



Biomarker im akuten Nierenversagen

M. Haase

MVZ Diaverum Am Neuen Garten Potsdam
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Potentielle Interessenkonflikte: Honorar BBNK



DIAVERUM

Entwicklung der Nierenmarker



1500 A.D. Urinschau Farbatlanten



Harnfarbenkreis, *Epiphanie Medicorum*, Ulrich Pinder (1506)

Henry Bence Jones (1813-1873) und Johann Florian Heller (1813-1871)

1846/47 Detektion eines *Proteins*, welches in angesäuertem und gekochtem Urin ausfiel bei einem Patienten mit "mollities ossium" also Multiplem Myelom

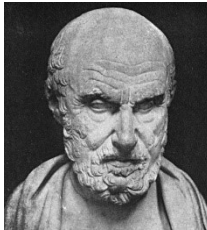
1931 *Reduzierte Diurese* als Symptom folgend auf unilaterale Nephrektomie

J Exp Med. 1931;54:767-73.

1963 H. Keen und C. Chlouverakis
Immunoassay spezifisch für *Mikroalbuminurie*

1972 Nobelpreis für G.M. Edelman und R.R. Porter
Struktur des Bence Jones Proteins erkannt als *Ig freie Leichtketten*

400 B.C.

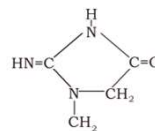


Urinschau von Hippocrates

(„Prognostikon“)

Frederik Dekkers (1648–1720)
Proteinausfällung im erhitzten Urin

Max Jaffé (1841–1911)



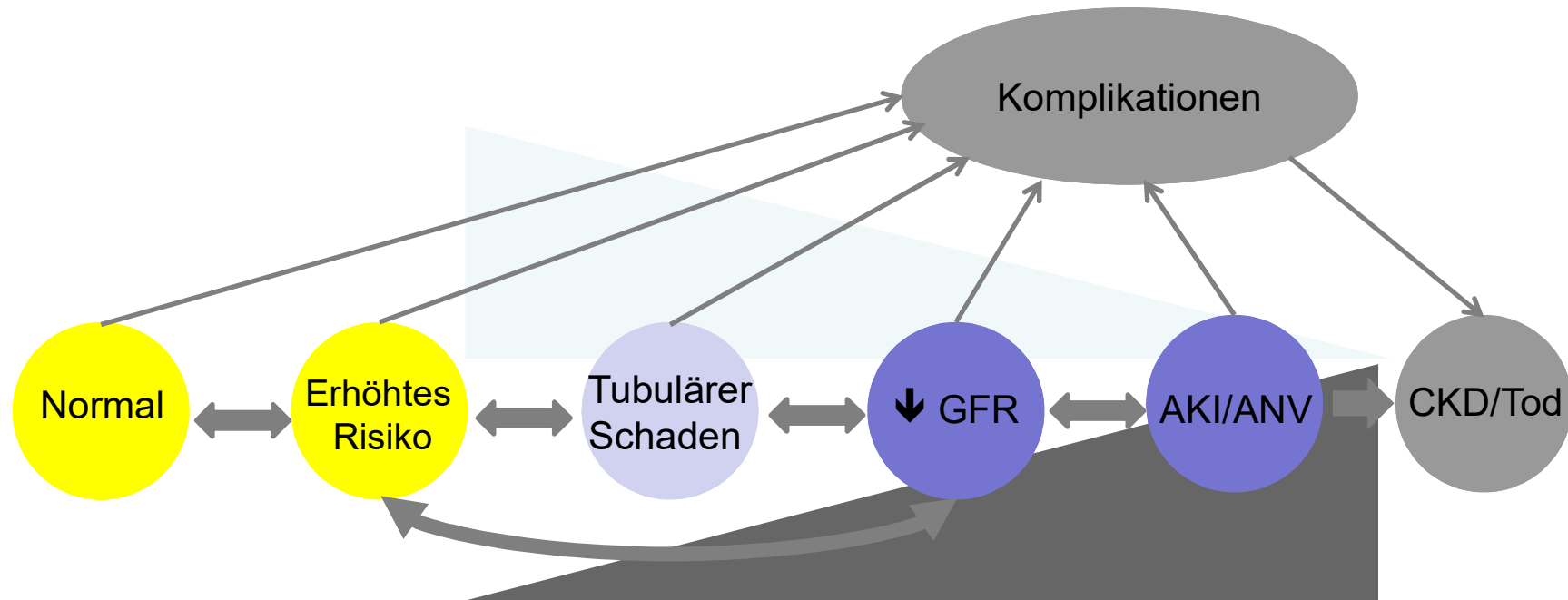
Kreatinin + Pikrinsäure $\xrightarrow[OH^-]{37\text{ °C}}$
orange-roter Pikratkomplex

Konsentrierte AKI/ANV-Diagnosekriterien
KDIGO 2012; ADQI 2013

RENAL FUNCTION	TUBULAR DAMAGE
Stage 1	Biomarker Positivity (+)
Stage 2	Biomarker Positivity (++)
Stage 3	Biomarker Positivity (+++)



AKI/ANV-Kontinuum



Stressoren/Prädisposition	
Tubulärer Schaden	
Akuter Nierenfunktionsverlust	
Verlauf	



Modifiziert nach Mehta RL, et al. Crit Care. 2007;11:R31.

Diagnose und Stadien

Filtrationsfunktion

	ODER	
Stadium 1	S-Krea ↑ > +50% (7d) o. >0,3 mg/dL (48h)	Diurese < 0,5 ml/kg/h X 6 h
Stadium 2	S-Krea ↑ > +100%	< 0,5 ml/kg/h X 12 h
Stadium 3	S-Krea ↑ > +200% S-Krea ↑ > 4.0	< 0,3 ml/kg/h X 24 h o. Anurie x 12 h

ODER
Akute Nierenersatztherapie



DIAVERUM

Bellomo R, et al. Crit Care. 2004;8:R204-12.
KDIGO, Kidney Int. Suppl. 2012;2:1-138.

Erste epidemiologische Daten aus Deutschland

- Charité Berlin 2014-2017: 103.161 Patienten
- AKI/ANV-Inzidenz: 21,4% aller Krankenhausfälle
- AKI/ANV-Stadien (3-J.Mortal.): 1: 13,7% (5,1%) / 2: 4,6% (13,7%) / 3: 3,1% (24,8%)
- Dokumentiertes AKI/ANV (kod.): Stad. 1: 18,4% / Stad. 2: 35,9% / Stad. 3: 63,9%

Patientenbezogene Analyse: Demografie und Komorbiditäten in Abhängigkeit vom KDIGO-Stadium der akuten Nierenschädigung

Basischarakteristika	kein AKI (n = 70 923; 68,7 %)	AKI		
		Stadium 1 (n = 19 009; 18,4 %)	Stadium 2 (n = 7 499; 7,3 %)	Stadium 3 (n = 5 730; 5,6 %)
Alter (Jahre), Mittelwert [95%-KI]	57,3 [57,1; 57,4]	64,9 [64,6; 65,1]	64,8 [64,4; 65,1]	63,0 [62,6; 63,4]
Männer, % [95%-KI]	50,6 [50,2; 50,9]	56,0 [55,3; 56,7]	53,3 [52,1; 54,4]	57,0 [55,7; 58,3]
Begleiterkrankungen, % [95%-KI]				
– Diabetes mellitus Typ 1 und 2	14,1 [13,8; 14,3]	26,4 [25,8; 27,1]	29,8 [28,8; 30,9]	32,0 [30,8; 33,2]
– Diabetes mellitus Typ 2	12,6 [12,4; 12,9]	21,8 [21,2; 22,4]	21,8 [20,9; 22,8]	21,8 [20,7; 22,9]
– Herzinsuffizienz	7,8 [7,6; 8,0]	18,3 [17,7; 18,8]	21,1 [20,2; 22,0]	21,9 [20,9; 23,0]
– koronare Herzerkrankung	14,7 [14,5; 15,0]	25,9 [25,3; 26,5]	23,2 [22,3; 24,2]	20,8 [19,7; 21,8]
– Hypertonie	41,8 [41,4; 42,1]	57,8 [57,1; 58,5]	55,5 [54,4; 56,6]	54,7 [53,4; 56,0]
– Malignom	23,0 [22,7; 23,3]	36,7 [36,0; 37,4]	46,3 [45,2; 47,4]	48,9 [47,6; 50,2]
Baseline-eGFR (mL/min/1,73 m ²) Mittelwert [95%-KI]	88,4 [88,2; 88,5]	79,2 [78,8; 79,5]	82,9 [82,2; 83,5]	80,9 [80,1; 81,7]
Patienten mit > 1 AKI-Episode, % [95%-KI]	–	4,0 [3,8; 4,1]	30,9 [29,9; 32,0]	41,5 [40,2; 42,8]



DIAVERUM

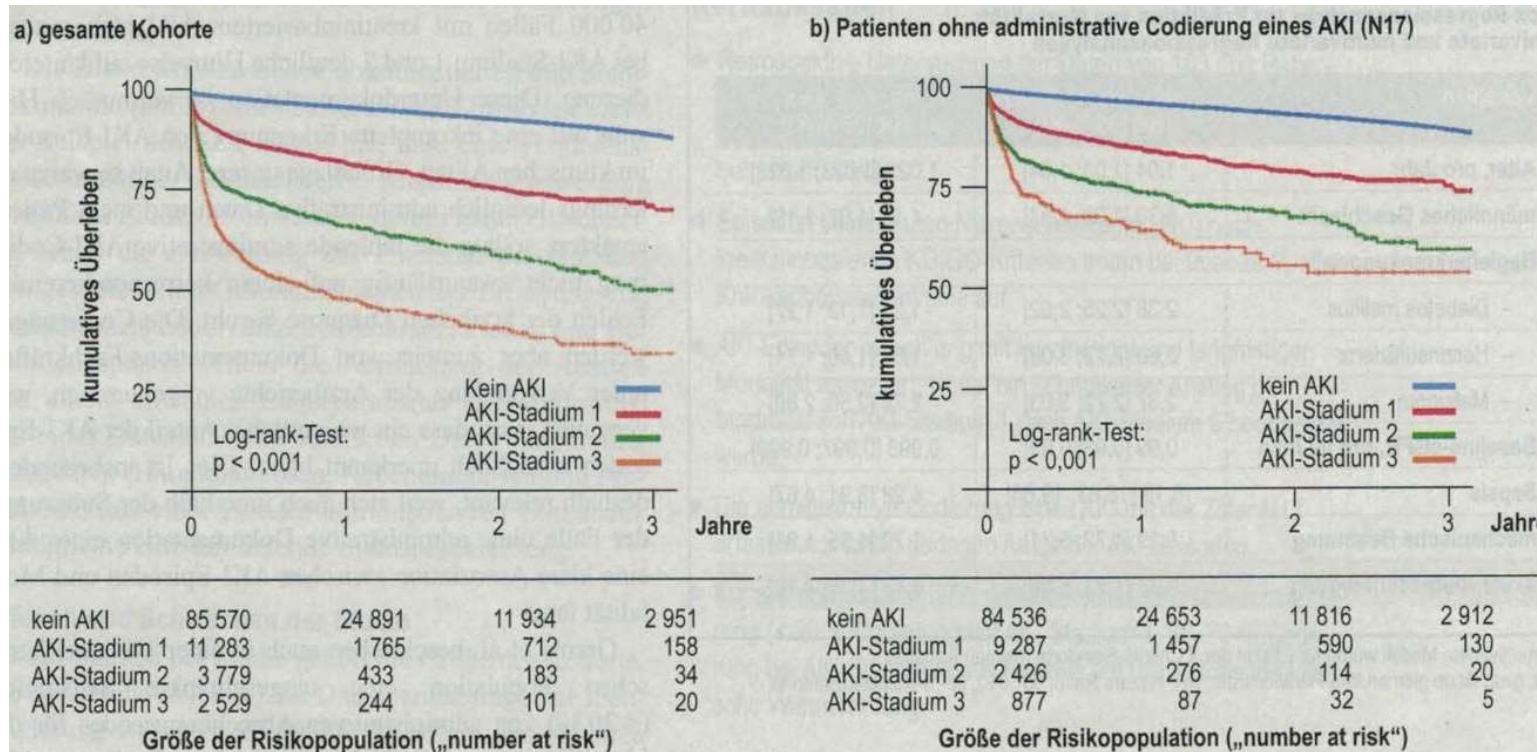
Khadzhynov D, et al. Dt. Ärzteblatt 2019

