



**Prävalenz von chronischer Niereninsuffizienz und Awareness von chronischer  
Niereninsuffizienz bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung – zeitliche  
Trends in Würzburg**

**Prevalence of chronic kidney disease and awareness of chronic kidney disease  
in coronary heart disease patients – secular trends in Würzburg**

Dissertation zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades

der Graduate School of Life Sciences,

Julius-Maximilians-Universität Würzburg,

Klasse Klinische Wissenschaften

Vorgelegt von

Johannes Käs

aus

Villingen-Schwenningen

Würzburg 2022





**Eingereicht am:** .....

Bürostempel

**Mitglieder des Promotionskomitees:**

**Vorsitzende:** Univ.-Prof. Dr. Heike Rittner

**1. Betreuer:** Prof. Dr. Peter Heuschmann

**2. Betreuer:** Prof. Dr. Christoph Wanner

**3. Betreuer:** Prof. Dr. Dr. Wolfgang Bauer

**Tag des Promotionskolloquiums:** .....

**Doktorurkunde ausgehändigt am:** .....

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	IV
Abbildungsverzeichnis .....	V
Tabellenverzeichnis .....	V
1. Einleitung.....	1
1.1 Koronare Herzkrankheit .....	1
1.1.1 Kontrolle und Behandlung von Risikofaktoren der KHK .....	3
1.1.2 Zeitliche Trends der Prävalenz von Risikofaktoren bei KHK Patienten – Ergebnisse der EUROASPIRE Studienreihe .....	7
1.2 Chronische Niereninsuffizienz.....	9
1.2.1 Prävalenz der CKD – ein wachsendes Problem .....	11
1.2.2 Zusammenspiel von Herz und Niere: CKD als bedeutender Risikofaktor.....	13
1.3 Akutes Nierenversagen.....	16
1.4 Awareness .....	19
1.4.1 Formen und Voraussetzungen der Awareness .....	19
1.4.2 Bedeutung der Awareness für die Therapie .....	21
1.4.3 Aktuelle Studienlage der CKD Awareness.....	23
1.5 DRG-System und ICD-10 Codierung.....	26
1.5.1 Nierenfunktion und ICD-10.....	27
1.6 Zielsetzung.....	28
2. Material und Methoden .....	30
2.1 Die EUROASPIRE V Studie .....	30
2.2 Studienkollektiv .....	31
2.3 Datenerhebung.....	32
2.3.1 Ablauf des Studienbesuches .....	32
2.3.2 Aktenrecherche.....	33
2.3.3 Laborwerte .....	34
2.4 Definitionen .....	35
2.5 Vergleich der Ergebnisse von EA V mit Ergebnissen aus EA IV .....	38
2.6 Statistische Methoden .....	38
3. Ergebnisse.....	40
3.1 EA V Studienpopulation .....	40
3.2 Nierenfunktion während des Indexaufenthaltes .....	40

3.2.1	<i>Akutes Nierenversagen während des Indexaufenthaltes</i> .....	43
3.2.2	<i>Determinanten der eingeschränkten Nierenfunktion beim Indexaufenthalt</i> .....	44
3.3	<i>CKD Awareness der Ärzte während des Indexaufenthaltes</i> .....	45
3.3.1	<i>Erwähnung einer eingeschränkten Nierenfunktion im Entlassungsbrief</i> .....	45
3.3.2	<i>Determinanten der ärztlichen Awareness beim Krankenhausaufenthalt</i> .....	46
3.4	<i>Codierung der eingeschränkten Nierenfunktion</i> .....	47
3.5	<i>Vergleich der EA IV und V Kohorten während des Indexereignisses</i> .....	48
3.5.1	<i>Vergleich der Prävalenz und der Determinanten der eingeschränkten Nierenfunktion beim Indexereignis</i> .....	50
3.5.2	<i>Vergleich der ärztlichen Awareness der eingeschränkten Nierenfunktion und der Determinanten der Ärztlichen Awareness beim Indexereignis</i> .....	52
3.5.3	<i>Vergleich der Codierung der eingeschränkten Nierenfunktion</i> .....	53
3.6	<i>Patientencharakteristika der EA V Kohorte beim Studienbesuch</i> .....	54
3.6.1	<i>Prävalenz der CKD in der EA V Kohorte während des Studienbesuches</i> .....	55
3.6.2	<i>Determinanten der CKD beim EA V Studienbesuch</i> .....	57
3.7	<i>CKD Awareness der Patienten in EA V</i> .....	58
3.7.1	<i>Determinanten der Patienten Awareness</i> .....	59
3.8	<i>Vergleich der Patientencharakteristika beim Studienbesuch: EA IV vs. EA V</i> .....	60
3.8.1	<i>Vergleich der CKD Prävalenz und der Determinanten der CKD beim Studienbesuch</i> ....	62
3.8.2	<i>Vergleich der CKD Awareness der Patienten und der Determinanten der CKD Awareness</i> .....	65
4.	<i>Diskussion</i> .....	68
4.1	<i>Angemessenheit der Methodik</i> .....	69
4.2	<i>Hypothese 1: Die Prävalenz der CKD und die Determinanten der CKD bei KHK Patienten sind zwischen EA IV und V weitestgehend gleichgeblieben</i> .....	75
4.3	<i>Hypothese 2: Die Ärztliche CKD Awareness hat sich im zeitlichen Verlauf verbessert. Die Determinanten bleiben unverändert</i> .....	80
4.4	<i>Hypothese 3: Das Codierungsverhalten bezüglich der eingeschränkten Nierenfunktion bei KHK Patienten hat sich in EA V verglichen mit EA IV verbessert</i> .....	84
4.5	<i>Hypothese 4: Die Patienten Awareness für CKD ist in EA V verglichen mit EA IV leicht gestiegen. Die Determinanten der Awareness werden sich im Vergleich nicht unterscheiden</i> .....	86
5.	<i>Limitationen</i> .....	89
6.	<i>Schlussfolgerung</i> .....	91
7.	<i>Zusammenfassung/ Summary</i> .....	92
8.	<i>Literaturverzeichnis</i> .....	94
9.	<i>Anhang</i> .....	106

10. Affidavit .....	109
11. Danksagung .....	110

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACR	Albumin-Creatinine-Ratio
ACS	Acute coronary syndrome
AKI	Acute kidney injury
AMI	Acute myocardial infarction
AP	Angina pectoris
ARB	Angiotensin Rezeptor Blocker
CABG	Coronary artery bypass graft
CI	Konfidenzintervall
CIN	Kontrastmittel induzierte Nephropathie
CKD	Chronic kidney disease
DRG	Diagnosis Related Groups
EA	EUROASPIRE
eGFR	estimated glomerular filtration rate
ESC	European Society of Cardiology
ESRD	End Stage Renal Disease
EUROASPIRE	European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events
GBD	Global Burden of Disease
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High-density Lipoprotein
iAP	Instabile Angina Pectoris
ICD	International classification of diseases
IQR	Interquartilsabstand
IHK	Ischämische Herzkrankheiten
KDIGO	Kidney Disease - Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
KRS	Kardiorenale Syndrom
LDL	Low-density Lipoprotein
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NSTEMI	Nicht ST-Strecken Hebungsinfarkt
oGTT	Oraler Glukose Toleranztest
OPS	Operation- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
REGARDS	REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke
RF	Risikofaktor
SCr	Serumkreatinin
SGLT2	Sodium dependent glucose co-transporter 2
SPRINT	Systolic Blood Pressure Intervention Trial
STEMI	ST-Strecken Hebungsinfarkt

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stadieneinteilung der CKD gemäß KDIGO Klassifikation adaptiert nach KDIGO Leitlinie10	
Abbildung 2: Klassifikation des akuten Nierenversagens adaptiert nach der KDIGO Leitlinie.....	17
Abbildung 3: CKD-Stadien nach KDIGO beim EA V Studienbesuch .....	56

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der Patientencharakteristika in EA V beim Index-Krankenhausaufenthalt .....	41
Tabelle 2: CKD-G-Stadien der EA V Kohorte während des Krankenhausaufenthaltes.....	43
Tabelle 3: Determinanten der eingeschränkten Nierenfunktion beim Krankenhausaufenthalt .....	44
Tabelle 4: Ärztliche Awareness aufgeteilt nach CKD-G-Stadien zum Zeitpunkt der Entlassung .....	46
Tabelle 5: Determinanten der ärztlichen Awareness .....	47
Tabelle 6: Vergleich der Patientencharakteristika während des Indexaufenthaltes: EA IV vs. EA V ..	49
Tabelle 7: Vergleich der Nierenfunktion beim Krankenhausaufenthalt: EA IV vs. EA V.....	51
Tabelle 8: Vergleich der ärztlichen Awareness: EA IV vs. EA V.....	52
Tabelle 9: Vergleich des Codier Verhaltens: EA IV vs. EA V.....	54
Tabelle 10: Vergleich der Patientencharakteristika beim EA V Studienbesuch .....	57
Tabelle 11: Determinanten der CKD beim EA V Studienbesuch .....	58
Tabelle 12: CKD Awareness der Patienten in EA V aufgeteilt nach CKD-G Stadien .....	59
Tabelle 13: Determinanten der Patienten Awareness von CKD in EA V .....	60
Tabelle 14: Vergleich der Patientencharakteristika beim Studienbesuch: EA IV vs. EA V .....	62
Tabelle 15: CKD beim Studienbesuch - Vergleich der Patientencharakteristika: EA IV vs. EA V.....	64
Tabelle 16: Vergleich der CKD Awareness der Patienten: EA IV vs. EA V.....	66



## 1. Einleitung

Aus Gründen der Einfachheit und der Lesbarkeit wurde im Folgenden auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet und stattdessen die männliche Form verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten jedoch gleichermaßen für alle Geschlechter.

### 1.1 Koronare Herzkrankheit

Kardiovaskuläre Erkrankungen und insbesondere die ischämischen Herzkrankheiten (IHK) sind die führenden Todesursachen in Deutschland und Europa.<sup>1</sup> Im Jahr 2017 starben in Deutschland über 125.000 Menschen an den Folgen der IHK, das waren fast 14 % aller Todesursachen aus diesem Jahr.<sup>2</sup> Über die letzten Jahrzehnte hat sich die Mortalität durch IHK weltweit reduziert.<sup>3</sup> Die Gründe hierfür sind multifaktoriell. Unter anderem hat der Fortschritt in der Diagnostik und der Behandlung des akuten Koronarsyndroms (ACS) dazu beigetragen. Vor allem die Verfügbarkeit neuer Therapieformen, wie der Angioplastie, dem *Stenting* von Koronarstenosen oder der Bypass-Chirurgie sowie durch die Weiterentwicklung der Akutinterventionen hat sich die Sterblichkeit eines ACS verringert.<sup>4</sup> Auch das frühzeitige Erkennen von Risikofaktoren (RF) und deren Beeinflussung durch Maßnahmen der Primär- und Sekundär-Prävention haben zum Rückgang der Mortalität durch IHK beigetragen.<sup>5</sup> Hochrechnungen aus den USA berechnete, dass ca. 44% des beobachteten Rückgangs der altersadjustierten Mortalität aufgrund der Koronaren Herzkrankheit auf die beobachteten Rückgänge der Risikofaktoren, wie z.B. der Verringerung der Cholesterinwerte, und ca. 47% auf therapeutische Maßnahmen, wie unter anderem den Revaskularisationstherapien zurückzuführen ist.<sup>5</sup> Trotz des Rückgangs der Mortalität sind die kardiovaskulären Erkrankungen aber immer noch die häufigste Todesursache weltweit.<sup>6</sup> Aufgrund der steigenden Lebenserwartung und der verbesserten Überlebenschancen von IHK werden die Behandlung und die Prävention in Zukunft eine noch größere Herausforderung darstellen, unter anderem aus finanzieller und therapeutischer Sicht. Allein im Jahr 2014 betragen in Deutschland

die Kosten zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen 37 Milliarden €, was 13% aller Gesundheitsausgaben und 1,4% des Bruttoinlandprodukts aus dem Jahr 2014 entspricht.<sup>7</sup> Im europaweiten Vergleich hatte Deutschland die höchsten Ausgaben für die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.<sup>7</sup> Aber nicht nur die wirtschaftlichen Folgen, sondern auch die therapeutischen Konsequenzen einer Zunahme der IHK stellen eine große Herausforderung dar. Neben der steigenden Lebenserwartung sind unter anderem auch die weltweite Zunahme an Diabetes und Übergewicht für die Zunahme der Prävalenz der IHK verantwortlich.<sup>8</sup> Dieser Anstieg wird unter anderem zu einer Zunahme an Hospitalisierungen und einem zunehmenden Bedarf an Akutinterventionen und vor allem präventiven Maßnahmen führen.<sup>8</sup> Umso wichtiger ist es in Zukunft, die Prävention und Behandlung von IHK weiterhin zu verbessern.

Zu den IHK werden unter anderem die Angina pectoris (AP), der akute/rezidivierende Myokardinfarkt (AMI) und die chronische ischämische Herzkrankheit gezählt. Ursächlich für diese ischämischen Erkrankungen des Herzens ist die Koronare Herzkrankheit (KHK). Die KHK entsteht unter anderem durch atherosklerotische Veränderungen der Koronargefäße. Auf dem Boden von Endothelläsionen bilden sich atherosklerotische Plaques. Dies kann zu einer Verengung der Koronargefäße führen und dadurch zu einer Verschlechterung der Blut- und Sauerstoffversorgung des Herzmuskels.<sup>9</sup> In frühen Stadien bleiben diese Veränderungen weitestgehend unbemerkt.<sup>10</sup> Erst bei höhergradigen Verschlüssen der Koronargefäße (über drei Viertel des Lumens) oder unter körperlicher oder psychischer Belastung kommt es zu einer Unterversorgung der Kardiomyozyten mit Sauerstoff. Bei Fortschreiten der KHK kann es zu Plaque-Rupturen und im Folgenden durch Aktivierung der Gerinnungskaskade zur Thrombusbildung mit nachfolgender kompletter Stenose der Koronargefäße kommen.<sup>11</sup> Dieser Zustand wird als ACS bezeichnet. Zum ACS wird der ST-Hebungsinfarkt (STEMI), der Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und die instabile Angina Pectoris (iAP) gezählt. Gelingt es beim ACS nicht, rechtzeitig die Perfusion wiederherzustellen oder zu verbessern, kommt es zum irreversiblen Untergang von Herzmuskelgewebe, welches durch Narbengewebe ersetzt wird.

### *1.1.1 Kontrolle und Behandlung von Risikofaktoren der KHK*

Ein wichtiger Bestandteil in der Behandlung von KHK Patienten ist die präventive Behandlung der kardiovaskulären RF. Es gibt drei Arten von Prävention: Primär-, Sekundär und Tertiärprävention. Die Primärprävention hat das Ziel eine Erkrankung zu vermeiden und Gesundheit zu erhalten.<sup>12,13</sup> Ein Beispiel hierfür sind unter anderem Rauchentwöhnungsprogramme oder regelmäßige sportliche Aktivität. Nach einem kardiovaskulären Ereignis wie einem Schlaganfall oder einem Herzinfarkt ist es häufig, dass ein erneutes Ereignis bei diesen Patienten auftritt. In der Sekundärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen versucht man Rezidiv-Ereignisse zu vermeiden damit keine Folgeschäden oder eine Chronifizierung entsteht.<sup>12,14</sup> Beispiele hierfür sind unter anderem der Einsatz von Lipidsenkern, Antihypertensiva oder Blutverdünnern. Bei der Tertiärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen versucht man unter anderem Behinderungen zu vermeiden. Ein Beispiel hierfür sind unter anderem Rehabilitationsmaßnahmen.<sup>12,15</sup> Präventionsziele bei KHK Patienten sind unter anderem die Reduzierung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sowie die Verbesserung der Lebensqualität und der Lebenserwartung.<sup>16</sup> Zahlreiche RF der KHK sind schon seit vielen Jahrzehnte bekannt. Ein Teil von ihnen ist nicht modifizierbar und somit für die Prävention nicht zugänglich, wie zum Beispiel das Alter, das Geschlecht oder die familiäre Disposition.<sup>10</sup> Ein Großteil der Risikofaktoren ist jedoch durch Verhaltensmodifikationen oder durch pharmakologische Therapien beeinflussbar. Zu diesen modifizierbaren RF zählen einerseits die klassischen kardiovaskulären RF wie arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Übergewicht und körperliche Inaktivität.<sup>11</sup> Neben diesen klassischen kardiovaskulären RF sind in den letzten Jahren eine Reihe weiterer RF identifiziert worden wie Vorhofflimmern, ein erhöhtes Lipoprotein(a), chronisch entzündliche Erkrankungen und die chronische Niereninsuffizienz (CKD). Die Bedeutung dieser RF ist aktuell Gegenstand der Forschung.<sup>11,17</sup>

Ein Großteil der RF lässt sich durch einen gesunden Lebensstil positiv beeinflussen. Hierunter versteht man ausreichende körperliche Aktivität, eine gesunde Ernährung, das Meiden von Alkohol- und Nikotinkonsum und das Erreichen eines

Normalgewichts.<sup>18</sup> Die Leitlinie zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) aus dem Jahr 2016 empfiehlt körperliche Betätigung 3- bis 5-mal pro Woche für mindestens 30 min.<sup>18</sup> Moderate körperliche Aktivität senkt den Blutdruck, verringert erhöhte Blutzuckerspiegel, senkt den kardialen Sauerstoffbedarf, verbessert die Herzperfusion, hat antiinflammatorische Wirkungen und kann so das Auftreten einer KHK verzögern. Bei bereits bestehender KHK kann das Risiko für ischämische Ereignisse reduziert werden. Im Gegensatz dazu haben sitzende Tätigkeiten einen negativen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risikoprofil.<sup>19</sup>

Die Ernährung hat ebenfalls Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risikoprofil. Unter anderem kann eine mediterrane Ernährung das Risikoprofil günstig beeinflussen. Eine Metaanalyse zeigte, dass Patienten mit mediterraner Diät eine signifikante Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten.<sup>20,21</sup>

Das Rauchen ist ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung und den Progress der Atherosklerose.<sup>22</sup> Durch Beenden des Tabakkonsums kann sich nicht nur das kardiovaskuläre Risiko reduzieren, sondern es können auch andere schädigende Wirkungen auf den menschlichen Organismus, wie die Entstehung von Lungenkrebs, reduziert werden.<sup>23</sup> Die ESC-Leitlinie für die Diagnose und das Krankheitsmanagement des chronischen Koronarsyndroms (2019) und die ESC-Leitlinie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen (2016) empfehlen, den Rauchverzicht durch motivierende Gesprächsführung, den Einsatz von Verhaltenstherapie und Raucherentwöhnungsprogramme sowie pharmakologische Nikotinersatzmittel, wie Bupropion, zu unterstützen.<sup>18,24</sup> Auch das Passivrauchen sollte vermieden werden.<sup>18,24</sup>

Führen die Veränderungen des Lebensstils nicht zu dem gewünschten Ausmaß an Kontrolle der Risikofaktoren, kann auf medikamentöse Behandlungen der kardiovaskulären Risikofaktoren zurückgegriffen werden. Hierbei spielen die Hemmung der Thrombozytenaggregation, die Einstellung des Blutdrucks, des Blutzuckers und der Dyslipidämie eine wichtige Rolle.<sup>18</sup> Die medikamentöse Therapie

sollte an das kardiovaskuläre Risiko angepasst werden, welches mittels verschiedenster Scoring Systeme erhoben werden kann. Die ESC empfiehlt die Verwendung des SCORE Kalkulationsmodells.<sup>18,25</sup> Hier wird das individuelle 10 Jahres Risiko errechnet ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. In die Berechnung gehen folgende Risikofaktoren ein: Das Geschlecht, das Alter, der Raucherstatus, der systolische Blutdruck und der Gesamtcholesterin Spiegel. Patienten mit dokumentierten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus, einer Vielzahl an stark ausgeprägten kardiovaskulären Risikofaktoren oder mit CKD fallen in die beiden höchsten Risikokategorien.<sup>26</sup>

Acetylsalicylsäure wird vor allem in der Sekundärprävention eingesetzt und kann das kardiovaskuläre Risiko reduzieren. Alternativpräparate sind P2Y12- Inhibitoren.<sup>18,24</sup> Eine Kombinationstherapie wird KHK Patienten nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) und Stentimplantation für die Dauer von 6-12 Monaten empfohlen. Eine Anpassung der Dauer der Behandlung sollte nach Abschätzung des individuellen Blutungsrisikos erfolgen.<sup>24</sup>

Eine Schlüsselrolle in der Reduktion des kardiovaskulären Risikos hat die Blutdruckeinstellung. Die Ergebnisse der *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT) Studie zeigten, dass eine intensiv geführte medikamentöse Blutdruckeinstellung mit einem systolischen Zielblutdruck von <120mmHg das Risiko für Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und diverse kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu einer Blutdruckeinstellung mit einem Zielwert <140mmHg reduziert.<sup>27</sup> Anders als die amerikanische Gesellschaft für Kardiologie, die aufgrund der Studienergebnisse die Definition der Hypertonie anpasste und hierdurch bereits ab Blutdruckwerten größer 130/80mmHg eine manifeste Hypertonie definiert, hat die ESC die geltende Hypertonie-Definition und -Klassifikation in der 2018 erschienen Aktualisierung der Leitlinie nicht geändert.<sup>28</sup> Weiterhin wird eine manifeste Hypertonie ab Blutdruckwerten über 140/90mmHg diagnostiziert. Im Vergleich zu 2013 gab es jedoch ebenfalls Anpassungen bezüglich des Therapiebeginns, der Zielwerte und der eingesetzten Medikation. Diese werden im nachfolgenden Abschnitt dargestellt:

Bei Patienten zwischen 18 und 79 Jahren sollte ab systolischen Werten >140mmHg

eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Ausnahmen bilden Patienten im Bereich der Hypertonie Grad I (140-159/ 90-99mmHg) und geringem kardiovaskulären Risiko. Patienten über 80 Jahren sollen ab systolischen Werten >160mmHg medikamentös therapiert werden. Die diastolische Grenze zur Einleitung der medikamentösen Therapie ist altersunabhängig bei Werten >90mmHg. Bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko sollte bereits der Beginn der medikamentösen Therapie im hochnormalen Blutdruckbereich (130-139/85-89mmHg) erwogen werden.<sup>28</sup> Die Ergebnisse der SPRINT Studie führten zu einer Reduktion der Zielblutdruckwerte in der ESC Leitlinie zum Management der arteriellen Hypertonie von 2018: Generell wird hier ein diastolischer Blutdruckwert <80, aber >70mmHg empfohlen.<sup>28</sup> Der systolische Zielblutdruck ist abhängig von Alter und Komorbidität: Patienten bis 65 Jahren wird ein Wert von 120 - 130mmHg empfohlen. Über 65 Jahre sollte der systolische Wert <130 - 140mmHg sein.<sup>28</sup> Alle Zielwerte sollten jedoch an die individuelle Toleranz des Patienten angepasst werden. Patienten mit CKD wird aufgrund mangelnder Evidenz ein systolischer Zielbereich zwischen 140 und 130mmHg empfohlen.<sup>28</sup> Die ESC-Leitlinie zum Management von arterieller Hypertonie von 2018 empfiehlt neuerdings initial mit einer antihypertensiven Zweifach-Kombination, anstatt einer Monotherapie zu beginnen.<sup>28</sup>

Seit der Aktualisierung der neuen ESC Leitlinie zum Management von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen werden Diabetiker nach dem kardiovaskulären Risiko in drei Gruppen mit moderatem, hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko eingeteilt.<sup>29</sup> Patienten mit sehr hohem Risiko stellen unter anderem Diabetiker mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung dar. Früher galt Metformin für alle Typ 2 Diabetiker als Mittel der ersten Wahl. Bei unbehandelten Patienten in den beiden höchsten Kategorien sollte neuerdings mit einem *Sodium dependent glucose co-transporter 2* (SGLT2) Hemmer oder einem *Glukagon like Peptide* (GLP-1) Rezeptor Agonisten in Monotherapie in der Erstlinie behandelt werden. Für diese Substanzen konnte eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos in mehreren randomisierten kontrollierten Studien gezeigt werden.<sup>30-32</sup> Erst danach sollte eine Gabe von Metformin oder weiteren Antidiabetika in Abhängigkeit des Hämoglobin A1c (HbA1c) Wertes

erwogen werden. Die HbA1c-Zielwerte sollten an Komorbiditäten, Alter und Diabetesdauer individuell angepasst werden. Bei Patienten mit initial begonnener Metformin Therapie und erhöhtem kardiovaskulären Risiko wird empfohlen, einen SGLT2-Hemmer oder einen GLP-1-Rezeptor Agonist hinzuzufügen.<sup>29</sup>

Nur 3 Jahre nach der Veröffentlichung der ESC Leitlinie zum Management der Dyslipidämie aus dem Jahr 2016 wurde diese aufgrund neuer Erkenntnisse im Jahr 2019 aktualisiert.<sup>26</sup> Aufgrund der vorhandenen Studienlage gilt ein kausaler Effekt des *Low-density Lipoproteins* (LDL) Cholesterins auf das kardiovaskuläre Risiko als bewiesen.<sup>33</sup> Für Patienten mit sehr hohem bzw. hohem kardiovaskulärem Risiko gilt nun die Empfehlung, mindestens eine Halbierung des LDL-Ausgangswertes und im besten Fall eine Schwelle von <1,4mmol/l (<55mg/dl) bzw. <1,8mmol/l (<70mg/dl) anzustreben. Diese Zielwerte gelten sowohl für die Primär- und auch Sekundärprävention.<sup>26</sup> Erstlinienpräparate sind weiterhin Statine. Weitere Medikamentenklassen sind unter anderem Azetidone (Ezetimib) und Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) Inhibitoren.<sup>26</sup>

### *1.1.2 Zeitliche Trends der Prävalenz von Risikofaktoren bei KHK Patienten – Ergebnisse der EUROASPIRE Studienreihe*

Die ESC hat es sich zur Aufgabe gemacht, die Prävention, die Diagnostik und die Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen zu verbessern. Die *European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events* (EUROASPIRE) Studienreihe ist eine europaweite Initiative der ESC für die Überprüfung der kardiovaskulären Sekundärprävention von KHK Patienten in europäischen Ländern, die bereits seit 1995 an der Implementierung von Leitlinien für die Behandlung von KHK Patienten beteiligt ist.<sup>34,35</sup> Darüber hinaus wurde die EUROASPIRE (EA) Studienreihe zur Identifizierung von RF sowie Überprüfung des Managements dieser Faktoren durch Lebensstiländerung und pharmakologische Therapie bei KHK Patienten entwickelt. Dadurch ist eine objektive Bewertung der klinischen Implementierung der geltenden Leitlinien gegeben und es ist möglich, valide Aussagen über die zeitlichen Trends der kardiovaskulären Risikofaktoren und deren Prävention und Therapie in einem Kollektiv von europäischen KHK Patienten zu treffen.<sup>36</sup>

Die Daten der ersten drei EA Studien zeigten, dass das Risikoprofil der klassischen kardiovaskulären RF sich bei Patienten mit manifester KHK in den letzten Jahren nur wenig verbesserte, in Teilen sogar verschlechterte.<sup>36</sup> So kam es zwischen der Ersten und Dritten EUROASPIRE Studie zu einem Anstieg der Prävalenz von Übergewicht und Diabetes.<sup>36</sup> Diese Trends bestätigten sich auch im vierten Teil der Studie.<sup>34</sup> Bezüglich der körperlichen Aktivität konnte zwischen EA III und IV zwar ein signifikanter Anstieg von 14% auf 20% gezeigt werden, der Großteil der Patienten war jedoch weiterhin nicht in empfohlenem Maße körperlich aktiv.<sup>37</sup> Die Anzahl der Raucher blieb zwischen EA II und IV in diesem Zeitraum mit ca. 20% gleich.<sup>38</sup> Besonders die Anzahl an Patienten mit Übergewicht und Diabetes haben sich zwischen der ersten und dritten EA Studie erhöht.<sup>36</sup> Europaweit kam es zu einer Zunahme der Adipositas von 32% bei EA II auf 39% in EA IV und die Anzahl von selbstberichtetem Diabetes stieg von 19% auf 27%.<sup>16,38</sup> Trotz einem weit verbreiteten Einsatz von Antidiabetika erreichte in EA IV nur jeder zweite Diabetiker den HbA1c Zielwert von < 7%. Neben der hohen Prävalenz an selbstberichtetem Diabetes wurde in EA IV bei 19% der Patienten beim Studienbesuch ein bisher unbekannter Diabetes entdeckt. Trotz der Empfehlung, KHK Patienten auf das Vorliegen einer diabetischen Stoffwechsellage zu screenen, scheint dies im Krankenhausalltag und in den Hausarztpraxen nur ungenügend umgesetzt zu werden, wenn bei fast einem Fünftel der Patienten eine diabetische Stoffwechsellage vorlag, die bislang jedoch nicht festgestellt und somit auch nicht behandelt wurde.<sup>39</sup>

Bei der Blutdruckeinstellung und der Therapie der Dyslipidämie konnten positive Trends beobachtet werden, insgesamt werden die empfohlenen Grenzwerte aber sehr oft nicht erreicht.<sup>36</sup> Die Anzahl der Patienten, die das LDL-Ziel <70 mg/dl erreichten, erhöhte sich im Vergleich von EA II zu EA IV von 6% auf 26% und die Prävalenz des erhöhten Blutdrucks reduzierte sich von 54% in EA II auf 45% in EA IV. Zwischen EA II und III erhöhte sich die Anzahl der leitliniengerechten Medikation, stagnierte jedoch zwischen EA III und IV.<sup>38</sup> Lediglich die Anzahl der Patienten mit hochdosierter Statintherapie erhöhte sich in diesem Zeitraum.<sup>16,38</sup> Allerdings bekam nur jeder Dritte EA IV Patient zum Zeitpunkt des Interviews eine hochdosierte Statintherapie und 14% der EA IV Patienten nahmen überhaupt keine Statine ein.<sup>40</sup>



Die Ergebnisse der EA Studienreihe offenbaren trotz der beobachteten Verbesserung der Blutdruck- und Lipideinstellung immer noch Potential zur Verbesserung der Sekundärprävention von KHK Patienten in Europa. Vor allem die Zunahme an Diabetes und Adipositas könnten den positiven Effekt der verbesserten Blutdruck- und Lipidkontrolle limitieren.<sup>41</sup>

Neben den „klassischen“ kardiovaskulären RF gibt es, wie bereits oben erwähnt, eine Vielzahl an „neuen“ kardiovaskulären RF. Hierzu gehören neben den psychosozialen Faktoren, wie dem Bestehen einer Depression oder Angststörung oder ein niedriger sozioökonomischer Status, auch chronische Entzündungen und eine Vielzahl an Erkrankungen wie zum Beispiel eine obstruktive Schlafapnoe, ein Alkoholabusus und auch die CKD.<sup>18,42</sup> In der EA IV Studie wurde unter anderem die Prävalenz der CKD bei KHK Patienten untersucht.<sup>43,44</sup> In dieser kardiovaskulären Hochrisiko Kohorte konnte eine hohe Prävalenz der CKD gezeigt werden. Während des Studienbesuches hatten 17% der KHK Patienten eine GFR <60ml/min und weitere 13% eine Albuminurie bei normaler GFR. Die CKD Prävalenz variierte von 13,1% in Spanien und 26,4% in Slowenien.<sup>43</sup>

Die Rolle der CKD bei KHK Patienten wird im folgenden Kapitel näher dargestellt.

## *1.2 Chronische Niereninsuffizienz*

Die Nieren erfüllen zahlreiche Funktionen im menschlichen Körper. Unterschieden werden dabei inkretorische und exkretorische Funktionen. Zu den exkretorischen Funktionen gehören die Ausscheidung von harnpflichtigen Substanzen und die Regulation des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Base-Haushaltes. Über die inkretorischen Funktionen sind die Nieren über die Produktion von Erythropoietin an der Blutbildung beteiligt und spielen im Vitamin D-Stoffwechsel eine entscheidende Rolle im Knochenhaushalt. Bei chronischer Schädigung des Organs können diese Funktionen nach und nach ausfallen. Darüber hinaus sind die Nieren an der Blutdruckregulation über die Steuerung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS) maßgeblich beteiligt.

Eine über drei Monate bestehende abnorme Struktur oder Funktion der Niere, die

Auswirkungen auf die Gesundheit hat, wird basierend auf der *Kidney Disease – Improving Global Outcomes* (KDIGO) CKD-Leitlinie von 2012<sup>45</sup> als CKD definiert. Das im klinischen Alltag gebräuchlichste diagnostische Mittel für die Beschreibung der Nierenfunktion ist die auf einer Serum-Kreatinin-Messung basierende berechnete *estimated* glomeruläre Filtrationsrate (eGFR). Eine CKD liegt definitionsgemäß ab einer GFR <60ml/min/1,73m<sup>2</sup> vor. Weitere Marker, die eine Nierenschädigung anzeigen können, sind: Albuminurie, die als *Albumin-Creatinine-Ratio* (ACR) angegeben werden kann, (ACR ≥30 mg/g), abnormale Befunde im Urinsediment, Elektrolytstörungen und andere Pathologien aufgrund einer gestörten tubulären Funktion, abnormale histologische Befunde, Strukturanomalien (detektiert durch bildgebende Verfahren) sowie der Zustand nach einer Nierentransplantation.

Klassifiziert wird die CKD über die Beschreibung der Ursache der Nierenfunktionseinschränkung sowie über die Angabe des GFR- und des Albuminurie-Stadiums nach KDIGO-Leitlinie. Eine CKD-Risikogruppeneinteilung erfolgt gemäß dem CKD-G und CKD-A Stadien mittels folgenden Schemas aus Abbildung 1:

CKD-G- Stage	eGFR <sub>CKD-Epi</sub> (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Albuminuria (ACR)		
		A1 (<30 mg/g)	A2 (30 – 300 mg/g)	A3 (> 300 mg/g)
<b>G1</b>	≥ 90			
<b>G2</b>	60 – 89			
<b>G3a</b>	45 – 59			
<b>G3b</b>	30 – 44			
<b>G4</b>	15 – 29			
<b>G5</b>	< 15			

Abbildung 1: Stadieneinteilung der CKD gemäß KDIGO Klassifikation adaptiert nach KDIGO Leitlinie<sup>45</sup>

Legende: CKD Stadieneinteilung mittels eGFR Kategorie (CKD-G) und des Albumin-Kreatinin-Quotienten (CKD-A) nach Empfehlung der KDIGO-Leitlinie<sup>45</sup>; Die Farben dienen als Risikoindikator für eine schlechte Prognose: niedriges Risiko (grün), moderat erhöhtes Risiko (gelb), hohes Risiko (orange) und sehr hohes Risiko (rot).

Ohne weitere Marker (z.B. pathologischer Befund im Urinsediment), die eine Nierenschädigung anzeigen, werden die Stadien G1A1 und G2A1 nicht als CKD klassifiziert.

