



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

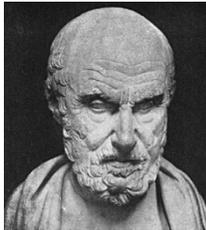
1931 *Reduzierte Diurese* als Symptom folgend auf unilaterale Nephrektomie

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.

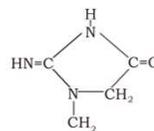


Urinschau von Hippocrates

(„Prognostikon“)

Frederik Dekkers (1648–1720)
Proteinausfällung im erhitzten Urin

Max Jaffé (1841–1911)

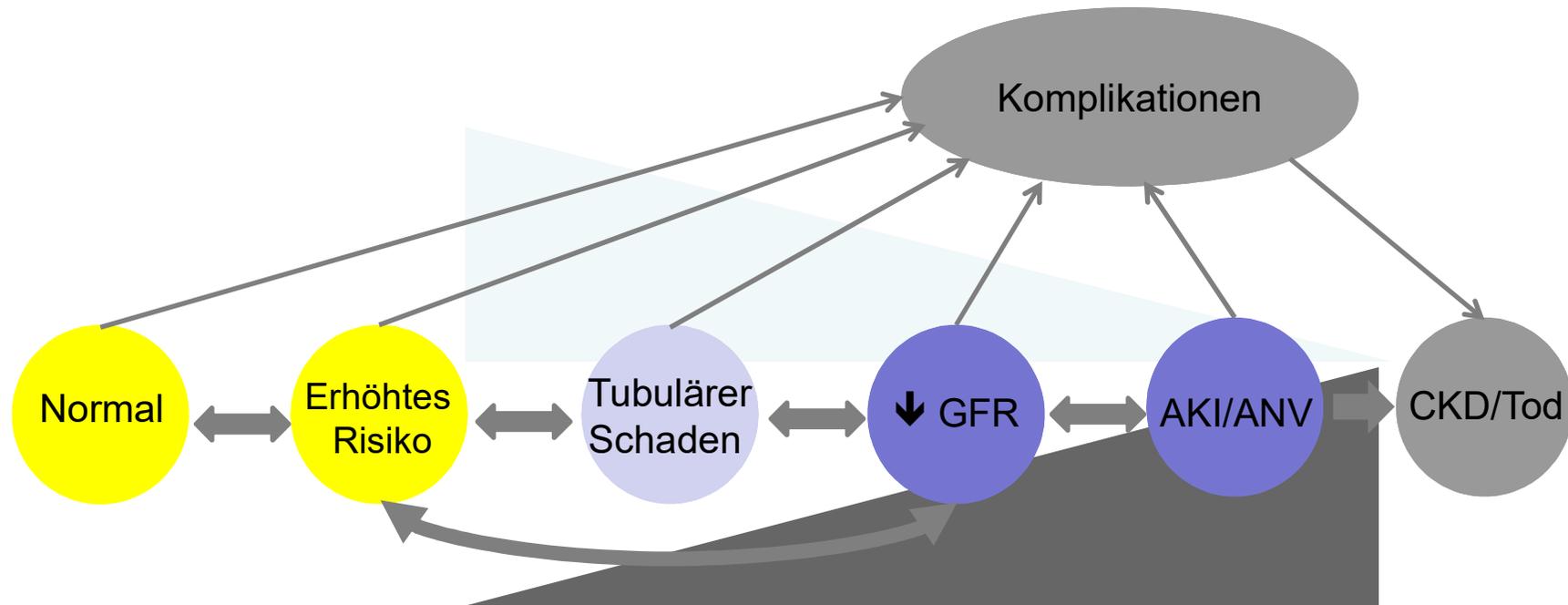


Kreatinin + Pikrinsäure $\xrightarrow[OH^-]{37\text{ °C}}$
orange-roter Pikratkomplex

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

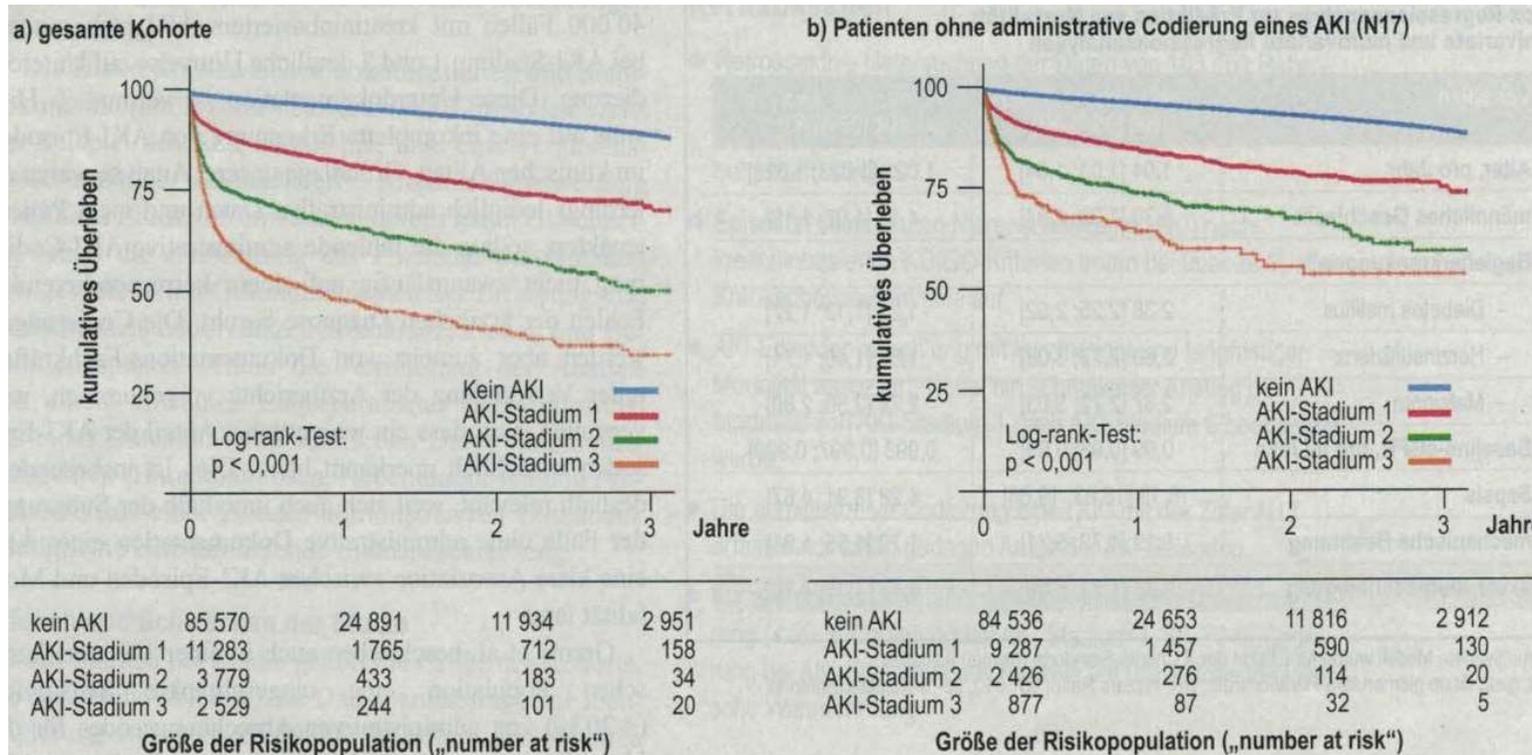
Khadzhynov D, et al. Dt. Ärzteblatt 2019