Operative Prozeduren und Malignome häufig bei AKI/ANV

Fallbezogene Analyse: Haupt- und Nebendiagnosen, Prozeduren und Krankenhausergebnisse in Abhängigkeit vom KDIGO-Stadium des AKI

Fallcharakteristika	kein AKI (n = 145 959; 78,6 %)	AKI		
		Stadium 1 (n = 25 417; 13,7 %)	Stadium 2 (n = 8 503; 4,6 %)	Stadium 3 (n = 5 881; 3,1 %)
Krankenhaus-Hauptdiagnosen, % [95%-KI]				
- akutes Koronarsyndrom	1,6 [1,5; 1,7]	4,1 [3,8; 4,3]	3,7 [3,3; 4,1]	2,4 [2,0; 2,8]
- koronare Herzkrankheit	3,8 [3,7; 3,9]	3,3 [3,1; 3,5]	1,6 [1,3; 1,9]	0,8 [0,6; 1,1]
- zerebrovaskuläre Erkrankung	3,3 [3,2; 3,4]	3,8 [3,6; 4,1]	3,8 [3,4; 4,2]	2,4 [2,0; 2,8]
- Atemwegserkrankungen	4,0 [3,9; 4,1]	5,5 [5,2; 5,8]	7,3 [6,7; 7,8]	7,9 [7,2; 8,6]
- Malignome/Hämatonkologische Erkrankungen	23,0 [22,7; 23,3]	28,0 [27,4; 28,5]	30,9 [29,9; 31,9]	27,3 [26,1; 28,4]
- Magen-Darm-Erkrankungen	9,0 [8,8; 9,1]	8,2 [7,9; 8,5]	8,2 [7,7; 8,8]	8,7 [8,0; 9,5]
- Lebererkrankungen	1,1 [1,0; 1,1]	1,7 [1,6; 1,9]	2,7 [2,4; 3,1]	5,2 [4,7; 5,8]
Sepsis, % [95%-KI]				
operative Prozeduren, % [95%-KI]	39,6 [39,3; 39,8]	47,5 [46,8; 48,1]	60 [58,9; 61,0]	63,7 [62,4; 64,9]
mechanische Beatmung, % [95%-KI]	1,2 [1,2; 1,3]	4,0 [3,8; 4,3]	10,3 [9,7; 11,0]	15,8 [14,9; 16,8]
Nierenersatztherapien, % [95%-KI]				
- intermittierende Hämodialysen	0,05 [0,04; 0,07]	1,3 [1,2; 1,5]	7,1 [6,6; 7,7]	29,9 [28,8; 31,1]
- kontinuierliche Nierenersatztherapien	0,02 [0,01; 0,03]	0,9 [0,8; 1,1]	5,6 [5,2; 6,1]	21,4 [20,4; 22,5]
Gesamtverweildauer (Tage), Median (Q1; Q3)	4,0 (3; 8)	10 (6; 16)	18 (10; 30)	25 (12; 44)
Krankenhaussterblichkeit, % [95%-KI]	0,6 [0,5; 0,6]	5,1 [4,9; 5,4]	13,7 [12,9; 14,4]	24,8 [23,7; 25,9]
Dialyse innerhalb 72 h vor Entlassung, % [95%-KI]	0,04 [0,03; 0,05]	0,8 [0,7; 0,9]	2,7 [2,4; 3,1]	11,7 [10,8; 12,5]

Nicht dokumentiertes AKI/ANV ab Stadium 1 mit hoher Mortalität assoziiert



Adjustiertes Risiko für Mortalität 3 Jahre nach AKI/ANV:

-AKI/ANV	4,4
-Sepsis	4,3
-Diabetes mellitus	1,2
-Herzinsuffizienz	1,6
-Malignom	2,7

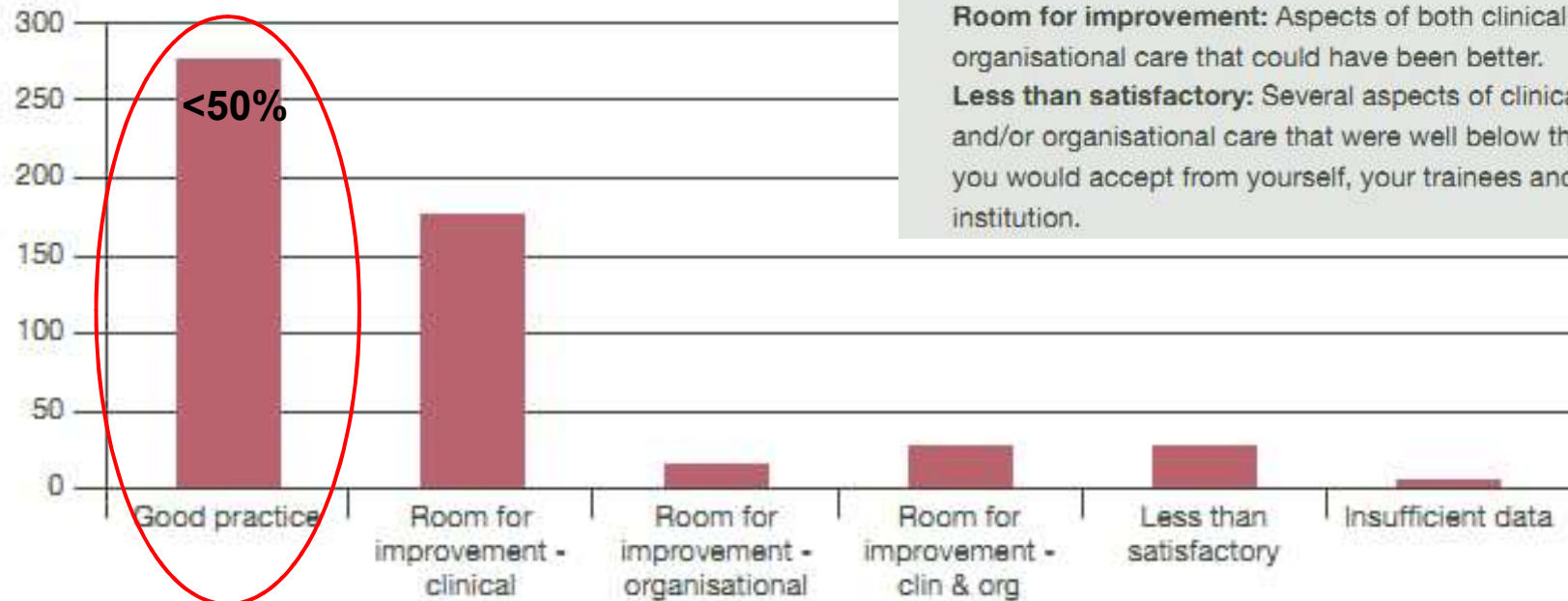


DIAVERUM

Khadzhynov D, et al. Dt. Ärzteblatt 2019

UK Versorgungsanalyse 2009

Anzahl der Patienten (Gesamt N=564)



Good practice: A standard that you would accept from yourself, your trainees and your institution.

Room for improvement: Aspects of clinical care that could have been better.

Room for improvement: Aspects of organisational care that could have been better.

Room for improvement: Aspects of both clinical and organisational care that could have been better.

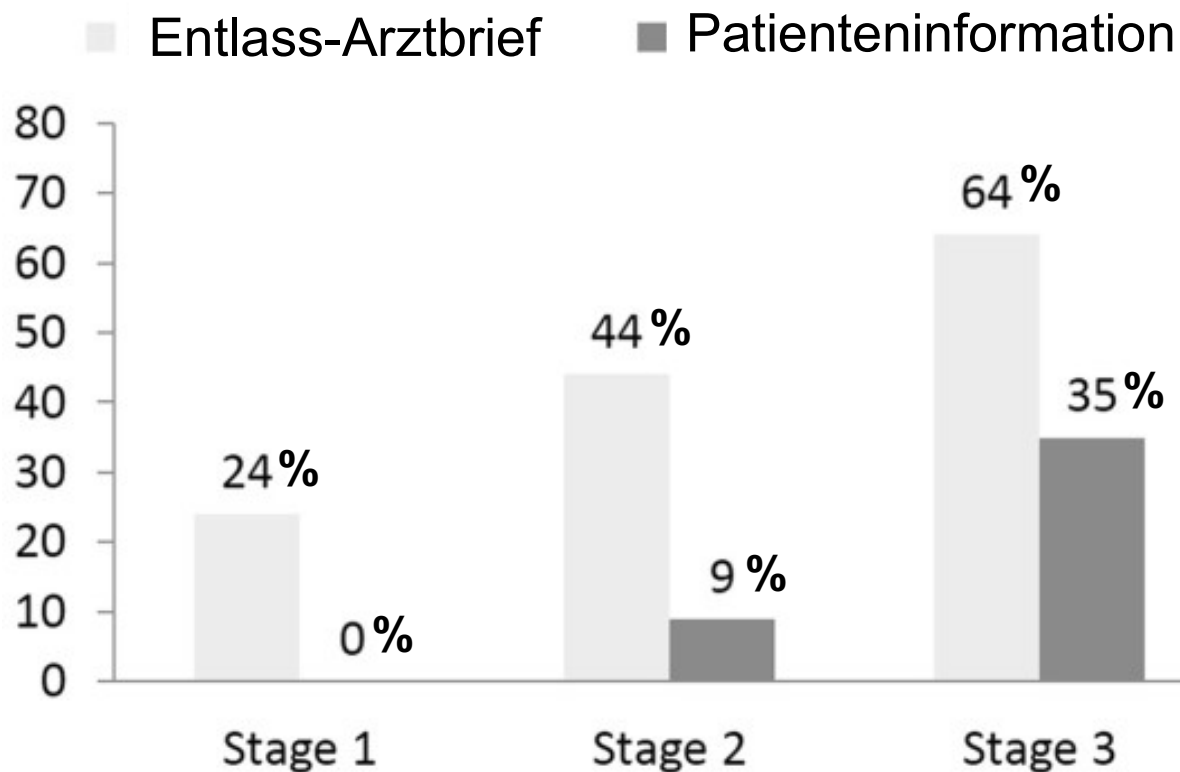
Less than satisfactory: Several aspects of clinical and/or organisational care that were well below that you would accept from yourself, your trainees and your institution.

