht berücksichtigt, da die Vorhersagekraft gegenüber Letalität und EV getestet werden sollte und dabei ein Vergleich zu RIFLE möglich sein sollte. Dies war nur gewährleistet, indem man dieselben Kriterien verwendete. Bei AKIN wäre dies zusätzlich zum Kreatinin dann noch die Anwendung von EV gewesen, welche eben bei RIFLE nicht berücksichtigt wird. Der Vorschlag selbst scheint einleuchtend, da die Notwendigkeit eines EV mit einer hohen Letalität einhergeht und einen hohen Schweregrad einer Nierenschädigung darstellt. Außerdem bedient man sich bei der Entscheidung für ein EV ebenfalls an den Kreatininwerten. Eine Vorhersage gegenüber EV ist dann aber durch AKIN nicht mehr möglich, es sei denn, man nutzt die Einteilung zu AKIN Kategorie 3 als Entscheidungskriterium für den Einsatz von EV.

Von den 65 Patienten mit EV waren sowieso bereits 25 in Kategorie 3 vertreten. Aus Kategorie 2 kamen 9, aus Kategorie 1 20 und aus Kategorie negativ 11 Patienten neu dazu. Es waren also 135 Patienten AKIN positiv anstatt 124 in der Original-Definition. Der Anteil von Kategorie 3 nahm auf 23,1% zu und Kategorie 1 schrumpfte auf 16,2%. Die Ergebnisse hinsichtlich der Letalität innerhalb der jeweiligen Klassen veränderten sich dementsprechend. Allerdings waren die Veränderungen mit einem p-Wert von 0,377 nicht signifikant, was die Aussagekraft erheblich schwinden lässt. Die Letalität innerhalb der negativ Klassifizierten waren niedriger und die in Kategorie 3 deutlich höher. Die Essenz dieser Modifikation und der Grund, weshalb sie auch in der Originalmodifikation vorgeschlagen wird, ist, dass Patienten mit EV einem Schweregrad zugeordnet werden, der eine ebenso hohe Letalität hat. Dazu kann man die jeweiligen Letalitätsanteile innerhalb Kategorie 3 und der von EV positiv vergleichen: 64,7% beziehungsweise 47,1% für AKIN Kategorie 3 und 69,2% beziehungsweise 60,0% für Patienten mit EV. Dies zeigte sich dann auch in den aussagekräftigen AUROC-Werten. Störend ist nebenbei, dass die Didaktik leidet und keine Prognose hinsichtlich EV mehr gemacht werden kann. Patienten mit EV könnten also entsprechend der eigentlichen Definition AKIN Kategorie 3 zugeordnet werden, da sich die Prognosefähigkeit deutlich verbessert.

5.1.6.5 „AKIN-EV“- und „Rückwärts“-Modifikation

Der Grund für die Zusammenführung ist, dass die beiden Modifikationen die besten AUROC-Werte lieferten. Es wurde somit fast die Hälfte positiv klassifiziert, davon die meisten in Kategorie 3. Die AUROC Werte konnten somit deutlich gesteigert werden und übertrafen mit 0,782 für „verstorben gesamt“ und 0,814 für „ICU“ alle anderen Werte, sogar die des Maximal-Kreatinins. Beide Modifikationen sind isoliert betrachtet als erfolgreiche Ergänzung anzusehen, die Zusammenführung kann die Prognosefähigkeit gegenüber der Letalität nochmals steigern.

5.1.6.6 „CNV“-Modifikation

Diese Überlegung ist bisher noch nirgendwo in vergleichbarer Art aufgetaucht. Ein vorbestehendes CNV ist genauso wie die Anwendung eines EV ein Risikofaktor für die Letalität, jedoch in geringerem Maße. So könnte man also auch dieses Kriterium neben den Kreatininwerten und der Anwendung von EV mit in die Klassifikation einfließen lassen. Da die Kategorie 2 stets weniger Patienten erfasst und eine niedrigere Letalität aufweist als Kategorie 3 scheint sie für weitere Klassifikationen geeignet. Der Vorteil dieser Methode ist, dass die drei Schweregrade relativ gleichmäßig belegt werden. Bei den anderen Methoden waren in Kategorie 2 immer nur sehr wenig Patienten vertreten, da nur wenige in die Zwischenkategorie mit 200 bis 299% passen. Ein weiterer Vorteil ist, dass die mit Abstand besten AUROC-Werte erreicht wurden. Deshalb wurden alle 53 Patienten mit CNV in Kategorie 2 eingeteilt. Zusätzlich wurden nach den beiden Modifikationen „AKIN-EV“ und „Rückwärts“ klassifiziert. Ein Nachteil bei dieser komplizierten Modifikation ist, dass man eine Hierarchie einhalten muss. So werden

Patienten mit gleichzeitigem CNV und EV als AKIN 3 klassifiziert. Des Weiteren gibt es auch hier einen didaktischen Konflikt, da ein CNV ja per definitionem kein ANV darstellt und auch nicht als solches klassifiziert werden sollte. Da ein CNV aber einer Vorschädigung gleichkommt scheint diese Zuordnung vertretbar. Die besten AUROC-Werte erhielt man, wenn man „AKIN-EV“ vor „CNV=2“ stellte. Sie lagen damit bei 0,786 beziehungsweise 0,826 und konnten gegenüber der Modifikation „AKIN-EV und Rückwärts“ nochmals leicht gesteigert werden. Die Prognosefähigkeit dieser gemischten Modifikation ist unerreicht. Nachteilig sind die etwas komplizierte Klassifikation und die mangelnde Didaktik.

5.2 Limitationen und Kritik

Zu den bereits oben erwähnten studienspezifischen Limitationen gehören zusätzlich folgende Punkte:

- Es handelte sich, mit insgesamt 372 Patienten, von denen 51 exkludiert wurden, um ein relativ kleines Patientengut. Aufgrund der Art der Station lagen bei den meisten Patienten internistische Grunderkrankungen vor, was die Population von anderen Intensivstationen unterscheidet. Die Aussagekraft dieser Studie ist daher limitiert.
- Da die Datenerhebung rein retrospektiv erfolgte, steigt das Risiko zufälliger Fehler. Die Patientenakten können Lücken oder Fehlinformationen enthalten, welche nicht mehr nachvollziehbar sind. Die Qualität und Vollständigkeit der retrospektiven Datenerhebung war von der Dokumentationsgüte der Patientendaten abhängig. Auch gegenüber der Diagnose CNV bestand Unsicherheit, diese basierte auf Patientenakten und der nur näherungsweise angewandten Definition der National Kidney Foundation. Es wurde hierbei das Kriterium der Albuminurie außer Acht gelassen, desweiteren wurden alle Werte unter 1,3 mg/dl als physiologisch angesehen, was je nach Alter und Geschlecht nicht zwingend gelten muss.
- Die Kernaussage basiert auf den Kreatininwerten, welche labormedizinisch erhoben wurden. Die Aussage der Kreatinin-clearance hinsichtlich der Filtrationsleistung der Niere ist eingeschränkt. So wird gerade bei einer niedrigen GFR die Kreatinin-clearance oftmals überschätzt. Dies würde bedeuten, die Filtrationsleistung würde überschätzt und eine Schädigung damit unterschätzt werden. Grund hierfür ist der nichtlineare Zusammenhang zwischen GFR und Kreatinin (s. Kap. 1.3.10). Die Kenntnis dieses Problems ist die Voraussetzung im Umgang mit Serumkreatininwerten. Die beiden Systeme rechnen mit Änderungen der Werte, was repräsentativer gegenüber der Nierenfunktion ist (Giovannetti and Barsotti 1991). Eine wahre Alternative könnten hier neue Biomarker liefern, was im Kapitel Ausblick erwähnt wird.
- Die Einteilung der Letalität in verschiedene Abschnitte erfolgte nicht nach einem anerkannten Standard. Die Letalitätsereignisse basieren auf Daten, die aus den

Patientenakten entnommen wurden. Da hier nur begrenzte Informationen gewonnen werden konnten und nach gewissen Regeln klassifiziert wurde, stellt dies eine Fehlerquelle dieser Studie dar. Todesfälle innerhalb der Klinik stellen sehr valide Ereignisse dar. Deshalb wurden im gesamten Ergebnisteil jeweils nur die Gesamt- und die ICU-Letalität untersucht. Und dabei jeweils immer unter dem Aspekt „ja“.

- Das Studiendesign wurde teilweise individuell gestaltet, dazu zählt zum Beispiel die Anwendung der Systeme zu einem möglichst sensitiven Zeitpunkt. Dies steht jedoch nicht im Gegensatz mit der Original-Definition, da hier keine Empfehlungen zum korrekten Anwendungszeitpunkt gemacht werden. Auch das genaue Handling der Systeme lässt einen gewissen Spielraum zu (siehe oben). Unter einem individuellen Studiendesign leidet jedoch immer der Vergleich zu anderen Studien.
- Eine weitere große Einschränkung ist, dass nur anhand der Serumkreatininwerte klassifiziert wurde und nicht wie in der Originalversion vorgeschlagen zusätzlich nach der Urinausscheidung. Dies wird teilweise dadurch aufgehoben, dass einige Studien das Kreatinin ohnehin als aussagekräftiger ansehen (Lopes, Fernandes et al. 2008).
- Auch die Anwendung der verschiedenen Modifikationen erfolgte in verschiedenen Studien unterschiedlich. So wurde in dieser Studie zunächst versucht Patienten regulär zuzuordnen und erst, wenn diese negativ waren, auf Modifikationen zurückgegriffen. Andere Studien benützten zum Beispiel grundsätzlich die MDRD-Baseline. Eine definitive, korrekte Anwendungsregel scheint es aber nicht zu geben.

Gab es Schwierigkeiten bei der Klassifikation? Wie wurden diese bewältigt?