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 |

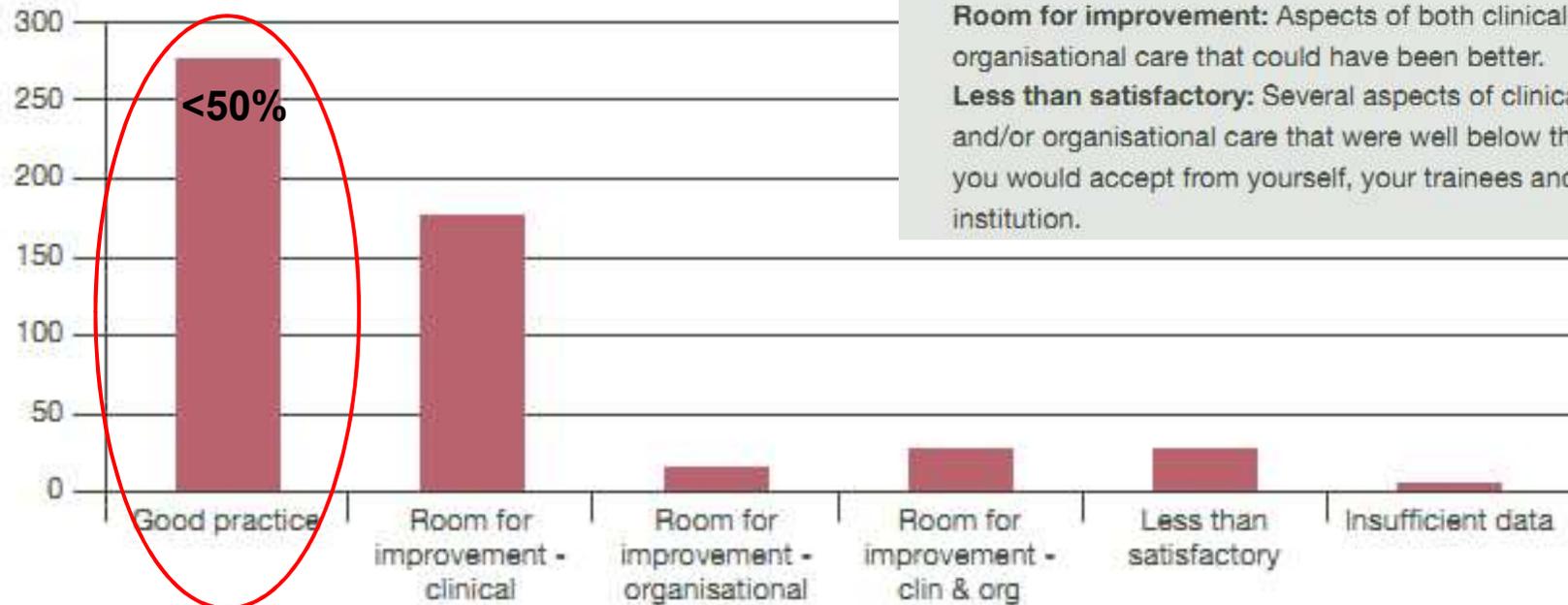


DIAVERUM

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.

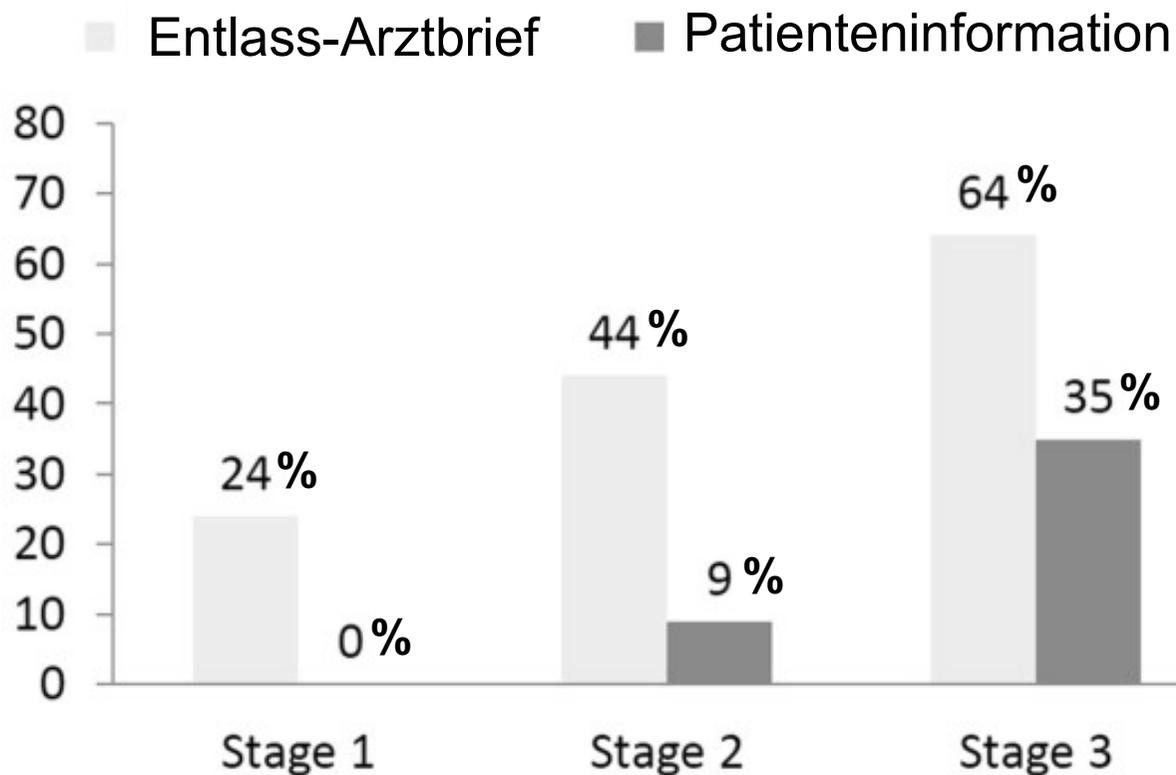
Less than satisfactory: Several aspects of clinical and/or organisational care that were well below that you would accept from yourself, your trainees and your institution.

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, %



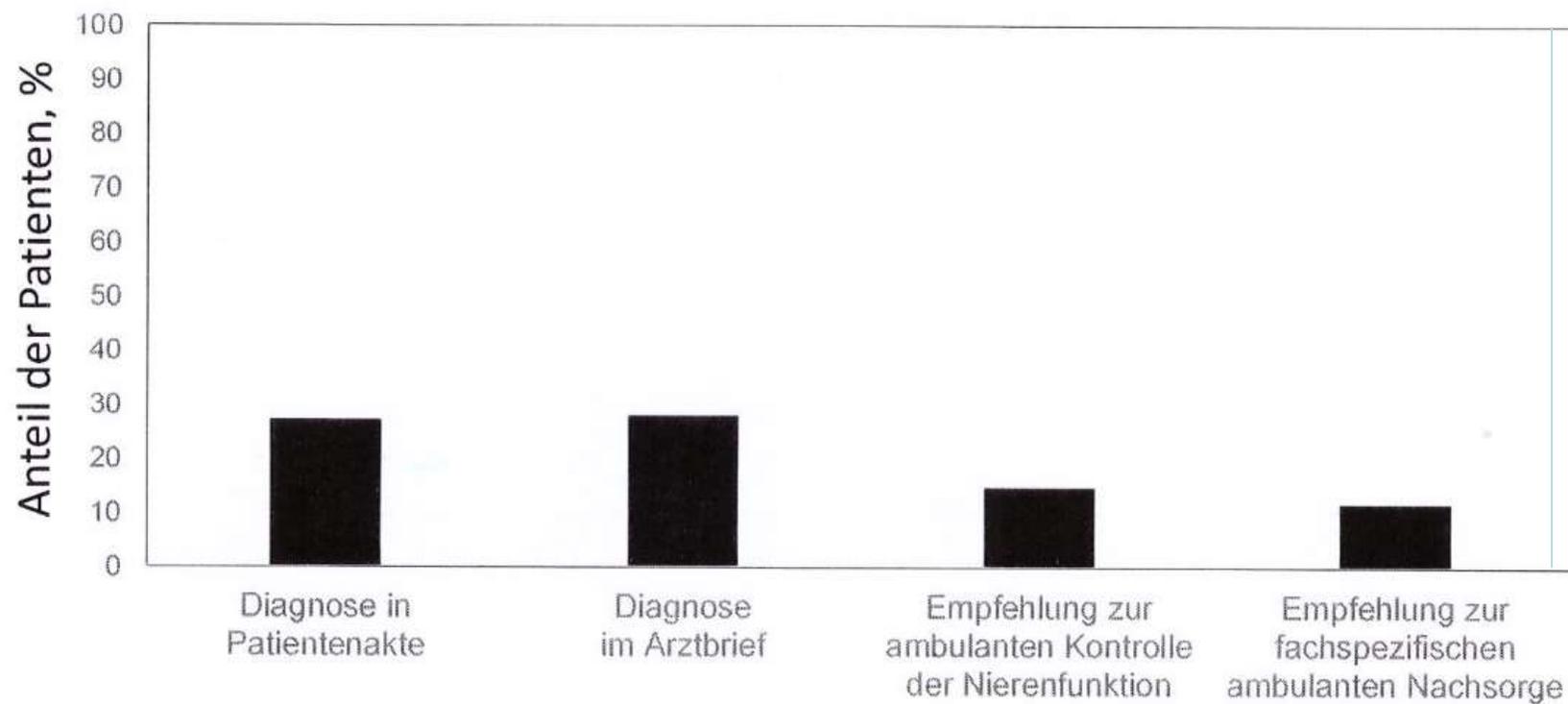
33/75 Patienten mit AKI/ANV- Dokumentation im Entlass-Arztbrief