Die häufigsten Ursachen der CKD in den Industrienationen sind die diabetische Nephropathie und die hypertensiv/atherosklerotische Nephrosklerose.<sup>46</sup> Besonders alte Menschen haben ein erhöhtes Risiko, im Laufe des Lebens an einer CKD zu erkranken. Frauen haben ein höheres Erkrankungsrisiko. Dies liegt vermutlich unter anderem an der höheren Lebenserwartung, jedoch zeigten auch altersadjustierte CKD Prävalenzen höhere Prävalenzen bei Frauen.<sup>47</sup> Andererseits entwickeln häufiger Männer eine Progression in das Endstadium der CKD, dem *end-stage renal disease* (ESRD). Hypothesen hierfür sind unter anderem ein protektiver Effekt der weiblichen Sexualhormone sowie eine schnellere Progression der Nierenfunktionseinschränkung beim Mann.<sup>48</sup> Weitere Risikogruppen sind Menschen mit schwarzer Hautfarbe und Menschen in ärmeren Ländern.<sup>49</sup>

### 1.2.1 Prävalenz der CKD – ein wachsendes Problem

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2016, in die 100 Studien eingeschlossen wurden, schätzte die weltweite CKD Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung auf 13,4% für die Stadien G1-G5; in den eingeschlossenen Studien, in denen keine Albuminurie und nur die Stadien G3-G5 über die reduzierte GFR erhoben wurden, wurde eine Prävalenz von 10,6% gefunden.<sup>50</sup> Der Großteil der CKD-Patienten befand sich im Stadium G3.<sup>50</sup> Die CKD ist in den entwickelten Ländern höher prävalent als in den Entwicklungsländern und in vielen Studien konnte eine starke Assoziation von Alter, Diabetes und Bluthochdruck mit der CKD gezeigt werden.<sup>50,51</sup>

Weltweit gibt es große regionale Unterschiede bezüglich der CKD Prävalenz.<sup>52-54</sup> Der *Global Burden of Disease Report (GBD)* von 2013 zeigte, dass die CKD Prävalenzen zwischen 8% in Indien und 19% in Japan variieren. Eine Metaanalyse zur CKD Prävalenz in Europa zeigte, dass die Varianzen der Prävalenzen auch intrakontinental zu beobachten sind: Die CKD Prävalenz der Stadien G1-5 variierte zwischen 3,3% in Norwegen und 17,3% in Norddeutschland.<sup>55</sup>

Die Auswirkungen der hohen CKD Prävalenz sind vielfältig. Über 2 Millionen Tode waren weltweit mit einer reduzierten GFR assoziiert, dies entsprach ca. 4% aller Todesfälle. Mehr als 50% waren davon sekundär bedingt durch kardiovaskuläre Ereignisse. Seit 1990 kam es weltweit zu einem Anstieg der CKD assoziierten Tode um 34%, die alters-standardisierten Raten nahmen jedoch ab.<sup>54</sup> Doch nicht nur die Zahl der CKD assoziierten Tode ist gestiegen. Auch die Zahl der *Disability adjusted life years* (DALYs) sind zwischen 2002 und 2016 in den USA um über 50% gestiegen. DALYs bilden „verlorene“ gesunde Lebensjahre ab und ermöglichen einen direkten Vergleich der Krankheitslast verschiedener Krankheiten.<sup>54</sup>

Im Vergleich mit anderen nicht-infektiösen Erkrankungen war in diesem Zeitraum nur für die CKD ein Anstieg zu beobachten. Der Anstieg der DALYs wurde zu 40% durch die erhöhte Prävalenz an RF, zu 30% durch das steigende Alter und zu 30% durch das Bevölkerungswachstum verursacht.<sup>56</sup>

Seit der Einführung einheitlicher Definitionskriterien wurde gezeigt, dass die CKD neben den direkten Auswirkungen auf den Patienten auch mit hohen Gesundheitskosten verknüpft ist.<sup>57,58</sup> Ein Großteil der anfallenden Kosten entfällt auf die Patienten im Stadium der ESRD. Durch die notwendigen Dialysebehandlungen entstehen enorme Kosten für das Gesundheitssystem. Obwohl nur ein geringer Teil der Patienten mit CKD in das dialysepflichtige Stadium fortschreitet, ist die Behandlung dieser Patienten mit einem Großteil der Gesundheitskosten für CKD assoziiert.<sup>59,60</sup> Aber nicht nur die ESRD Patienten verursachen enorme Kosten. Die CKD ist darüber hinaus mit einem steigenden Risiko für ein akutes Nierenversagen (AKI), kardiovaskuläre Ereignisse und häufige Hospitalisierungen assoziiert, was zusätzliche Kosten verursacht.<sup>61</sup>

Um die zukünftigen Auswirkungen der CKD besser einschätzen zu können sind Daten über die Trends der Prävalenz der CKD notwendig. Wie oben schon ausgeführt, bestehen regionale Unterschiede bezüglich der CKD Prävalenz. Diese bestätigten sich auch bezüglich der Trends der CKD Prävalenz.<sup>50,62</sup> Die *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) Studienreihe aus den USA zeigte bis zum Jahr 2004 einen kontinuierlichen Anstieg der Prävalenz der CKD. Diese stieg dabei von 10 auf 13%

an.<sup>63,64</sup> Gründe dafür seien laut den Autoren unter anderem die steigende Lebenserwartung sowie die Zunahme der Hauptrisikofaktoren Diabetes und Hypertonus gewesen. In den letzten Jahren scheint sich die Prävalenz in Amerika jedoch auf diesem Niveau stabilisiert zu haben. Hierfür wird unter anderem das verbesserte Krankheitsmanagement bezüglich wichtiger Risikofaktoren der CKD, wie der arteriellen Hypertonie und des Diabetes, verantwortlich gemacht.<sup>63</sup> Ein weiterer Grund für die je nach Studie sogar sinkende Prävalenz ist die Verwendung der 2009 entwickelten CKD-EPI Formel zur Berechnung der GFR. Diese ist im Vergleich zur früher häufiger verwendeten *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) Formel im GFR Bereich um 60ml/min eher überschätzend und hat somit zu einer Korrektur der CKD-Prävalenz auf ein niedrigeres Niveau geführt.<sup>65</sup>

Jedoch wird ein weltweiter Zuwachs an CKD-Patienten, ausgelöst durch die Zunahme an Diabetes, Bluthochdruck, Adipositas und der ansteigenden Lebenserwartung in Zukunft erwartet.<sup>51</sup> Auch die Zahl der dialysepflichtigen Patienten wird ansteigen, wodurch eine große finanzielle Belastung entstehen wird. Schätzungen von McCulloch ergaben eine weltweite Verdoppelung der dialysepflichtigen Patienten bis zum Jahr 2030.<sup>66</sup> Diese Schätzungen verdeutlichen die enorme Herausforderung der CKD, die es in Zukunft zu bewältigen gilt.

### *1.2.2 Zusammenspiel von Herz und Niere: CKD als bedeutender Risikofaktor*

Viele Studien haben in den letzten Jahren den Einfluss der CKD auf den Progress zur ESRD untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass neben der reduzierten GFR auch die Albuminurie unabhängig mit einem erhöhten Risiko assoziiert ist, in das Stadium der ESRD voran zu schreiten.<sup>67</sup> Dabei konnten keine Unterschiede in Kohorten der Allgemeinbevölkerung und in Hochrisikogruppen bezüglich einer CKD gezeigt werden.<sup>67-69</sup>

Der *GBD* Report von 2013 zeigte jedoch, dass die Mehrzahl der GFR assoziierten Tode nicht auf die Patienten im Stadium der ESRD, sondern in über 50% der Fälle sekundär auf kardiovaskuläre Ereignisse zurückzuführen sind.<sup>54</sup> Weltweit haben Studien gezeigt, dass die CKD mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf Erkrankungen und einer

erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert ist.<sup>70-77</sup> Zwei Metaanalysen des *CKD Prognosis Consortium* haben die existierende Literatur zusammengefasst.<sup>78,79</sup> Die reduzierte GFR und die Albuminurie sind danach unabhängig mit einer erhöhten Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität assoziiert.<sup>78,79</sup> Dieser Einfluss war sowohl in Populationen der Allgemeinbevölkerung als auch bei Hochrisikogruppen zu beobachten. Wie bei der Assoziation zur ESRD konnte gezeigt werden, dass für die Assoziation der Nierenfunktion mit der kardiovaskulären Mortalität bei Albuminurie ein linearer Anstieg der Risikoerhöhung der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität bestand und bezüglich der GFR ab der Unterschreitung der Schwelle von 75ml/min ebenfalls ein linearer Anstieg zu beobachten ist.<sup>78,79</sup> In Bezug auf die GFR konnten einzelne Studien darüber hinaus beobachten, dass das erhöhte kardiovaskuläre Erkrankungs- und Mortalitätsrisiko nicht nur bei Patienten mit erniedrigter, sondern auch bei Patienten mit besonders hoher GFR zu beobachten war.<sup>80,81</sup> Beide Studien sprachen in diesem Zusammenhang von einer U-förmigen Risikoverteilung der GFR bezüglich des kardiovaskulären Risikos.

Kardiovaskuläre RF wie Hypertonie, Dyslipidämie, Adipositas oder Diabetes sind bei CKD Patienten häufig vorhanden.<sup>82,83</sup> Nach Adjustierung auf diese RF blieb die CKD jedoch unabhängig mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert.<sup>82,83</sup> Somit wird das erhöhte kardiovaskuläre Risiko nur zum Teil durch das Vorhandensein der klassischen RF bedingt. Die weiteren Ursachen der kardiovaskulären Risikoerhöhung bei CKD Patienten werden aktuell untersucht und beinhalten z.B. die Rolle der Anämie oder des Calcium-Phosphat Haushaltes bei CKD Patienten.

Eine weitere Ursache des erhöhten kardiovaskulären Risikos bei CKD Patienten könnte die im Vergleich zu Patienten ohne CKD geringere Verwendung von Medikamenten zur Risikofaktorkontrolle sein. In Studien konnte gezeigt werden, dass CKD Patienten seltener kardioprotektive Medikamente verschrieben bekommen.<sup>84,85</sup>

In einer weiteren Studie von KHK Patienten mit und ohne CKD wurde festgestellt, dass die CKD Patienten unter anderem signifikant weniger *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) Hemmer einnahmen, obwohl diese besonders für Patienten mit CKD empfohlen

werden.<sup>86</sup> Die initial festgestellte Risikoerhöhung der CKD Patienten für kardiovaskuläre Ereignisse und den Tod verlor nach der Adjustierung auf die Medikation in dieser Studie die signifikante Assoziation.<sup>86</sup> Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass bei CKD Patienten ein Teil der Risikoerhöhung durch die Untertherapie erklärt werden kann. Diese Untertherapie beschränkt sich aber nicht nur auf die medikamentöse Therapie. KHK Patienten mit CKD erhielten in einer Studie seltener eine PTCA oder eine koronararterielle Bypass Operation (CABG) nach einem AMI und wurden häufiger nach der Koronarangiographie rein medikamentös therapiert als Patienten ohne CKD.<sup>87</sup> Diese Studie zeigte jedoch auch, dass bei CKD Patienten mit AMI die Therapie mittels PTCA oder CABG im Vergleich zur rein medikamentösen Therapie eine Senkung der Mortalität bewirkt.<sup>87</sup> Ein weiteres Problem in der Einschätzung der Wirksamkeit der Interventionen entsteht aus der Tatsache, dass CKD Patienten trotz der häufig vorhandenen RF bisher oft aus Studien zur Sekundärprävention bei KHK Patienten ausgeschlossen werden.<sup>83</sup>

Eine Metaanalyse zeigte, dass bei CKD Patienten neben der Risikoerhöhung für die KHK eine solche auch für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz besteht.<sup>88</sup> Ein Erklärungsmodell dafür ist das Kardioresnale Syndrom (KRS), welches im Jahr 2010 von der *Acute Dialysis Quality Initiative* wie folgt definiert wurde: Das KRS ist eine komplexe pathophysiologische Störung des Herzens und der Nieren, in der akute oder chronische Einschränkungen des einen Organs akute oder chronische Einschränkungen des anderen Organs induzieren können. Es wird unterteilt in fünf Typen. Die CKD fördert über die pathophysiologischen Vorgänge am Herz die Reduktion der O<sub>2</sub>-Reserven, die Häufung von Herzrhythmusstörungen und die Entstehung von Ischämien. Dabei scheinen die Überaktivierung des RAAS und des sympathischen Nervensystems eine entscheidende Rolle zu spielen.<sup>89,90</sup>

Andere Faktoren, die einen Einfluss auf das Herz haben, stellen die renale Anämie und die Zunahme der Gefäßsteifigkeit dar. Eine Anämie führt über die verminderte Sauerstofftransportkapazität und die oftmals vorkommende Tachykardie zu einer Reduzierung der O<sub>2</sub>-Reservekapazität.<sup>91</sup> Die Zunahme der arteriellen Steifigkeit mit sinkender GFR konnte bei CKD beobachtet werden. Dabei scheinen Veränderungen im

Phosphathaushalt bei CKD Patienten eine Rolle zu spielen<sup>92,93</sup>. Über die Erhöhung der Nachlast kommt es zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf des Myokards sowie zu einer Hypertrophie des linken Ventrikels, was im Verlauf einen höheren Sauerstoffbedarf mit sich bringt. Diese Effekte können Ischämien und in der Folge kardiovaskuläre Ereignisse hervorrufen.<sup>94</sup>

Hyper- und Hypokaliämien sind häufig bei CKD Patienten und begünstigen maligne Herzrhythmusstörungen.<sup>95</sup> Der Vitamin D-Mangel, ein Status, der häufig bei CKD Patienten zu finden ist, führt ebenfalls zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos. Die genauen Pathomechanismen der kardiovaskulären Risikoerhöhung durch den Vitamin D-Mangel sind noch unklar.<sup>96</sup> Die bei CKD vermehrt vorkommende Dyslipidämie und chronische Inflammation scheinen über die Förderung der Neuentstehung von atherosklerotischer Gefäßläsionen ebenfalls eine Rolle für die Erhöhung des kardiovaskulären Risikos zu spielen.<sup>97</sup>

Festzuhalten ist, dass das Zusammenspiel von Herz und Nieren multifaktoriell beeinflusst wird. Es sind sicher viele weitere experimentelle und klinische Studien notwendig, bis die Pathophysiologie komplett verstanden ist.

Wie vorhin bereits erwähnt kann das Kardiorenale Syndrom nicht nur zu chronischen Veränderungen der Nieren- und Herzfunktion führen, sondern auch zu akuten Einschränkungen der beiden Organe. Auf die akute Einschränkung der Nierenfunktion möchte ich im Folgenden Abschnitt genauer eingehen.

### *1.3 Akutes Nierenversagen*

Ein AKI beschreibt einen Zustand einer potenziell reversiblen Nierenfunktionseinschränkung. Diese äußert sich im Krankheitsverlauf in einer Abnahme der Filtrationsfunktion und der Urinproduktion und im Anstieg der Retentionsparameter im Blut. Lange Zeit gab es keine einheitliche Definition für das akute Nierenversagen. Im Jahr 2004 wurde die RIFLE (Akronym für „*Risk*“, „*Injury*“, „*Failure*“, „*Loss*“ und „*End stage renal disease*“) Klassifikation des AKI veröffentlicht.<sup>98</sup> Basierend auf einem Ausgangswert der Nierenfunktion ist hier das AKI über den Anstieg des Serumkreatinins bzw. die Abnahme der Urinproduktion definiert.<sup>98</sup> 2007



erfolgte eine Modifikation der RIFLE Kriterien, hinzugefügt wurde unter anderem ein zeitliches Kriterium.<sup>99</sup> Im Jahr 2012 kombinierte die KDIGO beide Klassifikationen zu der KDIGO AKI Klassifikation, die seither wissenschaftlich anerkannt ist.<sup>100</sup> Eine Metaanalyse zeigte die Überlegenheit der KDIGO Klassifikation im Vergleich mit den vorangehenden Klassifikationen bei der Detektion und der Prognoseabschätzung.<sup>101</sup> Ätiologisch kann das AKI in drei Unterformen eingeteilt werden: prärenal (ca. 60%), intrarenal (ca. 35%) und postrenal (ca. 5%). Die Ursachen, die den verschiedenen Unterformen zugrunde liegen, sind vielfältig und reichen von Dehydratation über Intoxikation bis hin zu Abflussbehinderungen der ableitenden Harnwege.<sup>102</sup>

Nach KDIGO liegt ein AKI vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Anstieg des Serumkreatinin (SCr) um  $\geq 0.3$  mg/dl innerhalb von 48h.
- Anstieg des SCr um  $\geq 1,5$ fache eines gemessenen Ausgangswertes innerhalb von 7 Tagen.
- Abnahme des Urinvolumens unter 0,5ml/kg/h für 6 h.

Die Stadieneinteilung des AKI erfolgt nach KDIGO in drei Schweregrade und ist in Abbildung 2 dargestellt.<sup>103</sup>

AKI-Stadium	Serumkreatinin	Urin-Ausscheidung
1	Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48h oder Anstieg um das 1,5- bis 1,9-fache innerhalb von 7 Tagen	Weniger als 0,5 ml/kg/h für mehr als 6h
2	Anstieg um das 2,0- bis 2,9-fache	Weniger als 0,5 ml/kg/h für mehr als 12h
3	Anstieg um $\geq 3$ -fache oder ein Serumkreatinin $\geq 4$ mg/dl oder eine benötigte Dialyse	Weniger als 0,3 ml/kg/h für mehr als 24h oder fehlende Urinausscheidung $\geq 12$ h
Nach der KDIGO AKI Leitlinie von 2012		

Abbildung 2: Klassifikation des akuten Nierenversagens adaptiert nach der KDIGO Leitlinie<sup>103</sup>

Zahlreiche Studien haben sich mit der Epidemiologie des AKI auseinandergesetzt. Aufgrund der uneinheitlichen Definitionskriterien konnten diese Studien lange Zeit nur eingeschränkt miteinander verglichen werden. Mit der Einführung der AKI Klassifikationen, die auf definierten Änderungen des Serumkreatinins basieren, konnten dann Metaanalysen die Datenlage zusammenfassen.<sup>104-107</sup> Fast jeder fünfte Erwachsene erleidet demnach während einer Hospitalisierung ein AKI. Seit Jahren ist ein Anstieg der AKI-Inzidenz zu verzeichnen. Auch die Zahl der Patienten, die eine Dialyse benötigen, hat sich im zeitlichen Verlauf erhöht. Ein besonders hohes Risiko, ein AKI zu erleiden, haben Patienten, die auf Intensivstation betreut werden, Patienten mit septischem Krankheitsbild und Hospitalisation aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen.<sup>103,108</sup> Ältere Patienten sowie Patienten mit bereits vor dem AKI eingeschränkter Nierenfunktion haben ebenfalls ein höheres Risiko, ein AKI zu erleiden.<sup>108</sup> Die AKI assoziierte Mortalität betrug in einer Metaanalyse fast 24% bei Erwachsenen und 14% bei Kindern.<sup>105</sup> Je höhergradig das AKI-Stadium war, umso höher war das Mortalitätsrisiko. Außerdem konnte gezeigt werden, dass das Mortalitätsrisiko bei AKI Patienten im Vergleich zu den Patienten ohne eine solche Erkrankung erhöht ist.<sup>105</sup>

Neben dem erhöhten Mortalitätsrisiko haben AKI Patienten außerdem ein höheres Risiko, im zeitlichen Verlauf eine CKD zu entwickeln und zum Stadium der ESRD voran zu schreiten, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und ein erhöhtes Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln.<sup>104,109</sup> Eine Metaanalyse zur Rolle der prä- und post-Nierenfunktion nach einem AKI im Hinblick auf das Risiko der Entwicklung einer CKD konnte zeigen, dass Patienten mit AKI und einer davor bestehenden eingeschränkten Nierenfunktion ein höheres Risiko für die Entwicklung einer CKD hatten als Patienten mit AKI und ohne vorangehende Nierenfunktionseinschränkung. Auch der Grad der Erholung der Nierenfunktion nach einem AKI spielt eine Rolle für das Progressionsrisiko. Patienten mit eingeschränkter Erholung nach AKI hatten ein höheres Risiko für die Entwicklung einer CKD.<sup>106</sup>

Neben den zahlreichen Folgen, die ein AKI für den Patienten bedingt, hat das AKI selbstverständlich auch wirtschaftliche Auswirkungen. Das AKI verlängert die

Liegedauer der Patienten im Krankenhaus.<sup>109</sup> Dieser Faktor und die zusätzlich benötigten Therapien führt zu erheblich gesteigerten Kosten.<sup>104,109</sup> Daten aus Großbritannien aus den Jahren 2011 und 2012 zeigten, dass mehr als 1% der nationalen Gesundheitsausgaben für die Mehrkosten durch die AKI Behandlung anfallen.<sup>110</sup>

## *1.4 Awareness*

Die CKD ist eine von vielen chronischen Erkrankungen, die in den frühen Stadien der Erkrankung asymptomatisch und somit auch kaum mit Einschränkungen für den Patienten einhergeht. Oft bleibt die Erkrankung unbemerkt und macht sich erst in fortgeschritteneren Stadien mit Symptomen bemerkbar. Ohne das Bewusstsein über das Vorhandensein einer Erkrankung kann der Patient nicht bewusst und aktiv gegen das Voranschreiten einwirken, indem er zum Beispiel ärztliche Handlungsempfehlungen befolgt. In diesem Abschnitt meiner Doktorarbeit werde ich den Themenkomplex der Awareness – also der Wahrnehmung von Krankheit - bearbeiten. Zunächst wird die Bedeutung des Begriffs, die verschiedenen Formen und die Voraussetzungen der Awareness erläutert. In einem weiteren Unterpunkt wird die Bedeutung der Awareness für die Therapie beschrieben und zuletzt die aktuelle Datenlage der CKD Awareness beleuchtet.

### *1.4.1 Formen und Voraussetzungen der Awareness*

Der englische Begriff Awareness kann im allgemeinen Sprachgebrauch als Wahrnehmung oder Bewusstsein ins Deutsche übersetzt werden. Im medizinischen Sprachgebrauch bedeutet Awareness die Wahrnehmung oder das Bewusstsein einer Erkrankung bzw. eines Risikofaktors. Dieses Bewusstsein gilt es, sowohl von ärztlicher als auch von Patienten-Seite aus zu betrachten.<sup>111</sup> Damit eine Krankheit oder ein Risikofaktor wahrgenommen wird, müssen einige Voraussetzungen erfüllt sein. Damit der behandelnde Arzt eine Awareness über eine Krankheit entwickeln kann, benötigt er zunächst pathophysiologische Kenntnisse des entsprechenden Krankheitsbildes. Vor allem bei asymptomatisch verlaufenden Krankheitsbildern kann trotz vorliegender pathophysiologischer Kenntnisse die Detektion der Erkrankung erschwert werden. Die

CKD verursacht in den Frühstadien oftmals kaum oder nur geringe Symptome beim Patienten. Ohne die Bestimmung der Nierenfunktionsparameter kann keine solche Erkrankung diagnostiziert werden. Je weiter fortgeschritten die CKD ist, desto eher entwickelt der Patient weitere Laborauffälligkeiten wie eine Hyperkaliämie, eine Azidose oder eine Albuminurie. So wird die CKD vor allem in fortgeschrittenen Stadien vom Arzt erkannt.<sup>112</sup> Es reicht jedoch nicht aus, dass der behandelnde Arzt die Nierenfunktionseinschränkung lediglich feststellt. Darüber hinaus müssen regelmäßige Kontrollen und Therapien, wie beispielsweise die Gabe von ACE-Hemmern, angeordnet und ggf. auch eine fachärztliche nephrologische Mitbetreuung organisiert werden.<sup>45</sup> Eine unerlässliche Bedingung für die Patienten-Awareness ist die ausreichende Kommunikation zwischen den behandelnden Ärzten und dem Patienten.<sup>112</sup> In einer Studie über die hausärztliche Wahrnehmung der CKD konnte gezeigt werden, dass die Patienten-Awareness mit der ärztlichen Awareness verknüpft ist. Patienten waren sich ihrer Nierenfunktionseinschränkung eher bewusst, wenn ihr behandelnder Arzt die CKD erkannte und in seinen Akten dokumentierte.<sup>113</sup> In einer anderen Studie konnte eine Assoziation der Codierung der CKD mittels *International classification of diseases* (ICD) Codes durch die Ärzte mit der CKD Awareness der Patienten gezeigt werden.<sup>114</sup> Wichtig für die Arzt-Patienten-Kommunikation ist – wie bei allen Interaktionen zwischen Arzt und Patient - die Verwendung einer verständlichen Sprache bei der Vermittlung medizinischer Sachverhalte.<sup>115</sup>

Aber nicht nur die Arzt-Patienten Kommunikation spielt eine wichtige Rolle, sondern auch der Informationsaustausch der behandelnden Ärzte untereinander. Da im klinischen Alltag meist nur wenig Zeit für eine ausführliche Besprechung der Ergebnisse und Folgen des Krankenhausaufenthaltes vorhanden ist, nimmt der Arztbrief eine zentrale Schnittstelle in der Kommunikation von Krankenhausarzt, Hausarzt und Patient ein. Durch den Erhalt und die Kenntnisnahme des Arztbriefs kann der Hausarzt die Befunde mit den Patienten besprechen. Durch diese Kommunikation erhält der Patient dann die Möglichkeit, sich der Krankheit bewusst zu werden und sich entsprechend mit ihr auseinander zu setzen. In der deutschen EA IV Kohorte konnte gezeigt werden, dass die Erwähnung der eingeschränkten Nierenfunktion in einem

Entlassungsbrief mit der CKD Awareness der Patienten assoziiert ist.<sup>44,116</sup> Gerade nach stationären Aufenthalten ist es jedoch häufig der Fall, dass wichtige Informationen über den Krankenhausaufenthalt oft nicht oder nur mit Verzögerung an den Hausarzt weitergeleitet werden.<sup>117,118</sup> Dieser Informationsverlust kann gefährliche Folgen für den Patienten haben. So entsteht trotz ärztlicher Awareness keine Awareness von Seiten des Patienten, eine Behandlung bzw. Verlaufskontrollen werden nicht eingeleitet und es kann zu einem unerkannten Progress der CKD führen.<sup>119</sup>

Um Awareness von Seiten des Patienten zu entwickeln, benötigt es zusätzlich zur ärztlichen Awareness und der Arzt-Patienten Kommunikation ausreichender Fähigkeiten des Patienten, um die mitgeteilten Informationen verarbeiten und verstehen sowie die Therapieempfehlungen umsetzen zu können. Der Begriff Gesundheitskompetenz oder *Health Literacy* wird definiert als die Fähigkeit, Gesundheitsinformationen zu suchen, als geeignet zu identifizieren, zu verstehen, einzuschätzen und sie für die Entscheidungsfindung bei Alltagsfragen zur Gesundheitserhaltung, Bewältigung von Gesundheitsbeeinträchtigungen sowie der Versorgungsnutzung nutzen zu können.<sup>120,121</sup> Mangelnde Gesundheitskompetenz ist häufig bei Patienten mit CKD und ist mit einer schlechteren Nierenfunktion sowie einem höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert.<sup>122</sup> Ein geringeres Maß an Gesundheitskompetenz erschwert vermutlich die CKD Awareness der Patienten und kann somit einen negativen Einfluss auf die Prognose und die Therapieziele haben.

#### *1.4.2 Bedeutung der Awareness für die Therapie*

Awareness einer Erkrankung ist der erste Schritt für den Patienten, sich Wissen über diese Erkrankung anzueignen. Es wird angenommen, dass ein Mangel an Awareness zu einer schlechteren Adhärenz für ärztliche Empfehlungen führen kann und infolgedessen eine schlechtere Prognose hervorruft.<sup>123</sup> Bei Patienten mit fortgeschrittener CKD, die kurz vor Beginn einer Dialyse standen, konnte gezeigt werden, dass durch eine intensivere und zeitaufwändigere Krankheitsaufklärung und Schulung der Patienten die Zeit bis zum Beginn der Dialyse verlängert und die Mortalität gesenkt werden konnte.<sup>124,125</sup> Eine Erklärung dafür könnte die bessere

Adhärenz an Therapieempfehlungen sein inkl. der Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten, der Einhaltung einer adäquaten Ernährung (z.B. phosphatarm, kaliumarm) sowie das Meiden von nierenschädigenden Substanzen beispielsweise durch freiverkäufliche Medikamente (z.B. nichtsteroidales Antirheumatikum). Des weiteren konnte gezeigt werden, dass Patienten an der Dialyse ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität hatten, wenn sie ein Bewusstsein über diese kardiovaskulären Komorbiditäten besaßen.<sup>123</sup> In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass CKD Patienten, die ihre empfohlenen Blutdruckziele kannten, auch eine bessere Blutdruckeinstellung hatten.<sup>126</sup> Interessanterweise war die Gesundheitskompetenz jedoch nicht mit einer besseren Medikamentenadhärenz und der Einhaltung der Ernährungsziele von CKD Patienten assoziiert.<sup>127</sup> Ebenfalls konnte in der NHANES Studie von 2008 keine direkte Assoziation zwischen der Patienten Awareness der CKD und den damit besser eingehaltenen Therapiezielen wie kontrollierter Blutdruck, glykämische Kontrolle und Einnahme von ACE-Hemmern gezeigt werden.<sup>128</sup> Eine Erklärung dafür könnte sein, dass Patienten vor allem erst in den späteren Stadien ein besseres Verständnis der CKD entwickeln. In diesen Stadien könnte theoretisch die Einstellung der Zielparameter aufgrund von Komorbiditäten schwerer zu erreichen sein als in frühen Stadien. Eine weitere Erklärung wäre, dass die Patienten Awareness keinen direkten Einfluss auf die Verschreibung von Medikamenten hat und somit auch kein Einfluss auf die leitliniengerechte Medikamenteneinnahme bestehen kann. Es ist wohl aber sehr unwahrscheinlich, dass die CKD Awareness der Patienten tatsächlich keinerlei Einfluss auf die Einhaltung der Therapieziele besitzt, nachdem Ergebnisse aus Untersuchungen anderer chronischer Erkrankungen wie Bluthochdruck oder Diabetes eine positive Assoziation der Patienten Awareness mit einer besseren Einstellung der Risikofaktoren gezeigt haben.<sup>128</sup>

Auch die ärztliche Awareness der CKD hat Einfluss auf die Behandlung der CKD Patienten.<sup>129</sup> Neben der Einleitung einer Therapie mittels ACE-Hemmern oder Lipidsenkern ist es für die behandelnden Ärzten wichtig, darauf zu achten, nephrotoxische Substanzen wie nichtsteroidale Antirheumatika zu meiden oder die Indikation für Kontrastmittelapplikationen strenger zu stellen. Des weiteren ist auch

auf die Dosisanpassung diverser Medikamente nach dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung zu achten.<sup>130</sup> Ein Mangel an CKD Awareness von Seiten des Arztes führt zu einer verspäteten Diagnose und im Folgenden zu einer verspäteten Überweisung zu einem Spezialisten und dadurch zu einer schlechteren Prognose für den Patienten.<sup>119,131</sup>

Die hausärztliche Versorgung spielt eine entscheidende Rolle in der Erkennung und der Therapie der CKD.<sup>132</sup> Es konnte gezeigt werden, dass hausärztliche CKD Awareness positiv mit der besseren Blutdruckeinstellung der CKD Patienten assoziiert ist.<sup>133</sup> In einer Studie konnte gezeigt werden, dass ein regelmäßiger Arztkontakt zwar nicht zu einer besseren CKD Awareness der Patienten führte, die Risikofaktoren wie Diabetes und Blutdruck aber besser eingestellt waren.<sup>134</sup> Neben der wichtigen Rolle der Hausärzte für die Therapie der CKD hat die hausärztliche Versorgung darüber hinaus eine immense Bedeutung in der Überwachung und Verlaufskontrolle mittels regelmäßiger Laborkontrollen und die Indikationsstellung einer notwendig werdenden Überweisung an Nephrologen und andere Fachdisziplinen.<sup>58</sup>

#### *1.4.3 Aktuelle Studienlage der CKD Awareness*

Seit den späten 90er Jahren wurden unter anderem im Rahmen der NHANES Studienreihe vermehrt Studien zum Thema Awareness von CKD durchgeführt. Trotz der bekannten Auswirkungen und der weitreichenden Konsequenzen einer unbehandelten CKD ist die Awareness von Patienten mit CKD in der Allgemeinbevölkerung mit unter 10% gering.<sup>135</sup> Es konnte gezeigt werden, dass mit dem Fortschreiten der CKD in höhere Stadien das Krankheitsbewusstsein der Patienten ansteigt. Im Verlauf der NHANES Studienreihe kam es zwischen 1999 und 2004 zu einem Anstieg der CKD Awareness in der Normalbevölkerung. Dieser Anstieg war jedoch nur für das Stadium 3 signifikant (von 5% auf 8%). Insgesamt hatten in diesem Zeitraum nur 6% aller Studienteilnehmer mit CKD (Stadium 1 bis 4) ein Krankheitsbewusstsein. Im Stadium 4 waren dies weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer. Determinanten der CKD Awareness in diesem Kollektiv waren männliches Geschlecht, Bluthochdruck, Diabetes und Proteinurie.<sup>130,135</sup> In der NHANES

Population von 2005 bis 2012 betrug die Awareness der Studienteilnehmer mit CKD Stadium 1 bis 4 ebenfalls 9%.<sup>136</sup> Eine kanadische Studie aus dem Jahr 2014 zeigte in einem Kollektiv der Allgemeinbevölkerung, dass nur 8% der Befragten mit einer CKD von ihrer eingeschränkten Nierenfunktion wussten. Bei Vorhandensein von weiteren kardiovaskulären RF wie Bluthochdruck, Dyslipidämie oder Diabetes stieg die CKD Awareness geringfügig an.<sup>134</sup>

Mindestens ebenso wichtig wie die Awareness der eingeschränkten Nierenfunktion in der Allgemeinbevölkerung ist die CKD Awareness bei Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Während der vierten EA Studie im Jahr 2012 wurde erstmalig der Themenkomplex CKD-Awareness bei KHK-Patienten in Deutschland untersucht. Hierbei wurden die Prävalenz von CKD und die Prävalenz der Awareness von CKD in einem kardiovaskulären Hochrisikokollektiv sowie die Determinanten der CKD und der CKD Awareness erhoben.<sup>43,44,116</sup> Die Ergebnisse dieser Arbeit haben dazu geführt, dass die CKD Awareness nun erstmalig in einem Hochrisikokollektiv europaweit in der EA V Studie untersucht wird. Seit EA IV hat die Bedeutung der CKD als eigenständiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen weiter zugenommen. Es stellt sich nun die Frage, inwieweit diese Erkenntnisse bereits in die alltägliche klinische Arbeit integriert wurden. Nur wenige weitere Studien haben sich bisher mit dem Thema CKD-Awareness in KHK-Kollektiven beschäftigt. Die *REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke* (REGARDS) Studie aus den USA (2003-2007) zeigte eine erhöhte Prävalenz der CKD bei KHK Patienten im Vergleich zu nicht KHK Patienten (20 vs. 10%).<sup>137</sup> Patienten mit KHK hatten eine höhere Awareness als CKD Patienten ohne KHK (32 vs. 13,7%).<sup>137</sup> Die Ergebnisse der EA IV Studie zum Thema Awareness von CKD bei KHK Patienten in Würzburg zeigten ähnliche Ergebnisse wie die REGARDS Studie. 34% der Patienten mit einer KHK und einer koronaren Herzkrankheit hatten CKD Awareness. Das Krankheitsbewusstsein war mit der Schwere der Nierenfunktionseinschränkung, einer Herzinsuffizienz und der Erwähnung der eingeschränkten Nierenfunktion im Arztbrief assoziiert.<sup>44,116</sup>

Wie bereits beschrieben, ist die ärztliche Awareness eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung des Bewusstseins der CKD durch die Patienten. In diversen Studien



konnte gezeigt werden, dass sowohl im ambulanten wie auch im stationären Bereich die ärztliche Awareness der CKD gering ist. Eine Studie an internistischen Assistenzärzten aus dem Jahr 2007 zeigte deutliche Wissenslücken bezüglich der Empfehlungen der Leitlinien zur CKD-Klassifikation und dem Krankheitsmanagement auf.<sup>138</sup> Eine andere Studie untersuchte das ärztliche Verständnis zum Risikofaktor Albuminurie bei CKD Patienten und den Einsatz der Albuminurie-Messung im Alltag bei Ärzten aus fünf europäischen Ländern. Ein Bewusstsein über die Assoziation der Albuminurie mit dem Grad der Nierenschädigung war bei über 90% der Ärzte vorhanden, jedoch gab es einen Mangel an ärztlicher Awareness bezüglich der kardiovaskulären Assoziation mit der Albuminurie. Des Weiteren wurde nur bei einem geringen Teil der Patienten ein diagnostisches Albuminurie-Screening durchgeführt.<sup>139</sup> Ravera et al. zeigten in zwei Studien, dass die ärztliche Awareness der CKD in der ambulanten Versorgung mit 4 bzw. 5% gering war.<sup>133,140</sup> Sautenet et al. untersuchten die Häufigkeit der Erwähnung der eingeschränkten Nierenfunktion im Entlassungsbrief in verschiedenen Fachdisziplinen eines französischen Universitätsklinikums.<sup>117</sup> Nur in 25% aller untersuchten Fälle wurde eine eingeschränkte Nierenfunktion im Entlassungsbrief erwähnt. Je nach Art der Station variierte die Häufigkeit von 16% in chirurgischen Abteilungen bis zu 48% in den Intensivstationen.<sup>117</sup> Ähnliche Ergebnisse konnte in der deutschen EA IV Kohorte bei KHK Patienten gezeigt werden. In 22% der Fälle wurde eine eingeschränkte Nierenfunktion im Entlassungsbrief erwähnt.<sup>44,116</sup> Die Datenlage lässt darauf schließen, dass trotz der wissenschaftlichen Erkenntnisse und den daraus entwickelten Leitlinien diese nur langsam in den klinischen Alltag der Ärzte integriert werden. Aufgrund der steigenden Prävalenz der CKD und der damit verbundenen wachsenden Belastung für das Gesundheitssystem haben sich einige Organisationen sowie das Gesundheitsministerium der Vereinigten Staaten zum Ziel gesetzt, die CKD Awareness der Patienten unter anderem mittels Informationskampagnen in den nächsten Jahren zu erhöhen.<sup>141</sup>