Qualität der Versorgung bei im Krankenhaus erworbenem AKI/ANV

- 5% der Patienten mit Nephrologischem Konsil
- AKI/ANV-Risikofaktoren zu selten beachtet
- 40% der Patienten mit AKI/ANV werden nicht zeitnah gesehen
- 8% der Fälle werden ambulant nachbetreut

Informationsübermittlung bei AKI/ANV

AKI/ANV Dokumentation, %



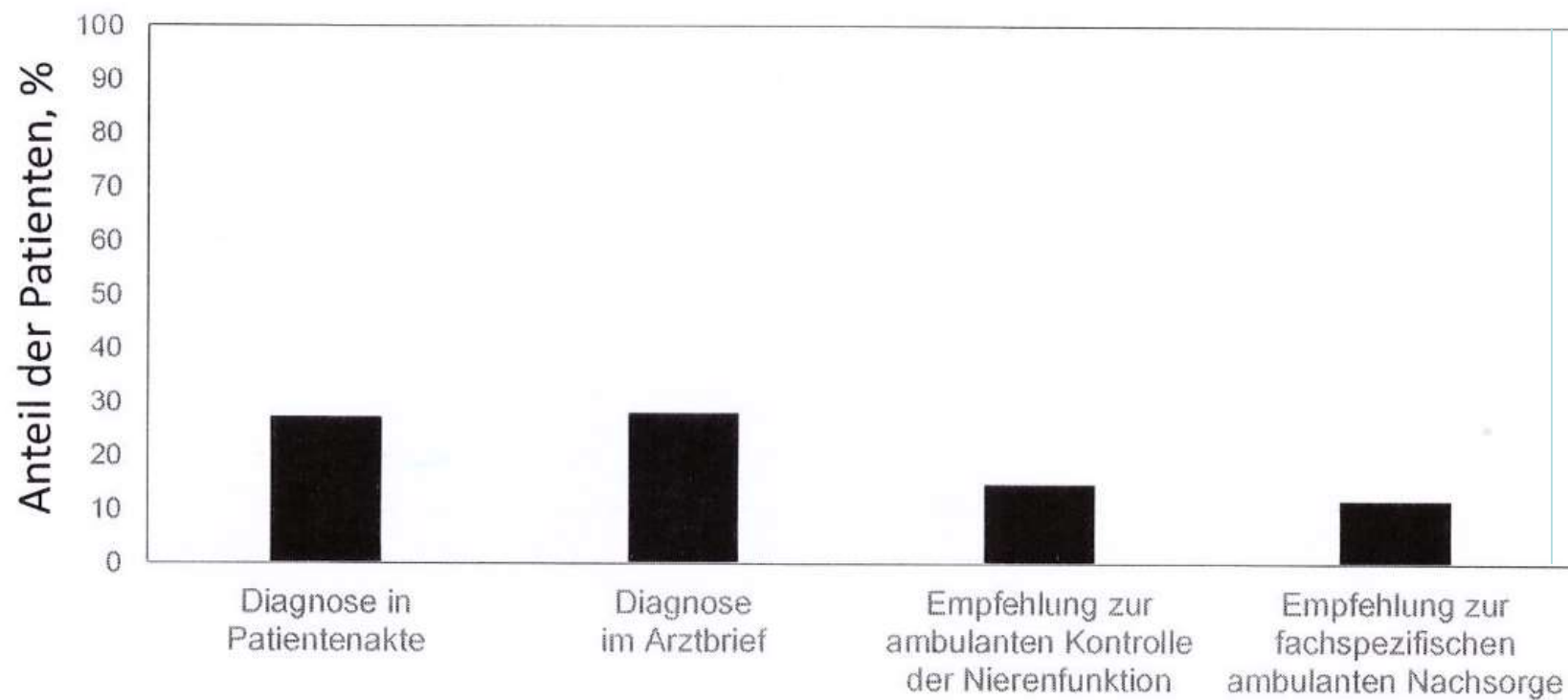
33/75 Patienten mit AKI/ANV- Dokumentation im Entlass-Arztbrief