Bei der Klassifikation nach den beiden Systemen traten auch allgemeine, von dieser Studie unabhängige Probleme auf. Nachfolgend wird aufgeführt wie mit diesen umgegangen wurde.

- Patienten, die mit einem erhöhten Wert eingeliefert werden und bei denen keine vorherigen Werte bekannt sind, können nicht erfasst werden. Es sind folgende Szenarien möglich:
 - Vorbestehendes/anamnestisches CNV -> CNV (Kreatininwerte konstant hoch)
 - Vorbestehendes/anamnestisches CNV -> ANV -> Erholung (Kreatininwerte hoch, steigend, dann fallend)
 - Niere gesund -> ANV -> Einlieferung -> Erholung (Kreatininwerte hoch, dann fallend)

- Niere gesund -> ANV -> Einlieferung -> CNV (Kreatininwerte konstant hoch)

Bei RIFLE besteht der Vorschlag in diesem Fall ein berechnetes Baseline-Kreatinin nach der MDRD-Formel zu verwenden. Dies birgt jedoch die Gefahr, Patienten der Gruppe 1. falsch positiv zuzuteilen. AKIN spricht in der originalen Definition an einer Stelle zwar allgemein von Veränderungen, dann aber doch wiederum von einem Anstieg innerhalb 48h. Es besteht Unklarheit über die korrekte Anwendung. Da hier offensichtlich ein ANV nicht als solches klassifiziert wird, sind Modifikationen in der Anwendung der Systeme denkbar, welche in Kap. 5.1.6 diskutiert werden.

- Der unterschiedliche Umgang mit den Kreatininwerten und das Problem der mit erhöhten Werten eingelieferten Patienten wurden anhand von verschiedenen Modifikationen berücksichtigt.
- Patienten, welche dauerhaft dialysepflichtig sind, werden unterschiedlich erfasst. Bei RIFLE dienen dazu die Stadien L und E, bei AKIN sollen diese am ehesten dem Stadium 3 zugeordnet werden.
- Patienten, die dauerhaft dialysepflichtig waren, wurden exkludiert (16 Pat.). Die Klassifikation zu AKIN Stadium 3 entfällt damit. Die beiden RIFLE-Stadien L und E wurden nicht berücksichtigt, da sie keinen Vergleich zulassen und als Outcome-Kriterien nicht den Schweregrad berücksichtigen.
- Da anhand zwei unterschiedlicher Kriterien klassifiziert wird, besteht die Gefahr einer Unausgeglichenheit zwischen der Aussagekraft des Serumkreatinins und der Urinausscheidung.
- Es wurde lediglich anhand des Serumkreatinins klassifiziert.
- Beim Betrachten einer Kumulativliste von Kreatininwerten kann es vorkommen, dass ein Patient theoretisch mehrfach klassifiziert werden kann, da die Zeitfenster mehrfach angelegt werden können.
- Das Problem der mehrfachen Klassifikationen wurde in dieser Studie umgangen, indem möglichst sensitiv und aussagekräftig klassifiziert wurde. Bei einzelnen Patienten blieb jedoch eine gewisse Unsicherheit.

5.3 Endpunkte und Schlussfolgerungen

Welche Ziele haben Klassifikationssysteme? Werden diese Anforderungen durch RIFLE/AKIN erfüllt?

1. Diagnose und Beschreibung von Patienten in einheitlicher Nomenklatur für Studien und Statistik

Die beiden Systeme sind in der Lage das akute Nierenversagen anhand von Änderungen der Kreatininwerte zu diagnostizieren zu klassifizieren. Eine Vergleichbarkeit innerhalb internationaler Studien wird somit ermöglicht.

2. Einschätzung des Schweregrads

Sowohl AKIN als auch RIFLE klassifizieren im Sinne eines Stufenmodells, welches mit zunehmender Letalität einhergeht. Man kann insofern von Schweregraden sprechen.

3. Einschätzung der Prognose

Bei beiden Systemen verschlechtert sich je nach Schweregrad die Letalität, was eine prognostische Einschätzung erlaubt. Wichtig scheint hierbei eine möglichst frühe Anwendung.

4. Ableitung von Behandlungsstrategien, Hilfe für Indikationsstellung

Aus den jeweiligen Schweregraden lässt sich die Indikation für die Anwendung eines Nierenersatzverfahrens ableiten.

5. Praktikabilität und einfaches Handling

Für die Klassifikation benötigt man für AKIN mindestens zwei Werte innerhalb 48h und bei RIFLE bestenfalls das Baseline-Kreatinin. Nicht immer sind diese Werte verfügbar. Es besteht die Gefahr von Rechenfehlern bei der Klassifikation. Unter Zeitdruck und Belastung besteht die Gefahr, die Klassifikationen falsch anzuwenden. AKIN soll zudem nur angewendet werden, wenn ein physiologischer Flüssigkeitshaushalt wiederhergestellt ist.

6. Eindeutige Definition und behandlerunabhängige Klassifikation

Liegt eine große Anzahl von Kreatininwerten vor, so kann das Anlegen der Zeitfenster mehrfach möglich sein. Bei der Vielzahl an Nierenersatztherapien auf einer Intensivstation, teilt nicht jeder Behandler diese Patienten Stadium 3 zu. Oftmals sind im Rahmen von retrospektiven Studien keine Daten zur Anwendung von EV verfügbar.

7. Reliabilität und klinische Relevanz

Eine verlässliche Einteilung in Schweregrade einer Nierenschädigung und damit zusammenhängender Letalität wird durch die beiden Systeme realisiert. Ob und inwiefern dies im klinischen Alltag relevant ist, ist schwer zu sagen, zumal viele Behandler den Umgang mit bloßen Kreatininwerten gewöhnt sind und Nierenschäden beziehungsweise die Indikation zum EV aus deren Verlauf erfahrungsgemäß abschätzen.

Welches ist das bessere System?

Aspekt	RIFLE	AKIN
Homogene Klassifikation der ICU-Letalität	++	
Homogene Klassifikation der Gesamt-Letalität		+
Prognose der negativ Klassifizierten		+
AUROC Letalität		++
AUROC EV	+	
AUROC Zeitpunkt Letalität		+
AUROC Zeitpunkt EV	+	
Modifikation „Rückwärts“		+
Modifikation „MDRD“	+	
Modifikation „AKIN-EV“ sowie „AKIN-EV und Rückwärts und CNV=2“		+
Gesamt	5 +	7 +

Tabelle 76: Gesamtvergleich der beiden Systeme, ein + steht dafür für eine Überlegenheit gegenüber dem anderen System, ++ in einem besonders wichtigen Punkt

Will man ein System als das bessere bezeichnen, so muss man stets beachten, dass AKIN die Weiterentwicklung von RIFLE darstellt und durch die Neuerungen eine Verbesserung erzielt werden sollte. Deshalb ist die Erwartungshaltung gegenüber AKIN viel höher. Es wurde gezeigt, dass durch die Einführung des 48h-Fensters und des 0,3 mg/dl-Kriteriums eine Erhöhung der Sensitivität und der Spezifität erzielt werden konnte. Beachtet man die Anwendung von EV als weiteres Kriterium, so kann man diese nochmals erhöhen. AKIN klassifiziert die Gesamtletalität homogen und zeigt eine sehr niedrige Letalität für negativ Klassifizierte. Auch die AUROC-Werte übertreffen die von RIFLE. RIFLE zeigt seine Stärken in einer homogenen Klassifikation für die ICU-Letalität und für die Prognose von EV. Hinsichtlich der Modifikationen, die teilweise auch in der Originaldefinition erwähnt werden, können die beiden Systeme deutlich verbessert werden. Die Unterschiede sind moderat und es kann nur bedingt von einem besseren

System gesprochen werden. AKIN ist sensitiver und scheint gegenüber RIFLE einige Vorteile zu haben. RIFLE zeigt Stärken in der Prognose für die „MDRD“-modifizierte ICU-Letalität und für EV, außerdem sind die ICU-Schweregrade homogener.

Werden die oben genannten Anforderungen auch durch die Kreatininwerte erfüllt?

Teilweise ja, nämlich in den oben genannten Punkten 3.-7.. Bei den einzelnen Anforderungen sind die Kreatininwerte sogar besser geeignet. Kreatininwerte sind dazu stets verfügbar und müssen nicht berechnet werden. Sie bieten also im klinischen Alltag Vorteile. Da sie keine dynamische Komponente enthalten, ist die Aussagekraft jedoch limitiert. Eine Schädigung der Niere definiert sich jedoch genau durch eine Veränderung über einen gewissen Zeitraum und sollte nicht anhand eines Cut-Off-Wertes diagnostiziert werden. Dazu ist die Aussagekraft im Nicht-Steady-State begrenzt, und genau dieser liegt beim ANV vor. (Reindl-Schwaighofer and Joannidis 2010). Gestützt auf die Aussage des Youden-Index beziehungsweise der Kreatinin-Cut-Off-Werte und der Baumdiagramme hat das Serumkreatinin eine hohe prognostische Güte. Die Notwendigkeit beziehungsweise der Einsatz von extrakorporalen Verfahren konnte auch durch Kreatininwerte zuverlässiger bestimmt werden.

Den direkten Vergleich zeigt die folgende Tabelle:

Anforderung	AKIN/RIFLE Original	Kreatininwerte
1. Nomenklatur	Ja	Nein
2. Schweregrade	Ja	Mäßig
3. Prognose	Ja	Besser
4. Behandlung	Ja	Besser
5. Handling	Mäßig	Besser
6. Eindeutigkeit	Mäßig	Besser
7. Klinische Relevanz	Mäßig	Besser

Tabelle 77: Vergleich von AKIN/RIFLE und Kreatinin anhand der Hauptanforderungen an ein Klassifikationssystem

Kreatininwerte, die zu einem definierten Zeitpunkt als Einzelwert betrachtet werden, übertreffen somit die beiden Systeme in originaler Form in einigen Aspekten. Für eine sichere, schnelle und vor allem klinisch praktikable Abschätzung der Prognose können demnach die jeweiligen Kreatininwerte verwendet werden.

