



**Fakultät für Medizin der Technischen Universität München**

Klinikum rechts der Isar

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

Direktor: Prof. Dr. Roland M. Schmid

---

**Frühzeitige Abschätzung der Mortalität bei Intensivpatienten  
basierend auf der Urinkonzentration von TIMP-2 (Gewebeinhibitor  
der Metalloproteinase-2) und von IGFBP 7 (Insulin Like Growth  
Factor Binding Protein 7) mittels des NephroChecks™ (ICU-Neck)**

---

**Viola Margaritha Eising**

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Dirk Wilhelm
2. Priv.-Doz. Dr. Tobias Lahmer

Die Dissertation wurde am 26.08.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 29.12.2020 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>2</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>5</b>
<b>VORWORT .....</b>	<b>8</b>
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>9</b>
<b>1.1 DIE NIERE.....</b>	<b>9</b>
1.1.1 Makroskopische Anatomie .....	9
1.1.2 Mikroskopische Anatomie .....	9
1.1.3 Physiologie.....	9
<b>1.2 DIE AKUTE NIERENSCHÄDIGUNG ODER ACUTE KIDNEY INJURY (AKI).....</b>	<b>10</b>
1.2.1 Definition nach KDIGO .....	10
1.2.2 Epidemiologie .....	11
1.2.3 Ätiologie und Pathogenese.....	12
<b>1.3 DIAGNOSTIK DER NIERENFUNKTION .....</b>	<b>13</b>
1.3.1 Goldstandard GFR und das Problem mit dem Kreatinin .....	13
1.3.2 Abschätzung der GFR.....	14
1.3.3 Biomarker als ergänzende Diagnostik des AKI.....	15
1.3.4 Identifizierung der vielversprechenden Biomarker TIMP-2 und IGFBP 7 .....	17
<b>1.4 DIE BEDEUTUNG DER AKUTEN NIERENSCHÄDIGUNG AUF DER ICU .....</b>	<b>18</b>
1.4.1 Verlauf und Komplikation des AKI .....	18
1.4.2 Prognose des AKI .....	18
1.4.3 Therapie des AKI .....	18
<b>2 PROBLEM UND FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>20</b>
<b>3 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>21</b>
<b>3.1 ETHIK .....</b>	<b>21</b>
<b>3.2 STUDIENDESIGN .....</b>	<b>21</b>
<b>3.3 STUDIENGRÖßE.....</b>	<b>21</b>
<b>3.4 SETTING .....</b>	<b>21</b>
<b>3.5 STUDIENTEILNEHMER .....</b>	<b>21</b>
<b>3.6 VARIABLEN .....</b>	<b>22</b>
<b>3.7 DATENQUELLEN/MESSMETHODEN .....</b>	<b>23</b>
3.7.1 Der Bedside-Test NephroCheck™ .....	25
3.7.2 Scoring-Systeme und Klassifikationen .....	26
3.7.2.1 APACHE II-Score .....	26
3.7.2.2 SOFA Score .....	26
3.7.2.3 GCS-Scale .....	27
3.7.2.4 RIFLE-Klassifikation .....	27
3.7.2.5 AKIN-Kriterien .....	28
<b>3.8 STATISTISCHE METHODEN .....</b>	<b>29</b>
<b>3.9 BIAS.....</b>	<b>30</b>
<b>3.10 ENDPUNKTE DER STUDIE .....</b>	<b>30</b>
3.10.1 Primärer Endpunkt.....	30
3.10.2 Sekundäre Endpunkte .....	30
<b>4 ERGEBNISSE .....</b>	<b>31</b>
<b>4.1 DESKRIPTIVE STATISTIK .....</b>	<b>31</b>
4.1.1 Allgemeine Charakteristika.....	31
4.1.2 Hauptdiagnosen mit Verteilung.....	31
4.1.3 Klinische Charakteristika.....	32
4.1.4 Laborchemische Charakteristika.....	33
4.1.5 Registrierte Endpunkte .....	35

<b>4.2</b>	<b>BIVARIATE KORRELATION NACH SPEARMAN</b> .....	<b>36</b>
4.2.1	Beste Korrelation mit den Endpunkten.....	36
4.2.2	Korrelation des NephroCheck™ mit den Endpunkten.....	36
4.2.3	Korrelation AKI.....	37
4.2.4	Korrelation Hämodialyse.....	37
4.2.5	Korrelation Mortalität.....	38
4.2.5.1	Mortalität <28 Tage.....	38
4.2.5.2	Mortalität <60 Tage.....	38
4.2.5.3	Mortalität ICU.....	39
4.2.6	Korrelation kombinierter Endpunkt.....	39
<b>4.3</b>	<b>GRUPPENVERGLEICH</b> .....	<b>40</b>
4.3.1	Übersicht - Signifikante Varianz.....	40
4.3.2	Vergleich der Gruppen AKIRisk +/-.....	43
4.3.3	Gegenüberstellung AKI-Stadium und NephroCheck™ (AKI+/- NC+/-).....	45
4.3.3.1	AKI+/NC+ gegen AKI-/NC+.....	48
4.3.3.2	AKI+/NC+ gegen AKI+/NC-.....	48
4.3.3.3	AKI+/NC+ gegen AKI-/NC-.....	49
4.3.3.4	AKI+/NC- gegen AKI-/NC+.....	49
4.3.3.5	AKI+/NC- gegen AKI-/NC-.....	50
4.3.3.6	AKI-/NC+ gegen AKI-/NC-.....	50
<b>4.4</b>	<b>MULTIVARIATE LOGISTISCHE REGRESSION - PRÄDIKTOREN</b> .....	<b>51</b>
4.4.1	Prädiktoren im klinischen Routine-Modell.....	51
4.4.2	Prädiktoren der binären Endpunkte.....	51
4.4.2.1	Prädiktoren des AKI.....	52
4.4.2.2	Prädiktoren der Dialysepflicht.....	52
4.4.2.3	Prädiktor der Mortalität ICU.....	52
4.4.2.4	Prädiktor der Mortalität <28 Tage.....	53
4.4.2.5	Prädiktoren der Mortalität <60 Tage.....	53
4.4.2.6	Prädiktor des kombinierten Endpunktes.....	53
<b>4.5</b>	<b>ROC ANALYSE - VORHERSAGE DER ENDPUNKTE</b> .....	<b>54</b>
4.5.1	Die Gewinner der ROC-Analysen.....	55
4.5.2	Vorhersage AKI oder AoC.....	56
4.5.2.1	Vorhersage AKI oder AoC - Vergleich der Laborparameter.....	56
4.5.2.2	Vorhersage AKI oder AoC - Vergleich der Laborparameter mit Scores.....	56
4.5.3	Vorhersage RRT.....	57
4.5.3.1	Vorhersage RRT - Vergleich der Laborparameter.....	57
4.5.3.2	Vorhersage RRT - Routinelabor mit NephroCheck™.....	58
4.5.4	Vorhersage Mortalität - Vergleich der Laborparameter.....	58
4.5.4.1	Vorhersage Mortalität <60 Tage - Laborparameter.....	58
4.5.4.2	Vorhersage Mortalität <28 Tage - Laborparameter.....	60
4.5.4.3	Vorhersage Mortalität ICU - Laborparameter.....	61
4.5.4.4	Vorhersage Mortalität - Modell Routinelabor.....	62
4.5.5	Vorhersage Mortalität - Kombinierte Modelle.....	62
4.5.5.1	Vorhersage Mortalität <60 Tage - Labor mit Scores.....	62
4.5.5.2	Vorhersage Mortalität <28 Tage - Labor mit Scores.....	63
4.5.5.3	Vorhersage Mortalität ICU - Labor mit Scores.....	63
4.5.5.4	Vorhersage Mortalität - Modell Scores, Routinelabor und NephroCheck™.....	64
4.5.6	Vorhersage kombinierter Endpunkt - Laborparameter mit Scores.....	66
4.5.6.1	Vorhersage kombinierter Endpunkt - Laborparameter.....	66
4.5.6.2	Vorhersage kombinierter Endpunkt - Labor mit Scores.....	67
4.5.6.3	Vorhersage kombinierter Endpunkt - Scores, Routinelabor und NephroCheck™.....	67
<b>4.6</b>	<b>KAPLAN-MEIER-KURVE - ENDPUNKTE IM GRUPPENVERGLEICH</b> .....	<b>68</b>
4.6.1	Vergleich der Gruppen AKIRisk +/-.....	68
4.6.1.1	Übersicht - AKIRisk im Gruppenvergleich.....	68
4.6.1.2	Mortalität <60 Tage.....	68
4.6.1.3	Mortalität ICU.....	69
4.6.1.4	RRT.....	69
4.6.1.5	Kombinierter Endpunkt.....	70

4.6.2	Vergleich der Gruppen AKI+/- NC+/-.....	71
4.6.2.1	Übersicht - Kombination AKI (KDIGO) und AKIRisk .....	71
4.6.2.2	Mortalität <60 Tage .....	72
4.6.2.3	Mortalität ICU .....	72
4.6.2.4	RRT .....	73
4.6.2.5	Kombinierter Endpunkt.....	74
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>75</b>
5.1	ERGEBNISSE MIT INTERPRETATION .....	75
5.2	EINSCHRÄNKUNGEN .....	87
5.3	VERGLEICH MIT ANDEREN STUDIEN .....	88
5.4	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK .....	90
5.5	FAZIT.....	96
<b>6</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>98</b>
<b>7</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>100</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>101</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AaDO <sub>2</sub>	Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AKI	Acute Kidney Injury
AKIN	Acute Kidney Injury Network
AKIRisk	Acute Kidney Injury Risk
ALI	Acute Lung Injury
ANV	Akutes Nierenversagen
AoC	Acute on Chronic (Nierenversagen)
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
ARF	Acute Renal Failure
ASB	Assisted Spontaneous Breathing
ASN	American Society of Nephrology
AUC	Area Under Curve
BDK	Blasendauerkatheter
BIPAP	Bilevel Positive Airway Pressure
BM	Biomarker
BMI	Body-Maß-Index
BUN	Blood Urea Nitrogen/Harnstoff
CEP	Kombinierter Endpunkt
CKD	Chronic Kidney Disease
cm	Zentimeter
CNV	Chronisches Nierenversagen
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRF	Case of Report
d	Tag
DA	Druckassistierte Beatmung
DK	Druckkontrollierte Beatmung
eGFR	estimated Glomeruläre Filtrationsrate
EP	Endpunkt
EQC	Elektronic Quality Control
ERBP	European Renal Best Practice
ESICM	European Society of Intensive Medicine
ESKD	Endstage Kidney Disease
EU	Europa
FDA	Food And Drug Administration
FIO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstofffraktion
g/l	Gramm pro Liter
GCS	Glasgow Coma Scale

Abkürzungsverzeichnis

GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GI-Blutung	Gastrointestinale Blutung
GLP	Good Laboratory Practice
h	Stunde
ICU	Intensive Care Unit
ID	Identification Number
IGFBP 7	Insulin-like Growth Factor-Binding Protein
IL-1	Interleukin-1
IL-18	Interleukin-18
ISN	International Society of Nephrology
K <sup>+</sup>	Kalium
kDA	Kilodalton
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
kg	Kilogramm
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KH	Krankenhaus
KI	Konfidenzintervall
KIM-1	Kidney Injury Molecule-1
KÖF	Körperoberfläche
Lj.	Lebensjahr
LQC	Liquid Quality Control
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MAKE 30	Major Kidney Event (Kombination aus Tod/RRT/dauerhafter Nierenschaden/KH-Aufenthalt 30 Tage)
MAP	mittlerer arterieller Druck
max.	maximal
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mg/h	Milligramm pro Stunde
min.	Minute
ml	Milliliter
ml/kg	Milliliter pro Kilogramm
ml/kgKG	Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht
ml/min	Milliliter pro Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
mOsm/kg	Milliosmol pro Kilogramm
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
n	Anzahl
Na <sup>+</sup>	Natrium
NC	NephroCheck™

Abkürzungsverzeichnis

NC1	AKIRisk innerhalb von 12 h nach ICU Aufnahme
NC2	AKIRisk innerhalb von 12-24 h nach ICU Aufnahme
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
NGAL	Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin
NKF	National Kidney Foundation
NPV	negativ prädiktiver Wert
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OR	Odds Ratio
p	p-Wert, Signifikanzwert
PA/VO <sub>2</sub>	alveoläre Sauerstoffpartialdruck
PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
Pat.	Patient
PCT	Procalcitonin
PPV	positiv prädiktiver Wert
r	Korrelationskoeffizient
RIFLE	Risk Injury Failure Loss
ROC	Receiver Operating Characteristic
RRT	Renal Replacement Therapy
S-Bilirubin	Bilirubin gemessen im Serum
S-Cystatin C	Cystatin C gemessen im Serum
S-Harnstoff	Harnstoff gemessen im Serum
S-Kreatinin	Kreatinin gemessen im Serum
S-Natrium	Natrium gemessen im Serum
S-Procalcitonin	Procalcitonin gemessen im Serum
SA	Spontanatmung
SEN	Sensitivität
SI	Subject Identification Number
SOFA Score	Sepsis-related Organ Failure Score
SPE	Spezifität
TIMP-2	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2
U-Harnstoff	Harnstoff gemessen im Urin
U-Kreatinin	Kreatinin gemessen im Urin
U-Natrium	Natrium gemessen im Urin
U-NGAL	NGAL gemessen im Urin
u.a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
µmol/l	Mikromol pro Liter

## Vorwort

### Ist die Niere noch zu retten?

Die aktuelle Studien- und Datenlage lässt erkennen, dass die traditionelle Diagnostik und die damit verbundenen Therapiemöglichkeiten des akuten Nierenversagens (ANV) aufgebrochen und neue Verfahren etabliert werden sollen.

Betroffen von einem ANV sind zunehmend stationäre Patienten und insbesondere Intensivpatienten. Ansteigend sind in diesen Fällen die Krankenhaus-Liegezeit, Morbidität, Mortalität und letztlich Kosten für das Gesundheitssystem. (Abizaid et al., 1999; Bruno et al., 2007; Metnitz et al., 2002)

Das Syndrom des ANV definiert nach allgemein anerkannter klinischer Methode einen bereits eingetretenen Funktionsverlust. Die herkömmliche leitliniengerechte Definition des ANV basiert auf der geschätzten Glomerulären Filtrationsrate mit den Surrogatparametern Serum-Kreatinin (S-Kreatinin) und Urinausscheidung. Die prolongierte Diagnostik nach herkömmlichem Standard weist jedoch Mängel auf. (Himmelfarb & Ikizler, 2007)

Mit der neuen KDIGO-Leitlinie (März 2012) beginnt ein Paradigmenwechsel durch Einbeziehung der Nierenschädigung bei noch nicht eingetretenem Funktionsverlust (Acute Kidney Injury, AKI). (KDIGO, 2012; Zarbock et al., 2014)

Biomarker können die frühzeitige Abschätzung eines Nierenschadens, des zu erwartenden Funktionsverlusts und letztlich die Mortalitätsprognose ergänzen (R. Bellomo et al., 2012; Burchardi et al., 2011). Der Funktionsverlust soll mittels Bedside-Test NephroCheck™, der durch die „US Food and Drug Administration“ (FDA) 2014 zugelassen wurde, detektiert werden. (Kashani et al., 2013)

In dieser Studie stehen die frühzeitige Prognose des AKI, der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens (RRT) und der Mortalität anhand des Bedside-Tests im Vordergrund. Der Bedside-Test soll insbesondere mit Routineparametern und Biomarkern (u.a. Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C, NGAL) sowie mit klinischen Prognose- bzw. Bewertungs-Systemen (APACHE II- und SOFA Score) verglichen werden.

Mit dem Blick in die Zukunft sollte eine standardisierte, idealerweise verbesserte Diagnostik angeboten werden, um Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren und eine adäquate Therapie anbieten zu können. So soll die frühzeitige Diagnostik eines Nierenschadens, die Abschätzung der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens, die Morbidität und Mortalität verbessert und damit verbundene Kosten gesenkt werden. (Burchardi et al., 2011; Thomas et al., 2015)



# 1 Einleitung

## 1.1 Die Niere

### 1.1.1 Makroskopische Anatomie

Die Niere (lat. ren) ist ein paarig angelegtes Organ. Ontogenetisch und topografisch auf das menschliche Skelett bezogen findet man die Nieren beidseits der Wirbelsäule retroperitoneal im Bauchraum zwischen dem 11. Brustwirbel und 2.-3. Lendenwirbel. Eine gesunde, vollständig entwickelte Niere misst etwa 3 x 6 x 12 cm und wiegt 120 bis 200 g. Die Form der Niere ist zur Körpermitte hin konkav. Im Nierenhilum mündet zum einen die arterielle und venöse Blutversorgung (aus den großen Bauchgefäßen) und zum anderen verjüngt sich das Nierenbecken in den Harnleiter. Über das Harnblasenostium fließt der Urin weiter in die Harnblase. (Benninhoff, 2008; Schönweiß et al., 2006)

### 1.1.2 Mikroskopische Anatomie

Das Parenchym der Niere besteht aus Rinde und Mark. In der Rinde befinden sich etwa eine Million Nephrone. Ein Nephron ist die kleinste funktionelle Einheit der Niere und besteht aus Nierenkörperchen und Nierenkanälchen (Tubuli). Teile des Tubulussystems sind topografisch bereits im Nierenmark. Das Nierenkörperchen besteht aus dem Glomerulum und der Bowmanschen-Kapsel. Das Glomerulum ist ein arterio-venöses Kapillarknäuel, dessen semipermeable Filtermembran komplex aufgebaut ist. Im Nierenmark vereinen sich die Sammelrohre pyramidenförmig und die Spitze mündet über den Nierenkelch im Nierenbecken. (Benninhoff, 2008; Schönweiß et al., 2006)

### 1.1.3 Physiologie

Die Niere ist für den Menschen ein überlebenswichtiges Organ mit zahlreichen Funktionen. Die bekannteste ist wohl die Ausscheidungsfunktion. Sowohl endogene Stoffwechselprodukte (z.B. Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin) als auch exogen zugeführte Giftstoffe werden über die Nieren eliminiert.

Zu den weiteren Aufgaben der Niere zählen die Regulation des Volumen-, Elektrolythaushalts und endokrinologische Funktionen wie die Regulierung des Blutdrucks, der Blutbildung und des Kalziumhaushalts.

Grundlegend fungiert das Blut als Transportmittel für Sauerstoff, Nährstoffe, alle Stoffwechselprodukte oder auch Giftstoffe. Im Gesamten fließt durch alle Nierenkörperchen beider Nieren etwa 1 Liter Blut pro Minute (20% des Herzzeitvolumens). Die renale Durchblutung wird bei variablem Blutdruck (arterieller Mitteldruck 80-180 mmHg) autoregulatorisch konstant gehalten. Somit eignet sich die Niere als ideale Filterstation des Blutes. Hier wird ein Großteil der für den menschlichen Körper wertvollen Teilchen zurückgehalten, oder auch Abfallprodukte in die Bowman-Kapsel abgepresst. Per Definition wird das abgepresste Volumen durch die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) beschrieben.

Die GFR spiegelt als zentraler Parameter die Nierenfunktion wider und gibt das Primärharnvolumen pro Zeiteinheit an. Bei einem jungen, gesunden 20-Jährigen beispielsweise entstehen etwa 120 ml/min Primärharn. Der Primärharn wird in dem anschließenden Tubulussystem durch Rückresorption und Sekretion zu Sekundärharn (etwa 1% des Primärharnvolumens) aufbereitet und in die Harnblase abgegeben.

An der Aufbereitung des Harns sind auf zellulärer Ebene verschiedene Kanäle, Pumpen, Ko- und Symporter, Antiporter und Carrier beteiligt, deren Währung Elektrolyte, Wasser,

Aminosäuren, Glukose, Bikarbonat, Kreatinin und Harnstoff sind. In bestimmten Abschnitten des Tubulussystems regiert das osmotische Prinzip. Zusammenfassend erweist sich die Niere als essenzielle Schaltstelle des Volumen- und Elektrolythaushalts.

Endokrinologisch betrachtet hat die Niere drei weitere Funktionen. In der Nierenrinde wird das Hormon Erythropoetin gebildet, welches die Erythrozytenbildung im Knochenmark stimuliert. Ebenso in der Rinde entsteht die Endopeptidase Renin, als Teil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, das den Blutdruck stabilisiert und den Salz-Wasser-Haushalt reguliert. Und letztlich ist sie an der Aktivierung des biologisch aktiven Vitamin D beteiligt, welches zusammen mit Calcitonin (aus der Schilddrüse) und Parathormon (aus der Nebenschilddrüse) den Kalziumhaushalt reguliert. (Steffel et al., 2014)

## **1.2 Die akute Nierenschädigung oder Acute Kidney Injury (AKI)**

### **1.2.1 Definition nach KDIGO**

Das akute Nierenversagen (ANV) oder englisch „Acute Renal Failure“ (ARF) ist ein klinisch sehr relevantes Krankheitsbild, das mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert wird. Es ergeben sich Hinweise, dass in einem vergleichbaren „nierengesunden“ Patientengut das ANV sogar ein unabhängiger Risikofaktor bezüglich der Mortalität ist (Metnitz et al., 2002). In diesem Zusammenhang ist das Krankheitsbild mit steigenden Kosten für das Gesundheitssystem verbunden. Eine standardisierte Definition des Krankheitsbildes ist die Grundlage für Forschung und für eine standardisierte klinische Handlungsempfehlung (Thomas et al., 2015), um das Therapieergebnis der Patienten zu verbessern und die Kosten zu senken.

Mit der Einführung der RIFLE-Kriterien 2004 (Risk, Injury, Failure, Loss, End stage kidney disease) durch die internationale interdisziplinäre Organisation erstmals genannte ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) beginnt die Vereinheitlichung. Drei Jahre später werden die RIFLE-Kriterien auf drei Stadien reduziert. Durch eine Expertengruppe – teils aus Mitgliedern der ADQI – werden die AKI-Stadien formuliert (AKI 1/2/3) und die Gruppe nennt sich fortan AKIN (Acute Kidney Injury Networks). Zeitgleich wird zur besseren Abgrenzung der Begriff ARF in AKI (Acute Kidney Injury) angepasst, um dem Spektrum des Krankheitsbildes gerecht zu werden. Die deutsche Gesellschaft für Nephrologie empfiehlt nach wie vor den Begriff „akutes Nierenversagen (ANV)“ (Lütkes et al.); daher werden die Begriffe ANV und AKI in dieser Arbeit synonym verwendet. Auf die RIFLE- und AKIN-Kriterien soll später noch eingegangen werden. 2012 formuliert die globale gemeinnützige Stiftung KDIGO (Kidney Disease-Improving Global Outcomes) erstmalig eine Leitlinie in Form einer Handlungsempfehlung. Gemäß der Definition nach KDIGO (Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012) wird als Goldstandard die Glomeruläre Filtrationsrate als grundlegender Parameter definiert, wohingegen die Konzentration des S-Kreatinins und die Urinausscheidung Surrogatparameter darstellen. (Bienholz & Kribben, 2013; KDIGO, 2012)

Ein AKI liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt wird:

- Anstieg des S-Kreatinins um mindestens 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l) innerhalb von 48 Stunden (h)
- Anstieg des S-Kreatinins auf mindestens das 1,5-Fache eines bekannten oder angenommenen Ausgangswerts innerhalb von 7 Tagen;
- Abfall der Urinausscheidung auf weniger als 0,5 ml/kg Körpergewicht (KG)/h für mindestens 6 h.

Die Schweregradeinteilung erfolgt anhand der in Tabelle 1 genannten Kriterien.

*Tabelle 1 Schweregradeinteilung des AKI; modifiziert nach (Zarbock et al., 2014)*

<b>AKI-Stadium</b>	<b>Serum-Kreatinin</b>	<b>Urinausscheidung</b>
1	1,5- bis 1,9-facher Anstieg innerhalb von 7 Tagen <u>oder</u> Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 $\mu$ mol/l) innerhalb von 48h	<0,5 ml/kgKG/h über mehr als 6 h
2	2,0- bis 2,9-facher Kreatininanstieg	<0,5 ml/kgKG/h über mehr als 12 h
3	$\geq 3$ -facher Kreatininanstieg <u>oder</u> $\geq 4$ mg/dl (353,7 $\mu$ mol/l) mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5$ mg/dl (44,2 $\mu$ mol/l)	<0,3 ml/kgKG/h über mehr als 24 h <u>oder</u> fehlende Urinausscheidung (Anurie) für $\geq 12$ h

## 1.2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz einer akuten Nierenschädigung wird deutlich unterschätzt. Das Syndrom ist eine häufige Komplikation bei hospitalisierten Patienten - insbesondere bei Intensivpatienten. Epidemiologische Aussagen sind aufgrund zahlreicher Definitionen und fehlenden vergleichbaren Studien nicht einheitlich. Die Datenlage schwankt je nach Quelle, Fragestellung und ausgewähltem Patientenkollektiv. (Ali et al., 2007; R. Bellomo et al., 2012; Rinaldo Bellomo et al., 2004; Hoste et al., 2006; Koeze et al., 2017)

In verschiedenen Standardlehrbüchern variiert die Inzidenz bei hospitalisierten Patienten zwischen 1-25% respektive 3-10% und bei Intensivpatienten bis zu 35-40% respektive 10-30% (Burchardi et al., 2011; Steffel et al., 2014).

In der Studienliteratur variieren die Aussagen je nach Einschlusskriterien und verwendeten Referenzwerten. Lameire et al schätzt die Inzidenz in einem schwer kranken Patientenkollektiv auf 5-20% (Lameire et al., 2005). Auf der Intensivstation (ICU) wird die Inzidenz mit 1-25% angegeben (R. Bellomo et al., 2001). Fan et al gibt sogar eine Inzidenz eines AKI von mehr als 50% aller Patienten einer ICU an, von denen mehr als 30% ein AKI-Stadium 2-3 erreichen (Fan et al., 2019). Metnitz et al formuliert eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz, die 4-9% der Intensivpatienten betrifft. (Metcz et al., 2002). Liangos et al geben 7,5% RRT pflichtige Patienten an (Liangos et al., 2006).

Bei Patienten mit neu aufgetretenem akutem Nierenschaden liegt die Mortalität bei 50% und bei akut-auf-chronischem Nierenschaden bei 63% innerhalb von sechs Monaten. Generell betroffen sind eher Ältere (Ali et al., 2007). In der Literatur wird auch über bidirektionale Induktionen von akutem Nierenschaden und Lungenversagen berichtet. Experimentelle und klinische Studien haben gezeigt, dass ein Lungenversagen (ALI) durch ein AKI ausgelöst werden kann. Bidirektionale Wechselwirkungen werden durch Aktivierung von Entzündungskaskaden und konsekutivem Zytokinsturm ausgelöst. In diesem Zusammenhang wurde eine Mortalität von 80% beschrieben (Li et al., 2009; Mehta et al., 2002). Liangos et al berichtet über eine Mortalität von 21% (Liangos et al., 2006).

