

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
der Universität zu Köln
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. A. Steinbicker

Anwendung der Urin-Biomarker TIMP-2 und IGFBP-7 als frühe Prädiktoren der Verfahrenswahl zur Negativbilanzierung bei Patienten mit einer Sepsis

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Laura Luisa Contreras Henk
aus Ratingen

promoviert am 25.02.2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. F. Dusse
2. Gutachter: Professor Dr. med. V. R. Burst

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Dr. med. Lars Palmowski

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die in dieser Dissertation verwendeten Datensätze stammen aus der prospektiven Datenerhebung im Rahmen der durchgeführten Studie. Die studienbedingten Urinproben wurden an den jeweiligen Prüfstellen von den Studienärztinnen/Studienärzten oder in deren Auftrag von den zuständigen Pflegekräften aus dem Verwurf entnommen. Der Furosemid-Stresstest wurde nach Indikationsstellung und Studieneinschluss durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte durchgeführt.

Die Urinproben aus Bochum habe ich persönlich in Trockeneis verpackt abgeholt, während die Proben aus Frankfurt auf Trockeneis versandt wurden. Bei Urinproben wurden von mir an der Uniklinik-Köln der "NephroCheck®"-Test (Fa. Astute/Biomerieux) durchgeführt. Dieses Gerät wurde mir von PD Dr. Fabian Dusse zur Verfügung gestellt, die Geräteeinweisung erfolgte durch den Hersteller. Die anschließende Auswertung der Urinproben sowie die Analyse der Patientendaten habe ich eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung und Interpretation der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. Lars Palmowski, der insbesondere bei Kapitel 3.5.2 sowie bei der Erstellung der graphischen Darstellungen unterstützend tätig war.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 12.09.2025

Unterschrift:

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn PD Dr. Fabian Dusse für die Möglichkeit, meine Dissertation in der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Uniklinik Köln durchführen zu können.

Herrn Peter Heinrichs danke ich für seine Zeit und Unterstützung bei der Einarbeitung in das ASTUTE-Gerät.

Herrn Dr. med. Lars Palmowski danke ich herzlich für seine engagierte Betreuung. Trotz seines fordernden Berufs- und Privatlebens stand er mir als wertvoller Ansprechpartner zur Seite und unterstützte mich in diesem Projekt. Besonders dankbar bin ich ihm auch für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Mein Dank gilt zudem jeder einzelnen Patientin und jedem einzelnen Patienten sowie deren Angehörigen, die an dieser Studie teilgenommen haben und damit diese Arbeit erst möglich gemacht haben.

Ich danke Petra K. für ihr sorgfältiges Korrekturlesen und ihre Hinweise – mit dem geschulten Blick einer Lehrerin.

Mara danke ich von Herzen für ihre Unterstützung in den letzten Phasen und dafür, dass sie mich – aus New York - immer wieder motiviert hat dranzubleiben.

Von ganzem Herzen danke ich besonders meiner Familie – dafür, dass sie mich in dieser Zeit begleitet, unterstützt und manchmal einfach nur ausgehalten hat.

Diese Dissertation ist meiner Familie gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	11
2.1. Sepsis	11
2.1.1. SOFA-Score	12
2.1.2. Komplikationen	13
2.2. Akute Nierenschädigung	15
2.2.1. Einteilung des AKI	16
2.3. Diagnostik	19
2.3.1. Kreatinin	19
2.3.2. Harnstoff	19
2.4. Therapie: AKI assoziierte Probleme und eingeschränkte Diurese	20
2.4.1. Aktuelle Behandlung zur Negativbilanzierung	20
2.4.2. Furosemid Stresstest	21
2.4.3. Konservative Therapie des AKI zur Negativbilanzierung	22
2.4.4. Extrakorporales Nierenersatzverfahren bei AKI zur Negativbilanzierung	23
2.4.5. Verfahrenswahl	23
2.4.6. Urin Biomarker TIMP-2*IGFBP-7	25
2.5. Zielsetzung	28
3. MATERIAL UND METHODEN	29
3.1. Genehmigung der Ethikkommission	29
3.2. Datenschutz und Archivierung	29
3.3. Studiendesign	29
3.3.1. Anzahl der Patienten	29
3.3.2. Primärer Endpunkt	29
3.3.3. Sekundäre Endpunkte	30
3.3.4. Einschlusskriterien	30
3.3.5. Ausschlusskriterien	30
3.3.6. Studiendurchführung	30
	6

3.4.	Prinzip der TIMP-2*IGFBP-7-Biomarker Messung	32
3.4.1.	NephroCheck® Testprinzip	32
3.4.2.	Materialien	33
3.4.3.	Registrierung und Qualitätskontrolle	33
3.4.4.	Vorbereitung	34
3.4.5.	Verarbeitung der Bioproben	34
3.4.6.	Durchführung der Biomarker-Messung	34
3.4.7.	Berechnung des Ergebnisses	34
3.4.8.	Leistungsmerkmale	35
3.5.	Statistische Mittel und Verfahren	37
3.5.1.	Baseline Kreatinin-Berechnung	37
3.5.2.	Statistische Analyse	37
4.	ERGEBNISSE	40
4.1.	Ausgangsdaten nach Nierenersatztherapie Indikation	41
4.2.	Notwendigkeit einer RRT	43
4.3.	Verlauf der Biomarker nach FST	44
4.4.	Prädiktive Leistung der Testverfahren	50
4.5.	Vergleich der Teststrategien und Optimierung	56
4.6.	Ergebnisse der Regressionsanalysen	57
5.	DISKUSSION	59
Herausforderung in der frühzeitigen Identifikation von Patienten mit Sepsis assoziierten AKI		59
5.1.	Bisherige laborchemische Parameter	59
5.2.	Diagnostische Präzision	60
5.2.1.	Vergleich unterschiedlicher Prädiktionsmodelle	60
5.2.2.	Bedeutung der besseren Vorhersage durch den kombinierten Ansatz	61
5.2.3.	Überlegenheit des FST im Vergleich zu früheren Studien	62
5.3.	Unterstützung der klinischen Entscheidungsfindung durch die Ergebnisse unserer Studie	63
5.4.	Auswirkung durch Furosemid auf die Urin-Biomarker	64
5.5.	Zeitpunkt der Messungen von TIMP-2*IGFBP-7	66

5.6. Langzeitfolgen von Sepsis assoziiertem akuten Nierenversagen und deren Zusammenhang mit einer Nierenersatztherapie	66
5.7. Wirtschaftliche Auswirkungen	68
5.8. Praktische Implementierung des kombinierten Ansatzes von TIMP-2*IGFBP-7-Messungen und FST	69
5.9. Limitationen	70
5.9.1. Generalisierbarkeit der Ergebnisse	70
5.9.2. Gründe für Unterschiede zu anderen Studienergebnissen	70
5.10. Ausblick	72
5.10.1. Notwendigkeit weiterer Studien	72
5.10.2. Optimale Therapieentscheidung – Frühe Dialyse oder konservatives Abwarten?	73
5.10.3. Offene Fragestellungen	73
5.11. Fazit	75
6. LITERATURVERZEICHNIS	76
7. ANHANG	84
7.1. Abbildungsverzeichnis	84
7.2. Tabellenverzeichnis	84
8. VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN	85

Abkürzungsverzeichnis

AKI	Acute Kidney Injury
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
LoQ	Bestimmungsgrenze (Limit of Quantitation)
BDSG	Bundesdatenschutzgesetzes
CRP	C-reaktives Protein
CDKs	Cyclin-abhängigen Kinasen
DIC	Disseminierten Intravasalen Gerinnung
EQC	Elektronische Qualitätskontrolle
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
LoB	Erfassungsgrenze
LQC	Flüssigkeitskontrolle
FST	Furosemid Stresstest
GCS	Glasgow Coma Scale
IGFBP-7	Insulin growth Factor Binding Protein 7
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
CI	Konfidenzintervall
MAKE	Major Adverse Kidney Events
MMP	Matrix-Metalloproteinasen
MAD	Mittlerer Arterieller Druck
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
LoD	Nachweisgrenze (Limit of Detection)
NSAID	Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs
PCT	Procalcitonin
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
ROC	Receiver Operating Characteristic
RRT	Renal Replacement Therapy
SALD	Sepsis-associated Liver Disease
SA-AKI	Sepsis-assoziierte Akute Kidney Injury
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SD	Standardabweichung
TIMP-2	Urinary Tissue Inhibitor Metalloproteinase 2
CVVHF	venovenöse Hämofiltration
CVVHD	venovenösen Hämodialyse
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Zusammenfassung

Sepsis-assoziiertes akutes Nierenversagen ist eine der häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen auf Intensivstationen. Die frühzeitige Identifikation von Patientinnen und Patienten (im Folgenden aus Gründen der Lesbarkeit im generischen Maskulinum bezeichnet), die eine Nierenersatztherapie benötigen, bleibt jedoch herausfordernd. Ziel dieser Arbeit ist es, den Nutzen des kombinierten Ansatzes aus Furosemid-Stresstest und der Urin-Biomarker Tissue inhibitor Metalloproteinase-2 und Insulin like growth Factor binding protein als klinische Entscheidungshilfe im Sepsis-assoziierten Nierenversagen zu evaluieren.

Die Methodik der Studie umfasste die prospektive Untersuchung einer Kohorte kritisch kranker Intensivpatienten mit Sepsis assoziiertem akuten Nierenversagen. Es wurde 1 mg Furosemid pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht, um die Nierenfunktion zu testen; ein Verfahren, das als Furosemid-Stresstest (FST) bekannt ist. Anschließend daran wurden wiederholte Messungen der Urin-Biomarker TIMP-2 und IGFBP-7 (TIMP-2*IGFBP-7) durchgeführt.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass der kombinierte Ansatz eine Spezifität von 96% und einen positiv prädiktiven Wert von 86% für die Vorhersage des Bedarfs einer Nierenersatztherapie erreichte. Diese Werte übertreffen die Aussagekraft herkömmlicher Marker wie Kreatinin oder Harnstoff. Patienten mit pathologischen FST und erhöhten TIMP-2*IGFBP-7-Werten hatten ein signifikant höheres Risiko für die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie sowie Langzeitkomplikationen nach einem Jahr. Gleichzeitig ermöglichte dieser Ansatz durch die hohe Spezifität die Identifikation von Patienten, die keine invasive Therapie benötigten, sodass nicht notwendige Nierenersatzverfahren vermieden werden konnten.

Die Integration des 2-Stunden-Zeitpunkts für die TIMP2*IGFBP7-Messung erwies sich als praktikabel und effizient. Dieser Ablauf lässt sich ohne Schwierigkeiten in bestehende klinische Protokolle integrieren und unterstützt die Entscheidungsfindung bei minimalem Zeitaufwand. Die Arbeit zeigt, wie wichtig eine personalisierte Therapie bei Sepsis-assoziierten akuten Nierenversagen ist. Durch die Vermeidung unnötiger invasiver Maßnahmen und die Förderung nierenprotektiver Verfahren bietet der kombinierte Ansatz diagnostische Vorteile und kann die Langzeitprognose dieser Patienten verbessern. Die Ergebnisse liefern zudem eine Grundlage für zukünftige randomisierte Studien, um den optimalen Zeitpunkt für die Nierenersatztherapie und die Nachsorgeprotokolle weiter zu untersuchen und zu verbessern.

2. Einleitung

2.1. Sepsis

Die Definition einer Sepsis ist das fulminante Organversagen, ausgelöst durch eine fortgeschrittene Infektion mit reaktiver bis lebensbedrohlicher Immunantwort des Körpers. Sie geht mit einer hohen Mortalitätsrate einher und kann bei Überlebenden zu schweren Langzeitschäden führen. Eine Sepsis ist ein medizinischer Notfall und in besonders schweren Fällen entwickelt sich ein septischer Schock, bei dem es zu einem akuten Kreislaufversagen kommt, der eine sofortige medizinische Intervention erfordert^{1,2}.

Sepsis ist weltweit eine der führenden Todesursachen auf Intensivstationen, wobei Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten als häufigste Erreger gelten³. Daneben können auch nicht-infektiöse Ursachen wie schwere Traumata, Verbrennungen, ischämisch bedingte Gewebeschäden, Autoimmunerkrankungen und invasive Eingriffe eine Sepsis ähnliche systemische Entzündungsreaktion auslösen¹.

Im Gegensatz zu einer unkomplizierten und örtlich begrenzten Infektion stellt Sepsis eine systemische und facettenreiche Veränderung der immunologischen Funktion des fein abgestimmten immunologischen Gleichgewichts dar. Die Hochregulation sowohl pro- als auch anti-inflammatorischer Prozesse führt zu einer massiv erhöhten Freisetzung von Chemokinen und pathogenassoziierten Molekülen, dies wiederum aktiviert das Gerinnungssystem⁴. Nach dem aktuellen Verständnis verursacht die dysregulierte Immunantwort auf eine Infektion anfängliche pro-inflammatorische Reaktionen und unzureichende anti-inflammatorische Reaktionen, die sowohl die Effizienz der Pathogenelimination als auch die Begrenzung von Gewebeschäden beeinflussen^{5,6}. Aufgrund dieser Entzündungsprozesse kommt es zu einem anaeroben Stoffwechsel und einer Hyperglykämie, hauptsächlich verursacht durch eine zunehmende Insulinresistenz. Die Kombination aus immunologischen, metabolischen, mikrovaskulären und gerinnungsbedingten Veränderungen führt letztlich zu Organdysfunktionen, die das Behandlungsergebnis der Patienten stark einschränken können⁷. In einer Studie aus den USA wurden mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Sepsis identifiziert. Darunter das (männliche) Geschlecht, Ethnie, Alter, bestimmte Komorbiditäten und Alkoholabusus. Gemäß dieser Studie haben grampositive Bakterien seit 1987 ebenfalls die höchste Prävalenz bei der Entstehung einer Sepsis⁸.

Respiratorische, gastrointestinale, urogenitale sowie Haut- und Weichteilinfektionen gehören zu den häufigsten Auslösern einer Sepsis, wobei die Pneumonie den Spitzenplatz einnimmt⁹.

2.1.1. SOFA-Score

Zur Diagnosestellung einer Sepsis wird der „Sequential Organ Failure Assessment“- (SOFA) Score (s. Tabelle 1) herangezogen. Der SOFA-Score bewertet sechs verschiedene organbezogene Parameter: die Funktion von Atmung, des Herz-Kreislauf-Systems, der Leber, des Gerinnungssystems, der Nieren und des Bewusstseinszustands. Jeder dieser Parameter wird mit einer Punktzahl von 0 bis 4 Punkten bewertet, wobei 0 Punkte dem Normalwert entspricht und 4 die höchste pathologische Abweichung darstellt^{10,11}. Die Sepsis ist definiert durch einen Anstieg des SOFA-Scores um mehr als zwei Punkte bei Verdacht auf eine Infektion als Ursache. Ein Anstieg des SOFA-Scores um mehr als zwei Punkte zeigt eine erhebliche Organfunktionsstörung an und geht mit einer erhöhten Mortalität einher. Mit zunehmender Punktzahl zeigt sich eine Aggravation des Gesundheitszustandes des Patienten, was die Schwere der Organfunktionsstörung und die Mortalität widerspiegelt¹⁰.

Tabelle 1: SOFA-Score^{10,12}

SOFA-Score						
Organ	Parameter	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Lunge	paO ₂ /FiO ₂	>400 mmHg	<400 mmHg	<300 mmHg	<200 mmHg	<100 mmHg
Niere	Kreatinin (mg/dl)	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 – 3,4	3,5 - 4,9 bzw. Oligurie	>5 bzw. Anurie
Leber	Bilirubin (mg/dl)	<1,2	1,2 - 1,9	2,0 – 5,9	6 – 11,9	>12
Kreislauf	MAD (+Katecholamine)	>70	<70	Dopamin ≤ 5 µg/kg/min oder Dobutamin (Dosierung egal)	Dopamin > 5 µg/kg/min oder Nor-/Adrenalin ≤ 0,1 µg/kg/min	Dopamin > 15 µg/kg/min oder Nor-/Adrenalin > 0,1 µg/kg/min
Gerinnung	Thrombozyten/nL	>150	<150	<100	<50	<20
ZNS	GCS	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	<6

Glasgow Coma Scale (GCS); mittlerer arterieller Druck (MAD); Zentrales Nervensystem (ZNS)

Oligurie wird definiert als eine Urinproduktion von < 500 ml in 24 Stunden beim Erwachsenen oder < 0,5 ml/kg/Stunde für mindestens 6 Stunden bei Erwachsenen¹³.

Die schwerwiegendste Ausprägung der Sepsis ist der septische Schock, der durch eine anhaltende Hypotonie trotz entsprechender Volumentherapie gekennzeichnet ist und einen Vasopressorbedarf zur Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Drucks von >65 mmHg erfordert. Zusätzlich liegt ein erhöhter Laktatwert von >2mmol/L vor, was auf eine anaerobe periphere Stoffwechsellage hinweist¹. Der septische Schock geht mit der höchsten Mortalität einher und stellt eine besonders kritische Form des Kreislaufversagens dar¹⁴.

2.1.2. Komplikationen

Sepsis kann an mehreren Organen Komplikationen auslösen.

Zu den häufigsten Komplikationen einer Sepsis zählt das akute Atemnotsyndrom, auch als Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) bezeichnet, das durch eine schwere Entzündungsreaktion in der Lunge verursacht wird. Bedingt durch die Immunantwort des Körpers auf eine Sepsis kann es zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Lungenkapillaren, einer Beeinträchtigung der alveolaren Epithelzellen und einer starken Entzündungsinfiltration kommen, was zu einer schwerwiegenden respiratorischen Insuffizienz führt. Betroffene Patienten zeigen Symptome wie Hypoxie, ausgeprägte Atemnot und niedrige Sauerstoffpartialdrücke im Blut¹⁵.

Eine weitere schwerwiegende Komplikation im Zusammenhang mit einer Sepsis ist das Leberversagen, auch bekannt als sepsis-associated liver disease (SALD). Hierbei wird die normale Funktion der Leber durch eine verstärkte Freisetzung von Entzündungsmediatoren beeinträchtigt, was zu Schädigung von Endothelzellen und Hepatozyten führt. Dies hat eine gestörte Homöostase zur Folge und kann zu einer Cholestase oder hypoxischen Hepatitis führen. Diese Funktionsstörungen äußern sich durch Gelbsucht, begleitet von abdominalem Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, erhöhten Leberenzymen sowie einer frühzeitigen Abnahme der Serum-Prothrombin-Konzentration. Hierdurch steigt das Risiko für koagulopathische Ereignisse, wie z.B. Blutgerinnungsstörungen bis hin zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC)¹⁶.

Die disseminierte intravasale Koagulopathie, kurz DIC, zeigt sich durch die Aktivierung der Blutgerinnung mit im Anschluss gesteigerter Neigung zu Blutungen, auch Verbrauchskoagulopathie genannt. Mikrovaskuläre Endothelschäden führen zu einem Ungleichgewicht zwischen Fibrinolyse und Gerinnung, dies wiederum führt zu Mikrothromben und dem Verschluss von Kapillaren durch Blutgerinnsel. Darüber hinaus wird Heparansulfat

abgebaut, was einen prokoagulanten Zustand begünstigt. Diese Veränderungen resultieren in verminderter Gewebepfusion, was die Funktion der Organe weiter beeinträchtigt. Im Labor zeigen sich verlängerte Gerinnungszeiten und eine verminderte Thrombozytenzahl, die bis hin zu schweren Gerinnungsstörungen und disseminierter intravasaler Gerinnung führen können. Typisch sind spontane Blutungen und gleichzeitige Thrombusbildung¹⁷.

Die Schädigung der Niere ist eine der häufigsten und eine bedeutende Sepsis-assoziierte Komplikationen, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

2.2. Akute Nierenschädigung

Die akute Nierenschädigung (Acute Kidney Injury (AKI), auch als akutes Nierenversagen bezeichnet, ist gekennzeichnet durch eine potenziell reversible schnell eintreffende Abnahme der Nierenfunktion, die innerhalb weniger Stunden bis Tage einsetzt. Eine AKI führt zur Akkumulation harnpflichtiger Substanzen und einer Dysregulation des Flüssigkeits-, Säure-Basen- und Elektrolythaushaltes. Laborseitig zeigen sich infolgedessen erhöhte Werte von Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C im Blutserum¹⁸⁻²⁰. Klinisch äußert sich dies häufig durch eine Oligurie, gekennzeichnet durch eine tägliche Harnproduktion von weniger als 500 ml, oder in schweren Fällen durch Anurie, bei der die Urinausscheidung unter 100 ml pro Tag liegt. Auch normo- oder polyurische Verläufe werden unter AKI beschrieben. Weitere klinische Anzeichen können eine metabolische Azidose sowie erhöhte Werte von Kaliumretentionsparameter sein²⁰⁻²⁵. Die mit dem Auftreten einer Sepsis vergesellschaftete AKI wird als sepsis-assoziierte AKI (SA-AKI) bezeichnet.

Das Vorliegen eines AKI ist durch die Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)-Kriterien definiert²⁶.

Diese klassifizieren das AKI in drei Schweregrade²⁷ (vgl. Tabelle 2):

1. der geringste Schweregrad, Stadium 1, ist mit einem Anstieg des Serumkreatinins von mehr als 0,3 mg/dl und einer Oligurie von weniger als 0,5 ml Urin pro kg Körpergewicht pro Stunde für 6-12 Stunden gekennzeichnet
2. die mittlere Schweregrad-Klassifizierung, Stadium 2, beschreibt den 2,0–2,9-fachen Anstieg des Baseline Serumkreatinins
3. der höchste Schweregrad, Stadium 3, wird mit einem Anstieg des Serumkreatinins auf über 4,0 mg/dl, ein Anstieg des Serumkreatinins mindestens auf das 3,0-fache des Ausgangswertes oder der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie definiert.

Tabelle 2: Definition der akuten Nierenschädigung nach KDIGO²⁶

Stadium	Serumkreatinin	Urinausscheidung
1	1,5 - 1,9-fach der Baseline oder >0,3 mg/dl (>26,5 µmol/l) erhöht	<0,5 ml/kg/h für 6-12 Stunden
2	2,0 - 2,9-fach der Baseline	<0,5 ml/kg/h über 12 Stunden
3	3,0-fach der Baseline oder >4,0 mg/dl (353,6 µmol/l) oder Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie- oder bei Patienten <18 Jahren ein Rückgang der eGFR <35 ml/min/1,73m ²	<0,3 ml/kg/h über 24 Stunden

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

2.2.1. Einteilung des AKI

Das AKI wird ätiologisch in prä-, intra- und postrenales Nierenversagen eingeteilt. Die häufigste Ursache eines AKI ist prärenal bedingt, was jedoch zu einem intrarenalen Nierenversagen mit direkter Schädigung der Nephrone führen kann.

Deutlich seltener kommt es zu einem postrenalen Nierenversagen durch Harnabflussstörungen.

Prärenales Nierenversagen

Das prärenale Nierenversagen ist mit bis zu 60% die häufigste Form des AKI und beruht auf einer renalen Minderperfusion, bedingt durch eine Hypovolämie oder einen Abfall des arteriellen Blutdrucks²⁸. Ursache einer Hypovolämie kann durch Blutverlust, schwere Verbrennungen, hohe Flüssigkeitsverluste oder verminderte Flüssigkeitsaufnahme bedingt sein. Eine Hypotonie kann durch eine verminderte Herzleistung (z.B. bei kardiogenem Schock, Lungenarterienembolie oder akutem Koronarsyndrom) oder durch systemische Vasodilatation (z.B. bei septischem Schock, Anaphylaxie oder hepatorenalem Syndrom) verursacht werden. Auch eine Aortendissektion oder Nierenarterienstenose können zu Hypoperfusion der Nieren führen. Bestimmte Medikamente, wie ACE-Hemmer, sind ebenso in der Lage ein prärenales AKI hervorzurufen, indem sie eine postrenale Vasodilatation auslösen. Andere Medikamente wieder, wie Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), können durch eine Vasokonstriktion in den Nieren eine prärenale Schädigung initiieren. Prinzipiell liegt beim

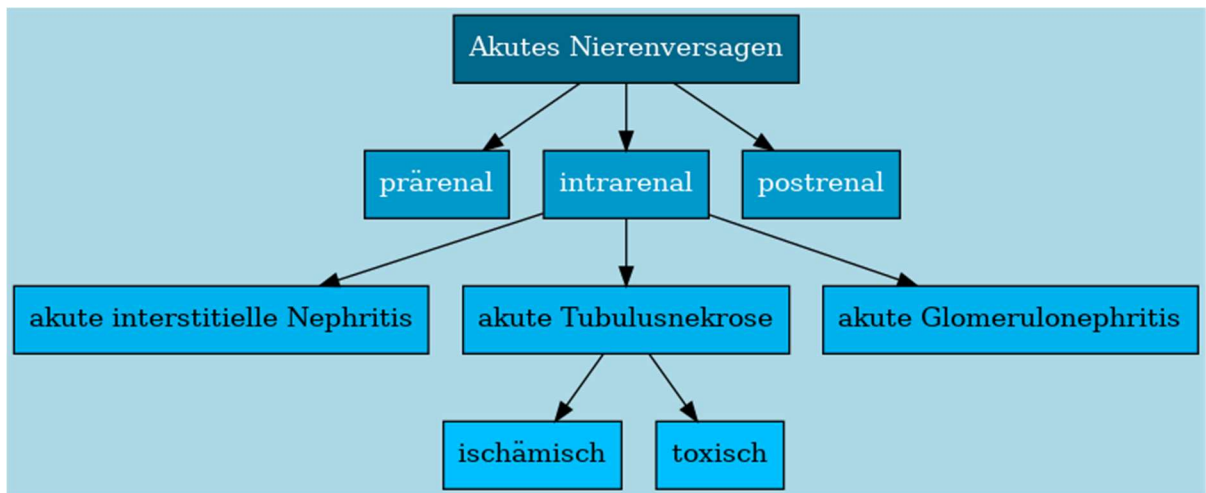
prärenalen Nierenversagen kein struktureller Schaden der Niere vor und die Nierenfunktion kann durch die Beseitigung der zugrundeliegenden Ursache wieder hergestellt werden^{23,28,29}.