## 1.5 DRG-System und ICD-10 Codierung

Wie in Abschnitt 1.2 bereits erläutert, wird in den kommenden Jahrzehnten aufgrund der Alterung der Gesellschaft sowie der Zunahme an Risikofaktoren der CKD, wie der Hypertonie und des Diabetes, eine Zunahme der CKD Prävalenz erwartet.<sup>51</sup> Eine Folge davon wird auch die finanzielle Belastung der Gesundheitssysteme sein.<sup>51</sup> Patienten mit einer CKD oder einem AKI verursachen höhere Kosten und haben eine längere Verweildauer im Krankenhaus verglichen mit Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung.<sup>142,143</sup> Um diese Kosten als Krankenhaus abzubilden und finanziert zu bekommen gibt es unterschiedlichste Krankenhaus-Vergütungssysteme. Das deutsche *Diagnosis Related Groups* (DRG) System wurde im Jahre 2003 nach dem Vorbild des australischen DRG-Systems in Deutschland als neues Krankenhaus-Vergütungssystem implementiert und beruht auf der Bildung von Fallpauschalen.<sup>144</sup> Das bis dahin geltende Vergütungssystem stellte eine Vergütung über die Anzahl der Behandlungstage eines Patienten dar. Grundlage für das neue System sind die diagnosebezogenen Fallgruppen - DRG. Über die Kombination der angegebenen Haupt- und Nebendiagnosen mit den persönlichen Patientendaten sowie den während des Aufenthaltes durchgeführten Interventionen und Operationen wird jeder Fall in einer DRG eingruppiert. Die Diagnosen der Patienten werden dabei zu ICD-Codes zugeordnet, Eingriffe und Operationen über den sogenannten Operation- und Prozedurenschlüssel (OPS) in OPS-Codes verschlüsselt. Der Fallpauschalenkatalog, der in Deutschland durch das Institut für Entgeltsysteme im Krankenhaus erstellt wird, bildet die Berechnungsgrundlage der Vergütung der jeweiligen Behandlungsfälle.<sup>144</sup> Der Großteil der DRGs sind mit bundesweit einheitlichen Bewertungsrelationen verknüpft. Diese beruhen auf den Kostendaten der Vorjahre von ausgewählten Referenzkliniken. Für die Berechnung der spezifischen Fallpauschale wird die jeweilige DRG-Bewertungsrelation mit einem Landesbasisfallwert multipliziert, der jedes Jahr neu berechnet wird. Je nach Über- oder Unterschreitung der Mindest- bzw. Maximal-Verweildauer werden zusätzlich Abzüge oder Zuschläge für die Fallpauschale miteinberechnet. Die Höhe des DRG Erlöses ist somit eng mit der gewissenhaften Dokumentation der Diagnosen verknüpft und spielt damit eine entscheidende Rolle für

die Rückvergütung der entstandenen Kosten des Krankenhauses durch die Krankenkassen.<sup>144,145</sup>

### *1.5.1 Nierenfunktion und ICD-10*

Mit dem Wechsel der Vergütungssysteme auf fallbasierte Modelle haben sich zahlreiche Studien mit der Codierung von Krankheiten im Rahmen dieser Vergütungssysteme auseinandergesetzt. Nimptsch et al. stellten zwischen 2005 und 2012 in Deutschland fest, dass seit der Einführung des DRG Systems innerhalb der ersten 8 Jahre eine Zunahme der Codierung von Nebendiagnosen stattfand.<sup>146</sup> Auch das Nierenversagen wurde in diesem Zeitraum häufiger als Nebendiagnose codiert. Die Mortalität der untersuchten Patienten hat sich jedoch trotz der häufigeren Codierung des Nierenversagens über den untersuchten Zeitraum nicht erhöht. Eine Ursache dafür sieht die Autorin darin, dass durch Zunahme der Fallkomplexität im DRG-System höhere Fallpauschalen für das Krankenhaus entstehen und die Codierung der Nebendiagnosen einen größeren Einfluss hat als im vorherigen Vergütungssystem.<sup>146</sup>

Den Einfluss der Nierenfunktionseinschränkung auf die entstandenen Kosten des Krankenhausaufenthaltes wurde unter anderem in zwei deutschen Studien untersucht. Eine Studie aus dem Jahr 2002 zeigte, dass ein Anstieg des CKD Stadiums bei KHK Patienten, die während eines stationären Krankenhausaufenthaltes eine PCI benötigten, mit höheren Kosten für das Krankenhaus assoziiert ist.<sup>142</sup> Die Behandlung von CKD Patienten im Stadium 4 und 5 verursachte zwei- bis dreifach höhere Kosten als die Behandlung von Patienten ohne CKD mit STEMI oder Diabetes.<sup>142</sup> Eine Studie der Universitätsklinik Regensburg fand im Jahr 2013 heraus, dass Patienten mit AKI signifikant längere Krankenhausaufenthalte hatten und enorme Mehrkosten durch die AKI Behandlung entstanden.<sup>143</sup>

CKD und AKI sind häufige Nebendiagnosen während stationärer Krankenhausaufenthalte und verursachen hohe Kosten. Die Codierung dieser Erkrankungen hat im Rahmen des neu implementierten DRG Systems daher eine große wirtschaftlichen Bedeutung für die Kostenrückerstattung der Krankenhäuser bei den Krankenkassen bekommen.

## 1.6 Zielsetzung

Im Rahmen der deutschen EA V Kohorte sollen mit der vorliegenden Promotionsarbeit die jüngsten Entwicklungen der CKD-Awareness aus den letzten fünf Jahren in der Region Würzburg untersucht und dargestellt werden.

Dabei sollen die Prävalenzen und Determinanten der CKD in der Würzburger EA V Kohorte zum Zeitpunkt des Krankenhausaufenthaltes und während des Studienbesuchs erhoben und mit den Ergebnissen der Würzburger EA IV Kohorte verglichen werden.

Hypothese 1: Die Prävalenz der CKD und die Determinanten der CKD bei KHK Patienten der EA Kohorte sind zwischen EA IV und V weitestgehend gleichgeblieben.

Ein weiteres Forschungsziel dieser Arbeit soll die Beschreibung der ärztlichen CKD Awareness während des Krankenhausaufenthaltes und der Vergleich mit den Ergebnissen in EA IV sein.

Hypothese 2: Die Ärztliche CKD Awareness, definiert als Erwähnung der eingeschränkten Nierenfunktion im Entlassungsbrief, hat sich im zeitlichen Verlauf zwischen EA IV und EA V verbessert. Die Determinanten der ärztlichen CKD Awareness bleiben unverändert.

Darüber hinaus ist die Beschreibung des ICD-10-Codierungsverhaltens der CKD in EA V und der Vergleich mit EA IV ebenfalls Ziel dieser Arbeit.

Hypothese 3: Das Codierungsverhalten bezüglich der eingeschränkten Nierenfunktion bei KHK Patienten während des Krankenhausaufenthaltes hat sich in EA V gegenüber EA IV verbessert.

Das letzte Ziel dieser Arbeit ist die Erhebung der Prävalenz der CKD Awareness der Patienten sowie den Determinanten der CKD Awareness der Patienten während des Studienbesuchs in EA V. Diese Ergebnisse werden ebenfalls mit der Würzburger EA IV Kohorte verglichen.

Hypothese 4: Die Awareness der Patienten für CKD ist in EA V leicht gestiegen und die Determinanten der Awareness werden sich im Vergleich zu EA IV nicht unterscheiden.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Die EUROASPIRE V Studie

Die EA V Studie fand in 27 europäischen Ländern von 2016 bis 2017 statt.<sup>147</sup> Es gab einige Veränderungen im Vergleich zu den vorherigen EA Studien. Zum einen unterschied sich die Anzahl der rekrutierenden Länder (27 in EA V vs. 24 in EA IV).<sup>34,147</sup> Eine weitere Änderung im Vergleich zu der EA IV Studie ist die Verkleinerung des Zeitfensters von 36 auf 24 Monate, in der der Studienbesuch nach dem Indexereignis liegen musste.<sup>34,147</sup> Darüber hinaus entschied bei EA V die Fläche und die Einwohnerzahl der teilnehmenden Länder über die Anzahl der an der Rekrutierung beteiligten Studienzentren.<sup>148</sup> Dies hatte zur Folge, dass in Deutschland nicht mehr wie in den bisherigen EA Studien nur aus einer, sondern aus drei verschiedenen Regionen Probanden untersucht wurden. Für Deutschland waren die Studienzentren in Halle (Universitätsklinikum Halle (Saale), Professor Stefan Frantz), in Merseburg (Carl-von-Basedow-Klinikum, PD Dr. Roland Prondzinsky), in Tübingen (Universitätsklinikum Tübingen, Prof. Tobias Geisler), in Ruit (Paracelsus-Krankenhaus, Professor Christian Herdeg) und in Würzburg lokalisiert. Insgesamt wurden in Deutschland 392 Probanden untersucht, davon 219 aus der Region Würzburg. Die Studienteilnehmer aus der Region Würzburg wurden aus folgenden Kliniken rekrutiert:

Herz-Thorax-Chirurgie Universitätsklinikum Würzburg (Leitung Prof. Leyh),

Innere Medizin I Universitätsklinikum Würzburg (Leitung Prof. Ertl),

Kardiologie und Hypertensiologie Klinikum Kitzinger Land (Leitung Dr. Karmann),

Die Studienuntersuchung fand in der Petrinistraße 33a in Würzburg, dem Studienzentrum des Instituts für Klinische Epidemiologie und Biometrie und des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz, statt. Die Leitung des Projekts übernahmen Prof. Heuschmann (Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie) und Prof. Störk (Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz). Ein kleines Team aus Ärzten und Doktoranden führte die Studie in Würzburg durch. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Würzburg (Ethikvotum 58/12) und vom Datenschutzbeauftragten der Universität Würzburg (Datenschutzvotum DS – 117.605

– 11/14) positiv bewertet.

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten beziehen sich nur auf die Würzburger Studienteilnehmer und nicht auf die Gesamtheit der deutschen EA V Population. Teile dieser Arbeit werden im Rahmen einer Publikation veröffentlicht werden.

## *2.2 Studienkollektiv*

Einschlusskriterien: Die potenziellen Studienteilnehmer mussten aus einem der folgenden Gründe am Universitätsklinikum Würzburg bzw. Klinikum Kitzinger Land behandelt worden sein:

- Elektive oder notfallmäßige koronararterielle Bypass Operation (CABG);
- Elektive oder notfallmäßige perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA);
- Akutes Koronarsyndrom (Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris);

Potenzielle Studienteilnehmer waren Patienten, die zum Zeitpunkt des Indexereignisses zwischen 18 und 80 Jahren alt waren und die in Stadt und Landkreis Würzburg bzw. im Landkreis Kitzingen und Umgebung ihren Wohnsitz hatten. Zwischen dem Studienbesuch und dem Indexkrankenhausaufenthalt durften minimal sechs Monate bis maximal 24 Monate vergangen sein. Ausschlusskriterien waren die Behandlung aufgrund einer Myokarditis sowie der Wohnsitz außerhalb des Einzugsbereichs.

Rekrutierung:

Patienten aus dem Universitätsklinikum Würzburg und dem Klinikum Kitzinger Land, welche die Einschlusskriterien erfüllten, wurden konsekutiv postalisch in Wellen angeschrieben und zu einem Studienbesuch eingeladen. Das Anschreiben enthielt alle relevanten Informationen über das Wesen und den Ablauf der Studie. Wenn keine Rückmeldung erfolgte, wurden die potenziellen Probanden noch zweimal postalisch um eine Teilnahme an der Studie gebeten. Im Anschluss daran erfolgte eine einmalige Überprüfung der Melderegister und ein letzter telefonischer Kontaktversuch. Am Tag des Studienbesuchs wurden die Probanden nochmals in einem Aufklärungsgespräch

über den Ablauf der Studie informiert und aufgeklärt, inklusive dass durch die Nichtteilnahme keine persönlichen Nachteile entstehen würden und dass für die Studienteilnehmer jederzeit die Möglichkeit bestehe, ihr Einverständnis zurückzuziehen. Die Studienteilnehmer gaben dann im Anschluss an das Gespräch ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme.

## *2.3 Datenerhebung*

### *2.3.1 Ablauf des Studienbesuches*

Die Teilnehmer wurden gebeten, nüchtern (mindestens 10h) zum Studienbesuch zu erscheinen. Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung wurde den Studienteilnehmern zu Beginn des Studienbesuches eine Blutprobe abgenommen. Mit einem Tropfen des gewonnenen Vollblutes wurde der Nüchtern-Blutzuckerspiegel mittels HemoCue®-Messgeräts (Glucose 201RT, HemoCue®, Ängelholm, Schweden) gemessen.<sup>149</sup> Teilnehmer, die einen Nüchternblutzucker unter 11,1 mmol/dl und bei denen bisher kein Diabetes diagnostiziert worden war, wurden gebeten, einen oralen Glukose-Toleranz-Test (oGTT) durchzuführen. Im Rahmen des oGTT wurde eine Lösung aus 75g Glukose und 200ml Wasser hergestellt und durch die Studienteilnehmer zügig getrunken. Nach zwei Stunden wurde eine zweite venöse Blutprobe gewonnen und eine weitere Messung des Blutzuckerspiegels mittels HemoCue®-Messgerät durchgeführt.

Zwischen den beiden Blutentnahmen wurden die Probanden von geschulten Mitarbeitern interviewt und untersucht. Im Laufe des Studienaufenthalts wurden anthropometrische Daten, wie Größe mittels eines Messstabes und Gewicht in leichter Kleidung und ohne Schuhwerk auf einer geeichten Waage (SECA®-Waage 701 und Messstab Model 220) gemessen. Der Taillenumfang wurde mit einem Metallmaßband im Stehen erhoben. Gemessen wurde auf Höhe der mittleren Axillarlinie, zwischen der untersten Rippe und dem höchsten Punkt des Hüftkamms (Crista iliaca). Der Blutdruck wurde nach 10-minütiger Ruhephase in sitzender Position mindestens zweimal im Abstand von jeweils fünf Minuten am rechten Oberarm mit einem geeichten digitalen



Blutdruckmessgerät (Omron M6) erhoben. Wichen die zwei ersten Werte der Blutdruckmessungen um mehr als 10mmHg voneinander ab, wurden zwei weitere Messungen im Abstand von fünf Minuten wiederholt. Zusätzlich wurde eine Messung des CO-Gehaltes in der Ausatemluft mittels Smokerlyzer® (Bedfont Scientific, Model Micro +) durchgeführt. Neben den Blutproben wurden die Studienteilnehmer gebeten, eine Probe Mittelstrahlurin abzugeben. Im Rahmen des Interviews wurden Daten bezüglich des soziodemographischen Status, des Lebensstils, der kardiovaskulären Risikofaktoren, der medizinischen Vorgeschichte und der aktuellen Medikation erhoben. Neu im Vergleich zu EA IV war im internationalen EA V Studieninterview die Erhebung von Informationen über die Awareness der Nierenfunktion. Diese wurde mit der Frage, ob den Probanden „jemals von ärztlicher/fachlicher Seite mitgeteilt worden war, dass Ihre Nierenfunktion eingeschränkt ist oder Sie eine chronische Nierenerkrankung haben?“ erhoben. Bei Bejahung der Frage wurde weiter gefragt, ob die Probanden „jemals von einem Spezialisten untersucht wurden, um Ihre Nierenfunktion zu prüfen oder zu behandeln?“. Zusätzlich zum Studienprotokollinterview von EA V wurden in Würzburg mittels eines Zusatzfragebogen weitere Parameter über die CKD Awareness erhoben. Die Probanden wurden befragt, ob Sie eine Empfehlung bekommen hätten, einen Spezialisten (z.B. Nephrologen) aufgrund der Nierenfunktionseinschränkung zu konsultieren. Falls ein Nephrologe aufgesucht wurde, wurden die Therapieempfehlungen abgefragt und ob die Probanden diese Empfehlungen in ihr alltägliches Leben integrieren konnten. Zusätzlich wurden alle Probanden nach einer bisher stattgefundenen Dialysebehandlung gefragt. Im Anhang sind die nur in Würzburg erhobenen nierenspezifischen Fragebögen dargestellt.

### *2.3.2 Aktenrecherche*

Mittels retrospektiver Aktenrecherche wurden die medizinischen Daten des Krankenhausaufenthaltes, der zum Einschluss in die Studie geführt hatte, erhoben. Über die Fallnummer des Indexereignisses konnte über das Klinikinformationssystem des Universitätsklinikums Würzburg die digitale Patientenakte eingesehen werden.

Alle für diesen Fall hinterlegten Vorbefunde, Arztbriefe, Vitalparameterkurven und Laborwerte wurden gesichtet. Informationen über das Indexereignis, Informationen über Risikofaktoren bei Aufnahme und Entlassung, Mess- und Laborwerte, Medikation bei Aufnahme und Entlassung sowie das weitere geplante Procedere wurden gesichtet und die notwendigen Daten in einen Fragebogen übertragen.

Über das Datawarehouse des Universitätsklinikums Würzburg wurden alle Serumkreatinin-Werte des Indexaufenthalts exportiert. Die Serumkreatinin-Werte wurden für die Beschreibung der Nierenfunktion zu Beginn, im Verlauf und am Ende des Klinikaufenthalts genutzt.

Die Auflistungen der Diagnosen „chronische Niereninsuffizienz“ oder „akutes Nierenversagen“ an prominenter Stelle im Entlassungsbrief (in den Diagnosen oder in der Zusammenfassung/Epikrise) wurden erhoben und dienten als Indikator für die CKD Awareness der behandelnden Ärzte. Die Daten für die Beschreibung des Codier-Verhaltens wurden ebenfalls über das Datawarehouse des Universitätsklinikums Würzburg exportiert. Relevante ICD-Codierungen und OPS-Codes bezüglich chronischer Niereninsuffizienz und akutem Nierenversagen (Akutes Nierenversagen N17.-/ Chronische Nierenkrankheit N18.-/ Nicht näher bezeichnete Niereninsuffizienz N19.-/ Hypertensive Nierenkrankheit I12.-/ Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit I13.-/ Dialysebehandlung Z49.-/ Hämodialyse 8-854) wurden mit der Nierenfunktion während des Aufenthalts abgeglichen. Eine Übereinstimmung der ICD 10-Codes mit den für AKI und CKD definierten Laborkriterien wurde hier als Indikator für die Awareness von Seiten des Krankenhauses klassifiziert. Der nierenspezifischen Zusatzfragebogen der Aktenrecherche, der nur in Würzburg erhoben wurde, ist im Anhang dargestellt.

### *2.3.3 Laborwerte*

Die Blutproben wurden wie beschrieben gewonnen, vor Ort zentrifugiert, das Serum abpipettiert und bei -80°C gemeinsam mit dem Vollblut gelagert. Die Blutproben wurden bis zum Ende des Rekrutierungszeitraums im Studienzentrum Würzburg gesammelt und im Anschluss auf Trockeneis gekühlt zur Analyse ins zentrale

Studienlabor nach Helsinki verschickt. Folgende Blutwerte wurden dort analysiert: Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, *High-density* Lipoprotein (HDL) -Cholesterin, Triglyzeride, HbA1c, Calcium und Serumkreatinin.

Die Mittelstrahlurinproben der Studienteilnehmer wurden bis zum Ende des Rekrutierungszeitraums ebenfalls bei -80°C gelagert und im Anschluss im Labor Hermann Holzer, MVZ für Laboratoriumsmedizin und Mikrobiologie, in Würzburg analysiert. Die Albuminurie und die Kreatininkonzentration im Urin wurden einzeln gemessen und daraus die ACR errechnet. Aufgrund der Unterschreitung der Detektionsgrenze von 3 mg/l bei der Messung der Albuminurie konnte bei 50 Studienteilnehmern nicht die exakte ACR errechnet werden. Bei diesen Patienten wurde die Albuminurie mit 2,9 mg/l angegeben und daraus erfolgte die Berechnung der ACR.

## 2.4 Definitionen

### *Chronische Niereninsuffizienz*

Die CKD wurde auf Basis der KDIGO Leitlinie von 2012<sup>45</sup> definiert als eGFR <60ml/min/1,73m<sup>2</sup> beim Studienbesuch. Zusätzlich wurde beim Studienbesuch die ACR erhoben. eGFR und ACR Stadien wurden wie in Abbildung 1 nach KDIGO eingeteilt. Während des Krankenhausaufenthaltes wurde eine eingeschränkte Nierenfunktion definiert als eGFR <60ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Für die Abschätzung der eGFR aus den Serumkreatinin-Werten wurde die CKD-EPI Formel verwendet<sup>150</sup>:

$141 \times \min(\text{SCr}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{SCr}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}} [ \times 1,018 \text{ falls weiblich} ] [ \times 1,159 \text{ falls schwarze Hautfarbe} ]$   
SCr: Serumkreatinin [mg/dl]; k: 0,7 für Frauen und 0,9 für Männer;  $\alpha$ : -0,329 für Frauen und -0,411 für Männer; min: Minimum des SCr/k oder 1; max: Maximum des SCr/k oder 1.

### *Akutes Nierenversagen*

Die Klassifizierung des AKI während des Krankenhausaufenthaltes erfolgte auf Grundlage der Klassifikationskriterien der KDIGO AKI-Leitlinie von 2012<sup>151</sup>. Für alle Probanden wurden sämtliche Serumkreatinin-Messungen des Krankenhausaufenthaltes mit dem Zeitpunkt der Messung aus dem Datawarehouse

des Universitätsklinikums Würzburg exportiert. Für die Variable AKI\_48 wurde jede Messung mit den zeitlich vorangehenden Messungen verglichen, sofern diese Messungen nicht länger als 48h auseinander lagen. Ein AKI bestand dann, wenn ein Anstieg des SCr um  $\geq 0,3$  mg/dl und/oder eine Vervielfachung um das  $\geq 1,5$ -fache der vorangehenden Messungen vorlagen. Für die Variable AKI\_any wurde jede Messung mit den zeitlich vorangehenden Messungen verglichen, ohne dabei auf die Einhaltung des zeitlichen Kriteriums zu achten. Ein AKI bestand dann, wenn ein Anstieg des SCr um  $\geq 0,3$ mg/dl im Vergleich zu den vorangehenden Messungen vorlag. Sofern ein AKI stattfand, erfolgte für beide Variablen die Klassifizierung der AKI-Stadien nach den KDIGO Kriterien.

### *Awareness*

Die CKD Awareness von Seiten des Patienten beim Studienbesuch wurde definiert als Bejahung der Frage: „Wurde bei Ihnen jemals von einem Arzt eine Einschränkung der Nierenfunktion bzw. chronische Niereninsuffizienz diagnostiziert?“. Ärztliche Awareness beim Krankenhausaufenthalt wurde definiert über die Erwähnung einer Einschränkung der Nierenfunktion (CKD und/oder AKI) an prominenter Stelle im Entlassungsbrief (z.B.: Diagnosen). Awareness von Seiten des Krankenhauses wurde definiert als ICD 10-Codierung einer Einschränkung der Nierenfunktion (N17, N18, N19, I12, I13) oder einer Dialyse (Z49, bzw. OPS Code 8-854) im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes.

### *Diabetes*

Definitionen bezüglich der glykämischen Stoffwechsellage wurden auf Basis der ESC Leitlinie für Diabetes, Prädiabetes und kardiovaskulären Erkrankungen angewendet.<sup>29</sup> Diabetes während des Krankenhausaufenthaltes wurde definiert als vorbekannte Diagnose aus der Patientenakte und/oder aus dem Entlassungsbrief. Beim Studienbesuch wurde Diabetes definiert als Selbstangabe während des Interviews durch den Patienten. Bei Patienten ohne vorbekannten Diabetes wurde ein Diabetes neu diagnostiziert, wenn der Nüchternblutzucker Wert  $\geq 126$  mg/dl, und/oder der 2h OGTT-Wert  $\geq 200$ mg/dl und/oder der HbA1c  $\geq 6,5\%$  lag.<sup>29,152</sup>

### *Körpergewicht*

Die Definitionen für Übergewicht und Adipositas wurden angewendet nach der ESC Leitlinie zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und basierten beim Studienbesuch auf der Messung von Größe und Gewicht und beim Indexereignis aus den Größen- und Gewichtsangaben aus der Patientenakte.<sup>18</sup> Als übergewichtig galten Studienteilnehmer mit einem BMI Wert  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> und Adipositas wurde definiert als BMI Wert  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

### *Blutdruck*

Der Mittelwert der am Studienbesuch durchgeführten Messungen wurde für die Analysen verwendet. Es wurde grundsätzlich der Mittelwert der letzten 2 Messungen berechnet. Ausnahmen waren die Patienten, bei denen bei der Wiederholung der Blutdruckmessungen ein Wert aufgrund technischer Probleme fehlte. Hier wurde der Wert der 3. Messung verwendet. Ein erhöhter Blutdruck, unabhängig von der Einnahme von Antihypertensiva, wurde gemäß den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie aus dem Jahr 2013 definiert ab Blutdruckwerten  $\geq 140/90$  mmHg, für Patienten mit Diabetes wurde ein erhöhter Blutdruck definiert ab Blutdruckwerten  $\geq 140/85$  mmHg.<sup>147</sup> Während des Krankenhausaufenthaltes wurde der erstmalig in der Krankenakte dokumentierte Blutdruck für die Berechnungen verwendet. Es galten die gleichen Definitionskriterien und Grenzwerte wie oben beschrieben. Eine arterielle Hypertonie beim Studienbesuch wurde angenommen bei Selbstangabe des Patienten.

Während des Krankenhausaufenthaltes wurde eine arterielle Hypertonie definiert als Angabe in der Krankenhausakte bei Aufnahme und/oder als Erwähnung im Entlassungsbrief.

### *Rauchen*

Während des Krankenhausaufenthaltes wurde der Rauchstatus über Angaben in der Patientenakte und/oder über die Erwähnung im Entlassungsbrief erhoben. Als aktive Raucher beim Studienbesuch wurden Personen definiert, die im Interview einen

Nikotinkonsumangaben und/oder der CO-Gehalt der Ausatemluft bei der Smokerlyzer® Messung >10 ppm lag.<sup>147,153</sup>

### *Dyslipidämie*

Dyslipidämie während des Studienbesuches wurde definiert auf Basis der ESC Leitlinie zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen als LDL-Cholesterin-Werte  $\geq 1,8$  mmol/l ( $\geq 70$  mg/dl).<sup>18,147,148</sup> Unkontrollierte Dyslipidämie während des Krankenhausaufenthaltes wurde wie oben definiert, sofern LDL-Messwerte vorlagen. Eine Dyslipidämie wurde zusätzlich definiert über Angaben aus der Patientenakte und/oder dem Entlassungsbrief.

### *Herzinsuffizienz*

Eine bekannte Herzinsuffizienz wurde für den Krankenhausaufenthalt und den Studienbesuch definiert als Angabe aus der Patientenakte und/oder aus dem Entlassungsbrief.

## *2.5 Vergleich der Ergebnisse von EA V mit Ergebnissen aus EA IV*

Für den Vergleich wurden die berechneten Ergebnisse der EA V Studie mit den Originaldaten der bereits publizierten Ergebnisse der EA IV Studie aus Würzburg direkt verglichen. Hierfür wurden die Ergebnisse der Promotionsarbeit von Martin Schich<sup>44</sup> und die Ergebnisse der Publikation zum Thema Awareness von chronischer Niereninsuffizienz bei KHK Patienten und zum Thema Sekundärprävention bei jungen und älteren KHK Patienten von Wagner et al. verwendet.<sup>43,116,154</sup> Die publizierten Daten wurden für den Vergleich zum Teil in Textform und zum Teil in Tabellen dargestellt und an den entsprechenden Stellen mit Literaturangaben gekennzeichnet.

## *2.6 Statistische Methoden*

Die Daten wurden als Verhältnis oder Median mit Interquartilsabstand (IQR) oder Mittelwert mit Standardabweichung angegeben und mittels  $\chi^2$ -Test, Wilcoxon Test Mann-Whitney-U Test, t-test für unabhängige Stichproben/ANOVA über verschiedene Gruppen verglichen. Mit dem Shapiro Wilk Test wurden kontinuierliche Variablen auf Normalverteilung getestet. Die Determinanten der eingeschränkten Nierenfunktion

beim Krankenhausaufenthalt und beim Studienbesuch sowie die Determinanten der CKD Awareness von Patienten und Ärzten wurden mittels univariater und multivariater binär logistischer Regression berechnet. Die Ergebnisse wurden als Odds Ratio (OR) mit dem 95% Konfidenzintervall (CI) angegeben. Abhängige bzw. unabhängige Kandidatenvariablen wurden basierend auf den Ergebnissen der EA IV Studie<sup>43,116</sup> definiert.

Folgende Kandidatenvariablen wurden für die Regressionsanalyse der Determinanten der eingeschränkten Nierenfunktion beim Indexereignis getestet: Alter, männliches Geschlecht, Art des Indexereignis, KHK-Vordiagnose, KHK-Krankheitsdauer, Diabetes, Bluthochdruck, Adipositas und Hyperlipidämie.

Für die Regressionsanalyse der Determinanten der ärztlichen Awareness wurden folgende Kandidatenvariablen getestet: Alter, Länge des Krankenhausaufenthaltes, KHK-Vordiagnose, Diabetes, Bluthochdruck, Adipositas, Hyperlipidämie, eGFR bei Entlassung und AKI während des Krankenhausaufenthaltes.

Für die Regressionsanalyse der Determinanten der CKD beim Studienbesuch wurden folgende Kandidatenvariablen getestet: Alter, männliches Geschlecht, KHK-Krankheitsdauer, Zustand nach CABG, Zustand nach PTCA, Zustand nach Myokardinfarkt, erhöhter Blutdruck beim Studienbesuch, Adipositas und Diabetes.

Für die Regressionsanalyse der Determinanten der CKD Patienten-Awareness wurden folgende Kandidatenvariablen getestet: Alter, Bildungsniveau, Diabetes, Rauchstatus, Hypertonus, Adipositas, bekannte Herzinsuffizienz, eGFR beim Studienbesuch, ACR, CKD im Entlassungsbrief dokumentiert.

Für die multivariaten logistischen Regressionsanalysen wurden die in der univariaten Analyse signifikanten ( $p < 0,05$ ) unabhängigen Variablen verwendet. Für die Analysen wurde eine rückwärtsgerichtete Ausschluss-Methode angewendet. Ein Ausschluss aus dem Modell erfolgte bei einem  $p$ -Wert  $\geq 0,05$ , wobei mit der Variable begonnen wurde, die den geringsten statistischen Zusammenhang zur abhängigen Variable zeigte. Alle statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe von IBM SPSS 25 durchgeführt. Statistische Signifikanz wurde angenommen, wenn der berechnete zweiseitige  $p$ -Wert  $< 0,05$  war.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 EA V Studienpopulation

Die folgenden Ausführungen beziehen sich lediglich auf die Daten des Würzburger Studienzentrums und nicht auf das Gesamtkollektiv der EA V Studienpopulation in Deutschland. Es wurden 586 Personen, die die Einschlusskriterien erfüllten, postalisch angeschrieben und zu einem Studienbesuch und der Studienteilnahme eingeladen. Insgesamt wurden von den angeschriebenen Patienten 219 Probanden (37,4%) am Studienzentrum Würzburg für die EA V Studie rekrutiert. Davon wurden 13 (5,9%) Teilnehmer in die Studie eingeschlossen, die beim Indexereignis primär im Klinikum Kitzinger Land therapiert wurden. Die restlichen 206 Studienteilnehmer (94,1%) wurden ausschließlich im Universitätsklinikum Würzburg behandelt.

177 Studienteilnehmer (80,8%) waren männlich. Das mediane Alter aller Teilnehmer betrug beim Indexereignis 69 (IQR 63;75) und während des Studienbesuchs 70 Jahre (IQR 65;76). Die mediane Zeit zwischen dem Indexereignis und dem Studienbesuch betrug 1,2 Jahre (IQR 0,9;1,6). Für fast zwei Drittel der Patienten war das KHK-Indexereignis, welches zum Studieneinschluss führte, die Erstmanifestation der KHK. Ca. 90% der Patienten hatten eine vorbekannte arterielle Hypertonie sowie eine vorbekannte Hyperlipidämie und jeder vierte einen vorbekannten Diabetes. Fast 30% der Patienten waren zum Zeitpunkt des Indexaufenthaltes laut Definition adipös. 43% hatten eine in der Patientenakte dokumentierte Form der Herzinsuffizienz.

#### 3.2 Nierenfunktion während des Indexaufenthaltes

Die Nierenfunktionsparameter des Krankenhausaufenthaltes lagen bei 215 der 219 Studienteilnehmer über das Datawarehouse vor. Die vier Patienten ohne Laborwerte aus dem Datawarehouse wurden ausschließlich in Kitzingen behandelt, weshalb hier keine Daten aus dem Datawarehouse der Universitätsklinik Würzburg vorlagen. Bei diesen Patienten wurden die Nierenfunktionswerte bei Aufnahme und Entlassung über die Aktenrecherche erhoben und so mit den Daten aus dem Datawarehouse kombiniert. Weitere 9 Patienten wurden primär in Kitzingen stationär aufgenommen,



für die Weiterbehandlung aber nach Würzburg verlegt. Eine valide Aussage über die Albuminurie während des Krankenhausaufenthaltes konnte aufgrund der im klinischen Alltag meist fehlenden Messung nicht gemacht werden. Lediglich bei 10 (4,7%) der Patienten konnte eine ACR berechnet werden.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme hatten 53 (24%) Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion. Bei Entlassung waren es 59 (27%) Patienten. Während des gesamten Krankenhausaufenthaltes hatten insgesamt 70 (32%) Patienten bei Aufnahme und/oder bei Entlassung eine eGFR <60ml/min. Im Median waren die Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion 5 Jahre älter und häufiger Diabetiker (37 vs. 18%). Diese Unterschiede waren statistisch signifikant. Tendenzen zeigten sich bezüglich der Häufigkeitsverteilung der Adipositas. Die Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion waren eher adipös (38 vs. 25%, p=0,052). Die beim Indexereignis gemessenen diastolischen Blutdruckwerte waren bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion tendenziell niedriger (p=0,070). Keine signifikanten Unterschiede konnten bei der Geschlechtsverteilung, dem Indexereignis, der Krankheitsdauer und den weiteren klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren gesehen werden. Tabelle 1 zeigt den Vergleich der Patientencharakteristika der Patienten mit und ohne eingeschränkte Nierenfunktion während des Krankenhausaufenthaltes.