Bellomo et al spricht von einer Letalität, die nicht regelhaft als Endpunkt definiert ist und die zwischen 28-90% variiert (Rinaldo Bellomo et al., 2004).

Beispielhaft zeigt sich in einer repräsentativen Bevölkerungsgruppe Schottland mit 523.390 Einwohnern die Inzidenz einer Nierenschädigung mit 1811 Fällen pro Million Einwohner und

die Inzidenz der akut-auf-chronischen (AoC) Nierenschädigung mit 336 Fällen pro Million Einwohner.

Im Vergleich zeigt sich in einer groß angelegten Kohortenstudie innerhalb des Beobachtungszeitraums Januar 1996 bis Dezember 2003 die Inzidenz für einen nicht-dialysepflichtigen Nierenschaden mit 384 Fällen pro 100.000 Personenjahren. Die Inzidenz für einen dialysepflichtigen Nierenschaden liegt bei 24 Fällen pro 100.000 Personenjahren. In beiden Gruppen ist über den Beobachtungszeitraum ein Anstieg der Fallzahl über die Jahre und eine Häufung bei Männern und generell im höheren Alter zu beobachten. (Hsu et al., 2007)

Aus den bisherigen Daten eine Epidemiologie für ein AKI abzuleiten, welches zu den US-amerikanischen Nierendatensystem ESRD (End Stage Renal Disease) vergleichbar ist, ist fragwürdig. (Palevsky, 2006)

### 1.2.3 Ätiologie und Pathogenese

Anatomisch und pathophysiologisch kann das ANV/AKI unterteilt werden (Burchardi et al., 2011; Lameire et al., 2005) in:

- Das prärenale Nierenversagen; entsteht als Folge von vermindertem Volumenangebot, wodurch die renale Perfusion abnimmt und die Funktionseinheiten sekundär geschädigt werden (z.B. Hypovolämie, Hypotension)
- Das intrarenale Nierenversagen; entsteht als Folge von primärer Schädigung der Funktionseinheiten (Nephron, Glomeruli, Tubuli, Interstitium, Gefäße), zumeist toxisch, ischämisch
- Das postrenale Nierenversagen; entsteht als Folge von Obstruktion (exogen/endogen) der ableitenden Harnwege

Das ANV/AKI resultiert letztlich aus einer Zellschädigung durch Unterversorgung (Sauerstoff, Nährstoffe, Abtransport von Abfallstoffen). Ursächlich für die Unterversorgung sind eine Reihe von Risikofaktoren und prädisponierenden Faktoren, die in Tabelle 2 dargestellt werden.

*Tabelle 2 Ursachen einer akuten Nierenschädigung: Risikofaktoren und prädispositionierende Faktoren; modifiziert nach (Zarbock et al., 2014)*

<b>Risikofaktoren</b>	<b>Prädisponierende Faktoren</b>
◦ Sepsis	◦ Dehydratation oder Hypovolämie
◦ Schock	◦ Fortgeschrittenes Alter
◦ Verbrennung	◦ Frauen
◦ Trauma	◦ Chronische Nierenerkrankung
◦ Herzchirurgischer Eingriff (v.a. mit Herz-Lungen-Maschine)	◦ Chronische Erkrankung von Herz, Lunge oder Leber
◦ Großer Herzchirurgischer Eingriff	◦ Diabetes mellitus
◦ Nephrotoxische Medikamente	◦ Tumorerkrankung
◦ Kontrastmittel	◦ Anämie
◦ Gifte	

### 1.3 Diagnostik der Nierenfunktion

Die Einschränkung der Nierenfunktion kann sich klinisch unterschiedlich darstellen. Je nach Stadium präsentiert sich ein asymptomatischer, oligurischer oder polyurischer Verlauf. Unabdingbare Werkzeuge zur Diagnostik internistischer Krankheitsbilder (Anamnese, körperliche Untersuchung, medizinisch-technische und laborchemische Untersuchungen) sind die Voraussetzung, um die Verdachtsdiagnose AKI zu stellen. Oft ist ein AKI nicht offensichtlich und kann erst im fortgeschrittenem Krankheitsverlauf anhand ansteigender Serumretentionsparameter oder etwas früher anhand einer verminderten Diurese diagnostiziert werden. (R. Bellomo et al., 2012; Burchardi et al., 2011; Schönweiß et al., 2006)

#### 1.3.1 Goldstandard GFR und das Problem mit dem Kreatinin

Einer der laborchemisch gängigsten Parameter zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit der Nieren ist die GFR. Die GFR beschreibt das Volumen des gebildeten Primärharns pro Zeiteinheit [ml/min] aller Glomeruli beider Nieren und wird über die Formel berechnet:

$$GFR \left[ \frac{ml}{min} \right] = \frac{U \left[ \frac{g}{l} \right] \times U_{Vol} [ml] \times 1,73 m^2}{V \left[ \frac{g}{l} \right] \times Zeit [min] \times KO [m^2]}$$

- U = Konzentration der filtrierte Substanz im Urin
- U<sub>Vol</sub> = Urinvolumen (meist 24 Stunden Sammelurin)
- V = Konzentration der filtrierte Substanz im Serum

*Formel 1 Bestimmung der GFR; modifiziert nach (Steffel et al., 2014)*

Um die GFR berechnen zu können bietet sich ein endogener Stoff als Substanz an: Kreatinin, ein Katabolit des Muskelstoffwechsels. Das Kreatinin wird im Glomerulum frei filtrierte und im Tubulussystem nicht rückresorbierte. Das Verhältnis der Urin- und Serumkonzentrationen lässt somit direkt einen Rückschluss auf die relative Anzahl funktionstüchtige Nephronen zu. Der normale Durchschnittswert der GFR bei einem gesunden 20-jährigen normalgewichtigen Erwachsenen beträgt 120 – 130 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Bei einer Einschränkung der Nierenfunktion würde die GFR erwartungsgemäß sinken, das Kreatinin unzureichend aus dem Blut filtrierte werden und das S-Kreatinin würde ansteigen.

Die frühzeitige und spezifische Diagnostik auf der Grundlage des Kreatinins zeigt einige Nachteile. Da das Kreatinin ein Katabolit des Muskelstoffwechsels ist, ist der Wert abhängig von Alter, Geschlecht, Körpergröße, Muskelmasse und Ethnie. Das S-Kreatinin und die GFR stehen nicht in einem linearen Bezug. Bei eingeschränkter Nierenfunktion wird Kreatinin zusätzlich tubulär sezerniert; somit ergibt sich ein „kreatininblinder Bereich“ (Abbildung 1). Pathologische Werte sind zu erwarten, wenn die Nierenfunktion bereits zu ca. 50% eingeschränkt ist. Die Kreatininsekretion wird zudem durch einige Medikamente gehemmt (z.B. Trimethoprim, Cimetidine). Die Einschätzung der Diurese ist zum einen vom Volumenstatus und zum anderen von der Beobachtungs-Zeit abhängig – die Beobachtung erfolgt in der Regel über 24 Stunden. Die Voraussetzung, über 24 Stunden Urin zu sammeln, erfordert Disziplin und Konsequenz; menschliche Fehler könnten sich als Störfaktor erweisen. Als weiterer Störfaktor ist die laborchemische Methode der Untersuchung bekannt; je nach Labor und Untersuchungsmethode (enzymatische Bestimmung mit Isotopen-Verdünnungs-Massenspektrometrie oder Jaffé-Reaktion) sind die Parameter untereinander nur bedingt vergleichbar.

Zusammenfassend ist eine Über- oder auch Unterschätzung der Nierenfunktion möglich. Besonders hervorzuheben dabei ist die Tatsache, dass Kreatinin als isolierter Marker für die Früherkennung eines AKI ungeeignet erscheint. (Burchardi et al., 2011; Steffel et al., 2014; Stevens et al., 2006)

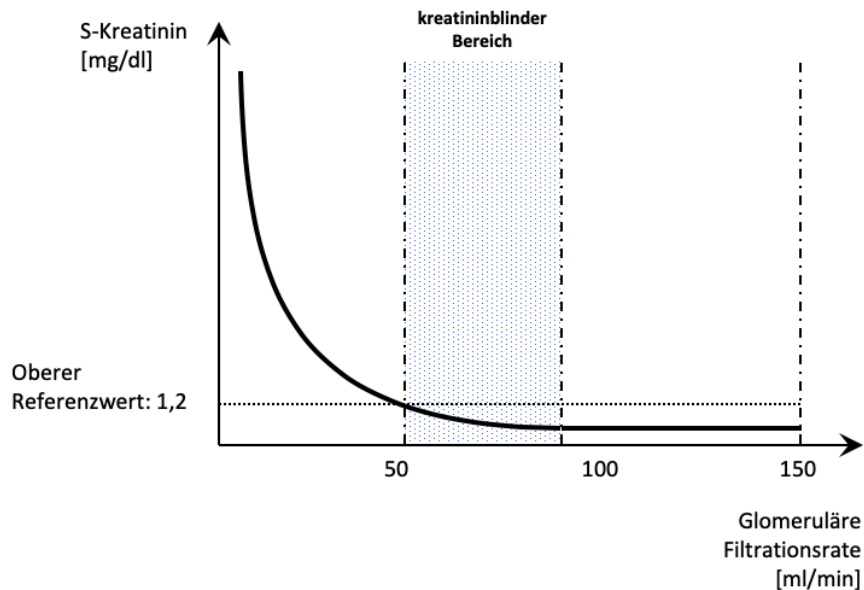


Abbildung 1 „Kreatinin-blinder Bereich“; (Steffel et al., 2014)

Als Kurve dargestellt ist das S-Kreatinin [mg/dl] in Abhängigkeit von der GFR [ml/min]. S-Kreatinin und GFR stehen nicht in einem linearen Zusammenhang, daher ist im Bereich eines „normalen“ S-Kreatinins eine bereits erniedrigte GFR nicht auszuschließen. Hier spricht man von dem „kreatininblinden“ Bereich.

### 1.3.2 Abschätzung der GFR

Zur Bestimmung der GFR kann die Abschätzung der Nierenfunktion (estimated GFR = eGFR) herangezogen werden, um Fehlerquellen zu reduzieren und die Evaluierung zu vereinfachen. Im klinischen Gebrauch werden für die eGFR am häufigsten die vereinfachte Modification of Diet in Renal Disease Formel (MDRD) oder die Cockcroft-Gault-Formel verwendet, die mit den Variablen S-Kreatinin, Alter, Geschlecht, Hautfarbe, normierte Körperoberfläche (1,73 m<sup>2</sup>) oder exakter Körpergröße und -gewicht rechnen.

Vereinfachte MDRD-Formel:

$$GFR \left( \frac{ml}{min} \right) = 186,3 \times (Kreatinin (mg/dl))^{-1,154} \times Alter (a)^{0,203}$$

zusätzlich Multiplikation falls weiblich mit 0,742

Cockcroft-Gault-Formel:

$$GFR \left[ \frac{ml}{min} \right] = \frac{140 - Alter (a) \times Körpergewicht (kg)}{72 \times Serumkreatinin \left( \frac{mg}{dl} \right)}$$

zusätzliche Multiplikation falls weiblich mit 0,85

Formel 2 Vereinfachte MDRD-Formel und Cockcroft-Gault-Formel zur Errechnung der GFR; modifiziert nach (Burchardi et al., 2011)

Ein erheblicher Nachteil dieser GFR-Abschätzung ist die Diskrepanz akuter Ereignisse bei möglicherweise noch normwertigem S-Kreatininwert. Reziprok gelten diese Formeln im Steady State des AKI (Bragadottir et al., 2013; Burchardi et al., 2011).

### 1.3.3 Biomarker als ergänzende Diagnostik des AKI

Biomarker sind messbare körperliche Eigenschaften, Merkmale oder Produkte wie beispielsweise Proteine oder Enzyme. Sie werden herangezogen, um physiologische Abweichungen zu registrieren.

Biomarker im Urin können durch verschiedene Mechanismen quantitativ verändert sein (Abbildung 2): Filtration über die glomeruläre Basalmembran (z.B. Proteinurie und Mikroalbuminurie); erhöhte oder verminderte passive Freisetzung ( $\alpha$ - und  $\pi$ -GST); aktive Induktion oder Repression mit Freisetzung bzw. Sekretion (z.B. NGAL und KIM-1); verringerte oder erhöhte Resorption bzw. Katabolismus (z.B. Cystatin C,  $\beta$ 2 Mikroglobulin). (Murray et al., 2014)

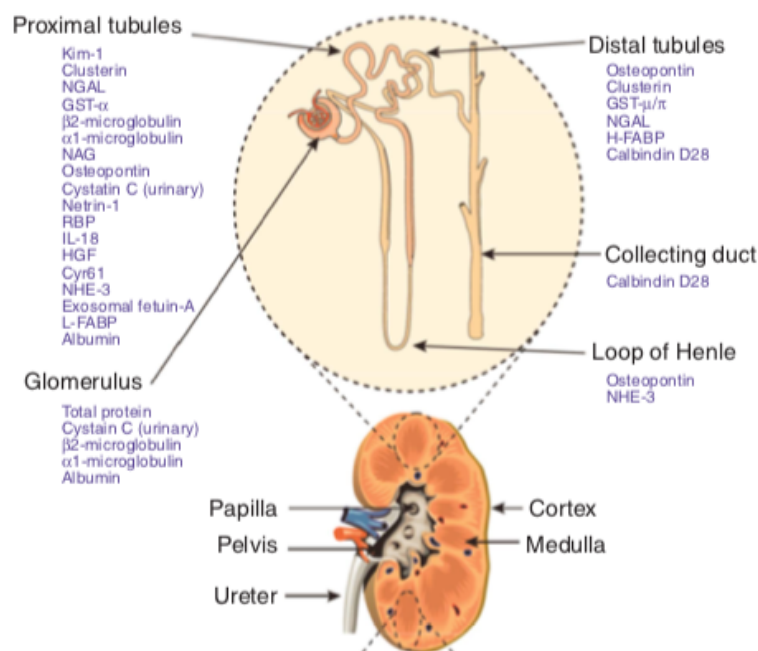


Abbildung 2 Biomarker bei AKI, modifiziert nach (Murray et al., 2014)

Dargestellt ist eine Niere mit hervorgehobener Vergrößerung eines Nephrons. Eingezeichnet sind diejenigen Stellen, an denen aufgeführte Biomarker freigesetzt werden. TIMP-2 und IGFBP 7 werden in den Tubulusepithelzellen exprimiert.

Seit Jahrzehnten wird nach Biomarkern gesucht, die die akute Einschränkung der Nierenfunktion bestenfalls zum Zeitpunkt der Schädigung erfassen, um frühzeitig eine entsprechende Therapie einzuleiten und mögliche Folgen von Funktionsverlusten zu verhindern. Im Jahr 2013 wurde in einem Consensus der ADQI eine Einteilung in funktionelle (z. B. S-Kreatinin, S-Cystatin C, Ausscheidung) und schädigende (u. a. NGAL, KIM-1) Biomarker vorgeschlagen (Murray et al., 2014), um innerhalb des Krankheitsbildes AKI besser einteilen zu können und eine Differentialdiagnose zu ermöglichen. Einige Marker zeigen Vorteile gegenüber Kreatinin auf. Zu den bestuntersuchtsten Biomarkern zählen Cystatin C, KIM-1, IL-18 und NGAL.

#### Cystatin C

Cystatin C ist ein Homodimer mit einem Molekulargewicht von 13,3 kDa und gehört zu der Familie der Cysteinproteasen-Inhibitoren. Produziert wird das Dimer in kernhaltigen Zellen, es

wird glomerulär frei filtriert, nicht rückresorbiert oder sezerniert; somit ist die glomeruläre Filtration von Cystatin C ausschließlich von der GFR bestimmt. Ein Hauptvorteil des Cystatin C gegenüber dem Kreatinin ist, dass es unabhängig vom Alter, Geschlecht, Muskelmasse und Ethnie ist. Cystatin C akkumuliert aufgrund der verminderten GFR - möglicherweise einhergehend mit einem bereits stattgefundenen Nierenschaden - und ist somit den funktionellen Biomarkern zuzuordnen. Somit bleibt auch Cystatin C ein Marker für die Abnahme der Nierenfunktion und kein früher Indikator eines AKI (Huber et al., 2012).

In verschiedenen Studien wurde eine größere Sensitivität insbesondere im „Kreatinin-blinden Bereich“ nachgewiesen. Der Nachweis gelingt ca. 24 Stunden nach Schädigung. (Bachorzewska-Gajewska et al., 2006; Hirsch et al., 2007)

#### KIM-1

KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) ist ein Transmembranprotein mit einer Immunglobulin- und Mucin-Domäne. Bei ischämischen oder toxischen Schäden der proximalen Tubuli wird es vermehrt exprimiert. Aufgrund der tubulären Sekretion der N-terminale Ektodomäne im Fall einer Nierenschädigung ist das Protein den strukturellen Biomarkern zuzuordnen. In verschiedenen Studien wurde eine größere Sensitivität - ebenfalls im „kreatininblinden“ Bereich - und auch eine größere Spezifität gezeigt. Der Nachweis gelingt ca. 2-12 Stunden nach der Schädigung. (Krawczeski et al., 2011; Slocum et al., 2012)

#### IL-18

IL-18 (Interleukin 18) ist ein proinflammatorisches Zytokin und gehört zu der IL-1-Superfamilie. Produziert wird das Zytokin u.a. von Zellen des Immunsystems und im Fall einer Nierenschädigung vermehrt über die proximalen Tubulusepithelzellen ausgeschieden. Der Nachweis gelingt nach ca. 4-6 Stunden (Peak nach 12 Stunden). (Krawczeski et al., 2011; Slocum et al., 2012)

#### NGAL

NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin) ist ein Protein, welches gekoppelt an die Gelatinase (eine Matrix-Metalloprotease) menschlicher neutrophiler Granulozyten vorkommt. Die Induktion der mRNA ist bei akuten bakteriellen Infekten oder Entzündungsprozessen gesteigert (Mishra et al., 2003). Es akkumuliert hauptsächlich im proximalen Tubulus. NGAL ist Protease-resistent und somit im Urin nach ischämischer Tubulusschädigung nachweisbar. Der Nachweis gelingt 2-12 Stunden nach der Schädigung. Auch für NGAL wurde eine verbesserte Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu Kreatinin nachgewiesen. (Huber et al., 2012)

Biomarker haben bisher keinen Einzug in die klinische Routine und auch nicht in die weiterhin Kreatinin-basierten Definitionen des AKI gehalten (Thomas et al., 2015). Das könnte möglicherweise daran liegen, dass eine Vielzahl an unterschiedlichen Biomarkern in zahlreichen Studien mit unterschiedlichsten Prüfmerkmalen untersucht wurden, jedoch weiterhin keine einheitliche klinische Handlungsempfehlung existiert. Ungewiss ist der optimale Zeitpunkt, Biomarker einzeln oder kombiniert einzusetzen, um diagnostische und therapeutische Konsequenzen zu gewinnen. (Murray et al., 2014; Siew et al., 2011)

Biomarker werden zudem weder routinemäßig noch notfallmäßig (Messung binnen 60 Minuten) bestimmt.



### 1.3.4 Identifizierung der vielversprechenden Biomarker TIMP-2 und IGFBP 7

Eine groß angelegte Literaturrecherche (Medline) im Jahr 2013, mit Einschluss der Jahre März 1995 bis Januar 2011, untersuchte 340 potentielle Biomarker hinsichtlich des Nutzens in der Identifikation eines AKI. Mittels einer zweistufigen Studie werden im Folgenden zwei vielversprechende Biomarker identifiziert: TIMP-2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2) und IGFBP 7 (Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 7). Nach einer ersten „Discovery study“ aus drei Kohorten (n=522) konnten in einer weiteren multizentrischen Studie (SAPPHIRE) für diese Proteine (TIMP-2 und IGFBP 7) die beste Performance validiert werden. Auf Details der Studie, sowie auf Folgestudien (Opal und TOPAZ) soll später noch eingegangen werden.

Zusammenfassend aus diesen Studien zeigt sich für die frühe Vorhersage (innerhalb von 12h) eines AKI (primärer Endpunkt) eine Überlegenheit aus dem Produkt der beiden neuen Biomarker (AKIRisk) gegenüber allen anderen bekannten Biomarkern.

IGFBP 7 und TIMP-2 sind Reparaturproteine, die im Fall einer Schädigung der Tubulusepithelzellen exprimiert werden und während der Zellteilung einen G1-Zell-Zyklus-Arrest induzieren (Bonventre & Yang, 2011; Price et al., 2009; Sharfuddin & Molitoris, 2011). Dieser Mechanismus dient dazu, beschädigte Zellen z.B. mit einer fehlerhaften DNS vor vollständiger Reparatur an der Teilung zu hindern (Abbildung 3). Aufgrund der bereits frühen Nachweisfähigkeit der Proteine wäre der Grundstein der frühzeitigen Diagnostik eines möglicherweise reversiblen Nierenschadens gelegt.

Die bisherigen Daten anderer Studien legen mindestens gleichwertige Sensitivität, Spezifität und Frühdiagnostik-Fähigkeit des AKIRisk wie NGAL und KIM-1 nahe. (Bihorac et al., 2014; Kashani et al., 2013)

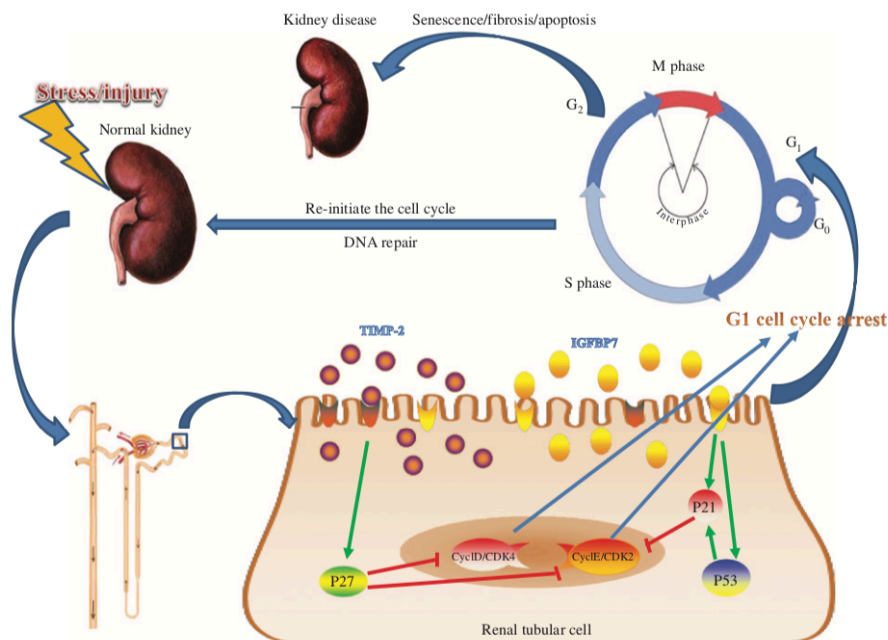


Abbildung 3 Schädigungsmechanismus der tubulären Zelle und Freisetzung von TIMP-2 und IGFBP 7, modifiziert nach (Fan et al., 2019)

Dargestellt ist der Schädigungsmechanismus einer Tubulusepithelzelle. Die Reparaturproteine TIMP-2 (24 kDa) und IGFBP 7 (29 kDa) werden hier exprimiert und sezerniert. Über einen auto- und parakrinen Mechanismus induziert IGFB 7 direkt die Expression von p53 und p21, TIMP-2 die p27 Expression. Die p-Proteine blockieren wiederum die Cyclin abhängigen Proteinkinase-Komplexe (CycD-CDK4 und CycE-CDK2). Der G1-Zell-Zyklus Arrest startet, um mögliche DNA-Schäden zu reparieren und die Zellfunktion wiederherzustellen. Die Mitose wird zugunsten der Reparatur verzögert. Im Falle eines irreparablen Schadens beginnt die Apoptose.

## **1.4 Die Bedeutung der akuten Nierenschädigung auf der ICU**

Das AKI ist eine häufige Komplikation auf der ICU, die oft einhergeht mit anderen schweren Krankheitsbildern wie beispielsweise Sepsis oder einem ARDS (Acute respiratory distress syndrom). Das AKI ist in seltenen Fällen ein isoliertes Organversagen schwer kranker Patienten der ICU (Metnitz et al., 2002). In einer Kohortenstudie wurde das AKI zudem als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität identifiziert. (Chertow et al., 1998; Lassnigg et al., 2004)

### **1.4.1 Verlauf und Komplikation des AKI**

Das Bild einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion kann sich unterschiedlich präsentieren. Klinisch imponiert das Krankheitsbild initial meistens asymptomatisch. Das S-Kreatinin und die Ausscheidungsmenge können noch im Normbereich liegen.

Im Verlauf oder zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt des Krankheitsbildes besteht das Risiko für eine oligo-, dann anurische und letztlich polyurische Phase.

Im Rahmen inadäquater Flüssigkeitszufuhr besteht das Risiko einer Hypervolämie (ggf. inklusive Lungenödem). Mit einem AKI besteht die Gefahr der Entgleisung der Elektrolyte oder des Säure-Basen-Haushalts; maligne Herzrhythmusstörungen, neuromuskuläre Störungen und metabolische Azidosen zählen hier zu den lebensbedrohlichen Komplikationen. (Burchardi et al., 2011)

### **1.4.2 Prognose des AKI**

Die Prognose der Patienten wird durch die Schwere der Erkrankung, dem Vorliegen von Begleiterkrankungen und dem Alter des Patienten bestimmt.

Häufig tritt aufgrund beispielsweise großer Operationen, Traumata oder akuter Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine physiologische Veränderung ein. Eine möglich vorübergehende Hypotonie oder Hypovolämie verursacht eine intermittierende lokale oder regionale Minderversorgung des Nierengewebes. Zusätzliche Schäden der Niere können medikamentös-toxisch bedingt sein. Die Umstände determinieren die Prognose des AKI.

Das Mortalitätsrisiko steigt mit der Höhe des S-Kreatininwertes (Lassnigg et al., 2004). Wie bereits erwähnt ist eine einheitliche Aussage bezüglich der Letalität nicht möglich, jedoch ist die Letalität je nach den vorliegenden Umständen bis zehnfach erhöht. (Rinaldo Bellomo et al., 2004; Metnitz et al., 2002)

### **1.4.3 Therapie des AKI**

Ein AKI bedarf grundsätzlich - aufgrund der Unterschiede bei der Ätiologie und dem Verlauf mit zusätzlichem Auftreten von Komplikationen - eine überwachende Therapie, die engmaschig zum einen an die Grunderkrankung und zum anderen an die akute Nierenschädigung angepasst werden muss.

Ein prärenal AKI ist nach Ausgleich des Flüssigkeitsdefizits und ein postrenal AKI nach Beseitigung der Obstruktion meistens rasch reversibel. Der kontinuierliche Übergang in einen intrarenalen AKI ist bei mangelhafter Therapie möglich.