Intrarenales Nierenversagen

Das intrarenale AKI repräsentiert die einzige Unterform, die tatsächlich eine Nierenerkrankung darstellt, während prä- und postrenales akutes Nierenversagen Konsequenzen von Pathologien außerhalb der Niere sind. Bei einem längeren Anhalten von prä- und postrenalen Ursachen kann es in der Folge zu einer intrarenalen Schädigung kommen. Das intrarenale AKI kann verschiedene Gewebestrukturen betreffen, darunter die Tubuli, Glomeruli, das Interstitium und die intrarenalen Blutgefäße. Die akute Tubulonekrose ist dabei die häufigste Ursache eines intrarenalen AKI^{21,30}. Die intrarenale Schädigung kann durch verschiedene Faktoren verursacht werden, die eine schädliche Wirkung auf die Glomeruli oder Tubuli ausüben können. Hierbei sind die häufigsten Auslöser eine akute tubuläre Nekrose, die infolge einer langanhaltenden Ischämie entstehen kann, sowie eine akute interstitielle Nephritis, die durch Medikamente wie β -Laktam-Antibiotika, Penicilline, NSAIDs, Protonenpumpeninhibitoren (PPI) oder Autoimmunerkrankungen verursacht werden kann. Weniger häufige Ursachen können eine Glomerulonephritis sein, die bei IgA-Nephropathie, postinfektiös oder bei Purpura Schönlein-Henoch auftritt, sowie eine intratubuläre Obstruktion, wie sie beispielsweise durch einen Tumor verursacht werden kann. Prolongierte renale Ischämie, Sepsis und Nephrotoxine sind die häufigsten Auslöser einer intrarenalen Schädigung²³.

Postrenales Nierenversagen

Postrenale Ursachen des AKI sind hauptsächlich obstruktive Auslöser, die zu einer Blockade des Harnabflusses führen und eine Veränderung der Nieren-Filtrationsmechanismen bewirken. Die häufigsten Auslöser sind Nieren- oder Harnleitersteine sowie Tumore. Nicht jede Obstruktion führt zu einem AKI, da bei dem paarigen Organ die nicht betroffene Seite häufig die Funktion der geschädigten Gegenseite kompensieren kann. Kommt es dennoch zu einem postrenalen AKI, so ist hier die Obstruktion der Urethra als gemeinsamer Abflussweg beider Nieren die häufigste Ursache²³.



Ätiologie des akuten Nierenversagens

2.3. Diagnostik

2.3.1. Kreatinin

Das Serum-Kreatinin wird im Labor als grober Indikator für die Nierenfunktion und die glomeruläre Filtrationsleistung bestimmt. Kreatinin entsteht als Nebenprodukt des Energiestoffwechsels in der Muskulatur und wird als harnpflichtiges Stoffwechselprodukt über den Urin ausgeschieden. Die Menge des ausgeschiedenen Kreatinins steht in direkter Proportion zur Muskelmasse³¹.

Kreatinin ist kein direkter Marker für eine Schädigung von Nierenzellen, sondern ein Funktionsparameter, der wenig spezifisch ist. Das bedeutet, dass ein Anstieg von Kreatinin im Serum nicht zwangsläufig auf eine vorangegangene Schädigung des Nierenparenchyms hinweisen muss²⁵. Ferner steigt das Serum-Kreatinin erst bei einer erheblichen Funktionsminderung der Niere an. Das bedeutet, dass eine Nierenschädigung bereits vorhanden sein kann, bevor der Kreatinin Spiegel im Blut ansteigt³².

Aufgrund seiner zeitlichen Latenz und seiner Abhängigkeit von Faktoren wie Muskelmasse und Geschlecht ist das Serum-Kreatinin weder ein sensitiver noch ein spezifischer Biomarker für ein AKI^{33,34}. Insgesamt zeigt sich, dass der Kreatininwert einen späten, langsamen und unspezifischen Biomarker für ein AKI darstellt.

2.3.2. Harnstoff

Harnstoff, ein Metabolit des Proteinstoffwechsels, wird in erster Linie in den Nieren gebildet und ausgeschieden. Er spiegelt den Proteinstoffwechsel wider und dient als Marker für den Stickstoffgehalt im Körper³⁵.

Ein erhöhter Harnstoffspiegel im Blut kann auf eine verminderte Nierenfunktion hinweisen, da die Nieren normalerweise für die Harnstoffelimination verantwortlich sind. Ein erhöhter Harnstoffspiegel ist kein direkter Hinweis auf eine Nierenschädigung, sondern vielmehr ein Indikator für eine gestörte Nierenfunktion im Allgemeinen. Der Harnstoffspiegel dient als Funktionsparameter mit begrenzter Spezifität³⁶. Im Vergleich zu Kreatinin zeigt der Harnstoffspiegel im Serum eine schnellere Reaktion auf Veränderungen im Proteinstoffwechsel. Diese Eigenschaft könnte Harnstoff zu einem potenziell sensibleren Marker für Veränderungen der Nierenfunktion machen³⁷. Dennoch ist Harnstoff als diagnostischer Marker für ein AKI nicht ideal, da er von nicht-renalen Faktoren wie Proteinzufuhr, katabolem Zustand, oberen gastrointestinalen Blutungen, Volumenstatus und hochdosierter Steroidtherapie beeinflusst wird³⁸.

Dennoch wird beobachtet, dass ein Anstieg des Harnstoffspiegels im Blut erst bei signifikanter Beeinträchtigung der Nierenfunktion auftritt. Daher ist Harnstoff, ähnlich wie Kreatinin, ein später und unspezifischer Biomarker für AKI³⁵.

2.4. Therapie: AKI assoziierte Probleme und eingeschränkte Diurese

Das AKI geht zumeist mit einer verminderten Diurese einher und bringt damit Herausforderungen in Bezug auf die korrekte Flüssigkeitsbilanzierung mit sich, was die Prognose zusätzlich verschlechtern kann³⁹⁻⁴¹.

In der Sepsis entsteht hierdurch ein spezifisches Problem, welches sich zumeist in der post-akuten Phase zeigt: Die erste Phase der Sepsis ist oftmals mit der liberalen Gabe von Infusionslösungen und einer einhergehenden Positivbilanzierung verbunden, um eine Stabilisierung der kompromittierenden Kreislaufverhältnisse zu erreichen. Internationalen Leitlinien empfehlen daher, bei Patienten mit Sepsis-induzierter Hypoperfusion oder septischem Schock initial einen intravenösen Flüssigkeitsbolus von mindestens 30ml/kg Körpergewicht innerhalb der ersten drei Stunden zu verabreichen. Dies zielt darauf ab, eine adäquate Organperfusion sicherzustellen⁴².

Nach dieser ersten Stabilisierungsphase sollte das Ziel sein, die Patienten negativ zu bilanzieren, um einer Ödem-Bildung vorzubeugen und Herz, Niere und die Lunge zu entlasten. Einer Negativbilanzierung konnte eine Assoziation mit einem positiven Outcome und einer geringeren Sterblichkeit nachgewiesen werden^{39,41,43}.

Um in diesen Situationen – bei parallel häufig vorliegenden Nierenfunktionseinschränkungen bzw. Nierenversagen – eine konsequente Negativbilanzierung zu erreichen, wird ein gezieltes therapeutisches Eingreifen notwendig. Hierzu stehen im Allgemeinen zwei Interventionsmöglichkeiten zur Verfügung:

- die medikamentöse Ausscheidung mittels Diuretika (z.B. Furosemid) als konservative Therapie
- die Hämo-Dialyse bzw. Hämo-Diafiltration als extrakorporale Nierenersatzverfahren.

2.4.1. Aktuelle Behandlung zur Negativbilanzierung

Im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung eines AKI wird zur notwendigen Negativbilanzierung entweder eine medikamentöse Therapie oder eine extrakorporale Nierenersatztherapie erforderlich⁴⁴. So wurde in großen prospektiven randomisierten kontrollierten Studien versucht, Vorteile für ein initial medikamentöses Vorgehen bzw. Vorteile einer frühen Dialyse zu finden. Jedoch konnte keine Studie entscheidende Vorteile für eines der beiden Verfahren nachweisen^{40,45-47}.

Einzelne Studienergebnisse und Subgruppenanalysen legen nahe, dass simplifiziert von zwei Patientengruppen ausgegangen werden sollte⁴⁸:

- Patienten, die im Gesamtverlauf keine Dialyse benötigen und damit die Therapie mit Furosemid als das geeignete Verfahren auch längerfristig dargestellt wird

oder

- Patienten, die im Behandlungsverlauf ein Nierenersatzverfahren benötigen, und dieses Verfahren daher frühestmöglich eingesetzt werden sollte.

2.4.2. Furosemid Stresstest

Eine Studie prüfte, ob der FST zur Prädiktion einer Dialysepflichtigkeit geeignet ist⁴⁹. Dabei werden 1 mg/kg Körpergewicht Furosemid (bzw. 1,5 mg/kg Körpergewicht bei Patienten mit einer Vorbehandlung mit Schleifendiuretika) intravenös verabreicht.

Hierbei wird die ausgeschiedene Urinmenge innerhalb der folgenden zwei Stunden gemessen. Die Reaktion des Körpers, insbesondere die Menge des produzierten Urins in den ersten Stunden nach der Verabreichung, wird dabei als Parameter zur Bewertung der Nierenfunktion herangezogen.

Werden mindestens 200ml Urin durch die Nieren ausgeschieden, gilt der Test als positiv und es kann ein konservatives Therapieverfahren in Erwägung gezogen werden. Ein negativer Test (<200ml ausgeschiedener Urin) hingegen kann auf die Notwendigkeit der Durchführung eines Nierenersatzverfahrens hinweisen.

Die bislang vorliegenden Ergebnisse hierzu sind jedoch uneinheitlich: Während in einigen Studien ein negativer FST auf die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie hinweist, zeigt sich jedoch kein klares Ergebnis hinsichtlich des Zeitpunktes der Initiierung des Nierenersatzverfahrens. Die Mortalität zeigt sich bei Patienten mit pathologischem FST gleich, egal, ob eine frühe oder späte Initiierung des Nierenersatzverfahrens erfolgt^{50,51}.

Noch heute ist daher der ideale Zeitpunkt für den Beginn sowohl einer konservativen Behandlung mittels Diuretika als auch einer Nierenersatztherapie umstritten⁴⁰.

Beide Gruppen lassen sich jedoch bisher nicht mit konventionellen laborchemischen Parametern frühzeitig unterscheiden, obwohl hierdurch möglicherweise ein relevanter Behandlungsvorteil für die Patienten verbunden sein könnte^{48,52}.

Eine Pilotstudie untersuchte, ob der FST zur Vorhersage des Dialysebedarfs bei akutem Nierenversagen eingesetzt werden kann. In der FST-Studie durchliefen alle Patienten einen Furosemid-Stresstest. Patienten mit pathologischen Ereignissen wurden in 2 Gruppen randomisiert: eine Gruppe erhielt umgehend eine Dialyse, während in der anderen Gruppe der Beginn der Dialyse verzögert wurde. Die Studie zeigte, dass in der Gruppe mit verzögertem Dialysebeginn etwa 25% der Patienten keine Dialyse benötigten, da sich ihre Nierenfunktion spontan erholte. Dies unterstreicht die Bedeutung einer genauen Identifikation der Patienten, die tatsächlich eine Dialyse benötigen, um unnötige Behandlung zu vermeiden⁵³.

Die FST-Studie konnte zeigen, dass Patienten mit negativem FST-Ergebnis ein höheres Risiko hatten, eine Nierenersatztherapie zu benötigen. In der Studie erhielten 98,3% der Patienten in

der frühen Nierenersatzverfahren-Gruppe und 75% in der Standard-Nierenersatzverfahren-Gruppe eine Dialyse. Außerdem wurden etwa 13,6% Patienten als dialysepflichtig eingestuft wurden, obwohl sie nach drei Tagen keine Dialyse mehr benötigten⁵³.

Der FST bietet somit eine nützliche Methode, um frühzeitig Patienten zu identifizieren, die wahrscheinlich eine Dialyse benötigen werden und unterstützt dadurch eine gezielte und effiziente Therapieplanung⁵⁴⁻⁵⁶.

2.4.3. Konservative Therapie des AKI zur Negativbilanzierung

Die Stabilisierung der Kreislauffunktion wird bei septischen Patienten durch Volumensubstitution gewährleistet. Falls erforderlich, können zusätzlich Katecholamine verabreicht werden, um den Blutdruck und die Kontraktionskraft des Herzens zu erhöhen und damit die Nierenperfusion zu verbessern, wobei eine übermäßige Steigerung der Herzfrequenz möglichst vermieden werden sollte. Das Hauptziel besteht darin, eine intakte Makro- und Mikrozirkulation zu gewährleisten. Mit Fokus auf die Niere soll dabei das Nierenparenchym mit ausreichend Sauerstoff versorgt werden. Zur Unterstützung der Nierenfunktion werden diuretisch wirksame Substanzen eingesetzt, meist Schleifendiuretika. Diese Medikamente fördern die Ausscheidung überschüssiger Flüssigkeit über den Urin. Das häufig auf Intensivstation verwendete Schleifendiuretikum Furosemid ist zur Behandlung von Erkrankungen mit Volumenüberlastung wie Herzinsuffizienz, Leber- und Nierenversagen zugelassen⁵⁷. Furosemid wirkt, indem es die Reabsorption von Natrium und Chlorid im proximalen und distalen Tubulus sowie der Henle-Schleife hemmt. Dies geschieht durch die Hemmung des Na⁺-K-2Cl-Cotransporter, was eine vermehrte Ausscheidung von Wasser zur Folge hat⁵⁸, wobei mehr Wasser als Natrium ausgeschieden wird⁵⁹.

Physiologisch wird an dieser Stelle des Nephrons ca. 30-40% des Natriums resorbiert. Die Hemmung des Cotransporters reduziert den Sauerstoffverbrauch der tubulären Zellen und bietet somit Schutz vor Ischämie. Zusätzlich verringern Schleifendiuretika den Abbau von Prostaglandin E als Nierenvasodilatator, der den Nierenblutfluss erhöht. Dies führt dazu, dass AKI-Patienten, die zuvor unter Oligurie litten, in den Zustand eines nicht-oligurischen AKI übergehen, was in Studien mit einer besseren Prognose in Verbindung gebracht wurde^{51,59}.

Bei Patienten mit AKI ist eine höhere Diuretika-Dosis erforderlich⁵⁹. Allerdings kann die Verwendung von Furosemid auch unerwünschte Nebenwirkungen haben. Dazu gehören die Exazerbation eines AKI auf Grund des Flüssigkeitsverlustes^{57,60}. Studien sprechen dafür, dass Schleifendiuretika den Urin ansäuern können, was zu einer Aggregation des Tamm-Horsfall-Proteins (Uromodulin) und einer Verstärkung der Tubulus-Blockade führen kann⁵¹.

Die Toxizität von Furosemid manifestiert sich durch seine diuretische Wirkung, was zu einer Blutvolumenreduktion und in der Folge zu einer Hypotonie führen kann. Außerdem kann die

vermehrte Wasserausscheidung eine Exsikkose mit sich bringen. Ferner kann es zur metabolischen Alkalose kommen, wenn durch Furosemid ein relevanter Elektrolytmangel wie zum Beispiel eine Hypokaliämie entsteht^{57,61}. Ein weiteres signifikantes Risiko besteht fürs Ototoxizität in Form von Taubheit, insbesondere bei hohen Dosierungen. Der Na⁺-K-2Cl⁻-Cotransporter ist ebenfalls im Innenohr vorhanden, sodass dessen Blockade zu potenziellen Beeinträchtigungen führen kann⁶².

Daher ist es wichtig, dass die Verwendung von Furosemid unter kontinuierlicher Überwachung und engmaschiger Reevaluation erfolgt, um diese unerwünschten Nebenwirkungen zu minimieren.

2.4.4. Extrakorporales Nierenersatzverfahren bei AKI zur Negativbilanzierung

Die Nierenersatztherapie (Renal Replacement Therapy, RRT) ist eine rein unterstützende Maßnahme bei AKI. Ziel ist es, den Flüssigkeitsstatus bei Hypervolämie zu reduzieren und das Blut maschinell von harnpflichtigen Substanzen zu befreien, um eine Urämie auf Grund der Ansammlung von Harnstoff und anderen anfallenden Ausscheidungsprodukten zu vermeiden. Auch der Säure-Basen-Haushalt und die Elektrolytwerte werden dadurch in der Norm gehalten.

Die RRT übernimmt vorübergehend die Funktion der geschädigten Nieren, indem sie Stoffwechselprodukte und überschüssige Flüssigkeit aus dem Blut filtert. Sie ist ein wesentlicher Bestandteil der intensivmedizinischen Behandlung von Patienten mit AKI. Die aktuellen Leitlinien der KDIGO geben für die kontinuierliche RRT hierfür eine empfohlene Dosis von 20–30 ml/kg KG/h als „total effluent“ (Summe von Dialysat plus Ultrafiltrat) an^{63,64}.

Im klinischen Alltag haben sich drei Methoden der RRT etabliert. Bei der kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse (CVVHD) werden wasserlösliche Stoffe durch Diffusion entlang eines Konzentrationsgradienten über eine semipermeable Membran entfernt. Die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVHF) hingegen entfernt kleinmolekulare Stoffe durch konvektive Ultrafiltration von Plasmawasser, ohne dass ein Dialysat benötigt wird. Bei der kontinuierlichen venovenösen Hämodiafiltration werden beide Verfahren miteinander kombiniert, indem sowohl Diffusion als auch Konvektion genutzt werden⁶⁵. Die Behandlung und die Wahl des Verfahrens werden individuell an den Gesundheitszustand eines jeden Patienten angepasst.

2.4.5. Verfahrenswahl

In Anbetracht der Herausforderungen bei der Flüssigkeitsbilanzierung im Rahmen des AKI — insbesondere bei septischen Krankheitsverläufen — rückt die Frage nach dem geeigneten

Therapieverfahren zunehmend in den Fokus. Nachdem im vorangegangenen Abschnitt verschiedene Möglichkeiten der Therapie, darunter die konservative Therapie mit Diuretika wie Furosemid sowie die RRT beleuchtet wurden, stellt sich die zentrale Frage, welche Methode einerseits geeignet ist, die Notwendigkeit einer RRT vorherzusagen und andererseits unnötigen RRT-Anwendungen zu vermeiden?

Eine randomisierte Studie zeigte, dass der frühzeitige Beginn der RRT bei kritisch kranken Patienten mit AKI vor allem die 90-Tage-Mortalität signifikant reduziert und die Erholung der Nierenfunktion verbessert⁶⁶. Im Gegensatz dazu berichtet eine andere Studie, dass eine beschleunigte Strategie zur Einleitung der RRT bei kritisch kranken Patienten mit AKI die 90-Tages-Mortalität nicht signifikant im Vergleich zu einer Standardtherapie senkt⁶⁷. In diesem Zusammenhang wird das Konzept des „predictive enrichment“ zum Tragen. Dabei handelt es sich um die Identifikation einer spezifischen Subgruppe von Patienten, die wahrscheinlich besser auf eine bestimmte Therapie anspricht. Es geht darum, den idealen Zeitpunkt und das präzisere Verfahren zu identifizieren, um eine optimale Therapie zu gewährleisten. Allerdings erreichen weder der FST noch die isolierte Messung der Urin-Biomarker bislang eine ausreichende diagnostische Genauigkeit, um valide und zuverlässig eine Empfehlung für oder gegen den Beginn einer RRT auszusprechen.

Derzeit ist unklar, in welchem Ausmaß der Zeitpunkt des Beginns einer RRT das Outcome bei Sepsis-Patienten beeinflusst. Dementsprechend besteht ein dringender Bedarf, mit einem spezifischen personalisierten Ansatz um Hochrisikopatienten, die im Verlauf eines SA-AKI eine RRT benötigen, zu identifizieren.

2.4.6. Urin Biomarker TIMP-2*IGFBP-7

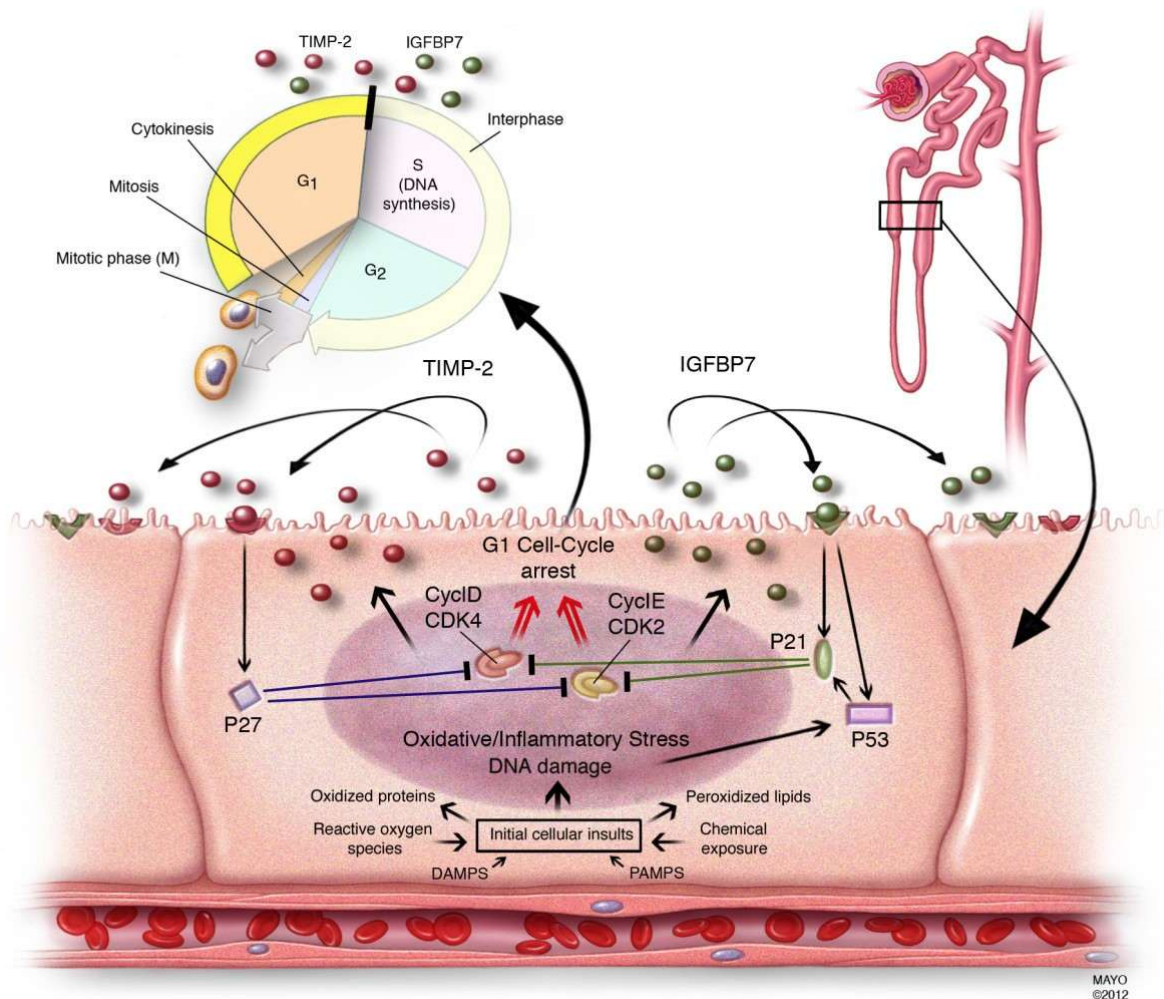
Eine Kombination aus im Urin messbaren Biomarkern dient als Prädiktor des AKI. TIMP-2*IGFBP-7 dienen als Marker für oxidativen oder ischämischen Stress des Nierentubulus, noch bevor der Tubulus substanzuell geschädigt wird. TIMP-2*IGFBP-7 sind lösliche Proteine mit 26 bzw. 22 Kilo-Dalton Molekulargewicht, die in den Nieren und anderen Geweben exprimiert, renal filtriert und somit ausgeschieden werden können⁴⁴. Es handelt sich um Cell Cycle Arrest-Proteine, die in ihrer physiologischen Funktion apoptotische, angiogene, entzündliche und ischämische Prozesse verhindern sollen⁶⁸. IGFBP-7 wird im proximalen Tubulus exprimiert, während TIMP-2 hauptsächlich im distalen Tubulus herausgefiltert wird⁶⁹.

Pathomechanismus:

Der Zellzyklus verläuft in den folgenden vier Phasen: G1, S, G2 und M.

In der G1-Phase finden Zellwachstum sowie RNA- und Proteinsynthese statt. Die S-Phase dient der DNA-Replikation. In der G2-Phase werden zellspezifische Proteine synthetisiert und die neu replizierte DNA überwacht und ggf. repariert. Die Zellteilung erfolgt in der M-Phase. In den Phasen G1 und G2 gibt es Kontrollpunkte, die den Zellzyklus bei DNA-Schäden anhalten können, um Reparaturen durchzuführen. Andernfalls wird der programmierte Zelltod eingeleitet⁷⁰.

Beide Biomarker sind am G1-Zellzyklus-Stillstand Prozess im Falle einer DNA-Schädigung involviert. Die Nierenzellen treten bei Stress durch Ischämie oder Oxidation, z. B. bedingt durch eine Sepsis, kurzzeitig in den G1-Zellzyklus-Arrest ein, um die Zellteilung bei geschädigter DNA zu verhindern⁷¹. Neben der Tatsache, dass diese Biomarker zellulären Stress erkennen, dienen sie auch als Alarmproteine, indem sie parakrine Effekte auf die Nachbarzellen haben⁴⁴.



Pathomechanismus der Signalkaskade von Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2 (TIMP-2) and Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 7 (IGFBP-7)⁶⁹.

Übernommen aus Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Critical Care*. 2013;17(1):R25. doi:10.1186/cc12503. Lizenz: CC BY 2.0.