Was lässt sich aus den verschiedenen Modifikationen ableiten?

Um Schwächen der beiden Systeme auszugleichen und um die Vorhersagekraft auch gegenüber den Kreatininwerten zu erhöhen, wurden verschiedene Modifikationen untersucht. Die Ergebnisse waren dabei vielversprechend. Teilweise tauchten die

Modifikationen auch bereits als Vorschlag in der Original-Klassifikation auf, wurden aber in der Studie nicht berücksichtigt. Ein ideales System zur Klassifikation könnte demnach folgendermaßen aussehen:

Stage	AKIN-Original	Modifikation
1	≥150-200%ige Erhöhung oder Anstieg um ≥0,3mg/dl	
2	>200-299%ige Erhöhung	Oder anamnestisches CNV
3	≥300%ige Erhöhung oder ≥4,0 mg/dl mit einem akuten Anstieg von ≥0,5 mg/dl	Oder Notwendigkeit zur Nierenersatztherapie
	Anstieg innerhalb von 48h	Anstattdessen Veränderung innerhalb von 48h, falls negative Klassifikation („Rückwärts“-Modifikation)

Tabelle 78: Darstellung eines idealen Systems, wie es nach dieser Studie aussehen könnte

Wie lassen sich die Aussagen dieser Arbeit grafisch darstellen?

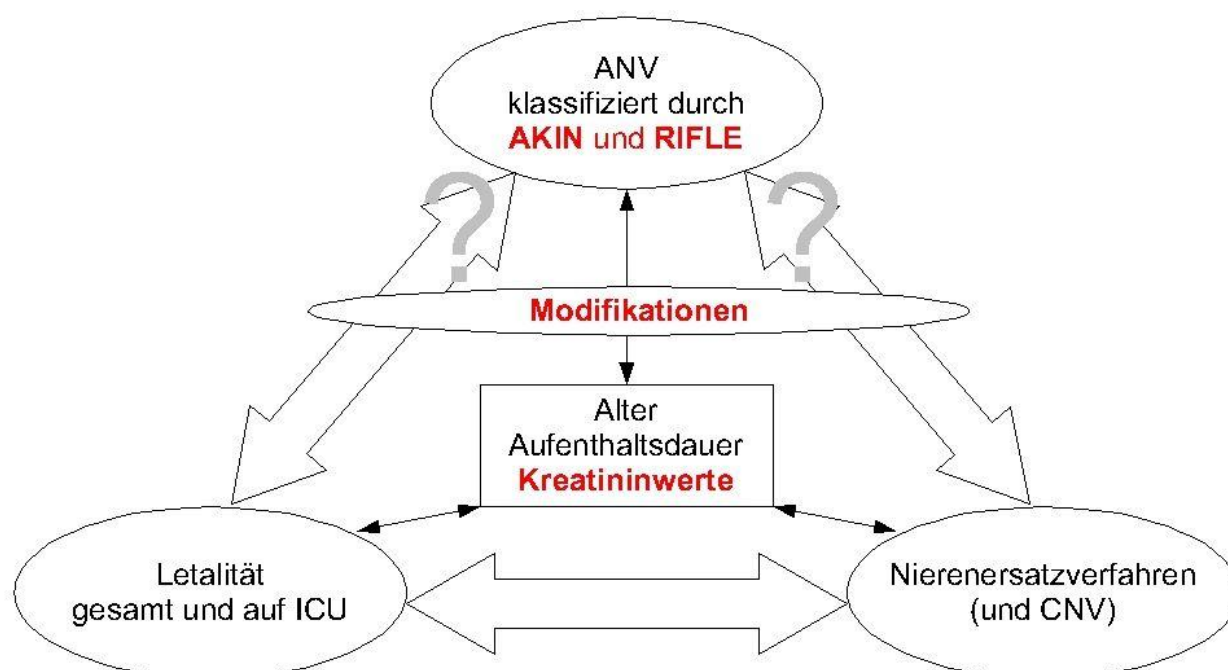


Abbildung 45: Aussagen der vorliegenden Arbeit, grafisch

Die Grafik zeigt zusammenfassend eine Kernaussage dieser Arbeit. Zwischen den drei Punkten ANV, Letalität und Nierenersatzverfahren beziehungsweise einem chronischen Nierenversagen bestehen signifikante Zusammenhänge. Zentral stehen die in dieser Studie erhobenen metrischen Werte wie Kreatinin, Alter und Aufenthaltsdauer. Auch Parameter wie Harnstoff, GFR und neue Biomarker könnten an dieser Stelle stehen. Wünschenswert ist die Diagnose eines ANV anhand von solchen Parametern, um dann Rückschlüsse auf die Anwendung von Nierenersatzverfahren und die Letalität machen zu

können. Diese Studie zeigt, dass die Systeme keinen wesentlich größeren klinischen Nutzen haben als die Kreatininwerte selbst. Ihr Sinn wird damit in Frage gestellt (in der Grafik markiert mit ?). Erst durch entsprechende Modifikationen der Systeme kann deren Aussagekraft deutlich verbessert werden.

Wie lauten die Kernaussagen anderer Studien?

Die fünf oben genannten Studien hatten teilweise unterschiedliche Endpunkte, diese werden hier dargestellt und diskutiert. Alle Studien beschreiben eine stufenweise Klassifikation durch die Systeme mit einhergehender Letalität. Die Unterschiede zwischen den beiden Systemen sind in allen Studien relativ gering. Es muss beachtet werden, dass die Erwartungen an AKIN relativ hoch waren und AKIN sich an RIFLE messen musste. RIFLE war zu diesem Zeitpunkt bereits etablierter, darunter leidet die objektive Beurteilung von AKIN.

- Die hier vorliegende Studie sieht erhöhte Kreatininwerte anfangs als einen deutlichen Risikofaktor, der in seiner Prognosefähigkeit gegenüber der Letalität und dem Einsatz von EV den beiden Systemen zumindest ebenbürtig ist. AKIN und RIFLE lassen sich durch die vorgeschlagenen Modifikationen (MDRD-Baseline und EV=3) in ihrer Sensitivität steigern und übertreffen erst dadurch die Prognosefähigkeit der Kreatininwerte. Die Unterschiede zwischen den beiden Systemen sind gering. Beide klassifizieren stabil und nach Schweregraden mit einhergehender steigender Letalität. AKIN ist sensitiver und lässt eine bessere Prognose für die ICU-Letalität zu. RIFLE liefert eine homogenere Letalitätsverteilung innerhalb der Schweregrade. Durch weitere Modifikationen kann der AUROC-Wert von AKIN erheblich gesteigert werden.
- Ostermann et al. sehen für RIFLE eine Korrelation von Schweregrad und Outcome. Allerdings gab es deutlichere Risikofaktoren wie Organversagen und Notfalloperationen. Bemängelt wird vor allem der fehlende Umgang mit Nierenersatzverfahren. Für AKIN stellte nur Kategorie 3 einen unabhängigen Risikofaktor dar. Das 48h-Fenster wird als problematisch angesehen, genauso wie die Klassifikation von EV zu Kategorie 3. Diese Klassifikation könnte irreführend sein. Die Studie untersuchte ein Patientengut im Zeitraum von 1989 bis 1999. Es ist anzunehmen, dass sich innerhalb dieser Zeit und bis heute der Outcome auf ICUs aufgrund neuer Technologien stetig verbessert hat. Es werden zwei Modifikationen angewendet, die auch in dieser Studie exzellente AUROC-Werte lieferten, nämlich die Anwendung der „Rückwärts“-Klassifikation und die Klassifikation zu AKIN=3 bei EV. Da AKIN hier schlechtere Werte lieferte, wird dessen Sensitivität in Frage gestellt. Ein Grund dafür könnte das Alter und das getrennte Studiendesign sein. RIFLE geht als das bessere System hervor.
- Lopes et al. sehen RIFLE als das robustere und etabliertere System. AKIN erhöht zwar die Sensitivität, nicht jedoch die Prognosefähigkeit für die Hospitalletalität.

Die Ergebnisse der Studie sind weitgehend deckungsgleich mit der hier vorliegenden. Das liegt vor allem am ähnlichen Studiendesign. Der große Unterschied ist, dass bei Lopes et al. durch AKIN mehr erfasst werden, die Letalität jedoch nicht zunimmt. Die Unterschiede der AUROC-Werte werden als zu gering angesehen. Eine weitere Feststellung ist, dass die Kreatininwerte sich besser eignen als die Urinausscheidung. RIFLE wird als besseres System bezeichnet, da AKIN keine Verbesserung bewirkt.

- Bagshaw et al. sind ähnlicher Meinung wie Lopes et al. und sieht AKIN nicht als Verbesserung. Er bezeichnet RIFLE als ein etabliertes System und fordert, wenn man ein neues System einführt, sollte man dies erst in prospektiven, randomisierten Studien testen. Das abweichende Studiendesign hat geringere Inzidenzen und Letalität zur Folge. Die AUROC-Werte liegen jedoch relativ gleich zueinander. Es wurden sowohl für RIFLE als auch für AKIN MDRD-Baseline-Kreatininwerte verwendet.
- Joannidis et al. sehen ebenfalls eine Erhöhung der Sensitivität durch AKIN, jedoch keine Besserung in Prognose und Robustheit. Beide Systeme hätten ihre Vorteile. Bei RIFLE sei es die Baseline-Komponente, bei AKIN die Dynamik. Bei AKIN gäbe es mehr falsche Klassifikationen. Alle Patienten mit CNV wurden exkludiert. Deshalb konnte auch für alle Patienten die MDRD-Formel genutzt werden. Dies könnte bei anderen Studien zu einer falsch-positiven Klassifikation geführt haben. Joannidis et al. haben ein abweichendes Studiendesign von diesem und auch abweichend von Lopes et al. und Bagshaw et al..
- Auch Chang et al. sehen durch AKIN keine Verbesserung hinsichtlich der Prognose. Dies bestätigt auch der höhere AUROC-Wert für RIFLE.