Prinzipiell ist die Therapie des intrarenalen AKI symptomatisch oder ursächlich ausgerichtet. Anzustreben sind demnach ein ausgeglichener Volumenstatus, eine ausreichende Oxygenierung und eine stabile Kreislaufsituation. Elektrolyte und der Säure-Basen-Haushalt sollten ausgeglichen werden. Medikamente sollten in nierenadaptierten Dosierungen gewählt werden. Toxine und Abfallprodukte sollten mittels Hämodialyse entfernt werden, wenn nötig, um Folgekomplikationen zu verhindern. Thrombotische Ereignisse sollten, falls nötig, mit Antikoagulation verhindert oder mittels interventioneller Therapien beseitigt werden.

Störungen der Blutzuckerregulation verschlechtern das Therapieergebnis; anzustreben ist eine Normoglykämie. Die Ernährung soll bei verminderten Protein- und Energiereserven angepasst werden. Nach Auftreten eines AKI ist der Patient als Risikopatient für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung einzustufen. Drei Monate nach einem akuten Ereignis sollte eine Re-Evaluation der Nierenfunktion angestrebt werden. (Burchardi et al., 2011; KDIGO, 2012; Zarbock et al., 2014)

## 2 Problem und Fragestellung

Die Intensivmedizin zielt darauf ab, akut lebensbedrohliche Gesundheitszustände zu erkennen und zu behandeln. Schwer kranke Patienten sind stets Risikopatienten. Eine Assoziation mit erhöhter Morbidität und Mortalität erklärt sich als logische Schlussfolgerung.

Krankheitsbilder, die das kardiopulmonale System betreffen, sind meistens offensichtlich und über Monitoring der Organ- und Vitalparameter leicht zu identifizieren. Entsprechend geben medizinisch-technische Befunde (EKG, Labor, Bildgebung) klare Handlungsempfehlungen. Die Inzidenz wird hiervon zwar nicht beeinflusst, die Prognose und das Outcome jedoch deutlich verbessert.

Hingegen werden Krankheitsbilder, die das hepatorenale System betreffen, meist erst nach protrahierter Diagnostik erkannt.

Die verzögerte Diagnosestellung des AKI und entsprechend späte Therapieeinleitung ist mutmaßlich mit einem schlechteren Outcome betroffener Patienten assoziiert. Umgekehrt könnten bei früher Diagnosestellung frühzeitig Maßnahmen ergriffen werden, das AKI abzumildern oder zu verkürzen. Da, wie dargelegt, die üblichen klinischen Parameter keine frühe Diagnose ermöglichen, wird in die Verwendung von Biomarkern eine hohe Erwartung gesetzt.

Im Rahmen der vorliegenden Promotionsarbeit sollen daher die folgenden Fragestellungen beantwortet werden:

- Welchen Nutzen bietet der Bedside-Tests NephroCheck™ (NC) in der Vorhersage eines AKI, der Dialyse-Pflicht und der ICU-Mortalität im Vergleich zu herkömmlichen Methoden unter Verwendung von Routineparametern der Nierenfunktion (S-Kreatinin, S-Harnstoff, S-Cystatin C sowie U-NGAL)?
- Welchen ergänzenden Nutzen hat der Bedside-Test für die Diagnosestellung eines AKI nach KDIGO?
- Welche prognostische Wertigkeit besitzt der von NephroCheck™ gelieferte AKIRisk Score im Vergleich zu Scoring-Systemen wie APACHE II und SOFA?
- Welche Verbesserung der Vorhersagekraft von bestehenden Scoring-Systemen kann die Einbindung des AKIRisk liefern?

Die Fragenstellungen sollen prospektiv und retrospektiv am Patientengut der Intensivstation der II. Medizinischen Klinik untersucht werden. Unter Einbindung und dem Vergleich der Daten mittels Literaturrecherche sollen die Fragen ergänzend erarbeitet werden. Eine Fallzahl von n= 90 wurde für die Beantwortung als ausreichend kalkuliert. Für die Untersuchung wurde ein Ethikvotum der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München eingeholt.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Ethik**

Ein Ethikantrag mit Ausfertigung der Beschreibung des klinischen Forschungsvorhabens wurde bei der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München gestellt und genehmigt (Nr. 138/14 S).

Die Akquise der Studienteilnehmer wurde nach ausführlicher Aufklärung und Aushändigung einer schriftlichen Patienteninformation mit dem Patienten selber oder einem Bevollmächtigten durchgeführt. Ein zusätzliches Risiko für die Probanden bestand nicht; für den Bedside-Test NephroCheck™ wurde alleine eine geringe Menge Urin zusätzlich zu der Routineuntersuchung gewonnen und getestet. Die Zustimmung wurde ohne finanziellen Interessenkonflikt eingeholt.

### **3.2 Studiendesign**

Für die zuvor beschriebene Zielsetzung wurde eine monozentrische, prospektive Beobachtungsstudie gewählt.

### **3.3 Studiengröße**

Um eine Überlegenheit in der Vorhersage der ICU-Mortalität gegenüber der Treffsicherheit des Münzwurfs (50%) bei einer angenommenen Treffsicherheit von 67% mit einer statistischen Power von 91.1% nachweisen zu können ist eine Fallzahl von 90 Patienten erforderlich ( $p < 0.05$ ; two-tailed test).

### **3.4 Setting**

Die Studie wurde in der medizinischen Klinik und Poliklinik II, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, durchgeführt. Die Rekrutierung fand im Zeitraum 04.04.2014 bis 27.10.2014 und unabhängig von der Uhrzeit statt. Der Zeitraum der kompletten Datenerhebung mit Nachverfolgung erstreckt sich bis 15.09.2015.

Die Einschlusskriterien wurden wie folgt definiert:

- Aufnahme auf ICU
- Urinabgabe innerhalb von 12 h nach Aufnahme
- Die Datenerhebung muss ausreichend möglich sein

Die Ausschlusskriterien wurden wie folgt definiert:

- Fehlendes Einverständnis des Patienten/des gesetzlichen Betreuers
- Dialyse >3 Monate, eine Peritonealdialyse, Plasmapherese
- Alter <18 Jahren
- Feststellung einer Schwangerschaft

### **3.5 Studienteilnehmer**

Um eine qualitativ hochwertige Vergleichbarkeit des Patientenkollektivs zu schaffen wird eine standardisierte Datenerhebung in einem relativ gut vergleichbaren Patientengut gewählt. Die Daten wurden ausschließlich auf der internistischen ICU 2/11 – bestehend aus 9 Bettplätzen erhoben.

Von 114 Patienten wurde 106 nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt (Flowchart Abbildung 4). Jeder Proband wurde nur einmalig in die Studie eingeschlossen.

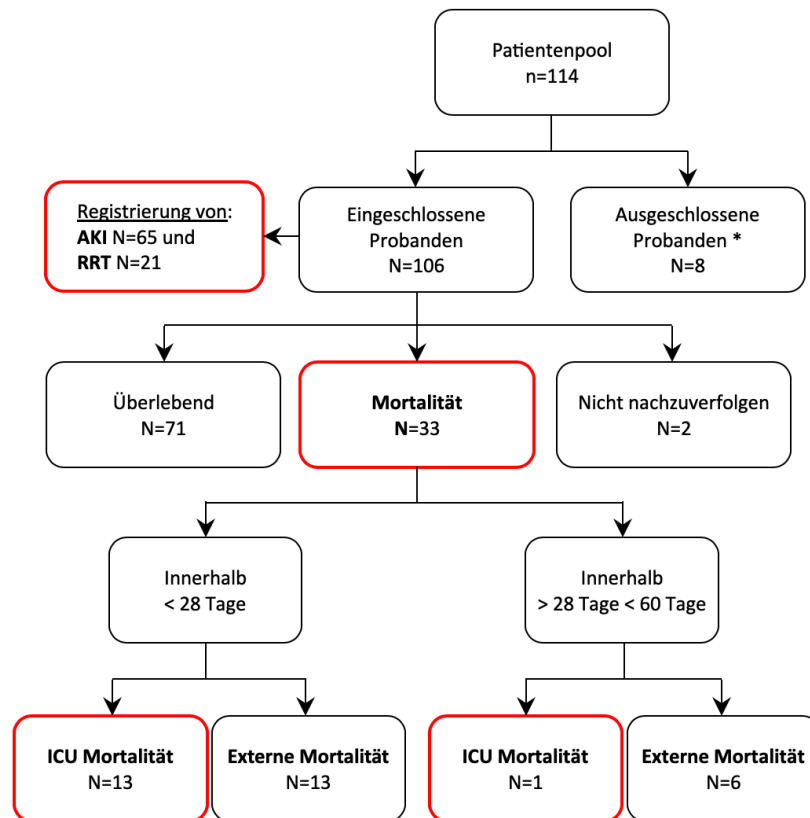


Abbildung 4 Flowchart des Studienablaufs: Anzahl der Patienten in jeder Gruppe

Von einem Patientenpool n=114 werden n=106 eingeschlossen. Von 106 Patienten erleiden 65 ein AKI, 21 erhalten eine Hämodialyse und 33 versterben. Angegeben ist die absolute Anzahl. Zu den 8 ausgeschlossenen Probanden (\*): 3 Patienten sind chronisch dialysepflichtig; bei 2 Patienten kann die zeitliche Vorgabe der Probengewinnung nicht erfüllt werden; bei 2 Patienten ist das Material kontaminiert; bei 1 Patient liegt die Einwilligung nicht vor.

### 3.6 Variablen

Untersuchungsgegenstand dieser Studie ist ein möglicher Zusammenhang der Urinkonzentration von TIMP-2 und IGFBP 7 (AKIRisk) mit der Vorhersage eines AKI, der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens und/oder der Mortalität.

Entsprechend erfolgte die quantitative Bestimmung des AKIRisk anhand des Bedside-Tests NephroCheck™. Ergänzend wurden weitere Laborparameter (u.a. Retentionswerte, S-Cystatin C, U-NGAL) sowie klinische Parameter für die Bestimmung des APACHE II- und SOFA Score gesammelt.

Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert mit (+/-) der Standardabweichung angegeben. Für kategoriale Variablen werden Prozentsätze berechnet.

Ereignisse (u.a. Aufnahme, Entlassung, AKI, Dialyse, Interventionen, Tod) wurden zeitlich dokumentiert.

Die Aufnahmediagnosen wurden in 7 Kategorien gebündelt und als kategoriale Variable in Prozentsätzen angegeben. Die Fallzahl wurde absolut und prozentual angegeben.

### 3.7 Datenquellen/Messmethoden

Der Großteil der Daten stammt aus den klinischen Akten der Patienten, dies betrifft insbesondere die Laborbefunde, Arztbriefe und Diagnosen. Für den Aktenzugriff wurde ein Account über das klinikinterne SAP-System eingerichtet. Ergänzende oder fehlende Daten wurden über Stationsakten, zusätzliche Arztbriefe, Notaufnahmeprotokolle, telefonisch bzw. schriftlich durch weiterbehandelnde Ärzte, oder durch Rücksprache mit den Patienten oder deren Angehörige und Bevollmächtigte erfasst.

Folgende Daten wurden nach Prüfung der Einschlusskriterien innerhalb von 12 h nach Aufnahme auf die ICU und 12-24 h nach der 1. Messung auf einem Case of Report Formular (CRF) erhoben. Weitere Daten wurden im Rahmen der Nachbeobachtung ergänzt:

- Schriftliche Einwilligung und Widerrufserklärung der Studienprobanden
- Zuteilung einer logistischen Patienten-Identification Number (ID) sowie Subject Identification Number (SI), Dokumentation der Bettnummer, keine Verblindung
- Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht, Ethnie
- Aufnahmedatum im Krankenhaus und auf der ICU, Aufnahmezeit ICU
- Aufnahmediagnose KH und ICU
- Katecholamingabe mit Differenzierung: Noradrenalin, Terlipressin, Suprarenin, Dopamin, Dobutamin/Dobutrex, inklusive Dosierungen (in mg/h)
- Beatmungsform mit Differenzierung bezüglich Luftfeuchtigkeit und FiO<sub>2</sub>
  - SA (Spontanatmung bei Raumluft, O<sub>2</sub>-Brille, O<sub>2</sub>-Maske, feuchte Nase mit Tubus, Tracheostoma, Nebulizer-Maske, Nebulizer T-Stück am Tubus);
  - DA (an der Beatmungsmaschine mit Tubus, Tracheostoma, oder CPAP-Maske/-Helm, Beatmungsart an der Maschine – CPAP/ASB
  - DK (an der Beatmungsmaschine mit Tubus, Tracheostoma, oder CPAP-Maske/ -Helm, Beatmung an der Maschine – BIPAP
- Intubation: ja/nein
- Urinuntersuchung mit Datum und Uhrzeit
  - Erfassung des AKIRisk mittels Bedside-Test NephroCheck™ innerhalb von 12 h (NC1) nach Aufnahme auf die ICU und nach 12-24 h (NC2) nach der ersten Messung inklusive Uhrzeit, Dokumentation des Abstandes NC1 und NC2
  - U-NGAL (ng/ml); Der Referenzwert für U-NGAL ist nach aktuellem Wissen unbekannt. Das messbare Spektrum liegt zwischen 25 und 8347 ng/ml
  - U-Natrium (mmol/l); Referenzwert 100 – 200 mmol/24h
  - U-Kreatinin (mg/dl); Referenzwert 0,6 – 2,1 g/24h
  - U-Harnstoff (md/dl); Referenzwert 10 – 17,5 g/24h
- Blutuntersuchung mit Datum und Uhrzeit
  - S-Kreatinin-Vorwert und Verlaufswerte nach ICU Aufnahme über 3 Tage
  - S-Kreatinin (mg/dl); Referenzwert beim Mann 0,7 – 1,3 mg/dl, bei der Frau 0,5 – 1,1 mg/dl
  - S-Harnstoff (mg/dl); Referenzwert 7-18 mg/dl
  - S-Cystatin C (mg/dl); Referenzwert bei einem Durchschnittsalter von 63 beim Mann 0,77 – 1,42 mg/dl, bei der Frau 0,66 – 1,26 mg/dl
  - S-Natrium; Referenzwert 135 – 145 mmol/l
  - Schwangerschaft: ja/nein
- Qualitätskontrolle des NephroCheck™ Tischanalyse-Geräts (1x täglich EQC-Kontrolle, 1x wöchentlich LQC-Kontrolle)
- APACHE II-Score (Erläuterung folgend)

- SOFA Score (Erläuterung folgend)
- Glasgow Coma Scale (GCS)
- Liegedauer, Entlassungsdatum ICU, inklusive Angabe, wohin entlassen wurde
- Auftreten eines AKI
- Beginn einer Hämodialyse, Dokumentation einer vorbestehenden chronischen Dialyse
- Dokumentation der ICU-/28-Tages-/60-Tages-Mortalität
- Follow-up 60 Tage nach Entlassung von der ICU
- Sterbediagnose (bei mortalem Verlauf)

Die Nierenfunktion wurde mit den AKIN-Kriterien (KDIGO) ermittelt. Bei Aufnahme auf die ICU und im stationären Verlauf wurden die Kinetik des S-Kreatinins und die Urinausscheidung herangezogen. Bei Aufnahme wurde der S-Kreatinin-Wert vor ICU-Aufnahme mit dem S-Kreatinin-Wert bei Aufnahme verglichen. Bei lediglich vier fehlenden Vorwerten wurde eine theoretische Baseline mittels modifizierter Formel der MDRD unter der Annahme einer normalen GFR für diese Fälle angewendet. Bei allen anderen Vorwerten musste von einer mutmaßlichen Baseline ausgegangen werden.

Die Vorwerte des Serumkreatins wurden entweder aus dem hausinternen SAP-System entnommen oder telefonisch beziehungsweise schriftlich vom vorbehandelnden Arzt erfragt. Für die Verlaufsbeurteilung wurden weitere drei Tage nach Aufnahme Kreatininwerte erfasst. Eine Stadieneinteilung nach den AKIN-Kriterien war frühestens nach 6 Stunden und spätestens nach 24 Stunden möglich. Entscheidend war hierbei ob ein S-Kreatininwert vor Aufnahme auf die ICU vorlag oder die Urinausscheidung >6 Stunden beurteilt werden konnte.

Die quantitative Abschätzung der Urinausscheidung pro Zeit begann mit dem Aufnahmezeitpunkt ICU. Ein liegender Blasendauerkatheter wurde nicht als obligatorisches Einschlusskriterium gewählt, sodass eine einheitliche Dokumentation der Urinausscheidung pro Zeiteinheit nicht geleistet wurde.

Für die Erhebung der Scores unmittelbar vor beziehungsweise zum Zeitpunkt der AKIRisk Bestimmung wurde derjenige mittlere arterielle Druck (MAP) gewählt, der die meisten Punkte brachte (am schlechtesten war). Wenn der Patient mit dem Rettungsdienst eingeliefert worden war, wurde der GCS aus dem Notarzt-Einsatzprotokoll verwendet, ansonsten wurde der GCS bei Patientenaufnahme auf der ICU herangezogen.

Im Rahmen der Nachverfolgung zur Erfassung der 28- bzw. 60-Tages-Mortalität wurden Informationen von weiterbehandelnden Ärzten, den Patienten oder Angehörigen des Patienten telefonisch oder schriftlich eingeholt.

Die Daten konnten bei nahezu allen Patienten erfasst werden. Folgende vorgesehene Werte konnten am Aufnahmetag nicht ermittelt werden: ein Cystatin-C für einen Patient, zwei Werte des 2. AKIRisk und fünf Werte des Urin-NGAL.

An den Folgetagen wurde nicht erfasst: ein S-Kreatinin am ersten Folgetag für einen Patient, das S-Kreatinin für drei Patienten am zweiten Folgetag und für acht weitere Patienten der S-Kreatinin Wert am dritten Folgetag.

In drei Fällen gelang die erste Probengewinnung (Urin max. 12 Stunden nach Aufnahme) verspätet. Die zweite Probengewinnung (Urin max. 12-24 Stunden nach erster Probe) war in zwei Fällen nicht erfolgreich.

Die fehlenden Werte sind begründet auf Anurie, Entlassung oder Probenmangel. Die Patienten mit fehlenden oder verspäteten Werten wurden dennoch in die Studie miteingeschlossen.



Der Ergebnisteil wurde wie folgt aufgebaut:

1. Deskriptive Charakteristika der Patientenmerkmale
2. Korrelation der Endpunkte mit den gemessenen Parametern (Spearman)
3. Gruppenvergleich: AKIRisk-positiv vs. AKIRisk-negativ (Mann-Whitney-U/ exakter Test nach Fisher)
4. Gruppenvergleich im Kombinationsmodell: AKI-Stadium (KDIGO) [AKI+/-] mit NephroCheck™ [NC+/-] (Mann-Whitney U/ exakter Test nach Fisher)
5. Identifizierung der Prädiktoren von Endpunkten (AKI/RRT/Mortalität) (Multivariate logistische Regression)
6. Vorhersage von Endpunkten (ROC-Analyse)
7. Eintretene Endpunkte im Gruppenvergleich (Kaplan-Meier-Kurve)

### 3.7.1 Der Bedside-Test NephroCheck™

Der Bedside-Test NephroCheck™ ist ein In-vitro-Schnelltest, der binnen 20 Minuten ein Ergebnis liefert. Mittels quantitativer Messung der Metalloproteinase TIMP-2 und des insulinartigen Wachstumsfaktor-bindenden Proteins IGFBP 7 mittels Fluoreszenz-Immunoassay, wird durch Berechnung numerisch das Risiko für ein AKI quantifiziert (AKIRisk).

$$AKIRisk = ([TIMP - 2] \times [IGFBP7]) : 1000 \text{ (Einheit = (ng/ml)}^2 : 1000)$$



Abbildung 5 NephroCheck™ Bedside-Test, modifiziert nach <https://www.nephrocheck.com/global/aki-risk-assessment/>

Tischanalysegerät „ASTUTE140™“ mit geöffnetem Einlegefach. Eingelegt wird hier die Test-Kassette NephroCheck™. Im Display wird das numerische AKIRisk angezeigt. Ein Wert >0,3 zeigt ein erhöhtes, ein Wert >2,3 ein doppeltes Risiko eines Nieren-Events an.

Zum Ansetzen benötigt man eine Test-Kassette „NephroCheck® Test by Astute Medical“, beiliegendes Test-Konjugat, beiliegende Test-Pufferlösung (100 µl) und Urin (100 µl) der Testperson. Im ersten Schritt wird das Test-Konjugat, welches in Form eines Trockensubstanz-Kügelchens vorliegt, mit 100 µl Test-Pufferlösung aufgemischt. Im zweiten Schritt wird 100 µl menschlicher Urin der Lösung hinzugegeben und erneut aufgemischt. Im dritten Schritt wird wiederum 100 µl der präparierten Probe auf einen Membranstreifen einer Einweg-Kassette aufgetragen und 1 Minute gewartet. Die Test-Kassette und das Test-Konjugat enthalten monoklonale Maus- und polyklonale Ziegenantikörper sowohl gegen TIMP-2 als auch IGFBP 7, Fluoreszenzfarbstoff, Stabilisatoren und Trägermaterial. Im Folgenden findet auf der Membran eine Immunoassay-Sandwichtechnik statt. Zur Inkubation, Auslesung und Ergebnisberechnung muss die Test-Kassette in das „ASTUTE140™“ Tischanalysegerät

eingelegt werden. Abschließend wird ein numerisches Ergebnis, das sogenannte AKIRisk angezeigt. Ein Wert  $>0,3$  zeigt ein erhöhtes Risiko, ein Wert  $>2,3$  ein doppeltes Risiko eines Nieren-Events – möglicherweise bereits ein AKI – an. Gemäß GLP (Good Laboratory Practices) wurde einmal täglich eine EQC (Electronic Quality Control) und einmal wöchentlich eine LQC (Liquid Quality Control) durchgeführt, um die Unversehrtheit der Charge und die Funktionsfähigkeit des Tischanalysegeräts zu prüfen.

### 3.7.2 Scoring-Systeme und Klassifikationen

Um die Vorhersagekraft der Mortalität des Bedside-Tests zu vergleichen wurde der APACHE II-, SOFA Score und die GCS-Scale herangezogen.

Vorab sei erwähnt, dass sich Scoring-Systeme im Allgemeinen dazu eignen Krankheitsbilder und deren Schweregrade abzubilden, um Behandlungsstrategien und Prognosen abzuleiten. Je nach Klassifikationskriterien ist der Charakter des Scores beschreibend oder differenziert z.B. bezüglich des Zeitfaktors, Organsystems oder Vorschäden. Ein Nachteil des APACHE II- und SOFA Scores ist, dass zwar das Organsystem Niere miteinbezogen wird, jedoch nicht unterschieden wird zwischen akuter oder chronischer Niereninsuffizienz ggf. mit Dialysebehandlung und auch nicht zu welchem Zeitpunkt eine veränderte Nierenfunktion aufgetreten ist. (R. Bellomo et al., 2001)

#### 3.7.2.1 APACHE II-Score

Der APACHE II-Score ist ein komplexes Prognosesystem auf Intensivstationen, um die Überlebenschancen von Patienten einzuschätzen. Erstmals wurde das Verfahren 1978 durch William A. Knaus am George Washington University Hospital entwickelt und 1981 praktisch umgesetzt (Knaus et al., 1981). 1985 wurde eine praktikablere Variante vorgestellt. Mittlerweile existiert eine Praxissoftware, die bei der Auswertung der Daten unterstützt, sodass man von einem APACHE III sprechen kann. In dieser Studie wurde mit der zweiten Version gearbeitet. Der Score setzt sich aus Vital- sowie Organparametern und dem Alter zusammen. Entsprechend werden je nach Abweichung von Referenzwerten Punkte verteilt. Der ermittelte Punktwert wird mit einer prozentualen Überlebenschance umgesetzt. Je höher die Punktzahl, desto höher ist die Mortalitätsprognose.

Folgende Daten fließen in den Score mit ein:

- Rektale Temperatur ( $^{\circ}\text{C}$ )
- Arterieller Mitteldruck (mmHg), Herzfrequenz (pro min.), Atemfrequenz (pro min.)
- Oxygenierung ( $\text{FIO}_2$ ; falls  $\text{FIO}_2 \geq 0.5$  dann  $\text{AaDO}_2$ ; falls  $\text{FIO}_2 < 0.5$  dann  $\text{PO}_2$   
Bemerkung:  $\text{AaDO}_2 = \text{p}_{\text{A/V}} \text{O}_2 - \text{PaO}_2$ ;  $\text{P}_{\text{A/V}} \text{O}_2 = \text{FiO}_2(\%) \times 7 - (1,25 \times \text{paO}_2) - \text{paO}_2$
- PH-Wert,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , Kreatinin, Hämatokrit, Leukozyten
- GCS
- Alter
- Informationen zu Operations- und Organstatus

#### 3.7.2.2 SOFA Score

Der SOFA Score ist ein einfaches Bewertungsverfahren auf der Intensivstation, um den Gesundheitszustand und das Ausmaß von spezifischen Organschädigungen von Patienten mit septischem Krankheitsbild bei Aufnahme einzuschätzen oder um einen Therapieeffekt zu evaluieren. Eine Prognose bezüglich des Outcomes der Patienten ist über dieses Verfahren nicht möglich. Erstmals wurde der Score 1994 von der ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) definiert (Vincent et al., 1996). Der Score eignet sich neben der Gesamteinschätzung des Gesundheitszustands, zusätzlich zwischen den einzelnen

Organsystemen zu differenzieren. Entsprechend werden je nach Abweichung von Referenzwerten 1 bis 4 Punkte je Organsystem vergeben. Je höher der SOFA Score-Wert liegt, umso kritischer ist der Gesundheitszustand des Patienten. Folgende Parameter fließen in die Berechnung mit ein:

- Atmung ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  in mmHg)
- Leber (S-Bilirubin in mg/dl)
- Nierenfunktion (S-Kreatinin in mg/dl)
- Gerinnungssystem (Thrombozyten pro  $\mu\text{l}$ )
- Herz-Kreislauf-System (Hypotonie, wenn MAP  $<70$  in mmHg bzw. Katecholamin Bedarf in  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$ )
- Nervensystem (GCS)

### 3.7.2.3 GCS-Scale

Die Glasgow-Koma-Skala ist ein einfaches Bewertungsschema, um Bewusstseinsstörungen als Korrelat der Funktion des zentralen Nervensystems abzuschätzen. Erstmals beschrieben wurde die Skala 1974 durch die zwei Neurologen Graham Teasdale und Bryan J. Jennett an der Universität Glasgow (Schottland) (Teasdale & Jennett, 1974). Die Skala eignet sich lediglich dazu, einen Überblick bezüglich des Bewusstseinsgrades zu erhalten. Entsprechend werden drei Kategorien geprüft und Punkte vergeben. Je höher der GCS-Wert, desto besser ist der Wachheitsgrad. Prognosen oder Einschätzungen von Organfunktionen können nicht geschlussfolgert werden. In die Skala werden einbezogen:

- Die beste motorische Antwort (1-6 Punkte)
- Die beste verbale Antwort (1-5 Punkte)
- Augenöffnen (1-4 Punkte)

### 3.7.2.4 RIFLE-Klassifikation

Vorgeschichtlich wurde erstmalig im Jahr 2001 die Notwendigkeit für eine einheitliche Definition des damals genannte ANV formuliert. Einbezogen werden sollte der Grad und der Zeitpunkt der Nierenschädigung, ein vorbekannter Nierenschaden und die Indikation einer Hämodialyse (R. Bellomo et al., 2001). In einer internationalen Consensus Conference der ADQI wurde mit diesem Grundgedanken erstmalig eine einheitliche Definition für ein „Acute Renal Failure“ (ARF) festgesetzt. Aus der bisherigen lapidaren Definition des deutschsprachigen Begriffs ANV – akut einsetzende und im Verlauf anhaltende Abnahme der Nierenfunktion – wurde ARF basierend auf der ebenfalls neu definierten RIFLE-Klassifikation. Die Ergebnisse wurden einvernehmlich mehreren Gesellschaften für Nephrologie und Intensivmedizin vorgestellt und akzeptiert – darunter waren Society of Critical Care Medicine, American Society of Nephrology, Società Italiana di Nefrologia, and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. (Kellum et al., 2002)

Die Klassifikation teilt das ANV basierend auf der GFR, dem S-Kreatinin und der Urinausscheidung in fünf Stadien ein: Risk – Injury – Failure – Loss – End Stage Kidney-Disease (ESKD) (Abbildung 6). So entstand das Akronym RIFLE. Die ersten drei Stadien Risk, Injury, Failure spiegeln eine Nierenfunktionsverschlechterung wider; die letzten beiden Stadien Loss und ESKD sind im eigentlichen Sinne ein Zustand, der von der Dauer der Dialysepflicht abhängig ist (mehr als vier Wochen bzw. mehr als drei Monate).