IGFBP-7

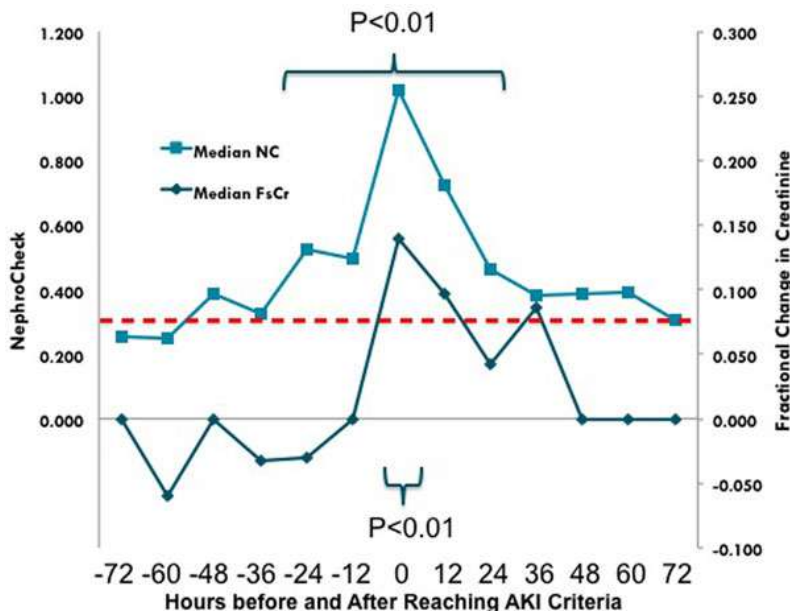
Die verstärkte Expression von IGFBP-7 führt dazu, dass der Biomarker an einem spezifischen Rezeptor für IGFBP-7 auf der Oberfläche der Tubuluszellen bindet. Dadurch wird eine Signalkaskade in Gang gesetzt, die zu einer erhöhten Produktion der Proteine p53 und p21 führt. P21 ist ein sogenanntes Hemmprotein, das an die zwei wichtigen Enzymkomplexe Cyclin E/CDK2 und Cyclin D/CDK4 im Zellzyklus bindet, die physiologischerweise den Zellzyklus antreiben. P53 seinerseits ist ein Tumorsuppressor-Protein, das die Funktion von p21 unterstützt. Die Bindung von p21 führt dazu, dass der Zellzyklus gestoppt wird, da die Aktivität von Cyclin-abhängigen Kinasen (CDKs) blockiert wird. So geht die Zelle nicht in die nächste Phase des Zellzyklus über und es kommt zum Zellzyklusarrest⁶⁹.

TIMP-2

TIMP-2 hemmt die Aktivität von Enzymen, sogenannten Matrix-Metalloproteinasen (MMP). Die MMP sind für den Abbau von Gewebe im Körper verantwortlich. TIMP-2 reguliert diese MMP und hilft, das Gleichgewicht zwischen Gewebeabbau und -erneuerung aufrechtzuerhalten. Es spielt auch eine Rolle bei der Zellregulation und der Förderung von Zellproliferation⁷².

Die Kombination der Marker TIMP-2*IGFBP-7 kann bei septischen Patienten durch erhöhte Urin-Markerwerte frühzeitig und valide ein AKI voraussagen. Dagegen hat das Vorhandensein von non-renalem Organversagen keinen Einfluss auf die Biomarker. Dies macht ihren Nutzen für die Erkennung einer übermäßigen Belastung der Nieren und damit für die Vorhersage eines drohenden Nierenversagens bei Sepsis offensichtlich^{73,74}.

Der Beginn einer Einschränkung der Nierenzellfunktion liegt 24-48 Stunden vor dem Anstieg des Serumkreatinin. Durch den Nachweis der Biomarker im Urin ist diese bereits diesem Zeitpunkt erkennbar. Das bedeutet, dass das Serumkreatinin bei einer Nierenschädigung sehr viel später ansteigt als die Konzentration der Biomarker, die bereits nach wenigen Stunden ein drohendes AKI erkennen lassen. Damit ist eine deutlich frühzeitigere Risikostratifizierung für renale Ergebnisse gegeben⁷⁵, welche auch in die frühzeitige Entscheidungsfindung für oder gegen ein extrakorporales RRT erleichtern könnte.



Erkennung bei akutem Nierenversagen von Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2 (TIMP-2) und Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 7 (IGFBP7) (zusammen NC) und Kreatinin im Vergleich⁷⁶

Übernommen aus Ostermann, M., Chawla, L., Forni, L. et al. Urine TIMP2 × IGFBP7 increases 24 hours before severe AKI. *Crit Care* 18 (Suppl 1), P380 (2014). <https://doi.org/10.1186/cc13570>

2.5. Zielsetzung

Die zugrundeliegende Fragestellung dieser Studie basiert auf der Hypothese, dass die Urin-Biomarker TIMP-2*IGFBP-7 als frühe Indikatoren zur Entscheidungsfindung zwischen den beiden Behandlungsmöglichkeiten, nämlich Diuretika oder RRT, bei SA-AKI dienen können.

Die beiden oben genannten Biomarker sind in jüngerer Vergangenheit zunehmend als frühe Prädiktoren eines drohenden Nierenversagens etabliert worden. Im Gegensatz zu Parametern wie dem Serumkreatinin, welches erst 2–3 Tage nach dem eigentlichen Nierenschaden ansteigt, liefern die Biomarker TIMP-2*IGFBP-7 bereits wenige Stunden nach einem Tubulusschaden Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen.

Daher zielt unsere Studie darauf ab, die Hypothese zu überprüfen, ob die Kombination aus der Bewertung des FST- und dem quantitativen Nachweis von TIMP-2*IGFBP-7 als Instrument zur Entscheidungsfindung dienen kann, um bei SA-AKI frühzeitig den Bedarf an der Einleitung einer RRT vorherzusagen. Dabei kann der FST als ein vorgeschaltetes Screening-Instrument dienen und durch TIMP-2*IGFBP-7 Messungen als Bestätigungstest erweitert werden.

Eine weitere Hypothese dieser Arbeit ist, dass das Ausmaß der zeitlichen Veränderungen in den Konzentrationen von TIMP-2*IGFBP-7 mit der Entwicklung eines dialysepflichtigen AKI während einer Furosemid-Therapie assoziiert ist.

Die resultierenden Erkenntnisse könnten dazu beitragen, eine Biomarker-basierte Entscheidung zur Anwendung von Diuretika oder RRT in Fällen SA-AKI frühzeitig und spezifisch treffen zu können.

3. Material und Methoden

In dieser Studie zielen wir darauf ab, den Unterschied in den Biomarkern TIMP-2*IGFBP-7 zu verschiedenen Zeitpunkten (0,5/2/4/6/12 Stunden nach der Durchführung des FST) zu untersuchen. Unser Ziel ist es, einerseits frühzeitig ein drohendes AKI im Rahmen einer Sepsis zu erkennen und andererseits Unterschiede zwischen den Gruppen zu identifizieren. Wir werden die Gruppe von Patienten, die unter Furosemid-Therapie ein dialysepflichtiges AKI entwickeln, mit der Gruppe verglichen, die unter Furosemid-Therapie kein dialysepflichtiges AKI entwickeln.

3.1. Genehmigung der Ethikkommission

Die Studie wurde durch die Ethikkommissionen der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln (20-1076_1), der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität-Bochum (18-6685-BR) und der Goethe Universität Frankfurt (19-512, angeschlossenes Votum) zustimmend bewertet.

3.2. Datenschutz und Archivierung

Alle Patientendaten wurden pseudonymisiert in die Studiendatenbank übertragen. Eine Zuordnung der aufgezeichneten Daten zum jeweiligen Patienten ist nur den Mitgliedern der Prüfgruppe der jeweiligen Prüfstelle für ihre eigenen Patienten möglich. Die Studiendatenbank wird elektronisch geführt und ist durch Passwortschutz nur der Prüfgruppe zugänglich.

Die erhobenen Daten werden gemäß der gesetzlich vorgeschriebenen Aufbewahrungsfrist für 10 Jahre gespeichert und archiviert. Die Beachtung der Datenschutz-Grundverordnung der EU, des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) und des Gesundheitsdatenschutzgesetzes NRW ist sichergestellt. Der Datenschutzbeauftragte des jeweiligen Studienzentrums nach § 4f und § 4g des BDSG wirkt auf die Einhaltung der genannten Gesetze, Verordnungen und Bestimmungen hin und kontrolliert und überwacht deren ordnungsgemäße Anwendung.

3.3. Studiendesign

3.3.1. Anzahl der Patienten

Insgesamt sollten 100 Intensiv-Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

3.3.2. Primärer Endpunkt

Die Dialysepflicht innerhalb von sieben Tagen nach einer Sepsis-Diagnose

3.3.3. Sekundäre Endpunkte

- „Major Adverse Kidney Events“ innerhalb von 30 Tagen (MAKE30)
- „Major Adverse Kidney Events“ innerhalb von 360 Tagen (MAKE360)

3.3.4. Einschlusskriterien

- Alter über 18 Jahre
- Intensivstationäre Patienten innerhalb 72 Stunden nach Erstdiagnose einer Sepsis (Infektionsverdacht/Nachweis einer Infektion und Anstieg des SOFA-Scores um min. 2 Punkte)
- AKI nach KDIGO-Kriterien im Stadium 2 oder höher
- Klinische Indikation zur Negativbilanzierung und zur Durchführung eines Furosemid-Stresstests

3.3.5. Ausschlusskriterien

- Schwangerschaft (positiver Test bei Frauen im gebärfähigen Alter) **oder** Stillzeit
- Indikation zur Durchführung eines Nierenersatzverfahrens zum Einschlusszeitpunkt
- Vorbestehende, höhergradige chronische Niereninsuffizienz (Stadium 4 oder 5, *d.h. GFR < 30 ml/min*)
- Durchgeführtes Nierenersatzverfahren in den letzten 90 Tagen
- Z.n. Nierentransplantation innerhalb der letzten 12 Monate
- Bekannte Furosemid-Unverträglichkeit oder Kontraindikation zur Gabe von Furosemid
- Lebenserwartung unter 90 Tage aufgrund medizinischer Bedingungen, die weder im Zusammenhang mit der mit der Sepsis oder eines AKI stehen
- Abhängigkeitsverhältnis oder Arbeitsverhältnis zum Sponsor oder Prüfer
- Personen, die auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt untergebracht sind
- Andere Gründe, die nach Maßgabe des Prüfarztes den Patienten ungeeignet für eine Studienteilnahme machen

3.3.6. Studiendurchführung

Der Einschluss der Patienten erfolgte nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und entsprechender Aufklärung und Einwilligungserklärung.

Nach Einschluss erfolgte im Rahmen der Baseline-Bestimmung die Erhebung demografischer und medizinischer Daten, der Vormedikation, des KDIGO-Stadiums, der Nierenbiomarker im

Urin (TIMP-2*IGFBP-7), der Flüssigkeitsbilanz, der Dosierung von Diuretika und der Aufnahmezeitpunkte im Krankenhaus und auf der Intensivstation (vgl. CRF „Baseline“).

Der FST wurde nach folgendem Schema durchgeführt:

- Keine Vorbehandlung mit Schleifendiuretika: 1mg/kg Körpergewicht Furosemid i.v. oder
- Vorbehandlung mit Schleifendiuretika: 1,5mg/kg Körpergewicht Furosemid i.v.

Als positives Ansprechen auf einen FST wurde eine Ausscheidung von mehr als 200ml Urin in den darauffolgenden zwei Stunden angesehen, eine geringere Menge als 200ml Urin wurde als negativer FST festgelegt.

Die Entscheidung zum Fortführen einer Negativbilanzierung mittels Diuretika oder einem Nierenersatzverfahren oblag dem behandelnden Arzt nach den jeweils einheitlichen hausinternen Standards.

Zum Zweck der Biomarkeranalyse wurden Urinproben zu fünf Zeitpunkten entnommen: vor dem Furosemid-Stresstest (T0) sowie 2 (T2), 4 (T4), 6 (T6) und 12 Stunden (T12) nach Durchführung des FST. Diese wurden zur Bestimmung der Konzentrationen von TIMP-2*IGFBP-7 asserviert.

Weiterhin erfolgte an Tag 1 bis 30 auf der Intensivstation die Erhebung der Nieren-Biomarker im Urin, der Flüssigkeitsbilanz und der Dosierungen von Diuretika, sofern die Patienten noch auf der Intensivstation behandelt wurden. Außerdem wurden die Beatmungsdauer, die Dialysetherapie (sofern durchgeführt), der Zeitpunkt der Verlegung von der Intensivstation dokumentiert.

Zusätzlich wurden an Tag 30 die Mortalität sowie die „Major Adverse Kidney Events“ (MAKE30) innerhalb von 30 Tagen erhoben. MAKE30 beinhalten folgende Kriterien, von denen mindestens ein Kriterium innerhalb von 30 Tagen im Beobachtungszeitraum erfüllt sein muss⁴⁹:

- **Krankenhaus-Sterblichkeit** – Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus
- **Durchführung eines Nierenersatzverfahrens** – Nierenersatzverfahren vor Krankenhausentlassung, wenn vor Krankenhausaufnahme kein Nierenersatzverfahren durchgeführt wurde
- **Anhaltende Nierenfunktionsstörung** – letzter Serum-Kreatinin-Wert vor Krankenhaus-Entlassung \geq 200% des Baseline-Wertes bei Patienten die vorher kein Nierenersatzverfahren erhalten haben

Nach einem Jahr wurden die Patienten (bzw. der Hausarzt bei Nicht-Erreichbarkeit des Patienten) kontaktiert und die Mortalität und Rehospitalisierung sowie die MAKE360 erhoben.

3.4. Prinzip der TIMP-2*IGFBP-7-Biomarker Messung

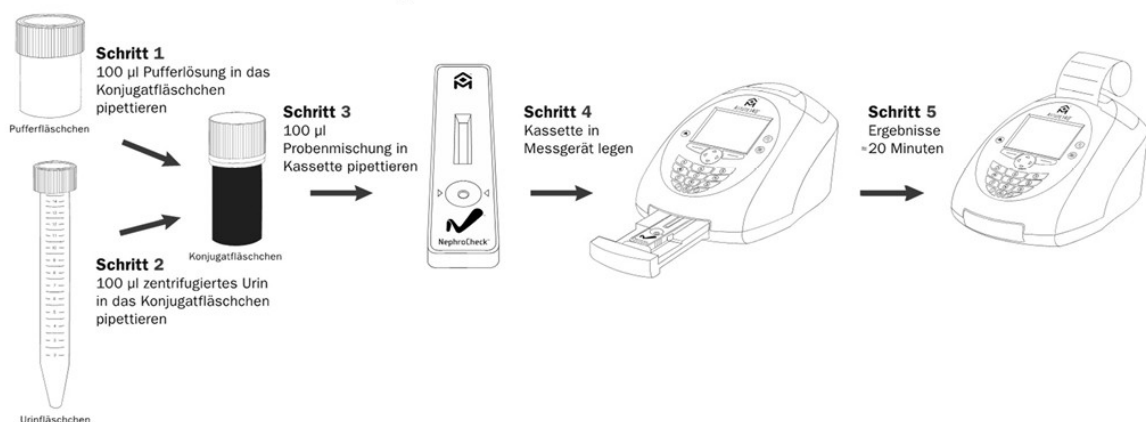
3.4.1. NephroCheck® Testprinzip

Der NephroCheck®-Test ist ein standardisiertes Point-of-Care-Verfahren (POC) zur Risikostratifizierung für die Entwicklung eines AKI innerhalb von 12 Stunden²².

Das Testsystem besteht aus einer Einmalkartusche und liefert Ergebnisse innerhalb von 20 Minuten⁷¹. Daher steht ein handelsüblicher Test zur Verfügung, der sofort angewendet werden kann und innerhalb kurzer Zeit den erforderlichen Nachweis zur Diagnostik liefert.

Das Testsystem basiert auf dem Prinzip des Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) in Form eines Sandwich-Immunoassays. Dabei wird zunächst ein unbeweglicher „Capture-Antikörper“ auf einer festen Phase fixiert, an den sich das Zielantigen bindet. Anschließend lagert sich ein zweiter Antikörper, der mit einem fluoreszierenden Farbstoff markiert ist, an ein anderes Epitop des Antigens an. Dieses „Sandwich“ erzeugt ein messbares Fluoreszenzsignal, das proportional zur Antigenkonzentration ist⁷⁷. Bei steigender Antigenmenge steigt auch das zu messende Signal der Farbmarkierung. Das Zielantigen benötigt also zwei Antikörper mit unterschiedlichen Epitopen, daher eignet die Sandwich-Immunoassay-Technik (mit wenigen Ausnahmen) allgemein für die Messung von Makromolekülen. Mit dem NephroCheck-Test werden die beiden Biomarker TIMP-2*IGFBP-7 gemessen, die Hinweise auf einen Zellzyklusarrest als frühes Zeichen tubulärer Schädigung liefern. Die Ergebnisse werden als numerischer AKIRISK®-Score ausgegeben, dessen Interpretation im Methodenteil detailliert beschrieben ist.

NEPHROCHECK Testvorbereitung



Schematische Darstellung des „NephroCheck® Testverfahrens“⁷¹.

3.4.2. Materialien

Für die TIMP-2*IGFBP-7 -Messung:

- Astute140 Messgerät
- 100 µl Pipette
- NephroCheck Test Kits

Das NephroCheck Test-Kit enthält aufgetragen auf einem Reaktionsfeld:

- Fluoreszenzfarbstoff
- Stabilisatoren
- Trägermaterial

Mischfläschchen mit Testkonjugat mit monoklonalen und polyklonalen Antikörpern gegen:

- TIMP-2 (Maus)
- IGFBP-7 (Ziege)

Testpufferlösung

Für die Asservierung der Bioproben:

- Sterile Urin-Röhrchen zur Probengewinnung
- vorgekühlte, beschriftbare Kryoröhrchen zur Lagerung bei -80 °C
- Zentrifuge ($1.500 \times g$, 10 Minuten)
- Wasserbad zum kontrollierten Auftauen der Proben

Registrierung und Qualitätskontrolle:

- NephroCheck Elektronische Qualitätskontrolle
- NephroCheck Flüssigkeitskontrolle

3.4.3. Registrierung und Qualitätskontrolle

Vor der ersten Verwendung muss jedes NephroCheck Test Kit im ASTUTE140 Messgerät registriert werden, da jedes Test-Kit auf eine Chargennummer kalibriert. Dafür wird die NephroCheck Elektronische Qualitätskontrolle (EQC) sowie die NephroCheck Flüssigkeitskontrolle (LQC) durchgeführt. Mithilfe einer RFID Karte werden lotspezifische Produktinformationen wie Ablaufdaten und Kalibrierungsinformationen übertragen⁷¹.

Vor jeder Verwendung wird das Gerät mithilfe der EQC kalibriert.

Die Registrierung und LQC werden bei jedem Wechsel des Test Kits durchgeführt und spätestens alle 30 Tage wiederholt⁷¹.

3.4.4. Vorbereitung

Die NephroCheck Testkits wurden im Kühlschrank bei 4-8° Celsius gelagert. Vor der Testdurchführung wurden die einzelnen Komponenten entnommen und auf Raumtemperatur gebracht. Auch alle benötigten Geräte und Reagenzien wurden für die Durchführung des Tests vorbereitet.

3.4.5. Verarbeitung der Bioproben

Es wurden sterile Urinproben patientennah aus dem Schlauch des liegenden transurethralen Dauerkatheters entnommen. Etwa 3–5 ml der Urinrobe wurden in ein Urin-Röhrchen gegeben, das mit der Patientenummer beschriftet wurde. Unmittelbar nach der Probengewinnung erfolgte eine Zentrifugation bei 1.500 × g für 10 Minuten, um zelluläre Bestandteile und grobe Sedimente zu entfernen. Der gewonnene Überstand wurde anschließend abgefüllt und in vorgekühlten, beschrifteten Kryoröhrchen bei –80 °C tiefgefroren und bis zur späteren Analyse gelagert. Vor der Durchführung des NephroCheck Tests wurden die Proben in einem Wasserbad auf Zimmertemperatur bei ca. 18-22° Celsius in etwa 15-20 Minuten aufgetaut. Anschließend wurden die aufgetauten Urinproben gleichmäßig vermischt und entsprechend den Herstellerangaben mit einem speziellen Probenpuffer versetzt⁷⁰.

3.4.6. Durchführung der Biomarker-Messung

Die Patienten- oder Proben-ID wurde zu Beginn im ASTUTE140-Messgerät registriert. Zunächst wurden 100 µl Testpufferlösung in die Testkonjugatflasche pipettiert. Danach wurden 100 µl Urin hinzugegeben und die Lösung vorsichtig vermischt. Anschließend wurden 100 µl dieser Mischung entnommen und im vorgesehenen Bereich auf der Testkassette aufgetragen. Die vorbereitete Testkassette wurde in das Ladefach des Tischgerätes eingelegt, woraufhin der Test automatisch gestartet wurde. Das ASTUTE140-Messgerät führte die Inkubation, die Messung der Fluoreszenzsignale, das Ablesen sowie die Ergebnisberechnung durch und zeigte den AKIRISK-Score an. Dieser Wert wurde im Anschluss gemeinsam mit klinischen und laborchemischen Daten ausgewertet, um eine Risikoeinschätzung für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens vorzunehmen.

3.4.7. Berechnung des Ergebnisses

Die gemessenen Immunofluoreszenz-Signale der Biomarker TIMP-2*IGFBP-7 wurden automatisch vom Testgerät zu einem einzelnen numerischen Risikoergebnis („AKIRisk“) berechnet und ausgedruckt.

Das AKIRisk wurde wie folgt berechnet:

$$\text{AKIRisk} = \frac{[\text{TIMP-2}] \text{ ng/ml} \times [\text{IGFBP-7}] \text{ ng/ml}}{1.000}$$

Die Konzentrationen der einzelnen Biomarker wurden zusätzlich in ng/ml angegeben. Der berechnete AKIRisk-Score dient der Risikoeinschätzung für die Entwicklung eines AKI innerhalb der nächsten 12 Stunden. Laut Herstellerdokumentation kennzeichnet ein Wert $\geq 0,3 \text{ ng}^2/\text{ml}^2/1.000$ ein erhöhtes Risiko für AKI, während ein Wert $\geq 2,0 \text{ ng}^2/\text{ml}^2/1.000$ auf ein hohes Risiko für ein schweres AKI mit potenziell erforderlicher Nierenersatztherapie hinweist^{69,78,79}.

3.4.8. Leistungsmerkmale

Wir haben die Leistungsfähigkeit des NephroCheck-Tests gemäß den Methoden des Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI).

Dies umfasste die Analyseempfindlichkeit, bei der wir die Grenzwerte für die Erfassungsgrenze (Limit of Blank, LoB), die Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) und die Bestimmungsgrenze (Limit of Quantitation, LoQ) berücksichtigt haben^{71,80}.

Tabelle 3 Erfassungsgrenze (Limit of Blank, LoB) der Biomarker⁷¹

Biomarker	Erfassungsgrenze (LoB)
TIMP-2	0,6 ng/ml
IGFBP-7	0,7 ng/ml

Tabelle 4 Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) und Bestimmungsgrenze (Limit of Quantitation, LoQ)⁷¹.

Biomarker	Nachweisgrenze (LoD)	Bestimmungsgrenze (LoQ)
TIMP-2	1,1 ng/ml	1,1 ng/ml
IGFBP-7	3,6 ng/ml	3,6 ng/ml

Die Linearität des NephroCheck Tests wurde anhand des CLSI Dokuments EP6 - A erfasst. Das bedeutet, dass der messbare Bereich für TIMP-2 zwischen 1,2 - 225 ng/ml liegt, während der messbare Bereich für IGFBP7 bei 20 - 600 ng/ml liegt. Daraus ergibt sich der messbare

Bereich des NephroCheck Testergebnisses („AKIRisk“) von 0,02 – 135. Ergebnisse außerhalb dieses Bereiches werden als <0,02 oder >135 beschrieben.

Gemäß der CLSI Richtlinie EP5 – A2 wurde die Genauigkeit des NephroCheck Tests getestet. Hierbei wurden die Durchschnittskonzentration sowie der Variationskoeffizient in zwei Kontrollproben ermittelt:

Tabelle 5 Repräsentative Ergebnisse der Reproduzierbarkeit der Biomarkerproben im NephroCheck®⁷¹.

Biomarker	Kontrollprobe	Durchschnittskonzentration (ng/ml)	Präzision innerhalb der Serie		Gesamt Präzision	
			SD	%CV	SD	%CV
TIMP-2	Kontrolle 1	2,7	0,3	10,7 %	0,3	11,4 %
	Kontrolle 2	139	11,1	8,0 %	11,3	8,1 %
IGFBP-7	Kontrolle 1	37,1	2,9	7,7 %	2,9	7,9 %
	Kontrolle 2	211	13,2	6,3 %	14,0	6,6 %

Den CLSI Richtlinien EP7 – A2 entsprechend wurden interferierende Substanzen und Arzneimittel getestet und ausgewertet. Dabei wurden drei Substanzen identifiziert, die einen Einfluss auf den Urin haben können, wenn sie in einer übersteigenden Konzentration hinzugefügt werden⁷¹:

Tabelle 6: Interferenzkonzentrationen dreier relevanter Substanzen für den NephroCheck® Test⁷¹.

Testsubstanz	Interferenzkonzentration
Albumin	1,25 mg/ml
Konjugiertes Bilirubin	85,5 µmol/l
Methylen Blau	1,3 µmol/l

Eine Abweichung von weniger als 15 % gegenüber den Messwerten der Kontrollproben ohne Zusatz der Testsubstanzen wird dabei als nicht signifikant betrachtet. In Bezug auf die oben genannten Testsubstanzen liegen ihre physiologischen Konzentrationen im Urin jedoch deutlich niedriger, weshalb davon ausgegangen wird, dass sie keinen Einfluss auf die Testergebnisse haben.

3.5. Statistische Mittel und Verfahren

3.5.1. Baseline Kreatinin-Berechnung

Bei Patienten, für die kein gemessener Ausgangswert des Serumkreatinins vorlag, wurde das Baseline-Kreatinin anhand einer abgeleiteten Gleichung der Modification of Diet in Renal Disease Formel (MDRD) berechnet.