10/75 Patienten mit Pat.information

AKI/ANV-Stadium



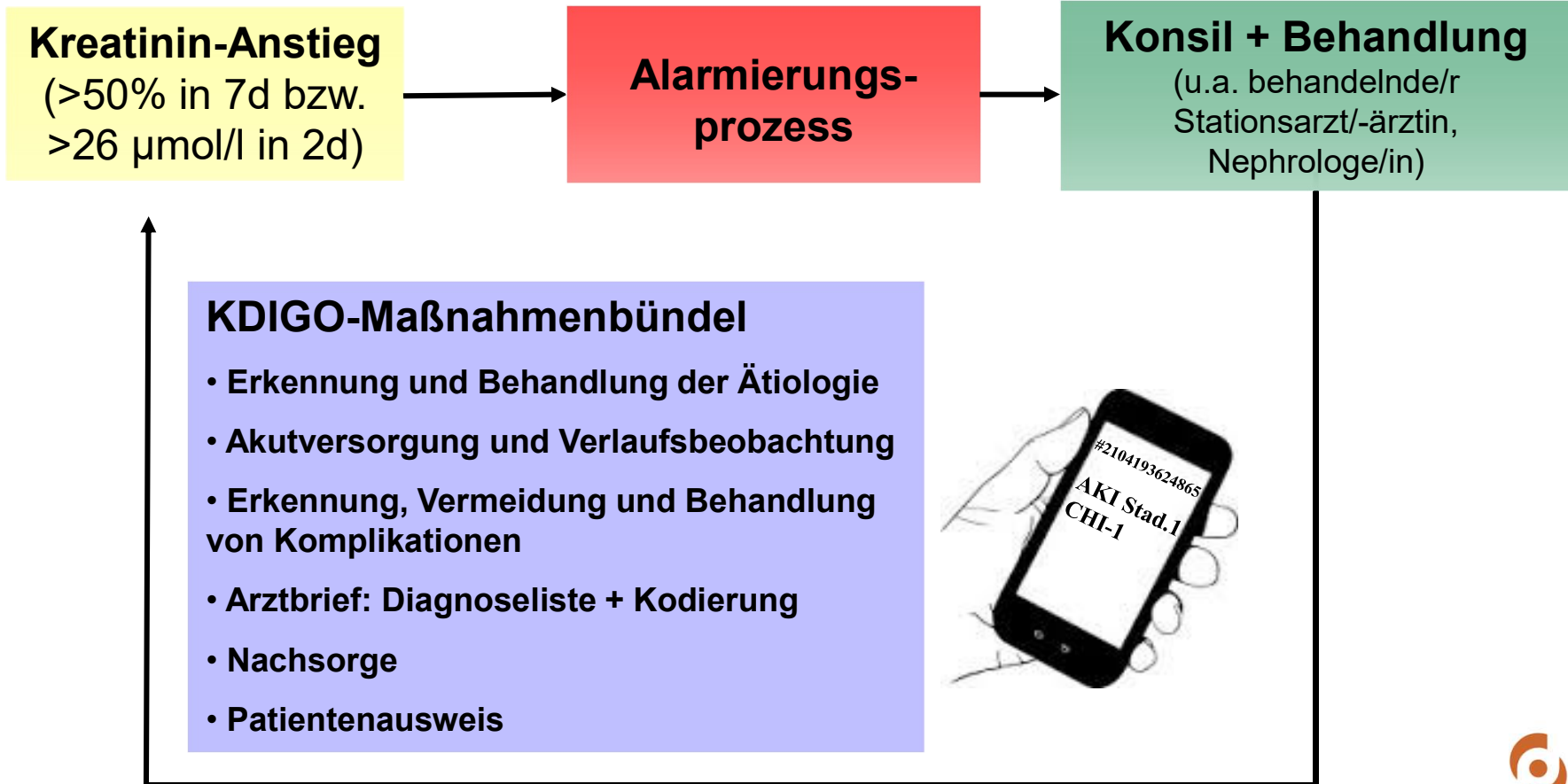
Eigene Daten – Informationsübermittlung



DIAVERUM

Haase M, et al. Bundesgesundheitsblatt 2019

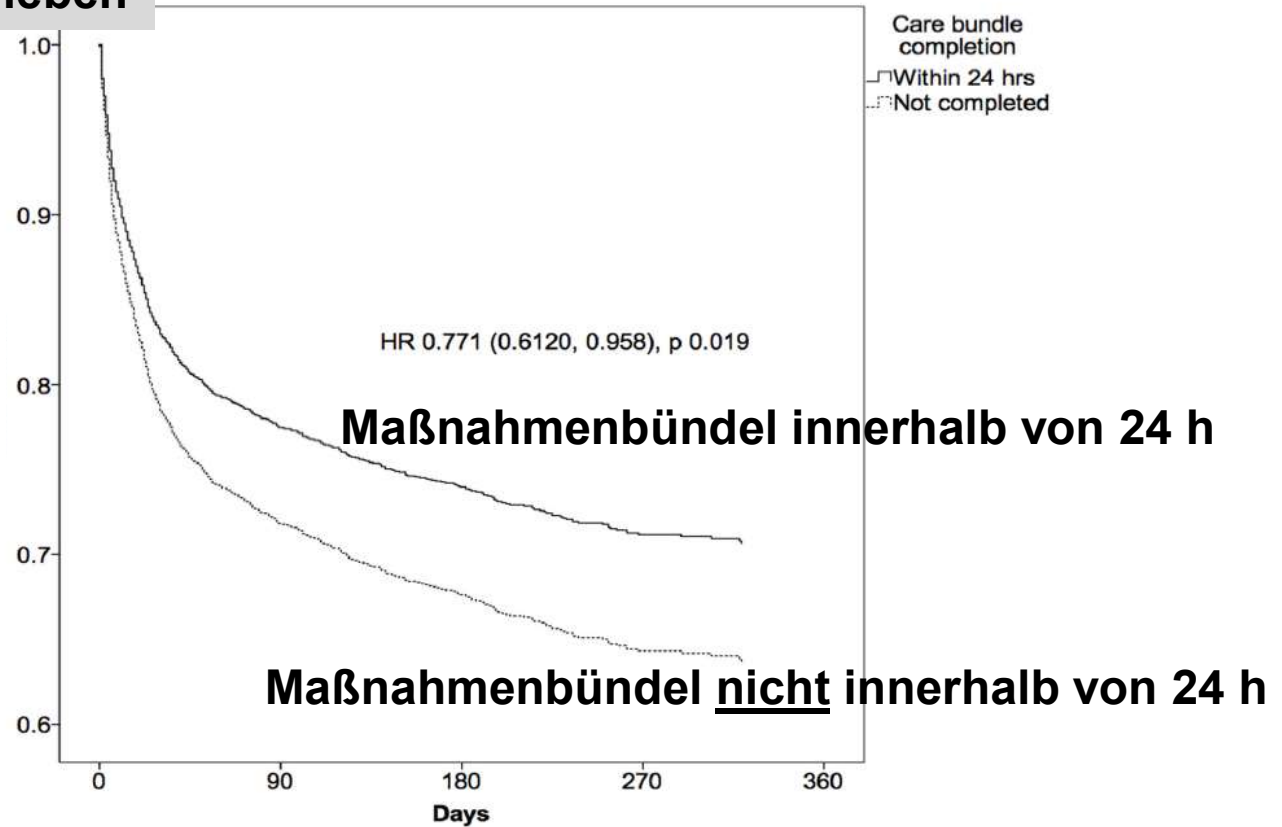
Frühwarnsystem und Maßnahmenbündel



AKI/ANV-Monitor + Maßnahmenbündel: höheres Überleben

Überleben

- seltener AKI-Progression
- kürzere KH-Verweildauer
- niedrigere Letalität



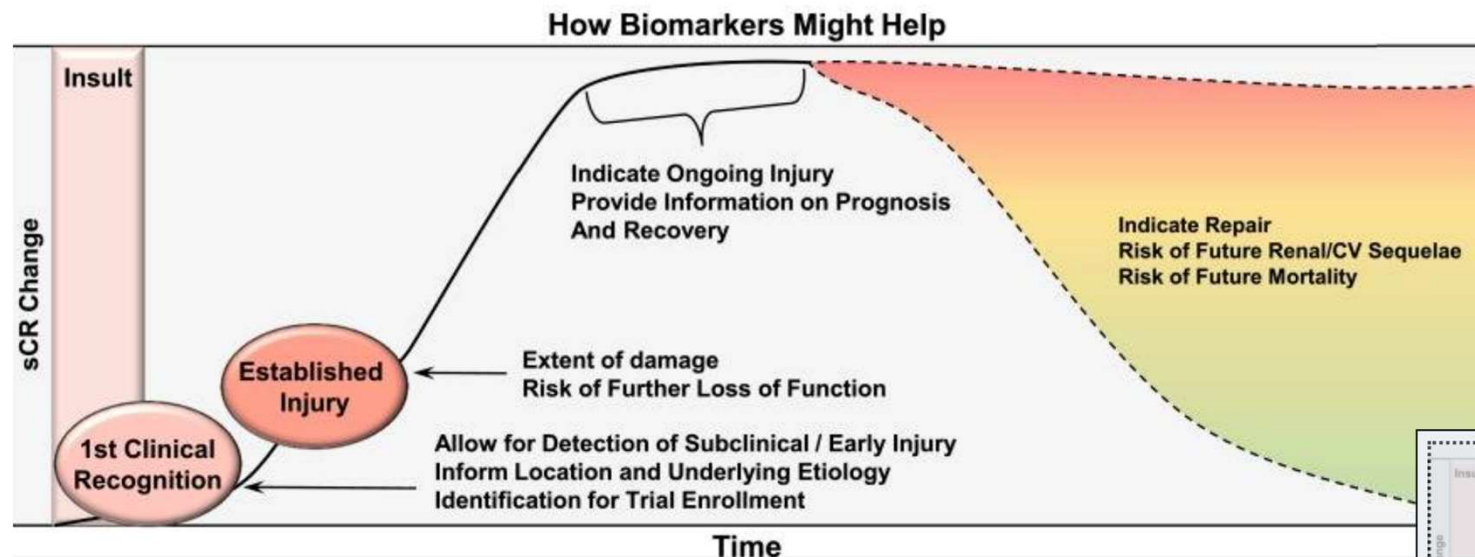
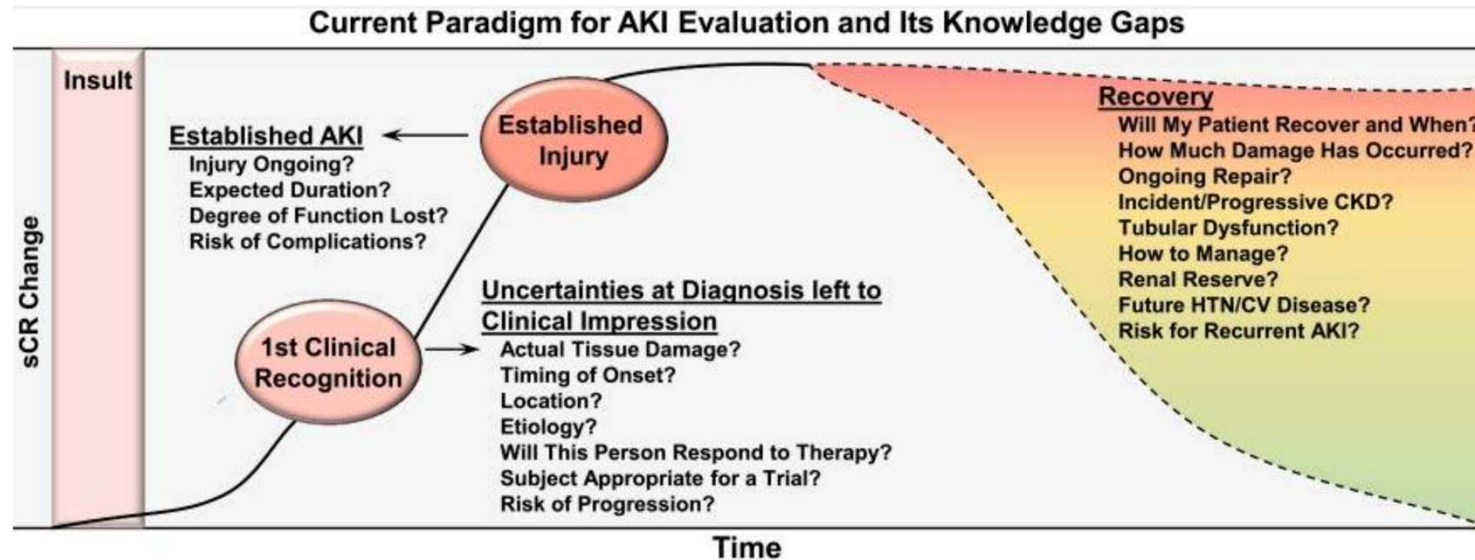
No at risk

ACB completed in 24 hours	306	305	302	271	225
ACB not completed	2194	2028	1845	1654	1418

Fig 3. Adjusted survival curve stratified by timing of completion of AKI Care Bundle.



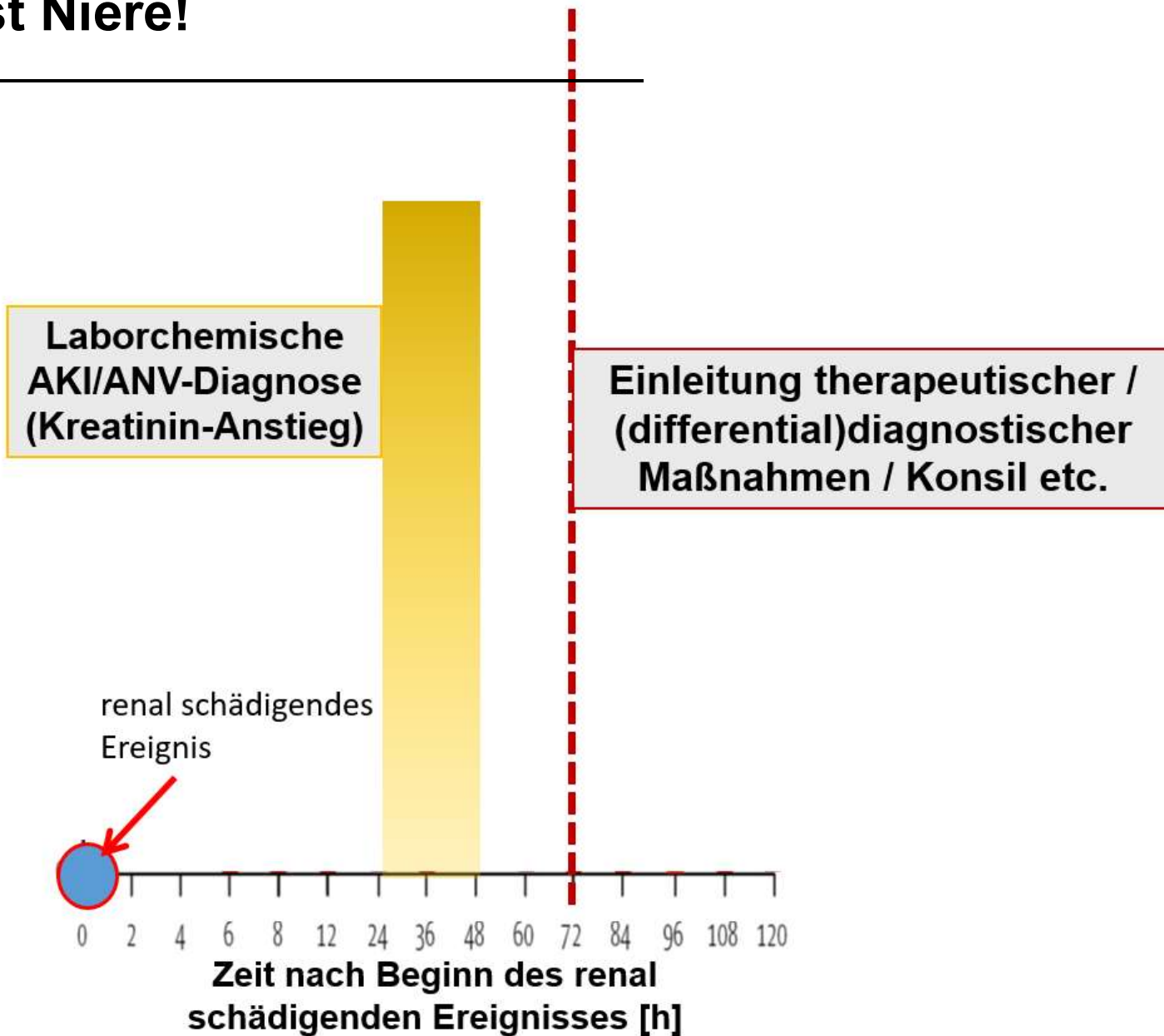
Neue Nierenmarker – Wofür?



z.B.:
 -NGAL
 -Nephrocheck
 -microRNAs



Zeit ist Niere!