Entsprechend wird je nach Abweichung der Referenzwerte das ANV in Stadien graduiert und präzisiert. Als Graduierungskriterium werden entweder ein erhöhtes S-Kreatinin oder eine verminderte Urinausscheidung herangezogen. Mindestens ein Kriterium muss zutreffen, um ein Stadium festzulegen. Das Stadium mit der höheren Einstufung soll gelten. Je niedriger die

Einstufung, umso höher ist die Sensitivität und je höher die Einstufung, umso höher ist die Spezifität. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass die Genauigkeit der GFR-Messung dadurch limitiert ist, dass bei sinkender GFR durch verminderte Ausscheidung die Kreatininexkretion verhältnismäßig erhöht ist und das S-Kreatinin verhältnismäßig wenig ansteigt. Demzufolge werden zwangsläufig auch falsch positive Fälle erfasst. Um den Zeitfaktor und die Tatsache des akuten Auftretens des Krankheitsbildes abzubilden, wird eine Veränderung der Messwerte innerhalb von ein bis sieben Tagen festgelegt.

Ein Nachteil dieser Klassifizierung ist die Abhängigkeit der Stadieneinteilung anhand von Vorwerten (Baseline); die Stadieneinteilung liegt der Veränderung von Messparametern zugrunde. Bei fehlender Baseline wird empfohlen, eine theoretische Baseline mittels modifizierter Formel der MDRD unter der Annahme einer normalen GFR abzuschätzen. In dem Fall wäre von einer GFR von 75 – 100 ml/min/1,73m<sup>2</sup> KÖF auszugehen (Rinaldo Bellomo et al., 2004). Weitere Nachteile wurden im Verlauf festgestellt. Beobachtet werden etliche falsch positive Fälle bei per Definition festgelegten Nierenversagen. Zum anderen schließt man hier ein Therapieverfahren in ein Klassifikationssystem ein. Zudem wird die Dialysetherapie weltweit nicht einheitlich angeboten (u.a. Dialysebeginn, Beginn abhängig von Ressourcen). (Mehta et al., 2007)

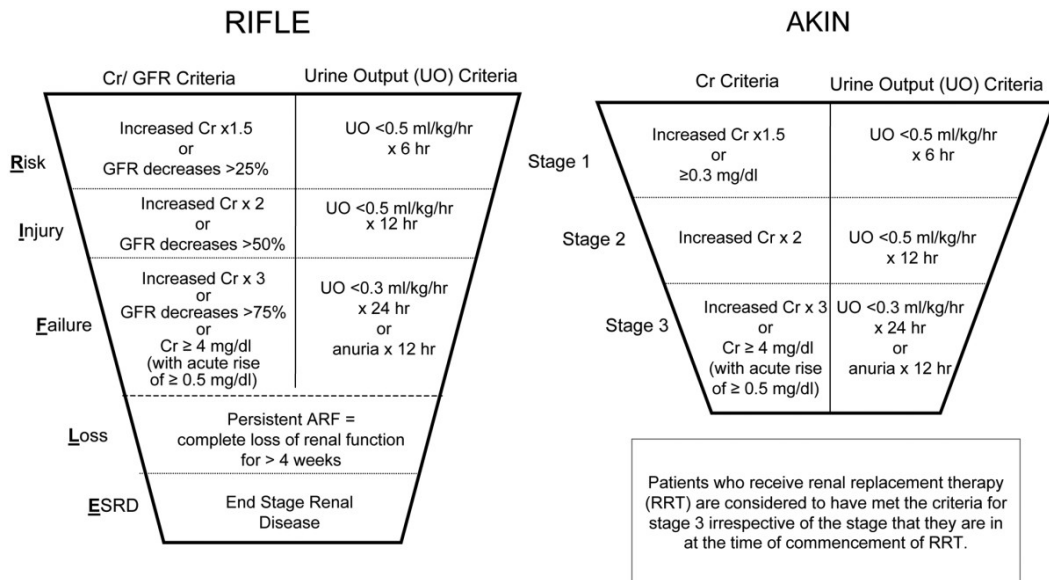


Abbildung 6 RIFEL und AKIN, modifiziert nach Bellomo et al., 2004 und Mehta et al., 2007 (Cruz et al., 2009)

Einteilung des ANV basierend auf der GFR/S-Kreatinin und Urinausscheidung in 5 Stadien: Risk-Injury-Failure-Loss-Endstage renal disease (RIFLE). Die ersten drei Stadien beschreiben eine Nierenfunktionsverschlechterung. Loss und ESRD beschreiben einen Zustand. Später werden die RIFLE Kriterien modifiziert: Acute Kidney Injury Network (AKIN) Klassifikation.

### 3.7.2.5 AKIN-Kriterien

Während einer Konferenz mit Vertretern der wichtigsten Gesellschaften und Verbände der Intensivmedizin und Nephrologie sowie Fachexperten wurden die RIFLE-Kriterien modifiziert, um die zuvor genannten Nachteile zu minimieren (Abbildung 6). Unter Einbeziehung von Vertretern der ADQI, der "American Society of Nephrology" (ASN), der "International Society of Nephrology" (ISN), der "National Kidney Foundation" (NKF) und der "European Society of Intensive Care Medicine" wurde während der Konsensus Konferenz in Vincenza (Italien) folgendes beschlossen:

- Der Begriff ARF wird ersetzt durch AKI, um das volle Spektrum des Krankheitsbildes darzustellen.
- Der S-Kreatininanstieg von mindestens 0,3 mg/dl in 48 Stunden begründet eine akute Nierenschädigung
- Zur Verbesserung der Trennungsschärfe zwischen dem Schweregrad des akuten Nierenschadens werden die letzten beiden Stadien (Loss und ESKD) gestrichen. Patienten, die ein Nierenersatzverfahren erhalten, werden dem dritten Stadium zugeteilt

Zudem etabliert sich aus dem Fachpublikum der Konferenz die „Acute Kidney Injury Network“ (AKIN). (Mehta et al., 2007)

### **3.8 Statistische Methoden**

Für die Deskriptiva der einzelnen Gruppen wurden vor der Analyse die Daten in zwei Gruppen AKIRisk positiv/negativ und in einer weiteren Analyse in die Gruppen AKI+/- NC+/- geteilt. Mit der Korrelation nach Spearman wurde der bivariate Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen dargestellt. Untersucht wurde die Korrelation zwischen den Endpunkten (AKI, Dialysepflicht, Tod) und dem AKIRisk und weiteren Parametern. Die Korrelation kann entweder positiv also gleichsinnig oder aber negativ also gegenläufig sein.

Der Mann-Whitney-U-Test und der exakte Test nach Fisher wurden angewendet, um für verschiedene Gruppenvergleiche unabhängiger Stichproben die zentrale Tendenz darzustellen.

Mittels multivariater logistischer Regressionsanalyse wird der Zusammenhang der abhängigen binären Variablen (Tod, Dialysepflicht, AKI) mit mehreren unabhängigen Merkmalen (AKIRisk/weitere Werte) untersucht. Hierzu werden alle möglichen Ko-Variablen mit methodischer Rückwärtselimination analysiert, um die besten Prädiktoren zu identifizieren.

Für die Überprüfung der Vorhersagekraft der Routineparameter, des Bedside-Tests NephroCheck™ und Scores (APACHE II, SOFA) wurden ROC-Analyse mit der Einstellung nicht parametrischer Verteilung angewendet. Die Benutzer und systemdefinierten Werte wurden ausgeschlossen. Der Standardfehler wurde berechnet.

Die Kaplan-Meier-Kurve und Sterbetafeln untersuchen die eingetretenen Endpunkte im Gruppenvergleich AKIRisk positiv/negativ und AKI+/- NC+/-.

Einzelne fehlende Werte werden gesondert in den Deskriptiva und den einzelnen Tests genannt.

Das Signifikanzniveau ist in allen Analysen 5%, das Konfidenzintervall 95%. Die Signifikanz ist in allen Analysen zweiseitig.

Die statistischen Auswertungen und Testverfahren wurden mit IBM SPSS Statistics Version 26.0 bearbeitet. Grafiken und Tabellen wurden mit SPSS Statistics Version 26.0 und Microsoft Office erstellt.

### **3.9 Bias**

Ein Selektions-Bias ergibt sich daraus, dass das Studienkollektiv überwiegend aus Probanden kaukasischer Ethnie, aus Probanden fortgeschrittenen Alters und Patienten der ICU 2/11 des Klinikums rechts der Isar besteht.

Nahezu alle von intern und extern zugewiesene Patienten wurden nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen oder ausgeschlossen. Somit kann man sagen, dass sich ein minimaler Spektrums-Bias ergibt. Das inkludierte Patientengut bildet eine realistische Anwendungssituation bei multimorbiden Patienten der ICU ab. Die Anwendung auf der Normalstation wurde nicht untersucht.

Durch einheitliche Messinstrumente/Laborverfahren, gleichbleibende Untersuchungsbedingungen und -methoden ergibt sich ein minimaler Verifikations- und Informations-Bias. Repetitive Untersuchungen und Mehrfacheinschlüsse fanden nicht statt.

Im Zeitraum der Datenerhebung fand die Patientenversorgung durch die Pflegekräfte und durch die behandelnden Ärzte im Schichtsystem statt. Geringer Personalwechsel, Qualitätsmanagement und standardisierte Behandlungsabläufe trugen zur Vergleichbarkeit der Patienten und somit der Daten bei.

### **3.10 Endpunkte der Studie**

#### **3.10.1 Primärer Endpunkt**

Der Bedside-Test NephroCheck™ soll hinsichtlich der Vorhersage eines AKI, der Dialyse-Pflicht und der ICU-Mortalität von Intensivpatienten im Vergleich zu herkömmlichen Methoden unter Verwendung von Routineparametern der Nierenfunktion untersucht werden.

#### **3.10.2 Sekundäre Endpunkte**

Die sekundären Endpunkte zielen auf möglichen, ergänzenden Nutzen des Bedside Test ab. Untersucht werden sollen hierbei:

- Verbesserung der Diagnosestellung eines AKI nach KDIGO
- Prognostische Wertigkeit des AKIRisk im Vergleich zu Scoring Systemen wie APACHE II und SOFA
- Verbesserung der Vorhersagekraft von bestehenden Scoring-Systemen mit Einbindung der Biomarker

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik

#### 4.1.1 Allgemeine Charakteristika

Hier werden die allgemeinen Patientencharakteristiken dargestellt.

*Tabelle 3 Allgemeine Patientencharakteristika*

Studienteilnehmer	106 Probanden
Geschlecht	43 Frauen (41%), 63 Männer (59%)
Alter	63 ± 17 Jahre
Gewicht	77 ± 20 kg
Größe	172 ± 8 cm
BMI	26 ± 7 (9-58)
Ethnie	Kaukasisch: 104 (98,11%) afroamerikanisch: 1 (0,94%) Asiatisch: 1 (0,94%)

#### 4.1.2 Hauptdiagnosen mit Verteilung

Einteilung in Aufnahme-Diagnosekategorien zur besseren Vergleichbarkeit.

*Tabelle 4 Hauptdiagnose mit Verteilung der Probanden*

Sepsis	35 (33,0%)
Leberzirrhose, -versagen	16 (15,1%)
Pankreatitis, GI-Blutung	15 (14,2%)
ARDS, Pneumonie	14 (13,2%)
Schädigung des zentralen Nervensystems	11 (10,4%)
Kardiovaskuläre Erkrankungen	5 (4,7%)
Divers/postoperativ	10 (9,4%)

### 4.1.3 Klinische Charakteristika

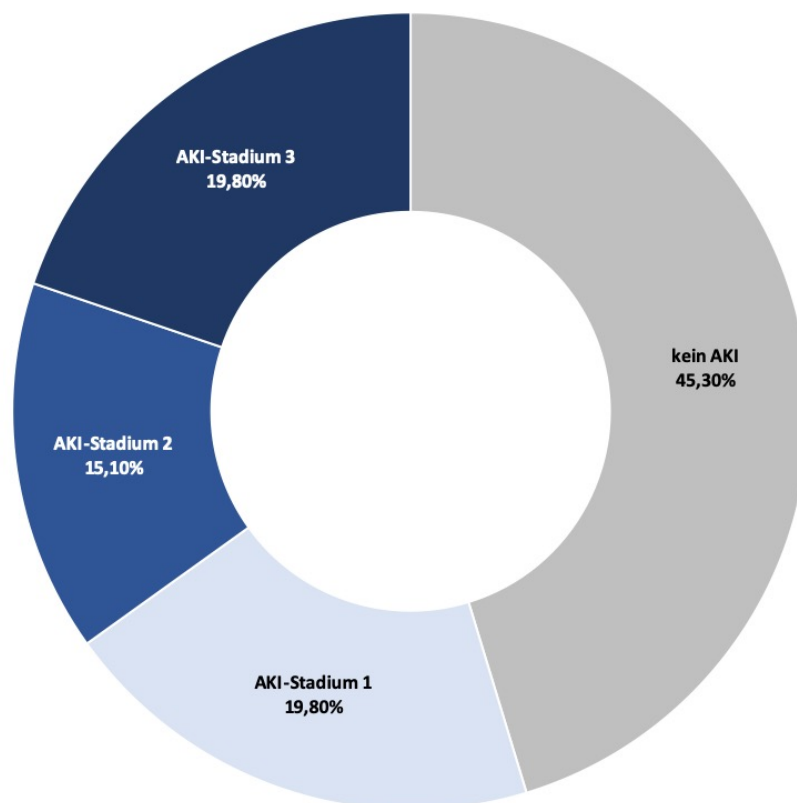
Die allgemeinen klinischen Patientencharakteristiken repräsentieren ein schwer krankes Patientengut.

*Tabelle 5 Allgemeine klinische Patientencharakteristiken*

APACHE II-Score bei Aufnahme	18 ± 8 (4-40)
SOFA Score bei Aufnahme	6 ± 4 (0-16)
GCS Scale	12 ± 5 (1-15)
Katecholaminpflichtig	Nein: 63 (59,4%) / Ja: 43 (40,6%)
Intubationspflichtig	Nein: 77 (72,6%) / Ja: 29 (27,4%)
Liegedauer ICU	9 ± 12 Tage (1-79)
Nierenfunktion: Einteilung nach AKIN-Kriterien (KDIGO) bei Aufnahme	Stadium 0: 48 (45,3%)
	Stadium 1: 21 (19,8%)
	Stadium 2: 16 (15,1%)
	Stadium 3: 21 (19,8%)

Die Prozentangaben beziehen sich auf alle Patienten

Bei Aufnahme werden bereits über 50% aller Patienten nach den AKIN-Kriterien (KDIGO) in das Stadium 1-3 eingeteilt.



*Abbildung 7 Kreisdiagramm: Verteilung der AKI-Stadien bei Aufnahme*

Einteilung der Probanden in AKI-Stadien bei Aufnahme: Kein AKI 45,3%, AKI-Stadium 1: 19,8%, AKI-Stadium 2 15,1%, AKI-Stadium 3: 19,8%



#### 4.1.4 Laborchemische Charakteristika

Bestimmung der laborchemischen Parameter bei Aufnahme.

Tabelle 6 laborchemische Charakteristiken bei Aufnahme

1. AKIRisk (max. 12 h nach Aufnahme)	2,72 ± 7,17 (0,2 – 62,8)
2. AKIRisk (12h-24h nach erstem Wert)	2,73 ± 11,56 (0,3 – 112,39)
S-Kreatinin-Vorwert (mg/dl)	1,34 ± 1,00 (0,3 – 5,9)
S-Kreatinin (mg/dl)	1,63 ± 1,16 (0,4 – 5,5)
S-Kreatinin, Tag 1 (mg/dl)	1,61 ± 1,30 (0,3 – 8,0)
S-Kreatinin, Tag 2 (mg/dl)	1,42 ± 1,13 (0,2 – 7,6)
S-Kreatinin, Tag 3 (mg/dl)	1,24 ± 0,81 (0,2 – 4,3)
GFR (ml/min./1,73m <sup>2</sup> )	61 ± 38 (6 – 143)
S-Harnstoff (mg/dl)	34,53 ± 25,76 (2 – 159)
S-Cystatin C (mg/l)	1,85 ± 1,06 (0,51 – 6,53)
S-Natrium (mmol/l)	137,59 ± 7,69 (111 – 154)
U-NGAL (ng/ml)	893,82 ± 1617,83 (<25 – 8347)
U-Natrium (mmol/l)	57,30 ± 20,27 (12 – 415)
U-Kreatinin (mg/dl)	79,35 ± 65,75 (10 – 340)
U-Harnstoff (mg/dl)	440,33 ± 294,44 (33 – 1330)

Alle Werte ohne genauere Angabe sind bei Aufnahme gemessen

Aus methodischen Gründen wurden Urin-NGAL-Werte unterhalb der Messgrenze (<25 ng/ml) mit 25 ng/ml und

AKIRisk unterhalb der Messgrenze (<0,3) mit 0,3 gerechnet

Der Großteil der AKI Patienten hat bereits ein AKI bei Aufnahme. Zirka 10% aller Patienten dieser Studie entwickeln erst im Verlauf ein AKI (Abbildung 10).

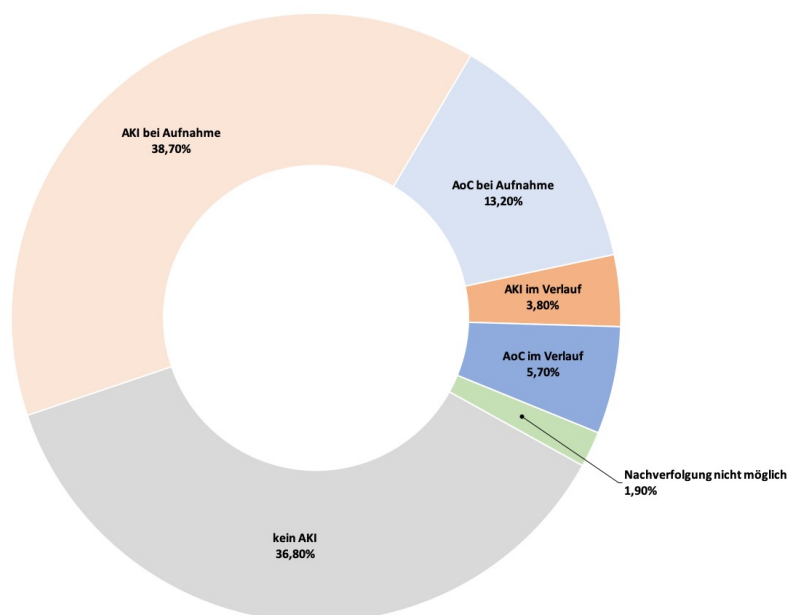


Abbildung 8 Kreisdiagramm: Auftreten eines AKI im gesamten Beobachtungszeitraum

Dargestellt ist die Nierenfunktion nach den AKIN-Kriterien im Beobachtungszeitraum <60 Tage: Unterschieden wird in normale Nierenfunktion (kein AKI 36,8%), AKI bei Aufnahme (38,7%) und im Verlauf (3,8%), sowie akut auf chronisches Nierenversagen bei Aufnahme (13,2%) und im Verlauf (5,7%). Bei 1,9% war die Nachverfolgung nicht möglich.

Graphische Darstellung der S-Kreatinin-Werte vor und bei Aufnahme im Vergleich:

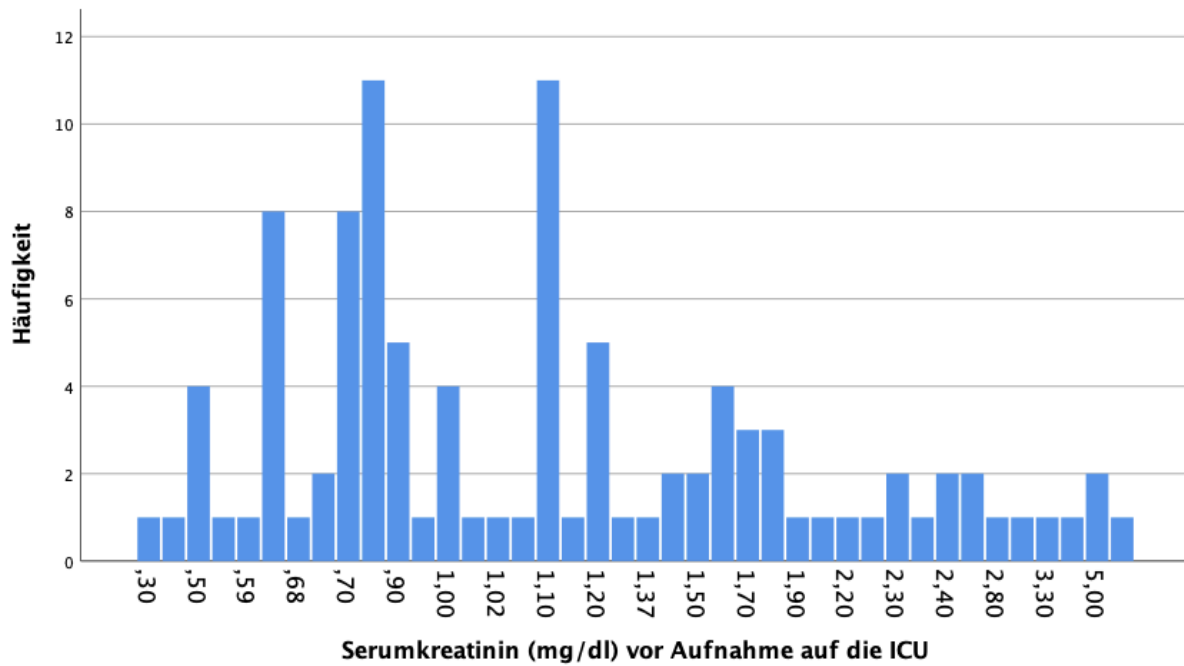


Abbildung 9 Säulendiagramm: Verteilung des S- Kreatinins vor Aufnahme

Normalverteilung des S-Kreatinins vor Aufnahme. Die vier fehlenden Werte vor Aufnahme sind hier zum Vorteil der Übersicht graphisch nicht dargestellt.

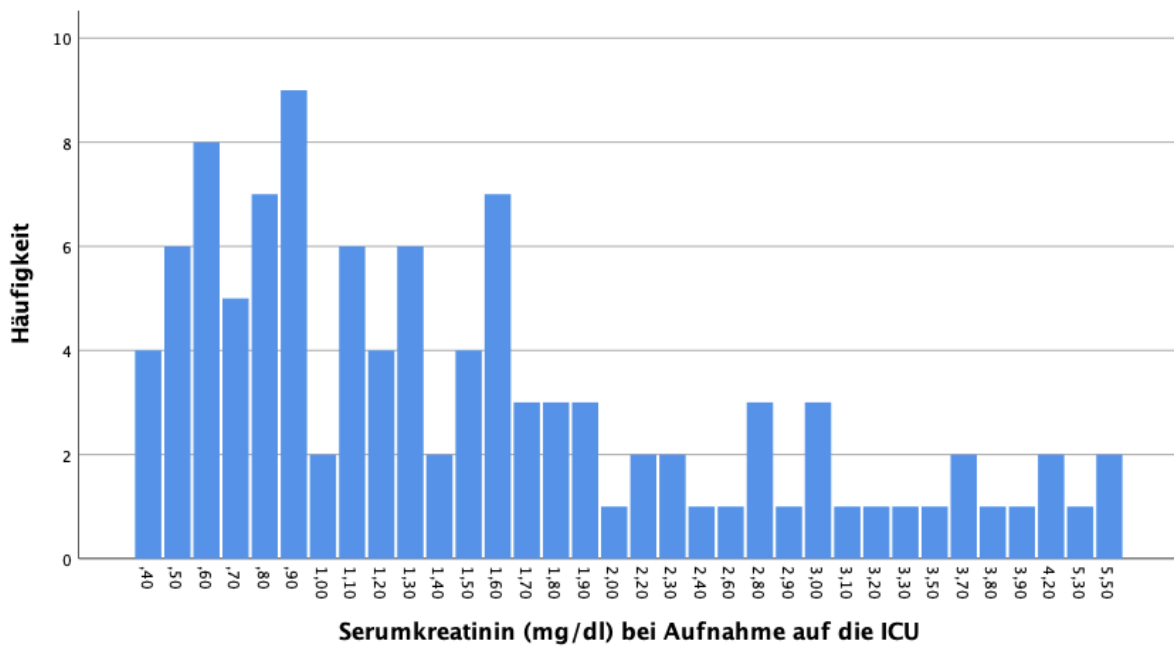


Abbildung 10 Säulendiagramm: Verteilung des S-Kreatinins bei Aufnahme

Links steile/rechts schiefe Verteilung des S-Kreatinins bei Aufnahme zeigt gehäuftes Auftreten von Nierenschäden bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die ICU an.

#### 4.1.5 Registrierte Endpunkte

Nachfolgend werden registrierte Endpunkte gezeigt.