Dabei wurde das Baseline Kreatinin anhand einer abgeleiteten Gleichung der MDRD-Formel nachträglich berechnet⁸¹:

Kreatinin = $0,74 - 0,2$ (falls weiblich) + $0,08$ (falls farbig) + $0,003 \times$ Alter (in Jahren)

Diese Berechnung wurde durchgeführt, um diese Patienten den anderen Patientengruppen gegenüber vergleichbar zu machen bzw. eine Klassifizierung gemäß KDIGO-Kriterien zu ermöglichen und das entsprechende AKI-Stadium zu bestimmen.

3.5.2. Statistische Analyse

Basierend auf der in der Methodik beschriebenen Durchführung des Furosemid-Stresstests und der TIMP-2*IGFBP-7-Messungen wurden die prädiktiven Fähigkeiten dieser Tests sowohl einzeln als auch in Kombination analysiert.

Kontinuierliche Variablen wurden, abhängig von ihrer Verteilung, auf unterschiedliche Weise präsentiert. Bei normalverteilten Daten wurden die Variablen als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) dargestellt. Diese Darstellung ermöglicht eine einfache Interpretation der zentralen Tendenz und der Streuung der Daten. Bei nicht normalverteilten Daten wurden die Variablen als Median und Interquartilbereich (25. bis 75. Perzentil) dargestellt, um eine robustere Beschreibung der zentralen Tendenz und der Variabilität zu bieten, die weniger anfällig für Ausreißer ist. Ob die jeweilige Variable einer Normalverteilung unterlag, wurde stets vorher mittels Shapiro-Wilk-Test evaluiert.

Um Unterschiede zwischen den Kohorten zu untersuchen, wurden für kontinuierliche Variablen entweder der T-Test oder der Wilcoxon-Rangsummentest verwendet. Der T-Test wurde angewendet, wenn die Daten normal verteilt waren, um den Mittelwertvergleich zwischen zwei unabhängigen Gruppen zu ermöglichen. Wenn die Daten nicht normal verteilt waren, wurde der Wilcoxon-Rangsummentest genutzt, um zu prüfen, ob sich die Werte zwischen zwei Gruppen unterscheiden. So ließ sich feststellen, ob die Unterschiede statistisch signifikant sind.

Für kategoriale Variablen wurden der Chi-Quadrat-Test oder der Fisher-Exakt-Test genutzt, um Zusammenhänge zwischen den Gruppen zu untersuchen. Der Chi-Quadrat-Test wurde

verwendet, wenn genügend große Häufigkeiten vorhanden waren. Der Fisher-Test wurde verwendet, wenn die erwarteten Häufigkeiten zu klein waren, da er auch bei kleinen Stichproben verlässliche p-Werte liefert.

Die Vorhersagekraft für die Notwendigkeit einer RRT wurde durch die Analyse der Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurve bewertet, wobei jeweils eine Variable, entweder der FST oder die TIMP-2*IGFBP-7-Werte, berücksichtigt wurde. Die ROC-Analyse ermöglicht die Bewertung der diagnostischen Genauigkeit einer kontinuierlichen Variable durch die Berechnung der Fläche unter der Kurve (AUC), die ein Maß für die Trennschärfe der Variable ist.

Um zu prüfen, wie gut die Kombination aus FST und TIMP-2*IGFBP-7 zwischen Patientengruppen unterscheiden kann, nutzten wir eine logistische Regression. Daraus wurde die Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC) berechnet, die zeigt, wie genau das Modell die Gruppen trennt. Die Verwendung eines logistischen Regressionsmodells ermöglicht es, die gemeinsame Vorhersagekraft mehrerer Variablen zu bewerten. Die AUROCs wurden mithilfe des DeLong-Tests verglichen, um die statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den AUROCs zu bestimmen.

Der kombinierte Ansatz, der einen initialen FST mit anschließender TIMP-2*IGFBP-7-Messung umfasst, ist ein pragmatischer, zweistufiger Prozess, der ohne die Verwendung logistischer Regressionsmodelle auskommt. Zunächst wurde die gesamte Kohorte mithilfe des FST gescreent. Danach wurden pathologische Ergebnisse (definiert als Urinproduktion <200 ml/2h) durch nachfolgende TIMP-2*IGFBP-7-Messungen nach zwei, vier, sechs und zwölf Stunden validiert.

Die Grenzwerte für die jeweiligen TIMP-2*IGFBP-7-Messungen wurden mithilfe des Youden-Indexes sowohl für die Ausgangswerte als auch für die Messungen nach dem FST bestimmt. Der Youden-Index wurde verwendet, um den optimalen Grenzwert zu bestimmen, der die ausgewogenste Balance zwischen Sensitivität und Spezifität bietet und dabei statistisch transparent und reproduzierbar ist.

Wir bestimmten für jeden diagnostischen Ansatz die Accuracy, sowie den positiven und negativen prädiktiven Wert (PPW und NPW). Die Accuracy misst den Anteil der korrekt klassifizierten Fälle (Ereignisse und Nicht-Ereignisse) unter allen betrachteten Fällen. Der PPW gibt den Anteil der tatsächlich positiven Fälle unter den als positiv klassifizierten Fällen

an, während der NPW den Anteil der tatsächlich negativen Fälle unter den als negativ klassifizierten Fällen angibt.

Reklassifikationsanalysen wurden durchgeführt, um die zusätzliche Aussagekraft des kombinierten Ansatzes im Vergleich zum isolierten FST oder alleinigen TIMP-2*IGFBP-7-Messungen zu bewerten. Hierfür wurde die Netto-Reklassifikationsverbesserung (NRI) verwendet. Die NRI-Analyse ermöglicht die Bewertung, ob die Hinzufügung einer neuen diagnostischen Methode die korrekte Klassifikation von Patienten signifikant verbessert. Eine positive NRI deutet darauf hin, dass das neue Modell die Klassifikation der Patienten verbessert hat, indem es mehr Ereignisfälle in höhere Risikokategorien und mehr Nicht-Ereignisfälle in niedrigere Risikokategorien einstuft.

Zur besseren Analyse der Risikofaktoren und Prädiktoren einer Dialysepflichtigkeit führten wir eine umfassende univariate und multivariate logistische Regressionsanalyse durch. Unsere Analyse umfasste eine Vielzahl von Basischarakteristika, klassische klinisch-chemische Tests zur Beurteilung der Nierenfunktion, die Urinausscheidung, sequentielle TIMP-2*IGFBP-7-Messungen und die Ergebnisse des FST. Die logistische Regressionsanalyse ermöglicht es, die unabhängigen Effekte mehrerer Variablen auf die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses zu bewerten und Risikofaktoren zu identifizieren.

Ein Alpha-Fehler (p) von weniger als 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen, um sicherzustellen, dass die Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht durch Zufall bedingt sind. Das Konfidenzintervall (CI) wurde mit einer Abdeckung von 95 % berechnet, um den Bereich zu definieren, in dem der wahre Wert der Schätzung mit hoher Wahrscheinlichkeit liegt.

Die statistischen Analysen wurden mit der Software IBM SPSS Statistik, Version 29.0.0.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) sowie der Statistik-Software R, Version 3.5.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich; <https://www.R-project.org>) durchgeführt.

4. Ergebnisse

Insgesamt wurden 99 Patienten in die Auswertung eingeschlossen.

Im Rahmen der Untersuchungen wurde die prädiktive Leistung und Genauigkeit der verschiedenen diagnostischen Teststrategien zur Vorhersage der Notwendigkeit einer RRT bei Patienten mit Sepsis assoziierter akuter Nierenschädigung analysiert. Die Ergebnisse beinhalten: die Darstellung der ROC-Kurven, die NRI, die Sensitivität und Spezifität der Tests sowie die Ergebnisse der uni- und multivariaten Regressionsanalysen.

Die ROC-Kurven wurden für jede untersuchte Teststrategien erstellt. Diese ermöglichen eine grafische Darstellung der diagnostischen Genauigkeit über verschiedene Schwellenwerte hinweg.

Zur Bewertung der Netto-Reklassifizierungsverbesserung wurde die NRI-Analyse berechnet. Im Fokus stand hierbei insbesondere die Veränderung der prädiktiven Leistung bei Anwendung TIMP-2*IGFBP-7-Messungen zwei Stunden nach Durchführung des FST.

Die Sensitivität und Spezifität der einzelnen Teststrategien wurden berechnet, um die Erkennungsrate der Fälle sowie Ausschlussgenauigkeit darzustellen. Zusätzlich wurden univariate und multivariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt, um potenzielle Einflussfaktoren auf die Notwendigkeit einer RRT zu definieren, und die Teststrategien hinsichtlich ihrer Aussagekraft statistisch einzuordnen. Eine graphische und tabellarische Übersicht der Ergebnisse findet sich in den folgenden Unterkapiteln dargestellt.

4.1. Ausgangsdaten nach Nierenersatztherapie Indikation

Tabelle 7: Patientencharakteristika

	Gesamt (n=99)	RRT (n=32)	Kein-RRT (n=67)	p-Wert
Basismerkmale				
Alter, Jahre (IQR)	72 (60-79)	70 (63-78)	75 (60-80)	0,637
Männliches Geschlecht, n (%)	57 (58%)	21 (66%)	36 (54%)	0,286
Größe in cm (IQR)	177 (170-181)	178 (17-184)	175 (170-180)	0,113
Gewicht in kg (IQR)	84,9 (73,1-94,5)	89,0 (72,1-99,0)	83,6 (73,4-94,3)	0,540
Body mass index, kg/m ² (IQR)	26,5 (23,3-30,8)	26,0 (22,8-30,2)	26,6 (24,1-31,0)	0,786
SOFA-Score, Tag 1 (IQR)	10 (8-12)	12 (10-14)	10 (8-11)	0,001
Beatmung*, Tag 1, n (%)	51 (52%)	18 (56%)	33 (49%)	0,528
Horowitz Quotient, Tag 1 (IQR)	263 (198-369)	239 (159-316)	296 (201-369)	0,258
Verweildauer auf Intensivstation, Tage (IQR)	11,0 (7,0-19,5)	10,5 (6,8-15,5)	12,0 (8,0-20,5)	0,253
Diurese nach FST**, mL (IQR)	265 (65-496)	43 (17-273)	355 (211-550)	<0,001
Komobiditäten, n (%)				
Hypertension	58 (59%)	23 (72%)	35 (52%)	0,082
Kardiovaskuläre Erkrankungen	54 (55%)	17 (53%)	37 (55%)	1
Herzinsuffizienz	8 (8%)	1 (3%)	7 (10%)	0,431
COPD	22 (22%)	6 (19%)	16 (24%)	0,617
Diabetes mellitus	36 (36%)	12 (38%)	24 (36%)	1
Chronisches Nierenversagen	17 (17%)	9 (28%)	8 (12%)	0,108
Maligne Vorerkrankungen	38 (38%)	12 (38%)	26 (39%)	1
Fokus der Erkrankung, n (%)				
Pulmonal	36 (36%)	7 (22%)	29 (43%)	0,085
Urogenitaltrakt	5 (5%)	3 (9%)	2 (3%)	
Abdominell	32 (32%)	12 (38%)	20 (30%)	
Zentrales Nervensystem	7 (7%)	1 (3%)	6 (9%)	
Andere/Unbekannt	19 (19%)	9 (28%)	10 (15%)	
Laborwerte Tag 1				
Kalium, mmol/L (IQR)	4,3 (4,0-5,0)	4,4 (4,1-5,1)	4,3 (4,0-4,9)	0,339
Kreatinin, mg/dL (IQR)	2,21 (1,53-3,31)	2,08 (1,38-3,26)	2,27 (1,73-3,31)	0,525
Harnstoff, mg/dL (IQR)	75 (48-118)	52 (42-105)	84 (53-122)	0,075
Laktat, mmol/L (IQR)	2,1 (1,4-3,1)	3,2 (2,0-4,1)	1,8 (1,4-2,4)	<0,001
Thrombozyten, /nL (IQR)	156 (111-226)	148 (88-213)	172 (117-234)	0,338
Bilirubin, mg/dL (IQR)	0,9 (0,5-2,4)	0,9 (0,6-2,4)	0,8 (0,5-2,5)	0,789
Leukozyten/μL (IQR)	14,6 (8,2-22,7)	17,3 (12,1-22,7)	13,9 (6,3-22,6)	0,212
C-reaktives Protein, mg/L (IQR)	91 (47-212)	71 (30-165)	100 (52-213)	0,108
Procalcitonin, ng/mL (IQR)	6,9 (14,3)	8,6 (2,5-16,8)	6,5 (2,4-14,4)	0,357
GOT, U/L (IQR)	98 (43-139)	104 (59-117)	83 (33-141)	0,755
GPT, U/L (IQR)	54 (23-77)	55 (29-76)	54 (22-77)	0,851

Die Daten werden als n mit in Prozent und als Median mit IQR dargestellt. *Beatmungsunterstützung umfasste: CPAP / High Flow / Invasive Beatmung. **Diurese innerhalb von 2 Stunden nach Furosemid-Gabe während des FST.

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FST: Furosemid-Stresstest;

Tabelle 7 stellt Basismerkmale, Komorbiditäten, Fokus der Erkrankung und laborchemische Variablen dar. Patienten, die eine Dialyse benötigten (n = 32), und solche, die keiner bedurften (n=67).

In den Basismerkmalen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit und ohne RRT-Bedarf, bis auf den SOFA-Score ($p=0,001$) und die Harnausscheidung ($p<0,001$). Der SOFA-Score war dabei in der Nierenersatzverfahren- Gruppe höher als in der Gruppe, die kein solches Verfahren benötigte. Die Harnausscheidung hingegen war in der Gruppe ohne Bedarf an Nierenersatzverfahren signifikant höher.

Auch bei den Komorbiditäten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Besonders auffällig war jedoch, dass Hypertonie in der RRT-Gruppe tendenziell häufiger vorkam als in der Nicht-RRT-Gruppe (72 % vs. 52 %, $p=0,082$). Chronische Nierenerkrankungen traten ebenfalls häufiger in der RRT-Gruppe auf, allerdings ohne statistische Signifikanz (28 % vs. 12 %, $p=0,108$).

Hinsichtlich der Leberwerte ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Werte für Bilirubin und Transaminasen lagen in beiden Gruppen auf ähnlichem Niveau.

Bei den Infektparametern zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen. Sowohl die Anzahl der Leukozyten als auch die C-reaktives Protein (CRP) Werte sowie Procalcitonin unterschieden sich nicht signifikant. Das spricht dafür, dass der Schweregrad der systemischen Entzündungsreaktion in beiden Gruppen vergleichbar war.

Auch die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation unterschied sich nicht signifikant (Median: 10,5 vs. 12 Tage, $p=0,253$).

In Bezug auf die laborchemischen Marker fiel insbesondere der Laktat-Wert auf, der in der Gruppe mit Nierenersatztherapie signifikant höher war als in der Gruppe ohne (Median: 3,20 vs. 1,80 mmol/L, $p<0,001$).

Andere Parameter wie Komorbiditäten, Infektparameter und Intensivstationsverweildauer unterschieden sich hingegen nicht wesentlich zwischen den Gruppen.

4.2. Notwendigkeit einer RRT

Tabelle 8: Outcome der Patienten

Die Daten werden als n (%) dargestellt.

Endpunkte	RRT (n=32)	Kein-RRT (n=67)	p-Wert
MAKE 30	27 (84%)	57 (85%)	1
30 Tage: Mortalität	15 (47%)	21 (31%)	0,18
CKD	12 (38%)	36 (54%)	0,14
RRT	1 (3%)	0 (0%)	0,32
MAKE 360	29 (91%)	39 (58%)	<0,01
360 Tage: Mortalität	22 (69%)	28 (42%)	0,05
CKD	7 (22%)	11 (16%)	0,05
RRT	7 (22%)	3 (4%)	0,01

MAKE: major adverse kidney Events; CKD: chronic kidney disease, RRT: renal replacement therapy

Tabelle 8 präsentiert die sekundären Endpunkte der Patienten mit und ohne Nierenersatztherapie innerhalb der ersten sieben Tage nach Studieneinschluss.

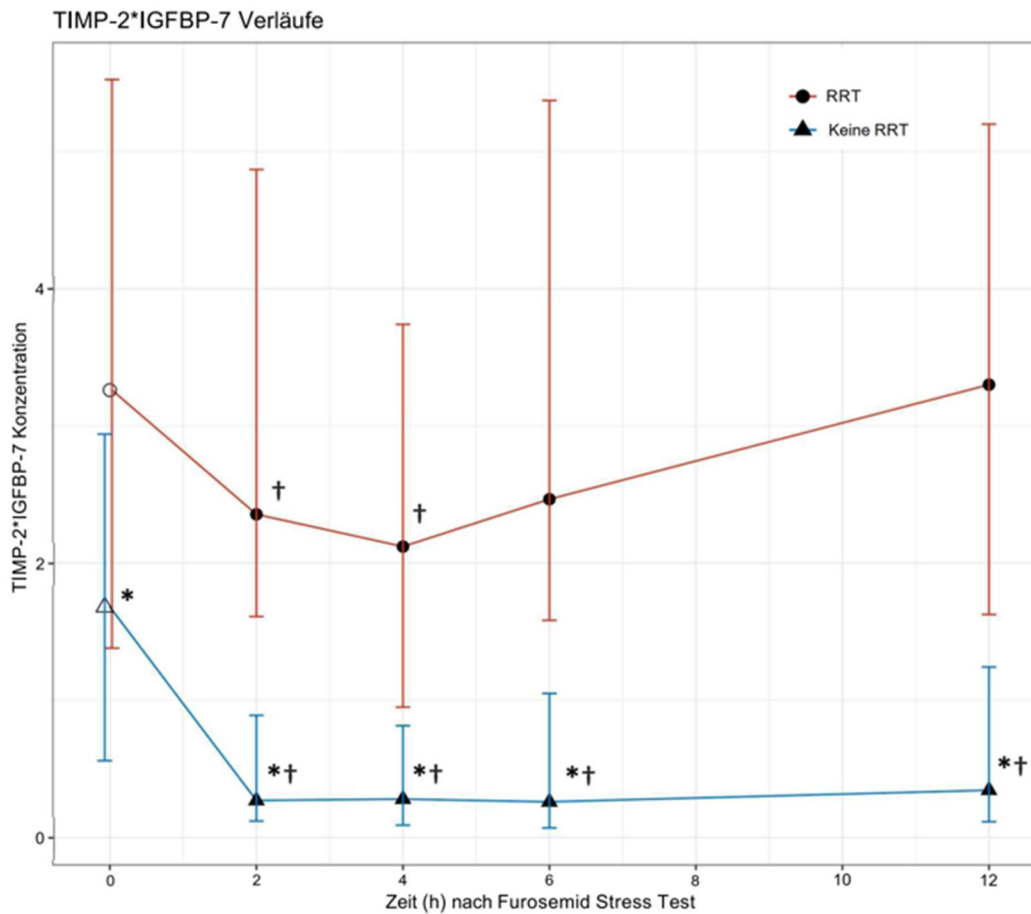
Die analysierten sekundären Endpunkte umfassen, bezogen auf die MAKE nach 30 und 360 Tagen, die 30-Tage-Mortalität, die 360-Tage-Mortalität sowie das chronische Nierenversagen und die RRT.

Auf die drei Endpunkte Mortalität, chronische Nierenerkrankung und RRT ergibt sich bei MAKE30 keine Signifikanz, während bei MAKE360 in Bezug auf die RRT ein signifikanter Unterschied erkennbar ist (22 % vs. 4 %, p=0,01).

Hinsichtlich der Mortalität zeigen die Ergebnisse, dass Patienten mit RRT eine tendenziell höhere 30-Tage-Mortalität aufwiesen (47 % vs. 31 %, p=0,18), wobei dieser Unterschied jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Bei der 360-Tage-Mortalität zeigte sich ein Unterschied zugunsten der Nicht-RRT-Gruppe (69 % vs. 42 %, p=0,05), der jedoch die statistische Signifikanzgrenze nicht unterschritt.

Bezogen auf das chronische Nierenversagen zeigten sich sowohl bei MAKE30 (38 % vs. 54 %, p=0,14) als auch bei MAKE360 (22 % vs. 16 %, p=0,05) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, wobei der Unterschied bei MAKE360 mit p=0,05 knapp oberhalb des festgelegten Signifikanzniveaus lag.

4.3. Verlauf der Biomarker nach FST



Verlauf der Biomarker nach FST

Dargestellt sind die mittleren Konzentrationen (\pm Standardabweichung) des Biomarkerprodukts TIMP-2*IGFBP-7 ($\text{ng}^2/\text{ml}^2/1.000$) zu den Zeitpunkten 0, 2, 4, 6 und 12 Stunden nach FST in zwei Patientengruppen: mit anschließendem Bedarf einer Nierenersatztherapie (RRT, rot) und ohne RRT (blau).

* $p < 0,05$ Signifikant im Vergleich zur Baseline

† $p < 0,05$ Signifikant zwischen der RRT- und der Nicht-RRT-Untergruppe

Die X-Achse zeigt die Zeitpunkte der Urinentnahmen in Stunden relativ zur Verabreichung des FST beginnend mit dem Ausgangswert (Baseline) direkt vor der FST-Gabe (0 h), gefolgt von 2, 4, 6 und 12 Stunden nach dem FST.

Die Y-Achse stellt die Konzentrationen des Biomarkerprodukts TIMP-2*IGFBP-7-Werte (in $\text{ng}^2/\text{mL}^2/1000$) mit dem IQR als Fehlerbalken dar.

Die Grafik bildet die zeitlichen Verläufe der Konzentrationen des Urin-Biomarkers TIMP-2*IGFBP-7 bei Patienten mit RRT im Vergleich zu denen, die keine Dialyse benötigen, ab.

Die RRT und Nicht-RRT Gruppen zeigten zu allen Zeitpunkten signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Bereits zum Ausgangszeitpunkt waren die TIMP-2*IGFBP-7-

Konzentrationen in der RRT-Gruppe signifikant höher als in der Gruppe ohne Dialysebedarf. Dieser Unterschied blieb über alle Messzeitpunkte signifikant bestehen.

Nach dem FST fielen die Biomarker-Werte in beiden Gruppen zunächst ab. Während die Konzentrationen von TIMP-2*IGFBP-7 in der Gruppe ohne Dialysebedarf zwei Stunden nach dem FST sanken und bis zur letzten Messung nach 12 Stunden auf einem niedrigen Niveau stabil blieben, erreichten die Dialyse-Patienten ihr Minimum der TIMP-2*IGFBP-7-Konzentrationen vier Stunden nach dem FST. Anschließend kam es zu einem Anstieg, der nach zwölf Stunden die Ausgangswerte übertraf.

Tabelle 9: Konzentrationen von TIMP-2*IGFBP-7 zu definierten Zeitpunkten nach FST

TIMP-2*IGFBP-7 Konzentration	Insgesamt (n=99)	RRT(n=32)	Keine RRT(n=67)	p-Wert
Baseline	1,90 (0,79-3,75)	3,26 (1,38-5,53)	1,68 (0,56-2,94)	0,01
2h nach FST	0,49 (0,16-2,22)	2,36 (1,61-4,87)	0,27 (0,12-0,89)	<0,01
4h nach FST	0,43 (0,12-1,79)	2,12 (0,95-3,74)	0,28 (0,09-0,82)	<0,01
6h nach FST	0,79 (0,13-2,27)	2,47 (1,58-5,37)	0,26(0,07-1,05)	<0,01
12h nach FST	0,89 (0,19-2,80)	3,30 (1,63-5,20)	0,35 (0,12-1,24)	<0,01

Daten als Median (IQR). FST: Furosemid-Stresstest; RRT: Renal Replacement Therapy.

Abbildung und Tabelle übernommen aus Palmowski et al., Ann. Intensive Care 2024;14:111. doi:10.1186/s13613-024-01349-4. CC BY 4.0.

Tabelle 10: Testgenauigkeit des FST und der TIMP-2*IGFBP-7-Messungen

TIMP-2*IGFBP-7-Messungen unmittelbar vor und 2 Stunden nach dem FST sowie kombinierte Auswertung von TIMP-2*IGFBP-7 und FST.

Test	AUROC	Cut-off	Genauigkeit	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
FST	0,82 (0,72-0,91)	> 200mL/2h	0,74 (0,64-0,82)	0,72 (0,53-0,86)	0,75 (0,63-0,84)	0,57 (0,41-0,73)	0,85 (0,73-0,93)
TIMP-2*IGFBP-7 vor FST	0,66 (0,55-0,78)	> 2,63 ng ² /mL ² /1000	0,67 (0,57-0,76)	0,61 (0,42-0,78)	0,70 (0,57-0,81)	0,50 (0,33-0,67)	0,79 (0,66-0,88)
TIMP-2*IGFBP-7 2 h nach FST	0,80 (0,70-0,90)	> 1,88 ng ² /mL ² /1000	0,82 (0,73-0,89)	0,71 (0,53-0,86)	0,87 (0,76-0,94)	0,72 (0,53-0,86)	0,87 (0,76-0,94)
FST und TIMP-2*IGFBP-7 nach 2h	0,84 (0,75-0,93)	> 200mL/2h and > 1,88 ng ² /mL ² /1000	0,83 (0,74-0,90)	0,56 (0,38-0,74)	0,96 (0,88-0,99)	0,86 (0,64-0,97)	0,82 (0,72-0,90)

Fläche unter der Receiver Operating Characteristic (AUROC), Genauigkeit, Sensitivität/Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPW) und negativer prädiktiver Wert (NPW), jeweils mit den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen.

Tabelle 10 stellt die Testgenauigkeit des Furosemid-Stresstests und der TIMP-2*IGFBP-7-Werte zur Vorhersage des Bedarfs an einer RRT innerhalb von sieben Tagen dar, sowohl einzeln als auch in Kombination. Es sind verschiedene Testmethoden gelistet: AUROC, Cut-off-Werte, Genauigkeit, Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert sowie negativer prädiktiver Wert.