*Tabelle 1: Vergleich der Patientencharakteristika in EA V beim Index-Krankenhausaufenthalt*

	<b>Eingeschränkte Nierenfunktion GFR&lt; 60ml/min n=70</b>	<b>Erhaltene Nierenfunktion GFR≥ 60ml/min n=149</b>	<b>p-Wert</b>
Alter beim Indexereignis in Jahren, Median (IQR)	72 (68; 76)	67 (63; 74)	<b>0,001</b>
Geschlecht, männlich n (%)	58 (82,9)	119 (79,9)	0,600
<b>KHK-Krankheitsgeschichte</b>			
Indexereignis n (%)			0,202
CABG	23 (32,9)	32 (21,5)	
PTCA	18 (25,7)	47 (31,5)	
Akuter Myokardinfarkt (STEMI/NSTEMI)	25 (35,7)	53 (35,6)	
Akute myokardiale Ischämie	4 (5,7)	17 (11,4)	
Patienten mit KHK-Vordiagnose vor Indexereignis n (%)	28 (40,0)	51 (34,2)	0,407

KHK-Krankheitsdauer in Jahren, Median (IQR)	2,4 (1,5; 11,9)	2,1 (1,4; 6,9)	0,155
- Patienten mit KHK-Vordiagnose	14,1 (4,8; 17,5)	11,0 (5,7; 16,7)	0,485
Hospitalisierung vor Index aufgrund n (%)			
- CABG	6 (21,4)	11 (22,4)	0,917
- PTCA	20 (71,4)	36 (76,6)	0,619
- Akuter Myokardinfarkt	16 (59,3)	28 (58,3)	0,938
- Akute myokardiale Ischämie	1 (3,7)	1 (2,1)	0,687
- Angina Pectoris	9 (32,1)	15 (30,6)	0,889
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren aus der Patientenakte</b>			
Hypertonus <sup>a</sup> n (%)	58 (82,9)	107 (71,8)	0,207
Hyperlipidämie <sup>a</sup> n (%)	36 (51,4)	78 (52,3)	0,921
Diabetes <sup>a</sup> n (%)	26 (37,1)	27 (18,1)	<b>0,002</b>
Rauchstatus <sup>a</sup> n (%)			0,388
Nieraucher	5 (7,1)	10 (6,7)	
Nichtraucher (früher unbekannt)	7 (10,0)	25 (16,8)	
Exraucher	23 (32,9)	37 (24,8)	
Raucher	7 (10,0)	24 (16,1)	
Nicht angegeben	28 (40,0)	53 (35,6)	
Herzinsuffizienz <sup>a</sup> n (%)	30 (42,9)	52 (34,9)	0,524
<b>Messwerte aus der Patientenakte</b>			
Blutdruck			
Systolisch, Median (IQR)	131 (120; 144,3)	135 (120,3; 150)	0,254
Diastolisch, Median (IQR)	74,5 (65; 80)	77,5 (70; 85)	0,070
Erhöhter Blutdruck <sup>b</sup> n (%)	32 (49,2)	75 (51,0)	0,810
Hyperlipidämie			
LDL [mmol/l] Median (IQR)	2,5 (1,9; 3,1)	2,7 (2,1; 3,5)	0,193
LDL $\geq$ 1,4 mmol/l n (%)	37 (88,1)	82 (88,2)	0,990
LDL $\geq$ 1,8 mmol/l n (%)	34 (81,0)	78 (83,9)	0,676
LDL $\geq$ 2,6 mmol/l n (%)	19 (45,2)	51 (54,8)	0,301
Körpergewicht <sup>c</sup>			
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] Median (IQR)	27,9 (26,0; 31,1)	27,5 (24,9; 30,2)	0,200
Übergewicht n (%)	55 (80,9)	107 (74,8)	0,330
Adipositas n (%)	26 (38,2)	36 (25,2)	0,052
<b>Nierenfunktion während des Indexaufenthaltes</b>			
Kreatinin [mg/dl] bei Aufnahme, Median (IQR)	1,28 (1,10; 1,46)	0,88 (0,79; 0,99)	<b>&lt;0,001</b>
Kreatinin [mg/dl] bei Entlassung, Median (IQR)	1,29 (1,20; 1,44)	0,93 (0,82; 1,03)	<b>&lt;0,001</b>
eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ] bei Aufnahme, Median (IQR)	55 (46; 60)	85 (74; 92)	<b>&lt;0,001</b>
eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ] bei Entlassung, Median (IQR)	53 (46; 59)	81 (72; 89)	<b>&lt;0,001</b>

<sup>a</sup> Def.: Vordiagnose aus Krankenakte und/oder Diagnose im Entlassungsbrief

<sup>b</sup> Def.: Blutdruck bei Aufnahme  $\geq$ 140/90 mmHg (Diabetiker  $\geq$ 140/85 mmHg)

<sup>c</sup> Def.: Übergewicht: BMI  $\geq$ 25kg/m<sup>2</sup>, Adipositas: BMI  $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>

Im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes kam es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion. Die Zahl der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöhte sich von 53 bei Aufnahme auf 59 bei Entlassung. Der Median des Serumkreatinins stieg bei allen Patienten um 0,04 mg/dl, von 0,97 auf 1,01, an ( $p < 0,001$ ). Die mediane eGFR fiel von 75,6 auf 73,7 ml/min ab ( $p = 0,001$ ). Dies spiegelt sich auch in der Verteilung der CKD-G-Stadien während der Aufnahme und der Entlassung wider (siehe Tabelle 2), die eine Zunahme der Stadien G2, G3a und G4 zeigen und eine Abnahme der Stadien G1 und G3b ( $p < 0,001$ ).

*Tabelle 2: CKD-G-Stadien der EA V Kohorte während des Krankenhausaufenthaltes*

CKD G-Stadien	eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	n (%)	
		Aufnahme	Entlassung
<b>G1</b>	>90	47 (21,5)	35 (16,0)
<b>G2</b>	60-89	119 (54,3)	125 (57,1)
<b>G3a</b>	45-59	37 (16,9)	44 (20,1)
<b>G3b</b>	30-44	12 (5,5)	9 (4,1)
<b>G4</b>	15-29	3 (1,4)	5 (2,3)
<b>G5</b>	<15	1 (0,5)	1 (0,5)
<b>Gesamt</b>		219 (100)	

### *3.2.1 Akutes Nierenversagen während des Indexaufenthaltes*

Bei 51 (23%) Patienten wurde während des Indexaufenthaltes nur eine Messung des Serumkreatinins durchgeführt. 16 (7%) Patienten erfüllten alle Definitionskriterien der KDIGO-Klassifikation eines AKI. Bei 39 (18%) Patienten lag ein Anstieg zwischen zwei Serumkreatinin Werten um  $\geq 0,3$  mg/dl vor, das zeitliche Definitionskriterium von 48h zwischen den Messungen blieb hierbei unberücksichtigt. Von den 16 Patienten mit AKI erfüllten 9 mehrfach die Kriterien eines akuten Nierenversagens. Insgesamt 76mal wurden die AKI Kriterien bei diesen 16 Patienten erfüllt. Ein Patient erfüllte 39mal die AKI Kriterien und musste während des Krankenhausaufenthaltes dialysiert werden. Die Liegedauer während des Krankenhausaufenthaltes betrug insgesamt 34 Tage.

88% der AKI Patienten, die alle AKI Kriterien erfüllten, hatten ein Stadium A1, jeweils 6% erlitten ein AKI der Stadien A2 oder A3 gemäß KDIGO Definition. 9 Probanden mit

AKI Stadium 1 hatten bei Aufnahme ins Krankenhaus ein CKD-G-Stadium von 1 oder 2. Die beiden AKI in den höheren Stadien erlitten Patienten im Stadium CKD G3a.

### 3.2.2 Determinanten der eingeschränkten Nierenfunktion beim Indexaufenthalt

In der univariaten Analyse hatten das Geschlecht, das Indexereignis, eine KHK-Vordiagnose, die Dauer der KHK-Erkrankung, Hypertonie, Hyperlipidämie und Adipositas keinen signifikanten Einfluss auf das Vorhandensein einer eingeschränkten Nierenfunktion beim Indexaufenthalt. Höheres Alter (OR 1,06 [95% CI 1,02; 1,11]) und Diabetes mellitus (OR 2,35 [95% CI 1,22; 4,52]) behielten auch in der multivariaten Analyse einen unabhängigen signifikanten Einfluss auf das Vorhandensein einer eingeschränkten Nierenfunktion während des Indexereignisses. Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der Determinanten Analyse der eingeschränkten Nierenfunktion beim Indexereignis.

Tabelle 3: Determinanten der eingeschränkten Nierenfunktion beim Krankenhausaufenthalt

	Univariat		Multivariat	
	Odds Ratio (95% CI)	p-Wert	Odds Ratio (95% CI)	p-Wert
Alter	1,07 (1,03; 1,16)	<b>0,001</b>	1,06 (1,02; 1,11)	<b>0,003</b>
Geschlecht männlich	1,22 (0,58; 2,55)	0,600	-	-
<b>KHK-Krankengeschichte</b>				
Indexereignis (vs. CABG)		0,213	-	-
- CABG	Ref.			
- PTCA	0,53 (0,25; 1,14)			
- Myokardinfarkt	0,66 (0,32; 1,34)			
- Akute myok. Ischämie	0,33 (0,10; 1,10)			
KHK-Vordiagnose	1,28 (0,71; 2,30)	0,407	-	-
KHK-Krankheitsdauer	1,02 (0,98; 1,06)	0,290	-	-
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren aus der Patientenakte</b>				
Diabetes <sup>a</sup>	2,67 (1,41; 5,06)	<b>0,003</b>	2,35 (1,22; 4,52)	<b>0,011</b>
Bluthochdruck <sup>a</sup>	0,87 (0,61; 1,25)	0,448	-	-
Adipositas <sup>b</sup>	1,84 (0,99; 3,41)	0,053	-	-
Hyperlipidämie <sup>a</sup>	1,05 (0,80; 1,37)	0,739	-	-

<sup>a</sup> Def.: Basierend auf Angaben aus der Patientenakte bei Aufnahme und/oder bei Entlassung

<sup>b</sup> Def.: BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  zum Zeitpunkt der Aufnahme berechnet aus Angaben zu Größe und Gewicht bei Aufnahme

### *3.3 CKD Awareness der Ärzte während des Indexaufenthaltes*

#### *3.3.1 Erwähnung einer eingeschränkten Nierenfunktion im Entlassungsbrief*

Insgesamt wurde bei 18 Patienten eine CKD im Entlassungsbrief erwähnt. Das sind 8% aller Patienten. Von den 70 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion während des Krankenhausaufenthaltes wurde bei 16 Patienten (23%) eine CKD im Entlassungsbrief vermerkt. Von diesen 16 Erwähnungen wurde bei 5 keine nähere Klassifizierung des CKD Stadiums vorgenommen. Von den 11 genauer beschriebenen Stadien wurden eines als Stadium G 1/2, 7 als Stadium G3, zwei als Stadium G4 und eines als Stadium G5 klassifiziert. Der Patient, bei dem ein Stadium G 1/2 klassifiziert wurde, erlitt während des Krankenhausaufenthaltes ein AKI, welches ebenfalls im Arztbrief dokumentiert wurde. Bei einem weiteren Patienten, der sich zum Zeitpunkt der Entlassung im Stadium G4 befand, wurde ein zu niedriges Stadium G3 klassifiziert. Bei zwei der 18 Erwähnungen der CKD im Entlassungsbrief befanden sich die Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme oder der Entlassung nicht in einem Stadium G3 oder höher. Einer der Patienten, bei dem ein Stadium G 1/2 klassifiziert wurde, hatte eine vorbekannte CKD und während des Studienbesuchs zusätzlich ein AKI, welches jedoch nicht im Entlassungsbrief erwähnt wurde. Bei dem anderen Patienten wurde kein genaueres CKD Stadium klassifiziert. Er hatte ebenfalls eine vorbekannte CKD sowie einen Kreatinin-Anstieg  $> 0,3\text{mg/dl}$ , diesen jedoch nicht innerhalb von 48h.

Je weiter fortgeschritten die Nierenfunktionseinschränkung war, desto eher wurde diese im Arztbrief dokumentiert. Dieser Zusammenhang ist in Tabelle 4 dargestellt. Im Stadium G3a wurden bei knapp 14% der Patienten eine CKD im Entlassungsbrief erwähnt, im Stadium G3b bei fast 56%, im Stadium G4 bei 60 % und im Stadium G5 bei 100% bei jedoch nur n=1 Patienten.

Bei 3 Patienten (1% aller Patienten) wurde ein Akutes Nierenversagen im Arztbrief dokumentiert. Bei 2 Patienten (13%) die alle AKI Kriterien erfüllten wurde dies im Entlassungsbrief erwähnt. Bei beiden Patienten mit einem höheren AKI Stadium ( $\geq 2$ ) wurde jeweils das AKI im Entlassungsbrief erwähnt (100%). Von den A1 Stadien wurde keines im Entlassungsbrief erwähnt. Bei einem Patienten wurde ein akutes

Nierenversagen im Arztbrief erwähnt, der laut den AKI Kriterien nach KDIGO Definition, auch nach Vernachlässigung des zeitlichen Kriteriums, kein akutes Nierenversagen hatte. Dieser Patient hatte bei der stationären Aufnahme bereits ein erhöhtes Serumkreatinin von 1,65 mg/dl, welches im Verlauf um mehr als 0,3 mg/dl abfiel. Insgesamt wurde bei 20 Patienten (9%) ein AKI und/oder eine eingeschränkte Nierenfunktion im Arztbrief beschrieben. Von den 73 Patienten, die während des Indexaufenthaltes eine eingeschränkte GFR und/oder ein AKI hatten, wurde dies bei 19 (26%) im Entlassungsbrief erwähnt.

*Tabelle 4: Ärztliche Awareness aufgeteilt nach CKD-G-Stadien zum Zeitpunkt der Entlassung*

	<b>G1 n=35</b>	<b>G2 n=125</b>	<b>G3a n=44</b>	<b>G3b n=9</b>	<b>G4 n=5</b>	<b>G5 n=1</b>	<b>Gesamt n=219</b>
CKD im Arztbrief erwähnt n (%)	0 (0)	3 (2,4)	6 (13,6)	5 (55,6)	3 (60,0)	1 (100)	18 (8,2)
AKI im Arztbrief erwähnt n (%)	0 (0)	1 (0,8)	1 (2,3)	0 (0)	1 (20,0)	0 (0)	3 (1,4)
CKD und/oder AKI erwähnt n (%)	0 (0)	3 (2,5)	7 (15,9)	5 (55,6)	4 (80,0)	1 (100)	20 (9,2)

### *3.3.2 Determinanten der ärztlichen Awareness beim Krankenhausaufenthalt*

Die Ergebnisse der Determinanten Analyse der ärztlichen Awareness beim Indexereignis sind in Tabelle 5 dargestellt. Für die ärztliche Awareness der eingeschränkten Nierenfunktion hatten das Alter, die Länge des Krankenhausaufenthaltes und eine vorbekannte KHK-Diagnose keinen signifikanten Einfluss auf die Erwähnung der eingeschränkten Nierenfunktion im Arztbrief. Von den klassischen KHK-Risikofaktoren hatte nur Diabetes in der univariaten Analyse eine signifikante Assoziation mit der Erwähnung der eingeschränkten Nierenfunktion, dies verlor sich jedoch bei der multivariaten Analyse. Ein AKI während des Indexereignisses zeigte ebenfalls nur in der univariaten Analyse eine signifikante Assoziation. Eine niedrigere GFR bei Entlassung (OR 0,89 [95% CI 0,85; 0,93]) zeigte als einzige Variable sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse einen signifikanten ( $p=0,001$ ) Einfluss auf die Erwähnung der eingeschränkten Nierenfunktion im Entlassungsbrief.

Tabelle 5: Determinanten der ärztlichen Awareness

	Univariat		Multivariat	
	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert
Alter	1,04 (0,98; 1,11)	0,220	-	-
Länge Krankenhausaufenthalt	1,00 (0,98; 1,02)	0,849	-	-
KHK-Vordiagnose	1,20 (0,47; 3,08)	0,702	-	-
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren aus der Patientenakte</b>				
Diabetes <sup>a</sup>	2,88 (1,12; 7,40)	<b>0,028</b>	1,68 (0,51; 5,54)	0,393
Hypertonus <sup>a</sup>	0,70 (0,36; 1,37)	0,300	-	-
Adipositas <sup>b</sup>	1,86 (0,71; 4,87)	0,207	-	-
Hyperlipidämie <sup>a</sup>	0,69 (0,43; 1,10)	0,118	-	-
<b>Nierenfunktionsparameter</b>				
GFR bei Entlassung	0,89 (0,85; 0,93)	<b>&lt;0,001</b>	0,89 (0,85; 0,93)	<b>&lt;0,001</b>
AKI <sup>c</sup>	5,58 (1,71; 18,16)	<b>0,004</b>	1,64 (0,34; 8,06)	0,540
<b>Multivariates Model, rückwärtsgerichtete Selektion (p &gt; 0,05); Reihenfolge des Ausschlusses: 1. AKI 2. Diabetes</b>				

<sup>a</sup> Def.: Basierend auf Angaben aus der Patientenakte bei Aufnahme und/oder bei Entlassung

<sup>b</sup> Def.: BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  zum Zeitpunkt der Aufnahme berechnet aus Angaben zu Größe und Gewicht

<sup>c</sup> Def.: Serumkreatininanstieg  $\geq 0,3 \text{ mg/dl}$  innerhalb 48h

### 3.4 Codierung der eingeschränkten Nierenfunktion

Bei den 215 Probanden mit vorhandenen Daten aus dem Datawarehouse des Universitätsklinikums Würzburg wurde bei 132 Patienten (61%) eine CKD codiert.

94mal wurde das Stadium G2 (43%), 35mal das Stadium G3 (16%) und dreimal das Stadium G4 (1%) codiert. Bei 31 der 44 Patienten, die bei Entlassung im Stadium G3a waren, wurde eine CKD codiert (71%). Davon waren 23 der Stadien G3 korrekt codiert und 8 als zu niedriges Stadium G2 codiert. Im Stadium G3b befanden sich zum Zeitpunkt der Entlassung 9 Patienten, bei 7 (78%) wurde ein Stadium G3 korrekt codiert. Im Stadium G4 befanden sich 5 Patienten, bei 3 (60%) Patienten wurde ein CKD codiert. Davon waren 2 korrekt als Stadium G4 codiert und eines zu niedrig als Stadium G3. Ein Patient befand sich im Stadium G5, codiert wurde ein zu niedriges Stadium G4 (100%).

Insgesamt 9mal wurde ein AKI codiert. Bei 4 Probanden wurde ein AKI codiert, bei denen laut Definitionskriterien nach KDIGO kein AKI vorlag. Diese zeigten lediglich einen Abfall eines erhöhten Ausgangs-Serumkreatinins um  $>0,3 \text{ mg/dl}$ . Von den 16 Probanden mit AKI wurden fünf korrekt codiert (31%). Im Stadium A1 wurden drei der 16 AKI codiert (19%), in den Stadien A2 und A3 jeweils eines (100%).

Bei allen Patienten wurde in 66 % (141/215) ein CKD und/oder ein AKI codiert. In Bezug auf alle Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion während des Krankenhausaufenthaltes waren es 80% (58/73).

### *3.5 Vergleich der EA IV und V Kohorten während des Indexereignisses*

Tabelle 6 stellt den Vergleich der Patientencharakteristika beim Krankenhausaufenthalt zwischen den beiden EA Kohorten dar. Die EA V Kohorte war im Median beim Indexaufenthalt 3 Jahre älter als die Studienteilnehmer aus EA IV (69 vs. 66 Jahre). Das Indexereignis war mit 64% bei den EA V Teilnehmern fast doppelt so häufig die Erstmanifestation der KHK. Die mediane Krankheitsdauer der KHK aller Patienten war in der EA V Kohorte 0,7 Jahre kürzer (2,1 vs. 2,8 Jahre). Von den Patienten mit bereits vor dem Indexereignis bekannter KHK hatten dagegen die EA V Patienten eine um 8 Jahre längere mediane Krankheitsdauer als die Patienten aus EA IV (11,7 vs. 3,6 Jahre). Weitere Unterschiede bestanden bei der Verteilung der Indexereignisse. In der EA V Kohorte war das Indexereignis häufiger ein CABG (25 vs. 16%) und seltener eine PTCA (30 vs. 69%). In Bezug auf die kardiovaskulären Risikofaktoren hatte die EAV Kohorte statistisch signifikant häufiger eine vorbekannte Hyperlipidämie (91 vs. 68%). In der EA V Kohorte wurde statistisch signifikant häufiger eine Herzinsuffizienz vorbeschrieben oder im Entlassungsbrief diagnostiziert (43 vs. 10%). Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten gab es bezüglich der Geschlechtsverteilung, der Häufigkeit an Diabetikern, des Rauchstatus, des vorbekannten Bluthochdruckes sowie den gemessenen Blutdruckwerten, der Körpermaße und des BMI sowie des Medians des LDL-Cholesterins. In EA V erreichten jedoch signifikant mehr Patienten den LDL Zielbereich kleiner 1,8 mmol/l (17 vs. 9%).



Tabelle 6: Vergleich der Patientencharakteristika während des Indexaufenthaltes: EA IV vs. EA V

	EA IV <sup>44,116,154</sup> n=536	EA V n=219	p- Wert
Alter beim Indexereignis in Jahren, Median (IQR)	66 (59; 72)	69 (63;75)	<0,001
Geschlecht, männlich n (%)	441 (82,3)	177 (80,8)	0,638
<b>KHK-Krankheitsgeschichte</b>			
Indexereignis n (%)			<0,001
- CABG	83 (15,5)	55 (25,1)	
- PTCA	370 (69,0)	65 (29,7)	
- Akuter Myokardinfarkt	28 (5,2)	78 (35,6)	
- Akute myokardiale Ischämie	55 (10,3)	21 (9,6)	
Patienten mit KHK-Vordiagnose vor Indexereignis n (%)	353 (65,9)	79 (36,1)	<0,001
KHK-Krankheitsdauer in Jahren; Median (IQR)	2,8 (1,9; 9,0)	2,1 (1,4; 8,4)	<0,001
- Patienten mit vorbekannter KHK	3,6 (2,3; 12,5) (n=350)	11,7 (5,5; 17,2) (n=77)	<0,001
Hospitalisierung vor Index aufgrund n (%)			
- CABG	56 (15,9)	17 (24,1)	0,082
- PTCA	156 (44,2)	57 (74,0)	<0,001
- Akuter Myokardinfarkt	190 (53,8)	44 (57,1)	0,596
- Akute myokardiale Ischämie	49 (13,9)	2 (2,6)	0,006
- Angina Pectoris	174 (49,3)	24 (30,4)	0,002
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>			
Hypertonie <sup>a</sup> n (%)	443 (85,0)	165 (89,7)	0,116
Hyperlipidämie <sup>a</sup> n (%)	351 (68,2)	114 (91,2)	<0,001
Diabetes <sup>a</sup> n (%)	150 (28,1)	53 (24,2)	0,269
Herzinsuffizienz <sup>a</sup> n (%)	53 (9,9)	82 (42,9)	<0,001
Rauchstatus beim Indexaufenthalt n (%)			<0,001
- Nieraucher	159 (29,7)	15 (6,8)	
- Nichtraucher (früherer Status unbekannt)	53 (9,9)	32 (14,6)	
- Exraucher	166 (31,0)	60 (27,4)	
- Raucher	104 (19,4)	31 (14,2)	
- Aus Aktenrecherche nicht ersichtlich	54 (10,1)	81 (37,0)	
Rauchstatus dichotom n (%)	104 (21,6)	31 (22,5)	0,824
Erhöhter Blutdruck <sup>b</sup> n (%)	118 (57,8)	107 (50,5)	0,131
LDL [mmol/l] Median (IQR)	2,8 (2,2; 3,4)	2,7 (2,1; 3,4)	0,134
LDL ≥ 1,4 mmol/l n (%)	356 (96,7)	119 (88,1)	<0,001
LDL ≥ 1,8 mmol/l n (%)	333(90,7)	112 (83,0)	0,015
LDL ≥ 2,6 mmol/l n (%)	214 (58,2)	70 (51,9)	0,207
Körpergewicht <sup>c</sup>			
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] Median (IQR)	27,4 (25,3; 30,4)	27,7 (25,2; 31,0)	0,536
Übergewicht n (%)	346 (77,9)	162 (76,8)	0,742
Adipositas n (%)	120 (27,0)	62 (29,4)	0,529

<sup>a</sup> Def.: Vordiagnose aus Krankenakte und/oder Diagnose im Entlassungsbrief

<sup>b</sup> Def.: Blutdruck bei Aufnahme ≥140/90 mmHg (Diabetiker ≥140/85 mmHg)

<sup>c</sup> Def.: Übergewichtig: BMI ≥25kg/m<sup>2</sup>, Adipositas: BMI ≥30kg/m<sup>2</sup>

### *3.5.1 Vergleich der Prävalenz und der Determinanten der eingeschränkten Nierenfunktion beim Indexereignis*

Tabelle 7 vergleicht die Nierenfunktionsparameter der beiden EA Kohorten während des Krankenhausaufenthaltes. Bei Aufnahme war der Median des Serumkreatinins bei der EA V Kohorte höher als in der EA IV Kohorte (1,0 vs. 0,9 mg/dl). Bei beiden Kohorten zeigte sich die mittlere Nierenfunktion im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes bei Entlassung verschlechtert im Vergleich zur Aufnahme. Zum Zeitpunkt der Entlassung zeigte sich wie bei Aufnahme der Median des gemessenen Serumkreatinins signifikant niedriger als in der EA IV Kohorte. Bei der aus dem Serumkreatinin errechneten eGFR war der Median ebenfalls bei Aufnahme und auch bei Entlassung signifikant geringer als bei den EA IV Patienten (76 vs. 81 und 74 vs. 79ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Die Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion während des Indexkrankenhausaufenthaltes war bei Aufnahme (24 vs. 18%) und bei Entlassung (27 vs. 19%) statistisch signifikant höher bei der EA V als in EA IV Kohorte. Im Gegensatz dazu hatten die Patienten der EA V Studie seltener ein akutes Nierenversagen als die Patienten der EA IV Kohorte. Von den EA V Patienten erfüllten 7% in EA V und 13% in EA IV alle AKI Kriterien. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Bei Vernachlässigung des zeitlichen AKI-Kriteriums relativiert sich der Unterschied. Hier erlitten jeweils 18% der Patienten ein AKI. Keine signifikanten Unterschiede konnten bei der Häufigkeitsverteilung der Kombination der eingeschränkten Nierenfunktion und/oder des AKI während des gesamten Krankenhausaufenthaltes zwischen EA IV und V gesehen werden.

Tabelle 7: Vergleich der Nierenfunktion beim Krankenhausaufenthalt: EA IV vs. EA V

Nierenfunktionsparameter	EA IV <sup>116</sup> n=534	EA V n=219	p-Wert
Kreatinin [mg/dl] bei Aufnahme, Median (IQR)	0,9 (0,8; 1,1)	1,0 (0,8; 1,1)	<b>0,022</b>
Kreatinin [mg/dl] bei Entlassung, Median (IQR)	1,0 (0,8; 1,1)	1,0 (0,9; 1,2)	<b>0,029</b>
eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ] bei Aufnahme, Median (IQR)	81 (66; 93)	76 (61; 89)	<b>&lt;0,001</b>
eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ] bei Entlassung, Median (IQR)	79 (64; 92)	74 (59; 86)	<b>0,001</b>
Eingeschränkte Nierenfunktion (GFR <60ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) n (%)			
- Bei Aufnahme	94 (17,6)	53 (24,2)	<b>0,038</b>
- Bei Entlassung	100 (18,9)	59 (26,9)	<b>0,014</b>
- Kombiniert	124 (23,2)	70 (32,0)	<b>0,013</b>
AKI (Anstieg Kreatinin ≥0,3 mg/dl) n (%)			
- Innerhalb 48h	65 (13,2)	16 (7,4)	<b>0,026</b>
- Ohne zeitliches Limit (Datawarehouse)	90 (18,2)	38 (17,7)	0,540
- ohne zeitliches Limit (Datawarehouse und Aktenrecherche kombiniert)	94 (18,1)	39 (17,8)	0,922
AKI und/oder eingeschränkte Nierenfunktion n (%)			
- AKI Innerhalb 48h	153 (28,7)	73 (33,3)	0,203
- AKI ohne zeitliches Limit (Datawarehouse)	169 (31,6)	82 (37,4)	0,126
- AKI ohne zeitliches Limit (Datawarehouse und Aktenrecherche kombiniert)	172 (32,2)	83 (37,9)	0,134

Wie in der Europäischen EA IV Kohorte (n=7380) waren in der Würzburger EA V Kohorte (n=219) das Alter (EA IV: OR 1,10 (95% CI 1,09; 1,11) p<0,001. EA V: siehe Tabelle 3) und Diabetes (EA IV: OR 1,40 (95% CI 1,19; 1,64) p<0,001. EA V: siehe Tabelle 3) unabhängig mit der eingeschränkten Nierenfunktion beim Indexereignis signifikant assoziiert.<sup>43</sup> Zusätzlich zu den genannten Determinanten hatten in EA IV eine arterielle Hypertonie (OR 1,44 (95% CI 1,14; 1,81) p=0,003), eine Herzinsuffizienz (OR 1,35 (95% CI 1,14; 1,58) p=0,001), weibliches Geschlecht (OR 1,93 (95% CI 1,46; 2,27) p<0,001), eine durchgeführte CABG vor dem Indexereignis (OR 1,54 (95% CI 1,16; 2,03) p=0,004) sowie ein vorbekannter Myokardinfarkt (OR 1,24 (95% CI 1,04; 1,47) p=0,017) ein signifikant höheres Risiko für eine eingeschränkten Nierenfunktion.<sup>43</sup> Diese Variablen zeigten in der Würzburger EA V Kohorte keinen Einfluss auf eine eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Tabelle 3). Beim Vergleich gilt es jedoch die großen Fallzahlunterschiede und somit die eingeschränkte statistische Power zu berücksichtigen.

### 3.5.2 Vergleich der ärztlichen Awareness der eingeschränkten Nierenfunktion und der Determinanten der Ärztlichen Awareness beim Indexereignis

Die ärztliche Awareness der eingeschränkten Nierenfunktion gemessen an der Erwähnung einer CKD oder AKI an prominenter Stelle im Entlassungsbrief (Diagnoseblock oder Epikrisen Teil) ist zwischen EA IV und V weitestgehend konstant geblieben. Der Vergleich beider Kohorten wird in Tabelle 8 dargestellt. Alle Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. In EA V wurde bei 23% der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion während der Aufnahme und/oder der Entlassung diese im Entlassungsbrief erwähnt, bei EA IV waren es 26%. In Bezug auf die gesamte Kohorte wurde bei EA V in 8% der Fälle eine CKD erwähnt und bei EA IV in 7%. In EA V wurde bei 13% ein AKI im Entlassungsbrief erwähnt, in EA IV bei 6%. Beim Vergleich der AKI ohne Rücksicht auf das zeitliche Definitionskriterium wurde in EA V in 5% und bei EA IV in 7% der Fälle ein AKI im Arztbrief erwähnt. Allerdings gilt es bei dem Vergleich zu beachten, dass bei EA IV aufgrund eines erst im Verlauf der Studie eingeführten Fragebogens 13 fehlende Werte über die Erwähnung der Nierenfunktion im Arztbrief vorlagen.

Tabelle 8: Vergleich der ärztlichen Awareness: EA IV vs. EA V

CKD-Awareness der Ärzte	EA IV <sup>44,116</sup>	EA V	p-Wert
CKD im Arztbrief erwähnt n (%)			
- Alle Patienten	34 (7,1)	18 (8,2)	0,590
- Nur Patienten mit CKD	27 (25,7)	16 (22,9)	0,667
AKI im Arztbrief erwähnt n (%)			
- Alle Patienten	7 (1,5)	3 (1,4)	0,331
- Nur Patienten mit AKI innerhalb von 48h	3 (5,8)	2 (12,5)	0,367
- Nur Patienten mit AKI ohne zeitliches Limit	5 (6,8)	2 (5,3)	0,364
CKD und/oder AKI im Arztbrief erwähnt n (%)			
- Alle Patienten	37 (7,7)	20 (9,1)	0,513
- Nur Patienten mit AKI innerhalb 48h und/oder CKD	32 (24,4)	19 (26,0)	0,800
- Nur Patienten mit AKI ohne zeitliches Limit und/oder CKD (Datawarehouse-Daten)	32 (21,9)	20 (24,4)	0,669
- Nur Patienten mit AKI ohne zeitliches Limit und/oder CKD (Kombination Datawarehouse und Aktenrecherche)	32 (21,5)	20 (24,1)	0,646

Im Vergleich zur deutschen EA IV Kohorte gab es leichte Veränderungen der Determinanten der ärztlichen CKD Awareness. In EA V war lediglich eine niedrigere GFR

unabhängig mit einer ärztlichen Awareness in der multivariaten Analyse assoziiert (siehe Tabelle 5). In EA IV waren zusätzlich eine vorbekannte KHK (OR 0,38 (95% CI 0,14; 1,00)  $p = 0,05$ ) sowie hohe AKI-Stadien (OR 92,7 (95% CI 10,1; 847,9)  $p < 0,001$ ) während des Indexereignisse mit einer erhöhten ärztlichen Awareness assoziiert.<sup>116</sup> In EA V war das AKI nur in der univariaten Analyse mit der ärztlichen Awareness assoziiert (siehe Tabelle 5). In beiden Kohorten zeigte das Vorhandensein eines Diabetes in der univariaten Analyse eine signifikante Assoziation (EA IV: OR 2,57 (95% CI 1,30; 5,07)  $p < 0,01$ .<sup>116</sup> EA V: siehe Tabelle 5), diese ging jedoch im Rahmen der multivariaten Analyse in beiden Kohorten verloren. Andere kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigten in beiden Kohorten keine statistisch signifikante Assoziation in der univariaten Analyse mit der ärztlichen CKD-Awareness.<sup>116</sup>

### *3.5.3 Vergleich der Codierung der eingeschränkten Nierenfunktion*

Tabelle 9 zeigt den Vergleich des Codier Verhaltens beider EA Kohorten während des Krankenhausaufenthaltes. In der gesamten EA V Kohorte wurde häufiger eine chronische Niereninsuffizienz codiert als bei EA IV (61 vs. 36%). Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass in EA V vermehrt CKD-Stadien codiert wurden bei Patienten, deren CKD-G Stadium  $< 3a$  war. So wurden in EA V bei 9% der Patienten aus Stadium G1 ein CKD codiert und bei 71% im Stadium G2. Bei EA IV waren dies für diese Stadien 4% und 37%. In Bezug auf die Patienten mit CKD G Stadium  $\geq G3a$  wurde in EA V seltener eine CKD codiert (69 vs. 78%). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. In beiden Kohorten (mit Ausnahme des Stadium G4 bei EA V) kam es zu einem Anstieg der Codierungsrate, je schwerer die Nierenfunktionseinschränkung bei Entlassung war. (EA V vs. EA IV: G3a 71 vs. 75%, G3b 78 vs. 91%, G4 60 vs. 100%, G5 100 vs. 100%).

Bei der Codierung des AKI wurde bezogen auf die gesamte Kohorte mehr AKI in EA V codiert als in EA IV (4 vs. 2%). Bezogen auf die Patienten, die während des Krankenhausaufenthaltes ein AKI innerhalb von 48h hatten, war dieser Unterschied sogar noch größer (31 vs. 8%). Beide Unterschiede waren statistisch signifikant. Bei Betrachtung der Patienten mit Kreatinin Anstieg über 0,3mg/dl ohne Berücksichtigung des zeitlichen AKI-Kriteriums verlor sich jedoch die statistische Signifikanz.

Bei zwei Dritteln der Patienten der EA V Kohorte wurde ein CKD und/oder ein AKI codiert. Dies waren signifikant mehr als in EA IV (37%). Bezogen auf die Patienten, die während des Krankenhausaufenthaltes eine eingeschränkte Nierenfunktion und/oder ein AKI hatten, wurde in der EA V Kohorte ebenfalls häufiger ein CKD bzw. AKI codiert, allerdings war dieser Unterschied nicht mehr signifikant (80 vs. 73%).