Alle Studien haben also, trotz unterschiedlichen Designs, eine relativ einheitliche Schlussfolgerung. AKIN erkennt mehr Patienten und ist damit, wie zur Einführung gewünscht, sensitiver. Die Aussagekraft gegenüber dem Outcome und die Klassifikation sind der von RIFLE jedoch nicht überlegen. Trotzdem ist in zwei der Studien der AUROC-Wert für AKIN geringfügig besser. RIFLE wird dennoch meistens als das bessere System angesehen, oft da die durch AKIN erwünschte Verbesserung nicht eingetreten ist.

Die Ergebnisse sind tendenziell mit denen dieser Studie vergleichbar und fügen sich, abgesehen von unterschiedlichen Studiendesigns, harmonisch in den aktuellen Stand der Literatur ein. Trotzdem empfand diese Studie AKIN als das geringfügig überlegene System.

Es ist zu beachten, dass in dieser Studie mehrere Anwendungsmöglichkeiten nebeneinander angewendet wurden. Speziell die Wahl des Anwendungszeitpunkts könnte der Grund für eine höhere Summe aus Sensitivität und Spezifität gegenüber anderer Studien sein. Der Aspekt der Kreatininwerte taucht in keiner der Studien auf. Alle

Studien fordern entweder eine weitere klinische Prüfung von RIFLE oder die Entwicklung eines Systems, welches tatsächlich eine Verbesserung bringt. Diese Studie kann sich dieser Meinung nur anschließen. Mit der Ergänzung, dass Kreatininwerte ebenfalls eine prognostische Güte besitzen und dass vor allem AKIN durch gewisse Modifikationen in der Sensitivität verbessert werden kann.

Ein großes Problem, dass sich im Literaturvergleich äußert, scheint die große Breite an unterschiedlichen Anwendungen der Systeme zu sein. In einem perfekten System sollte eine konkrete Anleitung enthalten sein, um möglichst viele Unterschiede in den Studiendesigns zu nivellieren.

5.4 Ausblick

5.4.1 KDIGO-Leitlinie 2012

Die KDIGO-Arbeitsgruppe steht für „Kidney Disease – Improving Global Outcome“. Sie besteht seit 2003 und entwickelt Leitlinien im Bereich der Nierenerkrankungen. Wichtige Mitglieder wie Joannidis, Kellum und Mehta sind oder waren auch in der AKIN-Arbeitsgruppe vertreten. 2012 wurde eine neue Leitlinie zur Definition, Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens veröffentlicht. Die darin enthaltene Definition des akuten Nierenversagens ist eine Mischung aus RIFLE und AKIN:

2.1.1: AKI is defined as any of the following (*Not Graded*):

- Increase in SCr by ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/l) within 48 hours; or
- Increase in SCr to ≥ 1.5 times baseline, which is known or presumed to have occurred within the prior 7 days; or
- Urine volume < 0.5 ml/kg/h for 6 hours.

2.1.2: AKI is staged for severity according to the following criteria (Table 2). (*Not Graded*)

Table 2 | Staging of AKI

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/l) increase	< 0.5 ml/kg/h for 6–12 hours
2	2.0–2.9 times baseline	< 0.5 ml/kg/h for ≥ 12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥ 4.0 mg/dl (≥ 353.6 μ mol/l) OR Initiation of renal replacement therapy OR, In patients < 18 years, decrease in eGFR to < 35 ml/min per 1.73 m ²	< 0.3 ml/kg/h for ≥ 24 hours OR Anuria for ≥ 12 hours

Abbildung 46: KDIGO-Leitlinie (KDIGO 2012)

Diese Definition entspricht weitestgehend AKIN, bis auf dass ein 7 Tage Zeitraum hinzukommt. Die Evaluation und Eignung dieses Systems muss durch weitere Studien und Analysen verifiziert werden. Allzu große Unterschiede zu vorherigen Studien über AKIN und RIFLE sind allerdings nicht zu erwarten. Leider fehlen auch Angaben, wie mit negativ klassifizierten Patienten mit hohen Anfangswerten ohne Vorwert umgegangen werden soll. So wird immer noch von einem Anstieg und nicht einer Veränderung gesprochen.

5.4.2 Neue Biomarker

In den letzten Jahren wurden immer mehr Biomarker im Serum oder im Urin gefunden, die spezifisch für das akute Nierenversagen sein sollen. Durch die Kreatininwerte kann nicht zwischen Patienten unterschieden werden, die ein mit einem länger bestehenden CNV eingeliefert werden und denen die zuvor ein ANV hatten, dass in einem CNV resultiert. Außerdem sollen verschiedene Biomarker, ganz ähnlich wie die verschiedenen Markerenzyme beim Herzinfarkt, Aussagen über den Zeitpunkt des ANV machen können. AKIN und RIFLE orientieren sich an den klassischen Markern, wie das Serumkreatinin. Dies bringt auch die Nachteile dieses Werts mit sich, zum Beispiel geringe Aussagekraft unter Nicht-Steady-State-Bedingungen und Beeinflussung durch Medikamente/EV. Es lässt keine direkten Rückschlüsse auf die Funktion des Tubulusapparates zu (Reindl-Schwaighofer and Joannidis 2010).

5.4.2.1 Cystatin C

Dieses Molekül wird, wie Kreatinin, frei filtriert. Es wird also die glomeruläre Filtrationsleistung untersucht. Vorteile gegenüber Kreatinin ergeben sich aus dem kleinen Verteilungsvolumen und der Unabhängigkeit von der Muskelmasse, da es in allen kernhaltigen Zellen produziert wird. Eine Meta-Analyse von 2002 beschreibt die Überlegenheit von Cystatin C gegenüber dem Kreatinin, wenn es um die Einschätzung der GFR geht (Dharnidharka, Kwon et al. 2002). In einem Review aus dem Jahr 2007 wird Cystatin C als bester Erkennungsmarker für bereits vorhandenes und noch bevorstehendes ANV bezeichnet (Coca, Yalavarthy et al. 2007). Auch eine aktuelle Studie beweist die prognostische Güte von Cystatin C bei Patienten nach Herzoperationen (Seitz, Rauh et al. 2013). Noch fehlt es jedoch an einer Standardisierung und einer Möglichkeit zur wirtschaftlichen, breiten Anwendung. Eine vergleichbare Formel zur MDRD gibt es ebenfalls nicht. Außerdem gibt es Wechselwirkungen mit Medikamenten und Hormonen (Reindl-Schwaighofer and Joannidis 2010).

5.4.2.2 NGAL

Dieses Protein stammt aus einem Enzym von neutrophilen Granulozyten. Es ist das pathophysiologische Korrelat einer Epithelschädigung in verschiedenen Geweben, wie auch in der Niere. Es gilt somit als Frühmarker für eine ischämische oder toxische Nierenschädigung, da es bei einer Schädigung unmittelbar ausgeschüttet wird (Reindl-Schwaighofer and Joannidis 2010). So geht das neutrophile Gelatinase-assoziierte Lipocalin als bester Marker aus einem Review hervor (Devarajan 2010). Eine Studie bestätigt die Erkennung einer Nierenschädigung nach herzchirurgischen Eingriffen bereits 24h früher als die Erkennung durch das Serumkreatinin (Mishra, Dent et al. 2005). Auch eine Metaanalyse mit über 19 Studien bestätigt den Nutzen und prophezeit erhebliche Fortschritte, sofern dieser Marker noch in weiteren großen, prospektiven Studien bestätigt wird (Haase, Bellomo et al. 2009). Auch hier wird die breite klinische Anwendung noch nicht empfohlen, da es an Evidenz mangelt. Es scheint außerdem

Probleme bei der Klassifikation von Sepsis-Patienten zu geben und es gibt wohl deutliche Unterschiede zwischen der Diagnose bei Kindern und bei Erwachsenen (Reindl-Schwaighofer and Joannidis 2010). Eine Studie aus dem Jahr 2012 bezeichnet NGAL als den vielversprechendsten Frühmarker für das akute Nierenversagen. Besonders bei septischen Patienten ist dieser Biomarker zur Unterscheidung zwischen milden und schweren Formen nützlich (Huber, Saugel et al. 2012). So entwickelten Huber et al. folgenden Algorithmus:

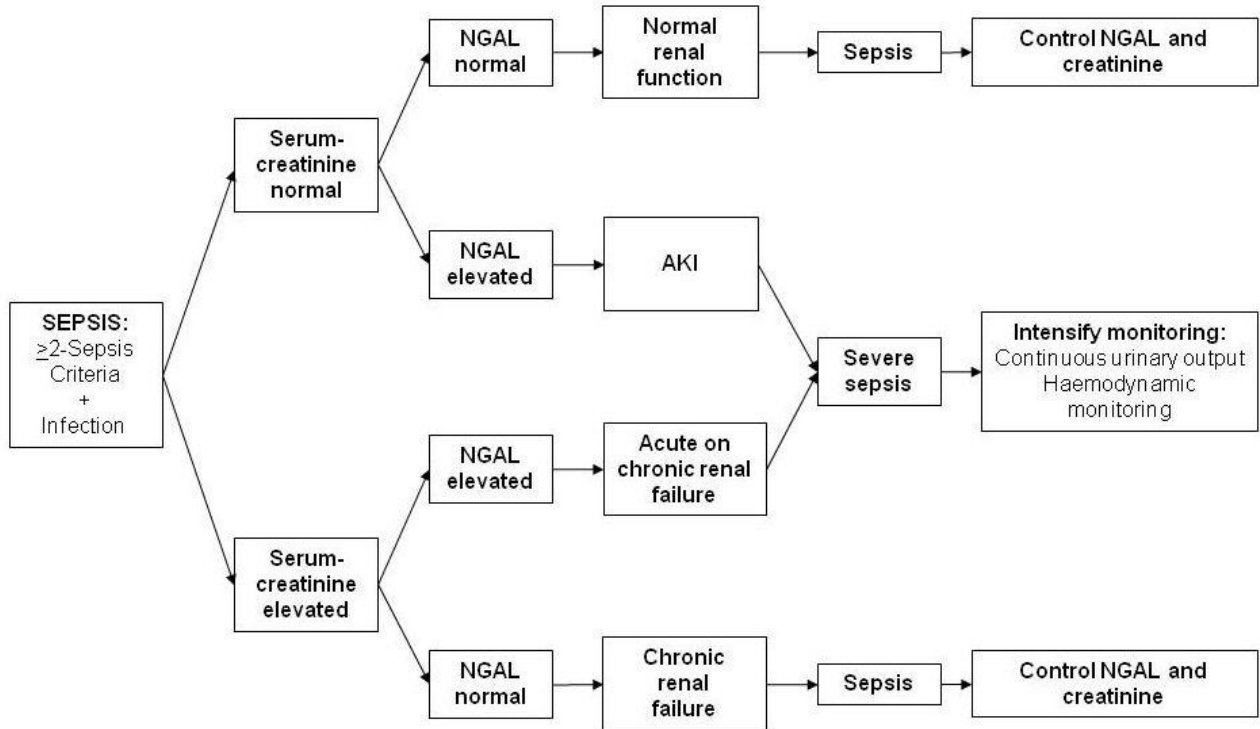


Abbildung 47: Flussdiagramm: Algorithmus zur potentiellen Verwendung von NGAL (Huber, Saugel et al. 2012)

Weitere Biomarker, die ebenfalls vielversprechend sind und erforscht werden, sind IL-18 und KIM-1 (Coca, Yalavarthy et al. 2007).

Insgesamt scheinen neue Biomarker großes Potential zu haben und könnten nach weiterer Evaluierung dem Standardmarker Kreatinin Konkurrenz machen.

6 Zusammenfassung

Viele intensivpflichtige Patienten entwickeln ein akutes Nierenversagen. Dies stellt einen unabhängigen Risikofaktor für die Letalität dar. Die Diagnosestellung ist dabei nicht immer eindeutig, auch da es bis 2002 keine einheitliche Definition für dieses Krankheitsbild gab.

Ziel dieser Studie war es, zwei relativ neue Klassifikationssysteme zur Diagnose des akuten Nierenversagens zu untersuchen und zu vergleichen. Es handelte sich hierbei um das 2002 von der Arbeitsgruppe ADQI eingeführte RIFLE-System und um das 2005 von der AKIN-Arbeitsgruppe entwickelte AKIN-System. Eine Kernfrage war, wie diese Klassifikationen, insbesondere deren Schweregrade, mit Inzidenz und Outcome assoziiert waren. Ein weiterer Schwerpunkt lag auf den unterschiedlichen Anwendungsmöglichkeiten und Modifikationen der Systeme.

Beim untersuchten Patientengut handelte es sich um alle Aufnahmen im Jahr 2010 auf die internistische Intensivstation 2/11 des Klinikums der Technischen Universität München. Eine Besonderheit dieser Studie war das Studiendesign. So wurden die beiden Systeme gleitend angewendet und nicht wie in anderen Studien zu einem festen Zeitpunkt, wie zum Beispiel nur bei Aufnahme. Dies lieferte zu anderen Studien vergleichbare oder sogar aussagekräftigere Ergebnisse und kann, auch wegen der klinischen Nachvollziehbarkeit, empfohlen werden. Da ein früh diagnostiziertes ANV nach AKIN/RIFLE eine erhöhte Letalität gegenüber dem auf Intensivstation diagnostizierten ANV hatte, ist eine möglichst frühe Klassifikation wünschenswert.

RIFLE diagnostizierte bei 32% der Patienten ein ANV, AKIN bei 38%. Die unterschiedlichen Schweregrade gingen mit einer steigenden Letalität einher, wobei die negativ Klassifizierten die geringste Letalität zeigten. Die positiv klassifizierten Patienten hatten außerdem erhöhte Kreatininwerte und eine längere Aufenthaltsdauer. 87% der Patienten werden durch beide Systeme gleich klassifiziert. AKIN erhielt zusätzliche Klassifikationen durch das 0,3 mg/dl-Kriterium, RIFLE durch den längeren Beobachtungszeitraum. Beide Systeme haben ihre Vor- und Nachteile. RIFLE punktet bei der robusten Klassifikation gegenüber der ICU-Letalität. AKIN ist hingegen sensitiver und liefert somit bessere AUROC-Werte für die Prognose der Letalität. Die ursprüngliche Absicht, mit der AKIN eingeführt wurde, scheint also in dieser Studie bestätigt. Trotzdem sind die Unterschiede nur moderat und es kann nur bedingt von einem Favoriten gesprochen werden, zumal AKIN auf RIFLE basiert. Da bei der Diagnose des ANV der zu späte Zeitpunkt ein Hauptproblem darstellt, kann eine erhöhte Sensitivität jedoch ein entscheidender Vorteil sein.

Neben der Diagnose eines ANV, bildete auch die Anwendung eines extrakorporalen Verfahrens einen Risikofaktor, der Zusammenhang zu den AKIN/RIFLE Stadien war dabei

linear ansteigend. Auch Patienten mit vorbestehendem chronischem Nierenversagen zeigten dieses Charakteristikum, jedoch in schwächerer Ausprägung.

Anfangs-Kreatininwerte und maximale Kreatininwerte nach 24 ± 12 h, die über der Norm lagen, hatten eine sehr gute prognostische Aussagekraft. Dies konnte anhand von Baumdiagrammen und Cut-Off-Werten, errechnet über den Youden-Index, gezeigt werden. Die AUROC-Werte und damit die prognostische Güte gegenüber ICU-Letalität und der Anwendung von EV waren denen von AKIN und RIFLE ebenbürtig oder sogar besser. Zumindest solange die Original-Definition verwendet wurde. Serumkreatininwerte bieten dazu noch Vorteile im Handling und bei der Prognose der Anwendung von EV.

Auch deshalb wurden verschiedene Modifikationen der Systeme begutachtet. Ging man nicht von steigenden Kreatininwerten aus, sondern wertete man einen Abfall ebenfalls als Hinweis auf ein vorheriges ANV, so verbesserte sich vor allem der AUROC-Wert von AKIN. Bei Patienten, bei denen ein Baseline-Wert fehlte und die deshalb AKIN/RIFLE negativ waren, wurde dieser mithilfe der modifizierten MDRD-Formel berechnet. Diese Modifikation, die für RIFLE bereits mehrfach vorgeschlagen wurde, lieferte auch für dieses System bessere Ergebnisse. Die dritte Modifikation taucht bereits in der Original-Definition von AKIN auf. So sollen alle Patienten mit Nierenersatztherapie als AKIN Stadium 3 klassifiziert werden. Dadurch lässt sich der AUROC-Wert von AKIN auf 0,798 steigern. Die Unterschiede dieser Modifikation waren jedoch in dieser Studie nicht signifikant.

Die drei Modifikationen können also als erfolgreich bestätigt werden. Zwei weitere, experimentelle Modifikationen ließen eine weitere Steigerung der AUROC-Werte zu. Dabei handelte es sich um die gleichzeitige Anwendung der „Rückwärts“- und der „EV=3“-Modifikation für AKIN. Die letzte Modifikation klassifizierte Patienten mit einer Nierenvorschädigung als AKIN Stadium 2, womit AUROC-Werte für die ICU-Letalität von 0,826 erreicht werden konnten.

Der Literaturvergleich zeigt einige Limitationen auf, da sich sowohl das Patientengut, als auch das Studiendesign von anderen Studien unterscheidet. Davon abgesehen gibt es trotzdem deutliche Gemeinsamkeiten bei allgemeinen Patientencharakteristika und auch bei der Inzidenz beziehungsweise dem Outcome von AKIN und RIFLE. In allen anderen Studien wurde meist RIFLE als besseres System beschrieben. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass durch gewisse Modifikationen AKIN als das überlegene System bezeichnet werden kann, da eine Erhöhung der Summe aus Sensitivität und Spezifität und eine homogene Klassifikation innerhalb der Schweregrade erreicht werden konnte. Dieser Unterschied kommt wahrscheinlich auch durch die gleitende Wahl des Beobachtungszeitraums zustande.

Der Erfolg des 2012 neu eingeführten KDIGO-Systems, welches nichts anderes ist, als das AKIN-System mit einigen Elementen aus RIFLE, muss durch weitere Studien geprüft werden. Große Unterschiede sind allerdings nicht zu erwarten. Neue Biomarker wurden

bereits in vielen Studien untersucht und werden in Zukunft dem Serumkreatinin als Standardparameter Konkurrenz machen. Für die Zukunft wäre eine möglichst frühzeitige Diagnose mit gleichermaßen hoher Sensitivität und Spezifität wünschenswert.