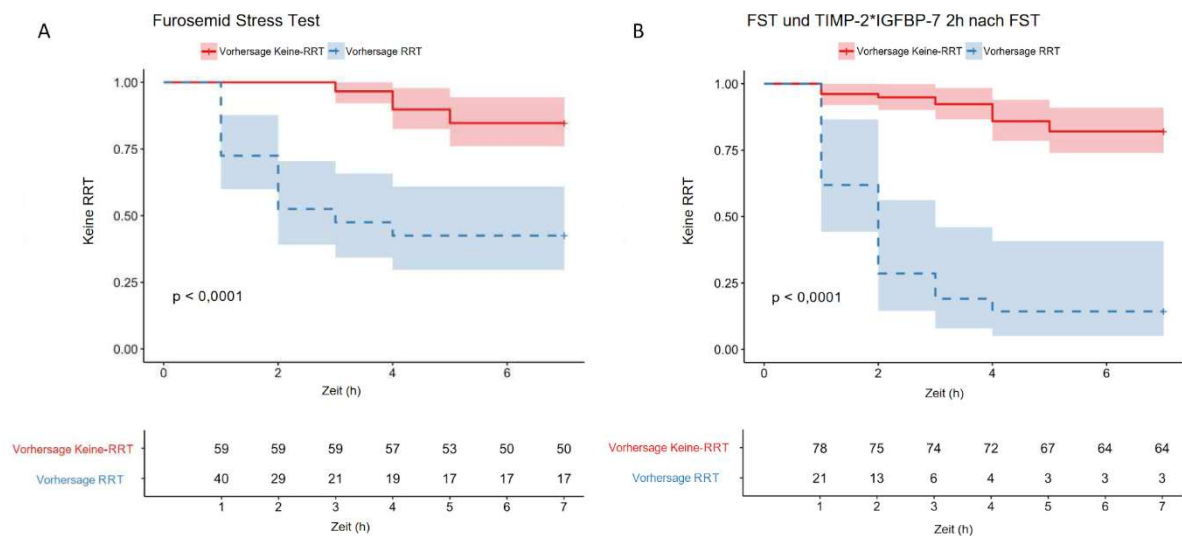
Im Furosemid-Stresstest erkennt man eine hohe AUROC von 0,82, was auf eine gute Differenzierungsfähigkeit zwischen Patienten mit und ohne Dialyse-Bedarf hinweist. Mit einer Genauigkeit von 0,74 und einer Sensitivität von 0,72 ist der FST ein verlässliches Instrument. Der NPW lag bei 0,85 für Patienten mit einer Urinausscheidung von mehr als 200 ml/2 h nach dem Furosemid-Stresstest.

Die alleinige Messung von TIMP-2*IGFBP-7 vor dem FST zeigte eine geringere AUROC von 0,66, was auf eine moderate Differenzierungsfähigkeit bezüglich Dialysebedarf hinweist. Mit einer Genauigkeit von 0,67 und einer Sensitivität von 0,61 besteht bei alleiniger Verwendung dieser Methode ein höheres Risiko RRT-bedürftige Patienten nicht zu erkennen. Der NPW von 0,79 ist jedoch relativ hoch, was darauf hindeutet, dass diese Messung nützlich sein kann, um Patienten zu identifizieren, die keine RRT benötigen.

Die Messung von TIMP-2*IGFBP-7 zwei Stunden nach dem FST zeigt eine hohe AUROC von 0,80 und eine Spezifität von 0,87. Mit einer Genauigkeit von 0,82 und einem NPW von 0,87 ist

diese Methode zuverlässig und übertrifft die alleinige Messung von TIMP-2*IGFBP-7 vor dem FST in allen betrachteten Aspekten.

Die Kombination des FST mit der TIMP-2*IGFBP-7-Messung zwei Stunden nach dem FST zeigt die höchste AUROC von 0,84 und erreicht die höchste Spezifität von 0,96. Mit einer Genauigkeit von 0,83 und einem PPW von 0,86 zeigt diese kombinierte Methode die genaueste Prädiktion hinsichtlich der Differenzierung von Patienten mit und ohne Bedarf einer Nierenersatztherapie.



Kaplan-Meier-Kurven zur Vorhersage der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie innerhalb von sieben Tagen nach der Diagnose eines Sepsis assoziierten akuten Nierenversagens

Kaplan-Meier-Darstellung der Wahrscheinlichkeit, keine RRT zu benötigen, in Abhängigkeit von der Vorhersage durch zwei diagnostische Strategien:

A zeigt die Vorhersage allein anhand des Furosemid-Stresstests (FST),

B die Vorhersage anhand des FST in Kombination mit TIMP-2*IGFBP-7-Messungen zwei Stunden nach FST.

Rote Kurve: vorhergesagter Verlauf für Patienten ohne RRT-Bedarf (niedriges Risiko).

Blaue Kurve: vorhergesagter Verlauf für Patienten mit RRT-Bedarf (hohes Risiko).

Abbildung übernommen aus Palmowski et al., Ann. Intensive Care 2024;14:111. doi:10.1186/s13613-024-01349-4. CC BY 4.0.)

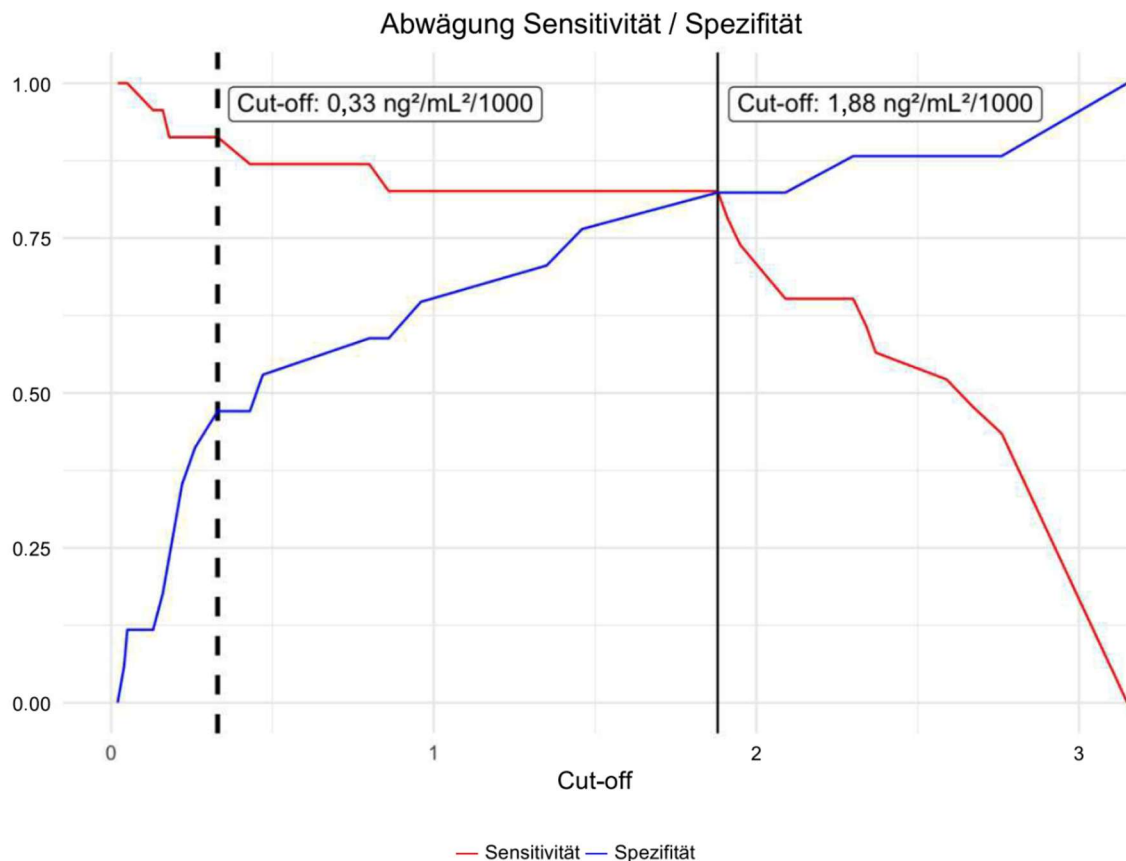
Abbildung 6 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven zur Vorhersage der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie innerhalb von sieben Tagen nach der Diagnose einer Sepsis assoziierten akuten Nierenschädigung. Diese Kurven illustrieren die Effektivität des Furosemid-Stresstests und der kombinierten Anwendung des FST mit TIMP-2*IGFBP-7-Messungen.

Im Teil A werden Patienten lediglich nach den Ergebnissen des FST in zwei Gruppen eingeteilt: die rote Kurve repräsentiert Patienten mit einer Diuresemenge von mehr als 200ml

in den ersten zwei Stunden nach Verabreichung von Furosemid, während die blaue Kurve Patienten mit einer Urinausscheidung von weniger als 200ml in den ersten zwei Stunden zeigt. Die Kaplan-Meier-Kurve verdeutlicht, dass Patienten, mit ausreichender Diurese (rote Kurve) seltener eine RRT benötigten als jene mit pathologischer Diurese (blaue Kurve).

Im Teil B werden die Patienten anhand der kombinierten Ergebnisse des FST und der TIMP-2*IGFBP-7-Werte in zwei Gruppen eingeteilt. Die rote Kurve zeigt Patienten, die sowohl eine Urinausscheidung von mehr als 200ml in den ersten zwei Stunden nach Furosemid Gabe als auch TIMP-2*IGFBP-7-Konzentrationen unterhalb des Cut-off-Werts von $1,88 \text{ ng}^2/\text{mL}^2/1000$ aufwiesen. Die blaue Kurve repräsentiert Patienten, die die kombinierten Kriterien nicht erfüllten.

Unter den 99 eingeschlossenen Patienten werden 21 als Hochrisikopatienten eingestuft, die möglicherweise eine Nierenersatztherapie benötigen könnten. Unter diesen 21 Patienten erhalten 18 innerhalb von sieben Tagen eine Dialyse.



Cut-Off von Sensitivität und Spezifität

Beziehung zwischen Sensitivität und Spezifität für die Kohorte von Patienten mit pathologischen FST-Ergebnissen basierend auf verschiedenen Schwellenwerten. Die gestrichelte Linie stellt den Schwellenwert dar, der erforderlich ist, um eine Sensitivität von >90 % zu erreichen, während die durchgehende Linie den Schwellenwert gemäß dem Youden-Index angibt.

Abbildung übernommen aus Palmowski et al., *Ann. Intensive Care* 2024;14:111. doi:10.1186/s13613-024-01349-4. CC BY 4.0.)

Abbildung 7 zeigt das Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität für pathologische Ergebnisse des FST basierend auf verschiedenen Cut-offs. Die Grafik demonstriert, wie sich die Sensitivität und Spezifität bei unterschiedlichen Schwellenwerten verändern. Die gestrichelte Linie repräsentiert den Cut-off-Wert, der erforderlich ist, um eine Sensitivität von mehr als 90% zu erreichen.

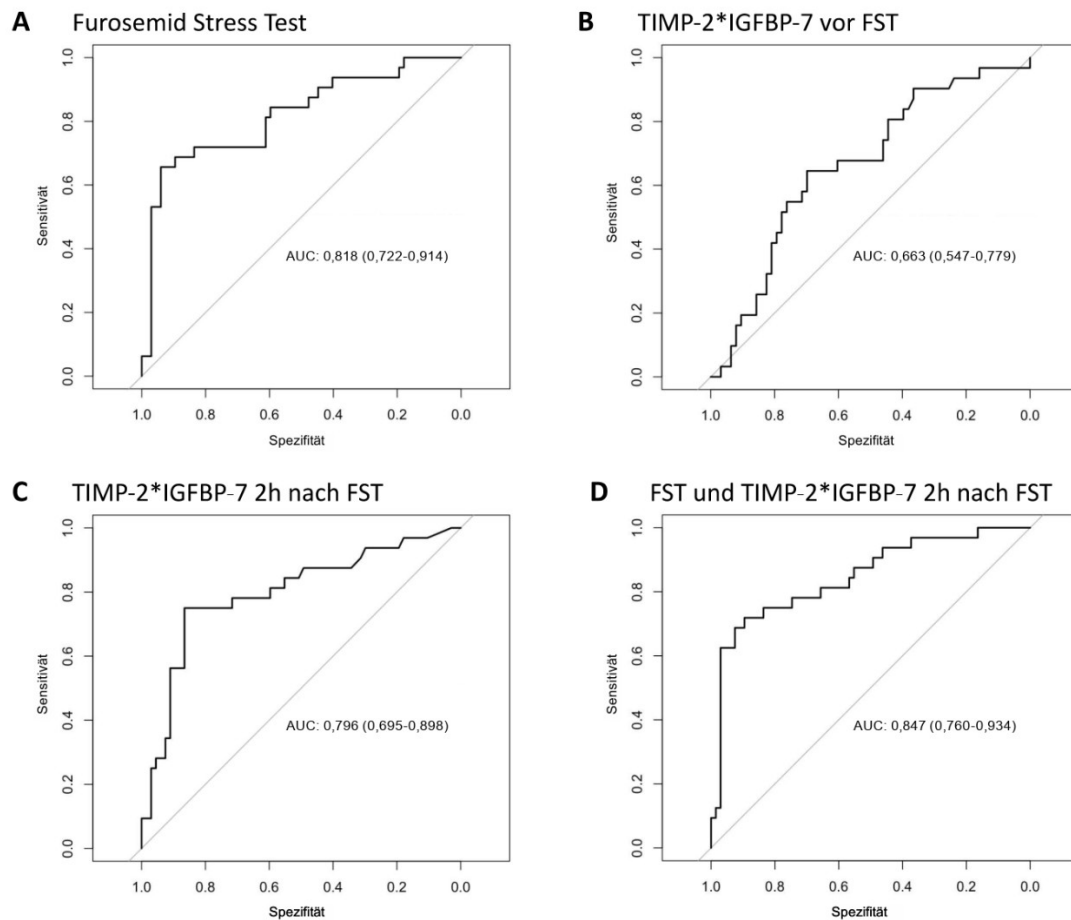
Die durchgezogene Linie zeigt den Cut-off-Wert, der das beste Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität erreicht. Sie markiert den Youden-Index, den Punkt, an dem Sensitivität und Spezifität im besten Verhältnis zueinander stehen.

Bei der Betrachtung verschiedener Schwellenwerte wird deutlich, dass die Sensitivität signifikant steigt, wenn ein niedrigerer Cut-off gewählt wird; nur sinkt dafür die Spezifität.

Bei einem höheren Cut-off Wert steigt die Spezifität, aber die Sensitivität nimmt ab.

Die gestrichelte Linie, die einen Cut-off Wert für eine Sensitivität von über 90% darstellt, zeigt, dass bei diesem Schwellenwert die Spezifität entsprechend niedriger ist.

4.4. Prädiktive Leistung der Testverfahren



Prädiktive Leistung der Testverfahren

Darstellung der Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven für vier Teststrategien zur Vorhersage der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (RRT) bei Patient:innen mit sepsisassoziierter akuter Nierenschädigung (SA-AKI).

A: Furosemid-Stresstest (FST),

B: TIMP-2*IGFBP-7 vor FST,

C: TIMP-2*IGFBP-7 zwei Stunden nach FST,

D: Kombination aus FST und TIMP-2*IGFBP-7 (2h).

Jeweils angegeben ist die Fläche unter der Kurve (AUC) mit 95 %-Konfidenzintervall.

Abbildung übernommen aus Palmowski et al., *Ann. Intensive Care* 2024;14:111. doi:10.1186/s13613-024-01349-4. CC BY 4.0.)

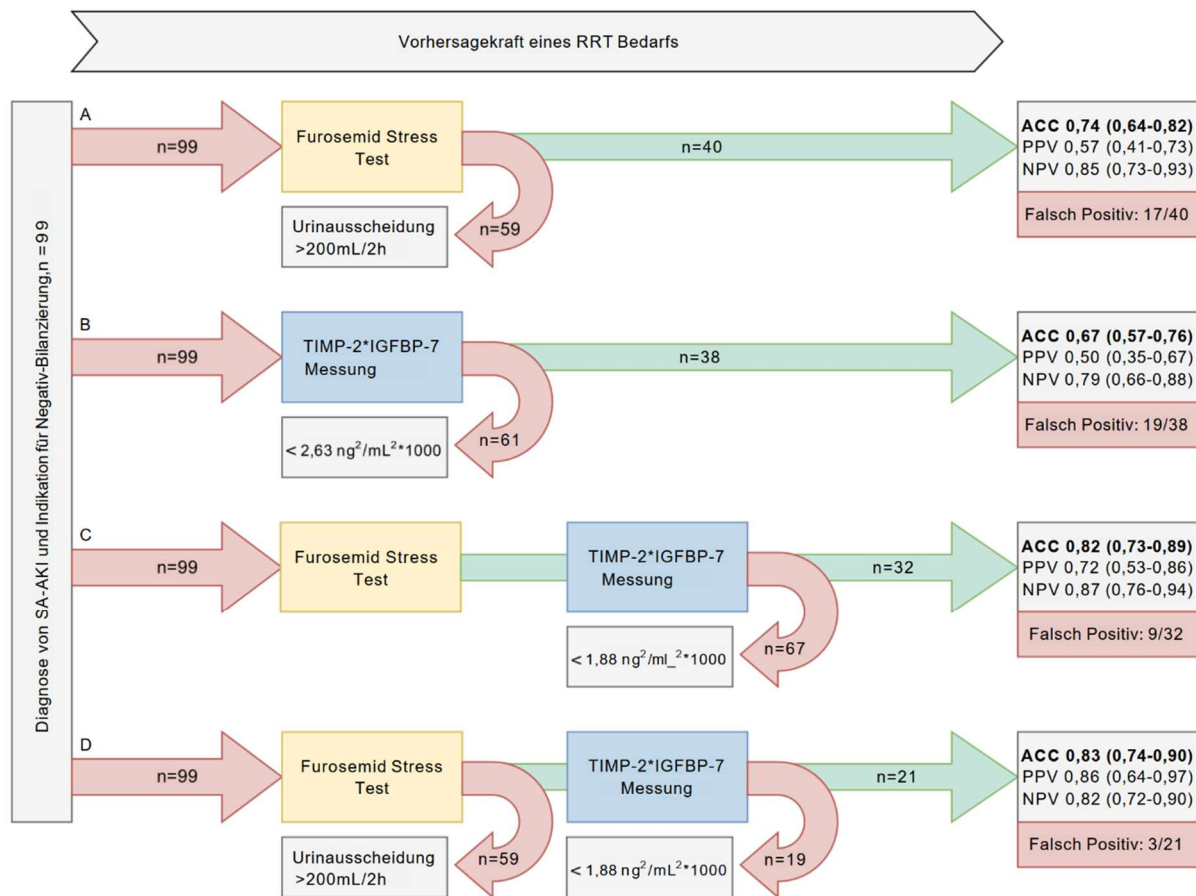
Abbildung 8 zeigt die ROC-Kurven für verschiedene Teststrategien zur Vorhersage der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie bei Patienten mit SA-AKI.

Die vier Teilgrafiken 8A bis 8D demonstrieren die Sensitivität und Spezifität des FST, der TIMP-2*IGFBP-7-Werte vor und nach dem FST sowie der Kombination dieser Tests.

Die in den Grafiken angegebenen AUC-Werte spiegeln die diagnostische Genauigkeit der jeweiligen Teststrategie wider. Alle AUC-Werte liegen über 0,6.

In Abbildung 8A sieht man für den alleinigen FST ein signifikantes Ergebnis einer AUC von 0,818. In Abbildung 8B sind die TIMP2*IGFBP7-Werte vor FST dargestellt, wobei die AUC 0,663 beträgt. In Abbildung 8C zeigt die ROC-Kurve der TIMP-2*IGFBP-7-Werte zwei Stunden nach dem FST eine AUC von 0,796. Die Kurve verläuft deutlich über die Diagonale, was auf eine gute Sensitivität und Spezifität hinweist. Abbildung 8D zeigt schließlich den kombinierten Ansatz aus FST und TIMP-2*IGFBP-7. Hier wird deutlich, dass dieses Testverfahren die höchste AUC mit 0,847 aufweist.

Methodik der Prädiktionsverfahren



Methodik der Prädiktionsverfahren

Verschiedene Strategien zur Optimierung der Vorhersage der Nierenersatztherapie-Abhängigkeit innerhalb von sieben Tagen nach der Diagnose von Sepsis assoziierten akuten Nierenversagen. Eine verbesserte Genauigkeit und ein positiver prädiktiver Wert für den FST wurden erreicht, indem zunächst der FST (mit einem Urinausscheidungsschwellenwert von 200ml/2h) als vorgelagerte Beurteilung eingesetzt und anschließend die Nierenpathologie durch TIMP-2*IGFBP-7-Messungen im Urin validiert wurde. Es wurde jedoch kein signifikanter Unterschied im negativen prädiktiven Wert beobachtet. Die Schwellenwerte für die TIMP-2*IGFBP-7-Messungen vor und nach dem FST ($2,63 \text{ ng}^2/\text{mL}^2/1000$ bzw. $1,88 \text{ ng}^2/\text{mL}^2/1000$) wurden basierend auf dem Youden-Index berechnet.

RRT – Renal Replacement Therapy = Nierenersatztherapie

SA-AKI – Sepsis-assoziierte akute Nierenschädigung

FST – Furosemid-Stresstest

TIMP-2*IGFBP-7 – Produkt zweier Urin-Biomarker: Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 und Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 7

ACC – Accuracy = Genauigkeit

PPV=PPW – Positiver prädiktiver Wert

NPV=NPW – Negativer prädiktiver Wert

Abbildung übernommen aus Palmowski et al., *Ann. Intensive Care* 2024;14:111. doi:10.1186/s13613-024-01349-4. CC BY 4.0.)

Abbildung 9 zeigt verschiedene Strategien zur Vorhersage der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie innerhalb von sieben Tagen nach Diagnose-Stellung eines SA-AKI. Die Grafik beginnt mit der Darstellung der Diagnose des SA-AKI und der Indikation für eine negative Flüssigkeitsbilanz bei 99 Patienten. Es werden vier verschiedene Ausgangssituationen beschrieben.

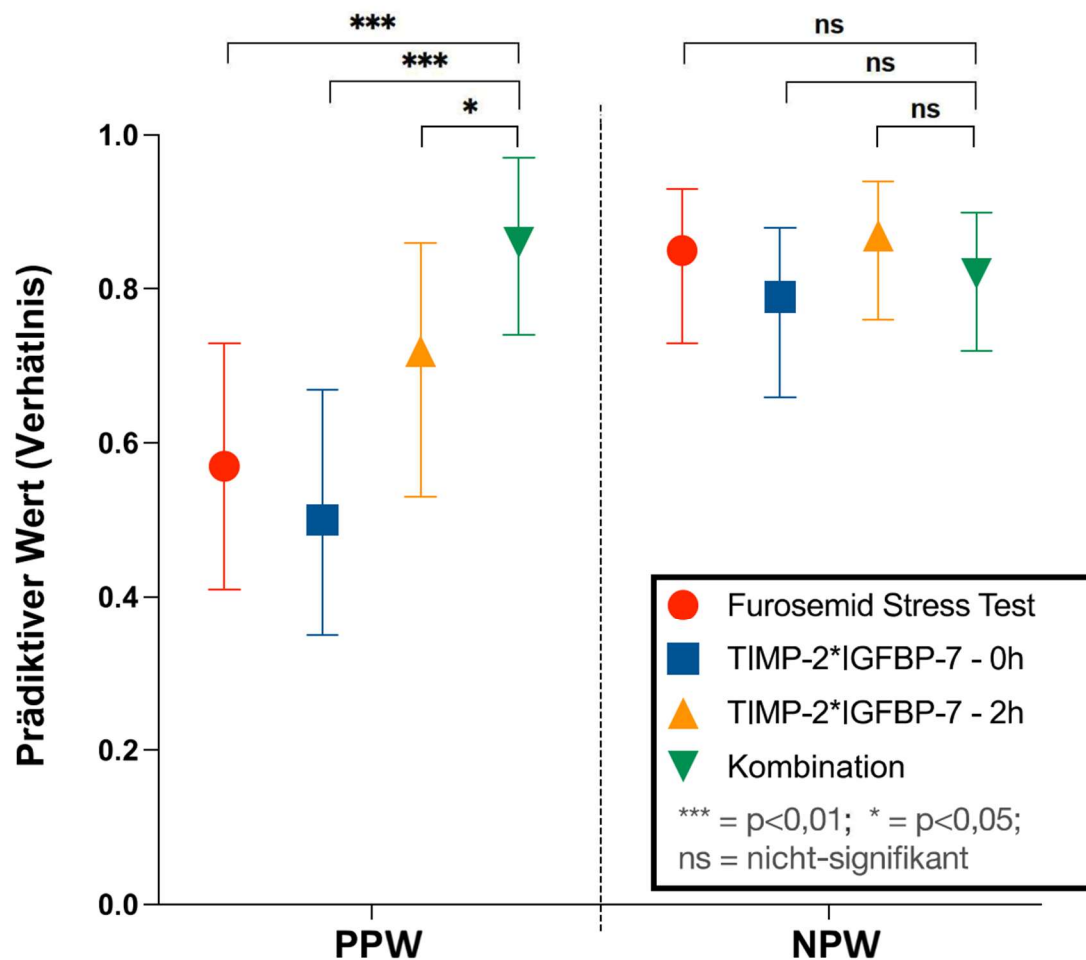
Zeile A der Abbildung gibt den FST bei 99 Patienten wieder. Davon zeigten sich 59 Patienten mit einer Urinausscheidung von mehr und 40 mit weniger als 200ml in zwei Stunden. Die Ergebnisse zeigen eine nicht signifikante Genauigkeit sowie einen nicht signifikanten PPW, während der NPW signifikant bei 0,85 lag. Es gab 17 falsch positive Ergebnisse bei 40 getesteten Patienten.

Zeile B der Abbildung werden TIMP-2*IGFBP-7-Messungen bei den 99 Patienten vor dem FST dargestellt. 61 Patienten hatten eine relevante TIMP-2*IGFBP-7-Konzentrationen unter $2,63 \text{ ng}^2/\text{mL}^2/1000$. Die Ergebnisse weisen keine Signifikanz für Genauigkeit, PPW oder NPW auf. Es ergaben sich 19 falsch positive Ergebnisse bei 38 getesteten Patienten.

Zeile C zeigt eine Strategie, welche den Furosemid-Stresstest mit einer nachfolgenden Auswertung der TIMP-2*IGFBP-7-Konzentrationen bei allen Patienten kombiniert, unabhängig vom Diurese-Ergebnis. Von den 99 Patienten hatten 32 TIMP-2*IGFBP-7-Konzentrationen unter $1,88 \text{ ng}^2/\text{mL}^2/1000$, wovon 9 als falsch positiv eingestuft wurden. Dieses Prädiktionsmodell hat eine Genauigkeit von 0,82, PPW von 0,72 und einen NPW von 0,87.