*Tabelle 7 Verteilung der registrierten Endpunkte AKI, Dialyse, Mortalität und deren absoluten Häufigkeiten*

Acute Kidney Injury (KDIGO) gesamt	AKI gesamt: 65 (61,3%) <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ AKI bei Aufnahme: 41 (38,7%)</li> <li>◦ AKI im Verlauf, &gt;7d: 4 (3,8%)</li> <li>◦ Acute on Chronic bei Aufnahme: 14 (13,2%)</li> <li>◦ Acute on Chronic im Verlauf &gt;7d: 6 (5,7%)</li> </ul> Kein AKI: 39 (36,8%) <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ kein AKI de novo: 33 (31,1%)</li> <li>◦ kein AoC bei CNV: 6 (5,7%)</li> </ul> Nicht nachzuverfolgen: 2 (1,9%)
Hämodialyse	Dialysepflichtig: 21 (19,8%) <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Chronische Dialyse &gt;3 Monate: 4 (3,8%)</li> <li>◦ Intermittierende Dialyse: 17 (16%)</li> </ul> Nicht dialysepflichtig: 83 (78,3%)           Nicht nachzuverfolgen: 2 (1,9%)
Mortalität	Mortalität gesamt: 33 (31,1%) <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Mortalität &lt;28 Tage: 26 (24,5%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>13 auf der ICU, 13 extern</li> </ul> </li> <li>◦ Mortalität &gt;28 Tage &lt;60 Tage: 7 (6,6%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>1 auf ICU, 6 extern</li> </ul> </li> </ul> Nicht nachzuverfolgen: 2 (1,9%)
Kombinierter Endpunkt (Hämodialyse und/oder Tod)	Beides nicht erreicht: 64 (60,4%)           Kombiniertes Endpunkt: 40 (37,7%)           Nicht nachzuverfolgen: 2 (1,9%)

Die Prozentangaben beziehen sich auf alle Patienten

## 4.2 Bivariate Korrelation nach Spearman

Hier wird die Interpretation von  $r$  nach Cohen verwendet ( $r = 0,1$ : geringe/schwache Korrelation,  $r = 0,3$ : mittlere/moderate Korrelation,  $r = 0,5$ : große/starke Korrelation).

### 4.2.1 Beste Korrelation mit den Endpunkten

Aufgeführt sind jeweils die besten Korrelationen.

*Tabelle 8 Die Gewinner: beste Korrelation mit den Endpunkten*

Gewinner	AKI	RRT	Tod ICU	Tod <28 d	Tod <60 d	Kombinierter Endpunkt
S-Kreatinin	$r=0,593$					
S-Cystatin C		$r=0,431$				
2. AKIRisk			$r=0,365$			
S-Kreatinin Tag2				$r=0,314$		
S-Kreatinin Tag 3					$r=0,312$	
S-Kreatinin Tag 2						$r=0,433$

### 4.2.2 Korrelation des NephroCheck™ mit den Endpunkten

Der folgenden Tabelle ist ausschließlich die jeweilige Korrelation des NephroCheck™ mit den einzelnen Endpunkten zu entnehmen.

*Tabelle 9 Übersicht bivariate Korrelation NephroCheck™ mit den Endpunkten*

	AKI	RRT	Tod ICU	Tod <28 d	Tod <60 d	Kombinierter Endpunkt
1. AKIRisk	$r=0,293$	$r=0,263$	-	-	-	$r=0,279$
2. AKIRisk	$r=0,319$	$r=0,284$	$r=0,365$	$r=0,235$	$r=0,245$	$r=0,331$

-: keine signifikante Korrelation

### 4.2.3 Korrelation AKI

In den folgenden Unterpunkten wird je Endpunkt der Zusammenhang nach Signifikanz (p) und dem Korrelationskoeffizient (r) angegeben.

Tabelle 10 Bivariate Korrelation AKI

S-Kreatinin	p < 0,0001, r = 0,595
S-Kreatinin im Verlauf Tag 1	p < 0,0001, r = 0,516
S-Kreatinin im Verlauf Tag 2	p < 0,0001, r = 0,463
S-Kreatinin im Verlauf Tag 3	p < 0,0001, r = 0,407
S-Kreatinin-Vorwert	p = 0,002, r = 0,304
GFR	p < 0,0001, r = 0,562
S-Harnstoff	p < 0,0001, r = 0,503
S-Cystatin C	p < 0,0001, r = 0,469
SOFA Score	p < 0,0001, r = 0,354
APACHE II-Score	p = 0,001, r = 0,324
AKIRisk >12h <36h nach Aufnahme	p = 0,002, r = 0,319
AKIRisk <12 h nach Aufnahme	p = 0,003, r = 0,293
U-NGAL	p = 0,029, r = 0,220

Alle Werte ohne genauere Angabe sind bei Aufnahme gemessen

Mittels bivariater Korrelationsanalyse werden alle signifikanten Zusammenhänge der Merkmale mit dem Auftreten eines AKI in Tabelle 10 in absteigender Reihenfolge aufgelistet. Hervorzuheben sind die signifikanten Zusammenhänge mit beiden AKIRisk. Der 2. AKIRisk zeigt eine größere Effektstärke bezüglich der Korrelation mit einem AKI.

### 4.2.4 Korrelation Hämodialyse

Tabelle 11 Bivariate Korrelation: Hämodialyse

S-Cystatin C	p < 0,0001, r = 0,431
GFR	p < 0,0001, r = 0,412
S-Kreatinin	p < 0,0001, r = 0,392
S-Kreatinin im Verlauf Tag 2	p < 0,0001, r = 0,389
S-Kreatinin im Verlauf Tag 3	p < 0,0001, r = 0,370
S-Kreatinin im Verlauf Tag 1	p < 0,0001, r = 0,355
AKIRisk >12h <36h nach Aufnahme	p = 0,004, r = 0,284
AKIRisk <12 h nach Aufnahme	p = 0,007, r = 0,263
U-NGAL	p = 0,015, r = 0,243
U-Harnstoff	p = 0,031, r = 0,214
Beatmungspflicht	p = 0,045, r = 0,197

Alle Werte ohne genauere Angabe sind bei Aufnahme gemessen

In der bivariaten Korrelationsanalyse werden die signifikanten Zusammenhänge aller Merkmale mit der Notwendigkeit einer Hämodialyse in Tabelle 11 in absteigender Reihenfolge beschrieben. Hervorzuheben sind erneut signifikante Zusammenhänge der Dialysepflicht mit beiden AKIRisk. Der 2. AKIRisk beweist erneut eine bessere Effektstärke.

## 4.2.5 Korrelation Mortalität

### 4.2.5.1 Mortalität <28 Tage

Tabelle 12 Bivariate Korrelation: Mortalität <28 Tage

S-Kreatinin im Verlauf Tag 2	p = 0,001, r = 0,314
S-Kreatinin im Verlauf Tag 3	p = 0,003, r = 0,296
APACHE II – Score	p = 0,005, r = 0,276
SOFA Score	P = 0,005, r = 0,271
AKIRisk >12h <36h nach Aufnahme	p = 0,017, r = 0,235
U-NGAL	p = 0,020, r = 0,234
GFR	P = 0,021, r = -0,226
S-Harnstoff	p = 0,024, r = 0,221
S-Kreatinin im Verlauf Tag 1	p = 0,028, r = 0,216
S-Kreatinin	p = 0,032, r = 0,210
S-Cystatin C	p = 0,034, r = 0,209

Alle Werte ohne genauere Angabe sind bei Aufnahme gemessen

Untersucht man die bivariate Korrelation der Mortalität <28 Tage mit allen anderen Merkmalen, so ist hinsichtlich der Fragestellung erneut der signifikante Zusammenhang des 2. AKIRisk hervorzuheben (Tabelle 12). Alle weiteren signifikanten Korrelationen sind in absteigender Reihenfolge der Tabelle zu entnehmen.

### 4.2.5.2 Mortalität <60 Tage

Tabelle 13 Bivariate Korrelation: Mortalität <60 Tage

S-Kreatinin Verlauf Tag 3	p = 0,002, r = 0,312
S-Kreatinin Verlauf Tag 2	p = 0,002, r = 0,308
S-Kreatinin Verlauf Tag 1	P = 0,011, r = 0,251
S-Kreatinin	P = 0,017, r = 0,234
S-Cystatin C	p = 0,004, r = 0,280
S-Harnstoff	p = 0,008, r = 0,259
GFR	P = 0,011, r = 0,249
SOFA	P = 0,006, r = 0,267
APACHE II-Score	P = 0,010, r = 0,253
AKIRisk >12h <36h nach Aufnahme	p = 0,031, r = 0,245
U-NGAL	P = 0,020, r = 0,233

Alle Werte ohne genauere Angabe sind bei Aufnahme gemessen

Hinsichtlich des Endpunktes Mortalität <60 Tage stellen sich wie in Tabelle 13 beschriebene signifikante Zusammenhänge in absteigender Reihenfolge dar. Bezogen auf die Fragestellung ist auch hier wieder der signifikante Zusammenhang mit dem 2. AKIRisk hervorzuheben.

### 4.2.5.3 Mortalität ICU

*Tabelle 14 Bivariate Korrelation: Mortalität ICU*

AKIRisk >12h <36h nach Aufnahme	$p = 0,040, r = 0,365$
---------------------------------	------------------------

Betrachtet man die Ergebnisse der bivariaten Korrelation hinsichtlich der Mortalität auf ICU, ist hervorzuheben, dass das 2. AKIRisk als einziger Parameter mit der Mortalität ICU korreliert (Tabelle 14).

### 4.2.6 Korrelation kombinierter Endpunkt

*Tabelle 15 Bivariate Korrelation: kombinierter Endpunkt*

S-Kreatinin im Verlauf Tag 2	$p < 0,0001, r = 0,433$
S-Kreatinin im Verlauf Tag 3	$p < 0,0001, r = 0,420$
GFR	$p < 0,0001, r = 0,387$
S-Cystatin C	$p < 0,0001, r = 0,380$
S-Kreatinin	$p < 0,0001, r = 0,364$
S-Kreatinin im Verlauf Tag 1	$p < 0,0001, r = 0,358$
U-NGAL	$p < 0,0001, r = 0,344$
S-Harnstoff	$p = 0,001, r = 0,333$
AKIRisk >12h <36h nach Aufnahme	$p = 0,001, r = 0,331$
AKIRisk <12 h nah Aufnahme	$p = 0,004, r = 0,279$
APACHE II - Score	$p = 0,008, r = 0,261$
S-Kreatinin-Vorwert	$p = 0,014, r = 0,243$
SOFA Score	$p = 0,021, r = 0,227$

Schließlich zeigen sich in der bivariaten Korrelation in einem Modell mit kombiniertem Endpunkt die in Tabelle 15 dargestellten signifikanten Zusammenhänge in absteigender Reihenfolge. Auch hier zeigen sich signifikante Zusammenhänge beider AKIRisks; der 2. AKIRisk beweist erneut eine bessere Effektstärke.

## 4.3 Gruppenvergleich

### 4.3.1 Übersicht - Signifikante Varianz

Zur Übersicht werden die in den Gruppenvergleichen (Punkt 4.3.2 und 4.3.3) herausgearbeiteten signifikanten Varianzen der Endpunkte dargestellt.

Der Vergleich von AKIRisk +/- zeigt eine signifikante Varianz hinsichtlich des Endpunktes „Auftreten eines AKI“ (Tabelle 16).

Tabelle 16 Signifikante Unterschiede bezüglich der Endpunkte anhand des AKIRisk

Verfahren	AKI (KDIGO)	Dialysepflicht	Kombinierter EP	Mortalität
NC+ vs. NC-	+	-	-	-

Kombinierter EP: kombinierter Endpunkt (Tod und/oder Dialysepflicht)

+: signifikante Varianz der Gruppen

-: keine signifikante Varianz der Gruppen

Durch die Kombination der Verfahren AKIN-Score mit NephroCheck™ wird in 5 von 6 Gruppen eine signifikante Varianz hinsichtlich des Endpunktes „Auftreten eines AKI“ gezeigt; mit Ausnahme [AKI+/NC+ gegen AKI+/NC-].

Weitere signifikante Varianzen zeigen sich hinsichtlich der Endpunkte wie in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17 Signifikante Unterschiede bezüglich der Endpunkte im Vergleich kombinierter Verfahren AKIN-Score und NephroCheck™

Verfahren	AKI (KDIGO)	Dialysepflicht	Kombinierter EP	Mortalität
AKI+/NC+ vs. AKI+/NC-	-	-	-	-
AKI+/NC- vs. AKI-/NC+	+	-	-	-
AKI-/NC+ vs. AKI-/NC-	+	-	-	-
AKI +/NC- vs. AKI-/NC-	+	+	-	-
AKI+/NC+ vs. AKI-/NC+	+	+	+	-
AKI+/NC+ vs. AKI-/NC-	+	+	+	-

Kombinierter EP: kombinierter Endpunkt (Tod und/oder Dialysepflicht)

+: signifikante Varianz der Gruppen

-: keine signifikante Varianz der Gruppen

Betrachtet man zudem die Abbildungen 11-12 und Tabellen 18-19, zeichnet sich eine Tendenz ab. Ersichtlich ist die Überlegenheit der Kombination der Modelle AKI-Stadium (KDIGO) und NephroCheck™ hinsichtlich des Auftretens der Endpunkte. Entsprechend sind die Ereignisse in der [AKI+/NC+]-Gruppe prozentual häufiger als in der [AKIRisk-positiv]-Gruppe (Dialysepflicht 32,7% vs. 22%, ICU-Mortalität 16,3% vs. 14,6%, Mortalität <60 Tage 40,8% vs. 34,1%, kombinierte Endpunkt 53,1% vs. 41,5%).



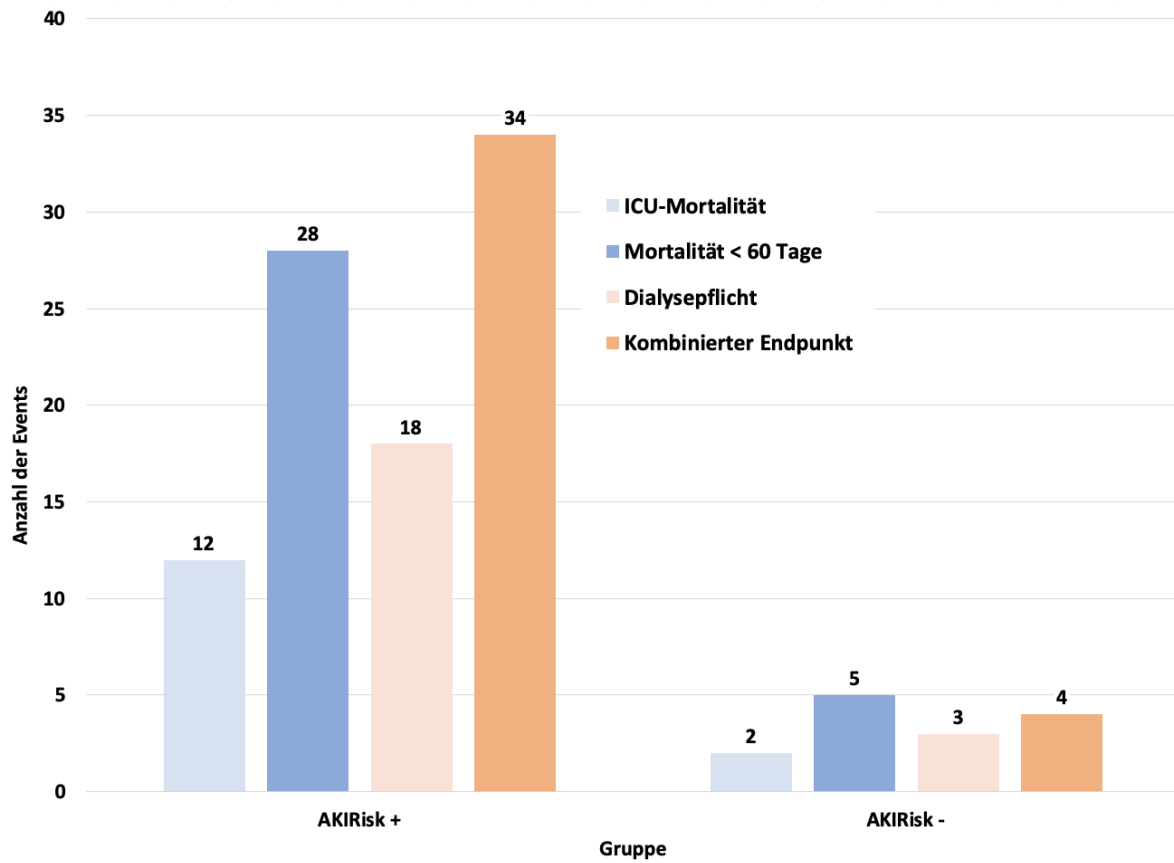


Abbildung 11 Säulendiagramm: Gruppenvergleich AKIRisk positiv vs. negativ

Dargestellt ist die Anzahl der Events in Abhängigkeit des AKIRisk (+/-).

AKIRisk +: ICU-Mortalität (n=12), Mortalität <60d (n=28), RRT (n=18), kombinierter Endpunkt (n=34),

AKIRisk -: ICU-Mortalität (n=2), Mortalität <60d (n=5), RRT (n=3), kombinierter Endpunkt (n=4)

Tabelle 18 Gruppenvergleich AKIRisk; Häufigkeiten der Endpunkte

Bezeichnung	Anzahl	ICU-Mortalität	Tod < 60 Tage	Dialysepflicht	Kombinierter Endpunkt
AKIRisk +	82	12 (14,6%)	28 (34,1%)	18 (22%)	34 (41,5%)
AKIRisk -	24	2 (8,3%)	5 (20,8%)	3 (12,5%)	6 (25%)

Häufigkeiten werden absolut und anteilig in Prozent auf die Gruppen angegeben

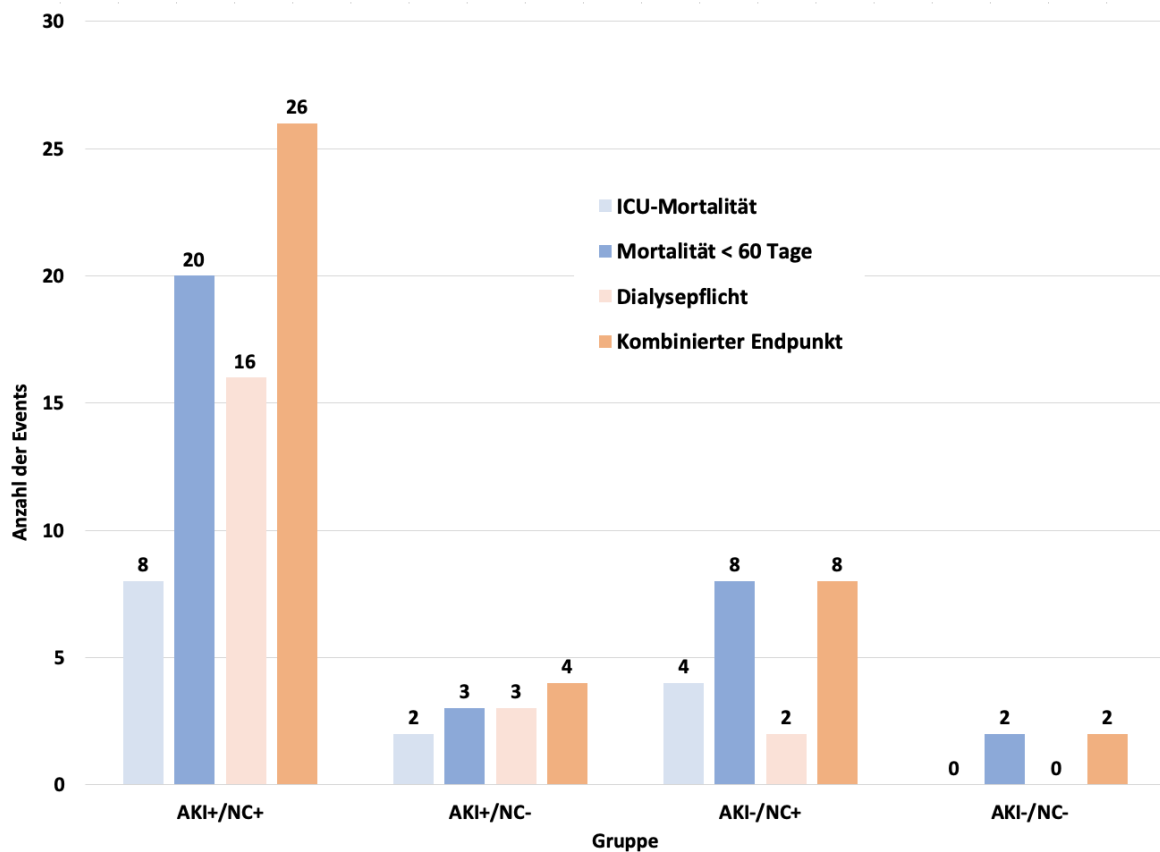


Abbildung 12 Säulendiagramm: Gruppenvergleich AKI-Stadium und NephroCheck™ (AKI+/- NC+/-)

Dargestellt ist die Anzahl der Events in Abhängigkeit der Gruppe (Kombination AKI-Stadium mit NephroCheck™)  
 AKI+/NC+: ICU-Mortalität (n=8), Mortalität <60d (n=20), RRT (n=16), kombinierter Endpunkt (n=26),  
 AKI+/NC-: ICU-Mortalität (n=2), Mortalität <60d (n=3), RRT (n=3), kombinierter Endpunkt (n=4)  
 AKI-/NC+: ICU-Mortalität (n=4), Mortalität <60d (n=8), RRT (n=2), kombinierter Endpunkt (n=8),  
 AKI-/NC-: ICU-Mortalität (n=0), Mortalität <60d (n=2), RRT (n=0), kombinierter Endpunkt (n=2),

Tabelle 19 Gruppenvergleich AKI-Stadium vs. NC; Häufigkeiten der Endpunkte

Bezeichnung	Anzahl	ICU-Mortalität	Tod < 60 Tage	Dialysepflicht	Kombinierter Endpunkt
AKI+/NC+	49	8 (16,3%)	20 (40,8%)	16 (32,7%)	26 (53,1%)
AKI+/NC-	9	2 (22,2%)	3 (33,3%)	3 (33,3%)	4 (44,4%)
AKI-/NC+	33	4 (12,1%)	8 (24,2%)	2 (6,1%)	8 (24,2%)
AKI-/NC-	15	-	2 (13,3%)	-	2 (13,2%)

Häufigkeiten werden absolut und anteilig in Prozent auf die Gruppen angegeben

### 4.3.2 Vergleich der Gruppen AKIRisk +/-

Bei Aufnahme auf die ICU lagen anteilmäßig innerhalb von 36h nach Aufnahme mehr AKIRisk positive als AKIRisk negative Ergebnisse vor. Von insgesamt 106 Probanden wurden 82 Patienten mittels NephroCheck™ positiv getestet. Davon wurden bereits 66 Patienten innerhalb der ersten 12 Stunden nach ICU-Aufnahme positiv getestet. Weitere 16 Patienten zeigten erst im Verlauf (<36h) ein positives AKIRisk  $\geq 0,3$ . Zwei 2. AKIRisk-Werte sind bei bereits positivem 1. AKIRisk fehlend (Tabelle 20).

Tabelle 20 Gruppenvergleich AKIRisk: Verteilung der Häufigkeiten

AKIRisk positiv	82 (77,4%)
◦ <12h: 66 (62,3%)	
◦ >12/<36h: 16 (15,1%)	
AKIRisk negativ	24 (22,6%)

Fälle absolut (Prozentangaben beziehen sich auf alle Patienten)

Im Folgenden sollen die Charakteristika im Gruppenvergleich dargestellt werden und anschließend hinsichtlich signifikanter Unterschiede untersucht werden (Tabelle 21).

Tabelle 21 Gruppenvergleich AKIRisk: Verteilung der Patientencharakteristika

Bezeichnung	AKIRisk negativ	AKIRisk positiv
Anzahl der Patienten	24	82
Alter	66 ± 18 (27-93)	62 ± 17 (23-88)
BMI	27 ± 7 (9-40)	26 ± 7 (13-58)
APACHE II	15 ± 7 (4-30)	19 ± 8 (4-40)
SOFA	4 ± 3 (0-123)	7 ± 4 (0-16)
Beatmungspflicht	6 (25%)	22 (26,8%)
Intubiert	6 (25%)	22 (26,8%)
Katecholaminpflicht	7 (29,2%)	36 (43,9%)
Liegedauer (d)	7 ± 8 (1-38)	10 ± 12 (1-79)
U-NGAL (ng/ml)	197,3 ± 400,82 (25-1669) <sup>1</sup>	1099,21 ± 1779,23 (25-8347) <sup>4</sup>
U-Natrium (mmol/l)	84 ± 80,26 (20-415)	49,4 ± 34 (12-137) <sup>1</sup>
U-Kreatinin (mg/dl)	41,53 ± 19,56 (11,90-88,80)	90,55 ± 303,54 (10,10-340) <sup>1</sup>
U-Harnstoff (mg/dl)	407 ± 263,36 (125-1093) <sup>1</sup>	449,79 ± 303,54 (33-1330) <sup>1</sup>
S-Kreatinin-Vorwert (mg/dl)	1,44 ± 0,91 (0,5-4,8) <sup>3</sup>	1,32 ± 1,03 (0,3-5,9) <sup>1</sup>
S-Kreatinin (mg/dl)	1,35 ± 0,70 (0,4-3)	1,71 ± 1,25 (0,4-5,5)
S-Kreatinin, Tag 1 (mg/dl)	1,28 ± 0,62 (0,4-3,1)	1,71 ± 1,43 (0,3-8) <sup>1</sup>
S-Kreatinin, Tag 2 (mg/dl)	1,24 ± 0,61 (0,4-3) <sup>1</sup>	1,48 ± 1,25 (0,2-7,6) <sup>2</sup>
S-Kreatinin, Tag 3 (mg/dl)	1,18 ± 0,55 (0,3-2,4) <sup>4</sup>	1,26 ± 0,87 (0,2-4,3) <sup>4</sup>
GFR	61,76 ± 36,35 (14,13-143,20)	60,35 ± -38,66 (6,42-129,96)
S-Cystatin C (mg/dl)	1,46 ± 0,64 (0,51-2,96)	1,97 ± 1,13 (0,54-6,53) <sup>1</sup>
S-Harnstoff (mg/dl)	32 ± 22,16 (2-95) <sup>1</sup>	35,27 ± 26,80 (5,8-159)
S-Natrium (mmol/l)	136,75 ± 7,25 (111-144)	137,84 ± 7,83 (117-154)
Dialysepflicht	3 (12,5%) <sup>5</sup>	18 (22%) <sup>5</sup>

Bezeichnung	AKIRisk negativ	AKIRisk positiv
Mortalität <60 Tage	5 (20,8%) <sup>5</sup>	28 (34,1%) <sup>5</sup>
Mortalität auf ICU	2 (8,3%)	12 (14,6%)
Überleben ab Aufnahme	51 ± 18 (7-60) <sup>5</sup>	46 ± 21 (1-60) <sup>5</sup>
Kombinierter Endpunkt (Tod und/oder RRT)	6 (25%) <sup>5</sup>	34 (41,5%) <sup>5</sup>
AKI	9 (37,5%) <sup>5</sup>	56 (68,3%) <sup>5</sup>

Alle Werte ohne genauere Angabe sind bei Aufnahme gemessen; Häufigkeiten werden absolut und anteilig in Prozent je Gruppe angegeben.

Signifikante Unterschiede sind in blau dargestellt.