10/75 Patienten mit Pat.information

AKI/ANV-Stadium

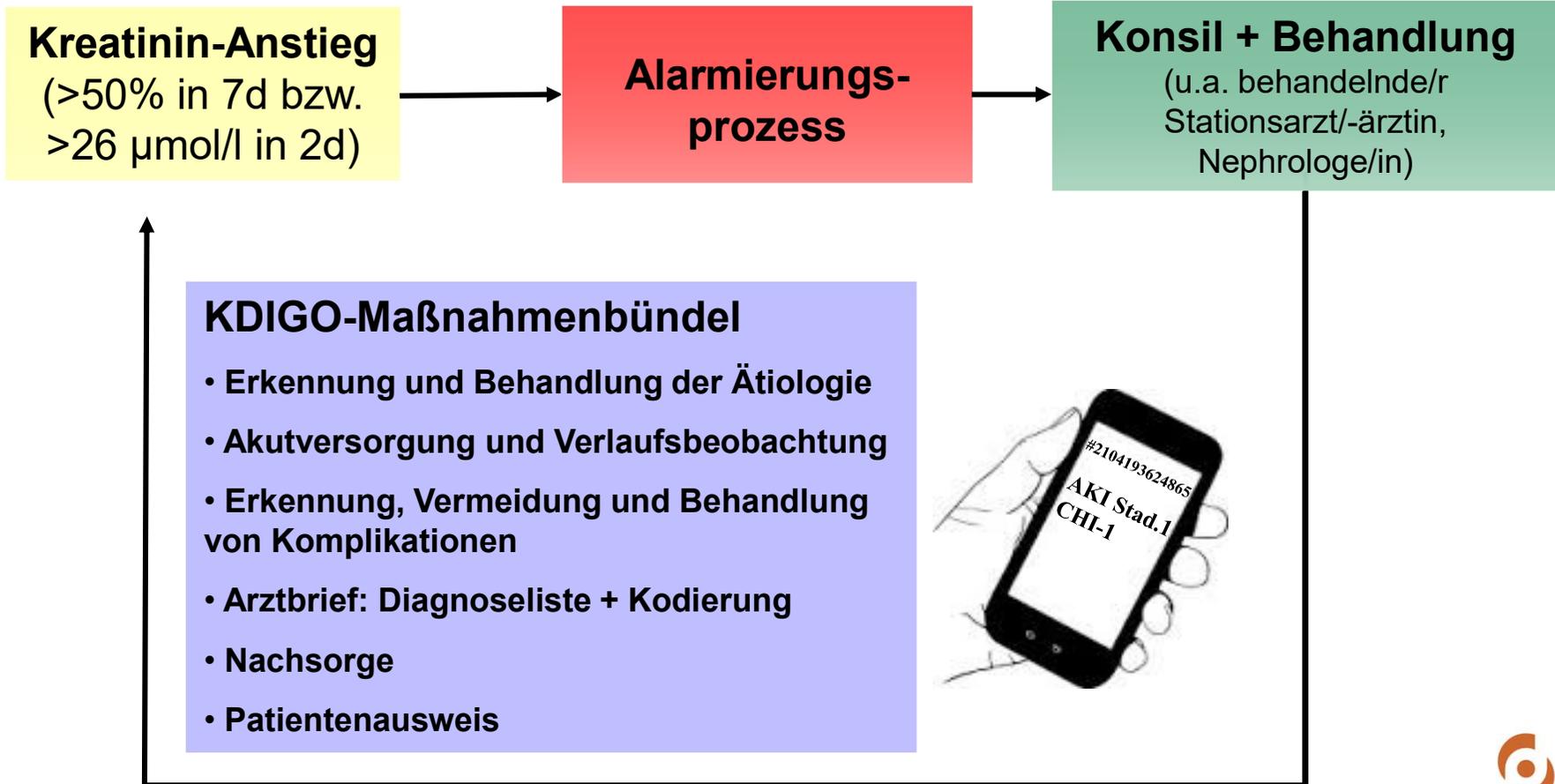


Eigene Daten – Informationsübermittlung



DIAVERUM

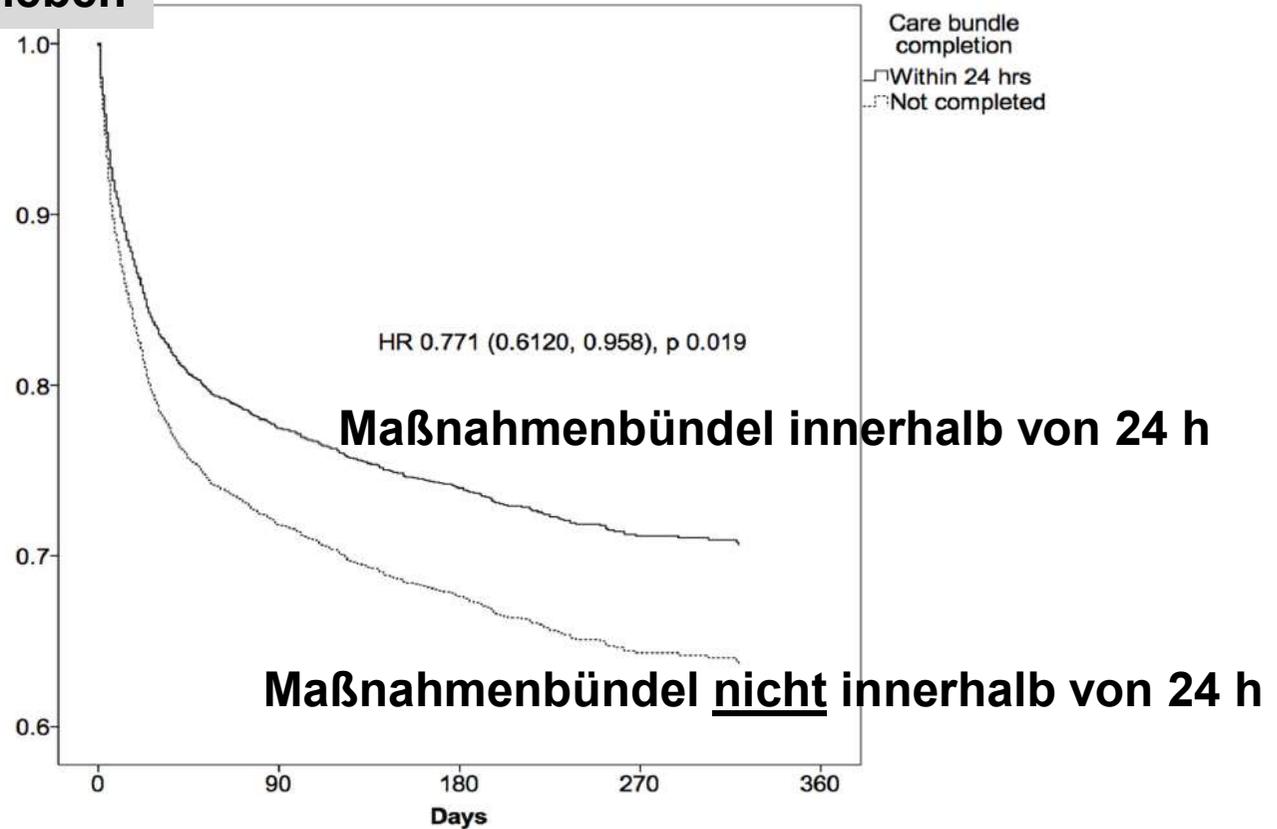
Frühwarnsystem und Maßnahmenbündel



AKI/ANV-Monitor + Maßnahmenbündel: höheres Überleben

Überleben

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