Zeile D demonstriert ein Modell, indem eine Kombination aus Furosemid-Stresstest und anschließender Auswertung der TIMP-2*IGFBP-7-Konzentrationen nur bei Patienten mit einer Urinausscheidung von mehr als 200ml innerhalb von zwei Stunden nach Furosemidgabe erfolgt. Von diesen 59 Patienten erfüllten 21 zusätzlich das Kriterium $\text{TIMP-2*IGFBP-7} < 1,88 \text{ ng}^2/\text{mL}^2/1000$. 3 dieser 21 Patienten wurden als falsch positiv eingestuft. Es zeigt sich hier eine Genauigkeit von 0,83, einen PPW von 0,86 und einen NPW von 0,82.

Prognosegenauigkeit



Prognosegenauigkeit

Positiver prädiktiver Wert und negativer prädiktiver Wert verschiedener Teststrategien zur Vorhersage des Bedarfs an Nierenersatztherapie bei Patienten mit Sepsis assoziiertem akutem Nierenversagen. Die kombinierte Anwendung eines vorgelagerten Furosemid-Stresstests mit anschließender TIMP-2*IGFBP-7-Messung zwei Stunden nach dem Test zeigte eine signifikante Steigerung des positiv prädiktiven Wertes, ohne dass der negativ prädiktive Wert wesentlich beeinträchtigt wurde. Dies unterstreicht die klinische Relevanz des kombinierten Vorgehens zur Risikostratifizierung.

PPW: Positiver prädiktiver Wert

NPW: Negativer prädiktiver Wert

FST: Furosemid-Stresstest

TIMP-2*IGFBP-7: Produkt der Biomarker Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 und Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7

Abbildung übernommen aus Palmowski et al., Ann. Intensive Care 2024;14:111. doi:10.1186/s13613-024-01349-4. CC BY 4.0.)

Abbildung 10 zeigt die prädiktive Leistung verschiedener Teststrategien zur Vorhersage der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie bei Patienten mit SA-AKI. Die Abbildung stellt die positiven und negativen prädiktiven Werte der einzelnen Testmethoden gegenüber.

Bei der prädiktiven Leistung des FST und der TIMP-2*IGFBP-7-Werte zum Zeitpunkt T0 sind die Unterschiede in den prädiktiven Werten nicht signifikant (Markierung "ns"). Die TIMP-

2*IGFBP-7-Werte zwei Stunden nach dem FST zeigt hingegen signifikante Unterschiede bei den PPW ($p < 0,01$; ***).

Die Kombination aus FST und TIMP-2*IGFBP-7-Werten nach zwei Stunden zeigt ebenfalls signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) bei den prädiktiven Werten.

4.5. Vergleich der Teststrategien und Optimierung

Tabelle 11: Nettoreklassifizierungsverbesserung der TIMP-2*IGFBP-7-Werte 2h nach dem FST

Nettoreklassifizierungsverbesserung	%	95%-CI	p-Wert
Kategorie-freie NRI	60,6	34,6 to 83,6	<,001
Nicht-RRT-Patienten korrekt neu klassifiziert	82,3	64,0 to 100,0	
RRT-Patienten falsch neu klassifiziert	21,7	-39,4 to -0,05	

Nettoreklassifizierungsverbesserung (%): Prozentsatz der Verbesserung bei der korrekten Klassifizierung der Patienten durch die Teststrategie im Vergleich zur Standardmethode.

95%-CI (Konfidenzintervall): Der Bereich, in dem der wahre Wert der Nettoreklassifizierungsverbesserung mit 95%iger Sicherheit liegt.

p-Wert: Gibt an, ob die Ergebnisse statistisch signifikant sind. Ein Wert kleiner als 0,05 deutet auf eine signifikante Verbesserung hin.

Kategorie-freie NRI: Nettoreklassifizierungsverbesserung ohne Berücksichtigung spezifischer Kategorien.

Die Analyse zur Nettoreklassifizierungsverbesserung (NRI) zeigt, dass die zusätzliche Messung von TIMP-2*IGFBP-7 zwei Stunden nach dem FST die Vorhersage zur Entwicklung eines AKI bzw. zur Dialysepflichtigkeit signifikant verbessert. Die Kategorie-freie NRI beträgt 60,6% (95%-Konfidenzintervall 34,6–83,6, $p < 0.001$), was zeigt, dass die Risikoeinteilung damit deutlich präziser wird. Dabei handelt es sich um eine statistische Methode zur Bewertung, ob ein neuer diagnostischer Test, hier die Biomarker, die Risikoeinschätzung im Vergleich zu einem bestehenden Modell verbessert – unabhängig von festen Risikokategorien. Eine detaillierte Betrachtung der Klassifizierungsveränderungen zeigt, dass 82,3% (95%-CI 64.0–100.0) der Patienten, die keine RRT benötigten, durch die zusätzliche Biomarkeranalyse korrekt neu klassifiziert wurden. Neu klassifiziert bedeutet, dass sich die durch das Modell geschätzte individuelle Risikowahrscheinlichkeit durch die zusätzliche Information verändert hat – beispielsweise von höherem zu niedrigerem Risiko oder umgekehrt. Dies unterstreicht den klinischen Nutzen von TIMP-2*IGFBP-7 für eine verbesserte Risikostratifizierung, insbesondere zur Identifikation von Patienten mit einem niedrigen Risiko für eine RRT. Gleichzeitig wurden jedoch 21,7% der Patienten, die eine RRT benötigten, falsch neu klassifiziert. Dies weist darauf hin, dass trotz der insgesamt positiven prädiktiven Verbesserung weiterhin eine gewisse Fehlklassifikationsrate besteht, die möglicherweise durch zusätzliche diagnostische Parameter oder eine weitergehende Anpassung der Entscheidungsgrenzen optimiert werden könnte.

4.6. Ergebnisse der Regressionsanalysen

Tabelle 12: Uni- und multivariate Regression zur Abhängigkeit von RRT innerhalb der ersten 7 Tage

	Variable		RRT	Non-RRT	OR (univariable)	OR (multivariable)
Basis Charakteristika	Alter in Jahren	Mittelwert (SD)	67,7 (± 14.1)	68,6 (± 14.5)	1,00 (0,97-1,03, p=0,758)	
	SOFA-Score, Tag 1	Mittelwert (SD)	11,6 (± 2.6)	9,5 (± 2.8)	1,35 (1,13-1,63, p=0,001)	1,31 (1,05-1,69, p=0,025)
	Body Mass Index, kg/m ²	Mittelwert (SD)	27,5 (± 6.2)	27,3 (± 4.8)	1,01 (0,92-1,09, p=0,892)	
	Harnausscheidung, mL, Tag 1	Mittelwert (SD)	1636,8 (± 2165,2)	4599,3 (± 2753,3)	1,00 (1,00-1,00, p<0,001)	1,00 (1,00-1,00, p=0,089)
Labor Werte	Kreatinin, mg/dL	Mittelwert (SD)	2,3 (± 1,1)	2,5 (± 1,1)	0,90 (0,60-1,31, p=0,584)	
	Kalium, mmol/L	Mittelwert (SD)	4,6 (± 0,8)	4,5 (± 0,7)	1,26 (0,71-2,25, p=0,434)	
	Harnstoff, mg/dL	Mittelwert (SD)	76,2 (± 50,0)	88,7 (± 44,2)	0,99 (0,98-1,00, p=0,211)	
	CRP, mg/L	Mittelwert (SD)	106,5 (± 98,7)	140,0 (± 106,6)	1,00 (0,99-1,00, p=0,179)	
	PCT, ng/mL	Mittelwert (SD)	19,9 (± 44,1)	12,6 (± 20,5)	1,01 (0,99-1,03, p=0,339)	
	Lactat, mmol/L	Mittelwert (SD)	3,3 (± 1,9)	2,1 (± 1,2)	1,72 (1,27-2,44, p=0,001)	1,34 (0,90-2,03, p=0,147)
TIMP-2*IGFBP-7 Messungen	TIMP-2*IGFBP-7 (ng ² /mL ² /1000) baseline	Niedriges Risiko, n (%)	12 (21,4)	44 (78,6)		
		Hohes Risiko, n (%)	19 (50,0)	19 (50,0)	3,67 (1,51-9,25, p=0,005)	
	TIMP-2*IGFBP-7 (ng ² /mL ² /1000), 2h <u>nach</u> FST	Niedriges Risiko, n (%)	9 (13,4)	58 (86,6)		
		Hohes Risiko, n (%)	23 (71,9)	9 (28,1)	16,47 (6,07-49,51, p<0,001)	
FST	FST (200mL/2h)	Niedriges Risiko, n (%)	9 (15,3)	50 (84,7)		
		Hohes Risiko, n (%)	23 (57,5)	17 (42,5)	7,52 (3,01-20,25, p<0,001)	
Kombiniert	FST (200mL/2h) <u>and</u> TIMP-2*IGFBP-7 (ng ² /mL ² /1000) <u>after</u> 2h	Niedriges Risiko, n (%)	14 (17,9)	64 (82,1)		
		Hohes Risiko, n (%)	18 (85,7)	3 (14,3)	27,43 (8,00-129,21, p<0,001)	12,19 (2,44-81,16, p=0,004)

Klassifizierung in niedrige und hohe Risiko-Kategorien unter Verwendung des TIMP-2*IGFBP-7-Schwellenwerts gemäß dem Youden-Index. Kombiniertes zweistufiger Ansatz, bestehend aus einem vorgelagerten Furosemid-Stresstest (FST) mit anschließender Validierung abnormaler Befunde durch TIMP-2*IGFBP-7-Messungen. Odds Ratio (OR) sowie die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle.

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment

CRP = C-reaktives Protein

PCT = Procalcitonin

TIMP-2 = Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2

IGFBP-7 = Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7

FST = Furosemid-Stresstest

Tabelle 12 präsentiert die Ergebnisse der uni- und multivariaten Regression zur Abhängigkeit von der RRT innerhalb der ersten sieben Tage nach Diagnose eines SA-AKI.

Bei den Basischarakteristika aus der 1. Spalte zeigt der SOFA-Score am ersten Tag signifikante Unterschiede zwischen der Dialyse- und Keine-Dialyse-Gruppe. Der mittlere SOFA-Score war bei Patienten mit Dialyse-Bedarf höher als bei denen, die keine Nierenersatztherapie benötigten. Die univariable Odds Ratio (OR) betrug 1,35 ($p=0,001$), die multivariable OR 1,31 ($p=0,025$), was auf ein erhöhtes Risiko für die Notwendigkeit einer RRT bei höherem SOFA-Score hinweist.

Bei den Laborvariablen zeigt der Laktatwert signifikante Unterschiede. Der mittlere Laktatwert war bei den Dialyse-Patienten höher im Vergleich zur Gruppe der Keine-Dialysebedarf-Patienten mit einer unvariablen OR von 1,72 ($p=0,001$). Die multivariable Analyse ergab jedoch keine signifikante OR ($p=0,147$).

Die TIMP-2*IGFBP-7-Messungen zeigen ebenfalls signifikante Unterschiede. Bei der Messung zum Ausgangszeitpunkt ist das Dialyse-Risiko bei hohen TIMP-2*IGFBP-7-Konzentrationen signifikant höher (High Risk: 50,0% vs. Low Risk: 21,4%), mit einer unvariablen OR von 3,67 ($p=0,005$). Zwei Stunden nach dem FST ist das Risiko noch deutlicher erhöht.

Der FST weist ebenso signifikante Unterschiede auf. Patienten mit einer Urinausscheidung von weniger als 200mL in zwei Stunden haben ein höheres Risiko, eine RRT zu benötigen (High Risk: 57,5% vs. Low Risk: 15,3%), mit einer unvariablen OR von 7,52 ($p<0,001$).

Die kombinierte Analyse aus FST und TIMP-2*IGFBP-7-Messung zwei Stunden nach der Furosemid-Gabe zeigt die größten Unterschiede. Patienten, die in beiden Tests als Hochrisikopatienten für eine Nierenersatztherapie eingestuft werden, haben ein signifikant erhöhtes Risiko, eine Dialyse zu benötigen (85,7% bei Hochrisikopatienten im Vergleich zu 17,9% bei Niedrigrisikopatienten).

Diese Ergebnisse zeigen auf, dass insbesondere der SOFA-Score, die Laktatwerte und die TIMP-2*IGFBP-7-Messungen nach zwei Stunden sowie die kombinierte Teststrategie signifikante Prädiktoren für die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie bei Patienten mit SA-AKI sind.

5. Diskussion

Diese Arbeit stellt einen vielversprechenden Ansatz zur Identifizierung von Hochrisikopatienten mit SA-AKI vor, die innerhalb der ersten sieben Tage nach Krankheitsbeginn eine RRT benötigen. Durch die kombinierte Anwendung des FST und TIMP2*IGFBP7 wurde eine Spezifität von 96% erreicht, was die Vorhersagekraft der RRT-Bedürftigkeit deutlich verbessert.

Die Kombination eines funktionellen Tests mit anschließender Urin-Biomarker Messung stellt eine prognostische Verbesserung der Patienten-Risikobewertung dar und könnte als pragmatische Strategie dienen, um Patienten mit hohem Risiko zeitnah zu detektieren, die dann möglicherweise von einer frühzeitigen Nierenersatztherapie profitieren würden.

Herausforderung in der frühzeitigen Identifikation von Patienten mit Sepsis assoziierten AKI

Die frühzeitige Identifizierung der Sepsis-Patienten, die im weiteren Verlauf eine RRT benötigen werden, ist eine große Herausforderung. Diese Schwierigkeit zeigt sich insbesondere darin, dass die hier eingeschlossene Kohorte initial nur geringe Unterschiede in konventionellen klinischen Variablen zwischen Patienten, die schließlich eine Nierenersatztherapie benötigten, und solchen, die allein mit Diuretika behandelt werden konnten, aufwies. Das verdeutlicht die Komplexität, RRT-Patienten auf Basis traditioneller Parameter wie Krankengeschichte, Laborchemische Werte, Nierenfunktion oder des Schweregrades der Erkrankung (z.B. SOFA-Score) sicher identifizieren zu können.

5.1. Bisherige laborchemische Parameter

In der klinischen Praxis sind Kreatinin und Harnstoff die Standardparameter zur Beurteilung der Nierenfunktion. Diese Marker haben jedoch wesentliche Einschränkungen, insbesondere im Zusammenhang mit der Früherkennung eines AKI. Kreatinin, das Produkt des Muskelstoffwechsels, wird erst dann erhöht, wenn bereits eine signifikante Beeinträchtigung der glomerulären Filtrationsrate vorliegt³². In dieser Zeitspanne kann der Schaden an den Nierenstrukturen bereits erheblich fortgeschritten sein, ohne dass dies durch das Serumkreatinin angezeigt wird. Zudem wird das Serumkreatinin durch verschiedene Faktoren beeinflusst, wie die Muskelmasse des Patienten, den Hydratationsstatus und Medikamentenverordnung, allesamt Einflussgrößen, die die Nierenfunktion beeinträchtigen^{33,34}.

Ähnliches gilt für Harnstoff, dessen Konzentration stark durch den Proteinstoffwechsel und extrarenale Faktoren beeinflusst wird, was seine Spezifität als Marker für eine Nierenschädigung einschränkt^{35,36}.

In unserer Studie zeigten die anfänglichen Kreatinin- und Harnstoffwerte keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten, die später Dialyse-Bedarf hatten und jenen, die ohne solche auskamen.

Demgegenüber zeigen die Basischarakteristika sowie Laborwerte unserer Kohorte, dass Patienten mit einem höheren SOFA-Score und einer geringeren Harnausscheidung sowie höheren Laktatwerten ein signifikant erhöhtes Risiko für die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie aufwiesen.

Im Gegensatz dazu wiesen die Urin-Biomarker TIMP-2*IGFBP-7 bereits vor dem FST signifikante Unterschiede auf (RRT 3,26 ng²/mL²/1000 vs. keine-RRT 1,68 ng²/mL²/1000, p = 0,01). Diese Unterschiede erweisen sich auch weiterhin nach dem FST als signifikant und erlaubten eine frühzeitigere und präzisere Therapieentscheidung.

Fazit ist, dass Kreatinin und Harnstoff unzureichende Marker für die Frühdiagnose eines AKI oder einer potenziellen Dialysebedürftigkeit sind. Die hier untersuchten neuen Urinbiomarker hingegen bieten das Potenzial, ein AKI präziser und in einem früheren Stadium zu erkennen, was die Möglichkeit eröffnet, Nierenschäden frühzeitig konkret und zielgenau zu therapieren und somit durch Anwendung spezifischer therapeutischer Maßnahmen das Fortschreiten der Erkrankung möglichst zu minimieren.

5.2. Diagnostische Präzision

5.2.1. Vergleich unterschiedlicher Prädiktionsmodelle

In unserer Kohorte ist der FST ein empfindlicher Indikator für die Notwendigkeit einer RRT⁵⁵. Dennoch würde die alleinige Anwendung des FST dazu führen, dass eine große Anzahl von Patienten unnötigerweise ein RRT erhalten würde, was auf dessen begrenzte Spezifität hinweist⁵³. Das zeigt sich darin, dass 17 von 40 Patienten, die allesamt einen pathologischen FST aufwiesen, während des Behandlungsverlaufs eine negative Flüssigkeitsbilanz ohne die Notwendigkeit eines RRT erreichten. Diese Ergebnisse verdeutlichen also, dass der FST allein nicht aussagekräftig genug ist, um präzise zwischen Dialyse-bedürftigen und Nicht-Dialyse-bedürftigen Patienten zu unterscheiden.

Ähnlich verhält es sich mit den TIMP-2*IGFBP-7-Werten, die vor dem FST einen Medianwert von 1,90 (IQR 0,79 bis 3,75) ng²/mL²/1000 zeigten, was den in der Literatur berichteten Werten entspricht, die bei AKI- oder SA-AKI-Patienten zwischen 0,51 und 3,71 ng²/mL²/1000 liegen⁸²⁻⁸⁴. Die Messwerte verdeutlichen, dass die Urinbiomarker in der Lage sind, signifikante Unterschiede zwischen Patienten, die später eine Dialyse benötigten, und solchen, die keine

benötigten, aufzuweisen, jedoch allein ebenfalls nicht die diagnostische Präzision erreichen, die für eine sichere Therapieentscheidung erforderlich wäre. Dies galt unabhängig davon, ob die Messungen vor oder nach dem FST durchgeführt wurden, wobei für den Verlauf von TIMP2*IGFBP7 nach dem FST bislang keine Daten vorlagen^{50,85}.

Ein vergleichbares Modell stellt der NephroCheck Test dar, er zeigt eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 70%⁷⁹. Diese Werte beziehen sich auf die Fähigkeit des Tests, ein akutes Nierenversagen frühzeitig zu erkennen, noch bevor es anhand herkömmlicher klinischer Marker diagnostiziert werden kann.

Abbildung 9 verdeutlicht, dass die Kombination des FST mit den TIMP-2*IGFBP-7-Werten, insbesondere die Messungen nach zwei Stunden, die höchsten prädiktiven Werte ergibt. Diese Methode erzielte eine Genauigkeit von bis zu 83% und eine Spezifität von 96%. Der positiv prädiktive Wert stieg auf 86%, ohne dass eine Verschlechterung des negativen Vorhersagewertes beobachtet wird. Dies lässt im Rückschluss vermuten, dass diese kombinierte Methode die effektivste ist, um die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie bei Patienten mit SA-AKI zu prognostizieren.

Auch Abbildung 10 zeigt, dass die Kombination des FST mit den TIMP-2*IGFBP-7-Werten nach zwei Stunden die höchsten signifikanten prognostischen Werte liefert und bestätigt hiermit, dass diese kombinierte Methode die effektivste bzgl. einer Prognose im Hinblick auf die Notwendigkeit einer RRT bei Patienten mit SA-AKI darstellt. Im Ergebnisvergleich dazu sind die Messungen der einzelnen Tests und der TIMP-2*IGFBP-7-Werte zum Ausgangszeitpunkt nicht signifikant.

5.2.2. Bedeutung der besseren Vorhersage durch den kombinierten Ansatz

Die prädiktive Anreicherung stellt einen entscheidenden Fortschritt in der Diagnostik und Therapieplanung bei SA-AKI dar. In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die Kombination aus FST mit der Messung von TIMP-2*IGFBP-7 im Urin die diagnostische Präzision deutlich verbessert. Während der FST allein als empfindlicher, aber wenig spezifischer Indikator für die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie dient, erreicht die Kombination des FST mit den Urin-Biomarkern eine signifikant höhere Spezifität sowie Sensitivität. Dieser kombinierte Ansatz bietet damit die Möglichkeit, Hochrisikopatienten früher und präziser zu identifizieren und gleichzeitig unnötige invasive Verfahren bei Patienten mit niedrigem Risiko zu vermeiden. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, wie in Tabelle 9 dargestellt, dass die Spezifität dieser kombinierten Methode bis zu 96% misst, während gleichzeitig ein positiver prädiktiver Wert von 86% erzielt wird. Diese hohe Spezifität sowie der hohe PPW sind für die klinische Praxis bedeutend, da sie mit hoher Wahrscheinlichkeit prognostizieren, welche Patienten vom

Dialyseeinsatz profitieren, und welchen man dieses nicht risikolose invasive Verfahren ersparen kann.

Abbildung 5 demonstriert, dass die TIMP-2*IGFBP-7-Konzentrationen zu allen gemessenen Zeitpunkten signifikant höher sind bei Patienten, die eine RRT benötigten, im Vergleich zu denen ohne Dialyse-Bedarf. Diese Werte unterstreichen, dass der kombinierte Ansatz eine klinisch relevante Vorhersage ermöglicht.

Grundsätzlich gilt also, dass die Anzahl von falsch-positiven Patienten durch den hier vorgestellten Ansatz mit der Kombination aus FST und TIMP-2*IGFBP-7 am stärksten reduzieren konnte. Lediglich zwei Patienten hätten in unserer Kohorte nach dem optimalen Vorgehen wahrscheinlich unnötigerweise eine Dialyse erhalten.

Die Vermeidung unnötiger Dialysen ist nicht nur für die betroffenen Patienten von hoher Relevanz, sondern auch für das gesamte Gesundheitswesen. Jede Dialyse bringt Risiken mit sich, sei es durch kardiovaskuläre Instabilität aufgrund von Hypotonie durch den Flüssigkeitsverlust oder Herzrhythmusstörungen durch Elektrolytverschiebungen, Komplikationen wie Infektionen durch die Gefäßpunktion oder die psychosoziale Belastung. Eine genauere Vorhersage, welche Patienten tatsächlich auf eine Dialyse angewiesen sein werden, bedeutet, dass weniger Patienten unnötig einer belastenden und risikobehafteten Therapie ausgesetzt werden.

Hinzu kommt, dass Ressourcen im Gesundheitswesen, insbesondere auf Intensivstationen, begrenzt sind. Dialyseplätze, Personal und medizinische Ausstattung stehen nicht unbegrenzt zur Verfügung. Nicht zuletzt ist auch die ökonomische Dimension zu berücksichtigen, da die RRT ist ein kostenintensives Verfahren ist.

5.2.3. Überlegenheit des FST im Vergleich zu früheren Studien

Der Einsatz des FST in Kombination mit dem Urin-Biomarker TIMP-2*IGFBP7 hat in unserer Studie eine signifikante Verbesserung der diagnostischen Präzision für die Vorhersage des Dialysebedarfs bei Patienten mit SA-AKI gezeigt.

Im Vergleich zu früheren Studien, die TIMP-2*IGFBP7 allein oder in Kombination mit herkömmlichen klinischen Parametern bewerteten, konnte durch die Einbeziehung des FST ein prädiktiver Ansatz entwickelt werden, der sowohl eine hohe Spezifität als auch eine gute klinische Anwendbarkeit bietet.

Frühere Arbeiten hatten zwar gezeigt, dass TIMP-2*IGFBP7 ein valider Biomarker für die Früherkennung von AKI ist, jedoch wurde die alleinige Anwendung durch begrenzte diagnostische Genauigkeit eingeschränkt⁸⁶. Auch andere Studien, die TIMP-2*IGFBP7 in gemischten Intensivkohorten untersuchten, konnten keinen signifikanten Einfluss auf klinische Endpunkte wie die Reduktion der AKI-Progression oder die Verhinderung von

Dialysepflichtigkeit nachweisen^{87,88}. Unsere Studie integriert den FST erstmals als funktionellen Vortest, der in Kombination mit TIMP-2*IGFBP7 eine spezifische Untergruppe von Hochrisikopatienten identifiziert.

Die Überlegenheit unseres Ansatzes zeigt sich insbesondere in der Kombination beider Methoden. Der FST liefert frühzeitig Hinweise auf die Fähigkeit der Nieren, auf eine Belastung zu reagieren, während TIMP-2*IGFBP7 Hinweise auf zugrunde liegende tubuläre Schäden gibt. Durch die gezielte Abstimmung der FST-Auswertung mit der TIMP-2*IGFBP7-Messung nach zwei Stunden konnten wir eine Spezifität von 96% und einen positiv prädiktiven Wert von 86% erreichen. Diese Ergebnisse übertreffen die diagnostische Genauigkeit früherer Studien, die TIMP-2*IGFBP7 ohne zusätzliche funktionelle Tests einsetzen^{87,88}.

Ein weiterer Vorteil unseres Ansatzes liegt in der Integration des FST in den klinischen Arbeitsalltag. Die zusätzliche Bewertung des FST-Ergebnisses und der TIMP-2*IGFBP7-Konzentration ermöglicht eine effiziente und aufgrund der Messung der Werte im Urin mit Hilfe eines Bedside-Kits eine praktikable Anwendung im Arbeitsumfeld, was in früheren Studien nicht berücksichtigt wurde. Damit bietet unser kombinierter Ansatz nicht nur eine verbesserte diagnostische Präzision, sondern auch eine bessere Umsetzbarkeit im täglichen Klinikablauf. Ein entscheidender Vorteil dieses Verfahrens ist, dass sowohl die Ergebnisse des FST als auch des TIMP-2*IGFBP7-Test nach zwei Stunden vorliegen. Durch eine gleichzeitige Durchführung und Auswertung beider Tests entsteht kaum zusätzlicher Aufwand; weder zeitlich noch für die ohnehin knappen klinischen Ressourcen.