Einen idealen Marker wird es jedoch aufgrund der Komplexität dieses Krankheitsbildes nie geben, so wird es auch in der Diagnosestellung neben Laborwerten immer genauso auf Erfahrung und Verständnis ankommen.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen des akuten Nierenversagens und deren Häufigkeiten in Prozent (Liano and Pascual 1996)	5
Tabelle 2: Ursachen des prärenalen Nierenversagens mit Beispielen (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009)	6
Tabelle 3: Ursachen des intrarenalen Nierenversagens mit Beispielen (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009)	7
Tabelle 4: Ursachen des postrenalen Nierenversagens mit Beispielen (Baenkler, Goldschmidt et al. 2009)	7
Tabelle 5: Komplikationen des akuten Nierenversagens (Burchardi, Larsen et al. 2007; Baenkler, Goldschmidt et al. 2009; Haverkamp, Herth et al. 2009)	9
Tabelle 6: Anwendungsgrundsätze von RIFLE und AKIN in dieser Arbeit	22
Tabelle 7: Absolute Häufigkeiten allgemeiner Charakteristika, Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation	30
Tabelle 8: Verteilung der Letalität und deren absolute Häufigkeiten anhand der unterschiedlichen Zeitpunkte, Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation	31
Tabelle 9: Verteilung der Arten der extrakorporalen Verfahren und deren absolute Häufigkeiten, Prozentangaben beziehen sich auf 65 Pat. mit extrakorporalen Verfahren	31
Tabelle 10: Patientencharakteristika: Alter, Aufenthaltsdauer, Anwendungsdauer von extrakorporalen Verfahren und Tage bis zum Erreichen des maximalen Kreatinins, jeweils mit Mittelwert und Standardabweichung sowie Minimum und Maximum, LOS: Length of stay	32
Tabelle 11: Kreatininwerte, jeweils mit Mittelwert und Standardabweichung sowie Minimum und Maximum	33
Tabelle 12: Klassifikation nach RIFLE, absolute und prozentuale Häufigkeiten	36
Tabelle 13: Klassifikation nach RIFLE anhand des Zeitpunktes, absolute und prozentuale Häufigkeiten	36
Tabelle 14: Klassifikation nach AKIN, absolute und prozentuale Häufigkeiten	36
Tabelle 15: Klassifikation nach AKIN anhand des Zeitpunktes, absolute und prozentuale Häufigkeiten	37
Tabelle 16: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 17: Kreuztabelle: RIFLE gegen verstorben gesamt	38
Tabelle 18: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, RIFLE gegen verstorben gesamt.....	38
Tabelle 19: Kreuztabelle: RIFLE gegen verstorben auf ICU.....	39
Tabelle 20: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, RIFLE gegen verstorben auf ICU.....	39
Tabelle 21: Kreuztabelle: AKIN gegen verstorben gesamt	39
Tabelle 22: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, AKIN gegen verstorben gesamt.....	39
Tabelle 23: Kreuztabelle: AKIN gegen verstorben auf ICU.....	40
Tabelle 24: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, AKIN gegen verstorben auf ICU.....	40
Tabelle 25: Prozentuale Letalität innerhalb der jeweiligen Kategorie nach AKIN/RIFLE, fett dargestellt, „Ja“ steht für verstorben.....	40
Tabelle 26: Kreuztabelle: RIFLE, Zeitpunkt der Klassifikation gegen verstorben gesamt.	43
Tabelle 27: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, RIFLE, Zeitpunkt der Klassifikation gegen verstorben gesamt	43
Tabelle 28: Kreuztabelle: RIFLE, Zeitpunkt der Klassifikation gegen verstorben auf ICU	43
Tabelle 29: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, RIFLE, Zeitpunkt der Klassifikation gegen verstorben auf ICU.....	43
Tabelle 30: Kreuztabelle: AKIN, Zeitpunkt der Klassifikation gegen verstorben gesamt...	44
Tabelle 31: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, AKIN, Zeitpunkt der Klassifikation gegen verstorben gesamt	44
Tabelle 32: Kreuztabelle: AKIN, Zeitpunkt der Klassifikation gegen verstorben auf ICU ..	44
Tabelle 33: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, AKIN, Zeitpunkt der Klassifikation gegen verstorben auf ICU.....	44
Tabelle 34: Prozentuale Letalität nach dem jeweiligen Zeitpunkt, fett dargestellt, „Ja“ steht für verstorben.....	45
Tabelle 35: Kreuztabelle: Extrakorporale Verfahren gegen verstorben gesamt.....	45
Tabelle 36: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, Extrakorporale Verfahren gegen verstorben gesamt	46
Tabelle 37: Kreuztabelle: Extrakorporale Verfahren gegen verstorben auf ICU	46
Tabelle 38: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, Extrakorporale Verfahren gegen verstorben auf ICU.....	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 39: Prozentuale Letalität in Bezug auf extrakorporale Verfahren, fett dargestellt, „Ja“ steht für verstorben	46
Tabelle 40: Kreuztabelle: RIFLE gegen extrakorporale Verfahren.....	47
Tabelle 41: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, Extrakorporale Verfahren gegen RIFLE	47
Tabelle 42: Kreuztabelle: AKIN gegen extrakorporale Verfahren.....	47
Tabelle 43: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, Extrakorporale Verfahren gegen AKIN.....	47
Tabelle 44: Prozentualer Anteil der extrakorporalen Verfahren innerhalb der jeweiligen Kategorie nach AKIN und RIFLE, fett dargestellt, „Ja“ steht für EV erhalten.....	48
Tabelle 45: Kreuztabelle: Chronisches Nierenversagen gegen Letalität	49
Tabelle 46: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, Chronisches Nierenversagen gegen verstorben gesamt	49
Tabelle 47: Kreuztabelle: Chronisches Nierenversagen gegen verstorben auf ICU	50
Tabelle 48: Vierfeldertafel, Chi-Quadrat-Test, Extrakorporale Verfahren gegen verstorben auf ICU.....	50
Tabelle 49: Prozentuale Letalität in Bezug auf chronisches Nierenversagen, fett dargestellt, „Ja“ steht für verstorben.....	50
Tabelle 50: Übersicht der oben berechneten Signifikanzen	51
Tabelle 51: Mehrschichtige Kreuztabelle: Letalität der RIFLE-Klassifikationen mit bzw. ohne extrakorporale Verfahren.....	52
Tabelle 52: Mehrschichtige Kreuztabelle: Letalität der AKIN-Klassifikationen mit bzw. ohne extrakorporale Verfahren.....	52
Tabelle 53: Mehrschichtige Kreuztabelle: Letalität der RIFLE-Klassifizierten mit bzw. ohne chronisches Nierenversagen.....	53
Tabelle 54: Mehrschichtige Kreuztabelle: Letalität der AKIN- Klassifizierten mit bzw. ohne chronisches Nierenversagen.....	53
Tabelle 55: Vergleich der Mittelwerte: Charakteristika der verschiedenen RIFLE-Stadien, LOS: Length of stay, EV: Extrakorporale Verfahren	54
Tabelle 56: Vergleich der Mittelwerte: Charakteristika der AKIN-Stadien, , LOS: Length of stay, EV: Extrakorporale Verfahren	54
Tabelle 57: Vergleich der Mittelwerte: Charakteristika der Gesamtverstorbenen, LOS: Length of stay.....	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 58: Vergleich der Mittelwerte: Charakteristika der Intensivverstorbenen, LOS: Length of stay.....	55
Tabelle 59: Vergleich der Mittelwerte: Charakteristika der Patienten mit extrakorporalen Verfahren, LOS: Length of stay	56
Tabelle 60: Vergleich der Mittelwerte: Charakteristika der Patienten mit chronisches Nierenversagen, LOS: Length of stay	56
Tabelle 61: Youden-Index, verstorben gesamt	64
Tabelle 62: Youden-Index, verstorben auf ICU	64
Tabelle 63: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE, „Rückwärts“-Modifikation	68
Tabelle 64: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE, „MDRD“-Modifikation	71
Tabelle 65: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE, „AKIN-EV“-Modifikation.....	74
Tabelle 66: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE, Mod. „AKIN-EV und Rückwärts“.....	77
Tabelle 67: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE, „AKIN-EV-, Rückwärts- + CNV=2“-Mod. ..	80
Tabelle 68: Vergleich der Modifikationen und deren Klassifikationen, Kreisdiagramme und absolute Zahlen, die angegebenen p-Werte beziehen sich dabei immer auf die Originalklassifikation	85
Tabelle 69: Beispielhafte Vierfeldertafel für die Berechnung des p-Wertes in Tabelle 70	86
Tabelle 70: Vergleich der AUROC-Werte, verstorben gesamt.....	86
Tabelle 71: Vergleich der AUROC-Werte, verstorben auf ICU.....	88
Tabelle 72: Vergleich der AUROC-Werte, EV.....	90
Tabelle 73: Literaturvergleich von RIFLE/AKIN, blau steht für RIFLE, rot für AKIN.....	101
Tabelle 74: Grafischer Vergleich der Ergebnisse anderer Studien anhand der verschiedenen Klassifikationen.....	104
Tabelle 75: Unterschiede der Studien beziehungsweise deren Studiendesign.....	105
Tabelle 76: Gesamtvergleich der beiden Systeme, ein + steht dafür für eine Überlegenheit gegenüber dem anderen System, ++ in einem besonders wichtigen Punkt.....	117
Tabelle 77: Vergleich von AKIN/RIFLE und Kreatinin anhand der Hauptanforderungen an ein Klassifikationssystem	118
Tabelle 78: Darstellung eines idealen Systems, wie es nach dieser Studie aussehen könnte	119