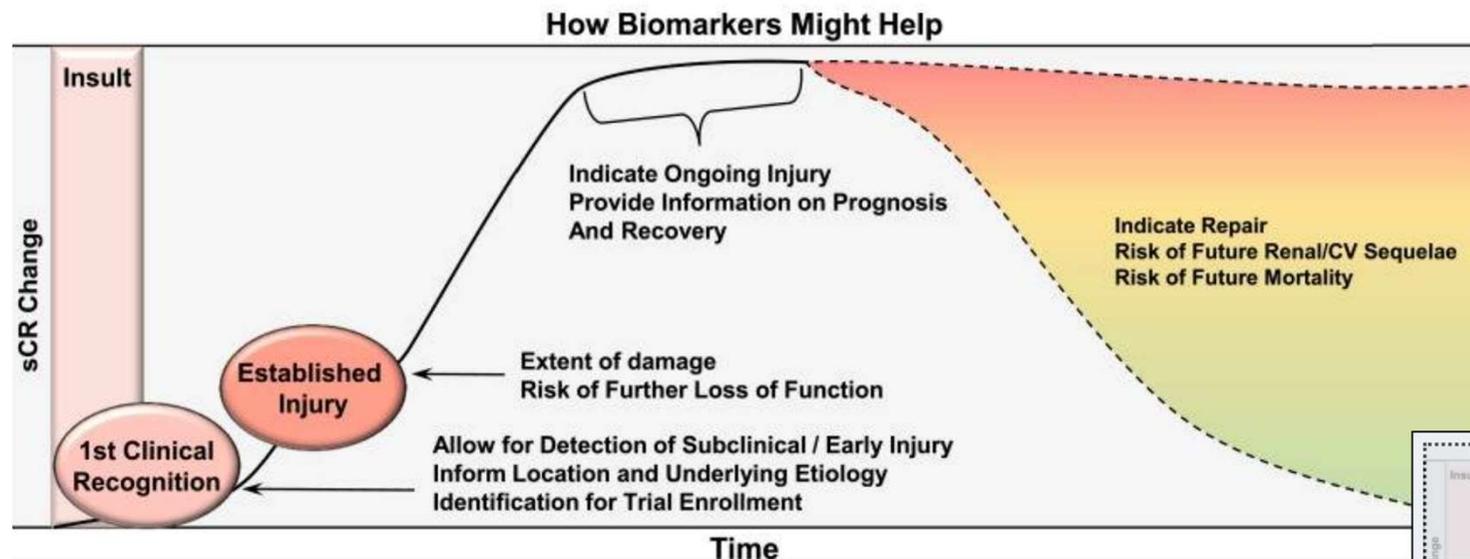
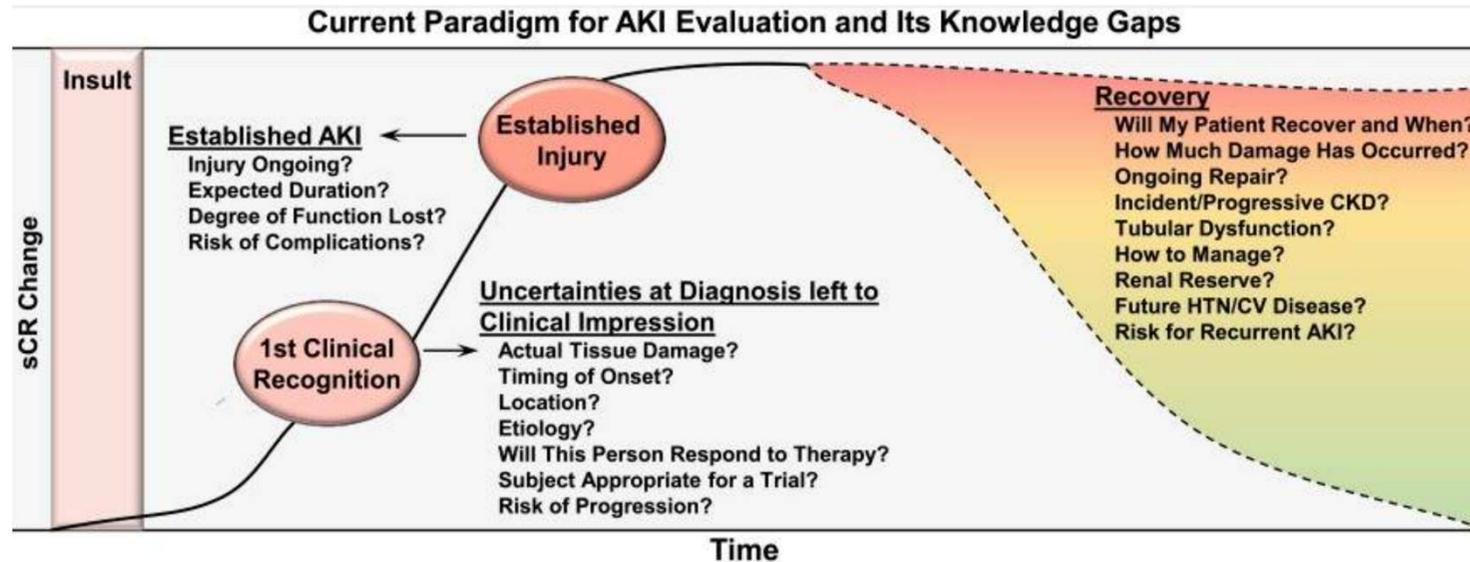
No at risk

| | | | | | |
|---------------------------|------|------|------|------|------|
| 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.



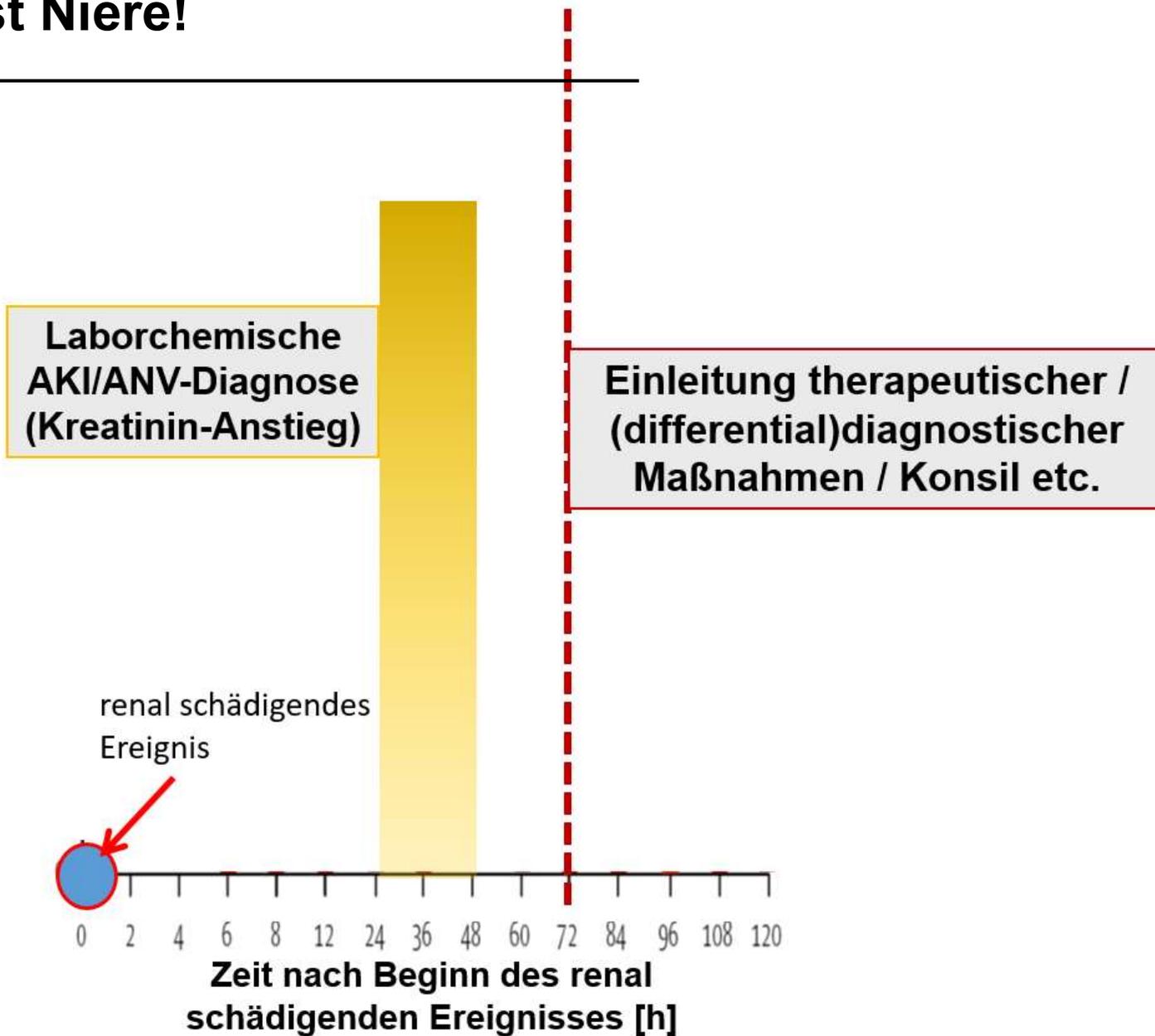
Neue Nierenmarker – Wofür?