5.3. Unterstützung der klinischen Entscheidungsfindung durch die Ergebnisse unserer Studie

Durch die Kombination aus FST und der TIMP-2*IGFBP7-Messung konnten wir die Vorhersagegenauigkeit deutlich verbessern. Dadurch lässt sich besser entscheiden, welche Patienten von einer frühzeitige RRT profitieren und welche keine RRT benötigen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Kombination aus FST und TIMP-2*IGFBP7-Messung nicht nur früh Hochrisikopatienten erkennt, die wahrscheinlich eine RRT benötigen, sondern auch die Patienten identifiziert, die wahrscheinlich ohne RRT behandelt werden können. Diese genauere Auswahl ist wichtig, um Patienten vor einer unnötigen und belastenden Dialyse zu schützen und diejenigen rechtzeitig zu erkennen, die von einer frühzeitigen Behandlung profitieren.

Die hohe Spezifität von 96% und die gute Vorhersagegenauigkeit unserer Methode tragen dazu bei, die Entscheidung für eine frühzeitige RRT gezielter zu treffen. Patienten mit einem pathologischem FST und erhöhten TIMP-2*IGFBP7-Werten haben ein hohes Risiko für eine

fortschreitende Verschlechterung der Nierenfunktion, was einen frühzeitigen Beginn der RRT spricht. Ob eine frühe RRT die Prognose tatsächlich verbessert, wird jedoch weiterhin kontrovers diskutiert.

Gleichzeitig zeigt unser Ansatz bei welchen Patienten eine Zurückhaltung sinnvoll ist, denn bei unauffälligem FST und normalen TIMP-2*IGFBP7-Werten, können die Patienten wahrscheinlich konservativ behandelt werden. So lassen sich unnötige Eingriffe und mögliche Risiken vermeiden.

Der zeitliche Verlauf der Urin-Biomarker nach Furosemidgabe unterstützt außerdem bei ausgewählten Patienten eine „Watch-and-Wait“-Strategie und gibt dem medizinischen Team Sicherheit in der Entscheidungsfindung.

Unsere Ergebnisse deuten außerdem darauf hin, dass Patienten der Hochrisikogruppe zwar in der Akutphase von einer frühzeitigen RRT profitieren, im weiteren Verlauf aber eine intensivere Langzeitbetreuung durch längere Aufenthalte auf Intensiv- oder Peripherstation und eine anschließende engmaschige nephrologische Nachsorge benötigen.

Die Entwicklung langfristiger Strategien, die über die akute Behandlung hinausgehen und eine engmaschige Nachsorge mit einer nierenprotektiven Therapie umfassen sollten gezielt gefördert werden.

Die Erkenntnisse aus unserer Studie bieten ein alltagstaugliches Verfahren, das die klinische Entscheidungsfindung bei SA-AKI-Patienten verbessert. Es hilft dabei zu entscheiden, wer eine frühzeitige oder zurückhaltende RRT benötigt. Dadurch lassen sich Abläufe auf der Intensivstation effizienter gestalten und auf Dauer könnten sowohl Prognose als auch Nachsorge der Hochrisikopatienten verbessert werden.

5.4. Auswirkung durch Furosemid auf die Urin-Biomarker

Die Gabe von Furosemid hat einen signifikanten Einfluss auf die Konzentrationen von TIMP-2*IGFBP-7 im Urin. Es hat Auswirkungen darauf, wie die Biomarker-Werte interpretiert werden und welche Cut-off-Werte sinnvoll sind. Da Furosemid als Schleifendiuretikum die Diurese steigert, werden die Biomarker im Urin stärker verdünnt. In unserer Studie wurde nach der Gabe von Furosemid ein deutlicher Rückgang der TIMP-2*IGFBP-7-Konzentrationen im Vergleich zu den Ausgangswerten gemessen. Dieser Effekt war sowohl in der Gruppe der Patienten, die später eine RRT benötigten, als auch in der Gruppe ohne Dialysepflicht nachweisbar.

Interessanterweise zeigten sich jedoch gruppenspezifische Konzentrationsunterschiede im zeitlichen Verlauf. Während die Biomarker-Konzentrationen in der Nicht-RRT-Gruppe stabil blieben, stiegen sie in der RRT-Gruppe etwa vier Stunden nach der Furosemid-Gabe wieder an. Diese Feststellung könnte darauf hinweisen, dass Furosemid nicht nur die Diurese steigert,

sondern auch ursächliche morphologische Unterschiede in der Nierenschädigung zwischen den Gruppen offenlegt.

Die Veränderung der Biomarker-Konzentrationen nach der Furosemid-Gabe lässt sich auf verschiedene Prozesse zurückführen. Zum einen führt die vermehrte Urinausscheidung zu einer Verdünnung der Biomarker, was deren absolute Konzentration im Urin reduziert. Zum anderen beeinflusst Furosemid die tubuläre Reabsorption von TIMP-2*IGFBP-7, indem es die Funktion der Henle-Schleife verändert. Der erneute Anstieg der Biomarker-Konzentrationen nach der anfänglichen Reduktion in der RRT-Gruppe könnte zudem auf eine verstärkte Freisetzung der Urinbiomarker aus geschädigten Tubuluszellen hinweisen. Diese beschriebenen Mechanismen verdeutlichen die komplexen pharmakodynamischen Effekte von Furosemid auf die Biomarker und deren Bedeutung für die Interpretation von TIMP- 2*IGFBP-7-Werten.

Die Studie untersuchte weiterhin die Auswirkungen der möglichen Verdünnung der Biomarker hinsichtlich der Vorhersage des RRT-Bedarfs. Dabei bestätigt sich die unabhängige Vorhersagekraft des kombinierten Ansatzes aus FST und TIMP-2*IGFBP-7-Werten, selbst nach Anpassung an die gemessene Urinausscheidung. Dies lässt den Rückschluss zu, dass die Reduktion der Biomarker-Konzentrationen nicht allein durch Verdünnungseffekte erklärt werden kann, sondern zusätzliche Informationen über die zugrunde liegende Nierenschädigung liefert.

Auch der Einfluss von Furosemid auf die Schwellenwerte der Biomarker-Konzentrationen ist relevant. In unserer Studie ist der ermittelte Cut-off (Schwellenwert von TIMP-2*IGFBP-7, ab dem ein Patient als hochriskant für die Notwendigkeit einer RRT eingestuft wird) für TIMP-2*IGFBP-7 ($1,88 \text{ ng}^2/\text{mL}^2/1000$) niedriger als der vom Hersteller des Test-Kits beschriebene Wert ($2,0 \text{ ng}^2/\text{mL}^2/1000$). Diese Abweichung könnte auf die durch Furosemid bedingte Verdünnung zurückzuführen sein und unterstreicht die Notwendigkeit einer neuen Validierung der Schwellenwerte in verschiedenen klinischen Situationen, wie in dieser Studie geschehen. Während bislang angenommen wurde, dass die vom Hersteller publizierten Cut-off-Werte des verwendeten TIMP-2*IGFBP-7-Tests fest definiert sind, zeigen unsere Ergebnisse erstmals, dass dies nicht der Fall ist. Im Gegenteil: unsere Daten legen nahe, dass die Interpretation von TIMP-2*IGFBP-7-Werten immer im Kontext der verabreichten Medikation erfolgen muss.

Andernfalls besteht das Risiko gravierender Fehldiagnosen: Patienten mit tatsächlichem Nierenversagen könnten übersehen werden, nur weil sie zuvor Furosemid erhalten haben. Dies ist besonders kritisch, da Furosemid häufig bei Patienten mit AKI oder drohender Überwässerung eingesetzt wird. Genau diese Patienten laufen Gefahr, durch eine zu strikte Anwendung fester Cut-off-Werte fälschlicherweise als niedriges Risiko eingestuft zu werden, obwohl ihre Nierenfunktion bereits erheblich beeinträchtigt ist.

Dieses Szenario ist in der klinischen Praxis nicht selten. Viele Patienten mit SA-AKI erhalten routinemäßig Furosemid, um eine negative Flüssigkeitsbilanz zu erreichen – eine gängige Maßnahme in der Intensivmedizin. Wenn nun die Interpretation der Urin-Biomarker ohne Berücksichtigung dieser Medikation erfolgt, kann dies zu falsch-negativen Befunden führen und verhindern, dass Hochrisikopatienten rechtzeitig identifiziert werden. Weitere Studien sind notwendig, um angepasste Schwellenwerte zu etablieren, die unterschiedliche klinische Szenarien, einschließlich der vorherigen Gabe von Diuretika, berücksichtigen.

5.5. Zeitpunkt der Messungen von TIMP-2*IGFBP-7

Es wurde bewusst der 2-Stunden-Zeitpunkt für die TIMP-2*IGFBP-7-Messungen in den Regressionsanalysen gewählt, weil er sich gut in den Intensivstationsalltag einfügt, wo ein effizienter Umgang mit Ressourcen besonders wichtig ist⁸⁹. Unsere Studie zeigt, dass der Zeitpunkt der TIMP-2*IGFBP-7 Messung entscheidend ist. Die Testung zwei Stunden nach Furosemidgabe ergab den idealen Zeitpunkt, da er sowohl im klinischen Alltag umsetzbar ist als auch zuverlässige diagnostische Werte liefert. Weitere Messungen, die wir bis zu zwölf Stunden nach Furosemidgabe durchführten, zeigten keinen zusätzlichen prognostischen Vorteil.

Unsere Ergebnisse demonstrieren, dass eine einmalige TIMP-2*IGFBP-7-Messung nach zwei Stunden ausreicht, um präzise und wirtschaftlich fundierte Entscheidungen zu ermöglichen. Dabei ist zu beachten, Biomarker-Werte im Kontext der verabreichten Medikation zu interpretieren.

Die Messung des 2-Stunden-Wertes ist leicht anwendbar, nicht invasiv und daher gut in den Arbeitsalltag integrierbar. Er liefert zeitnah verwertbare Ergebnisse und ermöglicht damit eine rasche therapeutische Entscheidungsfindung und entlastet somit auch das Personal.

Diese Studie ist insbesondere deshalb relevant, da hier erstmalig eine systematische Analyse unter Hochdosis-Diuretikatherapie durchgeführt haben. Unsere Studie zeigt damit, wie die TIMP-2*IGFBP-7-Werte unter diesen Bedingungen zutreffend interpretiert werden sollten. Gleichzeitig hilft unser Ansatz dabei, im Klinikalltag unnötige Messungen zu vermeiden, wodurch personelle und finanzielle Ressourcen eingespart werden können, ohne die Genauigkeit der Diagnostik zu beeinträchtigen.

5.6. Langzeitfolgen von Sepsis assoziiertem akuten Nierenversagen und deren Zusammenhang mit einer Nierenersatztherapie

Die Langzeitüberwachung von Patienten mit SA-AKI ist ein entscheidender Aspekt der Nachsorge. Wegen der erhöhten Inzidenz von MAKE360, also dem Outcome unserer Probanden nach einem Jahr, kann die Aussage getroffen werden, dass SA-AKI-Patienten, die

während ihres Krankheitsverlaufs eine RRT benötigten, ein signifikant höheres Risiko für Langzeitkomplikationen haben; diese Komplikationen umfassen persistierende Nierenfunktionsstörungen, Dialyseabhängigkeit oder erneute Krankenhausaufnahmen. Des Weiteren weist diese Gruppe eine höhere 360-Tage-Mortalität sowie eine mehr MAKE-Ereignisse innerhalb von 360 Tagen auf. Dieses Ergebnis ist besonders bemerkenswert, da initial keine signifikanten Unterschiede bei kurzfristigen Ergebnissen wie der Verweildauer auf der Intensivstation, der 30-Tage-Mortalität oder MAKE30 festgestellt wurden⁹⁰. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer multidisziplinären Versorgungsstrategie, die über den 30-Tage-Nachbeobachtungszeitraum hinausgeht. Zurzeit sind noch Langzeitbeobachtungen in der Intensivmedizin eine besondere Herausforderung, da die Erfassung der Patientendaten oft endet, sobald die Intensivstation verlassen wird. Somit erhalten Intensivmediziner kaum Rückmeldungen über den weiteren Krankheitsverlauf ihrer Patienten. Ein solches Feedback ist jedoch eine entscheidende Voraussetzung, um die Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen zu bewerten, Behandlungsstrategien zu optimieren und die vorhandenen Ressourcen effizient einzusetzen. Ohne eine gezielte Nachbeobachtung bleibt unklar, welche Patienten nach Verlegung von der Intensivstation weiterhin gefährdet sind und ob frühere therapeutische Entscheidungen langfristig positive oder negative Auswirkungen hatten. Ein besserer Überblick über den Langzeitverlauf könnte dazu beitragen, Behandlungen gezielt anzupassen, frühzeitig präventive Maßnahmen einzuleiten und auf Dauer die Patientenversorgung sowie die Ressourcennutzung im Gesundheitswesen zu verbessern. MAKE360 beinhaltet wichtige Endpunkte wie Mortalität, das Fortschreiten der Niereninsuffizienz und die Notwendigkeit einer chronischen Dialyse. Die erhöhte Inzidenz dieser Ereignisse in der Langzeitmessung zeigt, dass das Risiko für SA-AKI-Patienten auch noch nach der akuten Krankheitsphase bestehen bleibt.

Die Studienergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Überwachung und stetigen Zusammenarbeit unter den Gesundheitsfachkräften, um die erhöhte Inzidenz unerwünschter Nierenereignisse sowie die spätere Abhängigkeit von der Dialyse zu verringern. Regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion, einschließlich Serumkreatinin, Harnstoff und Urin-Biomarker, können dazu beitragen, eine Verschlechterung frühzeitig zu diagnostizieren^{90,91}.

Ein entscheidender Aspekt ist, dass wir durch Messung der TIMP-2*IGFBP-7-Werte bereits frühzeitig eine Hochrisikogruppe identifizieren konnten, die nicht nur dialysepflichtig wird, sondern auch ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten von Langzeitkomplikationen hat. Neben der Betreuung auf der Intensivstation sollte auch die Peripherstation und die Rehabilitation einbezogen werden, um eine kontinuierliche und vor allem nierenprotektive

Behandlung zu ermöglichen. Dies erfordert eine eng verzahnte Zusammenarbeit zwischen Intensivmedizinern, Nephrologen, Internisten und Rehabilitationsmedizinern.

Aufgrund einer hohen Inzidenz von Langzeitkomplikationen bei SA-AKI-Patienten, sollten personalisierte Nachsorgeprogramme für diese betroffene Gruppe entwickelt werden mit dem Zielen, die Lebensqualität zu verbessern, Krankenhausaufenthalte zu reduzieren und das Fortschreiten der Niereninsuffizienz zu verhindern. Dies sollte regelmäßige Besuche in nephrologischen Ambulanzen, strukturierte Rehabilitationspläne und gezielte Maßnahmen zur Vermeidung von Risikofaktoren beinhalten. Die langfristige Betreuung dieser Patienten ist entscheidend, um die Prognose zu optimieren und Langzeitfolgen zu minimieren.

5.7. Wirtschaftliche Auswirkungen

Die Integration des kombinierten Ansatzes aus FST und TIMP-2*IGFBP-7-Messungen in die klinische Praxis bietet neben diagnostischen auch ökonomische Vorteile. Er ermöglicht eine präzisere Identifikation von Patienten, die eine Nierenersatztherapie benötigen. Somit können unnötige Dialysen vermieden und Ressourcen effizienter genutzt werden. Wie eine Studie zeigte, ist ein zu früher Beginn der RRT bei AKI-Patienten nicht zwangsläufig mit einer besseren Prognose verbunden; dies unterstreicht die Notwendigkeit einer gezielteren Indikationsstellung⁴⁵.

Durch den Verzicht auf unnötige RRT lassen sich erhebliche Kosten für Verbrauchsmaterialien, Geräte und Personal einsparen und die Patienten profitieren von einem reduzierten Risiko für Komplikationen und einer besseren Nierenfunktion. Die gezielte Identifikation von Hochrisikopatienten entlastet das Personal auf Intensivstationen und verkürzt Entscheidungsprozesse durch schnelle und objektivierbare Informationen innerhalb von zwei Stunden nach Furosemid-Gabe. Eine Arbeit zeigte, dass zeitnahe funktionelle Messparameter, wie etwa die vierstündige Kreatinin-Clearance, eine deutlich frühere Diagnosestellung von AKI ermöglichen als klassische Blutmarker wie Serumkreatinin. Dies kann klinische Entscheidungsprozesse und deren Ressourcenmanagement erheblich verbessern⁹².

Langfristig könnten weniger Komplikationen wie Dialyseabhängigkeit oder MAKE auftreten, was nicht nur die individuelle Krankheitslast reduziert, sondern auch die Langzeitkosten im Gesundheitssystem senkt. Im Vergleich zu herkömmlichen Ansätzen müssen also die initial höheren Kosten für TIMP-2*IGFBP-7-Messungen gegen die Vermeidung teurer Folgebehandlungen und Langzeitschädigungen abgewogen werden. Erste Modellrechnungen zeigen, dass die Ergänzung der Standardversorgung durch die Bestimmung von TIMP-2*IGFBP-7 die Gesamtkosten von AKI signifikant senkt – bedingt durch kürzere Verweildauern auf und außerhalb der Intensivstation sowie weniger Rehospitalisierungen innerhalb von 30 Tagen^{93,94}.

5.8. Praktische Implementierung des kombinierten Ansatzes von TIMP-2*IGFBP-7-Messungen und FST

Die Implementierung des kombinierten Ansatzes aus TIMP-2*IGFBP-7-Werten und FST kann die klinische Entscheidungsfindung bei SA-AKI-Patienten erheblich verbessern, bringt jedoch praktische Herausforderungen mit sich. Zu den Hindernissen zählen die hohen Kosten für Testkits, die eingeschränkte Verfügbarkeit des Test-Kits in den jeweiligen Krankenhäusern sowie der Schulungsbedarf des medizinischen Personals.

Angesichts von Studien, die einen zukünftigen Anstieg der Zahl dialysepflichtiger Patienten prognostiziert, gewinnt eine effiziente Ressourcennutzung jedoch an Bedeutung⁹⁵.

Strategien wie zentralisierte Testdurchführung, Partnerschaften mit Herstellern oder Subventionen könnten die Verfügbarkeit erhöhen. Schulungsprogramme, evidenzbasierte Protokolle und Erfolgsberichte könnten die Akzeptanz fördern.

Der hier aufgezeigte kombinierte Ansatz ließe sich durch standardisierte Protokolle problemlos in den Klinikalltag integrieren, da diese Protokolle den Testablauf klar definieren und an bestehende Abläufe anpassen.

5.9. Limitationen

5.9.1. Generalisierbarkeit der Ergebnisse

Eine wesentliche Limitation unserer Studie ist die kleinere Stichprobengröße, die die Generalisierbarkeit der Ergebnisse beschränken könnte. Hier werden Studien mit größeren und diverseren Kohorten notwendig, um die Relevanz der Ergebnisse und die breite klinische Anwendung des kombinierten Ansatzes aus FST und TIMP2*IGFBP7-Messungen sicherzustellen. Im Rahmen der Validierung könnten besonders multizentrische Studien mit heterogenen Patientengruppen helfen, die Ergebnisse in verschiedenen klinischen Kontexten und Subpopulationen, wie Patienten mit unterschiedlichen AKI-Ursachen oder Schweregraden der Sepsis, zu überprüfen.

Weiterhin müssten zur Vermeidung oder Verminderung zusätzlicher Abweichungen pharmakologische Studien den Einfluss von Medikamenten wie Furosemid und nephrotoxischen Substanzen auf die Biomarker-Werte untersucht werden. Ebenso ist es wichtig, die Relevanz der Biomarker während unterschiedlicher therapeutischer Interventionen, wie Hämodialyse oder konservativer Therapie, weiter zu evaluieren.

Ebenso bleibt unklar, wie sich NephroCheck Werte bei Patienten unter laufender Dialyse verhalten. Diese Fragestellung ist essenziell, da der Einsatz des Tests unter solchen Bedingungen bisher nicht ausreichend untersucht wurde.

Es sollte auch beachtet werden, dass die Verwendung von TIMP-2*IGFBP-7 hauptsächlich für die Früherkennung von AKI zugelassen ist und seine Anwendung zur Vorhersage von RRT bisher eine Off-Label-Anwendung darstellt, die jedoch Gegenstand aktueller Studien ist⁹⁶.

5.9.2. Gründe für Unterschiede zu anderen Studienergebnissen

Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen unserer Studie und früherer Arbeiten lassen sich auf mehrere wesentliche Faktoren zurückführen.

Dazu gehört unter anderem die spezifische Patientenkohorte. Unsere Studie fokussierte gezielt auf Patienten mit SA-AKI. Im Gegensatz dazu umfassten frühere Studien meist gemischte Kohorten von Intensivpatienten mit verschiedenen AKI-Ursachen. Sepsis als Hauptursache für AKI löst eine komplexe Immunreaktion sowie eine systemische Inflammation aus, die die Dynamik der Biomarker sowie die Nierenreaktion auf therapeutische Interventionen wie Furosemid erheblich beeinflussen kann. Im Ergebnis bedeutet dies, dass Sepsis die Biomarker-Dynamik und die Nierenreaktion auf Therapien wie Furosemid verändern kann.

Ein weiterer Unterschied liegt in der Methodik. Unsere Studie kombinierte den FST mit der Messung von TIMP-2*IGFBP-7. Dieser doppelstufige Ansatz unterscheidet sich von früheren Studien, die häufig nur einzelne Marker oder klinische Parameter untersuchten. Die Integration des FST mit der Biomarker-Messung stellt eine methodische Innovation dar, die die diagnostische Aussagekraft erheblich verbessert.

Der Zeitpunkt der Messungen ist ein weiterer zentraler Aspekt. In unserer Studie wird der Zwei-Stunden-Zeitpunkt nach der Furosemid-Gabe bewusst gewählt, um den klinischen Arbeitsablauf zu optimieren und die diagnostische Aussagekraft zu maximieren.

Frühere Studien wählten unterschiedliche Zeitpunkte oder untersuchten keine dynamischen Veränderungen nach pharmakologischen Interventionen. Diese zeitliche Diskrepanz könnte die beobachteten Unterschiede in den Ergebnissen erklären, da Biomarker-Konzentrationen stark zeit- und kontextabhängig sind. So wurde in der SAPPHIRE-Studie gezeigt, dass das Auftreten der Biomarker nach einer potenziell nierenschädigenden Exposition dynamisch und nur vorübergehend ist – was eine gezielte Auswahl des Messzeitpunkts entscheidend macht⁹⁷. Zusätzlich hebt unsere Studie die Relevanz des Einflusses von Furosemid auf die Biomarker-Konzentrationen hervor. Die durch Furosemid induzierte Verdünnung des Urins könnte in Studien, die diesen Effekt nicht berücksichtigt haben, zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Wie bereits beschrieben, sank die Konzentration von TIMP-2*IGFBP-7 nach der Furosemid-Gabe signifikant im Vergleich zur Ausgangslage, was ein Hinweis darauf ist, dass Verdünnungseffekte die Messung beeinflussen können⁹⁸. Die präzise Berücksichtigung pharmakologischer Effekte ist daher entscheidend für die korrekte Interpretation der TIMP-2*IGFBP-7-Werte und könnte die diagnostische Genauigkeit deutlich verbessern.

Schließlich könnten auch Unterschiede in den Studienzielen eine Rolle spielen. Während unsere Arbeit darauf abzielte, eine spezifische Hochrisikogruppe zu identifizieren und die prädiktive Leistung eines kombinierten Ansatzes zu bewerten, fokussierten andere Studien häufig auf breitere Fragestellungen oder Frühwarnsysteme für AKI. Diese unterschiedlichen Zielsetzungen können ebenfalls zu einer Variabilität der Ergebnisse geführt haben. Wie eine Meta-Analyse zeigt, hängt die diagnostische Aussagekraft von TIMP-2*IGFBP-7 signifikant von Faktoren wie dem Zeitpunkt der Messung, dem Schweregrad des AKI sowie dem jeweiligen klinischen Setting ab⁹⁹.

5.10. Ausblick

5.10.1. Notwendigkeit weiterer Studien

Unsere Studie hebt die Notwendigkeit weiterer randomisierter, kontrollierter Studien hervor, um die Anwendung des kombinierten Ansatzes aus FST und TIMP2*IGFBP7-Messungen bei der Behandlung von SA-AKI-Patienten zu validieren und zu optimieren. Dabei stellt sich die Frage nach dem Zeitpunkt der Initiierung und Beendigung einer RRT und wie dieser die klinischen Ergebnisse beeinflusst. Zukünftige Forschungen sollen analysieren, ob ein früher Dialysebeginn Langzeitkomplikationen, wie die MAKE360, verhindern kann. Zukünftige Studien könnten untersuchen, ob innerhalb dieser Gruppe eine frühzeitige Dialyse im Vergleich zu einer abwartenden Strategie unterschiedliche klinische Ergebnisse aufweist. Solche Studien sollten insbesondere langfristige Endpunkte wie MAKE360 oder die Abhängigkeit von einer Dialyse betrachten, um fundierte Empfehlungen zur zeitlichen Steuerung der RRT geben zu können. Ebenso wichtig ist die Klärung, wie der kombinierte Ansatz genutzt werden kann, um Patienten zu identifizieren, bei denen eine Dialyse sicher beendet werden kann, ohne das Risiko eines erneuten Nierenversagens einzugehen.

Ein Ziel zukünftiger Studien sollte die Prüfung unseres Ansatzes in unterschiedlichen klinischen Kontexten sein. Randomisierte, kontrollierte Studien sollten untersuchen, welche Strategie – ein früher oder verzögerter Dialysebeginn – bessere Ergebnisse hinsichtlich Mortalität, Dialyseabhängigkeit und Langzeitprognose erzielt. Darüber hinaus könnte die Einsatzdauer der Dialyse durch die prädiktive Stärke von FST und TIMP-2*IGFBP-7 weiter optimiert werden. Weitere mechanische Studien können helfen, die zugrunde liegenden biologischen Mechanismen dieser Biomarker zu verstehen, insbesondere im Zusammenhang mit pharmakologischen Interventionen, wie der Gabe von Furosemid.