<sup>5</sup>In der Auswertung fehlend sind zwei Patienten, die nicht nachzuverfolgen waren.

<sup>1</sup>ein Wert fehlt, <sup>2</sup>zwei Werte fehlen, <sup>3</sup>drei Werte fehlen, <sup>4</sup>vier Werte fehlen

In dem nichtparametrischen Test unabhängiger Stichproben (Mann-Whitney-U) zeigen sich in einem Modell aller Ergebnisse <36h nach Aufnahme signifikante Unterschiede der Gruppen bei der Liegedauer, APACHE II-Score, SOFA Score, U-NGAL, U-Natrium, U-Kreatinin.

Patienten, die ein positives AKIRisk Ergebnis bei Aufnahme aufwiesen, hatten eine signifikant längere Liegedauer, höhere Klassifizierungen im APACHE-II Score und SOFA Score, höhere U-NGAL-, U-Kreatinin-Werte und einen signifikant niedrigeren U-Natrium-Wert (Tabelle 22).

Tabelle 22 Gruppenvergleich AKIRisk: signifikant unterschiedliche Charakteristika, Modell <36h

U-Kreatinin	p < 0,0001
SOFA	p = 0,001
U-NGAL	p = 0,005
U-Natrium	p = 0,007
Liegedauer	p = 0,028
APACHE II Score	p = 0,037

Alle Werte ohne genauere Angabe sind bei Aufnahme gemessen

In einem Modell aller Ergebnisse <12h nach Aufnahme zeigen sich weitere Variablen signifikant: S-Kreatinin bei Aufnahme, GFR und S-Cystatin C. Innerhalb des Modells schnitten U-NGAL (p<0,0001), U-Natrium (p<0,0001) und U-Kreatinin (p<0,0001) am besten ab; am schlechtesten die GFR (p=0,035).

Zwischen den Gruppen AKIRisk positiv und AKIRisk negativ zeigen sich in einem Modell aller Ergebnisse <36h nach Aufnahme im exakten Test nach Fisher keine signifikanten Varianzen bezüglich Katecholamin-, Beatmungs- und Dialysepflicht sowie Auftreten eines Events (Mortalität ICU, Mortalität <60 Tage, kombinierter Endpunkt Dialyse und/oder Tod).

Das Auftreten eines AKI präsentiert sich isoliert als signifikanter Unterschied der beiden Gruppen (Tabelle 23). Von insgesamt 82 AKIRisk-positiv getesteten erlitten 56 (68,3%) Patienten ein AKI. 28 (34,1%) Patienten von den positiv getesteten verstarben im Beobachtungszeitraum <60 Tage; 12 (14,6%) verstarben bereits auf der ICU.

In einem Modell aller Ergebnisse <12h nach Aufnahme zeigt der exakte Test nach Fisher ähnliche Werte. Das Auftreten eines AKI bleibt der einzige signifikante Unterschied (Tabelle 23).

Tabelle 23 Gruppenvergleich AKIRisk: signifikant unterschiedliche Charakteristika, exakter Test nach Fisher

AKI (KDIGO) < 36h	P = 0,014
AKI (KDIGO) < 12h	P = 0,021

#### 4.3.3 Gegenüberstellung AKI-Stadium und NephroCheck™ (AKI+/- NC+/-)

Am Aufnahmetag auf die ICU lagen anteilmäßig der Hauptteil aller registrierten AKI (nach KDIGO) vor (Tabelle 24).

Dem gegenübergestellt werden soll nun die Registrierung mittels NephroCheck™ und die Vorhersage der Endpunkte soll dahingehend untersucht werden.

Tabelle 24 Gruppenvergleich AKI-Stadium (KDIGO) vs. NephroCheck™

AKI (nach KDIGO) bei Aufnahme ICU	55 (51,9%)
AKI (nach KDIGO) im Beobachtungszeitraum <60 Tage	65 (61,3%)
NephroCheck™ positiv max. 36 Stunden nach Aufnahme	82 (77,4%)

Vergleicht man diese beiden Verfahren fällt die Anzahl eines diagnostizierten Nierenschadens beziehungsweise dessen Vorhersage in der NephroCheck™-Gruppe mit 82 Fällen (77,4%) deutlich höher aus.

Die Mehrheit aller Patienten sind AKI+/NC+ (46,2%) gefolgt von AKI-/NC+ (31,1%) (Abbildung 13).

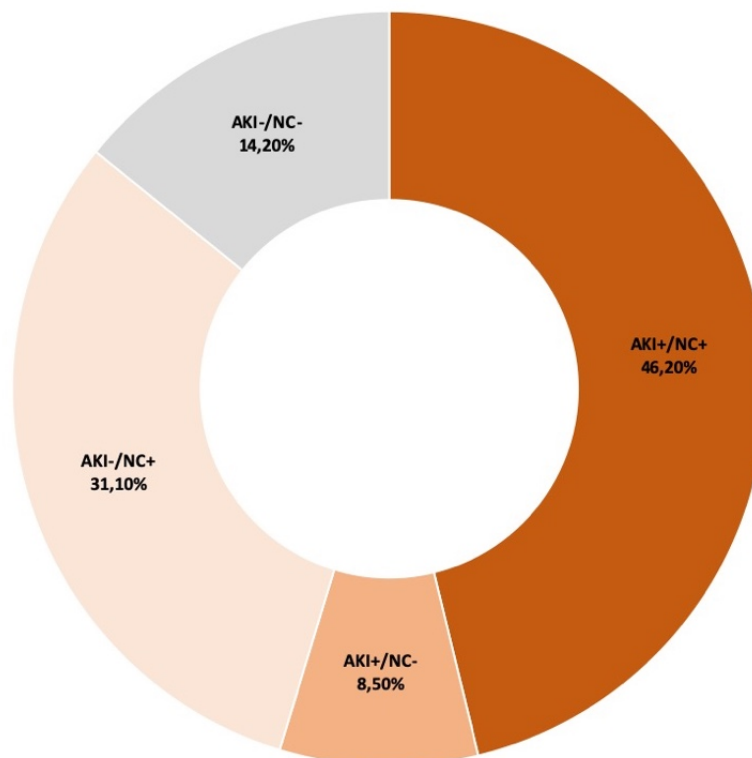


Abbildung 13 Säulendiagramm: Gruppierung AKI vs. NC

Gruppeneinteilung nach Kombination von AKI-Stadium und NephroCheck™ (AKI+/- NC+/-). Bei Aufnahme anteilig 46,2% AKI+/NC+; 31,1% AKI-/NC+; 14,2% AKI-/NC-; 8,5% AKI+/NC-.

Ergebnisse

Tabelle 25 Gruppenvergleich der Modelle AKI (KDIGO) und NephroCheck™

Bezeichnung	AKI+/NC+	AKI+/NC-	AKI-/NC+	AKI-/NC-
Anzahl der Patienten	49	9	33	15
Alter	64 ± 17 (23-88)	72 ± 12 (51-93)	59 ± 18 (24-88)	63 ± 21 (27-88)
BMI	27 ± 8 (16-58)	28 ± 7 (19-40)	24 ± 5 (13-35)	25 ± 6 (9-35)
APACHE II	20 ± 8 (6-40)	21 ± 6 (12-30)	16 ± 7 (4-34)	11 ± 4 (4-22)
SOFA	8 ± 4 (0-16)	5 ± 2 (1-8)	6 ± 3 (0-13)	4 ± 4 (0-12)
Beatmungspflicht	16 (32,7%)	2 (22,2%)	6 (18,2%)	4 (26,7%)
Intubiert	16 (32,7%)	2 (22,2%)	6 (18,2%)	4 (26,7%)
Katecholaminpflicht	26 (53,1%)	2 (22,2%)	10 (30,3%)	5 (33,3%)
Liegedauer (d)	9 ± 9 (1-46)	8 ± 7 (2-25)	12 ± (1-79)	6 ± 9 (1-38)
U-NGAL (ng/ml)	1461,93 ± 2040,25 (25-8347) <sup>3</sup>	333,00 ± 553,10 (25-1669) <sup>1</sup>	577,78 ± 1159,59 (25-3785) <sup>1</sup>	124,93 ± 288,74 (25-1135)
U-Natrium (mmol/l)	46,02 ± 29,92 (12-131)	82,33 ± 40,95 (20-133)	54,30 ± 39,16 (20-137)	85 ± 98,09 (20-415)
U-Kreatinin (mg/dl)	106,43 ± 81,94 (16,50-340) <sup>1</sup>	3848 ± 13,51 (13,60-56,90)	67,46 ± 39,95 (10,10-156,80)	43,35 ± 22,68 (11,90-88,80)
U-Harnstoff (mg/dl)	369,39 ± 227,16 (33-864) <sup>1</sup>	405,44 ± 244,06 (138,00-912,00)	566,73 ± 361,60 (87,00-1330,00)	408,00 ± 284,11 (125,00-1093,00) <sup>1</sup>
S-Kreatinin-Vorwert (mg/dl)	1,63 ± 1,21 (0,59-5,90) <sup>1</sup>	2,13 ± 1,28 (1,00-4,80) <sup>2</sup>	0,88 ± 0,40 (0,30-2,00)	1,10 ± 0,38 (0,50-1,70) <sup>1</sup>
S-Kreatinin (mg/dl)	2,31 ± 1,29 (0,60-5,5)	2,01 ± 0,62 (1,50-3,00)	0,83 ± 0,35 (0,40-1,90)	0,96 ± 0,39 (0,40-1,80)
S-Kreatinin, Tag 1 (mg/dl)	2,18 ± 1,35 (0,6-5,50) <sup>1</sup>	1,80 ± 0,57 (1,10-3,10)	1,04 ± 1,29 (0,3-8,0)	0,97 ± 0,41 (0,4-1,80)
S-Kreatinin, Tag 2 (mg/dl)	1,93 ± 1,44 (0,6-5,5) <sup>2</sup>	1,59 ± 0,68 (0,70-3,00)	0,83 ± 0,40 (0,20-2,50)	1,01 ± 0,46 (0,40-1,90) <sup>1</sup>
S-Kreatinin, Tag 3 (mg/dl)	1,55 ± 0,98 (0,5-4,3) <sup>2</sup>	1,53 ± 0,52 (0,90-2,40) <sup>2</sup>	0,82 ± 0,39 (0,20-2,40) <sup>2</sup>	0,99 ± 0,48 (0,30-1,80) <sup>2</sup>
GFR	38,96 ± 1,29 (6,42-126,64)	31,48 ± 12,83 (14,13-46,17)	92,12 ± 28,49 (25,25-129,96)	79,93 ± 33,67 (39,18-143,20)
S-Cystatin C (mg/dl)	2,34 ± 1,11 (0,70-6,53) <sup>1</sup>	2,02 ± 0,59 (0,97-2,96)	1,43 ± 0,95 (0,54-4,97)	1,12 ± 0,39 (0,51-1,65)

Bezeichnung	AKI+/NC+	AKI+/NC-	AKI-/NC+	AKI-/NC-
S-Harnstoff (mg/dl)	44,53 ± 29,46 (5,80-159,00)	46,56 ± 25,24 (15-95)	21,51 ± 13,80 (7,00-69,00)	23,27 ± 15,01 (2,00-55,00)
S-Natrium (mmol/l)	138,35 ± 7,22 (117-150)	138,22 ± 2,99 (133-143)	137,09 ± 8,73 (118-154)	135,87 ± 8,89 (111-144)
AKI	47 (95,9%)	9 (100%)	9 (27,3%) <sup>5</sup>	- <sup>5</sup>
Dialysepflicht	16 (32,7%)	3 (33,3%)	2 (6,1%)	- <sup>5</sup>
Mortalität <60 Tage	20 (40,8%)	3 (33,3%)	8 (24,2%)	2 (13,3%)
Mortalität auf ICU	8 (16,3%)	2 (22,2%)	4 (12,1%)	-
Kombinierter Endpunkt (Tod und/oder RRT)	26 (53,1%)	4 (44,4%)	8 (24,2%)	2 (13,2%)

Alle Werte ohne genauere Angabe sind bei Aufnahme gemessen. Häufigkeiten werden absolut und anteilig in Prozent je Gruppe angegeben.

<sup>5</sup>In der Auswertung fehlend sind zwei Patienten, die nicht nachzuverfolgen waren.

<sup>1</sup>ein Wert fehlt, <sup>2</sup>zwei Werte fehlen, <sup>3</sup>drei Werte fehlen, <sup>4</sup>vier Werte fehlen

Im Gruppenvergleich sind die unterschiedlichen Charakteristika in Tabelle 25 dargestellt. Die Patienten der AKI+/NC+ Gruppe sind anteilig die größte Gruppe und im Vergleich mit der zweitgrößten Gruppe AKI-/NC+ zeigen sich signifikante Unterschiede wie in Tabelle 26 dargestellt.

#### 4.3.3.1 AKI+/NC+ gegen AKI-/NC+

Nichtparametrischer Test unabhängiger Stichproben für die numerischen Variablen (Mann-Whitney-U-Test) und für dichotomen Variablen (exakter Test nach Fisher) im Vergleich der Gruppen [AKI+/NC+] und [AKI-/NC+]. Aufgeführt sind signifikante Unterschiede aller gemessener Parameter.

*Tabelle 26 Gruppenvergleich AKI-Stadium (KDIGO) vs. NC, signifikant unterschiedliche Charakteristika*

S-Kreatinin-Vorwert	p < 0,0001
S-Kreatinin bei Aufnahme	p < 0,0001
S-Kreatinin, Tag 1	p < 0,0001
S-Kreatinin, Tag 2	p < 0,0001
S-Kreatinin, Tag 3	p < 0,0001
GFR	p < 0,0001
S-Harnstoff	p < 0,0001
S-Cystatin C	p < 0,0001
SOFA Score	p = 0,004
APACHE II Score	p = 0,013
U-NGAL	p = 0,022
U-Harnstoff	p = 0,022
U-Kreatinin	p = 0,026
AKI	P < 0,001
Dialysepflicht	p = 0,006
Kombinierter Endpunkt (Tod und/oder Dialyse)	p = 0,021

Alle Werte ohne genauere Angabe sind bei Aufnahme gemessen.  
Signifikante Unterschiede sind in blau dargestellt.

#### 4.3.3.2 AKI+/NC+ gegen AKI+/NC-

Nichtparametrischer Test unabhängiger Stichproben für die numerischen Variablen (Mann-Whitney-U-Test) und für dichotomen Variablen (exakter Test nach Fisher) im Vergleich der Gruppen [AKI+/NC+] und [AKI+/NC-]. Aufgeführt sind signifikante Unterschiede aller gemessener Parameter.

*Tabelle 27 Gruppenvergleich AKI+/NC+ vs. AKI+/NC-, signifikant unterschiedliche Charakteristika*

U-Kreatinin	P = 0,001
U-Natrium	P = 0,013
SOFA Score	P = 0,02

Alle Werte ohne genauere Angabe sind bei Aufnahme gemessen



#### 4.3.3.3 AKI+/NC+ gegen AKI-/NC-

Nichtparametrischer Test unabhängiger Stichproben für die numerischen Variablen (Mann-Whitney-U-Test) und für dichotomen Variablen (exakter Test nach Fisher) im Vergleich der Gruppen [AKI+/NC+] und [AKI-/NC-]. Aufgeführt sind signifikante Unterschiede aller gemessener Parameter.

*Tabelle 28 Gruppenvergleich AKI+/NC+ vs. AKI-/NC-, signifikant unterschiedliche Charakteristika*

APACHE II-Score	p < 0,0001
SOFA	p < 0,0001
U-NGAL	p < 0,0001
U-Kreatinin	p < 0,0001
S-Kreatinin	p < 0,0001
S-Kreatinin im Verlauf Tag 1	p < 0,0001
S-Kreatinin im Verlauf Tag 2	p = 0,012
GFR	p < 0,0001
S-Cystatin C	p < 0,0001
S-Harnstoff	p = 0,004
AKI	P < 0,0001
Dialysepflicht	p = 0,013
kombinierter Endpunkt	p = 0,014
Liegedauer	p = 0,021

Alle Werte ohne genauere Angabe sind bei Aufnahme gemessen.

#### 4.3.3.4 AKI+/NC- gegen AKI-/NC+

Nichtparametrischer Test unabhängiger Stichproben für die numerischen Variablen (Mann-Whitney-U-Test) und für dichotomen Variablen (exakter Test nach Fisher) im Vergleich der Gruppen [AKI+/NC-] und [AKI-/NC+]. Aufgeführt sind signifikante Unterschiede aller gemessener Parameter.

*Tabelle 29 Gruppenvergleich AKI+/NC- vs. AKI-/NC+, signifikante unterschiedliche Charakteristika*

S-Kreatinin-Vorwert	p < 0,0001
S-Kreatinin	p < 0,0001
S-Kreatinin im Verlauf Tag 1	p < 0,0001
S-Kreatinin im Verlauf Tag 2	p < 0,0001
S-Kreatinin im Verlauf Tag 3	p < 0,0001
GFR	p < 0,0001
S-Harnstoff	p = 0,003
S-Cystatin C	p = 0,003
U-Kreatinin	p = 0,021
AKI	p < 0,0001

Alle Werte ohne genauere Angabe sind bei Aufnahme gemessen

#### 4.3.3.5 AKI+/NC- gegen AKI-/NC-

Nichtparametrischer Test unabhängiger Stichproben für die numerischen Variablen (Mann-Whitney-U-Test) und für dichotomen Variablen (exakter Test nach Fisher) im Vergleich der Gruppen [AKI+/NC-] und [AKI-/NC-]. Aufgeführt sind signifikante Unterschiede aller gemessener Parameter.

*Tabelle 30 Gruppenvergleich AKI+/NC- vs. AKI-/NC-, signifikante unterschiedliche Charakteristika*

APACHE II-Score	p < 0,0001
S-Kreatinin	p < 0,0001
S-Kreatinin im Verlauf Tag 1	p < 0,0001
S-Kreatinin im Verlauf Tag 2	p = 0,039
GFR	p < 0,0001
S-Cystatin C	p = 0,001
S-Harnstoff	p = 0,015
U-NGAL	p = 0,034
Dialysepflicht	p = 0,047
AKI	p < 0,0001

Alle Werte ohne genauere Angabe sind bei Aufnahme gemessen

#### 4.3.3.6 AKI-/NC+ gegen AKI-/NC-

Nichtparametrischer Test unabhängiger Stichproben für die numerischen Variablen (Mann-Whitney-U-Test) und für dichotomen Variablen (exakter Test nach Fisher) im Vergleich der Gruppen [AKI-/NC+] und [AKI-/NC-]. Aufgeführt sind signifikante Unterschiede aller gemessener Parameter.

*Tabelle 31 Gruppenvergleich AKI-/NC+ vs. AKI-/NC-, signifikante unterschiedliche Charakteristika*

APACHE II-Score	p = 0,015
Liegedauer	p = 0,017
U-NGAL	p = 0,028
SOFA Score	p = 0,031
AKI	p = 0,041
U-Kreatinin	p = 0,047

Alle Werte ohne genauere Angabe sind bei Aufnahme gemessen

#### 4.4 Multivariate logistische Regression - Prädiktoren

In der Analyse wurden folgende Variablen wie in Tabelle 32 angegeben geprüft. Fälle mit fehlenden Werten wurden in der Analyse von SPSS ausgeschlossen.

Tabelle 32 Bivariate logistische Regression: Variablen

Abhängige Variable		
AKI <sup>2</sup>	Dialysepflicht <sup>2</sup>	Mortalität (<28/<60d <sup>2</sup> /ICU)
Unabhängige Variable		
Alter	U-NGAL <sup>5</sup>	S-Kreatinin-Vorwert <sup>4</sup>
BMI	U-Natrium <sup>1</sup>	S-Kreatinin
Liegedauer ICU (d)	U-Kreatinin <sup>1</sup>	S-Kreatinin Tag 1 <sup>1</sup>
APACHE II-Score	U-Harnstoff <sup>2</sup>	S-Kreatinin Tag 2 <sup>3</sup>
SOFA Score	S-Natrium	S-Kreatinin Tag 3 <sup>6</sup>
1. AKIRisk	S-Harnstoff	GFR
2. AKIRisk <sup>2</sup>	S-Cystatin C <sup>1</sup>	

Alle Werte ohne genauere Angabe sind bei Aufnahme gemessen.

<sup>2</sup> Patienten waren nicht nachzuverfolgen.

<sup>1</sup>ein Wert fehlt, <sup>2</sup>zwei Werte fehlen, <sup>3</sup>drei Werte fehlen, <sup>4</sup>vier Werte fehlen, <sup>5</sup>fünf Werte fehlen, <sup>6</sup>acht Werte fehlen.

##### 4.4.1 Prädiktoren im klinischen Routine-Modell

Zur Implementierung des NephroCheck™ in die klinische Routine wird im Folgenden ein realistisches Modell angewendet. Verglichen werden die laborchemischen Routineparameter: Retentionsparameter, S-Cystatin C, AKIRisk und der Zusammenhang mit den Endpunkten werden untersucht (Tabelle 33).

Tabelle 33 Bivariate logistische Regression: Prädiktoren im klinischen Routinemodell

Endpunkt	Fälle	Prädiktor	Signifikanz/OR
AKI	101 (95,3%)	S-Kreatinin	p < 0,0001, OR 11,773
		S-Cystatin C	p = 0,058, OR 1,962
Dialyse	101 (95,3%)	1. AKIRisk	p = 0,014, OR 1,155
		S-Harnstoff	p = 0,028, OR 1,033
Mortalität <28 Tage	101 (95,3%)	S-Cystatin C	p = 0,024, OR 1,622
Mortalität <60 Tage	101 (95,3%)	S-Cystatin C	p = 0,004, OR 1,902
Mortalität ICU	103 (97,2%)	S-Cystatin C	p = 0,003, OR 2,144
Kombinierter Endpunkt	101 (95,3%)	S-Cystatin C	p = 0,001, OR 2,360

##### 4.4.2 Prädiktoren der binären Endpunkte

In einem Modell aller möglichen Ko-Variablen mit methodischer Rückwärtselimination wurden je binären Endpunkt die besten Prädiktoren identifiziert. In der Analyse des Zusammenhangs mit allen Ko-Variablen wurden jeweils 89 Fälle (84%) einbezogen.

#### 4.4.2.1 Prädiktoren des AKI

Nach methodischer Rückwärtselimination zeigen sich die besten Prädiktoren für ein AKI wie in Tabelle 34 dargestellt.

*Tabelle 34 Bivariate logistische Regression: Prädiktoren AKI*

S-Harnstoff	$p < 0,0001$ , OR 1,153
U-Kreatinin	$p = 0,001$ , OR 1,035
U-Harnstoff	$p = 0,003$ , OR 0,995

In einem Modell unter Hinzunahme beider AKIRisks zu den drei besten Prädiktoren mit methodischer Rückwärtselimination wird der Zusammenhang nicht wesentlich beeinflusst.

#### 4.4.2.2 Prädiktoren der Dialysepflicht

Bezüglich des Zusammenhangs der Ko-Variablen mit der Notwendigkeit einer Hämodialyse zeigen sich nach methodischer Rückwärtselimination die besten Prädiktoren wie in Tabelle 35 dargestellt.

*Tabelle 35 Bivariate logistische Regression: Prädiktoren Dialysepflicht*

S-Harnstoff	$p = 0,001$ , OR 1,085
U-Harnstoff	$p = 0,007$ , OR 0,994
GFR	$p = 0,088$ , OR 0,964
S-Kreatinin	$p = 0,042$ , OR 0,273

In einem Modell mit Zusammenführung der besten Prädiktoren und des NephroChecks<sup>TM</sup> wird in der methodischen Rückwärtselimination der 2. AKIRisk im ersten und der 1. AKIRisk im zweiten Schritt eliminiert.

#### 4.4.2.3 Prädiktor der Mortalität ICU

Die Untersuchung des Zusammenhangs der Ko-Variablen mit der Mortalität ICU identifiziert die besten Prädiktoren wie in Tabelle 36 angegeben.

*Tabelle 36 Bivariate logistische Regression: Prädiktoren Mortalität ICU*

U-Kreatinin	$p = 0,010$ , OR 0,960
S-Kreatinin Tag 2	$P = 0,014$ , OR 127,77
GFR	$p = 0,025$ , OR 0,927
S-Kreatinin	$p = 0,029$ , OR 0,013
Alter	$p = 0,080$ , OR 0,937
S-Kreatinin Tag 3	$p = 0,080$ , OR 0,057
U-Harnstoff	$p = 0,71$ , OR 1,003

In einem Modell unter Hinzunahme beider AKIRisks kann der NephroCheck<sup>TM</sup>-Test nicht als Prädiktor identifiziert werden.

#### 4.4.2.4 Prädiktor der Mortalität <28 Tage

Die Zusammenhänge der Ko-Variablen mit der Mortalität <28 Tage ist in Tabelle 37 wie folgt angegeben.

*Tabelle 37 Bivariate logistische Regression: Prädiktoren Mortalität <28 Tage*

GFR	p = 0,040, OR 0,972
U-NGAL	p = 0,041, OR 1,00
1. AKIRisk	p = 0,052, OR 0,665
S-Kreatinin Tag 2	p = 0,060, OR 3,302
S-Kreatinin Tag 1	p = 0,083, OR 0,233

Der 1. AKIRisk assoziiert nicht signifikant mit der Mortalität <28 Tage. Bei einer  $OR < 1$  ist der Zusammenhang nicht sehr stark.

#### 4.4.2.5 Prädiktoren der Mortalität <60 Tage

In dem Modell Zusammenhang aller Ko-Variablen mit der Mortalität <60d zeigen sich als beste Prädiktoren die Variablen der Tabelle 38.

*Tabelle 38 Bivariate logistische Regression: Prädiktoren Mortalität <60 Tage*

S-Harnstoff	p = 0,035, OR 1,033
S-Kreatinin	p = 0,084, OR 0,439
GFR	p = 0,062, OR 0,977

In einem Modell unter Hinzunahme beider AKIRisks zu den drei besten Prädiktoren mit methodischer Rückwärtselimination präsentiert sich S-Harnstoff als isoliert signifikanter Prädiktor (p = 0,023, OR 1,021).

#### 4.4.2.6 Prädiktor des kombinierten Endpunktes

In der folgenden Tabelle 39 sind die besten Prädiktoren bezüglich des Auftretens eines kombinierten Endpunktes dargestellt.

*Tabelle 39 Bivariate logistische Regression: Prädiktor kombinierter Endpunkt*

S-Kreatinin im Verlauf Tag 2	p = 0,006, OR 5,926
S-Harnstoff	p = 0,034, OR 1,035
BMI	p = 0,041, OR 0,907
S-Kreatinin	p = 0,098, OR 0,453

Unter Hinzunahme der beiden AKIRisks erweist sich der NephroCheck<sup>TM</sup>-Test nicht als signifikanter Prädiktor.

#### 4.5 ROC Analyse - Vorhersage der Endpunkte

Der folgende Abschnitt beschäftigt sich mit der Vorhersage der Endpunkte in Abhängigkeit der unabhängigen Variablen (Tabelle 40). Fälle mit fehlenden Werten wurden in der Analyse von SPSS ausgeschlossen.