Serumkreatinin und Diurese zur Vorhersage akute Nierenersatztherapie

N=382 herzchirurgisch behandelte Patienten

	Serumkreatinin	Diurese
	<u>AUC-ROC</u> (25.-75. Perzentile)	AUC-ROC (25.-75. Perzentile)
<i>Akute Dialysepflichtigkeit</i>		
ITS-Aufnahme	0,70 (0,53-0,85)	0,62 (0,50-0,75)
24h*	0,74 (0,62-0,86)	0,67 (0,56-0,79)



Serum Cystatin C

- Freisetzung aus zellkernhaltigen Zellen, Produktion mit konst. Rate, MW 13 kD, glomerulär filtriert, tubulär vollständig reabsorbiert, keine extrarenale Ausscheidung, keine tubuläre Sekretion, weniger analyt. Interferenzen als Kreatinin
- evtl. Cystatin C bevorzugen, wenn Kreatinin-Limitationen vorliegen:
 - Leberzirrhose, Myopathien, Plegie, Amputationen, implausible Kreatininwerte
- Keine Rückschlüsse auf Art und Ursache der Nierenschädigung
- Relativ hohe Kosten (Schweden ca. 2 Euro)

Kreatinin-basierte eGFR vs. Cystatin C-basierte eGFR

-68j. Patient, C2-Abusus, Malnutrition, herzchirurg. Eingriff

Präop.:

-Kreatinin 71 micromol/l

$$\underline{\underline{eGFR_{\text{Kreatinin-CKD EPI}} = 91 \text{ ml/min}}}$$

-Cystatin C 1,5 mg/l (<1,04 mg/l)

$$\underline{\underline{eGFR_{\text{Cystatin C-CKD EPI}} = 46 \text{ ml/min}}}$$

Postop.: renale Azidose, Oligurie

-Kreatinin 91 micromol/l

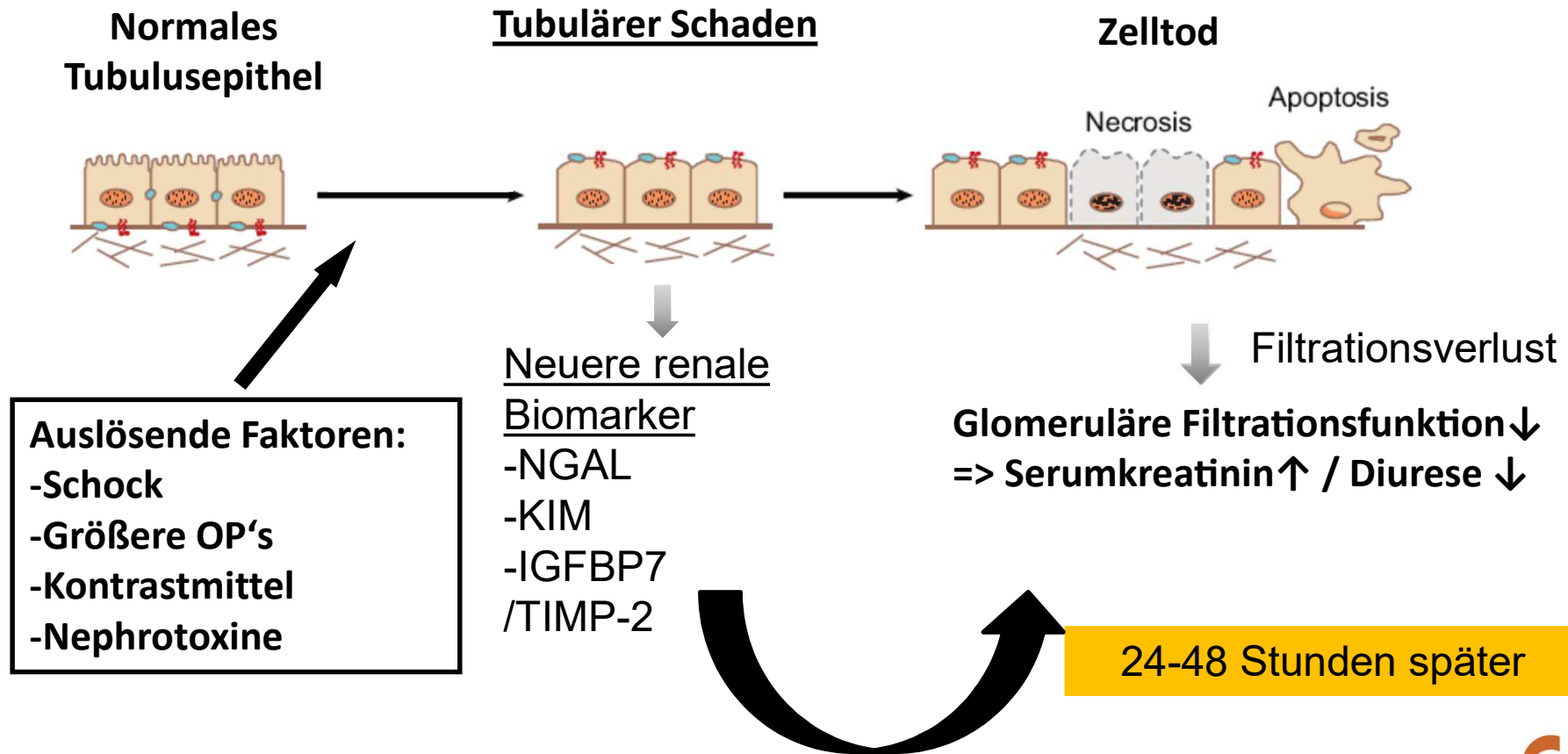
$$\underline{\underline{eGFR_{\text{Kreatinin-CKD EPI}} = 74 \text{ ml/min}}}$$

-Cystatin C 3 mg/l

$$\underline{\underline{eGFR_{\text{Cystatin C-CKD EPI}} = 16 \text{ ml/min}}}$$



Akuter Tubuluzellschaden



Neutrophilen Gelatinase-assoziiertes Lipocalin (NGAL)

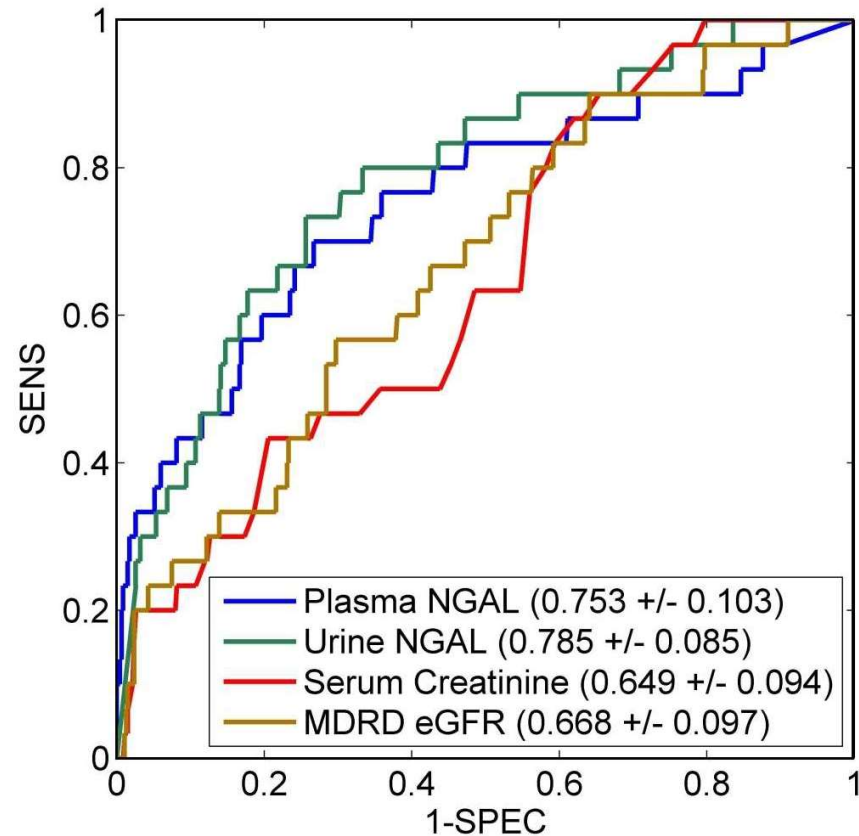


- Protease-resistentes Polypeptid (MW ca. 25 kDa)
- Kelchartige Struktur mit hohem Bindungsvermögen für lipophile Moleküle
- Sezernierung hps. renale Tubulusepithelzellen und neutrophile Granulozyten nach Zellstress/-schädigung
- Wachstum und Differenzierung von Tubulusepithelzellen / transzellulärer Eisentransport