*Tabelle 9: Vergleich des Codier Verhaltens: EA IV vs. EA V*

ICD-10 Codierung	EA IV <sup>116</sup>	EA V	p-Wert
CKD codiert n (%)			
- Alle Patienten und CKD-G Stadien	177 (35,8)	132 (61,4)	<b>&lt;0,001</b>
- $\geq$ CKD-G3a	90 (77,6)	48 (68,6)	0,173
AKI codiert n (%)			
- Alle Patienten	8 (1,6)	9 (4,2)	<b>0,040</b>
- Nur Patienten mit AKI innerhalb 48h	5 (7,7)	5 (31,3)	<b>0,022</b>
- Nur Patienten mit AKI ohne zeitliches Limit	7 (7,8)	5 (13,2)	0,338
CKD und/oder AKI codiert n (%)			
- Alle Patienten	182 (36,8)	141 (65,6)	<b>&lt;0,001</b>
- Patienten mit $\geq$ CKD-G3a und oder AKI innerhalb 48h	106 (73,1)	58 (79,5)	0,305
- Patienten mit $\geq$ CKD-G3a und oder AKI ohne zeitliches Limit	117 (72,7)	64 (78,0)	0,363

### 3.6 Patientencharakteristika der EA V Kohorte beim Studienbesuch

Das mediane Alter beim Studienbesuch betrug bei der EA V Kohorte 70 (IQR 65; 76) Jahre. 1,2 Jahre sind im Median zwischen dem Krankenhausaufenthalt und dem Studienbesuch vergangen. In dieser Zwischenzeit gaben 10% der Studienteilnehmer an, ein weiteres Mal aufgrund einer KHK hospitalisiert worden zu sein.

83% der Studienteilnehmer waren zum Zeitpunkt des Studienbesuchs übergewichtig und weitere 38% waren adipös. Der mediane BMI der Kohorte lag bei 28,7 kg/m<sup>2</sup>. Beim Studienbesuch hatten 43% der Studienteilnehmer einen erhöht gemessenen Blutdruck ( $\geq$ 140/90 bzw. bei Diabetikern  $\geq$ 140/85mmHg). Insgesamt gaben 77% der Patienten an, eine bekannte arterielle Hypertonie zu haben. Der Median des LDL-Cholesterins lag bei 2,3 mmol/l. 95% der Studienteilnehmer hatten ein LDL-Cholesterin über 1,4 mmol/l und 78% über 1,8 mmol/l. Jeder vierte Studienteilnehmer berichtete beim Studienbesuch, an Diabetes erkrankt zu sein. Bei 8% der Studienteilnehmer konnte ein Diabetes im Rahmen der Blutzuckermessung ( $\geq$ 126mg/dl nüchtern, und/oder 2h OGTT

Blutzucker  $\geq 200$ mg/dl, und/oder HbA1c  $\geq 6,5\%$ ) neu detektiert werden. Somit hatten ein Drittel der Studienteilnehmer einen selbstberichteten und/oder im Rahmen der Blutuntersuchung aufgedeckten Diabetes. 8% der Studienteilnehmer waren zum Zeitpunkt des Studienbesuchs aktive Raucher (Selbstangabe und/oder CO in der Ausatemluft  $>10$ ppm).

### *3.6.1 Prävalenz der CKD in der EA V Kohorte während des Studienbesuches*

Beim Studienbesuch erfolgte bei 216 der 219 Studienteilnehmer eine Blutentnahme und es wurde das Serumkreatinin bestimmt. Bei drei Studienteilnehmern ohne Serumkreatinin-Messung konnte kein venöses Blut abgenommen werden. Im Median lag das Serumkreatinin der EA V Kohorte bei 1,0 (0,9; 1,2) mg/dl und die daraus errechnete eGFR nach CKDEPI betrug im Median 72 (57; 85) ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Die Albuminurie wurde mit Hilfe einer Urinprobe bestimmt. Vier Studienteilnehmer gaben während des Studienbesuchs keine Urinprobe ab. Der Median des Albumin-Kreatinin-Quotienten betrug 8,3 mg/g (3,9; 20,5).

Zum Zeitpunkt des Studienbesuchs hatten 69 (32%) Teilnehmer eine eGFR  $<60$ ml/min/1.73m<sup>2</sup>. 19 (9%) der Teilnehmer hatten eine ACR  $\geq 30$ mg/g bei erhaltener eGFR ( $\geq 60$ ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Abbildung 3 stellt die CKD Stadien der EA V Studienteilnehmer zum Zeitpunkt des Studienbesuchs nach der KDIGO Klassifikation dar. Demnach hatten 52 (25%) der Studienteilnehmer ein moderat erhöhtes, 23 (11%) ein hohes und zehn (5%) ein sehr hohes Risiko für eine schlechte Prognose. 33 Studienteilnehmer (16%) befanden sich im Stadium A2 und fünf (2%) im Stadium A3 der Albuminurie.



		Albuminurie (ACR)			Total
CKD-G-Stadium	eGFR <sub>CKD-Epi</sub> (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	A1 (<30mg/g)	A2 (30-300 mg/g)	A3 (> 300 mg/g)	
<b>G1</b>	≥ 90	29 13,7%	3 1,4%	2 0,9%	34 16,0%
<b>G2</b>	60 – 89	98 46,2%	13 6,1%	1 0,5%	112 52,8%
<b>G3a</b>	45 – 59	36 17,0%	11 5,2%	0 0,0%	47 22,2%
<b>G3b</b>	30 – 44	9 4,2%	5 2,4%	0 0,0%	14 6,6%
<b>G4</b>	15 – 29	2 0,9%	1 0,5%	1 0,5%	4 1,9%
<b>G5</b>	< 15	0 0,0%	0 0,0%	1 0,5%	1 0,5%
<b>Total</b>		174 82,1%	33 15,6%	5 2,4%	212 100%

Abbildung 3: CKD-Stadien nach KDIGO beim EA V Studienbesuch

Legende: CKD Stadieneinteilung mittels eGFR Kategorie (CKD-G) und des Albumin-Kreatinin-Quotienten (CKD-A) nach Empfehlung der KDIGO-Organisation; Die Farben dienen als Risikoindikator für eine schlechte Prognose: niedriges Risiko (grün), moderat erhöhtes Risiko (gelb), hohes Risiko (orange) und sehr hohes Risiko (rot). Bei 7 Patienten konnte aufgrund fehlender Blut- bzw. Urinproben keine Bestimmung der eGFR oder der ACR gemacht werden. Diese Patienten wurden in der Abbildung nicht berücksichtigt.

In Tabelle 10 ist der Vergleich der Patientencharakteristika der EA V Kohorte, differenziert nach der Nierenfunktion, dargestellt. Die Studienteilnehmer mit einer CKD beim Studienbesuch waren im Median 7 Jahre älter als die Teilnehmer mit normaler Nierenfunktion. Weitere signifikante Unterschiede gab es bezüglich der Häufigkeit des Diabetes. Von der CKD-Gruppe gaben 41% beim Studienbesuch im Rahmen des Interviews einen Diabetes als Vorerkrankung an, von den Studienteilnehmern mit normaler Nierenfunktion waren dies 17%. Die Blutzuckermessungen detektierten jedoch bei den Studienteilnehmern mit CKD seltener einen neuen Diabetes (4 vs. 10%). Zusammengenommen hatten 45% aus der CKD-Gruppe beim Studienbesuch auffällige Blutzuckerwerte und/oder gaben selbst an, an Diabetes erkrankt zu sein. In der Vergleichsgruppe waren es 27%. Bezüglich der Erwähnung einer Herzinsuffizienz in der Patientenakte oder dem Entlassungsbrief zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied, dass Patienten in der CKD Gruppe häufiger eine Herzinsuffizienz vorbeschrieben hatten (49 vs. 32% p=0,042). Keine signifikanten Unterschiede gab es bezüglich der Geschlechtsverteilung, der KHK Dauer, der Verteilung des Indexereignisses und der weiteren klassischen kardiovaskulären RF.



Tabelle 10: Vergleich der Patientencharakteristika beim EA V Studienbesuch

	CKD eGFR <60ml/min/1,73m <sup>2</sup> N=69	Keine CKD eGFR ≥60ml/min/1,73m <sup>2</sup> N=147	p-Wert
Alter beim Studienbesuch in Jahren, Median (IQR)	75 (70; 78)	68 (62; 74)	<0,001
Geschlecht, männlich n (%)	54 (78,3)	120 (81,6)	0,559
<b>KHK-Krankheitsgeschichte</b>			
KHK-Krankheitsdauer, Median in Jahren (IQR)	2,1 (1,4; 9,5)	2,2 (1,4; 8,3)	0,965
Indexereignis n (%)			0,250
- CABG	23 (33,3)	32 (21,8)	
- PCI/STENT	17 (24,6)	48 (32,7)	
- Akuter Myokardinfarkt	24 (34,8)	51 (34,7)	
- Akute myokardiale Ischämie	5 (7,2)	16 (10,9)	
Herzinsuffizienz <sup>a</sup> n (%)	34 (49,3)	47 (32,0)	<b>0,042</b>
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>			
Körpergewicht <sup>b</sup> BMI [kg/m <sup>2</sup> ], Median (IQR)	28,7 (26,0; 31,5)	28,8 (26,3; 32,5)	0,560
Übergewicht n (%)	56 (82,4)	121 (82,9)	0,925
Adipositas n (%)	28 (41,2)	55 (37,7)	0,624
Blutdruck <sup>c</sup> Systolisch, Median (IQR)	134 (125; 151,5)	138 (125,5; 148)	0,899
Diastolisch, Median (IQR)	74,8 (69; 80,8)	77,5 (70; 83,5)	0,155
Erhöhter Blutdruck n (%)	27 (39,7)	64 (43,8)	0,569
Hyperlipidämie LDL (mmol/l) Median (IQR)	2,3 (1,8; 2,7)	2,3 (1,9; 2,8)	0,449
LDL ≥ 2,6 mmol/l n (%)	19 (28,8)	51 (35,7)	0,328
LDL ≥ 1,8 mmol/l n (%)	49 (74,2)	114 (79,7)	0,374
LDL ≥ 1,4 mmol/l n (%)	63 (95,5)	136 (95,1)	>0,99
Diabetes HbA1c in % Median, IQR	5,8 (5,4; 6,6)	5,5 (5,3; 5,8)	<0,001
Selbstangabe n (%)	28 (40,6)	25 (17,1)	<0,001
Neudiagnose <sup>d</sup> n (%)	3 (4,3)	15 (10,3)	<b>0,001</b>
Kombination n (%)	31 (44,9)	40 (27,4)	<b>0,011</b>
Aktive Raucher <sup>e</sup> n (%)	5 (7,2)	13 (8,8)	0,692

<sup>a</sup> Def.: Vordiagnose aus Krankenakte und/oder Diagnose im Entlassungsbrief

<sup>b</sup> Def.: Übergewicht: BMI beim Interview ≥25kg/m<sup>2</sup>, Adipositas: BMI beim Interview ≥30kg/m<sup>2</sup>

<sup>c</sup> Def.: erhöhter Blutdruck: gemessener Blutdruck ≥140/90 mmHg (Diabetiker ≥140/85 mmHg)

<sup>d</sup> Def.: Neudiagnose: Nüchternblutzucker Wert ≥126 mg/dl, und/oder 2h OGTT-Wert ≥200mg/dl und/oder HbA1c ≥6,5%

<sup>e</sup> Def.: Selbstangabe und/oder CO-Gehalt in der Ausatemluft >10ppm mittels Smokerlyzer

### 3.6.2 Determinanten der CKD beim EA V Studienbesuch

Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der Determinanten Analyse der CKD beim EA V Studienbesuch. In der univariaten Analyse hatten das Geschlecht, die Dauer der KHK-Erkrankung, eine CABG-, PTCA- oder Myokardinfarkt-Anamnese sowie die Adipositas

und ein Bluthochdruck, stellvertretend für die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, keinen signifikanten Einfluss auf das Vorhandensein einer eingeschränkten Nierenfunktion beim Indexaufenthalt. Das Alter (OR 1,11 [95% CI 1,06; 1,16]) und ein Diabetes Mellitus (OR 2,02 [95% CI 1,07; 3,80]) waren in der multivariaten Analyse unabhängig mit dem Vorhandensein einer eingeschränkten Nierenfunktion während des Studienbesuches assoziiert.

*Tabelle 11: Determinanten der CKD beim EA V Studienbesuch*

	Univariat		Multivariat	
	Odds Ratio (95% CI)	p-Wert	Odds Ratio (95% CI)	p-Wert
Alter (IQR)	1,11 (1,06; 1,16)	<0,001	1,11 (1,06; 1,16)	<0,001
Geschlecht männlich	0,81 (0,40; 1,65)	0,560		
<b>KHK-Krankheitsgeschichte</b>				
KHK-Krankheitsdauer	0,99 (0,96; 1,03)	0,607		
Jemals CABG	1,59 (0,88; 2,88)	0,124		
Jemals PTCA	0,78 (0,44; 1,39)	0,404		
Jemals Myokardinfarkt	0,66 (0,37; 1,18)	0,161		
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>				
Diabetes <sup>a</sup>	2,16 (1,19; 3,93)	<b>0,011</b>	2,02 (1,07; 3,80)	<b>0,030</b>
Erhöhter Blutdruck <sup>b</sup>	0,84 (0,47; 1,52)	0,570		
Adipositas <sup>c</sup>	1,16 (0,64; 2,08)	0,624		

<sup>a</sup> Def.: Selbstberichteter Diabetes und/oder Nüchternblutzucker  $\geq 7$ mmol/l und/oder 2h-OGTT Plasmaglukose  $\geq 11,1$ mmol/l und/oder HbA1c  $\geq 6,5\%$

<sup>b</sup> Def.: Median der Blutdruckmessungen  $\geq 140/90$ mmHg (bzw. Diabetiker  $\geq 140/85$ mmHg)

<sup>c</sup> Def.: BMI beim Interview  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup>

### 3.7 CKD Awareness der Patienten in EA V

Die Patienten Awareness der CKD beim Studienbesuch wurde definiert über die Frage: „Wurde bei Ihnen jemals von einem Arzt eine Einschränkung der Nierenfunktion bzw. chronische Niereninsuffizienz diagnostiziert?“. Insgesamt 26 Studienteilnehmer (12%) beantworteten diese Frage mit Ja. Davon befanden sich 21 Patienten zum Zeitpunkt des Studienbesuchs in einem CKD G-Stadium  $\geq G3a$ , die restlichen fünf im Stadium G2A1. Einer dieser Patienten hatte am Studientag eine GFR von 61 und war somit nahe dem Stadium 3. Drei Studienteilnehmer gaben an, in der Vergangenheit beim Urologen in Behandlung gewesen zu sein, einer davon aufgrund „nur noch einer funktionierenden Niere“. Eine weitere Studienteilnehmerin aus dem Stadium G2 berichtete über eine Nierenfunktionseinschränkung während einer Schwangerschaft.

Insgesamt wurde 6% aller und 19% der CKD Patienten empfohlen, einen Spezialisten zu konsultieren, 6% aller bzw. 16% der CKD-Patienten begaben sich in fachärztliche Behandlung.

Tabelle 12 beschreibt die Verteilung der CKD-Awareness der Patienten, bezogen auf ihr CKD-G Stadium während des Studienbesuchs. Dabei zeigte sich eine höhere Awareness von Seiten der Patienten, je weiter fortgeschritten die CKD war. So betrug die Patienten-Awareness innerhalb des Stadium G3a 19%, in G3b 44% und im Stadium G4 und G5 jeweils 100%. Eine ähnliche Verteilung zeigte sich bei der Frage, ob ein Arzt schon einmal eine Empfehlung ausgesprochen habe, sich bei einem Spezialisten, z.B. einem Nephrologen, vorzustellen. Im Stadium G3 war dies bei 8% der Teilnehmer der Fall, im Stadium G3b bei 25% und im Stadium G4 und G5 bei 100%. Im Stadium G3a gaben 8% an, von einem Spezialisten behandelt worden zu sein, im Stadium G3b 19%, im Stadium G4 75% und im Stadium G5 100%.

*Tabelle 12: CKD Awareness der Patienten in EA V aufgeteilt nach CKD-G Stadien*

	<b>G1 n=35</b>	<b>G2 n=111</b>	<b>G3a n=48</b>	<b>G3b n=16</b>	<b>G4 n=4</b>	<b>G5 n=1</b>	<b>Gesamt n=215</b>
Awareness n (%)							
Ja	0 (0)	<b>5 (4,5)</b>	<b>9 (18,8)</b>	<b>7 (43,8)</b>	<b>4 (100)</b>	<b>1 (100)</b>	<b>26 (12,1)</b>
Nein	34 (97,1)	105 (94,6)	39 (81,3)	9 (56,3)			
Weiß nicht	1 (2,9)	1 (0,9)					
Empfehlung Spezialisten aufzusuchen n (%)	0 (0)	0 (0)	<b>4 (8,3)</b>	<b>4 (25,0)</b>	<b>4 (100)</b>	<b>1 (100)</b>	<b>13 (6,0)</b>
Spezialist aufgesucht n (%)	0 (0)	1 (0,9)	<b>4 (8,3)</b>	<b>3 (18,8)</b>	<b>3 (75,0)</b>	<b>1 (100)</b>	<b>12 (5,6)</b>
CKD-G-Stadien gemäß KDIGO basierend auf der errechneten eGFR <sub>CKD-EPI</sub> [ ml/min/1.73m <sup>2</sup> ] G1: ≥90, G2: 60-89, G3a: 45-59, G3b: 30-44; G4: 15-29, G5: <15 oder Dialysetherapie.							

### *3.7.1 Determinanten der Patienten Awareness*

Tabelle 13 stellt die Ergebnisse der Determinanten Analyse der CKD Patienten-Awareness in der EA V Kohorte dar. Für die CKD Awareness der Patienten hatten das Alter, ein höheres Bildungsniveau, eine vorbekannte Hypertonie, Adipositas beim Studienbesuch, Rauchen beim Studienbesuch sowie eine vorbekannte Herzinsuffizienz keinen signifikanten Einfluss auf die CKD Awareness. Von den getesteten

kardiovaskulären Risikofaktoren hatte nur ein Diabetes in der multivariaten Analyse eine signifikante Assoziation mit der CKD Awareness der Patienten (OR 3,40 [95% CI 1,16; 9,99]). Eine niedrigere GFR beim Studienbesuch (OR 0,92 [95% CI 0,89; 0,96]) und die Erwähnung der CKD im Entlassungsbrief (OR 4,67 [95% CI 1,22; 17,85]) zeigten ebenfalls in der multivariaten Analyse einen signifikanten Zusammenhang mit der CKD-Awareness der Patienten beim Studienbesuch.

*Tabelle 13: Determinanten der Patienten Awareness von CKD in EA V*

	Univariat		Multivariat	
	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert
Alter, Interview	1,04 (0,99; 1,10)	0,156	-	-
Bildungsniveau <sup>a</sup>	0,63 (0,27; 1,48)	0,288	-	-
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>				
Diabetes <sup>b</sup>	3,89 (1,66; 9,08)	<b>0,002</b>	3,40 (1,16; 9,99)	<b>0,026</b>
Hypertonie <sup>c</sup>	0,54 (0,23; 1,31)	0,173	-	-
Aktive Raucher <sup>d</sup>	0,41 (0,05; 3,23)	0,399	-	-
Adipositas	0,68 (0,28; 1,65)	0,394	-	-
Herzinsuffizienz <sup>e</sup>	0,97 (0,63; 1,48)	0,885	-	-
<b>Nierenfunktion</b>				
eGFR-CKDEPI (pro ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	0,90 (0,87; 0,94)	<b>&lt;0,001</b>	0,92 (0,89; 0,96)	<b>&lt;0,001</b>
CKD-Dokumentation im Arztbrief	26,43 (9,0; 77,61)	<b>&lt;0,001</b>	4,67 (1,22; 17,85)	<b>0,024</b>
ACR [mg/g]	1,00 (1,00; 1,00)	0,702	-	

<sup>a</sup> Sekundarstufe, Universitätsabschluss und höhere Ausbildungsgrade vs. Geringere Ausbildung

<sup>b</sup> Selbstberichteter Diabetes und/oder Nüchternblutzucker  $\geq 7$ mmol/l und/oder 2h-OGTT Plasmaglukose  $\geq 11,1$ mmol/l und/oder HbA1c  $\geq 6,5\%$

<sup>c</sup> Def.: Median der Blutdruckmessungen  $\geq 140/90$ mmHg (bzw. Diabetiker  $\geq 140/85$ mmHg)

<sup>d</sup> Selbstangabe und/oder CO-Gehalt in der Ausatemluft  $>10$ ppm mittels Smokerlyzer

<sup>e</sup> Infos aus der Patienten-Akte und/oder im Entlassungsbrief angegeben

### *3.8 Vergleich der Patientencharakteristika beim Studienbesuch: EA IV vs. EA V*

Der Vergleich der Patientencharakteristika der EA Kohorten beim Studienbesuch ist in Tabelle 14 dargestellt. Die Studienteilnehmer der EA V Kohorte waren beim Studienbesuch im Median 2 Jahre älter als die Patienten der EA IV Kohorte (70 vs. 68 Jahre). Die Zeit zwischen Indexereignis und Studienbesuch war bei der EA V Kohorte im Median um 0,6 Jahre kürzer (1,2 vs. 1,8 Jahre). Bei den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren zeigten sich ähnliche Verteilungen in beiden Kohorten. Der mediane BMI war minimal höher in EA V als in EA IV (28,7 vs. 28,6 kg/m<sup>2</sup>). Bei der Häufigkeit der

aktiven Raucher am Studienbesuch gab es ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede (8 vs. 12%). Bezüglich der arteriellen Hypertonie gaben etwa gleich viele Studienteilnehmer an, an einem arteriellen Hypertonus erkrankt zu sein (77 vs. 72%), es zeigte sich keine statistische Signifikanz. Der Median der mittleren Blutdruckwerte ergab lediglich für den diastolischen Wert signifikant niedrigere Werte im Vergleich mit der EA IV Kohorte. Einen signifikanten Unterschied gab es bezüglich der gemessene LDL-Cholesterin Werte. Diese waren im Median in der EA V Kohorte um 0,2 mmol/L geringer als bei EA IV (2,3 vs. 2,5 mmol/l). Zudem verfehlten in EA V signifikant weniger Studienteilnehmer den Zielbereich von <1,8mmol/L des LDL-Cholesterins als in EA IV (78 vs. 89%).

Jeweils 25% der Studienteilnehmer aus beiden Kohorten gaben an, an einer Form des Diabetes erkrankt zu sein. Signifikante Unterschiede zeigten sich bei den Messergebnissen des Zuckerhaushaltes. Der Median des HbA1c war in EA V signifikant niedriger als in EA IV (5,6 vs. 5,7%). Bei den Patienten ohne vorbekannten Diabetes wurde in EA V seltener über den Nüchternblutzucker und/oder den OGTT-Tests ein Diabetes diagnostiziert (8 vs. 18%).

Zusammengefasst waren die Studienteilnehmer der EA V Kohorte älter, hatten niedrigere Blutdruck- und LDL-Blutfettwerte und erfüllten seltener die Neudiagnose Kriterien eines Diabetes bei den Blutzuckermessungen als die Teilnehmer aus EA IV.

Tabelle 14: Vergleich der Patientencharakteristika beim Studienbesuch: EA IV vs. EA V

	EA IV <sup>44,116,154</sup> n=536	EA V n=219	p-Wert
Alter beim Studienbesuch, Median (IQR), in Jahren	68 (61; 74)	70 (65; 76)	<0,001
Geschlecht, männlich n (%)	441 (82,3)	177 (80,8)	0,638
Zeit zwischen Indexereignis und Studienbesuch in Jahren, Median (IQR)	1,8 (1,1; 2,5)	1,2 (0,9; 1,6)	<0,001
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>			
<b>Körpergewicht<sup>a</sup></b>			
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], Median (IQR)	28,6 (26,3; 31,2)	28,7 (26,3; 31,9)	0,451
Übergewicht n (%)	454 (85,3)	180 (82,9)	0,411
Adipositas n (%)	195 (36,7)	83 (38,2)	0,682
<b>Blutdruck<sup>b</sup></b>			
systolisch, Median (IQR)	135,5 (123; 149)	136,8 (125,5; 149)	0,322
diastolisch, Median (IQR)	79,5 (72,5; 87)	76,5 (69,8; 83)	<0,001
Erhöhter Blutdruck n (%)	236 (44,4)	94 (43,3)	0,794
Selbstangabe Hypertonus n (%)	387 (72,2)	168 (77,1)	0,208
<b>Hyperlipidämie</b>			
LDL (mmol/l), Median (IQR)	2,5 (2,1; 3,1)	2,3 (1,9; 2,8)	<0,001
LDL ≥2,6mmol/l n (%)	230 (45,5)	70 (33,5)	0,003
LDL ≥1,8mmol/l n (%)	451 (89,3)	163 (78,0)	<0,001
LDL ≥1,4 mmol/l n (%)	494 (97,8)	199 (95,2)	0,061
<b>Diabetes<sup>c</sup></b>			
HbA1c (%) Median (IQR)	5,7 (5,5; 6,2)	5,6 (5,4; 6,1)	<0,001
Selbstberichtet n (%)	135 (25,4)	54 (24,8)	0,862
Neudiagnostiziert n (%)	93 (17,5)	18 (8,3)	0,004
Kombination n (%)	228 (42,9)	72 (33,0)	0,013
Raucher <sup>d</sup> n (%)	64 (11,9)	18 (8,2)	0,136
<b>Nierenfunktion beim Studienbesuch</b>			
CKD <sup>e</sup> n (%)	133 (25,1)	69 (31,9)	0,056
SCr [mg/dl], Median (IQR)	1,0 (0,9; 1,2)	1,0 (0,9; 1,2)	0,818
eGFR-CKDEPI [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ] Median (IQR)	74 (60; 85)	72 (57; 85)	0,138
ACR [mg/g], Median (IQR)	4,9 (1,3; 15,8)	8,3 (3,9; 20,5)	<0,001

<sup>a</sup> Def.: Übergewicht: BMI [kg/m<sup>2</sup>] ≥25. Adipositas: BMI [kg/m<sup>2</sup>] ≥30.

<sup>b</sup> Def.: Median der Messungen ≥140/90 mmHg (bzw. ≥140/85 mmHg bei Diabetikern).

<sup>c</sup> Diabetes wurde definiert über die Selbstangabe. Ein neu diagnostizierter Diabetes wurde definiert als ein gemessener Nüchternblutzuckerwert ≥7 mmol/l oder ein 2h Plasmaglukosewert OGTT-Wert ≥11,1 mmol/l und oder ein erhöhter HbA1c ≥6,5%.

<sup>d</sup> Def.: Selbstangabe und/oder ein CO in der Ausatemluft >10 ppm mittels Smokerlyzer.

<sup>e</sup> Def.: eGFR beim Studienbesuch <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

### 3.8.1 Vergleich der CKD Prävalenz und der Determinanten der CKD beim Studienbesuch

Zum Zeitpunkt des Studienbesuchs bestätigte sich der bereits beim Krankenhausaufenthalt beobachtete Trend, dass mehr Teilnehmer in EA V ein CKD-G Stadium ≥3a hatten als bei EA IV (32 vs. 25% p=0,056). Der Median der gemessenen

ACR war in der EA V Kohorte signifikant größer als in EA IV (8 vs. 5 mg/g).

Tabelle 15 stellt die Patienten beider EA Kohorten mit eingeschränkter Nierenfunktion beim Studienbesuch gegenüber und vergleicht deren Patientencharakteristika. Beim Vergleich der beiden CKD-Gruppen aus EA IV und V zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der KHK-Krankheitsdauer. Die EA V Patienten mit CKD hatten im Median eine 1,3 Jahre kürzere KHK-Krankheitsdauer als die CKD-Patienten aus EA IV (2,1 vs. 3,4 Jahre). Nur ein Drittel der EA V Studienteilnehmer litt bereits vor dem Indexereignis an einer vorbekannten KHK, in EA IV waren dies fast doppelt so viele. Beim Betrachten der KHK-Krankheitsdauer der Studienteilnehmer mit einer KHK-Vorgeschichte hatten die EA V Teilnehmer mit im Median 13,6 Jahren eine längere Vorgeschichte als die EA IV Teilnehmer mit 6,6 Jahren. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich auch in der Verteilung der Indexereignisse. CKD Patienten aus EA V hatten häufiger eine Bypass OP als Indexereignis und seltener eine PTCA im Vergleich zu CKD Patienten aus EA IV. CKD-Patienten aus EA V hatten signifikant häufiger eine Form der Herzinsuffizienz in der Patientenakte oder dem Entlassungsbrief dokumentiert (54 vs. 20%).

Bezüglich der gemessenen Parameter zeigte der Median der mittleren diastolischen Blutdruckwerte der EA V CKD-Gruppe signifikant niedrigere Werte im Vergleich mit der EA IV CKD-Gruppe. Signifikante Unterschiede zeigten sich auch in der Häufigkeit der neu diagnostizierten Diabetesfälle durch die Messung des Nüchternblutzuckers und/oder des OGTT-Tests und/oder des HbA1c. Lediglich 4% der Studienteilnehmer aus EA V erfüllten die Diabeteskriterien, in EA IV waren es 22%.

Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich für das Alter, das Rauchverhalten, dem BMI, der Hypertonie, der Diabetes Häufigkeit, der Nierenfunktionsparameter und der Dyslipidämie. Der Median des gemessenen LDL-Cholesterins war jedoch in der EA V CKD-Gruppe um 0,2 mmol/L geringer als bei EA IV (2,3 vs. 2,5 mmol/l) und nur knapp nicht signifikant (p-Wert = 0,063).

Tabelle 15: CKD beim Studienbesuch - Vergleich der Patientencharakteristika: EA IV vs. EA V

	EA IV <sup>44,116</sup> eGFR <60ml/min (n=133)	EA V eGFR <60ml/min (n=69)	p- Wert
Alter beim Studienbesuch in Jahren, Median (IQR)	74 (69; 77)	75 (70; 78)	0,785
Geschlecht männlich n (%)	99 (74,4)	54 (78,3)	0,548
<b>KHK-Krankheitsgeschichte</b>			
Krankheitsdauer in Jahren, Median (IQR)	3,4 (2,0; 14,6)	2,1 (1,4; 9,5)	<b>0,005</b>
Zeit vom Indexereignis zum Interview in Jahren, Median (IQR)	1,8 (1,1; 2,5)	1,3 (1,0; 1,7)	<b>&lt;0,001</b>
KHK-Manifestation vor dem Indexereignis n (%)	86 (64,7)	23 (33,3)	<b>&lt;0,001</b>
KHK-Krankheitsdauer in Jahren, Patienten mit KHK-Vorgeschichte, Median (IQR)	6,6 (2,5; 19,2)	13,6 (4,6; 17,6)	0,299
Indexereignis n (%)			<b>&lt;0,001</b>
- CABG	27 (20,3)	23 (33,3)	
- PTCA	81 (60,9)	17 (24,6)	
- Akuter Myokardinfarkt	8 (6,0)	24 (34,8)	
- Akute myokardiale Ischämie	17 (12,8)	5 (7,2)	
Jemals Hospitalisierung aufgrund von n (%)			
- CABG	45 (33,8)	29 (42,0)	0,252
- PTCA	97 (72,9)	31 (44,9)	<b>&lt;0,001</b>
- Myokardinfarkt	56 (42,1)	30 (43,5)	0,852
- Akute myokardiale Ischämie	30 (22,7)	6 (8,7)	<b>0,014</b>
- Angina Pectoris	39 (29,3)	10 (14,5)	<b>0,020</b>
Herzinsuffizienz <sup>a</sup> n (%)	26 (19,7)	34 (54,0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>			
Körpergewicht <sup>b</sup>			
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] Median (IQR)	29,4 (26,7; 32,1)	28,7 (26,0; 31,5)	0,359
Übergewicht n (%)	118 (89,4)	56 (82,4)	0,161
Adipositas n (%)	58 (43,9)	28 (41,2)	0,708
Blutdruck <sup>c</sup>			
Systolisch [mmHg] Median (IQR)	137 (125,5; 150)	134 (125; 151,5)	0,581
Diastolisch [mmHg] Median (IQR)	78,5 (71,5; 84,5)	74,8 (69; 80,8)	<b>0,034</b>
Erhöhter Blutdruck n (%)	64 (48,9)	27 (39,7)	0,219
Hyperlipidämie			
LDL [mmol/l] Median (IQR)	2,5 (2,0; 3,1)	2,3 (1,8; 2,7)	0,063
LDL ≥2,6mmol/l n (%)	50 (40,7)	19 (28,8)	0,106
LDL ≥ 1,8 mmol/l n (%)	103 (83,7)	49 (74,2)	0,117
LDL ≥ 1,4 mmol/l n (%)	119 (96,7)	63 (95,5)	0,654
Diabetes <sup>d</sup>			
HbA1c in % Median IQR	6,0 (5,7; 6,6)	5,8 (5,4; 6,6)	0,280
Selbstangabe n (%)	45 (34,4)	28 (40,6)	0,384
Neudiagnostiziert n (%)	29 (22,1)	3 (4,3)	<b>0,005</b>
Kombination n (%)	74 (56,5)	31 (44,9)	0,120
Rauchen <sup>e</sup>			
Aktive Raucher n (%)	7 (5,3)	5 (7,2)	0,548



Nierenfunktionsparameter			
Kreatinin [mg/dl] Median (IQR)	1,3 (1,2; 1,5)	1,3 (1,2; 1,5)	0,995
eGFR-CKDEPI [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ] Median (IQR)	50 (45; 56)	51 (44; 56)	0,924
ACR [mg/g] Median (IQR)	8,1 (3,4; 44,3)	10,1 (5,0; 40,1)	0,253

<sup>a</sup> Def.: Infos aus der Akte und/oder im Entlassungsbrief angegeben

<sup>b</sup> Def.: Übergewicht: BMI [kg/m<sup>2</sup>] ≥25. Adipositas: BMI [kg/m<sup>2</sup>] ≥30

<sup>c</sup> Def.: Median der Messungen ≥140/90 mmHg (bzw. ≥140/85 mmHg bei Diabetikern)

<sup>d</sup> Def.: Nüchternblutzucker ≥7 mmol/l oder ein 2h Plasmaglukosewert ≥11,1 mmol/l und/oder ein HbA1c ≥6,5% wurde bei Patienten ohne bekannten Diabetes als neu diagnostizierter Diabetes definiert

<sup>e</sup> Def.: Selbstangabe und/oder ein CO-Gehalt in der Ausatemluft >10 ppm mittels Smokerlyzer.

Für den Vergleich der Determinanten der CKD beim Studienbesuch diente wie bereits an obiger Stelle die europäische EA IV Kohorte als Referenz.<sup>43</sup> In beiden Kohorten hatten ältere Patienten und Diabetiker ein höheres Risiko für eine eingeschränkte Nierenfunktion während des Indexereignisses. In EA IV waren zusätzlich das weibliche Geschlecht (OR 1,95 (IQR 1,68; 2,26) p<0,001), eine längere KHK-Vorgeschichte (OR 1,01 (IQR 0,99; 1,02) p=0,012), der Zustand nach einer CABG-Operation (OR 1,47 (IQR 1,26; 1,73) p<0,001), eine Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (OR 1,67 (IQR 1,35; 2,07) p<0,001) und Adipositas (OR 1,24 (IQR 1,07; 1,43) p=0,006) unabhängig voneinander mit einer eingeschränkten Nierenfunktion beim Studienbesuch assoziiert.<sup>43</sup> Dies konnte in der EA V Kohorte nicht bestätigt werden. Diese Unterschiede könnten ebenfalls - wie oben schon beschrieben - durch den Fallzahlunterschied und die reduzierte statistische Power mitbedingt sein.