Tabelle 40 ROC-Analysen: Variablen

Abhängige Variable/Endpunkte		
AKI <sup>2</sup>	RRT <sup>2</sup>	Mortalität (<28/<60 <sup>2</sup> /ICU)
Unabhängige Variable		
1. AKIRisk	U-Kreatinin <sup>1</sup>	S-Harnstoff
2. AKIRisk <sup>2</sup>	U-Harnstoff <sup>2</sup>	S-Cystatin <sup>1</sup>
U-NGAL <sup>3</sup>	S-Kreatinin	S-Natrium
U-Natrium <sup>1</sup>	GFR	

Alle Werte ohne genauere Angabe sind bei Aufnahme gemessen.

<sup>2</sup> Patienten waren nicht nachzuverfolgen.

<sup>1</sup>ein Wert fehlt, <sup>2</sup>zwei Werte fehlen, <sup>3</sup>fünf Werte fehlen

#### 4.5.1 Die Gewinner der ROC-Analysen

Tabella 41 Übersicht: Gewinner ROC

Model	AKI/AoC	RRT	Tod ICU	Tod <28 Tage	Tod <60 Tage	Kombinierter EP <60 Tage
Labor	GFR AUC 0,653 p = 0,113	S-Cystatin C AUC 0,812 p < 0,0001	2. AKIRisk AUC 0,761 p = 0,002	U-NGAL AUC 0,644 p = 0,041	2. AKIRisk AUC 0,658 p = 0,015	S-Cystatin C AUC 0,708 p = 0,001
Labor mit Scores	GFR AUC 0,653 p = 0,113	APACHE II AUC 0,624 p = 0,103	2. AKIRisk AUC 0,761 p = 0,002	APACHE II AUC 0,691 p = 0,005	2. AKIRisk AUC 0,676 p = 0,005	APACHE II AUC 0,654 p = 0,012
Routinelabor mit AKIRisk und Scores	2. AKIRisk AUC 0,600 p = 0,301	S-Cystatin C AUC 0,815 p < 0,0001	2. AKIRisk AUC 0,761 p = 0,002	APACHE II AUC 0,674 p = 0,013	2. AKIRisk AUC 0,676 p = 0,005	2. AKIRisk AUC 0,716 p < 0,0001

Routinelabor: S-Kreatinin, S-Harnstoff, S-Cystatin C

Der 2. AKIRisk überzeugt als signifikanter Parameter mit der größten ROC-AUC hinsichtlich der ICU-Mortalität und Mortalität < 60 Tage in allen Modellen (Labor, Labor mit Scores, Routinelabor mit AKIRisk und Scores). Hinsichtlich des kombinierten Endpunktes im Beobachtungszeitraum <60 Tage zeigt er die größte ROC-AUC (AUC 0,716; p < 0,0001) in einem realistischen Model des klinischen Alltags (Routinelabor mit AKIRisk und Score).

#### 4.5.2 Vorhersage AKI oder AoC

Hier sollen alle Patienten berücksichtigt werden, die zum Zeitpunkt der Aufnahme per Definition der AKI-Stadien noch kein AKI vorliegen hatten, jedoch ein AKI im Verlauf oder ein Acute on Chronic (AoC) entwickelten. Von 106 Patienten erleiden 4 (3,8%) innerhalb des Beobachtungszeitraums ein AKI und 6 (5,7%) ein AoC <60 Tage.

##### 4.5.2.1 Vorhersage AKI oder AoC - Vergleich der Laborparameter

Alle laborchemischen Parameter inklusive der Bestimmung des AKIRisk mittels NephroCheck™ am Aufnahmetag zeigen im Gesamtvergleich keine signifikanten Werte. In absteigender Reihenfolge werden hier die besten fünf Parameter in der Tabelle 42 gezeigt.

Tabelle 42 ROC-Analyse (AKI/AoC): „TOP 5“, Labor

Endpunkt	Fälle	„Top 5“	
AKI oder AoC	101 (95,3%)	GFR	AUC=0,653, KI=0,515-0,792, p=0,113
		2. AKIRisk	AUC=0,603, KI=0,469-0,738, p=0,286
		U-Harnstoff	AUC=0,598, KI=0,428-0,768, p=0,314
		U-Natrium	AUC=0,546, KI=0,376-0,716, p=0,636
		S-Natrium	AUC=0,534, KI=0,332-0,737, p=0,723

Im isolierten Vergleich der beiden AKIRisks (103 Fälle/97,2%) zeigt der 2. AKIRisk eine größere ROC-AUC (AUC=0,604, p=0,261, KI=0,472-0,736); jedoch ohne zufriedenstellendes Signifikanzniveau (daher hier nicht als Tabelle dargestellt).

In einem Modell, in dem das Routinelabor (S-Kreatinin, S-Harnstoff, S-Cystatin C) mit den beiden AKIRisks verglichen wird (102 Fälle/96,2%), zeigen sich ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse. Dabei zeigt sich der 2. AKIRisk mit der größten ROC-AUC (AUC=0,600, p=0,301, KI=0,467-0,733).

##### 4.5.2.2 Vorhersage AKI oder AoC - Vergleich der Laborparameter mit Scores

Untersucht man das Modell aus dem Vor-Punkt 4.5.2.1 mit zusätzlichem Einschluss der Scores, erhält man ein ähnliches Bild. In absteigender Reihenfolge werden die besten fünf Parameter in der Tabelle 43 gezeigt.

Tabelle 43 ROC-Analyse (AKI/AoC): „TOP 5“, Labor mit Scores

Endpunkt	Fälle	„Top 5“	
AKI oder AoC	96 (90,6%)	GFR	AUC=0,653, KI=0,515-0,792, p=0,113
		2. AKIRisk	AUC=0,603, KI=0,469-0,738, p=0,286
		U-Harnstoff	AUC=0,596, KI=0,428-0,768, p=0,314
		U-Natrium	AUC=0,546, KI=0,376-0,716, p=0,636
		S-Natrium	AUC=0,534, KI=0,332-0,737, p=0,723

Die Scores haben im Vergleich mit den Laborparametern bei Aufnahme keine ausreichende Vorhersagekraft um in die „TOP 5“-Liste aufgenommen zu werden.



### 4.5.3 Vorhersage RRT

In den ersten Berechnungen folgt die Vorhersagekraft der beiden Scoring-Systeme dem Zufallsprinzip (Tabelle 44) und wird daher im Folgenden auch nicht weiter dargestellt.

Tabelle 44 ROC Analyse (RRT): APACHE II - und SOFA Score

APACHE II-Score	AUC 0,624, KI 0,494 – 0,753, p = 0,103
SOFA-Score	AUC 0,564, KI 0,429 – 0,699, p = 0,398

#### 4.5.3.1 Vorhersage RRT - Vergleich der Laborparameter

Im Vergleich aller für diese Studie erhobenen laborchemischen Parametern liegt der 2. AKIRisk an vierter Stelle.

Zur übersichtlichen Darstellung werden hier die fünf besten Parameter untereinander verglichen und mittels ROC-Kurve grafisch dargestellt (Tabelle 45, Abbildung 14). Alle „TOP 5“-Parameter werden signifikant mit der Vorhersage eines Nierenersatzverfahrens assoziiert.

Tabelle 45 ROC Analyse (RRT): „TOP 5“ Laborparameter

Endpunkt	Fälle	„Top 5“	
RRT	96 (90,6%)	S-Cystatin C	AUC 0,812, KI 0,698 – 0,925, p < 0,0001
		S-Harnstoff	AUC 0,796, KI 0,689 – 0,904, p < 0,0001
		S-Kreatinin	AUC 0,783, KI 0,667 – 0,899, p < 0,0001
		2. AKIRisk	AUC 0,729, KI 0,579 – 0,879, p = 0,003
		U-NGAL	AUC 0,673, KI 0,541 – 0,805, p = 0,023

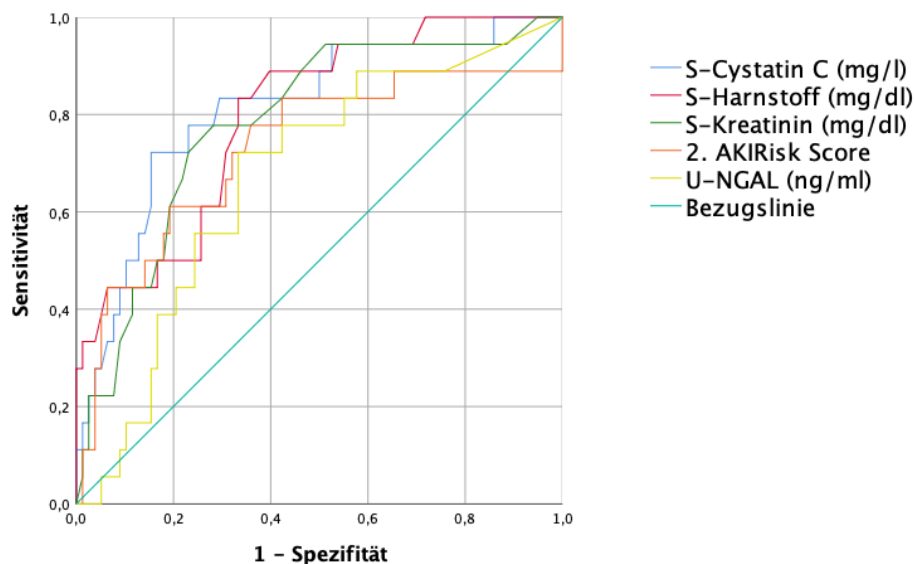


Abbildung 14 ROC Analyse (RRT): „TOP 5“ assoziiert mit der Vorhersage eines Nierenersatzverfahrens

#### 4.5.3.2 Vorhersage RRT - Routinelabor mit NephroCheck™

In einem Modell Routinelabor mit NephroCheck™ soll hier ergänzend die Wertigkeit des 1. AKIRisk untersucht werden. Im Austausch des unzuverlässigsten Parameters des vorangegangenen Modells (Punkt 4.5.3.1) Urin-NGAL mit dem 1. AKIRisk kann die Vorhersagekraft eines Nierenersatzverfahrens durch den NephroCheck™ verbessert werden. Trotz schlechterer Performance des 1. AKIRisk im Vergleich zum 2. AKIRisk ist die Vorhersagekraft des 1. AKIRisk signifikant assoziiert mit der Vorhersage der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens (Tabelle 46, Abbildung 15).

Tabelle 46 ROC-Analyse (RRT): Modell Routinelabor mit NephroCheck™

Endpunkt	Fälle	Parameter	
RRT	101 (95,3%)	S-Cystatin C	AUC 0,815, KI 0,704 – 0,926, p < 0,0001
		S-Harnstoff	AUC 0,792, KI 0,687 – 0,897, p < 0,0001
		S-Kreatinin	AUC 0,783, KI 0,671 – 0,896, p < 0,0001
		2. AKIRisk	AUC 0,744, KI 0,599 – 0,889, p = 0,001
		1. AKIRisk	AUC 0,678, KI 0,515 – 0,842, p = 0,016

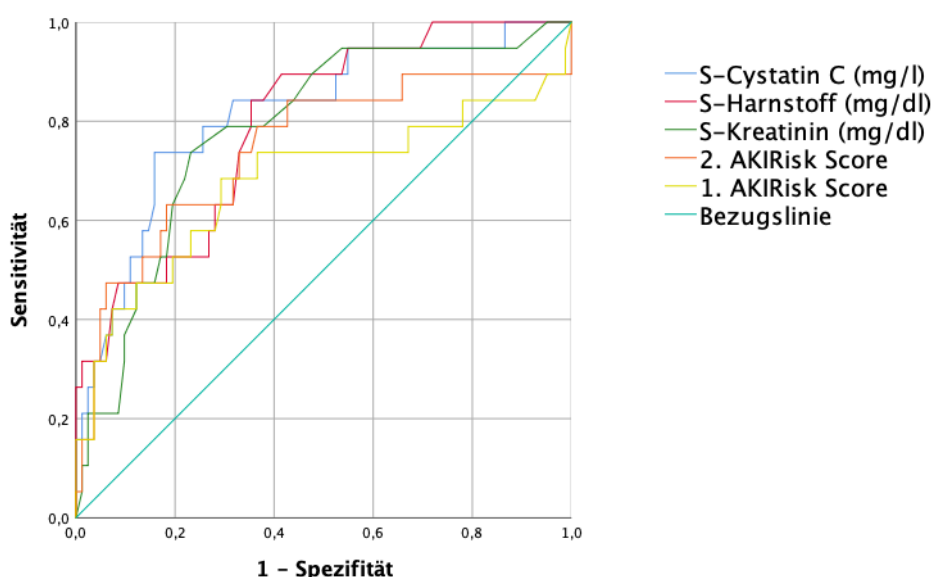


Abbildung 15 ROC Analyse (RRT): Modell Routinelabor mit NephroCheck™

Kombiniert man das Modell Routinelabor mit NephroCheck™ ergänzend mit den APACHE II- und SOFA Score, so folgen die Scores weiterhin dem Zufallsprinzip.

#### 4.5.4 Vorhersage Mortalität - Vergleich der Laborparameter

ROC-Analysen der Laborparameter für Mortalität <60/<28/ICU, sowie für ein ausgewähltes Modell des klinischen Alltags (Routinelabor mit NephroCheck™).

##### 4.5.4.1 Vorhersage Mortalität <60 Tage - Laborparameter

Unter allen laborchemischen Parametern vom Aufnahmetag zeigen in absteigender Reihenfolge die beste Performance: 2. AKIRisk, S-Harnstoff, S-Cystatin C, U-NGAL und S-Kreatinin.

Zur übersichtlichen Darstellung wird hier die ROC-Kurve bezogen auf die Mortalität <60 Tage im Vergleich mit den laborchemischen Parametern dargestellt, die am besten abgeschnitten haben (Tabelle 47, Abbildung 16).

Tabelle 47 ROC Analyse (Mortalität <60d): „TOP 5“

Endpunkt	Fälle	Parameter	
Mortalität <60 d	96 (90,6%)	2. AKIRisk	AUC 0,658, KI 0,536 – 0,781, p = 0,015
		S-Harnstoff	AUC 0,648, KI 0,530 – 0,767, p = 0,023
		S-Cystatin C	AUC 0,645, KI 0,519 – 0,770, p = 0,026
		U-NGAL	AUC 0,632, KI 0,509 – 0,755, p = 0,043
		S-Kreatinin	AUC 0,603, KI 0,479 – 0,727, p = 0,113

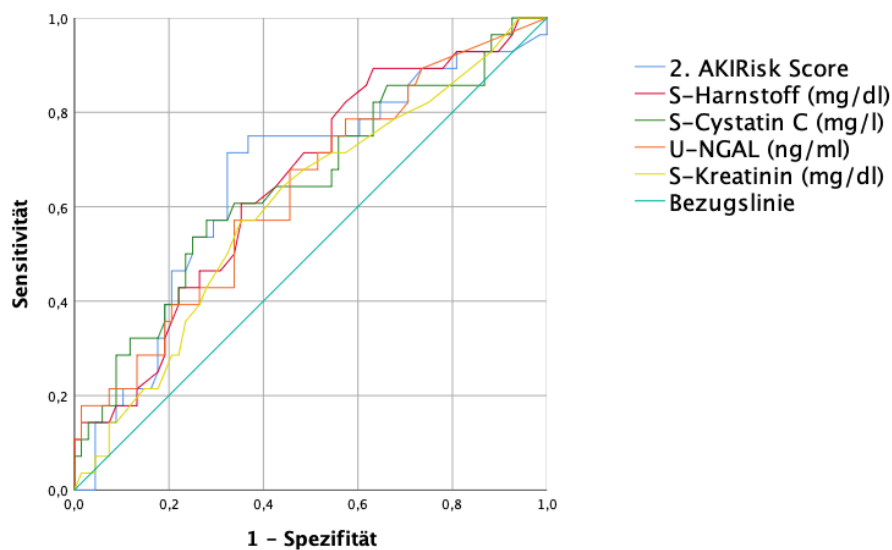


Abbildung 16 ROC Analyse (Mortalität <60d): „TOP 5“

In einem Modell der „TOP 5“ mit Austausch des unzuverlässigsten Parameters S-Kreatinin durch den 1. AKIRisk verbessert sich nicht die Vorhersagekraft der Mortalität <60 Tage (Tabelle 48, Abbildung 17).

Tabelle 48 ROC Analyse (Mortalität <60d): „Top 5“ mit 1. AKIRisk

Endpunkt	Fälle	Parameter	
Mortalität <60 d	101 (95,3%)	2. AKIRisk	AUC 0,658, KI 0,536 – 0,781, p = 0,015
		S-Harnstoff	AUC 0,648, KI 0,530 – 0,767, p = 0,023
		S-Cystatin C	AUC 0,645, KI 0,519 – 0,770, p = 0,026
		U-NGAL	AUC 0,632, KI 0,509 – 0,755, p = 0,043
		1. AKIRisk	AUC 0,554, KI 0,432 – 0,675, p = 0,411

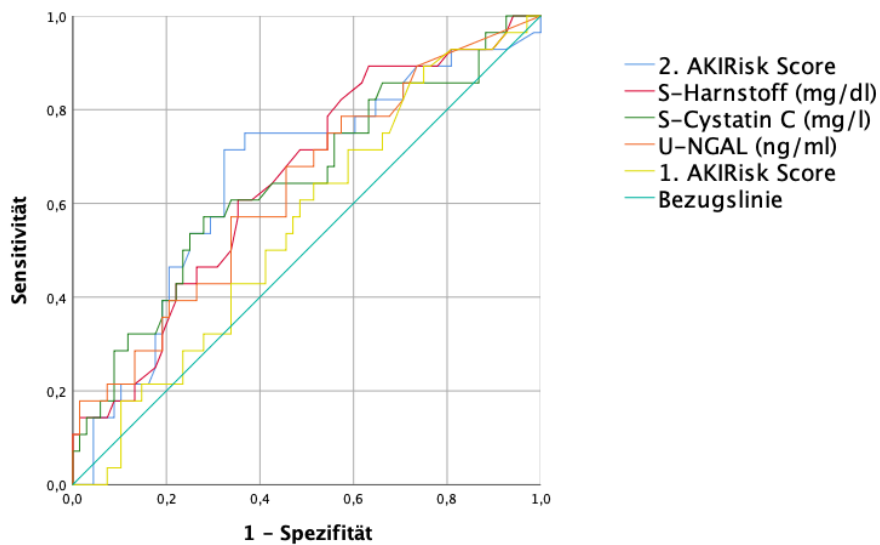


Abbildung 17 ROC Analyse (Mortalität <60d): Modell „TOP 4“ mit 1. AKIRisk

#### 4.5.4.2 Vorhersage Mortalität <28 Tage - Laborparameter

Untersucht man die Mortalitätsprognose <28 Tage in Abhängigkeit aller bestimmten Laborwerte bei Aufnahme, so ist als alleinstehender Parameter U-NGAL zu nennen, der das Signifikanzniveau erreicht. Zur besseren Übersicht werden die fünf besten Parameter in Tabelle 49 und Abbildung 18 dargestellt und miteinander verglichen.

Tabelle 49 ROC Analyse (Mortalität <28d): Modell „TOP5“

Endpunkt	Fälle	Parameter	
Mortalität <28 d	96 (90,1%)	U-NGAL	AUC 0,644, KI 0,511 – 0,777, p = 0,041
		2. AKIRisk	AUC 0,634, KI 0,495 – 0,772, p = 0,058
		S-Harnstoff	AUC 0,596, KI 0,465 – 0,726, p = 0,175
		S-Cystatin C	AUC 0,593, KI 0,452 – 0,734, p = 0,187
		S-Kreatinin	AUC 0,592, KI 0,457 – 0,727, p = 0,192

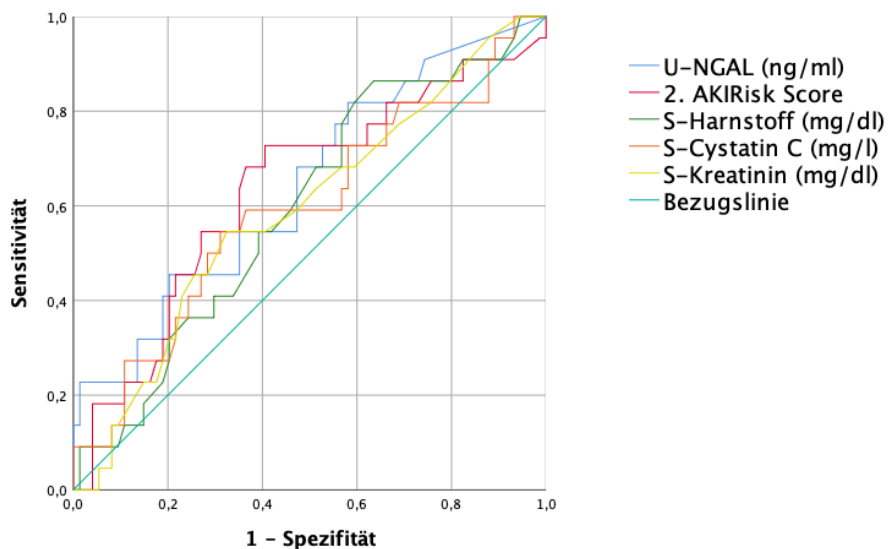


Abbildung 18 Analyse (Mortalität <28d): Modell „TOP 4“ mit 1. AKIRisk

Analog dem Modell „TOP 5“ (Punkt 4.5.4.1) mit Austausch des unzuverlässigsten Parameters S-Kreatinins durch den 1. AKIRisk verbessert sich auch hier nicht die Vorhersagekraft der Mortalität <28 Tage.

#### 4.5.4.3 Vorhersage Mortalität ICU - Laborparameter

Von 106 Probanden sind 14 auf der ICU verstorben. Dies entspricht 13,2%. Die ROC-Analyse für die Vorhersagekraft der besten Laborparameter bezüglich der Mortalitätsprognose auf der ICU wird im Folgenden dargestellt. Von allen laborchemischen Parametern, die am Aufnahmetag bestimmt wurden, zeigen in absteigender Rangfolge die beste Performance: 2. AKIRisk, S-Cystatin C, S-Harnstoff, S-Kreatinin, U-NGAL. Der 2. AKIRisk zeigt die größte ROC-AUC und ist somit am meisten mit der ICU-Mortalität assoziiert.

Zur besseren Übersicht werden die signifikanten Parameter mit der größten AUC dargestellt und miteinander verglichen in Tabelle 50 und Abbildung 19.

Tabelle 50 ROC Analyse (ICU-Mortalität): „TOP 3“

Endpunkt	Fälle	Parameter	
Mortalität ICU	103 (97,2%)	2. AKIRisk	AUC 0,761, KI 0,602 – 0,919, p = 0,002
		S-Cystatin C	AUC 0,711, KI 0,546 – 0,876, p = 0,014
		S-Harnstoff	AUC 0,681, KI 0,522 – 0,840, p = 0,036

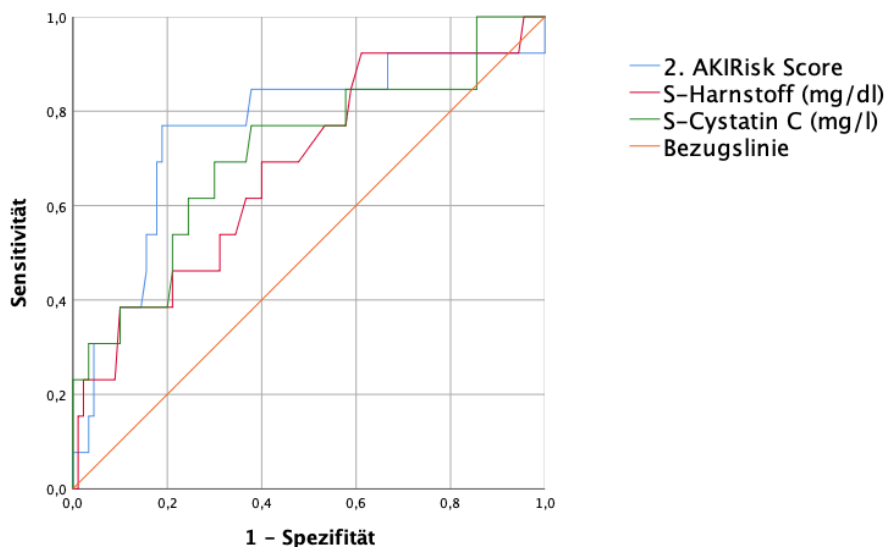


Abbildung 19 ROC Analyse (ICU-Mortalität): „TOP 3“

#### 4.5.4.4 Vorhersage Mortalität - Modell Routinelabor

In einem Modell Routinelabor mit NephroCheck™ über den Beobachtungszeitraum <60 Tage soll hier ergänzend der Nutzen des Schnelltests dargestellt werden. Der 2. AKIRisk zeigt in diesem Modell die größte ROC-AUC (Tabelle 51, Abbildung 20).

Tabelle 51 ROC Analyse (Mortalität <60 Tage): Modell Routinelabor mit NephroCheck™

Endpunkt	Fälle	Parameter	
Mortalität <60	101 (95,3%)	2. AKIRisk	AUC 0,676, KI 0,558 – 0,793, p = 0,005
		S-Cystatin C	AUC 0,659, KI 0,538 – 0,781, p = 0,012
		S-Harnstoff	AUC 0,661, KI 0,546 – 0,775, p = 0,011
		S-Kreatinin	AUC 0,621, KI 0,501 – 0,742, p = 0,055
		1. AKIRisk	AUC 0,582, KI 0,463 – 0,701, p = 0,196

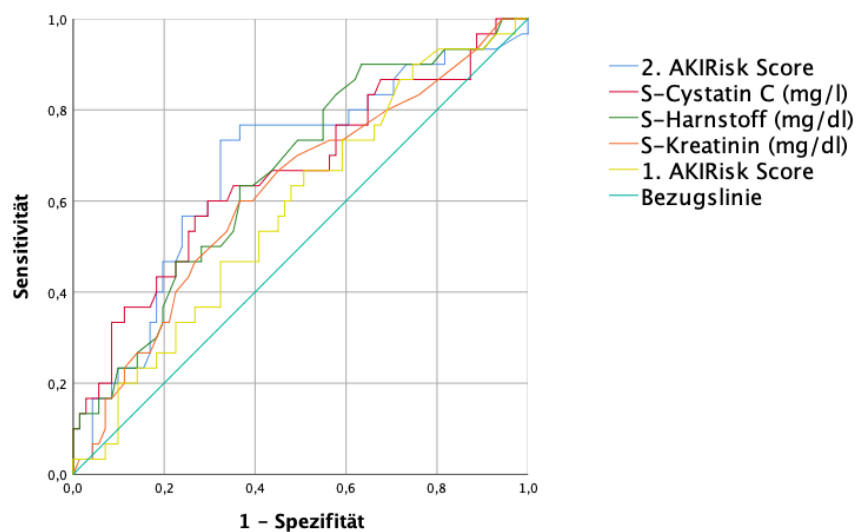


Abbildung 20 ROC Analyse: Modell Routinelabor mit NephroCheck™ assoziiert mit der Mortalität <60 Tage

#### 4.5.5 Vorhersage Mortalität - Kombinierte Modelle

ROC-Analysen der Laborparameter mit Scores (APACHE-II und SOFA Score) für die Vorhersage der Mortalität <60/<28/ICU, sowie für ein ausgewähltes Modell des klinischen Alltags (Routinelabor mit NephroCheck™).