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

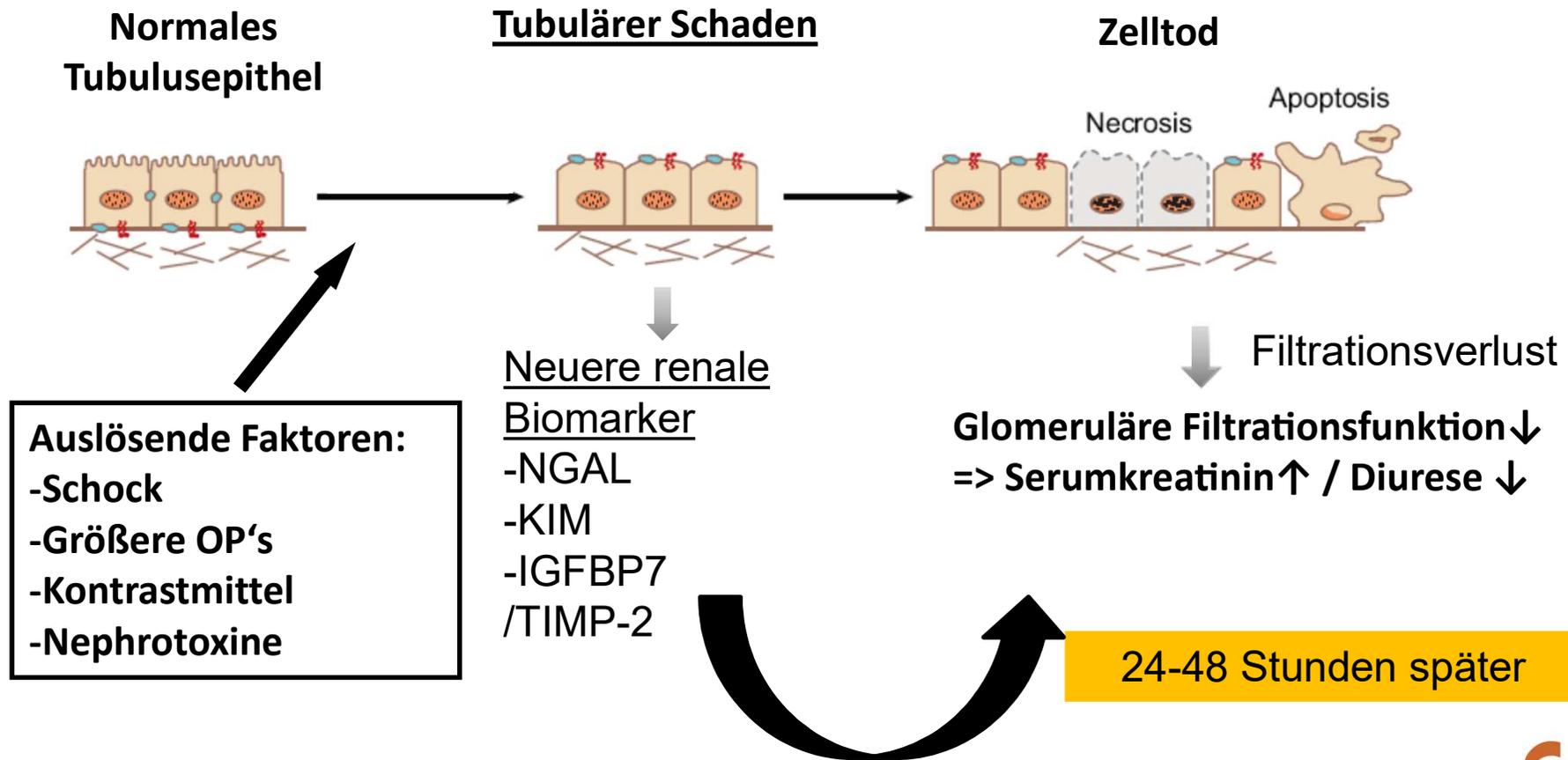
$$\underline{\underline{eGFR_{\text{Kreatinin-CKD EPI}} = 74 \text{ ml/min}}}$$

-Cystatin C 3 mg/l

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



Akuter Tubuluzellschaden



Neutrophilen Gelatinase-assoziiertes Lipocalin (NGAL)

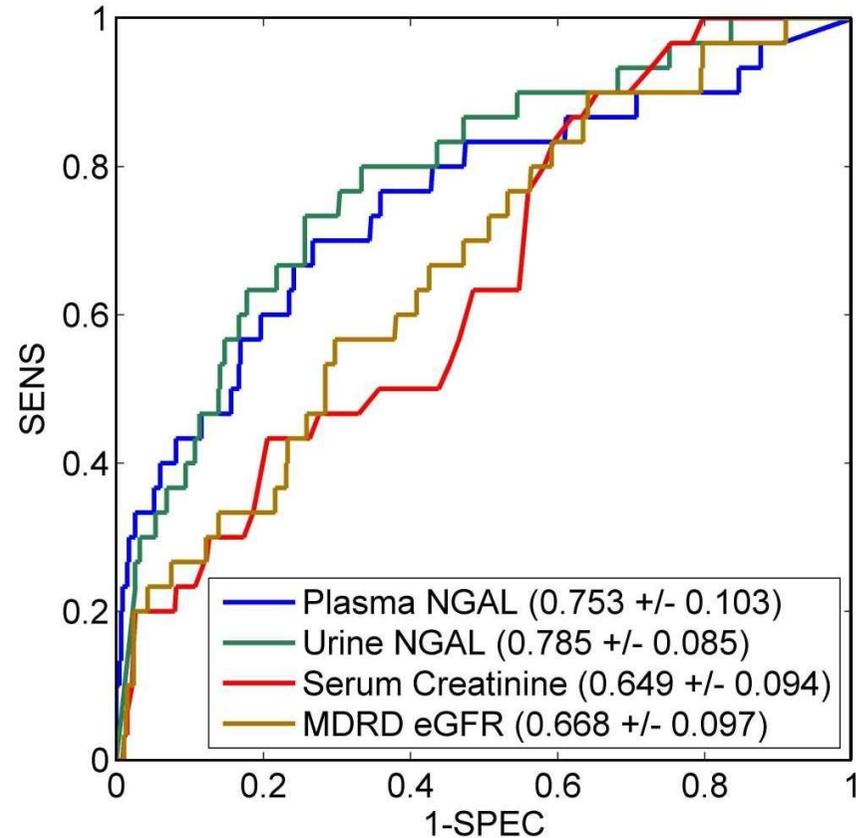


- Protease-resistentes Polypeptid (MW ca. 25 kDa)
- Kelchartige Struktur mit hohem Bindungsvermögen für lipophile Moleküle
- Sezernierung hps. renale Tubulusepithelzellen und neutrophile Granulozyten nach Zellstress/-schädigung
- Wachstum und Differenzierung von Tubulusepithelzellen / transzellulärer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

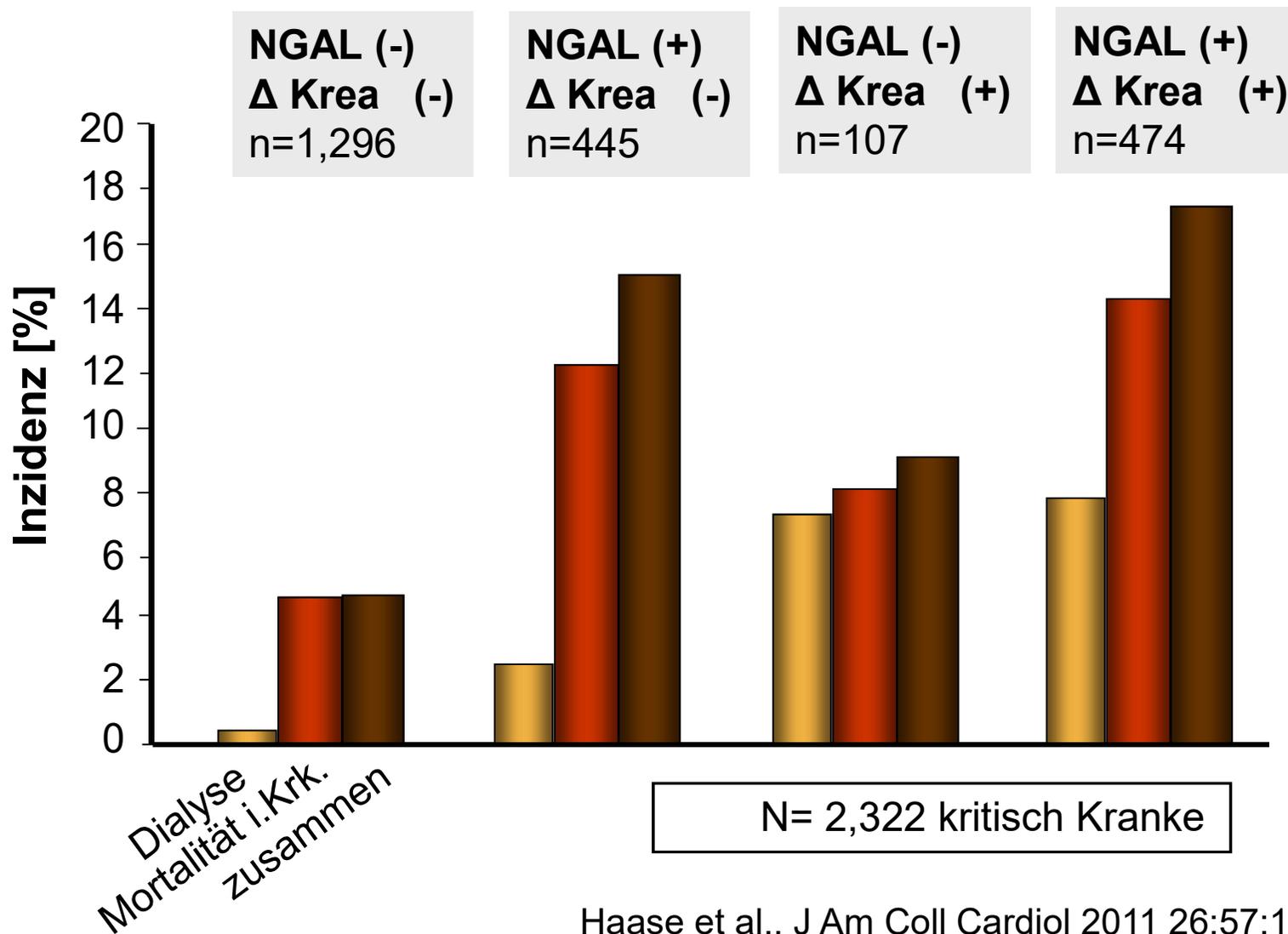
Tubulusmarker versus Serumkreatinin

| 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)