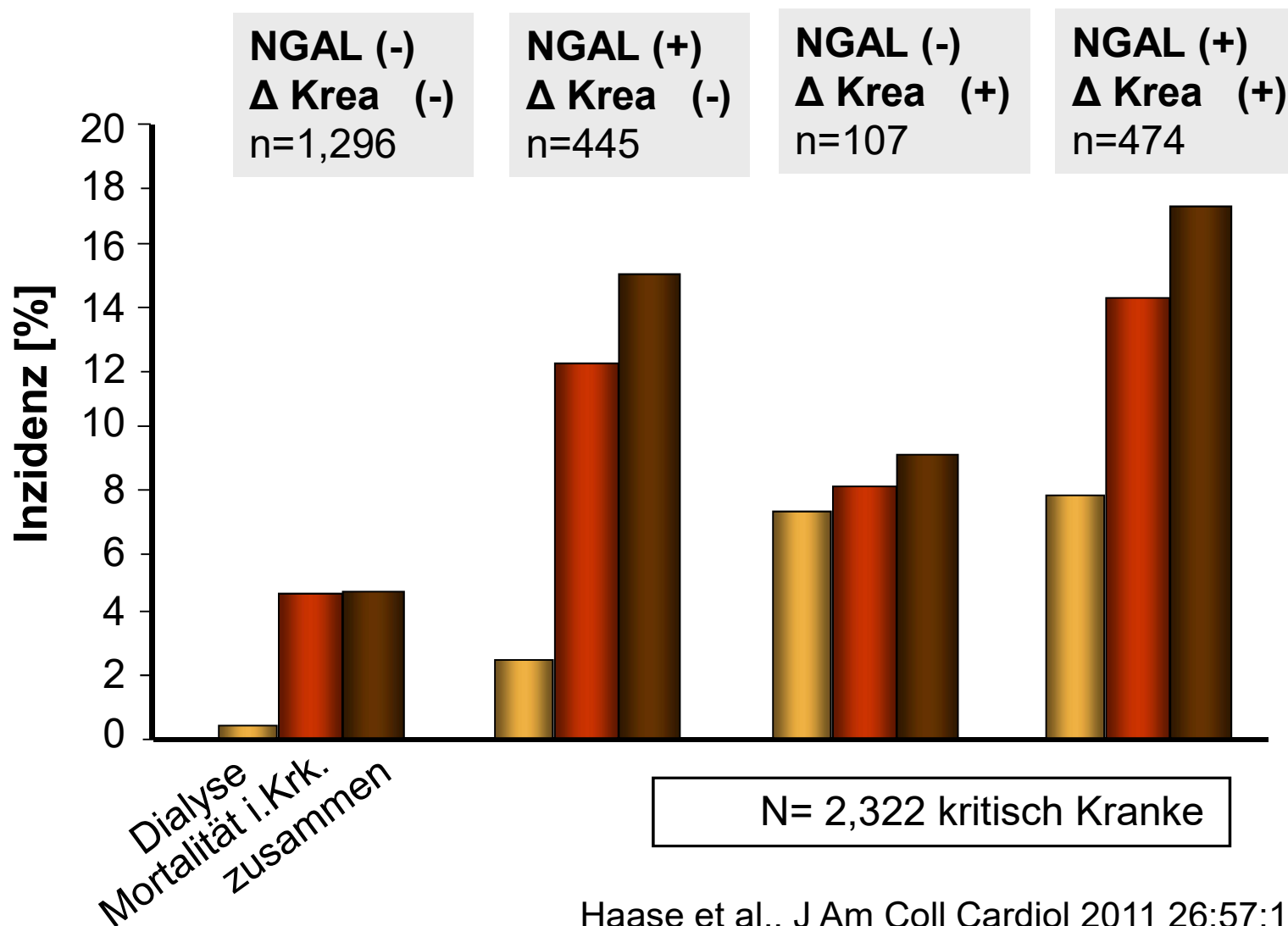
Tubulusmarker versus Serumkreatinin

AUC für AKI/ANV	NGAL	Kreatinin
Makris et al. 2009	0,98	0,79
Haase-Fielitz et al. 2009	0,80	0,68
Shapiro et al. 2010	0,84	0,67
de Geus et al. 2011	0,79	0,65

(Total: ca. 1.500 Patienten)

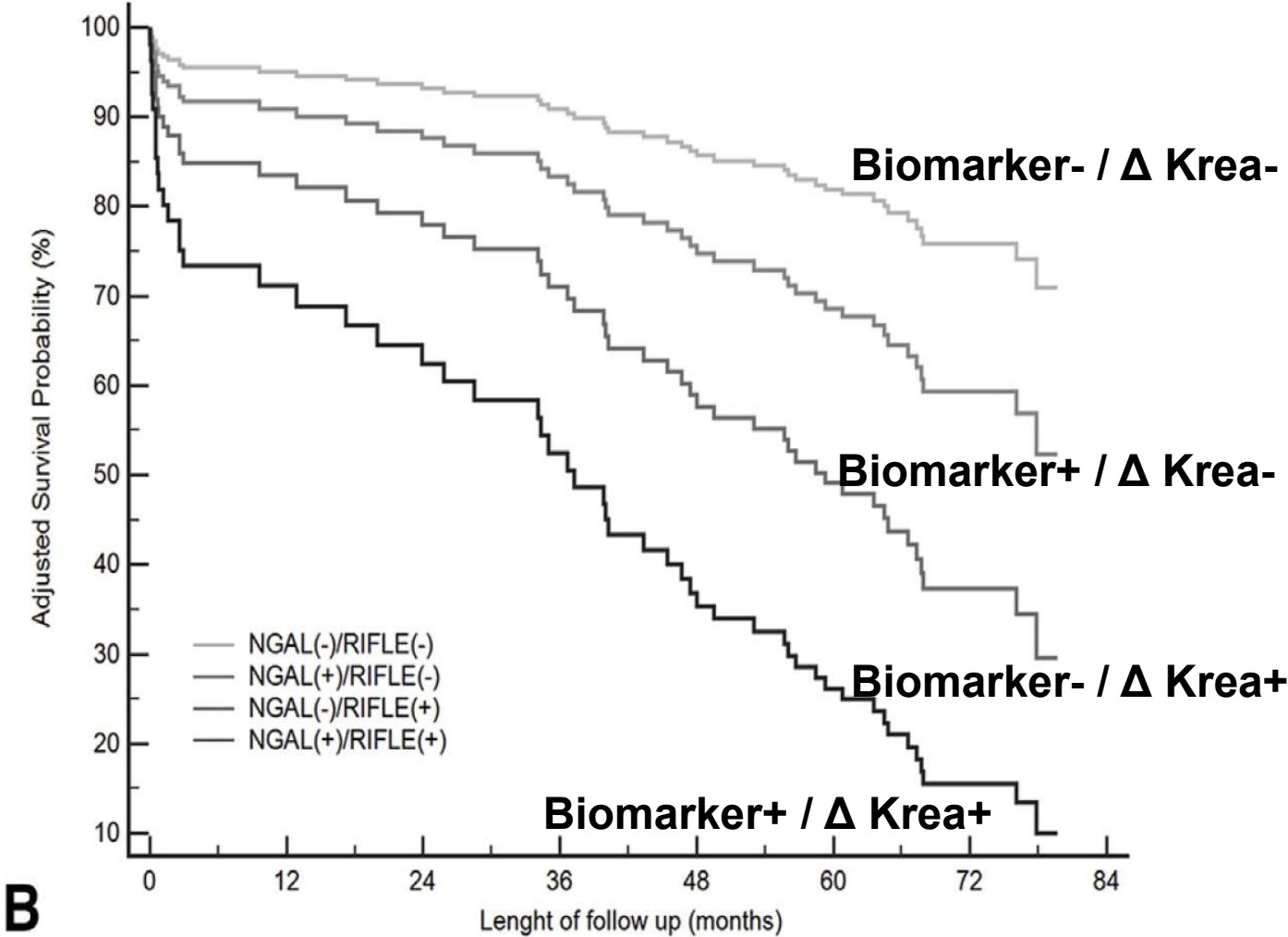


Nierenmarker-Positivität ist klinisch relevant

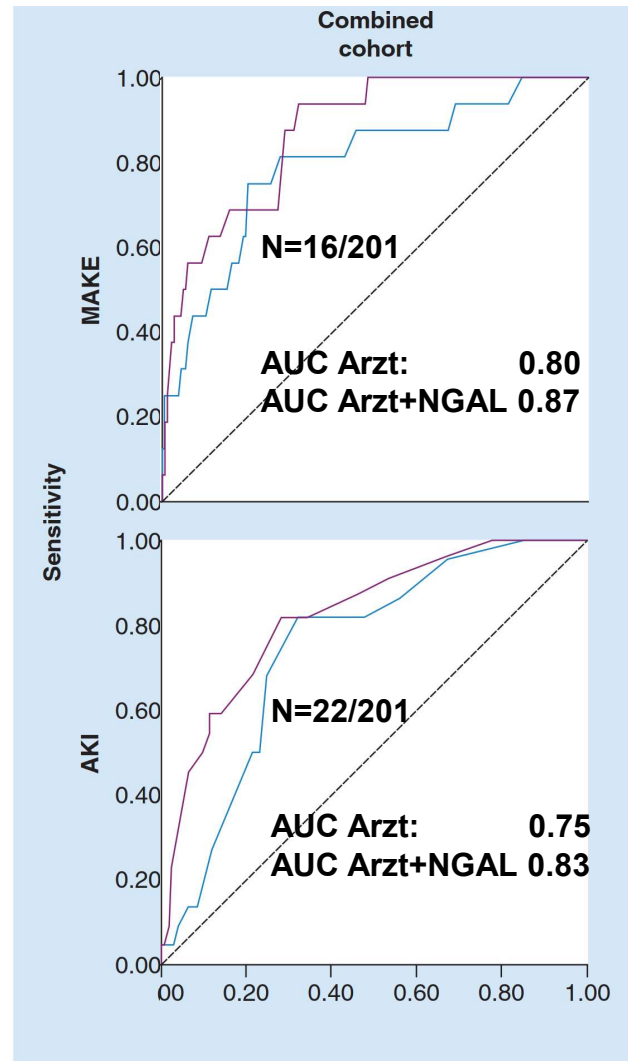


Kombination von Markern der Nierenfunktion und des Tubuluschadens

Patientenüberleben
adjustiert für
-präoperative eGFR
-pAVK
-aHT
-AMI



Kombination von Urinmarker und ärztlicher Risikoeinschätzung



Zellzyklusarrestmarker

- Fluoreszenz-Immunoassay-Technologie zum Nachweis und zur Messung von TIMP-2 und IGFBP7 im menschlichen Urin
- TIMP-2:
 - lösliches Protein, ca. 22 kD
 - Expression in Nieren und anderen Geweben
 - bindet und inhibiert die Aktivität versch. Metalloproteinasen
 - involviert in Leukozyten-Infiltration
- IGFBP7:
 - lösliches Protein, ca. 26 kD
 - Expression in Nieren und anderen Geweben
 - involviert in Prozesse der Zellschädigung
- CE zertifiziert seit Okt. 2012
- FDA-Zulassung seit Sep. 2014 zur Bestimmung des AKI/ANV-Risikos

RESEARCH

Open Access

Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury

Kianoush Kashani¹, Ali Al-Khafaji², Thomas Ardiles³, Antonio Artigas⁴, Sean M Bagshaw⁵, Max Bell⁶, Azra Bihorac⁷, Robert Birkhahn⁸, Cynthia M Cely⁹, Lakhmir S Chawla¹⁰, Danielle L Davison¹⁰, Thorsten Feldkamp¹¹, Lui G Forni¹², Michelle Ng Gong¹³, Kyle J Gunnerson¹⁴, Michael Haase¹⁵, James Hackett¹⁶, Patrick M Honore¹⁷, Eric AJ Hoste¹⁸, Olivier Joannes-Boyau¹⁹, Michael Joannidis²⁰, Patrick Kim²¹, Jay L Koyner²², Daniel T Laskowitz²³, Matthew E Lissauer²⁴, Gernot Marx²⁵, Peter A McCullough²⁶, Scott Mullaney²⁷, Marlies Ostermann²⁸, Thomas Rimmelé²⁹, Nathan I Shapiro³⁰, Andrew D Shaw³¹, Jing Shi³², Amy M Sprague³³, Jean-Louis Vincent³⁴, Christophe Vinsonneau³⁵, Ludwig Wagner³⁶, Michael G Walker³², R Gentry Wilkerson³⁷, Kai Zacharowski³⁸ and John A Kellum^{39*}