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verhältnis von Serumkreatinin zur GFR (Launay-Vacher, Chatelut et al. 2007).....	13
Abbildung 2: RIFLE-Klassifikation (Kellum, Ronco et al. 2002).....	15
Abbildung 3: AKIN-Klassifikation (Lopes, Fernandes et al. 2008)	16
Abbildung 4: Flussdiagramm: Aufnahmen und Einschlusskriterien dieser Studie	21
Abbildung 5: Timeline zur Veranschaulichung des Zeitpunkts der Klassifikation.....	22
Abbildung 6: Flussdiagramm: Möglichkeiten der Klassifikation nach dem Zeitpunkt, Umrandung ... steht für Pat. mit physiologischen Kreatininwerten, Umrandung - - - steht für Pat. mit Werten $\geq 1,3$ mg/dl, die weiterer Differenzierung bedurften, Umrandung – steht für Pat. ohne Daten	23
Abbildung 7: Flussdiagramm: Möglichkeiten der Klassifikation nach der Letalität.....	24
Abbildung 8: Flussdiagramm: Klassifikationsmöglichkeiten anhand verschiedener Modifikationen der beiden Systeme	26
Abbildung 9: Säulendiagramm: Verteilung der Liegedauer	32
Abbildung 10: Säulendiagramm: Verteilung des Kreatininwertes bei Einlieferung	33
Abbildung 11: Säulendiagramm: Verteilung des maximalen Kreatininwertes nach 24 ± 12 h	34
Abbildung 12: Säulendiagramm: Verteilung des maximalen Kreatininwertes.....	34
Abbildung 13: Säulendiagramm: Verteilung des Kreatininwertes bei Entlassung	35
Abbildung 14: Grafische Darstellung des Verlaufs der durchschnittlichen Kreatininwerte	35
Abbildung 15: Balkendiagramm: Vergleich der Kategorien von RIFLE und AKIN anhand der Anzahl der zugeilten Patienten.....	37
Abbildung 16:Diagramm: Grafische Darstellung der prozentualen Letalität innerhalb der jeweiligen Kategorie nach AKIN/RIFLE	41
Abbildung 17: Diagramm: Unterschiede in der Klassifikation zwischen RIFLE und AKIN gegenüber der prozentual Gesamtverstorbenen.....	42
Abbildung 18: Diagramm: Unterschiede in der Klassifikation zwischen RIFLE und AKIN gegenüber den prozentual ICU-Verstorbenen.....	42

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 19: Diagramm: grafische Darstellung der prozentualen Anteile von extrakorporalen Verfahren innerhalb der jeweiligen Kategorie von AKIN/RIFLE.....	49
Abbildung 20: Baumdiagramm: Gesamtletalität anhand des Kreatininwerts bei Einlieferung in mg/dl.....	57
Abbildung 21: Baumdiagramm: Intensivletalität anhand des Kreatininwerts bei Einlieferung in mg/dl.....	58
Abbildung 22: Baumdiagramm: Gesamtletalität anhand des maximalen Kreatininwerts innerhalb 24 ± 12 h in mg/dl.....	58
Abbildung 23: Baumdiagramm: Intensivletalität anhand des Kreatininwerts innerhalb 24 ± 12 h in mg/dl	59
Abbildung 24: Baumdiagramm: Gesamtletalität anhand des maximalen Kreatininwerts in mg/dl	59
Abbildung 25: Baumdiagramm: Intensivletalität anhand des maximalen Kreatininwertes in mg/dl	60
Abbildung 26: ROC-Kurve: AKIN, RIFLE und Kreatininwerte bei verstorben gesamt: ja..	61
Abbildung 27: ROC-Kurve: AKIN, RIFLE und Kreatininwerte bei ICU: ja.....	62
Abbildung 28: ROC-Kurve: AKIN, RIFLE und Kreatininwerte bei EV: ja	63
Abbildung 29: ROC-Kurve: geschlechterkorrigierte Kreatininwerte bei verstorben gesamt: ja	65
Abbildung 30: ROC-Kurve: Geschlechterkorrigierte Kreatininwerte bei ICU: ja	66
Abbildung 31: ROC-Kurve: geschlechterkorrigierte Kreatininwerte bei EV: ja.....	67
Abbildung 32: ROC-Kurve: AKIN und RIFLE bei verstorben gesamt: ja, „Rückwärts“-Modifikation.....	69
Abbildung 33: ROC-Kurve: AKIN und RIFLE bei ICU: ja, „Rückwärts“-Modifikation.....	70
Abbildung 34: ROC-Kurve: AKIN und RIFLE bei verstorben gesamt: ja, „MDRD“-Modifikation.....	72
Abbildung 35: ROC-Kurve: AKIN und RIFLE bei ICU: ja, „MDRD“-Modifikation	73
Abbildung 36: ROC-Kurve: „AKIN-EV“-Modifikation bei verstorben: ja	75
Abbildung 37: ROC-Kurve: „AKIN-EV“-Modifikation bei ICU: ja	76
Abbildung 38: ROC-Kurve: „AKIN-EV und Rückwärts“-Modifikation bei verstorben: ja	78

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 39: ROC-Kurve: „AKIN-EV und Rückwärts“ bei ICU: ja.....	79
Abbildung 40: ROC-Kurve: „AKIN-EV-, Rückwärts- und CNV=2“-Modifikation bei verstorben: ja	81
Abbildung 41: ROC-Kurve: „AKIN-EV-, Rückwärts- und CNV=2“-Modifikation bei ICU: ja	82
Abbildung 42: Säulendiagramm: Vergleich der AUROC-Werte, verstorben gesamt	87
Abbildung 43: Säulendiagramm: Vergleich der AUROC-Werte, verstorben auf ICU	89
Abbildung 44: Säulendiagramm: Vergleich der AUROC-Werte, EV	90
Abbildung 45: Aussagen der vorliegenden Arbeit, grafisch	119
Abbildung 46: KDIGO-Leitlinie (KDIGO 2012)	122
Abbildung 47: Flussdiagramm: Algorithmus zur potentiellen Verwendung von NGAL (Huber, Saugel et al. 2012)	124

Literaturverzeichnis

- Abosaif, N. Y., Y. A. Tolba, M. Heap, J. Russell and A. M. E. Nahas (2005). "The Outcome of Acute Renal Failure in the Intensive Care Unit According to RIFLE: Model Application, Sensitivity, and Predictability." American Journal of Kidney Diseases **46**(6): 1038-1048.
- Åhlström, A., A. Kuitunen, S. Peltonen, M. Hynninen, M. Tallgren, J. Aaltonen and V. Pettilä (2006). "Comparison of 2 Acute Renal Failure Severity Scores to General Scoring Systems in the Critically Ill." American Journal of Kidney Diseases **48**(2): 262-268.
- Aken, H. V., K. Reinhart, M. Zimpfer and T. Welte (2007). Renale Erkrankungen - Akutes Nierenversagen. Intensivmedizin. W.-H. Hörl. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Baenkler, H.-W., H. Goldschmidt and J.-M. Hahn (2009). Nephrologie. Innere Medizin. W. Zidek. Stuttgart, Georg Thieme Verlag. **2**: 616.
- Bagshaw, S. M., C. George and R. Bellomo (2008). "A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients." Nephrol Dial Transplant **23**(5): 1569-1574.
- Barrantes, F., J. Tian, R. Vazquez, Y. Amoateng-Adjepong and C. A. Manthous (2008). "Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients." Critical Care Medicine **36**(5): 1397-1403.
- Bellomo, R., J. Kellum and C. Ronco (2001). "Acute renal failure: time for consensus." Intensive Care Med **27**(11): 1685-1688.
- Bellomo, R., C. Ronco, J. A. Kellum, R. L. Mehta and P. Palevsky (2004). "Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group." Crit Care **8**(4): R204-212.
- Burchardi, H., R. Larsen, R. Kuhlen, K. W. Jauch and J. Schölmerich (2007). Akutes Nierenversagen, extrakorporale Eliminationsverfahren und Plasmaseparation. Die Intensivmedizin. B. K. Krämer and B. Krüger. Berlin, Axel Springer AG.
- Cartin-Ceba, R., E. N. Haugen, R. Iscimen, C. Trillo-Alvarez, L. Juncos and O. Gajic (2009). "Evaluation of "Loss" and "End stage renal disease" after acute kidney injury defined by the Risk, Injury, Failure, Loss and ESRD classification in critically ill patients." Intensive care medicine **35**(12): 2087-2095.
- Chang, C. H., C. Y. Lin, Y. C. Tian, C. C. Jenq, M. Y. Chang, Y. C. Chen, J. T. Fang and C. W. Yang (2010). "Acute kidney injury classification: comparison of AKIN and RIFLE criteria." Shock **33**(3): 247-252.
- Chertow, G. M., E. M. Levy, K. E. Hammermeister, F. Grover and J. Daley (1998). "Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery." Am J Med **104**(4): 343-348.
- Coca, S. G., R. Yalavarthy, J. Concato and C. R. Parikh (2007). "Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: A systematic review." Kidney Int **73**(9): 1008-1016.
- Cockcroft, D. W. and M. H. Gault (1976). "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine." Nephron **16**(1): 31-41.