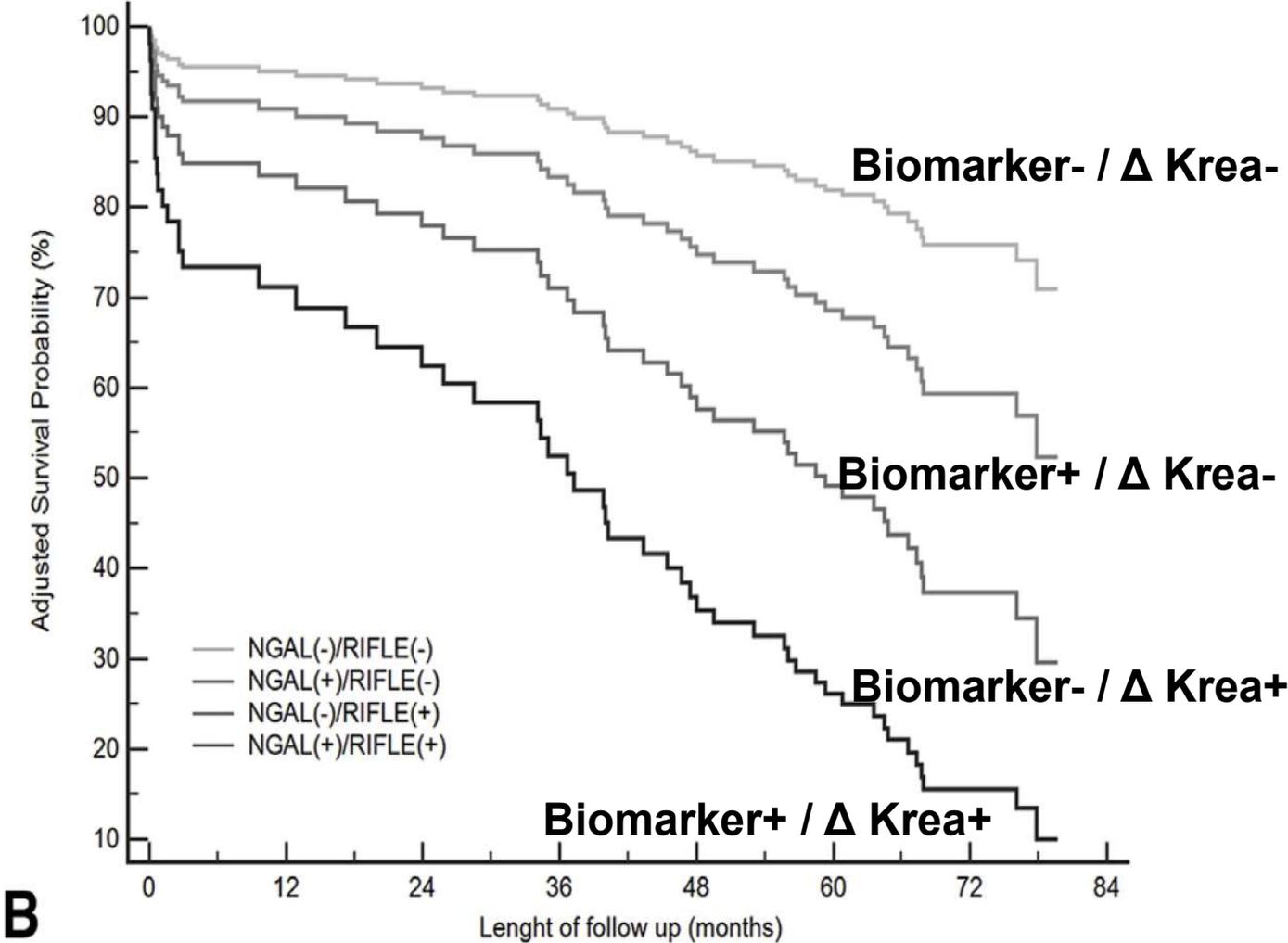


Nierenmarker-Positivität ist klinisch relevant

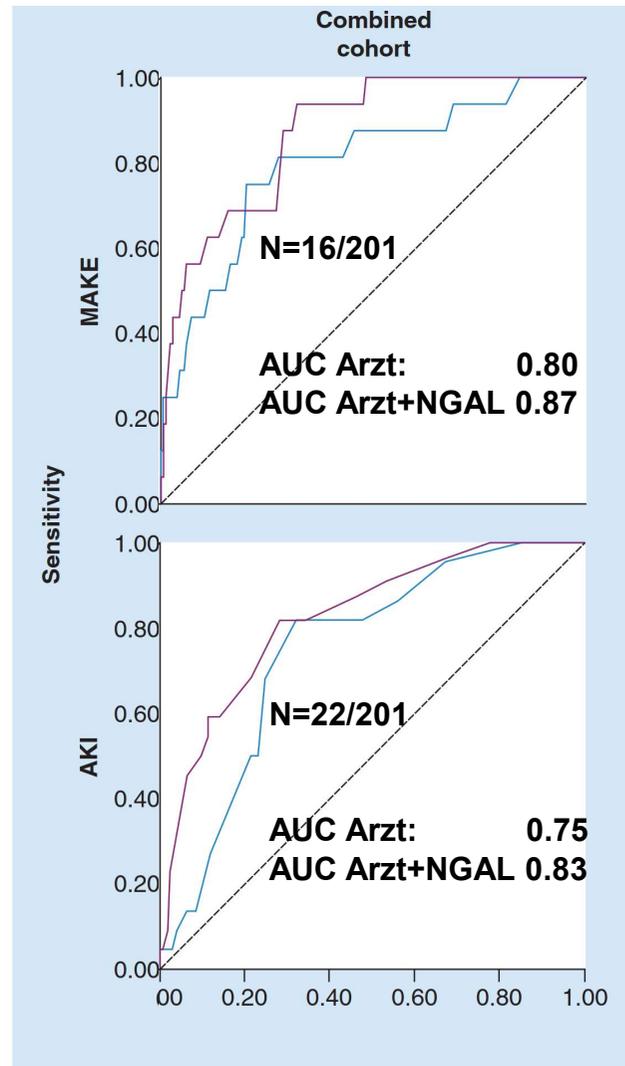


Kombination von Markern der Nierenfunktion und des Tubuluschadens

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*}

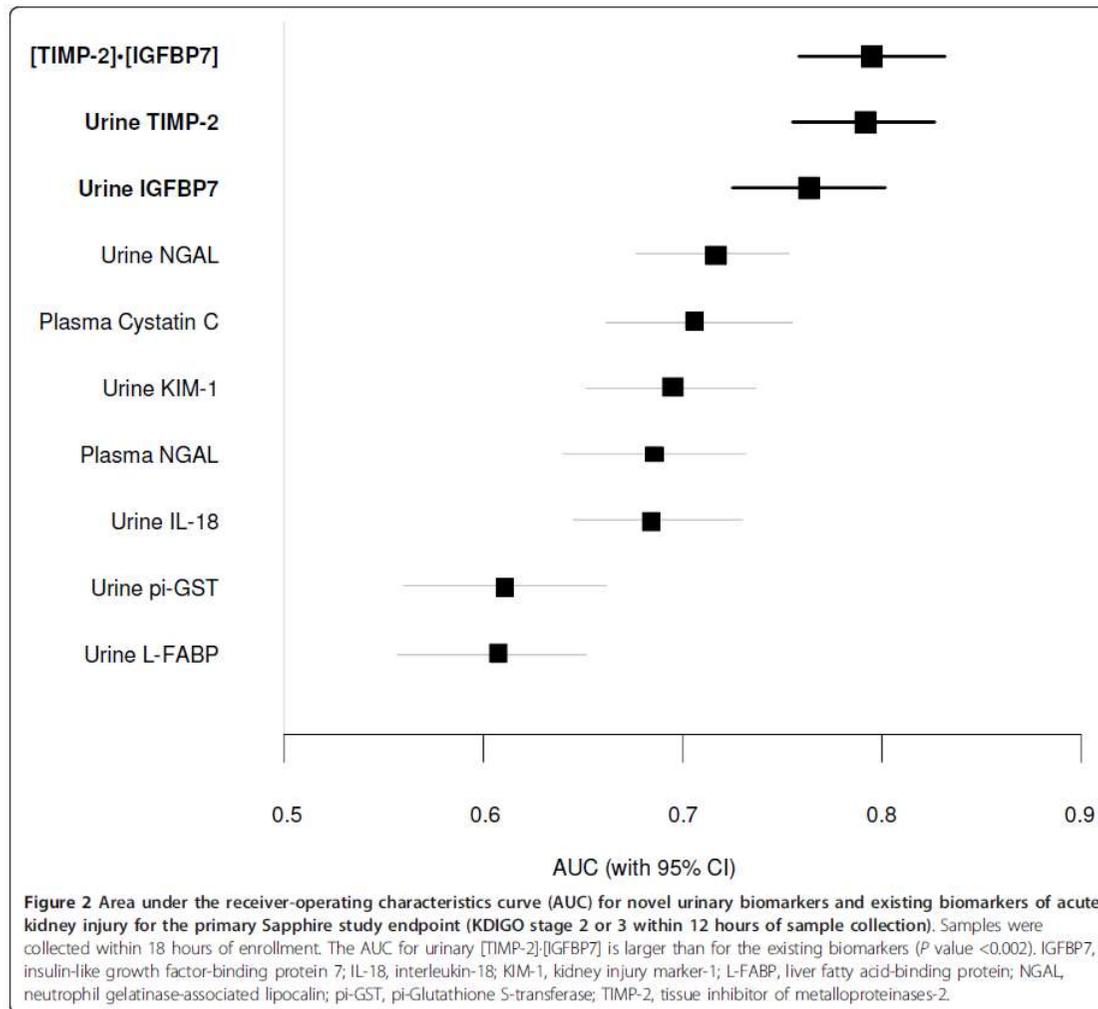
Explorativer Teil der Sapphire-Studie (,Discovery cohort‘):

- 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**



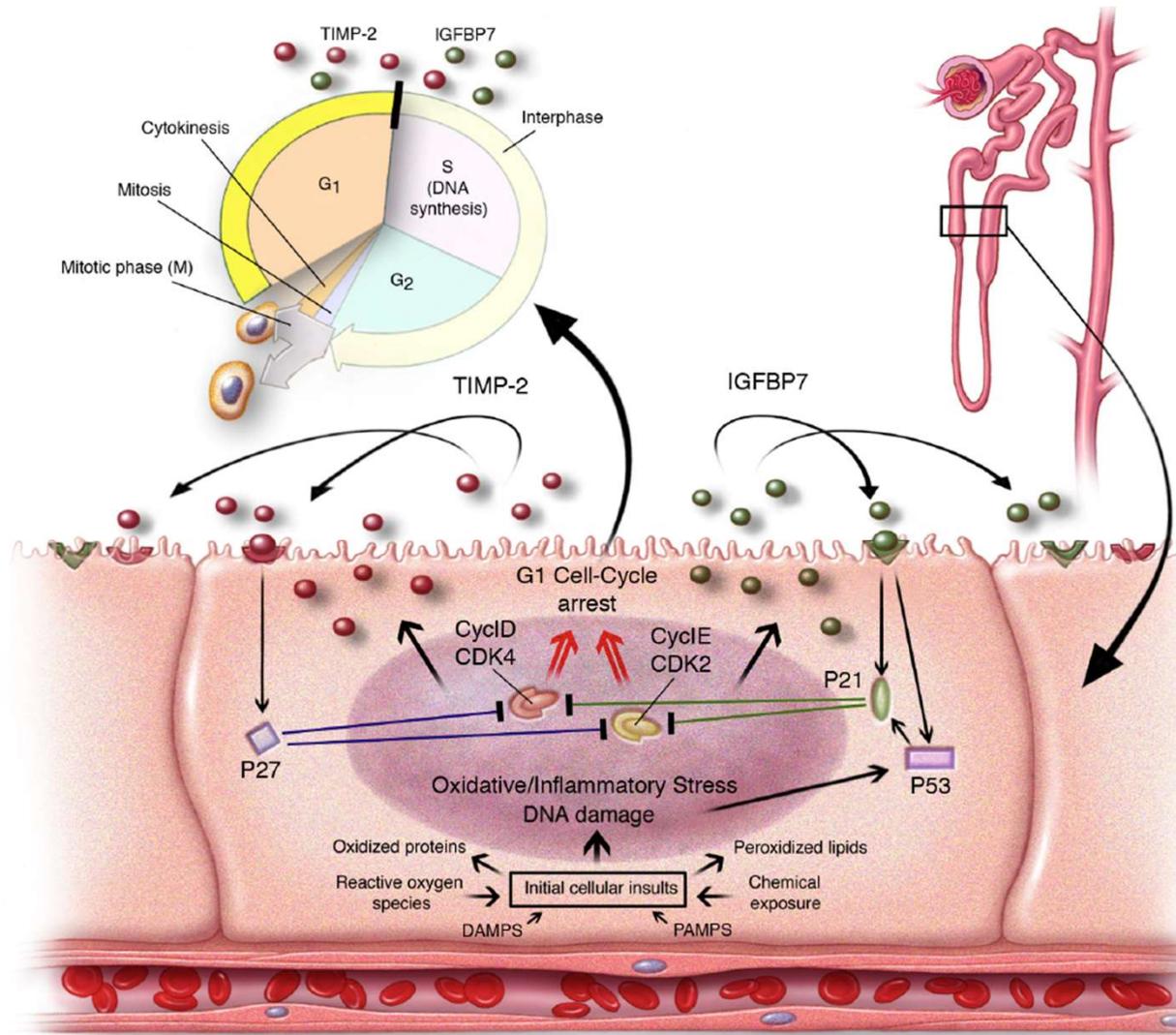
| | |
|-------------|----------|
| IGFBP7 | AUC 0,76 |