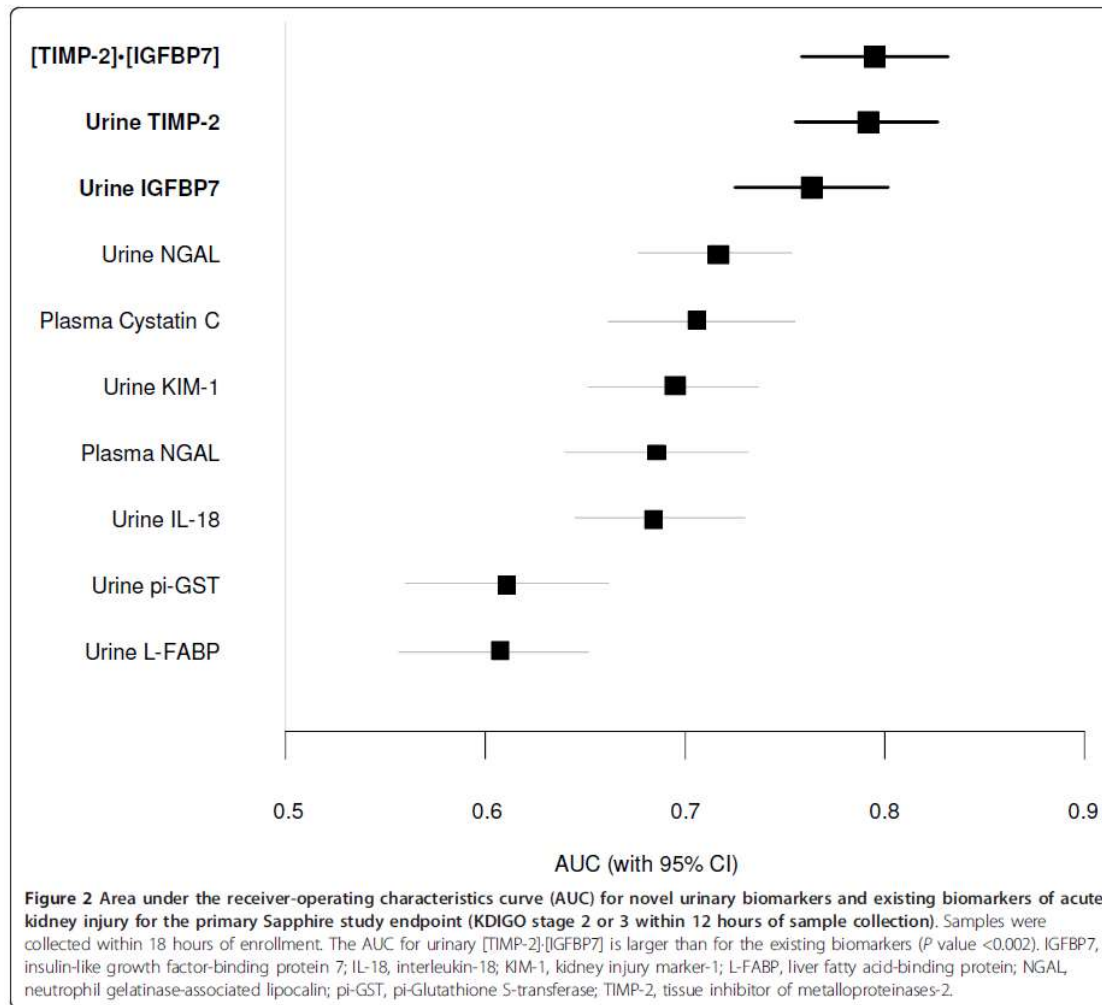
Explorativer Teil der Sapphire-Studie (,Discovery cohort‘):

- 3 Zentren in Österreich + USA
- N=522 kritisch kranke Patienten (Sepsis, Schock, große OP's, Trauma)
- >340 Biomarker für AKI in Literatursuche identifiziert und gemessen
- Endpunkt: RIFLE-AKI (Grad I oder F) innerhalb von 12-36 h
- TIMP-2 und IGFBP7 höchsten prädiktiven Wert



Validierungs-Kohorte (‘Sapphire Studie‘)

- N=744 Patienten ohne AKI bei ITS-Aufnahme; 2010-2012 an 35 Zentren
- **Primärer Endpunkt: AKI Grad 2-3 (KDIGO) innerh. von 12-18 h nach dem Test**



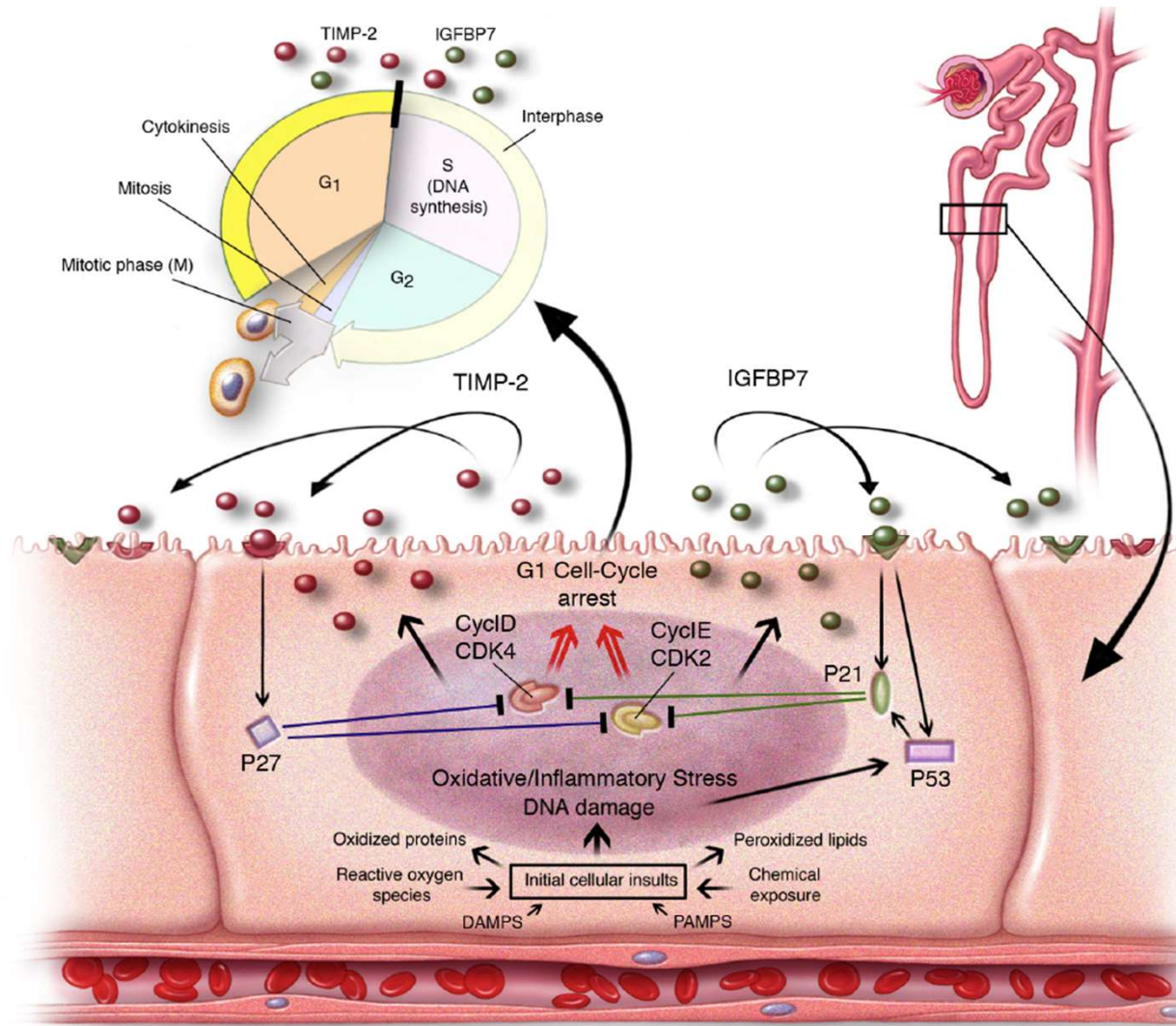
IGFBP7	AUC 0,76
TIMP-2	AUC 0,79
Kombination	AUC 0,80

-Verbesserung Risiko-Stratifizierung (nach Hinzunahme in ein Modell mit 9 klinischen Risikofaktoren)

Trennwert für AKI-Risiko = 0.3



Freisetzung von TIMP-2 und IGFBP7 als Alarmsignal renaler Tubulusepithelzellen

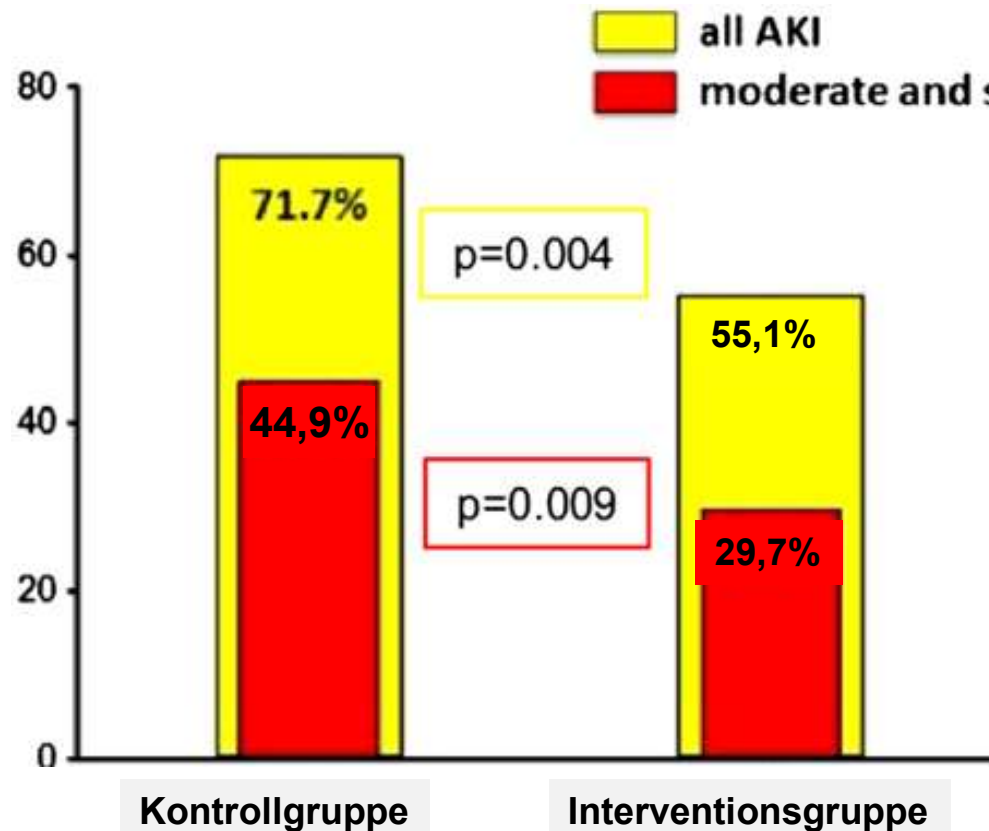


- TIMP-2 und IGFBP7 während früher Schädigungsphase in G1-Zellzyklus involviert
- => Zellzyklus-Arrest Marker (Aussetzung der Zellteilung in der G1-Phase mit dem Ziel, nicht mit defekter bzw. nicht reparierter DNA in Phase der Zellteilung einzutreten)
- zeigen als Indikatoren des G1-Zellzyklus inflammatorische/ischämische Belastung renaler Tubulusepithelzellen an
- 12-48 h vor Funktionsverlust der Nephrone detektierbar