### 3.8.2 Vergleich der CKD Awareness der Patienten und der Determinanten der CKD Awareness

Tabelle 16 vergleicht die CKD Patienten-Awareness der EA Kohorten. Beim Studienbesuch von EA V bejahten 12% aller Studienteilnehmer die Frage, ob jemals ein Arzt eine Nierenfunktionseinschränkung diagnostiziert habe. In der EA IV Kohorte waren dies 15%.<sup>44,116</sup> Der Unterschied war nur knapp nicht signifikant (p-Wert 0,057). Von den Patienten mit einem CKD-G Stadium ≥3a hatten in der EA V Kohorte weniger Studienteilnehmer eine CKD-Awareness als in der EA IV Kohorte (30% vs. 43%). Dieser Unterschied war ebenfalls nur knapp nicht signifikant (p=0,090). Vor allem im Stadium G3a bestand in EA V eine signifikant geringere CKD-Awareness als in EA IV. Hier hatten

in EA V nur 19% eine Awareness, verglichen mit 40% der EA IV Teilnehmer (p-Wert 0,013). In den Stadien G 3b und 4 gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede (44 vs. 39% p-Wert 0,774 und 100 vs. 86% p-Wert 0,428). Im Stadium G5 hatten in beiden Kohorten 100% der Studienteilnehmer eine CKD Awareness. Gemeinsam hatten beide Kohorten, dass den Patienten die Nierenfunktionseinschränkung umso eher bewusst war, je fortgeschrittener sich die Nierenfunktionseinschränkung zeigte. Keine signifikanten Unterschiede gab es bezüglich der ärztlichen Empfehlung einen Spezialisten aufzusuchen. Beiden Kohorten ist wiederum gemeinsam, dass die Empfehlung, einen Spezialisten aufzusuchen eher ausgesprochen wurde, je höher das Stadium sich zeigte. 16% der EA V Studienteilnehmer mit einem CKD-G Stadium  $\geq 3a$  und damit etwa gleich viele wie bei EA IV (17%) ließen sich von einem Spezialisten (z.B. Nephrologen) behandeln. Über die Stadien hinweg wurden ähnlich viele Studienteilnehmer in EA V wie in EA IV von einem Spezialisten behandelt (G3a 8 vs. 6%, G3b 19 vs. 21%, G4 75 vs. 71% und G5 100 vs. 100%).

*Tabelle 16: Vergleich der CKD Awareness der Patienten: EA IV vs. EA V*

	<b>EA IV<sup>44,116</sup> (n=474)</b>	<b>EA V (n=218)</b>	<b>p-Wert</b>
CKD Awareness Frage bejaht n (%)			
- Alle Teilnehmer	73 (15,4)	26 (11,9)	0,057
- GFR <60 und Fragebogen erhoben	47 (43,1)	21 (30,4)	0,090
Empfehlung Spezialisten aufzusuchen n (%)			
- Alle Patienten	36 (7,6)	13 (6,0)	0,437
- GFR <60 und Fragebogen erhoben	22 (20,2)	13 (18,8)	0,826
Spezialist aufgesucht n (%)			
- Alle Patienten	33 (7,0)	12 (5,5)	0,470
- GFR <60 und Fragebogen erhoben	19 (17,4)	11 (15,9)	0,796

Hinsichtlich der Determinanten der CKD-Awareness der Patienten gab es bei der EA V Kohorte leichte Veränderungen im Vergleich zu der deutschen EA IV Kohorte. In beiden Kohorten war eine niedrigere Nierenfunktion beim Studienbesuch und die Erwähnung der CKD im Arztbrief des Indexereignisses unabhängig mit der Awareness der Patienten über die CKD assoziiert. Darüber hinaus waren bei der EA IV Kohorte die Herzinsuffizienz als Nebendiagnose (OR 1,99 (95% CI 1,00; 3,97) p=0,05) sowie ein adipöser Ernährungszustand (OR 1,97 (95% CI 1,07; 3,64) p=0,03) mit einem besseren

Bewusstsein der CKD assoziiert.<sup>116</sup> In der EA V Kohorte zeigte sich keine signifikante Assoziation der Nebendiagnose Herzinsuffizienz in der univariaten Analyse. Statistisch signifikant war jedoch die Assoziation des Risikofaktors Diabetes mit der CKD Awareness der Studienteilnehmer der EA V Kohorte. In EA IV konnte für Diabetes in der univariaten Analyse keine signifikante Assoziation gezeigt werden (OR 1,23 (95% CI 0,71; 2,13) p=0,45).<sup>116</sup>

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit an Daten der EUROASPIRE V Kohorte des Würzburger Studienzentrums der Jahre 2016-2017 konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zur Würzburger EA IV Kohorte aus den Jahren 2012-2013 ein signifikanter Anstieg der Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion beim Indexereignis und ein tendenzieller Anstieg der CKD Prävalenz beim Studienbesuch bestand. Die bereits in der europäischen EA IV Kohorte gezeigten unabhängigen Assoziationen der CKD zum Alter der Patienten und Diabetes konnten nun in der Würzburger EA V Kohorte bestätigt werden. Die Assoziation zwischen der CKD und arteriellen Hypertonie, Herzinsuffizienz, dem weiblichen Geschlecht, durchgeführter CABG, vorbekanntem Myokardinfarkt, das Vorliegen einer längeren KHK-Vorgeschichte sowie einer Adipositas zeigten im Gegensatz zur europäischen EA IV Kohorte<sup>43</sup> keine signifikanten Assoziationen in der Würzburger EA V Kohorte.

Bezüglich der Ärztlichen Awareness konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen EA IV und V festgestellt werden. In beiden Würzburger Kohorten wurde nur bei jedem vierten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine solche im Arztbrief erwähnt. Die Ärztliche Awareness war in beiden EA Kohorten unabhängig mit der GFR assoziiert und stieg in weiter fortgeschrittenen Stadien an. In EA IV waren zusätzlich eine vorbekannte KHK und das AKI mit Ärztlicher Awareness assoziiert.<sup>116</sup> In EA V ging die Assoziation des AKI in der multivariaten Analyse verloren. Das Codierungsverhalten war in EA V bezogen auf die gesamte Kohorte signifikant verbessert. Wenn man allerdings nur die fortgeschrittenen CKD Stadien ab G3 berücksichtigt, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede mehr. Die Patienten Awareness zeigte bezogen auf die Gesamtkohorten keine signifikanten Unterschiede in EA V und IV. Jedoch zeigte sich bei den Patienten im Stadium G3a, welche den Großteil der CKD Patienten ausmachte, eine signifikant geringere CKD Awareness in der EA V Kohorte. In den höheren CKD Stadien konnten keine signifikanten Unterschiede der CKD Awareness zwischen den Kohorten gezeigt werden. Determinanten der Patienten Awareness waren in beiden Kohorten die GFR und die Erwähnung der Nierenfunktionseinschränkung im Arztbrief. Zusätzlich konnte in EA V

eine Assoziation zum Diabetes als Komorbidität gezeigt werden. In EA IV konnte dies für Adipositas und Hypertonie gezeigt werden.<sup>116</sup>

#### *4.1 Angemessenheit der Methodik*

##### *Erhebung der Nierenfunktion*

Eine wichtige Voraussetzung für die Erhebung von Prävalenzen einer Nierenfunktionseinschränkung wie der CKD oder dem AKI ist die Messung bzw. Abschätzung der Organfunktion der Niere. Hierfür sind über die letzten Jahrzehnte viele Möglichkeiten, Methoden und Abschätzungsformeln entwickelt worden. Welche dieser Methoden am besten für den klinischen Alltag oder den wissenschaftlichen Vergleich ist hängt von mehreren Faktoren ab und ist aktuell Gegenstand des wissenschaftlichen Diskurses. Hier spielen unter anderem Faktoren wie die Praktikabilität im Alltag, der Zeitaufwand, Kostenpunkte aber auch die Genauigkeit entscheidende Rollen. Bis eine noch präzisere Formel für die Abschätzung der GFR zur Verfügung steht und sich im klinischen Alltag etabliert, empfiehlt die KDIGO in den Leitlinien von 2012 die Abschätzung der GFR über die CKD-EPI Formel.<sup>45</sup> Dieser Empfehlung wurde in der EA IV und V Studie sowohl beim Studienbesuch als auch beim Krankenhausaufenthalt gefolgt. Die CKD-EPI Formel wird in einigen Veröffentlichungen jedoch als ungeeignet für die Erhebung der CKD-Prävalenz angesehen, da die verwendeten eGFR Formeln jeweils nur in gewissen GFR-Bereichen und in bestimmten Altersgruppen die tatsächlich gemessene GFR akkurat abschätzen können und in anderen Bereichen große Abweichungen zeigen.<sup>155</sup> Nachteil der Kreatinin-basierten Schätzungen sind die Beeinflussung der Kreatinin-Konzentration durch diätetische Einflüsse wie Fleischkonsum und durch den Muskelstoffwechsel. Dies führe zu einer diagnostischen Unsicherheit, die sowohl zur Über- als auch Unterschätzung der CKD Prävalenz führen könnten.<sup>156</sup> Eine weitere Methode, die GFR abzuschätzen, basiert auf der Verwendung von Cystatin C anstatt Kreatinin. Vorteile der Methode sind die Unabhängigkeit von Muskelmasse und diätetischen Einflüssen, jedoch beeinflussen andere Faktoren wie Inflammation die Konzentration im Plasma. Einige Studien konnten eine Überlegenheit der Cystatin C Methode gegenüber der Kreatinin-

Methode in älteren Populationen zeigen.<sup>157</sup> Ein Problem stellt dabei dar, dass diese Methodik noch nicht in der klinischen Routine etabliert ist, was unter anderem durch die höheren Kosten erklärt werden dürfte. Methodisch optimal wäre eine direkte Messung der GFR beim Studienbesuch (z.B. über Inulin-Clearance) gewesen. Dadurch würden die entstandenen Schätzfehler durch Verwendung der CKD-EPI Formel reduziert. Allerdings ist diese Methodik zeitaufwändiger, teurer und wäre aufgrund der notwendigen mehrmaligen Blutentnahmen für den Patienten unangenehmer.<sup>156</sup> Die Messung der GFR wird darüber hinaus im klinischen Alltag nur in sehr wenigen Ausnahmen durchgeführt.

Mittlerweile konnte gezeigt werden, dass Kombinationen aus verschiedenen Biomarkern, wie Cystatin C und Kreatinin in einer Formel zu einer verbesserten Präzision der GFR-Schätzungen führen können.<sup>158</sup> Bis diese in den klinischen Alltag implementiert werden, wird wohl noch einige Zeit vergehen. Bis dahin scheint die Verwendung der Kreatinin-basierten CKD-EPI Formel eine gute und insgesamt sehr verlässliche Abschätzung der GFR zu sein. Generell hat jede Schätzung der GFR, unabhängig von der verwendeten Methode (CKD-EPI, MDRD, ...) erhebliche Vorteile gegenüber der alleinigen Betrachtung des Kreatinin-Werts.

Zusätzlich zu der Schätzung der GFR empfiehlt die KDIGO Organisation die Albumin-Kreatinin-Ratio zu bestimmen. Aufgrund der fehlenden Messung dieses Parameters im klinischen Alltag lagen für die Analyse lediglich die prospektiv erhobenen Daten während des Studienbesuchs vor.

### *Definition der CKD*

Nach der Veröffentlichung der K/DOQI CKD-Leitlinie von 2002<sup>159</sup> wurde in den meisten epidemiologischen Studien eine GFR-Schwelle  $<60\text{ml}/\text{min}$  und seit KDIGO 2012 als zusätzliches Kriterium eine Albuminurie ab Stadium A2 als CKD definiert. Durch Verwendung der gleichen Kriterien ist die Vergleichbarkeit der EA V Studie mit der EA IV Studie und auch mit anderen epidemiologischen Studien gegeben. Glassock et al kritisieren jedoch die Verwendung des Schwellenwertes von  $60\text{ml}/\text{min}$  in Abwesenheit von signifikanter Albuminurie zur Definition der CKD bei älteren (und auch jüngeren)

Patienten.<sup>155</sup> Wie in der Einleitung schon erwähnt, befindet sich der Großteil der CKD Patienten im Stadium 3. Auch in EA V konnte dies gezeigt werden (siehe Abbildung 6). Vor allem in der älteren Bevölkerung ist eine große CKD Prävalenz beobachtet worden. Studien konnten jedoch zeigen, dass ältere Patienten im Stadium G3a ohne signifikante Albuminurie kein wesentlich oder ein nur gering erhöhtes Mortalitätsrisiko hatten im Vergleich zu jüngeren Patienten im gleichen Stadium.<sup>160,161</sup> Im Alter ist ein physiologischer Verlust an Nephronen durch Glomerulosklerose zu beobachten. Dies führt schlussendlich zu einem GFR Verlust von 0,75-1ml/Jahr ab einem Alter von ca. 30 Jahren. Auch ohne weitere Erkrankungen ist im Alter eine Reduktion der Nierenfunktion zu beobachten.<sup>162-165</sup> Vorgeschlagen wird von den Kritikern eine Anpassung der CKD Definition durch eine altersabhängige Unterteilung des G3A1 Stadiums für Patienten über oder unter 65 Jahren.<sup>166</sup> Patienten fälschlicherweise als chronisch Niereninsuffizient zu bezeichnen, könnte bei älteren Patienten zu unnötigen Ängsten führen sowie unnötige Kosten und Ressourcen verbrauchen und zu überflüssiger und potentiell schädlicher zusätzlicher Medikation führen.<sup>167</sup> Gegebenenfalls ist das Stadium 3a ohne signifikante Albuminurie bei älteren Patienten weniger als krankhafter Prozess, sondern eher als altersgemäße physiologische Veränderung zu betrachten. Andererseits besteht die Gefahr der Bagatellisierung der eingeschränkten Nierenfunktion im Alter. Dies kann durch Verzögerung einer nephroprotektiven Therapie zu einem schnellen irreversiblen Verlust der Nierenfunktion führen. Was genau als Krankheit zu bezeichnen und was als physiologische Alterung zu betrachten ist, bleibt eine überwiegend philosophische Debatte. Abzuwarten bleibt, ob für das Stadium G3aA1 in zukünftigen Leitlinien-Empfehlungen eine Anpassung der Risikobewertung an das Alter eingeführt werden wird.

### *Erhebung der Awareness*

Die Patienten-Awareness wurde in EA V mit der Frage nach der Erwähnung einer Einschränkung der Nierenfunktion/ bzw. Chronische Niereninsuffizienz durch einen Arzt erhoben. Im Vergleich zur Würzburger EA IV Kohorte wurde die Frage leicht

abgewandelt. In der EA IV Studie wurde den Patienten folgende Frage gestellt: „Ist Ihnen jemals von einem Arzt/einer Ärztin gesagt worden, dass Ihre Nieren nicht mehr richtig arbeiten bzw. die Nierenwerte erhöht sind“. In der aktuellen Studie wurde gefragt, ob den Probanden „jemals von ärztlicher/fachlicher Seite mitgeteilt worden war, dass Ihre Nierenfunktion eingeschränkt ist oder Sie eine chronische Nierenerkrankung haben?“. Da beide Formulierungen gängige Verwendungen im klinischen Sprachgebrauch sind, sehen wir eine Vergleichbarkeit als gegeben an. Allerdings lassen sich Unterschiede durch die verschiedenen Fragen nicht ausschließen. In der NHANES Studienreihe aus den USA wurde die CKD Awareness lange Zeit über die Frage nach *weak or failing kidneys*, was mit Nierenschwäche/-versagen übersetzt werden kann, erhoben.<sup>112,130,135</sup> In der *Kidney Early Evaluation Program* und der *Behavioral Risk Factor Surveillance System* Studienreihe wurde die Awareness mit der Frage, ob ein Arzt jemals dem Patienten gesagt habe, dass er (eine) Nierenerkrankung (*kidney disease*) hat, definiert.<sup>168,169</sup> Einige Wissenschaftler äußern jedoch Bedenken darüber, ob diese Fragen wirklich die Patienten-Awareness widerspiegelt, da diese Termini selten in der Arzt-Patienten-Kommunikation verwendet werden würden.<sup>170,171</sup> Eine Studie hat die Sensitivität und die Spezifität verschiedener Ausdrücke untersucht und kam zu dem Schluss, dass - egal wie gefragt wurde - die CKD Awareness niedrig war, aber eine unterschiedliche Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit von der Frage, wie nach Awareness gefragt wurde, bestehe.<sup>170</sup> Vor allem über Kombinationen aus mehreren Formulierungen konnten die Sensitivität und Spezifität erhöht werden. Von daher könne eine Unterschätzung der Awareness mit bisher genutzten Fragen nicht ausgeschlossen werden.<sup>170</sup> Die in der aktuellen Befragung gewählten Formulierungen entsprechen den in der Literatur verwendeten Awareness Fragen und ermöglichen somit auch den Vergleich der Ergebnisse untereinander.

Für die Erhebung der ärztlichen CKD Awareness diene in EA IV und V die Erwähnung einer eingeschränkten Nierenfunktion im Entlassungsbrief sowie die Codierung der eingeschränkten Nierenfunktion mittels ICD-10-Codes. Wie in der Einleitung bereits



geschildert, nimmt der Arztbrief eine zentrale Rolle in der Kommunikation von Krankenhausarzt und Hausärzten ein.<sup>117,118</sup> Die Tatsache, dass die ärztliche Awareness mit Anstieg der Schwere der Nierenfunktionseinschränkung anstieg, spricht dafür, dass die Erwähnung im Brief vor allem für die späteren Stadien ein gutes Maß für die ärztliche Awareness ist. Eine geringgradige Nierenfunktionseinschränkung, die nicht im Arztbrief dokumentiert ist, könnte jedoch fälschlicherweise als mangelnde ärztliche Awareness interpretiert werden, obwohl die Nierenfunktionseinschränkung durch den Arzt erkannt wurde, diese jedoch nicht als wichtig genug erachtet wurde, um sie zu dokumentieren. Da aber auch schon bei geringgradiger Nierenfunktionseinschränkung das Risiko für Mortalität und einen Progress der CKD erhöht ist,<sup>67,69,78,79</sup> sollten auch leichtere Nierenfunktionseinschränkungen im Arztbrief dokumentiert werden, um diese im ambulanten Setting zu kontrollieren und ggf. bei Bedarf eine Therapie einzuleiten. Ein weiteres Problem ist, dass die Entlassungsbriefe in Deutschland häufig von eher jüngeren Assistenzärzten geschrieben werden.<sup>116</sup> Diese haben naturgemäß weniger klinische Erfahrung und könnten dadurch ein geringeres Bewusstsein über die Folgen einer eingeschränkten Nierenfunktion haben. Eine Online-Studie, die das Wissen von Assistenzärzten der Inneren Medizin über die Leitlinien der CKD abfragte, zeigte neben den bestehenden Wissenslücken, dass Assistenzärzte im dritten Jahr den Test besser abschlossen als solche im ersten Jahr.<sup>138</sup> Dies könnte zu einer Unterschätzung der tatsächlichen ärztlichen Awareness führen. Trotz der genannten Probleme scheint die Verwendung der Arztbriefe ein gutes Maß für die Beschreibung der ärztlichen CKD Awareness zu sein.

Die Beschreibung der ärztlichen Awareness über die Codier-Rate ist ebenfalls ein gängiges Mittel in der Literatur.<sup>113,133</sup> Die korrekte Codierung von Nebendiagnosen ist -wie oben bereits beschrieben - wichtig für die Finanzierung der Krankenhäuser, dementsprechend werden die Ärzte von den Trägern der Kliniken angehalten, höchst gewissenhaft zu codieren. Aufgrund der steigenden Bürokratisierung des Arztberufes und zur zeitlichen Entlastung der Ärztinnen und Ärzte ist es in vielen Kliniken mittlerweile ein gängiges Mittel, sogenannte Codier-Fachkräfte anzustellen, die die

Ärzte im klinischen Alltag bei der Codierung von Erkrankungen unterstützen. Hauptverantwortlich bleibt jedoch der Arzt. Aufgrund dieser sich neu entwickelnden Aufgabenteilung könnte das Codier-Verhalten eher die Awareness der Klinikverwaltung als die rein ärztliche Awareness widerspiegeln.

Ein weiteres Problem stellt die Tatsache dar, dass im klinischen Alltag die ICD-Codierungen oft erst nach Fertigstellung des Arztbriefes und nach Entlassung des Patienten durch den Arzt zusammen mit den Codier-Assistenten erstellt werden. Eine dabei nachträglich festgestellte CKD/AKI wird vermutlich nur selten dem Patienten mitgeteilt.

#### *Vergleichbarkeit von EA IV und V*

Aufgrund der nahezu identischen Einschlusskriterien und der gleichen Methodik bei der Rekrutierung und der Datenerhebung ist eine Vergleichbarkeit der beiden Studien gewährleistet. Allerdings kam es durch kleine Neuerungen in der Rekrutierungsstrategie zu Fallzahlunterschieden der beiden Studien, da in EA V aus 3 Regionen rekrutiert wurde anstatt wie in EA IV nur aus einer. Die Fallzahlunterschiede entstanden dadurch, dass nur Daten von Probanden aus Würzburg und nicht aus Halle und Tübingen für die Arbeit verwendet wurden. Darüber hinaus wurde der Zeitraum, in dem die Probanden zum Studienbesuch eingeladen werden konnten, in EA V auf maximal 24 Monate nach dem Indexereignis gegenüber EA IV mit 36 Monaten, verkürzt.

Ein weiterer Punkt, der die Vergleichbarkeit beider Kohorten beeinträchtigen könnte, ist der deutliche niedrigere Anteil an Probanden mit vor dem Indexereignis vorbekannter KHK in EA V.

Insgesamt halte ich die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Würzburger EA IV und V Studien untereinander, aufgrund des nahezu identischen Studienaufbaus und lediglich diskreter Änderungen in der Rekrutierungsstrategie, für gegeben. Auch eine Vergleichbarkeit der Prävalenz und der Awareness der Nierenfunktion mit internationalen Studienergebnissen halte ich, aufgrund der Anwendung von aktuell

anerkannten Methoden, wie der Abschätzung der GFR mittels CKDEPI Formel und der Erhebung der Awareness mittels standardisierter Fragebögen, für angemessen. Im nächsten Abschnitt folgt die Überprüfung der zu Beginn aufgestellten Hypothesen und Ziele der Arbeit, die Diskussion der Ergebnisse sowie die Einordnung dieser in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext.

#### *4.2 Hypothese 1: Die Prävalenz der CKD und die Determinanten der CKD bei KHK Patienten sind zwischen EA IV und V weitestgehend gleichgeblieben*

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion während Hospitalisation und Studienbesuch*

Zwischen EA IV und V kam es während des stationären Aufenthaltes zu einem signifikanten Anstieg der Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion während des Krankenhausaufenthaltes. Auch während des Studienbesuches kam es zu einem Anstieg der CKD Prävalenz, gemessen an der reduzierten GFR. Die Mediane ACR war beim Studienbesuch ebenfalls signifikant höher. Etwas gesunken ist der Anteil der Patienten mit signifikanter Albuminurie bei erhaltener eGFR. Die Datenlage bezüglich der Prävalenz der CKD in KHK Kohorten ist überschaubar. McClellan beschrieb eine CKD Prävalenz in einer amerikanischen AMI Kohorte während eines stationären Aufenthaltes von über 50%.<sup>68</sup> Allerdings wurde bei dieser Studie die MDRD-Formel verwendet, die zu einer Unterschätzung der GFR im Schwellenbereich von 60 ml/min neigt, was die höhere Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion gegenüber der EA V Kohorte mit 32% erklären könnte. Darüber hinaus könnte die höhere Prävalenz auch durch die notfallmäßige Akutsituation in dieser Studie erklärt werden, wohingegen in EA zusätzlich zu den ACS auch elektive Prozeduren durchgeführt wurden, bei denen vermutlich eine stabilere Nierenfunktion vorgelegen hat. Eine andere Studie im stationären Setting zeigte eine Prävalenz der CKD bei KHK Patienten von 24%.<sup>87</sup> Ergebnisse der REGARDS Studie zeigten im ambulanten Setting, dass 21% der Patienten mit vorbekannter KHK eine CKD, definiert als GFR <60 ml/min, hatten.<sup>137</sup> In EA IV bzw. V zeigte sich mit 25%<sup>44,116</sup> bzw. 32% ein größerer Anteil. Eine Ursache für die beobachteten Zunahme der Prävalenz in EA V, verglichen mit EA IV, könnte das höhere Alter der EA V Kohorte sein. In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass das Alter

mit der CKD assoziiert ist.<sup>45,70,135</sup> Diese signifikante Assoziation konnte auch in EA V in der multivariaten binär logistischen Regression gezeigt werden. Inwieweit die eingeschränkte Nierenfunktion, speziell im Stadium G3A1, im Alter einen krankhaften Prozess darstellt, wird - wie bereits oben beschrieben - zurzeit diskutiert. Der Anteil dieser Patienten stieg von 14% in EA IV auf 17% in EA V an.

Eine weitere Ursache könnte die in EA V signifikant häufiger vorbekannte Herzinsuffizienz sein. Herzinsuffizienzpatienten haben häufig eine CKD.<sup>68,172</sup> Über die verschiedenen Unterformen des kardierenalen Syndroms, u.a. hervorgerufen durch die verringerte renale Perfusion, könnte dies zu einer vermehrten CKD Prävalenz in der EA V Kohorte geführt haben.<sup>89,173</sup> Aufgrund der gegenseitigen Beeinflussung von Herz und Niere könnte im Umkehrschluss aber auch die höhere CKD Prävalenz die höhere Prävalenz der Herzinsuffizienz erklären. In der binär logistischen Regression zeigte die Herzinsuffizienz allerdings keine signifikante Assoziation zum Vorhandensein der eingeschränkten Nierenfunktion. Eine solche Assoziation zeigte sich aber in EA IV für die Gesamteuropäische Kohorte.<sup>43</sup> Ein Grund für diesen Unterschied könnte die geringere Fallzahl in EA V darstellen.

In Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass die weltweite Zunahme der CKD-Prävalenz unter anderem durch die Zunahme der Häufigkeit der Diabeteserkrankungen und der Adipositas bedingt ist.<sup>56,61</sup> In der EA V Kohorte hatte jeder vierte Patient einen bekannten Diabetes, in der Gruppe mit eingeschränkter Nierenfunktion waren es mit 40% fast doppelt so viele. Fast jeder Zweite war definitionsgemäß adipös. Im Vergleich zu EA IV gab es jedoch keine signifikante Zunahme dieser RF. Trotzdem könnten diese beiden RF eine Ursache für die erhöhte Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion in EA V sein, es ließ sich jedoch nur für den Diabetes eine signifikante Assoziation mit der CKD zeigen.

Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden EA Kohorten, der zu der unterschiedlichen CKD Prävalenzen geführt haben könnte, ist die Verteilung der Indexereignisse. EA V Patienten hatten häufiger einen CABG und seltener eine PTCA als Indexereignis im Vergleich zu EA IV Patienten. Das Risiko, ein AKI nach einem CABG zu erleiden, ist um das zwei- bis dreifache gegenüber dem Risiko nach PTCA erhöht.<sup>174</sup> Die

Inzidenz des AKI in EA V war allerdings geringer als in EA IV, wenn man die Erfüllung des zeitlichen AKI Kriteriums als zusätzlichen Faktor berücksichtigt. Darüber hinaus haben KHK-Patienten, die einen CABG benötigen, in der Regel eine längere KHK-Krankheitsgeschichte und eine weit fortgeschrittene Atherosklerose der Koronarien. Da sowohl die KHK als auch die CKD atherosklerotische Veränderungen als Pathogenese gemeinsam haben, könnte der höhere Anteil an CABG Patienten die größere Prävalenz der Nierenfunktionseinschränkung mit erklären. Im Gegensatz dazu spricht jedoch die Tatsache, dass das Indexereignis in EA V signifikant häufiger die Erstmanifestation der KHK darstellte und diese Patienten somit insgesamt eine eher kürzere KHK- Krankheitsgeschichte hatten. Dies spiegelte sich auch in der KHK-Krankheitsdauer wider, die in EA V für die gesamte Kohorte signifikant kürzer war verglichen mit EA IV. Interessanterweise hatten die Patienten mit vorbestehender KHK in EA V aber eine signifikant längere KHK- Krankheitsdauer, verglichen mit den Patienten mit vorbekannter KHK aus EA IV. Diese Ergebnisse könnten so interpretiert werden, dass der Großteil der EA V Patienten gesünder war als in EA IV, der Anteil mit vorbekannter KHK jedoch schwerer krank und so den höheren Anteil an CKD Patienten mitbedingte.

#### *Akutes Nierenversagen während des Krankenhausaufenthaltes*

Weltweit erleidet ca. jeder fünfte Patient während einer Hospitalisierung ein AKI. Vor allem Patienten, die aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen therapiert werden, haben ein erhöhtes Risiko.<sup>105</sup> Ähnliche AKI Inzidenzen konnten in den beiden Würzburger EA Kohorten beobachtet werden. Im Gegensatz zur eingeschränkten Nierenfunktion ist die AKI Inzidenz während des Indexereignisse in EA V aber tendenziell geringer als in EA IV. Ein ähnlicher Trend konnte zwischen 2000 und 2008 bei Patienten mit Myokardinfarkt in den USA gezeigt werden.<sup>175</sup> Trotz einer höheren Prävalenz an vaskulären RF (wie z.B. CKD, CHD, Alter, Diabetes) zeigte sich eine Verringerung der AKI Inzidenz von 26% auf 19%. Auch die AKI Mortalität ist in diesem Zeitraum gesunken. Allerdings gab es große Unterschiede bei den an der Studie beteiligten Krankenhäusern. Dies interpretierten die Autoren so, dass in manchen

Krankenhäusern eine höhere AKI Awareness vorlag und dadurch besser präventiv gearbeitet wurde. Die Verringerung der AKI Inzidenz war besonders groß in der Gruppe der PTCA Patienten.<sup>175</sup> Weltweit konnte ebenfalls eine Abnahme der AKI Inzidenz gezeigt werden.<sup>105</sup>

Eine Ursache für die geringe AKI Inzidenz in EA V könnte somit die verbesserte ärztliche AKI Awareness und die dadurch verbesserte Prävention während des Krankenhausaufenthaltes sein, beispielsweise durch Vermeidung nephrotoxischer Medikamente. Demgegenüber steht jedoch, dass keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Erwähnung des AKI im Entlassungsbrief gezeigt werden konnten. Lediglich die Codierung der AKI in EA V hat sich im Vergleich zu EA IV verbessert. Eine weitere Ursache für die Abnahme der AKI Inzidenz in EA V könnte - wie bereits oben beschrieben - die zum Großteil gesündere Kohorte sein, da gezeigt werden konnte, dass das Risiko für ein AKI mit Zunahme der kardiovaskulären RF ansteigt.<sup>176</sup> Eine weitere Erklärung könnte sein, dass EA V Patienten seltener eine PTCA hatten als in EA IV und damit seltener nephrotoxischem Kontrastmittel ausgesetzt wurden. Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie (CIN) ist eine häufige Komplikation nach einer PTCA bei KHK Patienten.<sup>177,178</sup> Zahlreiche präventive Maßnahmen wurden untersucht, um die Inzidenz der CIN nach PTCA zu reduzieren. Einen präventiven Effekt scheint die präprozedurale Hydratation zu haben.<sup>179</sup> Intraprozedural spielen die Menge des applizierten Kontrastmittels sowie die Verwendung von iso- statt niederosmolaren Kontrastmitteln eine Rolle in der Prävention der CIN.<sup>180,181</sup> Aufgrund einer verbesserten ärztlichen Awareness könnten so präventive Maßnahmen wie die adäquate Hydrierung, die Reduzierung des Kontrastmittel-Volumens oder die Verwendung von isoosmolaren Kontrastmitteln während der PTCA bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einer Reduktion der AKI Inzidenz in EA V geführt haben. Auch Dosisanpassungen an die Nierenfunktion oder die Vermeidung nephrotoxischer Medikamente könnten dazu geführt haben, dass in EA V die AKI Inzidenz geringer war. Interessanterweise kam es bei Vernachlässigung des zeitlichen AKI Kriteriums zu einer Angleichung der AKI Inzidenz in EA IV und V mit jeweils 18%. Eine Interpretation dafür könnte sein, dass die AKI Inzidenz in EA V durch eine seltener Blutabnahme im für die

Diagnose eines AKI notwendigen 48h-Intervall, verschleiert wurde. In der Regel wird bei kränkeren Patienten öfter Blut abgenommen, um die pathologischen Werte zu kontrollieren. Da die EA V Kohorte wie oben bereits beschrieben wohl im Kollektiv eher gesünder war als die EA IV Studie, könnte dies zur Verschleierung der AKI Inzidenz in EA V geführt haben. Eine weitere Verschleierung des AKI ist durch die Beeinflussung des Flüssigkeitshaushalts möglich. Bei zu starker Flüssigkeitsgabe kann es über einen Dilutionseffekt zu einem zu niedrig gemessenen Kreatinin kommen. Dies kann zu einer Verschleierung eines SCr Anstiegs führen und die AKI Diagnose erschweren. Es konnte in Studien gezeigt werden, dass nach Adjustierung der SCr Werte an den Flüssigkeitshaushalt mehr AKI detektiert wurden. Darüber hinaus hatten Patienten mit erst nach der Adjustierung festgestelltem AKI ein höheres Mortalitätsrisiko als Patienten ohne AKI und ein gleich hohes Risiko wie Patienten mit bereits ohne Adjustierung detektiertem AKI.<sup>182</sup> Da keine Angaben über den Flüssigkeitshaushalt der EA Patienten vorlagen, kann über diese Hypothese nur spekuliert werden.

Erschwert wird die AKI Detektion im akuten Setting, da oftmals keine Baseline-Werte des SCr bekannt sind. Darüber hinaus kann schon vor stationärer Aufnahme aufgrund eines ACS durch eine Minderperfusion der Niere ein AKI entstehen, was dann zu einem erhöhten SCr im Aufnahmelabor führt. Nach erfolgreicher Therapie kann es dann im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes zu einer Normalisierung des SCr kommen. Laut Definitionskriterien ist der Abfall des SCr über 0,3 mg/dl in 48h jedoch kein AKI Kriterium. Dies kann ebenfalls zu einer Unterschätzung der AKI Inzidenz geführt haben. Die deutsche Gesellschaft für Nephrologie empfiehlt in Ihrem ICD-10 Kodierleitfaden von 2017 die AKI Codierung auch bei einem Abfall des SCr über 0,3 mg/dl.<sup>145</sup> Bei vier der neun codierten AKI in EA V war dies der Fall. Auch bei einer Erwähnung eines AKI im Arztbrief wurde ein Abfall des SCr als AKI identifiziert. Die retrospektive Datenanalyse ist somit bezüglich der AKI Definition limitiert auf die Veränderung der Laborparameter, wohingegen die Ärzte im Alltag auch den klinischen Kontext in die Überlegungen mit einbeziehen. Somit kann eine Unterschätzung der AKI Inzidenz nicht ausgeschlossen werden.

Die Ergebnisse der Würzburger EA Studie konnten eine häufige CKD Prävalenz bei KHK Patienten bestätigen. Darüber hinaus konnte die Zunahme der CKD Prävalenz auch in der Gruppe der KHK Patienten beobachtet werden. Die CKD stellt ein großes und wachsendes gesundheitspolitisches Problem dar. Neben der steigenden Lebenserwartung sind weitere Ursachen dafür verantwortlich, wie die weltweit teils dramatischen Entwicklungen der letzten Jahrzehnte in Bezug auf die Inzidenzen der arteriellen Hypertonie, des Übergewichts und des Diabetes mellitus.<sup>49,183-185</sup> Diverse Strategien der Bewältigung der Problematik werden diskutiert. Dabei spielen die Frühdetektion der Nierenfunktionseinschränkung über Screening-Untersuchungen bei Risikogruppen wie Diabetikern eine Rolle. Darüber hinaus sollte die kardiovaskuläre Risikoreduktion durch Behandlung der klassischen kardiovaskulären RF ein Therapieziel sein für Patienten mit CKD. Vor allem diese weltweit steigende Anzahl an Diabetes, Adipositas und Bluthochdruck wird in Zukunft eine große Herausforderung darstellen.

Ein weiteres Problem stellt dar, dass bisher kaum Studien, speziell die kardiovaskuläre Prävention von CKD Patienten betreffend, existieren. Die vorhandenen Daten deuten darauf hin, dass CKD Patienten zumindest genauso von der präventiven Therapie der kardiovaskulären RF profitieren würden wie Patienten ohne CKD.<sup>51,186</sup> Da das kardiovaskuläre Risiko der CKD Patienten allerdings nur zum Teil durch die klassischen kardiovaskulären RF erklärt werden kann, müssen weitere Studien zur Detektion und Therapie der nicht klassischen RF durchgeführt werden.<sup>46</sup>

#### *4.3 Hypothese 2: Die Ärztliche CKD Awareness hat sich im zeitlichen Verlauf verbessert. Die Determinanten bleiben unverändert*

Insgesamt zeigte sich über alle CKD Stadien keine verbesserte ärztliche Awareness der CKD bei KHK Patienten in EA V.