| TIMP-2 | AUC 0,79 |
| Kombination | AUC 0,80 |

-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

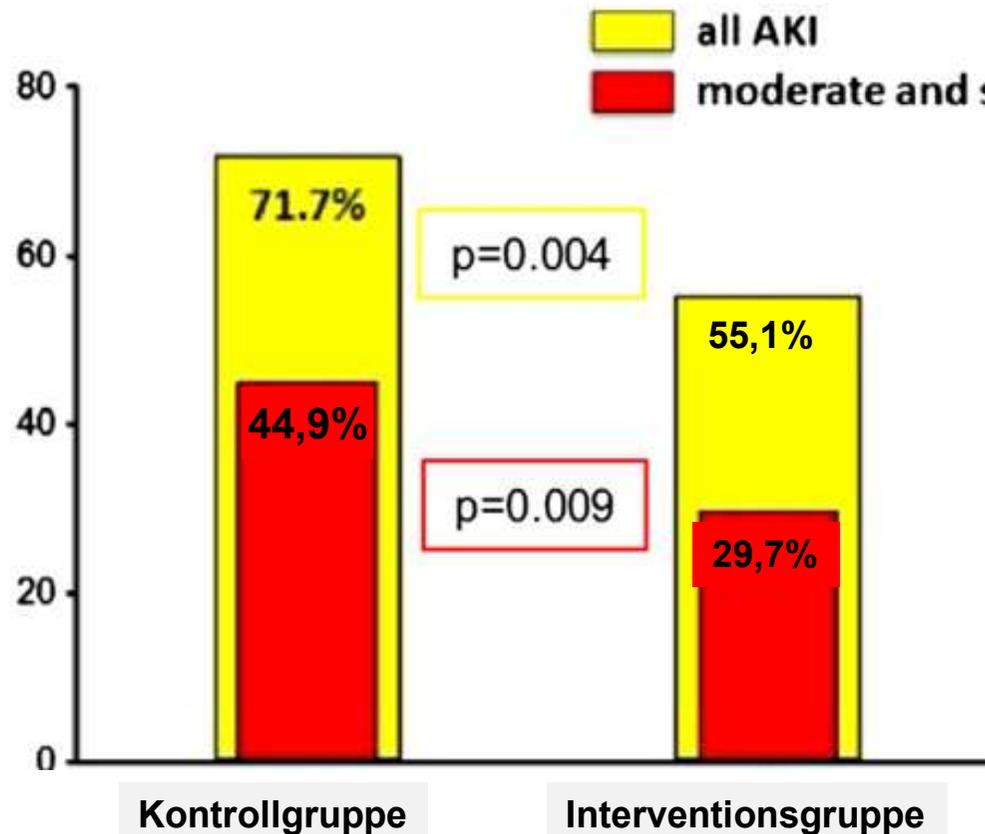


- TIMP-2 und IGFBP7 während früher Schädigungsphase in G1-Zellzyklus involviert
- => Zellzyklus-Arrest Marker (Aussetzung der Zellteilung in der G1-Phase mit dem Ziel, nicht mit defekter bzw. nicht reparierter DNA in Phase der Zellteilung einzutreten)
- zeigen als Indikatoren des G1-Zellzyklus inflammatorische/ischämische 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:

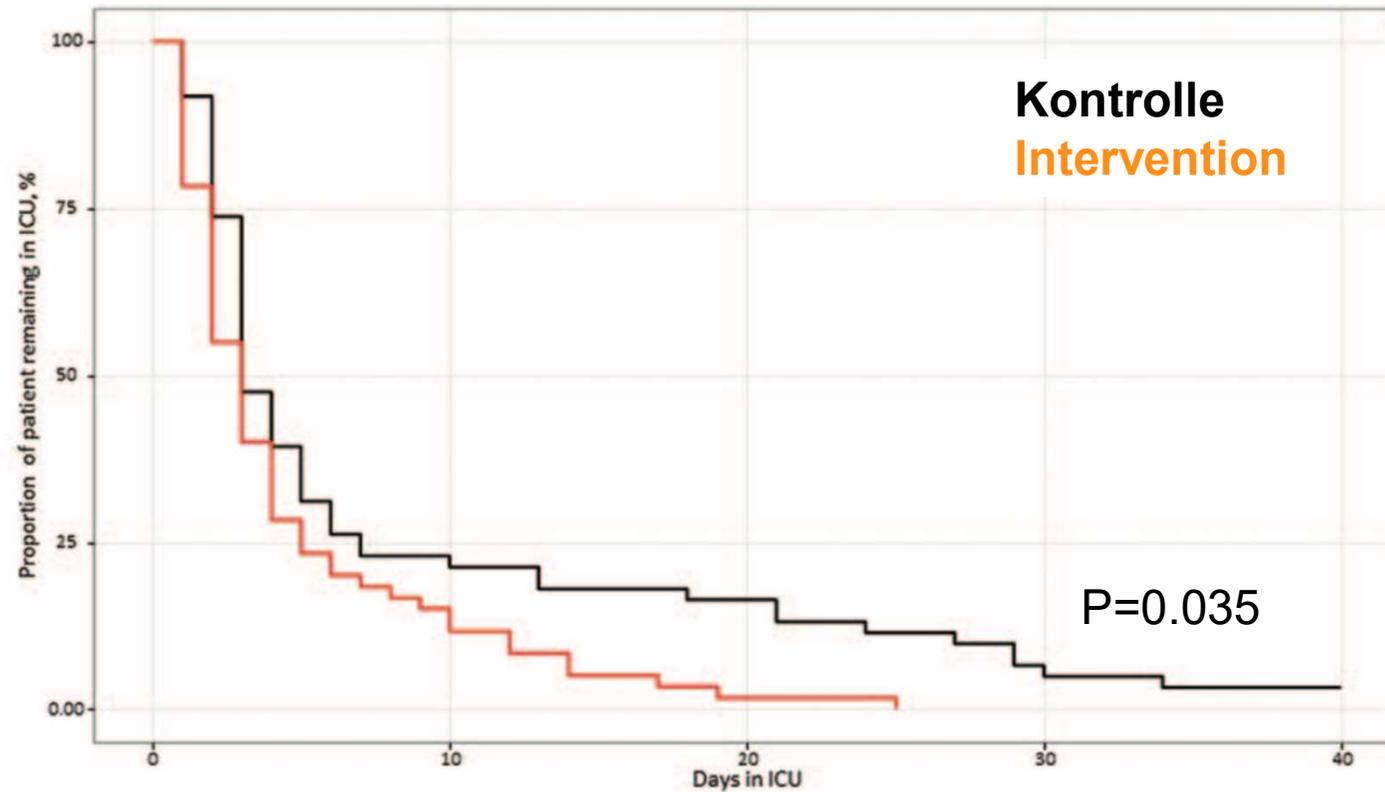
Biomarker-Positivität (TIMP2/IGFBP7) & übliche Behandlung

Cave:

-MAKE30: 15% vs. 10%

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

Biomarker-basierte Frühwarnung & Maßnahmenbündel



| | | | | | |
|---------------|-------|-------------------------------------|--------|-------|-------|
| Standard Care | 61(0) | 14(48) | 10(51) | 4(58) | 2(59) |
| Intervention | 60(0) | 9(53) | 1(59) | 0(60) | 0(60) |
| | | Numbers at risk (cumulative events) | | | |



“ ...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:

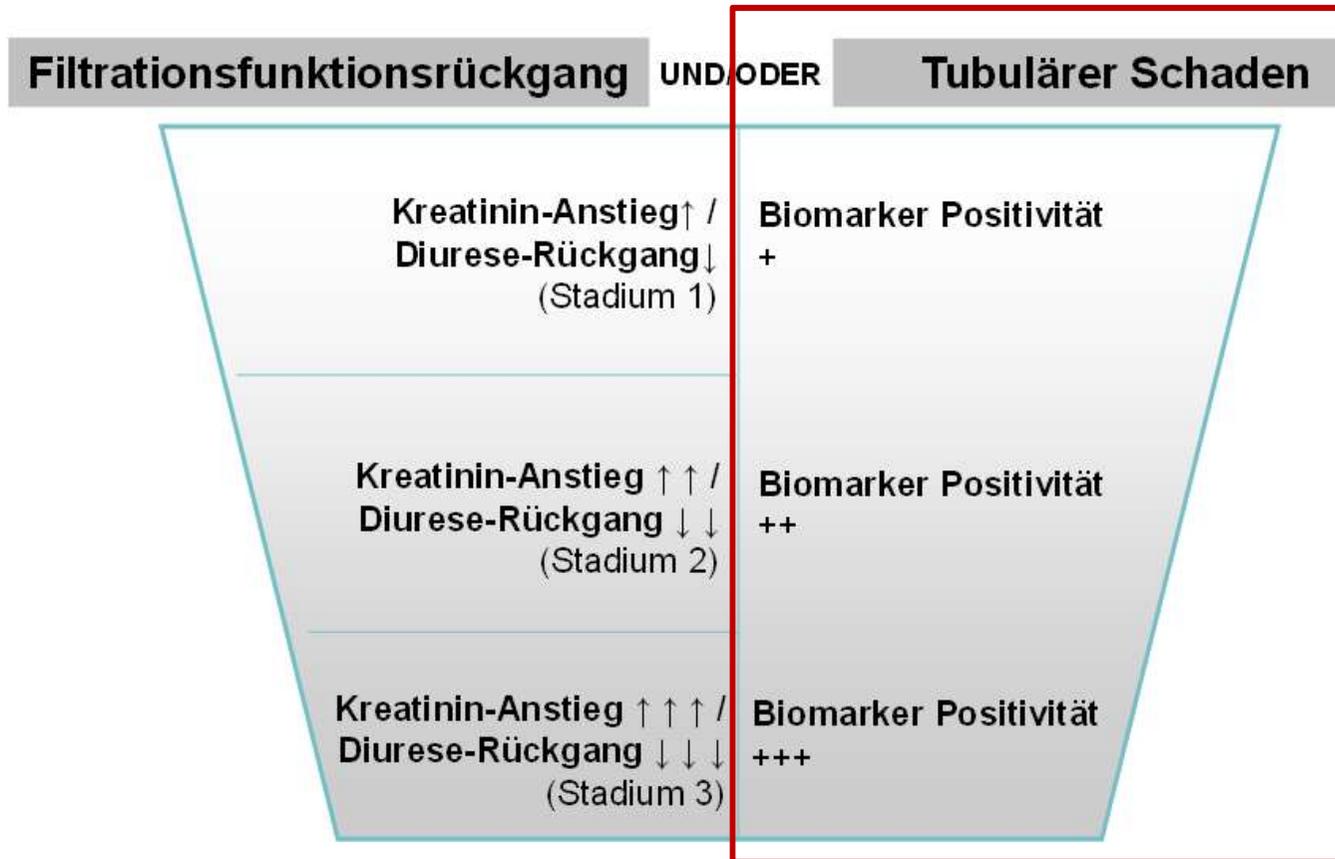
- zusätzliche Information zur **Triage** in Notaufnahme / ‚Level-of-care‘ (Monitoring: Vitalparameter/Diurese)
- Potentieller **Trigger für Nephrologisches Konsil**
- Ausgangspunkt zur Festlegung **weiterer Maßnahmen:**
 - Suche nach AKI/ANV-Ursache (inkl. Sono, Sepsis?, Antihypertensiva etc.)
 - Elimination 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