Biomarker-basierte Frühwarnung & Maßnahmenbündel

Anteil der Patienten mit AKI, %



Methode

-RCT mit N=276 herzchirurgischen Patienten

-Interventionsgruppe:

Biomarker-Positivität (TIMP2/IGFBP7) & KDIGO Maßnahmenbündel

-Kontrollgruppe:

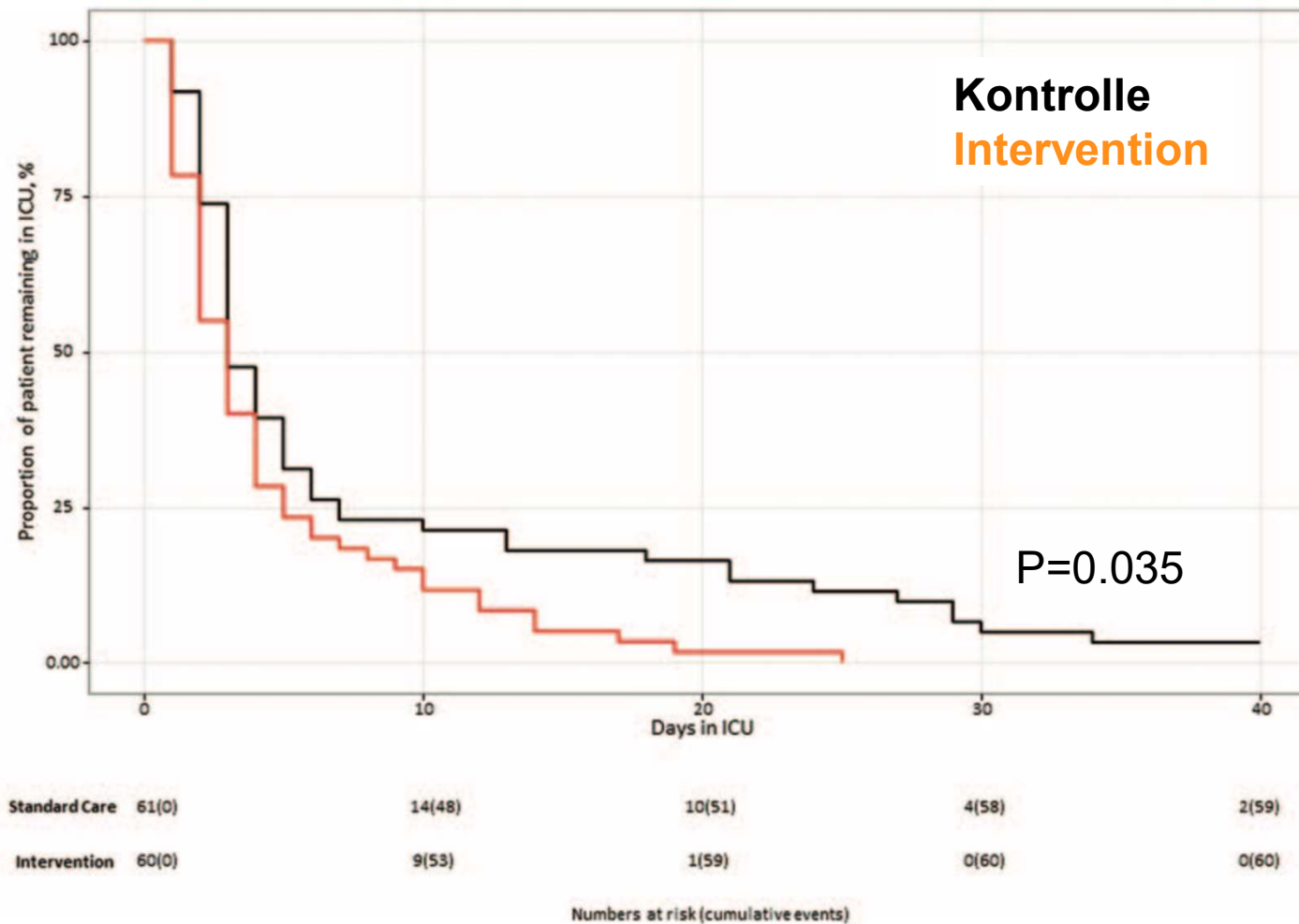
Biomarker-Positivität (TIMP2/IGFBP7) & übliche Behandlung

Cave:

-MAKE30: 15% vs. 10%

-Intervention: weniger ACE/AT1-I, mehr KA, mehr CVP

Biomarker-basierte Frühwarnung & Maßnahmenbündel



“ ...The following actions can be undertaken at the time of AKI diagnosis, be it by serum creatinine, urine output or biomarker (e.g. NGAL, KIM-1, IL-18 or others) with relatively little foreseeable clinical “downside”. ...”

Biomarker-Bestimmung bei Risikopatienten als:

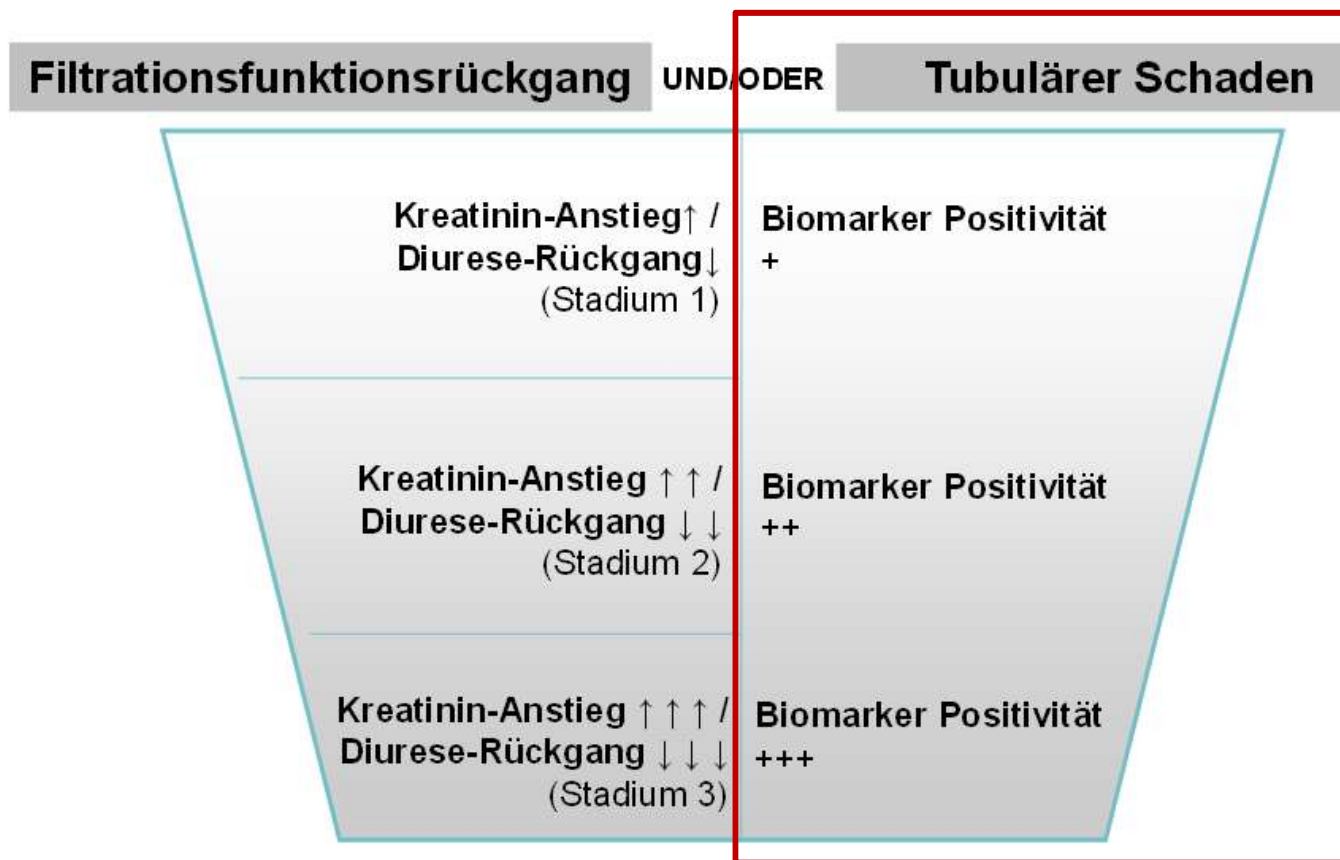
- zusätzliche Information zur **Triage** in Notaufnahme / ‚Level-of-care‘ (Monitoring: Vitalparameter/Diurese)
- Potentieller **Trigger für Nephrologisches Konsil**
- Ausgangspunkt zur Festlegung **weiterer Maßnahmen:**
 - Suche nach AKI/ANV-Ursache (inkl. Sono, Sepsis?, Antihypertensiva etc.)
 - Elimination möglicher AKI-Auslöser (inkl. Nephrotoxine, Flüssigkeitsmanagement)
 - Rechtzeitige Vasopressor-Gabe, Anpassung von Medikamentendosierung
 - Vermeidung von AKI/ANV-Komplikationen: Azidose, Hypervolämie, Hyperkaliämie
 - Planung des Gefäßzugangs



DIAVERUM

“...Additional research must clarify the optimal biomarker cut-off values for specific clinical management decisions. ...”

ADQI-Vorschlag für neue AKI/ANV-Diagnosekriterien



Was wird aus Filtrationsmarkern?

Marker der Filtration und des Tubulusschadens mit komplementärer Verwendung!

Kreatinin/Cystatin C für

1. Diagnose und Quantifizierung eines Filtrationsverlusts
2. Prognose (chron. Niereninsuffizienz, Mortalität)
3. Medikamentendosierung

Harnstoff als Surrogatparameter für Urämie

Diurese zur - Steuerung der Bilanz
- Kriterium für Steuerung Nierenersatztherapie

Zusammenfassung

- AKI/ANV-Episoden bei 10-20% aller Krankenhausaufenthalte
- Schrittweiser Anstieg der Mortalität mit AKI/ANV-Stadium
- AKI/ANV wird in allen Stadien zu selten kodiert
- AKI/ANV-Frühwarnsysteme + Nierenmarker im klinischen Kontext hilfreich
- Biomarker zur AKI/ANV-Frühd Diagnose und –Risikostratifizierung
- Ätiologie-spezifische und theragnostische Nierenmarker benötigt



Zusammenfassung

- Frühdiagnose und Risikostratifizierung!
- AKI/ANV-Frühwarnsysteme + Nierenmarker im klinischen Kontext hilfreich
- Nierenmarker-AUC's für AKI/ANV:
Zufall = 0,5; Diurese = 0,6; Krea = 0,7; Arzt = 0,8; Tubulusmarker = 0,8;
Arzt & Nierenmarker = 0,8-0,9; „perfekter“ Nierenmarker = 1,0?
- Ätiologie-spezifische und theragnostische Nierenmarker benötigt