Eine Erklärung für die in EA V geringe Awareness im Frühstadium G3a könnte sein, dass das EA V Kollektiv tendenziell gesünder war als das EA IV Kollektiv. In der EA V Kohorte war das Indexereignis viel häufiger die KHK-Erstmanifestation. Zudem waren die klassischen kardiovaskulären RF mit Ausnahme der Herzinsuffizienz eher gleich häufig oder sogar seltener als in EA IV vorliegend. Diese Konstellation könnte dazu geführt



haben, dass die Ärzte selten die frühen Stadien der CKD wahrgenommen haben, da die Patienten womöglich seltener klinische Marker für die CKD oder die Komorbiditäten während des Krankenhausaufenthaltes aufwiesen. Darüber hinaus könnten aufgrund des signifikant höheren Alters der EA V Kohorte manche Ärzte die Nierenfunktionseinschränkung im Stadium G3a bei den älteren Patienten weniger als krankhaften Zustand, denn als physiologischen Altersprozess eingeordnet haben. Die Datenlage bezüglich der ärztlichen CKD Awareness bei KHK Patienten ist rar, Daten über Trends der ärztlichen CKD Awareness bei KHK Patienten gibt es nach unserem Wissen bisher überhaupt keine. McClellan et al. untersuchten um die Jahrtausendwende Patienten, die wegen eines AMI oder einer Herzinsuffizienz stationär behandelt wurden.<sup>68</sup> Über 50% der Patienten hatten während des stationären Aufenthaltes eine eingeschränkte Nierenfunktion. Im Stadium G3a/b wurde in 13% und im Stadium G4/5 in 40% der Patienten eine CKD durch die Ärzte diagnostiziert. Die Patienten wurden nach Entlassung nachverfolgt. Bei den Patienten, die im Verlauf ins Stadium der ESRD fortschritten, wurde bei einer nur geringen Anzahl bei Entlassung eine CKD diagnostiziert.<sup>68</sup> Die in EA IV und V beobachtete ärztliche CKD Awareness ist im Vergleich mit dieser Studie vor allem in den höheren Stadien verbessert. Dies könnte als eine Zunahme der ärztlichen Wahrnehmung im zeitlichen Verlauf aufgrund der neueren Kenntnisse über die Bedeutung der CKD bei KHK-Patienten interpretiert werden. Allerdings waren in EA die Fallzahlen der weiter fortgeschrittenen CKD Stadien gering, sodass hier eine potentielle Überschätzung der ärztlichen Awareness nicht ausgeschlossen werden kann.

Ein indirekter Hinweis, dass die CKD Awareness der Ärzte sich verbessert haben könnte, zeigt die Tatsache, dass in der Gruppe der CKD Patienten in EA V nur 4% einen unentdeckten Diabetes hatten, in der Gesamtkohorte waren es 8%, in EA IV waren es in der CKD Gruppe mit 23% vielfach mehr.<sup>44,116</sup> Hinzu kommt, dass es - bezogen auf die Gesamtkohorte - in EA IV 18% waren und in der CKD Gruppe sogar ein noch größerer Anteil. Diese signifikante Reduzierung könnte auf eine verbesserte Awareness der Ärzte hindeuten, da Diabetes eine der Hauptursachen für die CKD ist und bei CKD Patienten womöglich vermehrt nach Diabetes gescreent wurde.

Hinsichtlich der ärztlichen AKI Awareness konnte zwischen EA IV und IV keine signifikante Verbesserung festgestellt werden. Bestätigt werden konnte jedoch, dass die Awareness mit der Schwere des AKI ansteigt. Eine Studie der Universitätsklinik Magdeburg beschäftigte sich mit dem Thema AKI bei Patienten mit CKD, dem sogenannten akut auf chronischen Nierenversagen und der ärztlichen Wahrnehmung.<sup>187</sup> Bei 150 Patienten wurde retrospektiv ein akut auf chronisches Nierenversagen identifiziert. Nur bei jedem Vierten wurde das AKI im Arztbrief diagnostiziert und nur bei 15 % der Patienten wurde eine ambulante Nachkontrolle der Nierenfunktion empfohlen. Darüber hinaus konnte in der Studie gezeigt werden, dass vor allem in chirurgischen Fachabteilungen eine Erwähnung der eingeschränkten Nierenfunktion seltener stattfand.<sup>187</sup> Im Vergleich zu EA IV oder EA V wurde in dieser Studie häufiger ein AKI im Arztbrief erwähnt. Eine Ursache dafür könnte sein, dass in dieser Studie vermehrt mit 40% ein Großteil der AKI in höheren Stadien A2/3 stattfand. In EA V waren dies 12%. Darüber hinaus könnten die Ärzte bei diesem Patientenkollektiv mit vorbekannter CKD eine höhere Aufmerksamkeit für weitere Nierenschädigungen gehabt haben.

Da gezeigt wurde, dass auch schon das AKI Stadium A1 mit einer schlechteren Prognose für die Entwicklung einer CKD sowie einer erhöhten Mortalität assoziiert ist, stellt eine fehlende Informationsweitergabe an die an der ambulanten Versorgung beteiligten Ärzte eine potentielle Gefahr für die Patienten dar.<sup>109</sup> Eine Studie konnte zeigen, dass eine frühe poststationäre Anbindung an einen nephrologischen Facharzt zu einer Reduktion der Mortalität bei diesen Patienten führte.<sup>188</sup> In den Würzburger EA IV und V Studien wurde nur jedem fünften Patienten empfohlen, einen Nephrologen zu konsultieren. Die regelmäßige Anbindung von CKD Patienten an Nephrologen könnte zu einer Verbesserung der Prognose für CKD und AKI Patienten führen.

Die Determinanten der ärztlichen Awareness waren wie erwartet im weitesten Sinne unverändert. Je ausgeprägter die Nierenfunktionseinschränkung war, desto eher bestand ärztliche Awareness. Diabetes verlor in beiden Studien in der multivariaten Analyse die Assoziation. Unterschiede gab es bezüglich der KHK-Vordiagnose. Diese war nur in EA IV mit der ärztlichen Awareness assoziiert.<sup>116</sup> Dies könnte daran liegen,

dass in EA V nur ein Drittel der Patienten und damit signifikant weniger ein vorbekannte KHK hatten. Zusätzlich könnte die kleinere Fallzahl dazu geführt haben, dass hier keine signifikante Assoziation festgestellt werden konnte. Gleiches gilt für das AKI, das erst in der multivariaten Analyse die signifikante Assoziation verlor.

Insgesamt zeigte sich in EA V eine geringe ärztliche CKD Awareness. Bei drei von vier der CKD- oder AKI-Patienten wurde die Nierenfunktionseinschränkung im Arztbrief nicht dokumentiert.

Ein weiteres Problem der geringen ärztlicher CKD Awareness ist, dass dadurch die Rekrutierung von CKD Patienten in speziell für CKD Patienten entwickelte Studien verhindert oder verzögert wird. Wie bereits erwähnt, gibt es ohnehin einen Mangel an speziell für CKD Patienten entwickelten Studien. Dies führt dazu, dass in der Normalbevölkerung getestete und für wirksam befundene Medikamente oft nicht für Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung empfohlen werden. Eine zusätzliche Verlangsamung der Rekrutierungsphasen solcher CKD spezifischen Studien durch eine geringe ärztliche CKD-Awareness aggraviert diese Problematik und führt so zu einer Verzögerung des wissenschaftlichen Fortschritts und ggf. einem verspäteten Einsatz von neueren Therapiemöglichkeiten.<sup>129</sup>

Neben der Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten zur Verbesserung der Therapie von CKD Patienten sollte primär darauf geachtet werden, dass CKD Patienten die bereits etablierten Therapieoptionen erhalten. Ergebnisse einer amerikanischen Studie zur Überprüfung der zeitlichen Trends der Qualität der Therapie von CKD Patienten zeigte, dass trotz der starken Evidenz des Nutzens von ACE-Hemmern oder Angiotensin Rezeptor Blockern (ARB), die Verschreibung dieser Medikamente selten ist und zwischen 2004 und 2014 sogar abnahm. Auch andere therapeutische Optionen, wie z.B. die Einnahme von Statinen konnten keine Verbesserung über die Zeit zeigen.<sup>189</sup>

Auch in EA V zeigte sich weiterhin Verbesserungspotential bezüglich des Erreichens therapeutischer Zielwerte für kardiovaskuläre Risikofaktoren. 40% der CKD Patienten hatten während des Studienbesuchs einen erhöhten Blutdruck, und die LDL Zielwerte wurden nur von jedem vierten Patienten erreicht.

Es ist wichtig, dass in Zukunft daran gearbeitet wird, die ärztliche Awareness zu

verbessern. Ein Ausblick, wie dies in Zukunft erreicht werden könnte, wird im Folgenden beschrieben. Die Verwendung von elektronischen Diagnosesystemen, die beim Absinken der Nierenfunktion oder beim Einsatz von Medikamenten, die an die Nierenfunktion angepasst werden müssen, den Arzt über einen „Alarm“ in Form einer Pop-up Nachricht informieren, könnte die ärztliche Awareness erhöhen.<sup>190,191</sup> In einer Studie wurde eines dieser neuen elektronischen Systeme angewendet, welches die Serumkreatinin-Veränderungen dokumentierte, ohne jedoch die behandelnden Ärzte zu benachrichtigen.<sup>192</sup> Nach dem Ende der Studie wurde dann die vom elektronischen System dokumentierte AKI Inzidenz und die CKD-Prävalenzen mit der ärztlichen Dokumentation im Entlassungsbrief verglichen. Die CKD wurde nur bei jedem Dritten und AKI bei weniger als der Hälfte der Patienten von den Ärzten dokumentiert.<sup>192</sup> Diese Studie zeigte, dass die ärztliche Awareness gering ist und dass elektronische Systeme das Potential hätten, die Awareness zu verbessern. Eine weitere Studie konnte zeigen, dass durch die Implementierung eines solchen elektronischen Systems eine Reduzierung der Länge des Krankenhausaufenthaltes und der Mortalität bei Patienten mit AKI erreicht werden konnte im Vergleich zu AKI Patienten vor der Implementierung.<sup>193</sup> Diese beiden Studien veranschaulichen den Mangel an ärztlicher Awareness und zeigen, wie diese verbessert werden könnte und weisen auf die positiven Effekte, die für die Patienten und das Krankenhaus entstehen würden, hin. Die Verwendung solcher Systeme stellt aber nur eine Möglichkeit dar, die in Zukunft genutzt werden sollte, um die ärztliche Awareness zu steigern. Darüber hinaus sollten selbstverständlich Schulungen und Fortbildungen genutzt werden, um die Awareness zu verbessern.

#### *4.4 Hypothese 3: Das Codierungsverhalten bezüglich der eingeschränkten Nierenfunktion bei KHK Patienten hat sich in EA V verglichen mit EA IV verbessert*

Auf die gesamten Kohorten bezogen zeigte sich, dass die Codierung einer Nierenfunktionseinschränkung in EA V im Vergleich zu EA IV signifikant angestiegen ist und sich von 35 % auf 61% nahezu verdoppelt hat. Nach Differenzierung der einzelnen CKD G Stadien beruht dieser Unterschied vor allem auf der vermehrten CKD Codierung

im Stadium G1 und G2 in EA V. Nach Ausschluss der Patienten im Stadium G1 und G2 konnte allerdings keine signifikanten Unterschiede mehr gezeigt werden. Eine mögliche Ursache für die fehlende Verbesserung der Codierungshäufigkeit könnte sein, dass bei den Patienten mit fehlender Codierung kein Mehraufwand durch die CKD während des stationären Aufenthaltes entstanden ist und dies aufgrund der Codier-Richtlinien keine zusätzliche Aufwandsentschädigung durch die Krankenkassen bedingt. Dies ist jedoch nur eine Vermutung und kann über die erhobenen Daten nicht überprüft werden. Eine andere Möglichkeit könnte sein, dass eine Verbesserung in den fortgeschrittenen CKD Stadien nur schwer möglich war, da diese Stadien in EA IV bereits sehr häufig codiert wurde. Die Verbesserung der Codierung in den früheren Stadien wurde womöglich auch durch die finanziellen Anreize verursacht. Da in den letzten Jahren immer mehr Codier-Fachkräfte im Krankenhaus angestellt werden, könnte dies ebenfalls die insgesamt verbesserte adäquate Codierung erklären. Dies würde jedoch bedeuten, dass die Codierung weniger die ärztliche Awareness als die Awareness der Krankenhausverwaltung bzw. des -Trägers widerspiegelt.

Beim Vergleich des Codier Verhaltens der eingeschränkten Nierenfunktion in EA IV und V mit zwei australischen Studien, die ein ähnliches Codiersystem haben wie im deutschen Gesundheitssystem, konnte eine bessere Codierung der eingeschränkten Nierenfunktion gezeigt werden.<sup>194,195</sup> Eine dieser Studien aus dem Jahr 2013 untersuchte die Prävalenz von CKD und AKI nach Krankenhausaufnahme auf einer allgemein-internistischen Station. CKD und AKI Prävalenz zeigten sich mit 30% in dieser Kohorte vergleichbar wie die in EA. Eine Nierenfunktionseinschränkung wurde aber nur bei 13% der Patienten codiert.<sup>194</sup> In der zweiten Studie aus dem Jahr 2018 wurde in 55% der CKD Patienten und in 60% der AKI Patienten eine Codierung der eingeschränkten Nierenfunktion vorgenommen. Die Autoren interpretierten die geringe Rate an Codierungen unter anderem durch den Mangel an ärztlicher Awareness und durch Defizite in der Dokumentation der eingeschränkten Nierenfunktion.<sup>195</sup> Obwohl die Vergütungssysteme in beiden Ländern sehr ähnlich sind, zeigte sich mit 73% in der deutschen EA IV Kohorte eine vergleichsweise höhere Codierung der eingeschränkten Nierenfunktion (CKD und/oder AKI) im Vergleich zu

den australischen Kollektiven.<sup>116</sup> In EA V war der Unterschied mit 80% sogar noch größer. Eine potenzielle Ursache für die Unterschiede könnten die unterschiedlichen Krankenhausabteilungen sein, in denen die Codierungen erhoben wurden. Auf kardiologischen bzw. kardiochirurgischen Stationen könnte auf Grund der hohen Prävalenz der Nierenfunktionseinschränkungen eine höhere Awareness vorhanden sein als auf allgemein-internistischen Stationen. Obwohl die Rate an Codierungen in Deutschland deutlich höher war, so wurde trotzdem bei fast jedem fünften der CKD oder AKI Patienten keine Nierenfunktionseinschränkung codiert. Neben den Folgen, die für die nicht diagnostizierten CKD-Patienten durch einen stillen Progress der Nierenfunktionseinschränkung drohen, haben diese Ergebnisse auch immense wirtschaftliche Folgen für das Krankenhaus durch die entstehenden Verluste durch die inkomplette und fehlerhafte Codierung.

#### *4.5 Hypothese 4: Die Patienten Awareness für CKD ist in EA V verglichen mit EA IV leicht gestiegen. Die Determinanten der Awareness werden sich im Vergleich nicht unterscheiden*

Bezogen auf die gesamte CKD Kohorte war die Awareness der Patienten in EA V ohne signifikante Veränderung verglichen mit EA IV. Bei Differenzierung der CKD in die KDIGO Stadien fällt auf, dass vor allem im Stadium G3a, das den Großteil der CKD Patienten repräsentierte, die Awareness in EA V sogar signifikant niedriger war. In den weiter fortgeschrittenen Stadien konnten keine Unterschiede der CKD Awareness festgestellt werden.

Auch in anderen Studien konnte festgestellt werden, dass in den frühen Stadien das Maß an Awareness gering war und mit Zunahme der Verschlechterung der Nierenfunktion anstieg.<sup>130,135</sup> Die Assoziation der Nierenfunktion mit der Patienten-Awareness konnte auch in EA V in der logistischen Regression bestätigt werden. Die weiteren Determinanten der CKD Awareness unterschieden sich wie angenommen nur unwesentlich. In den beiden EA Studien waren unterschiedliche kardiovaskuläre RF mit der Awareness der Patienten assoziiert. Die Assoziation von Komorbiditäten mit der CKD Awareness konnte auch in anderen Studien beobachtet werden.<sup>112,114,169</sup> Die Assoziation von kardiovaskulären RF mit der Patienten-Awareness könnte wie folgt

interpretiert werden: je mehr RF ein Patient aufweist, desto kränker ist der Patient in der Regel und dadurch auch früher und häufiger in ärztlicher Behandlung. Je weiter fortgeschritten die CKD, ist desto eher sind klinische Marker der Nierenschädigung nachweisbar. Dies kann dazu führen, dass der Patient eine größere Chance besitzt, dass die Nierenfunktionseinschränkung im Rahmen der Kontrolluntersuchungen festgestellt und durch den Arzt mitgeteilt wird. Es gibt aber auch Studien, die zeigen, dass vor allem ältere CKD Patienten mit vielen Komorbiditäten eine geringere Awareness besitzen als jüngere Patienten.<sup>114,123,134</sup> Dies könnte dem kognitiven Verlust im Alter geschuldet sein, der durch zusätzliche Komorbiditäten und RF gefördert wird. Auch die CKD selbst scheint einen negativen Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten zu haben.<sup>196</sup> Das höhere Alter könnte somit eine Erklärung für die niedrigere Awareness der EA V Patienten im Stadium G3a sein.

Die Tatsache, dass mit dem Diabetes und der Hypertonie in EA zwei häufige Ursachen der CKD positiv mit der Patienten-Awareness assoziiert waren, könnte auch eine verbesserte Wahrnehmung von Seiten der Ärzte für diese CKD Risikogruppen widerspiegeln. In einer mexikanischen Studie konnte in der Allgemeinbevölkerung eine hohe Prävalenz an Diabetikern mit hoher Sterblichkeit gezeigt werden. Die hohe Sterblichkeit der Diabetiker war in dieser Kohorte zum größten Teil durch Nierenfunktionseinschränkungen wie der CKD und erst danach durch kardiovaskuläre Ereignisse bedingt.<sup>197</sup> Ergebnisse solcher Studien könnten zu einer verbesserten Awareness der Ärzte über die Bedeutung der Nierenfunktion und der CKD bei Patienten mit Diabetes geführt haben.

Die Erwähnung der eingeschränkten Nierenfunktion im Entlassungsbrief war in beiden EA Studien mit der Patienten Awareness verknüpft. Selbst wenn der Stationsarzt im Krankenhaus die Einschränkung der Nierenfunktion nicht aktiv mit dem Patienten selbst kommuniziert, erhält der Patient dennoch die Möglichkeit, von einer Einschränkung der Nierenfunktion zu erfahren, z.B. dadurch, dass Hausärzte nach Erhalt des Arztbriefes die Einschränkung der Nierenfunktion mit dem Patienten besprechen und dies zu einer verbesserten Patienten-Awareness führt. Darüber hinaus fordern Patienten häufig selbst bei Entlassung aus dem Krankenhaus eine Kopie des

Arztbriefes für die eigenen Unterlagen an. Dieses Ergebnis verdeutlicht die Verknüpfung der ärztlichen mit der Patienten-Awareness. Somit könnte die in höheren Stadien beobachtete Patienten-Awareness eine höhere ärztliche Awareness dieser Stadien widerspiegeln.

Unsere Hypothese, dass sich CKD Patienten in EA V über alle CKD Stadien vermehrt ihrer Nierenfunktionseinschränkung bewusst waren, konnte nicht bestätigt werden. Im Frühstadium G3a zeigte sich sogar eine Verschlechterung der Patienten Awareness der CKD. Somit bleibt das Maß an CKD Awareness auf Seiten des Patienten weiterhin auf einem niedrigen Level. Im Vergleich mit anderen chronischen Erkrankungen, die ebenfalls asymptomatisch verlaufen, wie der arteriellen Hypertonie, besteht eine viel geringere Awareness.<sup>198</sup> Gleiches gilt für den Diabetes mellitus.<sup>199</sup> Ursächlich hierfür sind unter anderem die geringere Gesundheitskompetenz im Hinblick auf die Bedeutung der Nierenfunktion und das fehlende Bewusstsein im Hinblick auf die Möglichkeit des Vorliegens von Nierenerkrankungen in der Bevölkerung im Vergleich zu gesellschaftlich eher kommunizierter Erkrankungen wie arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus. Eine Studie, die sich mit dem Wissen von CKD Patienten über die CKD auseinandersetzte, zeigte große Wissenslücken bezüglich der Funktion der Niere. Ein Drittel der Patienten wusste nicht, dass die Niere Urin produziert.<sup>200</sup> Ein Grund dafür könnte unter anderem an fehlenden Gesundheitskampagnen, die die Bedeutung der Nieren hervorheben, liegen. Ein weiterer Grund hierfür könnte sein, dass andere Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Bluthochdruck mit der Einnahme spezifischer Medikamente verknüpft werden. Patienten mit Diabetes könnten z.B. durch die tägliche Einnahme von Insulin ein höheres Bewusstsein ihre Erkrankung besitzen.

In der Therapie der CKD ist die Einstellung des Blutdrucks von großem Stellenwert. Medikamentös wird dies meist mit ACE-Hemmern oder AT-1Rezeptor Antagonisten gemacht. Diese Medikamente werden aber auch bei anderen Erkrankungen wie der arteriellen Hypertonie eingesetzt. Dadurch fehlt den Patienten oftmals die Assoziation bezüglich der eingenommenen Medikation und dem Sinn der Medikation, eben der Nephroprotektion. Neueste Studien, die den Einsatz von SGLT-2 Hemmer bei nicht-



diabetischen CKD Patienten untersuchen, könnten in dieser Hinsicht in Zukunft Verbesserungen erzielen. Durch Gesundheitskampagnen, in denen die Funktion der Nieren und die Bedeutung der Medikation für die Nierenfunktion hervorgehoben wird, könnte man in Zukunft ebenfalls ein stärkeres Bewusstsein schaffen.<sup>170</sup>

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass bei KHK Patienten mit CKD die Awareness der CKD mit der Schwere der CKD ansteigt. Die Awareness hat sich im zeitlichen Verlauf zwischen EA IV und V jedoch nicht verbessert und bleibt im Vergleich mit anderen chronischen Erkrankungen auf einem niedrigen Niveau. Eine Verbesserung der Awareness könnte über ein gesundheitsbewusstes Verhalten der Patienten helfen, die zukünftigen Herausforderungen der CKD zu bewältigen.

## **5. Limitationen**

Es gibt einige Limitationen dieser Studie, über die berichtet werden muss. Eine Limitation der EA V Studie und dieser Arbeit ist die fehlende Repräsentativität der Daten für Deutschland, da die Patienten ausschließlich aus dem Raum um Würzburg rekrutiert wurden.

Eine weitere Limitation ist die geringe Rekrutierungsrate in beiden Würzburger EA Studien und die dadurch entstehende Stichprobenverzerrung.<sup>154</sup> Zum einen kann dies dazu führen, dass - wenn vor allem gesündere Patienten in die Studie eingeschlossen werden - es zu einer Unterschätzung der beobachteten Prävalenzen kommen kann. Zum anderen könnten auch eher die kränkeren Patienten an der Studie teilnehmen wollen, da diese sich von der Studienteilnahme eine Kontrolle und eventuell Verbesserung des Gesundheitszustandes erhoffen. Dies würde wiederum zu einer Überschätzung der beobachteten Prävalenzen führen. Insgesamt ist durch die geringe Rekrutierungsrate die Repräsentativität eingeschränkt.

Aufgrund der Einschlusskriterien wurden Patienten über 80 Jahren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Da diese Patienten aufgrund des Alters häufiger eine Nierenfunktionseinschränkung besitzen kann dies ebenfalls zu einem Unterschätzen der tatsächlichen CKD Prävalenz geführt haben. Darüber hinaus wird der Anteil der über 80-jährigen KHK Patienten in Zukunft noch ansteigen. Hier ergibt

sich für die Zukunft weitere Forschungsbedarf.

Anzunehmen ist, dass Patienten eines Universitätsklinikums oder Lehrkrankenhauses von Ärzten behandelt werden, die einen engen Bezug zur Forschung, den wissenschaftlichen Neuerungen und den neuesten Leitlinien haben. Dies könnte zu einer Überschätzung der ärztlichen und im Folgenden auch der Patienten-Awareness geführt haben.

Eine weitere Limitation ist die Erhebung der Nierenfunktion an nur einem einzigen Zeitpunkt. Dies führt dazu, dass das zeitliche Kriterium der CKD Definition nicht erfüllt werden kann. Da sich die Patienten während des ambulanten Studienbesuchs aber wahrscheinlich in einem stabilen Zustand befanden, spiegeln die erhobenen Daten wahrscheinlich doch den alltäglichen Zustand der Nierenfunktion wider. Aufgrund des Studiendesigns war leider keine Erhebung der Nierenfunktion in regelmäßigen Zeitabschnitten möglich und somit kann eine Über- oder Unterschätzung der CKD Prävalenz nicht ausgeschlossen werden. Da dieser stabile Zustand während des Krankenhausaufenthaltes nicht angenommen werden kann, wurde bewusst auf den Terminus CKD beim Krankenhausaufenthalt verzichtet und der eher zutreffende Begriff der Nierenfunktionseinschränkung verwendet. Da auch 3 Monate nach dem Krankenhausaufenthalt keine Messung der Nierenfunktion stattfand, wäre es möglich, dass Patienten, die während des Krankenhausaufenthaltes eine GFR  $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  hatten, als Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angesehen wurden, obwohl dies nur der temporäre Zustand des AKI war. Darüber hinaus kann die Schätzung der GFR über die CKD-EPI Formel die tatsächliche GFR nur zu einem gewissen Grad akkurat darstellen. Eine Unter- wie auch eine Überschätzung ist somit nicht auszuschließen. Eine genauere Methode wie die Abschätzung der GFR mittels Cystatin C wäre kostenaufwändiger und stand nicht zur Verfügung. Eine Messung der Kreatininclearance wäre zwar ebenfalls exakter, jedoch auch deutlich aufwändiger und im Studienalltag nicht praktikabel gewesen. Aufgrund des Fehlens eines zweiten Studienbesuches ist auch eine Aussage über die Entwicklung der Nierenfunktionseinschränkung leider nicht möglich.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit sind die Fallzahlunterschiede der beiden

Würzburger Kohorten, die aufgrund der Änderung der Rekrutierungsstrategie in EA V resultieren. Dies könnte dazu geführt haben, dass für manche Determinanten in der logistischen Regression aufgrund der limitierten statistischen Power eine signifikante Assoziation nicht gezeigt werden konnte.

## **6. Schlussfolgerung**

In dieser Arbeit konnte dargestellt werden, dass nahezu jeder Dritte Patient mit KHK eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweist. Im zeitlichen Verlauf der EA Studien konnte sogar eine Zunahme der Nierenfunktionseinschränkung beobachtet werden. Die CKD Awareness der Patienten ist weiterhin auf einem niedrigen Niveau. Nur jeder vierte Patient ist sich über das Vorhandensein seiner Nierenfunktionseinschränkung bewusst. Hier konnte im zeitlichen Verlauf über alle CKD Stadien kein signifikanter Unterschied beobachtet werden, in dem frühen CKD Stadium G3a fiel sogar ein signifikanter Rückgang der Patienten Awareness auf. Auch die ärztliche Awareness der CKD, gemessen an der Erwähnung der Nierenfunktionseinschränkung im Arztbrief, hat sich in EA V gegenüber EA IV nicht verbessert und ist weiterhin auf einem niedrigen Niveau. Eine sorgfältigere Weitergabe dieser wichtigen Information in den ambulanten Behandlungssektor könnte dazu führen, dass Patienten mit erhöhtem Risiko zur Ausbildung einer manifesten CKD rechtzeitig fachärztlich angebunden und überwacht werden. Auch die Vermittlung der Nierenfunktionseinschränkung an den Patienten selbst könnte sich durch Lebensstilmodifikation und Therapieadhärenz positiv auf den Krankheitsverlauf der CKD und folglich auch der KHK auswirken.

## 7. Zusammenfassung/ Summary

Die chronische Niereninsuffizienz (CKD) gilt als wichtiger prognostischer Faktor bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK). Das Bewusstsein (Awareness) für das Vorliegen einer CKD bei Ärzten wie bei Patienten kann bei der Therapie von KHK-Patienten eine entscheidende Rolle spielen. Ziel dieser Arbeit war die Beschreibung der zeitlichen Trends der CKD-Prävalenz sowie der Awareness bei KHK-Patienten und Ärzten im Rahmen der EUROASPIRE (EA) V Studie im Studienzentrum Würzburg.

EA V ist eine multizentrische Querschnittsstudie der European Society of Cardiology (ESC) zur Untersuchung der Qualität der Sekundärprävention bei KHK-Patienten, die 6-24 Monate vor dem Studienbesuch stationär behandelt wurden. Nierenfunktion und Nierenerkrankung wurden mit der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) und der Urin Albumin-Kreatinin-Ratio abgeschätzt und klassifiziert. Die CKD Awareness der Patienten wurde anhand standardisierter Fragen erhoben. Die CKD Awareness der Ärzte wurde über die ICD-10 Codierung in der Patientenakte sowie die Dokumentation im Entlassungsbrief erfasst. Die Ergebnisse wurden mit der Würzburger EUROASPIRE IV (2012/13) Substudie verglichen.

In EA V wurden 219 KHK-Patienten (Median 70 Jahre, 81% Männer) in Würzburg eingeschlossen. Bei Studienbesuch betrug die Prävalenz der CKD 32%, davon waren sich 30% der Patienten der CKD bewusst. Bei 26% der 73 Patienten mit während des Index-Krankenhausaufenthaltes apparenter Nierenfunktionseinschränkung wurde diese auch im Entlassungsbrief dokumentiert und bei 80% korrekt in der Patientenakte codiert. Im Vergleich zu EA IV zeigte sich die eingeschränkte Nierenfunktion während des Krankenhausaufenthaltes ( $p=0,013$ ) und während des Studienbesuchs ( $p=0,056$ ) häufiger. Bezüglich der CKD Awareness bei Ärzten und Patienten gab es keine signifikanten Unterschiede bezogen auf die gesamten Kohorten. Im Frühstadium G3a zeigte sich eine statistisch signifikant geringere CKD Awareness der Patienten in EA V verglichen mit EA IV. Die CKD ist eine häufige Komorbidität bei KHK-Patienten. Die CKD Awareness ist bei Patienten, aber auch Ärzten niedrig. Aus dieser Konstellation ergeben sich Handlungsaufträge für eine gezielte Aufklärung von Patienten und nachhaltig wirksame Fortbildung der behandelnden Ärzte.

## Summary

Chronic Kidney Disease (CKD) is an important prognostic factor for patients with Coronary Heart Disease (CHD). CKD awareness of patients and physicians could play a major role for therapy of CHD patients. Aim of this study was to describe the secular trends of CKD prevalence and CKD awareness of patients and their treating physicians in CHD patients in Würzburg. The project was realized in frame of the European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) V survey – a multinational initiative of the European Society of Cardiology (ESC). EUROASPIRE (EA) V is a multicenter cross-sectional study investigating the quality of secondary prevention of CHD patients who were hospitalized due to CHD 6-24 months prior to the study visit.

Kidney function was estimated by using the CKD-EPI formula and Albuminuria (Albumin-to-Creatinine Ratio) and classified in CKD-G and -A stages according to KDIGO guidelines. Information on patient's awareness of CKD was assessed in standardized interviews. Mentioning CKD or acute kidney injury (AKI) at exposed parts of the discharge letter and coding of relevant ICD-codes regarding CKD and AKI served as a proxy for physician's awareness of CKD. The results were compared to the EA IV (2012/13) survey in Würzburg.

A total of 219 CHD patients were enrolled in EA V in Würzburg (median age at the study visit 70 years, 81% male). CKD prevalence was 32% at study visit, of those had 30% CKD awareness. At the index hospital stay 73 patients had an impaired kidney function. In 26% this was mentioned in the discharge letter and in 80% ICD-codes were applied after discharge. CKD was more frequent in EA V during the hospital stay ( $p=0,013$ ) and during the study visit ( $p=0,056$ ) compared to EA IV. CKD awareness of patients and physicians showed no significant differences regarding the whole EA V and IV cohorts. But patient's CKD awareness was significantly lower in EA V in the early stage G3a compared to EA IV. CKD is common in CHD patients and CKD awareness is low in patients and as well in their treating physicians. Therefore, action needs to be done: More effort should be taken for enhanced patient education and physicians training.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European heart journal*. 2016;37(42):3232-3245.
2. Todesursachen - absolute Zahl im Berichtsland und für Einwohner. [Online Database]. <https://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/submitViewTableAction.do>. Accessed 23.03.2020, 2020.
3. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality From Ischemic Heart Disease. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2019;12(6):e005375.
4. Ezzati M, Obermeyer Z, Tzoulaki I, Mayosi BM, Elliott P, Leon DA. Contributions of risk factors and medical care to cardiovascular mortality trends. *Nat Rev Cardiol*. Sep 2015;12(9):508-530.
5. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. Jun 7 2007;356(23):2388-2398.
6. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349-e9349.
7. Centre for Economics and Business Research. The economic cost of cardiovascular disease from 2014 2020 in six European economies; 2014. <https://www.cebr.com/wp-content/uploads/2015/08/Short-Report-18.08.14.pdf> Accessed 10.03.2020, 2020.
8. Kovacic JC, Fuster V. From Treating Complex Coronary Artery Disease to Promoting Cardiovascular Health: Therapeutic Transitions and Challenges, 2010–2020. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011;90(4):509-518.
9. Severino P, D'Amato A, Pucci M, et al. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8118.
10. Netter FH. *Netters Innere Medizin*. Vol 2. Auflage: Georg Thieme Verlag; 2014.
11. *Innere Medizin*. Vol 3: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
12. Habermann-Horstmeier L, Lippke S. Grundlagen, Strategien und Ansätze der Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention. In: Tiemann M, Mohokum M, eds. *Prävention und Gesundheitsförderung*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020:1-17.
13. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646.
14. Bansilal S, Castellano JM, Fuster V. Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease. *International journal of cardiology*. Dec 2015;201 Suppl 1:S1-7.
15. Kisling LA, J MD. Prevention Strategies. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
16. Kotseva K. The EUROASPIRE surveys: lessons learned in cardiovascular disease prevention. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. Dec 2017;7(6):633-639.
17. Bhatt H, Safford M, Glasser S. Coronary heart disease risk factors and outcomes in the twenty-first century: findings from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Current hypertension reports*. Apr 2015;17(4):541.
18. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;37(29):2315-2381.
19. Alves AJ, Viana JL, Cavalcante SL, et al. Physical activity in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Overview updated. *World journal of cardiology*. Oct 26 2016;8(10):575-583.

20. Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957-2013: what have we learned? *The American journal of medicine*. May 2014;127(5):364-369.
21. Liyanage T, Ninomiya T, Wang A, et al. Effects of the Mediterranean Diet on Cardiovascular Outcomes-A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2016;11(8):e0159252.
22. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004/05/19/ 2004;43(10):1731-1737.
23. Lee PN. The effect of reducing the number of cigarettes smoked on risk of lung cancer, COPD, cardiovascular disease and FEV(1)--a review. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*. Dec 2013;67(3):372-381.
24. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2019;41(3):407-477.
25. Conroy RM, on behalf of the Spg, Pyörälä K, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European heart journal*. 2003;24(11):987-1003.
26. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*. 2019;41(1):111-188.
27. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-2116.
28. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal*. 2018;39(33):3021-3104.
29. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal*. 2019;41(2):255-323.
30. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117-2128.
31. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. Jan 23 2018;137(4):323-334.
32. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. Oct 27 2018;392(10157):1519-1529.
33. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European heart journal*. Aug 21 2017;38(32):2459-2472.
34. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *European journal of preventive cardiology*. Apr 2016;23(6):636-648.
35. Kotseva K, De Bacquer D, Jennings C, et al. Time Trends in Lifestyle, Risk Factor Control, and Use of Evidence-Based Medications in Patients With Coronary Heart Disease in Europe: Results From 3 EUROASPIRE Surveys, 1999-2013. *Global heart*. Dec 2016;12(4):315-322.e313.

36. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet (London, England)*. Mar 14 2009;373(9667):929-940.
37. Smedt DD, Clays E, Prugger C, et al. Physical Activity Status in Patients With Coronary Heart Disease: Results From the Cross-Sectional EUROASPIRE Surveys. *Journal of Physical Activity and Health*. 01 Dec. 2016 2016;13(12):1378.
38. Kotseva K, De Bacquer D, Jennings C, et al. Time Trends in Lifestyle, Risk Factor Control, and Use of Evidence-Based Medications in Patients With Coronary Heart Disease in Europe: Results From 3 EUROASPIRE Surveys, 1999-2013. *Global heart*. Mar 16 2016.
39. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, et al. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovascular diabetology*. Oct 01 2015;14:133.
40. Reiner Z, De Backer G, Fras Z, et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries--Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. Mar 2016;246:243-250.
41. Kotseva K, De Bacquer D, Jennings C, et al. Adverse Lifestyle Trends Counter Improvements in Cardiovascular Risk Factor Management in Coronary Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. Oct 06 2015;66(14):1634-1636.
42. Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL, et al. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *European journal of preventive cardiology*. Mar 2020;27(4):394-406.
43. Wagner M, Wanner C, Kotseva K, et al. Prevalence of chronic kidney disease and its determinants in coronary heart disease patients in 24 European countries: Insights from the EUROASPIRE IV survey of the European Society of Cardiology. *European journal of preventive cardiology*. Jul 2017;24(11):1168-1180.
44. Schich MF. *Chronische Niereninsuffizienz und akutes Nierenversagen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung – Prävalenz und Wahrnehmung von Arzt und Patient. Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury in Coronary Heart Disease Patients - Awareness of Physicians and Patients*.2017.
45. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl*. 2013; 3: 1–150.
46. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*. 2013/07/20/ 2013;382(9888):260-272.
47. Collaboration GBDCKD. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10225):709-733.
48. Bairey Merz CN, Dember LM, Ingelfinger JR, et al. Sex and the kidneys: current understanding and research opportunities. *Nature reviews. Nephrology*. 2019;15(12):776-783.
49. Mills KT, Xu Y, Zhang W, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney international*. Nov 2015;88(5):950-957.
50. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS one*. 2016;11(7):e0158765-e0158765.
51. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Advances in experimental medicine and biology*. 2019;1165:3-15.
52. Rhee CM, Kovesdy CP. Epidemiology: Spotlight on CKD deaths-increasing mortality worldwide. *Nature reviews. Nephrology*. Apr 2015;11(4):199-200.
53. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England)*. Jan 10 2015;385(9963):117-171.



54. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Jul 2017;28(7):2167-2179.
55. Bruck K, Stel VS, Gambaro G, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Jul 2016;27(7):2135-2147.
56. Bowe B, Xie Y, Li T, et al. Changes in the US Burden of Chronic Kidney Disease From 2002 to 2016: An Analysis of the Global Burden of Disease Study. *JAMA network open*. Nov 2 2018;1(7):e184412.
57. Schoolwerth AC, Engelgau MM, Hostetter TH, et al. Chronic kidney disease: a public health problem that needs a public health action plan. *Preventing chronic disease*. Apr 2006;3(2):A57.
58. Elshahat S, Cockwell P, Maxwell AP, Griffin M, O'Brien T, O'Neill C. The impact of chronic kidney disease on developed countries from a health economics perspective: A systematic scoping review. *PLoS one*. 2020;15(3):e0230512-e0230512.
59. Gandjour A, Armsen W, Wehmeyer W, Multmeier J, Tschulena U. Costs of patients with chronic kidney disease in Germany. *PLoS one*. 2020;15(4):e0231375-e0231375.
60. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, et al. United States Renal Data System 2008 Annual Data Report Abstract. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009/01/01/ 2009;53(1, Supplement):A6-A7.
61. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet*. 2013;382(9889):339-352.
62. Thomas B. The Global Burden of Diabetic Kidney Disease: Time Trends and Gender Gaps. *Current diabetes reports*. Mar 2 2019;19(4):18.
63. Murphy D, McCulloch CE, Lin F, et al. Trends in Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *Annals of internal medicine*. Oct 04 2016;165(7):473-481.
64. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Jama*. Nov 07 2007;298(17):2038-2047.
65. Dousdampanis P, Trigka K, Fourtounas C. Diagnosis and management of chronic kidney disease in the elderly: a field of ongoing debate. *Aging and disease*. Oct 2012;3(5):360-372.
66. McCullough KP, Morgenstern H, Saran R, Herman WH, Robinson BM. Projecting ESRD Incidence and Prevalence in the United States through 2030. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2019;30(1):127-135.
67. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney international*. 2011;80(1):93-104.
68. McClellan WM, Langston RD, Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Jul 2004;15(7):1912-1919.
69. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney international*. 2011;79(12):1331-1340.
70. McCullough PA, Li S, Jurkovitz CT, et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Apr 2008;51(4 Suppl 2):S38-45.
71. Lu J, Mu Y, Su Q, et al. Reduced Kidney Function Is Associated With Cardiometabolic Risk Factors, Prevalent and Predicted Risk of Cardiovascular Disease in Chinese Adults: Results From the REACTION Study. *Journal of the American Heart Association*. Jul 22 2016;5(7).

72. Ryoo JH, Kim SG, Suh BS, Kim DI, Park SK. Relationship between chronic kidney disease and risk of coronary heart disease in Korean men. *Journal of Korean medical science*. Jun 2011;26(6):753-758.
73. Liu H, Yu J, Chen F, Li J, Hu D. Inpatients with coronary heart disease have a high prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate (eGFR) in China. *Heart and vessels*. Jul 2007;22(4):223-228.
74. Sun X, He J, Ji XL, et al. Association of Chronic Kidney Disease with Coronary Heart Disease and Stroke Risks in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: An Observational Cross-sectional Study in Hangzhou, China. *Chinese medical journal*. 5th Jan 2017 2017;130(1):57-63.
75. Thompson S, James M, Wiebe N, et al. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Oct 2015;26(10):2504-2511.
76. Garcia-Gil M, Parramon D, Comas-Cufi M, et al. Role of renal function in cardiovascular risk assessment: A retrospective cohort study in a population with low incidence of coronary heart disease. *Preventive medicine*. Aug 2016;89:200-206.
77. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. Oct 28 2003;108(17):2154-2169.
78. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet (London, England)*. Jun 12 2010;375(9731):2073-2081.
79. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney international*. Jun 2011;79(12):1341-1352.
80. Reboldi G, Verdecchia P, Fiorucci G, et al. Glomerular hyperfiltration is a predictor of adverse cardiovascular outcomes. *Kidney international*. Sep 18 2017.
81. Altay S, Onat A, Ozpamuk-Karadeniz F, Karadeniz Y, Kemaloglu-Oz T, Can G. Renal "hyperfiltrators" are at elevated risk of death and chronic diseases. *BMC nephrology*. Oct 02 2014;15:160.
82. Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, et al. Kidney disease as a risk factor for recurrent cardiovascular disease and mortality. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Aug 2004;44(2):198-206.
83. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Feb 2005;16(2):529-538.
84. Bailie GR, Eisele G, Liu L, et al. Patterns of medication use in the RRI-CKD study: focus on medications with cardiovascular effects. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. Jun 2005;20(6):1110-1115.
85. Major R, Shepherd D, Warwick G, Brunskill N. Prescription Rates of Cardiovascular Medications in a Large UK Primary Care Chronic Kidney Disease Cohort. *Nephron*. 2016;133(1):15-22.
86. Bansal N, Hsu CY, Chandra M, et al. Potential role of differential medication use in explaining excess risk of cardiovascular events and death associated with chronic kidney disease: a cohort study. *BMC nephrology*. Sep 14 2011;12:44.
87. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH, et al. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Sep 2003;14(9):2373-2380.

88. Bansal N, Katz R, Robinson-Cohen C, et al. Absolute Rates of Heart Failure, Coronary Heart Disease, and Stroke in Chronic Kidney Disease: An Analysis of 3 Community-Based Cohort Studies. *JAMA cardiology*. Mar 01 2017;2(3):314-318.
89. Ronco C. Cardio-renal syndromes: from foggy bottoms to sunny hills. *Heart failure reviews*. Nov 2011;16(6):509-517.
90. Hadjiphilippou S, Kon SP. Cardiorenal syndrome: review of our current understanding. *Journal of the Royal Society of Medicine*. Jan 2016;109(1):12-17.
91. Kaiafa G, Kanellos I, Savopoulos C, Kakaletsis N, Giannakoulas G, Hatzitolios AI. Is anemia a new cardiovascular risk factor? *International journal of cardiology*. 2015;186:117-124.
92. Kanbay M, Goldsmith D, Akcay A, Covic A. Phosphate - the silent stealthy cardiorenal culprit in all stages of chronic kidney disease: a systematic review. *Blood purification*. 2009;27(2):220-230.
93. Eddington H, Hoefield R, Sinha S, et al. Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. Dec 2010;5(12):2251-2257.
94. Ma Y, Zhou L, Dong J, Zhang X, Yan S. Arterial stiffness and increased cardiovascular risk in chronic kidney disease. *International urology and nephrology*. 2015;47(7):1157-1164.
95. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between Serum Potassium and Outcomes in Patients with Reduced Kidney Function. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2016;11(1):90-100.
96. Pilz S, Verheyen N, Gröbler MR, Tomaschitz A, März W. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(7):404-417.
97. Speer T, Schunk SJ, Fliser D. Chronische Nierenerkrankung – eine kardiovaskuläre Höchstisrikokonstellation. *Der Internist*. 2019/10/02 2019.
98. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care (London, England)*. Aug 2004;8(4):R204-212.
99. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care (London, England)*. 2007;11(2):R31-R31.
100. Kellum JAL, Norbert; Aspelin, Peter; Barsoum, Rashad S.; Burdmann, Emmanuel A.; Goldstein, Stuart L.; Herzog, Charles A.; Joannidis, Michael; Kribben, Andreas; Levey, Andrew S.; MacLeod, Alison M.; Mehta, Ravindra L.; Murray, Patrick T.; Naicker, Saraladevi; Opal, Steven M.; Schaefer, Franz; Schetz, Miet; Uchino, Shigehiko. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*. 2012;Vol. 2, No. 1:1-138.
101. Gameiro J, Agapito Fonseca J, Jorge S, Lopes JA. Acute Kidney Injury Definition and Diagnosis: A Narrative Review. *Journal of clinical medicine*. Sep 28 2018;7(10).
102. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Herold, Gerd; 2016.
103. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl*. 2012; 2: 1–138.
104. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney international*. Mar 2012;81(5):442-448.
105. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. Sep 2013;8(9):1482-1493.
106. Sawhney S, Mitchell M, Marks A, Fluck N, Black C. Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI): what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. *BMJ open*. 2015;5(1):e006497.

107. Goldstein SL, Jaber BL, Faubel S, Chawla LS. AKI Transition of Care: A Potential Opportunity to Detect and Prevent CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(3):476.
108. Wang HE, Muntner P, Chertow GM, Warnock DG. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. *American journal of nephrology*. 2012;35(4):349-355.
109. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Nov 2005;16(11):3365-3370.
110. Kerr M, Bedford M, Matthews B, O'Donoghue D. The economic impact of acute kidney injury in England. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014;29(7):1362-1368.
111. Loskutova NY, Tsai AG, Callen E, et al. Differences in perspectives regarding diabetes management between health care providers and patients. *Translational Behavioral Medicine*. 2018;8(3):328-340.
112. Tuot DS, Plantinga LC, Hsu CY, et al. Chronic kidney disease awareness among individuals with clinical markers of kidney dysfunction. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. Aug 2011;6(8):1838-1844.
113. Szczech LA, Stewart RC, Su HL, et al. Primary care detection of chronic kidney disease in adults with type-2 diabetes: the ADD-CKD Study (awareness, detection and drug therapy in type 2 diabetes and chronic kidney disease). *PloS one*. 2014;9(11):e110535.
114. Saunders MR, Kim SD, Patel N, Meltzer DO, Chin MH. Hospitalized patients frequently unaware of their chronic kidney disease. *Journal of hospital medicine*. Sep 2015;10(9):619-622.
115. Whelton PK, Beevers DG, Sonkodi S. Strategies for improvement of awareness, treatment and control of hypertension: results of a panel discussion. *Journal of human hypertension*. Aug 2004;18(8):563-565.
116. Wagner M, Wanner C, Schich M, et al. Patient's and physician's awareness of kidney disease in coronary heart disease patients - a cross-sectional analysis of the German subset of the EUROASPIRE IV survey. *BMC nephrology*. Oct 25 2017;18(1):321.
117. Sautenet B, Caille A, Giraudeau B, et al. Deficits in information transfer between hospital-based and primary-care physicians, the case of kidney disease: a cross-sectional study. *Journal of nephrology*. Oct 2015;28(5):563-570.
118. Kripalani S, LeFevre F, Phillips CO, Williams MV, Basaviah P, Baker DW. Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians: implications for patient safety and continuity of care. *Jama*. Feb 28 2007;297(8):831-841.
119. Navaneethan SD, Aloudat S, Singh S. A systematic review of patient and health system characteristics associated with late referral in chronic kidney disease. *BMC nephrology*. Feb 25 2008;9:3.
120. Ratzan S, Parker R, Selden C, Zorn M. National Library of Medicine Current Bibliographies in Medicine: Health Literacy. *Bethesda, MD: National Institutes of Health*. 01/01 2000.
121. Institute of Medicine Committee on Health L. In: Nielsen-Bohlman L, Panzer AM, Kindig DA, eds. *Health Literacy: A Prescription to End Confusion*. Washington (DC): National Academies Press (US). Copyright 2004 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2004.
122. Ricardo AC, Yang W, Lora CM, et al. Limited health literacy is associated with low glomerular filtration in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Clinical nephrology*. Jan 2014;81(1):30-37.
123. Cavanaugh KL, Merkin SS, Plantinga LC, Fink NE, Sadler JH, Powe NR. Accuracy of patients' reports of comorbid disease and their association with mortality in ESRD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008/07// 2008;52(1):118-127.

124. Binik YM, Devins GM, Barre PE, et al. Live and learn: patient education delays the need to initiate renal replacement therapy in end-stage renal disease. *The Journal of nervous and mental disease*. Jun 1993;181(6):371-376.
125. Devins GM, Mendelssohn DC, Barre PE, Taub K, Binik YM. Predialysis psychoeducational intervention extends survival in CKD: a 20-year follow-up. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Dec 2005;46(6):1088-1098.
126. Wright-Nunes JA, Luther JM, Ikizler TA, Cavanaugh KL. Patient knowledge of blood pressure target is associated with improved blood pressure control in chronic kidney disease. *Patient education and counseling*. Aug 2012;88(2):184-188.
127. Wong KK, Velasquez A, Powe NR, Tuot DS. Association between health literacy and self-care behaviors among patients with chronic kidney disease. *BMC nephrology*. Aug 6 2018;19(1):196.
128. Tuot DS, Plantinga LC, Hsu CY, Powe NR. Is awareness of chronic kidney disease associated with evidence-based guideline-concordant outcomes? *American journal of nephrology*. 2012;35(2):191-197.
129. Breyer MD, Susztak K. Developing Treatments for Chronic Kidney Disease in the 21st Century. *Seminars in nephrology*. Nov 2016;36(6):436-447.
130. Plantinga LC, Boulware LE, Coresh J, et al. Patient awareness of chronic kidney disease: trends and predictors. *Archives of internal medicine*. Nov 10 2008;168(20):2268-2275.
131. Levin A. Consequences of late referral on patient outcomes. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000;15 Suppl 3:8-13.
132. Fraser SDS, Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care. *Pragmatic and Observational Research*. 08/17 2016;7:21-32.
133. Ravera M, Noberasco G, Weiss U, et al. CKD awareness and blood pressure control in the primary care hypertensive population. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Jan 2011;57(1):71-77.
134. Verhave JC, Troyanov S, Mongeau F, et al. Prevalence, awareness, and management of CKD and cardiovascular risk factors in publicly funded health care. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. Apr 2014;9(4):713-719.
135. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Jan 2005;16(1):180-188.
136. Dharmarajan SH, Bragg-Gresham JL, Morgenstern H, et al. State-Level Awareness of Chronic Kidney Disease in the U.S. *American journal of preventive medicine*. Sep 2017;53(3):300-307.
137. McClellan WM, Newsome BB, McClure LA, et al. Chronic kidney disease is often unrecognized among patients with coronary heart disease: The REGARDS Cohort Study. *American journal of nephrology*. 2009;29(1):10-17.
138. Agrawal V, Ghosh AK, Barnes MA, McCullough PA. Awareness and knowledge of clinical practice guidelines for CKD among internal medicine residents: a national online survey. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Dec 2008;52(6):1061-1069.
139. Haller H, Menne J, Mancia G. Awareness and behaviour of European physicians in relation to microalbuminuria and organ damage: an ESH-endorsed survey. *Journal of hypertension*. Nov 2010;28(11):2204-2209.
140. Ravera M, Noberasco G, Re M, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in hypertensive type 2 diabetics: a primary care perspective. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. May 2009;24(5):1528-1533.
141. Services USDoHaH. Healthy People 2020 Topics and Objectives. [Internet]. 2014; <https://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/chronic-kidney-disease/objectives>. Accessed 24.02.2020, 2020.

142. Meyer A, Bunzemeier H, Hausberg M, et al. Impact of different stages of chronic kidney disease on in-hospital costs in patients with coronary heart disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. Jun 2008;23(6):1955-1960.
143. Gocze I, Bergler T, Bossauer E, et al. [The challenge of acute kidney injury : Cross-sectional study on prevalence and costs in a university intensive care unit]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*. Sep 2016;111(6):501-507.
144. Reimbursement Institute <https://reimbursement.institute/glossar/g-drg-system/>. Accessed 25.02.2020, 2020.
145. Kribben AT, D.; Schmidt A.; Tabeling M.; Lütkes P.; Wanninger R.; Jabs W. Kodierleitfaden Nephrologie 2017. 2017; <https://www.dgfn.eu/leistungsabrechnung.html>. Accessed 25.02.2020, 2020.
146. Nimptsch U. Disease-Specific Trends of Comorbidity Coding and Implications for Risk Adjustment in Hospital Administrative Data. *Health services research*. Jun 2016;51(3):981-1001.
147. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *European journal of preventive cardiology*. May 2019;26(8):824-835.
148. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. Jun 2019;285:135-146.
149. Segerhag E, Gyberg V, Ioannides K, et al. Accuracy of a Simplified Glucose Measurement Device--The HemoCue Glucose 201RT. *Diabetes technology & therapeutics*. Oct 2015;17(10):755-758.
150. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. May 05 2009;150(9):604-612.
151. Bienholz A, Kribben A. KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen. *Der Nephrologe*. May 01 2013;8(3):247-251.
152. Nauck M, Petersmann A, Müller-Wieland D, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 31.10.2018 2018;13(S 02):S90-S96.
153. Middleton ET, Morice AH. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *Chest*. Mar 2000;117(3):758-763.
154. Wagner M, Gelbrich G, Kircher J, et al. Secondary Prevention in Younger vs. Older Coronary Heart Disease Patients-Insights from the German Subset of the EUROASPIRE IV Survey. *International journal of behavioral medicine*. Oct 30 2017.
155. Glassock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nature Reviews Nephrology*. 2017/02/01 2017;13(2):104-114.
156. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. May 2014;63(5):820-834.
157. Raman M, Middleton RJ, Kalra PA, Green D. Estimating renal function in old people: an in-depth review. *International urology and nephrology*. Nov 2017;49(11):1979-1988.
158. Levey AS, Tighiouart H, Simon AL, Inker LA. Comparing Newer GFR Estimating Equations Using Creatinine and Cystatin C to the CKD-EPI Equations in Adults. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Oct 2017;70(4):587-589.
159. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Feb 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.

160. Malmgren L, McGuigan FE, Berglundh S, Westman K, Christensson A, Åkesson K. Declining Estimated Glomerular Filtration Rate and Its Association with Mortality and Comorbidity Over 10 Years in Elderly Women. *Nephron*. 2015;130(4):245-255.
161. Denic A, Glassock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Advances in chronic kidney disease*. Jan 2016;23(1):19-28.
162. Glassock RJ, Denic A, Rule AD. The conundrums of chronic kidney disease and aging. *Journal of nephrology*. Aug 2017;30(4):477-483.
163. Glassock R, Denic A, Rule AD. When kidneys get old: an essay on nephro-geriatrics. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. Mar 2017;39(1):59-64.
164. Hommos MS, Glassock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Oct 2017;28(10):2838-2844.
165. Winearls CG, Glassock RJ. Classification of chronic kidney disease in the elderly: pitfalls and errors. *Nephron. Clinical practice*. 2011;119 Suppl 1:c2-4.
166. Glassock RJ, Rule AD. Aging and the Kidneys: Anatomy, Physiology and Consequences for Defining Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 2016;134(1):25-29.
167. Delanaye P, Glassock RJ, Pottel H, Rule AD. An Age-Calibrated Definition of Chronic Kidney Disease: Rationale and Benefits. *The Clinical biochemist. Reviews*. Feb 2016;37(1):17-26.
168. Whaley-Connell A, Sowers JR, McCullough PA, et al. Diabetes mellitus and CKD awareness: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Apr 2009;53(4 Suppl 4):S11-21.
169. Li C, Wen XJ, Pavkov ME, et al. Awareness of kidney disease among US adults: Findings from the 2011 behavioral risk factor surveillance system. *American journal of nephrology*. 2014;39(4):306-313.
170. Tuot DS, Zhu Y, Velasquez A, et al. Variation in Patients' Awareness of CKD according to How They Are Asked. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. Sep 07 2016;11(9):1566-1573.
171. Tuot DS, Wong KK, Velasquez A, et al. CKD Awareness in the General Population: Performance of CKD-Specific Questions. *Kidney Med*. 2019;1(2):43-50.
172. Lang CC, Mancini DM. Non-cardiac comorbidities in chronic heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*. 2007;93(6):665.
173. Damman K, Voors AA, Navis G, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. The cardiorenal syndrome in heart failure. *Progress in cardiovascular diseases*. Sep-Oct 2011;54(2):144-153.
174. Chang TI, Leong TK, Boothroyd DB, Hlatky MA, Go AS. Acute kidney injury after CABG versus PCI: an observational study using 2 cohorts. *Journal of the American College of Cardiology*. Sep 9 2014;64(10):985-994.
175. Amin AP, Salisbury AC, McCullough PA, et al. Trends in the Incidence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *Archives of internal medicine*. 2012;172(3):246-253.
176. Nie S, Tang L, Zhang W, Feng Z, Chen X. Are There Modifiable Risk Factors to Improve AKI? *BioMed research international*. 2017;2017:5605634.
177. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. Nov 2 2004;44(9):1780-1785.
178. Perrin T, Descombes E, Cook S. Contrast-induced nephropathy in invasive cardiology. *Swiss medical weekly*. 2012;142:w13608.
179. Luo Y, Wang X, Ye Z, et al. Remedial Hydration Reduces the Incidence of Contrast-induced Nephropathy and Short-term Adverse Events in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction: A Single-center, Randomized Trial. *Internal Medicine*. 2014;53(20):2265-2272.

180. Tan N, Liu Y, Zhou Y-L, et al. Contrast medium volume to creatinine clearance ratio: A predictor of contrast-induced nephropathy in the first 72 hours following percutaneous coronary intervention. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2012;79(1):70-75.
181. Jo S-H, Youn T-J, Koo B-K, et al. Renal Toxicity Evaluation and Comparison Between Visipaque (Iodixanol) and Hexabrix (Ioxaglate) in Patients With Renal Insufficiency Undergoing Coronary Angiography: The RECOVER Study: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006/09/05/ 2006;48(5):924-930.
182. Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M, et al. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2665-2671.
183. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet (London, England)*. Apr 9 2016;387(10027):1513-1530.
184. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet (London, England)*. Jan 7 2017;389(10064):37-55.
185. Stevens GA, Singh GM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Population health metrics*. Nov 20 2012;10(1):22.
186. Voller H, Gitt A, Jannowitz C, et al. Treatment patterns, risk factor control and functional capacity in patients with cardiovascular and chronic kidney disease in the cardiac rehabilitation setting. *European journal of preventive cardiology*. Sep 2014;21(9):1125-1133.
187. Haase-Fielitz A, Ernst M, Lehmannski F, et al. Behandlung, klinischer Verlauf und sektorenübergreifende Informationsübermittlung bei Patienten mit akut-auf-chronischer Nierenschädigung. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2019/06/01 2019;62(6):773-781.
188. Harel Z, Wald R, Bargman JM, et al. Nephrologist follow-up improves all-cause mortality of severe acute kidney injury survivors. *Kidney international*. May 2013;83(5):901-908.
189. Tummalapalli SL, Powe NR, Keyhani S. Trends in Quality of Care for Patients with CKD in the United States. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. Aug 7 2019;14(8):1142-1150.
190. Selby NM, Crowley L, Fluck RJ, et al. Use of electronic results reporting to diagnose and monitor AKI in hospitalized patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. Apr 2012;7(4):533-540.
191. Rind DM, Safran C, Phillips RS, et al. Effect of computer-based alerts on the treatment and outcomes of hospitalized patients. *Archives of internal medicine*. Jul 11 1994;154(13):1511-1517.
192. Labrador Gomez PJ, Gonzalez Sanchidrian S, Labrador Gomez J, et al. The role of an electronic alert system to detect acute kidney injury in hospitalized patients: DETECT-H Project. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. Jul - Aug 2019;39(4):379-387.
193. Al-Jaghbeer M, Dealmeida D, Bilderback A, Ambrosino R, Kellum JA. Clinical Decision Support for In-Hospital AKI. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2018;29(2):654-660.
194. Yong TY, Fok JS, Ng PZ, et al. The significance of reduced kidney function among hospitalized acute general medical patients. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. Jan 2013;106(1):59-65.
195. Ko S, Venkatesan S, Nand K, Levidiotis V, Nelson C, Janus E. International statistical classification of diseases and related health problems coding underestimates the incidence and prevalence of acute kidney injury and chronic kidney disease in general medical patients. *Internal medicine journal*. Mar 2018;48(3):310-315.
196. Anand S, Johansen KL, Kurella Tamura M. Aging and chronic kidney disease: the impact on physical function and cognition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(3):315-322.



197. Alegre-Díaz J, Herrington W, López-Cervantes M, et al. Diabetes and Cause-Specific Mortality in Mexico City. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(20):1961-1971.
198. Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, Carroll M, Yoon S. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *Journal of the American Geriatrics Society*. Jul 2007;55(7):1056-1065.
199. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes care*. Jun 2006;29(6):1263-1268.
200. Wright JA, Wallston KA, Elasy TA, Ikizler TA, Cavanaugh KL. Development and results of a kidney disease knowledge survey given to patients with CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Mar 2011;57(3):387-395.

## 9. Anhang

### EAV Zusatzmodul Niere - Probandeninterview

<b>1. Geschlecht</b>	<input type="radio"/> weiblich <input type="radio"/> männlich		
<b>2. Geburtsdatum</b>	<input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> MM/YYYY(nur Monat und Jahr)		
<b>Nieren-Erkrankungen (NE)</b>			
<b>NE1a.</b> Wurde bei Ihnen jemals von einem Arzt eine <b>Einschränkung der Nierenfunktion bzw. chronische Niereninsuffizienz</b> diagnostiziert? <i>INT: z.B. als „Erhöhung der Nierenwerte“ beschrieben</i>			
<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein → weiter mit Frage NE 6	<input type="checkbox"/> weiß nicht	<input type="checkbox"/> keine Angabe
<b>NE1b.</b> Wenn ja, in welchem Jahr oder in welchem Alter wurde zum ersten Mal eine eingeschränkte Nierenfunktion diagnostiziert? <i>INT: Bitte nur eine Angabe, also entweder Jahr oder Alter!</i>			
Jahr <input type="text"/>		oder	Alter <input type="text"/>
<b>NE2a.</b> Ist Ihnen (daraufhin) von einem Arzt/einer Ärztin gesagt worden, dass Sie Ihre Nierenleistung bei einem <b>Spezialisten untersuchen</b> lassen sollen?			
<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> weiß nicht	<input type="checkbox"/> keine Angabe
<b>NE2b.</b> Falls ja, von wem? <i>INT: Mehrfachnennung möglich</i>			
<input type="checkbox"/> Hausarzt		<input type="checkbox"/> Allgemeiner Internist	
<input type="checkbox"/> Nephrologe		<input type="checkbox"/> Urologe	
<input type="checkbox"/> Diabetologe		<input type="checkbox"/> Andere: <input type="text"/>	
<b>NE3a.</b> Haben Sie (daraufhin) auch einen <b>Spezialisten aufgesucht</b> ? <i>INT: bereits vereinbarte Termine in naher Zukunft werden als „ja“ gewertet.</i>			
<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> weiß nicht	<input type="checkbox"/> keine Angabe
<b>NE3b.</b> Falls ja, wen haben Sie aufgesucht? <i>INT: Mehrfachnennung möglich</i>			
<input type="checkbox"/> Hausarzt		<input type="checkbox"/> Allgemeiner Internist	
<input type="checkbox"/> Nephrologe		<input type="checkbox"/> Urologe	
<input type="checkbox"/> Diabetologe		<input type="checkbox"/> Andere: <input type="text"/>	

<b>NE 4.</b> Ist Ihnen bekannt, welche Ursache für die Nierenfunktionseinschränkung verantwortlich ist? <i>INT: Mehrfachnennung möglich</i>			
<input type="checkbox"/> Diabetes	<input type="checkbox"/> Bluthochdruck		
<input type="checkbox"/> Verengung/Verkalkung der Nieren-Arterien	<input type="checkbox"/> (familiäre) Zystennieren		
<input type="checkbox"/> Glomerulonephritis (Entzündung der Nierenkörperchen)	<input type="checkbox"/> Andere: <input type="text"/>		
<input type="checkbox"/> Harnwegsinfekt	<input type="checkbox"/> weiß nicht	<input type="checkbox"/> keine Angabe	
<b>NE5a.</b> Falls ein Spezialist aufgesucht wurde, welche Therapieempfehlungen hat er Ihnen gegeben? <i>INT: Mehrfachnennung möglich</i>			
<input type="checkbox"/> Veränderung der Ernährung (z.B. Salzarm, Phosphatarm, Eiweißarm)			
<input type="checkbox"/> Gewichtsabnahme	<input type="checkbox"/> weiß nicht		
<input type="checkbox"/> Bessere Blutdruckeinstellung	<input type="checkbox"/> keine Angabe		
<input type="checkbox"/> Medikamente wurden umgestellt	<input type="checkbox"/> Andere: <input type="text"/>		
<b>NE5b.</b> Falls ja, konnten Sie (selbst) die Empfehlungen umsetzen?			
Ernährung	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> teils-teils	<input type="checkbox"/> Nein
Gewicht	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> teils-teils	<input type="checkbox"/> Nein
Blutdruck	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> teils-teils	<input type="checkbox"/> Nein
Medikamente	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> teils-teils	<input type="checkbox"/> Nein
Andere:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> teils-teils	<input type="checkbox"/> Nein
<b>NE 6a.</b> Wurden Sie jemals mit einer Dialyse (Blutwäsche) behandelt? <i>INT: Immer fragen</i>			
<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> weiß nicht	<input type="checkbox"/> keine Angabe
<b>NE 6b.</b> Wenn ja, sind Sie <b>aktuell</b> auf eine Nierenersatztherapie angewiesen?			
<input type="checkbox"/> Ja, Hämodialyse	<input type="checkbox"/> Nein		
<input type="checkbox"/> Ja, Bauchfelldialyse			
<input type="checkbox"/> Ich bin Nieren-transplantiert	<input type="checkbox"/> keine Angabe		

## EAV Zusatzmodul Niere - Aktenrecherche

Datum der stationären Aufnahme:	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> TT.MM.JJJJ
<b>Informationen über Risikofaktoren bei Krankenhausaufnahme (aus der Patientenakte):</b>	
<i>Zusatz zu Frage R9: bekannte Nierenerkrankung bei Aufnahme</i>	
<b>NE_R1. Wenn eine Niereninsuffizienz bei Aufnahme bekannt ist, welches Stadium?</b>	<input type="checkbox"/> Stadium I oder II <input type="checkbox"/> Stadium III <input type="checkbox"/> Stadium IV <input type="checkbox"/> Stadium V bzw. chronisch dialysepflichtig <input type="checkbox"/> nicht angegeben
<b>Informationen über Risikofaktoren bei Entlassung (aus dem Entlassungsbrief):</b>	
<i>INT: Diagnoseblock und/oder Zusammenfassung/Epikrise</i>	
<i>Zusatz zu Frage R12: bekannte Nierenerkrankung im Entlassungsbrief</i>	
<b>NE_R2. Wenn eine Niereninsuffizienz im Entlassungsbrief erwähnt ist, welches Stadium?</b>	<input type="checkbox"/> Stadium I oder II <input type="checkbox"/> Stadium III <input type="checkbox"/> Stadium IV <input type="checkbox"/> Stadium V bzw. chronisch dialysepflichtig <input type="checkbox"/> nicht angegeben
<b>NE_R3a. Ist es während des stationären Aufenthaltes zu einem akuten Nierenversagen (AKI) gekommen</b> <i>INT: in Diagnosen und/oder Zusammenfassung beschrieben</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nicht angegeben
<b>NE_R3b. Falls ja, wurde eine Hämodialysebehandlung durchgeführt?</b>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> unklar
<b>NE_R4a bekannte Herzinsuffizienz:</b>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nicht angegeben
<b>NE_R4b. Falls eine Herzinsuffizienz vorliegt, ist eine Klassifikation aus dem Brief ersichtlich?</b> <i>INT: d.h. handelt es sich vornehmlich um eine...</i>	<input type="checkbox"/> systolische Herzinsuffizienz <input type="checkbox"/> systolische und diastolische Herzinsuffizienz <input type="checkbox"/> diastolische Herzinsuffizienz <input type="checkbox"/> unbekannt
<b>NE_R4c. Falls eine Herzinsuffizienz vorliegt, ist die NYHA Klasse im Brief erwähnt?</b>	<input type="checkbox"/> NYHA I <input type="checkbox"/> NYHA II <input type="checkbox"/> NYHA III <input type="checkbox"/> NYHA IV <input type="checkbox"/> nicht angegeben

## 10. Affidavit

I hereby confirm that my thesis entitled Prevalence of chronic kidney disease and awareness of chronic kidney disease in coronary heart disease patients – secular trends in Germany is the result of my own work. I did not receive any help or support from commercial consultants. All sources and / or materials applied are listed and specified in the thesis.

Furthermore, I confirm that this thesis has not yet been submitted as part of another examination process neither in identical nor in similar form.

Place, Date

Signature

## Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Dissertation Prävalenz von chronischer Niereninsuffizienz und Awareness von chronischer Niereninsuffizienz von Patienten mit koronarer Herzerkrankung – säkulare Trends in Deutschland eigenständig, d.h. insbesondere selbständig und ohne Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters, angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Ich erkläre außerdem, dass die Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ort, Datum

Unterschrift

## **11. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken. Insbesondere gilt mein Dank Prof. Peter Heuschmann, Prof. Christoph Wanner und Prof. Wolfgang Bauer die sich zusammen bereit erklärt haben die Betreuung im Rahmen meines Promotionskomitees zu übernehmen.

Einen besonderen Dank geht an Frau Kathrin Ungethuem und Dr. Dr. Martin Wagner die die persönliche Betreuung während meines Projektes übernommen haben und mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen. Ebenfalls möchte ich Timo Ludwig und Viktoria Rückert für Ihre Unterstützung bei der Datenverarbeitung bedanken.

Darüber hinaus möchte ich mich sehr herzlich bei allen Mitarbeitern in der Administration der GSLS bedanken.

Zum Ende möchte ich mich bei meiner Familie und Katrin bedanken für die mentale Unterstützung und die offenen Ohren während der vielen Auf- und Abs die im Rahmen des Promotionsprozesses entstanden sind.