Neben randomisierten Studien könnten pragmatische Real-World-Ansätze die Integration des kombinierten Ansatzes in den Klinikalltag untersuchen. Solche Studien sollten die Akzeptanz bei Klinikpersonal, mögliche Implementierungshindernisse, sowie die Kosten-Nutzen-Bilanz erfassen. Bedeutend wäre hierbei die Evaluation, wie sich der Ansatz in bestehende Standardprotokolle integrieren lässt und ob er zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse beiträgt. Langzeitstudien könnten ebenfalls einen Aspekt darstellen, um die Rolle der Biomarker bzgl. Spätfolgen zu bewerten. Der Nachweis einer erhöhten MAKE360-Inzidenz bei SA-AKI-Patienten in unserer Studie zeigt, wie wichtig die Langzeitüberwachung von Hochrisikopatienten ist. Zukünftige Studien sollten daher untersuchen, wie Biomarker in der Nachsorge eingesetzt werden können, um Spät-Komplikationen frühzeitig zu erkennen und gezielt dagegen vorzugehen. Daher sollten sich zukünftige Forschungsarbeiten nicht nur auf kurzfristige Ergebnisse fokussieren, sondern auch die langfristige Prognose von SA-AKI-Patienten einbeziehen.

5.10.2. Optimale Therapieentscheidung – Frühe Dialyse oder konservatives Abwarten?

Die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt für die Initiierung der RRT bei Patienten mit SA-AKI bleibt weiterhin ungeklärt. Während einige Studien darauf hinweisen, dass eine frühe Dialyse potenziell das Fortschreiten der Nierenschädigung begrenzen kann, zeigen andere, dass eine verzögerte Strategie eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine spontane Erholung der Nierenfunktion bietet und unnötige invasive Eingriffe vermeidet.

Eine multizentrische randomisierte Studie fand keinen Überlebensvorteil einer frühen Dialyse, und 38% der Patienten in der verzögerten Gruppe benötigten letztlich gar keine RRT⁴⁰. Demgegenüber zeigte eine Single-Center-Studie eine signifikante Reduktion der 90-Tage-Mortalität durch eine frühe Dialyse⁶⁶. Diese widersprüchlichen Ergebnisse unterstreichen, dass eine allgemeingültige Empfehlung nicht sinnvoll ist und dass eine gezieltere Patientenselektion notwendig wäre.

Ein vielversprechender Ansatz könnte der Einsatz funktioneller Tests und Biomarker sein. Eine Pilotstudie zeigte, dass der FST Patienten identifizieren kann, die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Dialyse benötigen⁵³. Zusammen mit TIMP-2*IGFBP-7 könnte eine verbesserte individuelle Risikostratifizierung helfen, unnötige Dialysen zu vermeiden und Hochrisikopatienten frühzeitig zu erkennen.

Die vorliegende Studienlage zeigt, dass es auch um eine präzisere Identifikation derjenigen Patienten geht, die tatsächlich von einer frühzeitigen Dialyse profitieren und nicht nur um die Frage, ob eine Dialyse früh oder spät stattfinden soll.

5.10.3. Offene Fragestellungen

Es bleiben zentrale Fragen zur Indikation von Dialyseinitiation und -abbruch. Trotz der Fortschritte in der Forschung zu AKI und den damit verbundenen Therapieoptionen, offen. Hierzu zählt insbesondere der optimale Zeitpunkt für den Beginn oder das Beenden einer RRT und stellt damit eine der größten Herausforderungen in der Behandlung von SA-AKI-Patienten dar.

Der frühzeitige Beginn einer RRT kann von Vorteil sein, um eventuell schwerwiegende Komplikationen zu vermeiden, wie beispielsweise Hypervolämie, Elektrolytstörungen oder metabolischer Azidose. Jedoch besteht gleichzeitig das Risiko, Patienten eventuell unnötigerweise mit einer invasiven Therapie zu konfrontieren, die mit Komplikationen, wie beispielsweise Infektionen, Blutungen oder einer verlängerten Dialysezeit, einhergehen kann. Randomisierte, kontrollierte Studien haben bislang widersprüchliche Ergebnisse geliefert, was die Vorteile einer frühen - gegenüber einer verzögerten RRT betrifft. So zeigte eine multizentrische Studie keinen Überlebensvorteil für eine frühe RRT, wobei 38 % der Patienten

in der verzögerten Gruppe gar keine Dialyse benötigten⁴⁷. Demgegenüber berichtete eine Single-Center-Studie von einer signifikanten Reduktion der 90-Tage-Mortalität durch frühzeitigen Beginn der RRT⁶⁶.

Ein Ansatz, der sich aus unserer Arbeit ableitet, könnte darin bestehen, spezifische Hochrisikogruppen zu identifizieren, wie sie durch den kombinierten Einsatz des FST und der TIMP2*IGFBP7-Biomarker definiert wurden.

Ebenso relevant ist die Frage, wann eine laufende Dialysebehandlung sicher beendet werden kann. Derzeit gibt es keine klaren Richtlinien oder prädiktiven Marker, die zuverlässig anzeigen können, wann die Nierenfunktion ausreichend regeneriert ist, um ohne RRT auszukommen. Der FST und die TIMP-2*IGFBP-7-Konzentrationen könnten auch in diesem Kontext von Nutzen sein. So könnte der FST genutzt werden, um die Funktionsfähigkeit der Niere vor einem Dialyseauslassversuch zu bewerten, während die Urinbiomarker zusätzliche Informationen über die Regeneration des Tubulusschadens der Niere liefern könnten.

5.11. Fazit

Die vorliegende Arbeit liefert entscheidende Erkenntnisse zur Optimierung der Diagnose und Behandlung von SA-AKI durch den kombinierten Einsatz des FST und der TIMP-2*IGFBP-7 Biomarker-Messung zwei Stunden im Anschluss daran. Dieser Ansatz verbessert die Vorhersagemöglichkeit, die eine präzise Identifikation von Hochrisikopatienten mit dringendem Bedarf an RRT signifikant verbessert.

Mit einer Spezifität von 96% und einem PPW von 86% zeigt der kombinierte Ansatz eine diagnostische Präzision, die herkömmliche laborchemische Marker wie Kreatinin oder Harnstoff deutlich übertrifft. Unsere Daten verdeutlichen jedoch auch, dass weder der FST noch die Biomarker für sich allein genügen, um den RRT-Bedarf sicher zu prognostizieren. Die Kombination beider Methoden überwindet diese Limitierungen und optimiert die diagnostische Aussagekraft.

Der Fokus auf den Zwei-Stunden-Zeitpunkt für die TIMP-2*IGFBP-7-Messung nach Furosemidgabe ermöglicht eine praktikable Integration in den Klinikalltag. Diese Herangehensweise spart Ressourcen, beschleunigt Entscheidungsprozesse und unterstützt eine genaue Therapieplanung.

Darüber hinaus weisen die Ergebnisse auf die Notwendigkeit einer erweiterten, multidisziplinären Nachsorge für SA-AKI-Patienten hin. Die erhöhte Inzidenz von Langzeitkomplikationen wie MAKE360 bei RRT-Patienten zeigt die Bedeutung einer frühzeitigen Identifikation von Hochrisikopatienten und gezielter, nierenprotektiver Strategien über die Akutphase hinaus.

Insgesamt zeigt unsere Arbeit, dass durch die Anwendung des kombinierten Ansatzes nicht nur unnötige invasive Eingriffe vermieden werden können, sondern auch eine individuellere und somit bedarfsgerecht optimierte Versorgung von SA-AKI-Patienten ermöglicht werden kann. Die Ergebnisse unserer Studie können als eine Grundlage für zukünftige Studien zur zeitlichen Steuerung der RRT und zur Weiterentwicklung von Nachsorgeprotokollen dienen, mit dem Ziel, die Behandlungsergebnisse und Lebensqualität von SA-AKI-Patienten nachhaltig zu verbessern.

6. Literaturverzeichnis

Uncategorized References

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; **315**(8): 801-10.
2. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; **315**(8): 762-74.
3. Grondman I, Pirvu A, Riza A, Ioana M, Netea MG. Biomarkers of inflammation and the etiology of sepsis. *Biochem Soc Trans* 2020; **48**(1): 1-14.
4. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol* 2017; **39**(5): 517-28.
5. Ono S, Tsujimoto H, Hiraki S, Aosasa S. Mechanisms of sepsis-induced immunosuppression and immunological modification therapies for sepsis. *Ann Gastroenterol Surg* 2018; **2**(5): 351-8.
6. Horner C, Bouchon A, Bierhaus A, et al. [Role of the innate immune response in sepsis]. *Anaesthetist* 2004; **53**(1): 10-28.
7. Beyer D, Hoff J, Sommerfeld O, Zipprich A, Gassler N, Press AT. The liver in sepsis: molecular mechanism of liver failure and their potential for clinical translation. *Mol Med* 2022; **28**(1): 84.
8. Hodgin KE, Moss M. The epidemiology of sepsis. *Curr Pharm Des* 2008; **14**(19): 1833-9.
9. Gauer R, Forbes D, Boyer N. Sepsis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2020; **101**(7): 409-18.
10. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care* 2019; **23**(1): 374.
11. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; **22**(7): 707-10.
12. Moreno R, Rhodes A, Piquilloud L, et al. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score: has the time come for an update? *Crit Care* 2023; **27**(1): 15.
13. Klein SJ, Lehner GF, Forni LG, Joannidis M. Oliguria in critically ill patients: a narrative review. *J Nephrol* 2018; **31**(6): 855-62.

14. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; **29**(4): 530-8.
15. Hu Q, Hao C, Tang S. From sepsis to acute respiratory distress syndrome (ARDS): emerging preventive strategies based on molecular and genetic researches. *Biosci Rep* 2020; **40**(5).
16. Woznica EA, Inglot M, Woznica RK, Lysenko L. Liver dysfunction in sepsis. *Adv Clin Exp Med* 2018; **27**(4): 547-51.
17. Rinaldi I, Sudaryo MK, Prihartono NA. Disseminated Intravascular Coagulation in Sepsis and Associated Factors. *J Clin Med* 2022; **11**(21).
18. Bell M, Larsson A, Venge P, Bellomo R, Martensson J. Assessment of cell-cycle arrest biomarkers to predict early and delayed acute kidney injury. *Dis Markers* 2015; **2015**: 158658.
19. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012; **380**(9843): 756-66.
20. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers* 2021; **7**(1): 52.
21. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev* 2016; **37**(2): 85-98.
22. Chindarkar NS, Chawla LS, Straseski JA, et al. Reference intervals of urinary acute kidney injury (AKI) markers [IGFBP7][TIMP2] in apparently healthy subjects and chronic comorbid subjects without AKI. *Clin Chim Acta* 2016; **452**: 32-7.
23. Goyal A, Daneshpajouhnejad P, Hashmi MF, Bashir K. Acute Kidney Injury. StatPearls. Treasure Island (FL); 2023.
24. Zhu A, Whitlock RH, Ferguson TW, et al. Metabolic Acidosis is Associated With Acute Kidney Injury in Patients With CKD. *Kidney Int Rep* 2022; **7**(10): 2219-29.
25. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2009; **20**(3): 672-9.
26. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012; **120**(4): c179-84.
27. Schmidt JJ, Beutel G, Kielstein JT. [Diagnosis and pathophysiology of acute renal failure - is prevention possible?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; **140**(4): 245-9.
28. Turgut F, Awad AS, Abdel-Rahman EM. Acute Kidney Injury: Medical Causes and Pathogenesis. *J Clin Med* 2023; **12**(1).

29. Moresco RN, Bochi GV, Stein CS, De Carvalho JAM, Cembranel BM, Bollick YS. Urinary kidney injury molecule-1 in renal disease. *Clin Chim Acta* 2018; **487**: 15-21.
30. Hardenberg JB, Stockmann H, Eckardt KU, Schmidt-Ott KM. [COVID-19 and acute kidney injury in the intensive care unit]. *Nephrologie* 2021; **16**(1): 20-5.
31. Kashani K, Rosner MH, Ostermann M. Creatinine: From physiology to clinical application. *Eur J Intern Med* 2020; **72**: 9-14.
32. Toffaletti JG. Improving the clinical value of estimating glomerular filtration rate by reporting all values: a contrarian viewpoint. *Nephron Clin Pract* 2010; **115**(3): c177-81.
33. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev* 2000; **80**(3): 1107-213.
34. Steffl JL, Bennett W, Olyaei AJ. The old and new methods of assessing kidney function. *J Clin Pharmacol* 2012; **52**(1 Suppl): 63S-71S.
35. Luo H, Yang X, Chen K, Lan S, Liao G, Xu J. Blood creatinine and urea nitrogen at ICU admission and the risk of in-hospital death and 1-year mortality in patients with intracranial hemorrhage. *Front Cardiovasc Med* 2022; **9**: 967614.
36. Arihan O, Wernly B, Lichtenauer M, et al. Blood Urea Nitrogen (BUN) is independently associated with mortality in critically ill patients admitted to ICU. *PLoS One* 2018; **13**(1): e0191697.
37. Khatua CR, Sahu SK, Meher D, et al. Admission Serum Urea is a Better Predictor of Mortality than Creatinine in Patients With Acute-On-Chronic Liver Failure and Acute Kidney Injury. *J Clin Exp Hepatol* 2021; **11**(5): 565-72.
38. Edelstein CL. Biomarkers of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; **15**(3): 222-34.
39. Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care* 2015; **19**: 251.
40. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med* 2018; **379**(15): 1431-42.
41. Rahmel T, Nowak H, Rump K, Siffert W, Peters J, Adamzik M. The aquaporin 5 - 1364A/C promoter polymorphism impacts on resolution of acute kidney injury in pneumonia evoked ARDS. *PLoS One* 2018; **13**(12): e0208582.
42. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021; **47**(11): 1181-247.

43. Murugan R, Kellum JA. Fluid balance and outcome in acute kidney injury: is fluid really the best medicine? *Crit Care Med* 2012; **40**(6): 1970-2.
44. Honore PM, Nguyen HB, Gong M, et al. Urinary Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 and Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7 for Risk Stratification of Acute Kidney Injury in Patients With Sepsis. *Crit Care Med* 2016; **44**(10): 1851-60.
45. Zarbock A, Gerss J, Van Aken H, Boanta A, Kellum JA, Meersch M. Early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury (The ELAIN-Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; **17**(1): 148.
46. Wald R, Bagshaw SM, Investigators S-A. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. Reply. *N Engl J Med* 2020; **383**(18): 1797-8.
47. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2016; **375**(2): 122-33.
48. Claire-Del Granado R, Mehta RL. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrol* 2016; **17**(1): 109.
49. Semler MW, Rice TW, Shaw AD, et al. Identification of Major Adverse Kidney Events Within the Electronic Health Record. *J Med Syst* 2016; **40**(7): 167.
50. Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Furosemide Stress Test and Biomarkers for the Prediction of AKI Severity. *J Am Soc Nephrol* 2015; **26**(8): 2023-31.
51. Ho KM, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia* 2010; **65**(3): 283-93.
52. Polat G, Ugan RA, Cadirci E, Halici Z. Sepsis and Septic Shock: Current Treatment Strategies and New Approaches. *Eurasian J Med* 2017; **49**(1): 53-8.
53. Lumlertgul N, Peerapornratana S, Trakarnvanich T, et al. Early versus standard initiation of renal replacement therapy in furosemide stress test non-responsive acute kidney injury patients (the FST trial). *Crit Care* 2018; **22**(1): 101.
54. Rewa OG, Bagshaw SM, Wang X, et al. The furosemide stress test for prediction of worsening acute kidney injury in critically ill patients: A multicenter, prospective, observational study. *J Crit Care* 2019; **52**: 109-14.
55. Chen JJ, Chang CH, Huang YT, Kuo G. Furosemide stress test as a predictive marker of acute kidney injury progression or renal replacement therapy: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020; **24**(1): 202.
56. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care* 2013; **17**(5): R207.

57. Khan TM, Patel R, Siddiqui AH. Furosemide. StatPearls. Treasure Island (FL); 2023.
58. Shankar SS, Brater DC. Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; **284**(1): F11-21.
59. Hegde A. Diuretics in Acute Kidney Injury. *Indian J Crit Care Med* 2020; **24**(Suppl 3): S98-S9.
60. Liu C, Yan S, Wang Y, et al. Drug-Induced Hospital-Acquired Acute Kidney Injury in China: A Multicenter Cross-Sectional Survey. *Kidney Dis (Basel)* 2021; **7**(2): 143-55.
61. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998; **339**(6): 387-95.
62. Ding B, Frisina RD, Zhu X, Sakai Y, Sokolowski B, Walton JP. Direct control of Na(+)-K(+)-2Cl(-)-cotransport protein (NKCC1) expression with aldosterone. *Am J Physiol Cell Physiol* 2014; **306**(1): C66-75.
63. Willam C, Meersch M, Herbst L, et al. [Present practise patterns of renal replacement therapy in German intensive care medicine]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2022; **117**(5): 367-73.
64. Jorres A, John S, Lewington A, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: part 2: renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2013; **28**(12): 2940-5.
65. Tandukar S, Palevsky PM. Continuous Renal Replacement Therapy: Who, When, Why, and How. *Chest* 2019; **155**(3): 626-38.
66. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; **315**(20): 2190-9.
67. Investigators S-A, Canadian Critical Care Trials G, Australian, et al. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2020; **383**(3): 240-51.
68. Cuartero M, Ballus J, Sabater J, et al. Cell-cycle arrest biomarkers in urine to predict acute kidney injury in septic and non-septic critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2017; **7**(1): 92.
69. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care* 2013; **17**(1): R25.
70. Wang Z. Cell Cycle Progression and Synchronization: An Overview. *Methods Mol Biol* 2022; **2579**: 3-23.
71. Medical A. NEPHROCHECK® Test Kit Package Insert. 2014.

72. Costanzo L, Soto B, Meier R, Geraghty P. The Biology and Function of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2 in the Lungs. *Pulm Med* 2022; **2022**: 3632764.
73. NEPHROCHECK® TEST PREDICTS ACUTE KIDNEY INJURY RISK IN SEPSIS PATIENTS INCLUDING THOSE WITH OTHER ORGAN FAILURES Rapid Identification of Septic Patients at High Risk for Developing AKI Could Substantially Improve the Therapeutic Approach 2016.
74. Nino ME, Serrano SE, Nino DC, et al. TIMP1 and MMP9 are predictors of mortality in septic patients in the emergency department and intensive care unit unlike MMP9/TIMP1 ratio: Multivariate model. *PLoS One* 2017; **12**(2): e0171191.
75. Oezkur M, Magyar A, Thomas P, et al. TIMP-2*IGFBP7 (Nephrocheck(R)) Measurements at Intensive Care Unit Admission After Cardiac Surgery are Predictive for Acute Kidney Injury Within 48 Hours. *Kidney Blood Press Res* 2017; **42**(3): 456-67.
76. Melia DJ, Saha S. Abstracts of the 34th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, March 18-21, 2014, Brussels, Belgium. *Crit Care* 2014; **18 Suppl 1**(Suppl 1): P1-P502.
77. Pastor MV. Direct immunofluorescent labeling of cells. *Methods Mol Biol* 2010; **588**: 135-42.
78. Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; **189**(8): 932-9.
79. Hoste EA, McCullough PA, Kashani K, et al. Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2014; **29**(11): 2054-61.
80. MEDICAL A. NEPHROCHECK Testkit Packungsbeilage.
81. Zavada J, Hoste E, Cartin-Ceba R, et al. A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification. *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25**(12): 3911-8.
82. Fiorentino M, Xu Z, Smith A, et al. Serial Measurement of Cell-Cycle Arrest Biomarkers [TIMP-2] . [IGFBP7] and Risk for Progression to Death, Dialysis, or Severe Acute Kidney Injury in Patients with Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202**(9): 1262-70.
83. Doukas P, Frese JP, Eierhoff T, et al. The NephroCheck bedside system for detecting stage 3 acute kidney injury after open thoracoabdominal aortic repair. *Sci Rep* 2023; **13**(1): 11096.
84. Gocze I, Koch M, Renner P, et al. Urinary biomarkers TIMP-2 and IGFBP7 early predict acute kidney injury after major surgery. *PLoS One* 2015; **10**(3): e0120863.
85. Clark EG, Bagshaw SM. Unnecessary renal replacement therapy for acute kidney injury is harmful for renal recovery. *Semin Dial* 2015; **28**(1): 6-11.

86. Liu C, Lu X, Mao Z, et al. The diagnostic accuracy of urinary [TIMP-2].[IGFBP7] for acute kidney injury in adults: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; **96**(27): e7484.
87. Erstad BL. Usefulness of the Biomarker TIMP-2*IGFBP7 for Acute Kidney Injury Assessment in Critically Ill Patients: A Narrative Review. *Ann Pharmacother* 2022; **56**(1): 83-92.
88. Wiguna, II, Bhaskara GNI, Putri MRA, Ardianto P, Atmoko W. TIMP2 and IGFBP-7 as Biomarkers For The Diagnosis of Acute Kidney Injury (AKI) in Post-operative Patients: An Evidence-Based Case Report. *Acta Med Indones* 2023; **55**(1): 110-7.
89. Haerkens MH, Kox M, Lemson J, Houterman S, van der Hoeven JG, Pickkers P. Crew Resource Management in the Intensive Care Unit: a prospective 3-year cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; **59**(10): 1319-29.
90. James MT, Bhatt M, Pannu N, Tonelli M. Long-term outcomes of acute kidney injury and strategies for improved care. *Nat Rev Nephrol* 2020; **16**(4): 193-205.
91. Noble RA, Lucas BJ, Selby NM. Long-Term Outcomes in Patients with Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; **15**(3): 423-9.
92. Pickering JW, Frampton CM, Walker RJ, Shaw GM, Endre ZH. Four hour creatinine clearance is better than plasma creatinine for monitoring renal function in critically ill patients. *Crit Care* 2012; **16**(3): R107.
93. Berdugo MA, Kirson NY, Zimmer L, et al. Economic and clinical benefits of early identification of acute kidney injury using a urinary biomarker. *J Med Econ* 2019; **22**(12): 1281-9.
94. Bihorac A, Yavas S, Subbiah S, et al. Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. *Ann Surg* 2009; **249**(5): 851-8.
95. Hackl D, Kossack N, Schoenfelder T. [Prevalence, Costs of Medical Treatment and Modalities of Dialysis-dependent Chronic Renal Failure in Germany: Comparison of Dialysis Care of Nursing Home Residents and in Outpatient Units]. *Gesundheitswesen* 2021; **83**(10): 818-28.
96. Nushag C, Rupp C, Schmitt F, et al. Cell Cycle Biomarkers and Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor for the Prediction of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury Requiring Renal Replacement Therapy: A Prospective, Exploratory Study. *Crit Care Med* 2019; **47**(12): e999-e1007.
97. Ostermann M, McCullough PA, Forni LG, et al. Kinetics of Urinary Cell Cycle Arrest Markers for Acute Kidney Injury Following Exposure to Potential Renal Insults. *Crit Care Med* 2018; **46**(3): 375-83.

98. Palmowski L, Lindau S, Henk LC, et al. Predictive enrichment for the need of renal replacement in sepsis-associated acute kidney injury: combination of furosemide stress test and urinary biomarkers TIMP-2 and IGFBP-7. *Ann Intensive Care* 2024; **14**(1): 111.

99. Huang F, Zeng Y, Lv L, et al. Predictive value of urinary cell cycle arrest biomarkers for all cause-acute kidney injury: a meta-analysis. *Sci Rep* 2023; **13**(1): 6037.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ätiologie des akuten Nierenversagens

Abbildung 2: Pathomechanismus der Signalkaskade von IGFBP-7 und TIMP-2

Abbildung 3: AKI-Erkennung von TIMP-2*IGFBP-7 und Kreatinin im Vergleich

Abbildung 4: Schematische Darstellung des NephroCheck® Testverfahrens

Abbildung 5: Verlauf der Biomarker nach FST

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Vorhersage der Notwendigkeit einer RRT innerhalb von 7 Tagen nach der Diagnose eines SA-AKI

Abbildung 7: Cuf-Off von Sensitivität und Spezifität

Abbildung 8: Prädiktive Leistung der Testverfahren

Abbildung 9: Methodik der Prädiktionsverfahren

Abbildung 10: Prognosegenauigkeit

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: SOFA-Score

Tabelle 2: Definition der akuten Nierenschädigung nach KDIGO

Tabelle 3: Erfassungsgrenze (LoB) und Bestimmungsgrenze (LoQ)

Tabelle 4: Nachweisgrenze (LoD) und Bestimmungsgrenze (LoQ)

Tabelle 5: Repräsentative Ergebnisse der Reproduzierbarkeit der Biomarkerproben im NephroCheck Test

Tabelle 6: Interferenzkonzentrationen dreier relevanter Substanzen für den NephroCheck® Test

Tabelle 7: Patientencharakteristika

Tabelle 8: Outcome der Patienten

Tabelle 9: Konzentration von TIMP-2*IGFBP-7 zu definierten Zeitpunkten nach FST

Tabelle 10: Testgenauigkeit des FST und der TIMP-2*IGFBP-7-Messungen

Tabelle 11: Nettoreklassifizierungsverbesserung der TIMP-2*IGFBP-7-Messungen 2h nach dem FST

Tabelle 12: Uni- und multivariate Regression zur Abhängigkeit von RRT innerhalb der ersten 7 Tage

8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden publiziert in

Lars Palmowski, Simone Lindau, Laura Contreras Henk, Britta Marko, Andrea Witowski, Hartmuth Nowak, Sandra E. Stoll, Kai Zacharowski, Bernd W. Böttiger, Jürgen Peters, Michael Adamzik, Fabian Dusse, Tim Rahmel

Predictive enrichment for the need of renal replacement in sepsis-associated acute kidney injury: combination of furosemide stress test and urinary biomarkers TIMP-2 and IGFBP-7. *Annals of Intensive Care*. 2024 July 13;14(1):111.

doi: 10.1186/s13613-024-01349-4.