- Cruz, D. N., I. Bolgan, M. A. Perazella, M. Bonello, M. de Cal, V. Corradi, N. Polanco, C. Ocampo, F. Nalesso, P. Piccinni, C. Ronco and f. t. N. E. I. P. H. R. O. S. o. A. K. I. Investigators (2007). "North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEIPHROS-AKI): Targeting the Problem with the RIFLE Criteria." Clinical Journal of the American Society of Nephrology **2**(3): 418-425.
- Devarajan, P. (2010). "Review: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury." Nephrology **15**(4): 419-428.
- Dharnidharka, V. R., C. Kwon and G. Stevens (2002). "Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis." American Journal of Kidney Diseases **40**(2): 221-226.
- Dible, J. H., G. M. Bull and E. M. Darmady (1950). "Acute tubular necrosis." Br Med J **1**(4664): 1262-1264.
- Englberger, L., R. Suri, Z. Li, E. Casey, R. Daly, J. Dearani and H. Schaff (2011). "Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery." Critical Care **15**(1): R16.
- Erdbruegger, U. and M. Okusa. (2009). "Etiology and diagnosis of acute tubular necrosis and prerenal disease." UpToDate Retrieved 10.02.2011.
- Garzotto, F., P. Piccinni, D. Cruz, S. Gramaticopolo, M. Dal Santo, G. Aneloni, J. C. Kim, M. Rocco, E. Alessandri and F. Giunta (2011). "RIFLE-based data collection/management system applied to a prospective cohort multicenter Italian study on the epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit." Blood Purification **31**(1-3): 159-171.
- Giovannetti, S. and G. Barsotti (1991). "In Defense of Creatinine Clearance." Nephron **59**(1): 11-14.
- Haase, M., R. Bellomo, P. Devarajan and P. Schlattmann (2009). "Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis." Am J Kidney Dis **54**(6): 1012-1024.
- Haverkamp, W., F. Herth and H. Messmann (2009). Nieren, harnableitendes System, Wasser-Elektrolythaushalt, Säure-Base-Haushalt. Internistische Intensivmedizin. M. Zeier, R. Dikow, J. Beimler, C. Sommerer and V. Schwenger. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Hogg, R. J., S. Furth, K. V. Lemley, R. Portman, G. J. Schwartz, J. Coresh, E. Balk, J. Lau, A. Levin, A. T. Kausz, G. Eknoyan and A. S. Levey (2003). "National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification, and Stratification." Pediatrics **111**(6): 1416-1421.
- Hoste, E., G. Clermont, A. Kersten, R. Venkataraman, D. Angus, D. De Bacquer and J. Kellum (2006). "RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis." Critical Care **10**(3): R73.
- Huber, W., B. Saugel, R. Schmid and A. Wacker-Gussmann (2012). "Early detection of acute kidney injury in sepsis: how about NGAL?" Clinical Laboratory Int. **36**: 10-12.
- Joannidis, M., B. Metnitz, P. Bauer, N. Schusterschitz, R. Moreno, W. Druml and P. G. Metnitz (2009). "Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database." Intensive Care Med **35**(10): 1692-1702.

- Joannidis, M. and P. G. Metnitz (2005). "Epidemiology and natural history of acute renal failure in the ICU." Crit Care Clin **21**(2): 239-249.
- KDIGO. (2012). "KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury." Kidney inter., 2012.
- Kellum, J. A. (2008). "Defining and classifying AKI: one set of criteria." Nephrol Dial Transplant **23**(5): 1471-1472.
- Kellum, J. A., N. Levin, C. Bouman and N. Lameire (2002). "Developing a consensus classification system for acute renal failure." Curr Opin Crit Care **8**(6): 509-514.
- Kellum, J. A., C. Ronco, M. Ravindra, P. Palevsky and R. Bellomo (2002). ADQI Newsletter Fall 2002.
- Knaus, W. A., E. A. Draper, D. P. Wagner and J. E. Zimmerman (1985). "APACHE II: a severity of disease classification system." Critical Care Medicine **13**(10): 818-829.
- Lameire, N., W. Van Biesen and R. Vanholder (2005). "Acute renal failure." The Lancet **365**(9457): 417-430.
- Lameire, N., W. Van Biesen and R. Vanholder (2006). "The changing epidemiology of acute renal failure." Nat Clin Pract Nephrol **2**(7): 364-377.
- Lassnigg, A., E. R. Schmid, M. Hiesmayr, C. Falk, W. Druml, P. Bauer and D. Schmidlin (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 **36**(4): 1129-1137
1110.1097/CCM.1120b1013e318169181a.
- Lassnigg, A., D. Schmidlin, M. Mouhieddine, L. M. Bachmann, W. Druml, P. Bauer and M. Hiesmayr (2004). "Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study." J Am Soc Nephrol **15**(6): 1597-1605.
- Launay-Vacher, V., E. Chatelut, S. M. Lichtman, H. Wildiers, C. Steer and M. Aapro (2007). "Renal insufficiency in elderly cancer patients: International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations." Ann Oncol **18**(8): 1314-1321.
- Levey, A. S., J. Coresh, E. Balk, A. T. Kausz, A. Levin, M. W. Steffes, R. J. Hogg, R. D. Perrone, J. Lau and G. Eknoyan (2003). "National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification." Annals of internal medicine **139**(2): 137-147.
- Levey, A. S., L. A. Stevens, C. H. Schmid, Y. Zhang, A. F. Castro, H. I. Feldman, J. W. Kusek, P. Eggers, F. Van Lente, T. Greene and J. Coresh (2009). "A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate." Annals of internal medicine **150**(9): 604-612.
- Levy, E. M., C. M. Viscoli and R. I. Horwitz (1996). "The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis." JAMA **275**(19): 1489-1494.
- Liano, F. and J. Pascual (1996). "Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group." Kidney Int **50**(3): 811-818.
- Lopes, J. A., P. Fernandes, S. Jorge, S. Goncalves, A. Alvarez, Z. Costa e Silva, C. Franca and M. M. Prata (2008). "Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications." Crit Care **12**(4): R110.

- Lopes, J. A. and S. Jorge (2013). "The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review." Clinical Kidney Journal **6**(1): 8-14.
- Mehta, R. L. and G. M. Chertow (2003). "Acute Renal Failure Definitions and Classification: Time for Change?" Journal of the American Society of Nephrology **14**(8): 2178-2187.
- Mehta, R. L., J. A. Kellum, S. V. Shah, B. A. Molitoris, C. Ronco, D. G. Warnock and A. Levin (2007). "Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury." Crit Care **11**(2): R31.
- Mehta, R. L., M. T. Pascual, S. Soroko, B. R. Savage, J. Himmelfarb, T. A. Ikizler, E. P. Paganini and G. M. Chertow (2004). "Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience." Kidney Int **66**(4): 1613-1621.
- Metnitz, P. G., C. G. Krenn, H. Steltzer, T. Lang, J. Ploder, K. Lenz, J. R. Le Gall and W. Druml (2002). "Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients." Crit Care Med **30**(9): 2051-2058.
- Mishra, J., C. Dent, R. Tarabishi, M. M. Mitsnefes, Q. Ma, C. Kelly, S. M. Ruff, K. Zahedi, M. Shao, J. Bean, K. Mori, J. Barasch and P. Devarajan (2005). "Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery." The Lancet **365**(9466): 1231-1238.
- Ostermann, M. and R. Chang (2008). "Correlation between the AKI classification and outcome." Critical Care **12**(6): 1-10.
- Ostermann, M. and R. W. Chang (2007). "Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE." Crit Care Med **35**(8): 1837-1843; quiz 1852.
- Palevsky, P. (2008). "Definition of acute kidney injury (acute renal failure) " UpToDate.
- Reindl-Schwaighofer, R. and M. Joannidis (2010). "Diagnose und Klassifikation des akuten Nierenversagens." Intensivmedizin und Notfallmedizin **47**(6): 411-416.
- Renz-Polster, V. and H. Krautzig (2008). Niere. Basislehrbuch Innere Medizin. München, Elsevier.
- Ricci, Z., D. Cruz and C. Ronco (2007). "The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review." Kidney Int **73**(5): 538-546.
- Robert, A. M., R. S. Kramer, L. J. Dacey, D. C. Charlesworth, B. J. Leavitt, R. E. Helm, F. Hernandez, G. L. Sardella, C. Frumiento and D. S. Likosky (2010). "Cardiac surgery-associated acute kidney injury: a comparison of two consensus criteria." The Annals of thoracic surgery **90**(6): 1939-1943.
- Schünke, M., E. Schulte, U. Schumacher, M. Voll and K. Wesker (2009). Prometheus Lernatlas der Anatomie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Seitz, S., M. Rauh, M. Gloeckler, R. Cesnjevar, S. Dittrich and A. M. Koch (2013). "Cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: biomarkers for acute kidney injury after congenital heart surgery." Swiss Med Wkly **143**: w13744.
- Stevens, L. A. and A. S. Levey (2005). "Measurement of kidney function." Medical Clinics of North America **89**(3): 457-473.
- Taylor, A. J., D. Hotchkiss, R. W. Morse and J. McCabe (1998). "PREPARED: Preparation for angiography in renal dysfunction." Chest **114**(6): 1570-1574.
- Thakar, C. V., A. Christianson, R. Freyberg, P. Almenoff and M. L. Render (2009). "Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: A Veterans Administration study *." Critical Care Medicine **37**(9): 2552-2558
2510.1097/CCM.2550b2013e3181a5906f.

- Uchino, S., J. A. Kellum, R. Bellomo, G. S. Doig, H. Morimatsu, S. Morgera, M. Schetz, I. Tan, C. Bouman, E. Macedo, N. Gibney, A. Tolwani and C. Ronco (2005). "Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study." JAMA **294**(7): 813-818.
- Valette, X. and D. du Cheyron (2012). "A critical appraisal of the accuracy of the RIFLE and AKIN classifications in defining "acute kidney insufficiency" in critically ill patients." Journal of Critical Care(0).
- Zavada, J., E. Hoste, R. Cartin-Ceba, P. Calzavacca, O. Gajic, G. Clermont, R. Bellomo and J. A. Kellum (2010). "A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification." Nephrol Dial Transplant **25**(12): 3911-3918.

Dankvermerk

Mein besonderer Dank gilt meinem Vater, der mir so vieles ermöglicht hat und mich in meinem Bestreben immer unterstützt hat.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei meiner Familie und meiner Freundin, die immer für mich da waren. Für das Korrekturlesen bedanke ich mich bei Magnus Wolf und Anne Schneider.

Mein Dank gilt auch allen Personen, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation begleitet haben. Allen voran Herrn Prof. Huber, der stets Interesse und Begeisterung für meine Arbeit empfand und mich bei diesem komplexen Thema gut betreut hat.

Desweiteren bedanke ich mich bei Andrea Herrmann, die als Study Nurse eine große Hilfestellung während der Datensammlung war, sowie dem gesamten Team der Station 2/11.