##### 4.5.5.1 Vorhersage Mortalität <60 Tage - Labor mit Scores

In einer ROC-Analyse aller Laborparameter und der beiden Scoring-Systeme hat der 2. AKIRisk die beste Vorhersagekraft bezüglich der Mortalität <60 Tage. In absteigender Reihenfolge werden alle signifikanten Parameter nach Rangfolge genannt und verglichen (Tabelle 52, Abbildung 21).

Tabelle 52 ROC Analyse (Mortalität &lt;60 Tage): Kombiniertes Modell

Endpunkt	Fälle	Parameter	
Mortalität <60 d	101 (95,1%)	2. AKIRisk	AUC 0,676, KI 0,558 – 0,793, p = 0,005
		S-Harnstoff	AUC 0,661, KI 0,546 – 0,775, p = 0,011
		APACHE II-Score	AUC 0,653, KI 0,534 – 0,771, p = 0,016
		S-Cystatin C	AUC 0,659, KI 0,538 – 0,781, p = 0,012
		SOFA Score	AUC 0,639, KI 0,525 – 0,753, p = 0,028

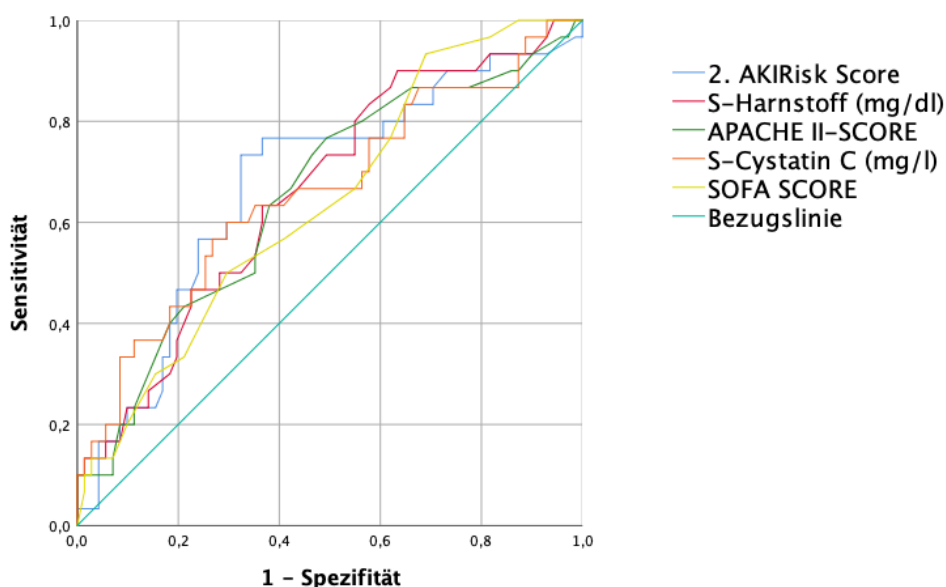


Abbildung 21 ROC Analyse: Kombiniertes Modell der Scores und Laborparameter assoziiert mit der Mortalität &lt;60 Tage

#### 4.5.5.2 Vorhersage Mortalität <28 Tage - Labor mit Scores

Transferiert man das Modell 4.5.5.1 auf die Mortalitätsprognose <28 Tage, so können folgende signifikante Parameter in absteigender Rangfolge genannt werden: APACHE II-Score, SOFA Score, U-NGAL (Tabelle 53).

Tabelle 53 ROC Analyse (Mortalität &lt;28 Tage): Kombiniertes Modell der Scores und Laborparameter

Endpunkt	Fälle	Parameter	
Mortalität <28 d	99 (93,4%)	APACHE II-Score	AUC 0,691, KI 0,564 – 0,819, p = 0,005
		SOFA Score	AUC 0,676, KI 0,555 – 0,796, p = 0,010
		U-NGAL	AUC 0,657, KI 0,530 – 0,783, p = 0,021

#### 4.5.5.3 Vorhersage Mortalität ICU - Labor mit Scores

Wie erwähnt verstarben von 106 Patienten 14 (13,2%) auf der ICU. Ein kombiniertes Modell der Scores und aller Laborparameter vom Aufnahmetag soll die besten Parameter bezüglich der Prognose ICU-Mortalität identifizieren.

Im Folgenden sollen die fünf besten Parameter miteinander verglichen werden. Erneut sticht der 2. AKIRisk als bester Parameter hervor und übertrifft dabei die Scores (Tabelle 54, Abbildung 22).

Tabelle 54 ROC Analyse: Kombiniertes Modell der Scores und Laborparameter assoziiert mit der Mortalität ICU

Endpunkt	Fälle	Parameter	
Mortalität ICU	99 (93,4%)	2. AKIRisk	AUC 0,761, KI 0,602 – 0,919, p = 0,002
		SOFA Score	AUC 0,719, KI 0,588 – 0,850, p = 0,011
		S-Cystatin	AUC 0,711, KI 0,546 – 0,876, p = 0,014
		APACHE II-Score	AUC 0,686, KI 0,536 – 0,835, p = 0,031
		S-Harnstoff	AUC 0,681, KI 0,522 – 0,840, p = 0,036

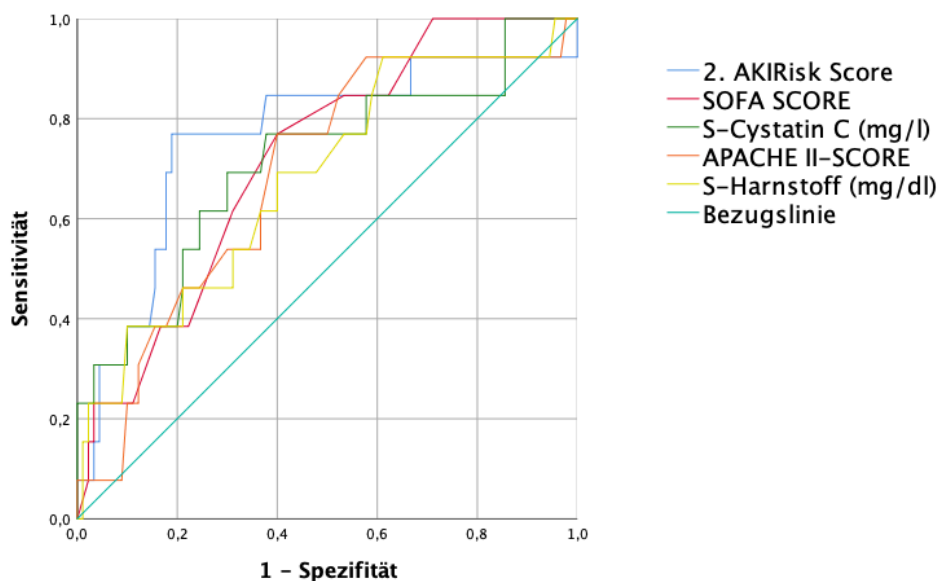


Abbildung 22 ROC Analyse: Kombiniertes Modell der Scores und Laborparameter assoziiert mit der Mortalität ICU

#### 4.5.5.4 Vorhersage Mortalität - Modell Scores, Routinelabor und NephroCheck™

In einem Modell bezogen auf den Zeitraum <60 Tage mit Implementierung des NephroCheck™ in die klinische Routine imponiert der 2. AKIRisk erneut mit der größten ROC-AUC (Tabelle 55, Abbildung 23).

In einer vergleichenden kombinierten ROC-Analyse bezogen auf den Beobachtungszeitraum von <28 Tagen führen jedoch die Scores, und das 2. AKIRisk erreicht nicht mehr das Signifikanzniveau (Tabelle 56).

Tabelle 55 ROC Analyse (Mortalität &lt;60 Tage): Kombiniertes Modell der Scores und Routinelabor

Endpunkt	Fälle	Parameter	
Mortalität <60 d	101 (95,3%)	2. AKIRisk	AUC 0,676, KI 0,558 – 0,793, p = 0,005
		S-Harnstoff	AUC 0,661, KI 0,546 – 0,775, p = 0,011
		S-Cystatin	AUC 0,659, KI 0,538 – 0,781, p = 0,012
		APACHE II-Score	AUC 0,653, KI 0,534 – 0,771, p = 0,016
		SOFA Score	AUC 0,639, KI 0,525 – 0,753, p = 0,028



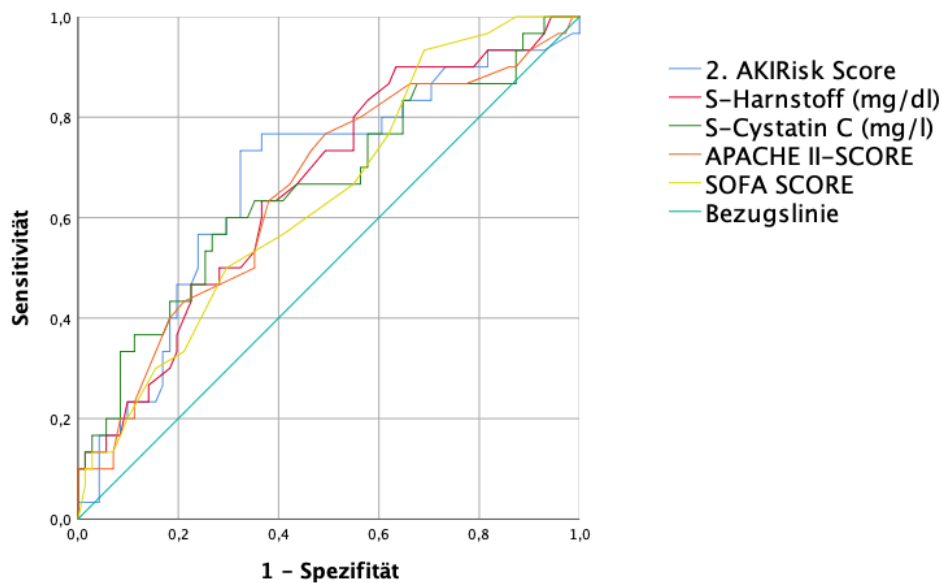


Abbildung 23 ROC Analyse: Kombiniertes Modell der Scores und Routinelabor assoziiert mit der Mortalität <60 Tage

Tabelle 56 ROC Analyse (Mortalität <28 Tage): Kombiniertes Modell der Scores und Routinelabor

Endpunkt	Fälle	Parameter
Mortalität <28 d	96 (90,6%)	APACHE II-Score AUC 0,674, KI 0,539 – 0,809, p = 0,013
		SOFA Score AUC 0,661, KI 0,535 – 0,788, p = 0,022
		U-NGAL AUC 0,644, KI 0,511 – 0,777, p = 0,041
		2. AKIRisk AUC 0,634, KI 0,495 – 0,772, p = 0,058
		S-Cystatin C AUC 0,593, KI 0,452 – 0,734, p = 0,187

Grenzt man in diesem Modell den Beobachtungszeitraum auf die ICU-Mortalität ein, zeigt sich der 2. AKIRisk erneut als Parameter mit der größten AUC (Tabelle 57, Abbildung 24). Innerhalb dieses Modells erreicht sowohl das S-Kreatinin (AUC 0,602, p = 0,237) und der 1. AKIRisk (AUC 0,559, p = 0,496) nicht mehr das Signifikanzniveau und werden aus der Berechnung ausgeschlossen.

Tabelle 57 ROC Analyse (Mortalität ICU): Kombiniertes Modell der Scores und Routinelabor

Endpunkt	Fälle	Parameter
Mortalität ICU	103 (97,2%)	2. AKIRisk AUC 0,761, KI 0,602 – 0,919, p = 0,002
		SOFA Score AUC 0,719, KI 0,588 – 0,850, p = 0,011
		S-Cystatin C AUC 0,711, KI 0,546 – 0,876, p = 0,014
		APACHE II-Score AUC 0,686, KI 0,536 – 0,835, p = 0,031
		S-Harnstoff AUC 0,681, KI 0,522 – 0,840, p = 0,036

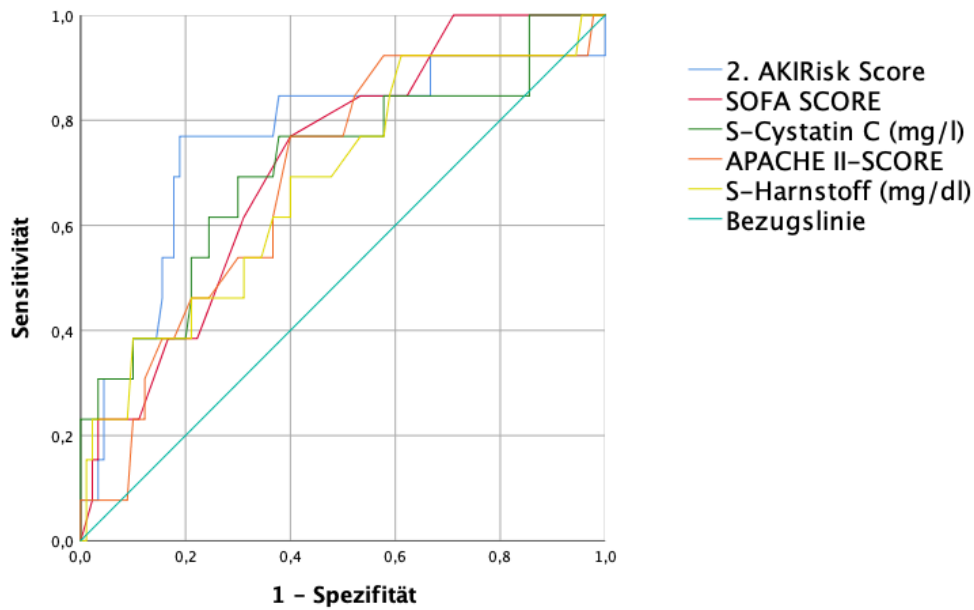


Abbildung 24 ROC Analyse: Kombiniertes Modell der Scores und Routinelabor assoziiert mit der Mortalität ICU

#### 4.5.6 Vorhersage kombinierter Endpunkt - Laborparameter mit Scores

ROC-Analysen Modell Laborparameter, Modell Labor mit Scores (APACHE-II und SOFA Score), sowie Modell klinischer Alltag (Retentionsparameter, S-Cystatin, NephroCheck™) mit Scores für die Vorhersage des kombinierten Endpunktes (Tod und/oder Dialyse) innerhalb von 60 Tagen.

##### 4.5.6.1 Vorhersage kombinierter Endpunkt - Laborparameter

Zunächst erfolgt wieder die Identifizierung der signifikanten Laborparameter. Im fortgeführten Vergleich – in einem Modell mit Kombination der Endpunkte Dialyse und/oder Tod im Zeitraum <60 Tage – zeigen sich sechs signifikante Parameter, hier in absteigender Rangfolge in Tabelle 58 dargestellt. Hierbei ist zu erwähnen, dass trotz größerer ROC-AUC zwischen S-Cystatin C und dem 2. AKIRisk kein signifikanter Unterschied bei Überlappung der Konfidenzintervalle bestimmt werden kann.

Tabelle 58 ROC Analyse (Kombinierter Endpunkt): Modell „TOP 6“

Endpunkt	Fälle	Parameter	
Kombinierter Endpunkt <60 d	96 (90,6%)	S-Cystatin C	AUC 0,708, KI 0,597 – 0,819, p = 0,001
		2. AKIRisk	AUC 0,704, KI 0,589 – 0,819, p = 0,001
		S-Harnstoff	AUC 0,694, KI 0,586 – 0,802, p = 0,001
		U-NGAL	AUC 0,694, KI 0,586 – 0,803, p = 0,002
		S-Kreatinin	AUC 0,689, KI 0,578 – 0,801, p = 0,002
		1. AKIRisk	AUC 0,639, KI 0,521 – 0,758, p = 0,024

#### 4.5.6.2 Vorhersage kombinierter Endpunkt - Labor mit Scores

Erweitert man das Modell 4.5.6.1 mit Hinzunahme der Scores, übertreffen einige Laborparameter inklusive der 2. AKIRisk die Scores in Ihrer Vorhersagekraft bezüglich eines kombinierten Endpunktes. Unter allen Laborparametern stellen sich die Scores wie in Tabelle 59 dar.

Tabelle 59 ROC Analyse (Kombinierter Endpunkt): Kombiniertes Modell der Scores und Laborparameter

Endpunkt	Fälle	Parameter	
Kombinierter Endpunkt <60 d	95 (89,6%)	APACHE II-Score	AUC 0,654, KI 0,542 – 0,767, p = 0,012
		SOFA Score	AUC 0,595, KI 0,479 – 0,710, p = 0,126

#### 4.5.6.3 Vorhersage kombinierter Endpunkt - Scores, Routinelabor und NephroCheck™

Unter allen Analysen und Parametern zeigt der 2. AKIRisk in dem Modell Scores, Routinelabor und NephroCheck™ die beste Vorhersagekraft bezüglich eines kombinierten Endpunktes mit der größten ROC-AUC (Tabelle 60, Abbildung 25).

Tabelle 60 ROC Analyse (Kombinierter Endpunkt): Modell Routinelabor mit NephroCheck™

Endpunkt	Fälle	Parameter	
Kombinierter Endpunkt <60 d	101 (96,3%)	2. AKIRisk	AUC 0,716, KI 0,606 – 0,827, p < 0,0001
		S-Cystatin C	AUC 0,715, KI 0,607 – 0,822, p < 0,0001
		S-Harnstoff	AUC 0,700, KI 0,595 – 0,805, p = 0,001
		S-Kreatinin	AUC 0,700, KI 0,591 – 0,808, p = 0,001
		1. AKIRisk	AUC 0,659, KI 0,544 – 0,773, p = 0,008
		APACHE II-Score	AUC 0,651, KI 0,541 – 0,760, p = 0,012

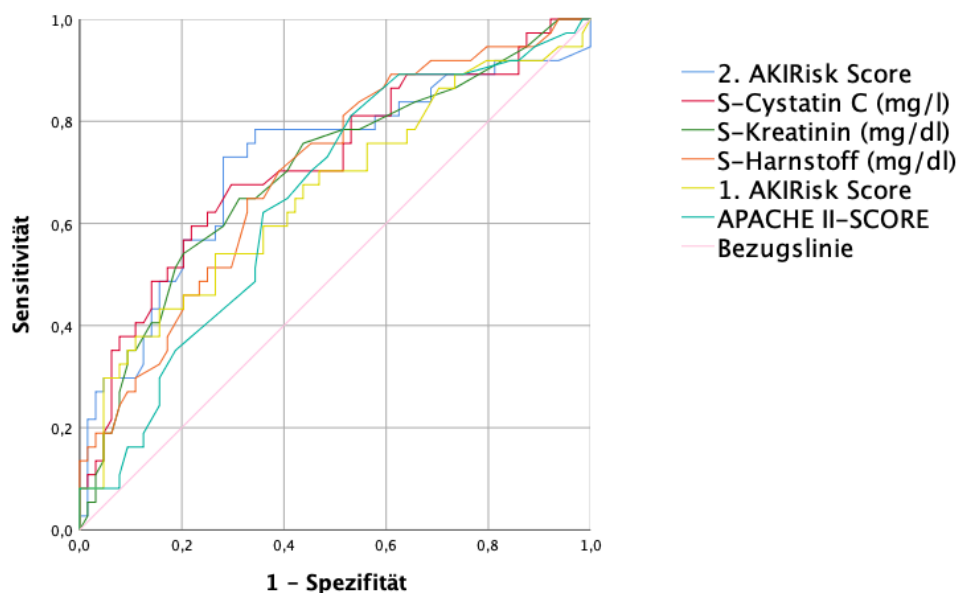


Abbildung 25 ROC Analyse: Modell Routinelabor mit NephroCheck™ assoziiert mit kombiniertem Endpunkt

## 4.6 Kaplan-Meier-Kurve - Endpunkte im Gruppenvergleich

### 4.6.1 Vergleich der Gruppen AKIRisk +/-

#### 4.6.1.1 Übersicht - AKIRisk im Gruppenvergleich

Tabelle 61 Übersicht: AKIRisk verbessert die Vorhersage

Endpunkt	AKIRisk+/Ereignis (Eintreten in d)	AKIRisk-/Ereignis (Eintreten in d)	Gesamt/Ereignis (Eintreten in d)	Log Rank (Mantel-Cox)
Mortalität <60 d	81/28 (46±2)	23/5 (51±4)	104/33 (47±2)	p = 0,264
Mortalität ICU	81/12 (53±2)	23/2 (56±3)	104/14 (54±2)	p = 0,443
RRT	23/3 (50±2)	78/15 (54±4)	101/18 (51±2)	p = 0,474
Kombinierter Endpunkt	79/32 (41±3)	23/6 (49±4)	102/38 (43±2)	p = 0,186

Beobachtet wird das frühere Eintreten aller Endpunkte im Falle eines positiven AKIRisk.

#### 4.6.1.2 Mortalität <60 Tage

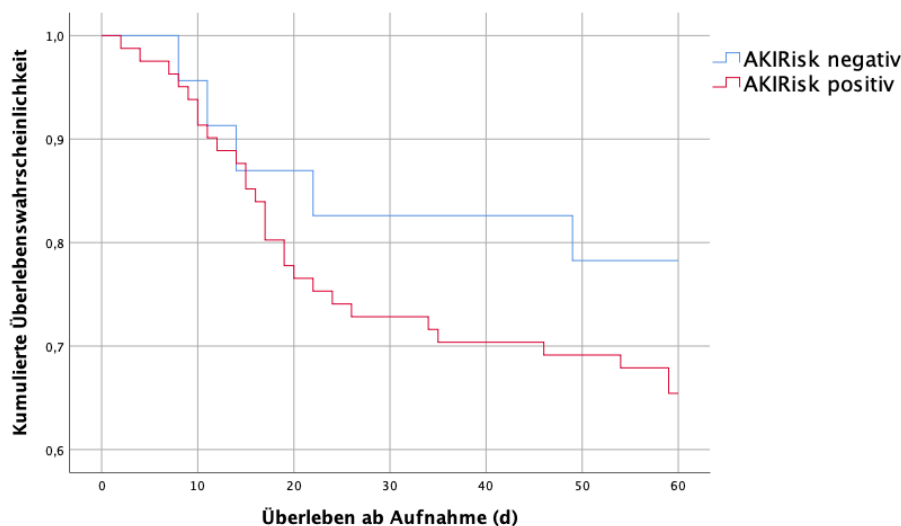


Abbildung 26 Kaplan-Meier-Kurve (Mortalität <60 Tage): AKIRisk Gruppenvergleich Überlebenseinzeit

Tabelle 62 Kaplan-Meier-Kurve (Mortalität <60 Tage): AKIRisk Gruppenvergleich Überlebenseinzeit

Gruppe	Gesamtzahl/Ereignisse	Geschätzte Überlebenseinzeit (d)
AKIRisk positiv	81/28	46,33±2,32, KI 41,78 – 50,89
AKIRisk negativ	23/5	51,26±3,75, KI 43,92 – 58,61
Gesamt	104/33	47,42±2,00, KI 43,50 – 51,34

Das geschätzte Überleben je Gruppe und im Gesamten ist in Tabelle 62 und Abbildung 26 angegeben. Die AKIRisk-positiv-Gruppe hat eine kleinere kumulierte Überlebenseinlichkeit und eine kürzere Überlebenseinzeit.

Der Log Rank (Mantel-Cox) besagt, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen gibt (Chi-Quadrat = 1,232, 1 Freiheitsgrad, p = 0,267).

### 4.6.1.3 Mortalität ICU

Tabelle 63 Kaplan-Meier-Kurve (Mortalität ICU): AKIRisk Gruppenvergleich Überlebenszeit

Gruppe	Gesamtzahl/Ereignisse	Geschätzte Überlebenszeit (d)
AKIRisk positiv	81/12	52,86±1,94, KI 49,04 – 56,67
AKIRisk negativ	23/2	55,52±3,03, KI 49,59 – 61,46
Gesamt	104/14	53,46±1,66, KI 50,21 – 56,71

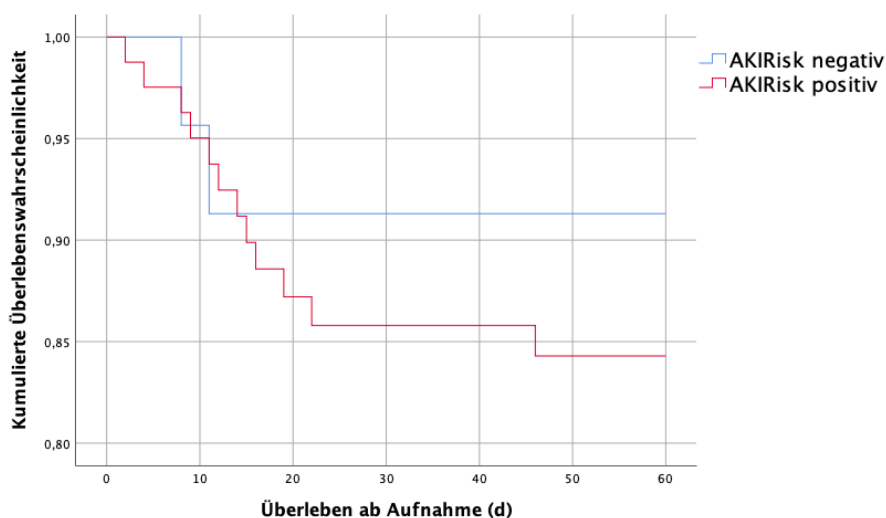


Abbildung 27 Kaplan-Meier-Kurve (Mortalität ICU): Gruppenvergleich Überlebenszeit

Das geschätzte Überleben ist in Tabelle 63 und Abbildung 27 dargestellt. Auch in diesem Vergleich hat die AKIRisk-positiv-Gruppe eine kürzere Überlebenszeit, die jedoch im Log Rank (Mantel-Cox) ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bleibt (Chi-Quadrat = 0,588, 1 Freiheitsgrad,  $p = 0,443$ ).

### 4.6.1.4 RRT

Von 106 Patienten waren zwei Patienten nicht nachzuverfolgen und drei Patienten waren bereits vor Aufnahme auf die ICU über drei Monate dialysepflichtig. Von den 101 ausgewerteten Fällen werden in der Positiv-Gruppe 15 Patienten und in der Negativ-Gruppe 3 Patienten dialysiert. Im übertragenen Sinn zur Überlebenswahrscheinlichkeit ist die Dialysefreie Zeit bzw. der geschätzte Beginn der Hämodialyse in Tabelle 64 angegeben. Die Notwendigkeit und Beginn einer Hämodialyse in der AKIRisk-Gruppe ist früher als in der AKIRisk-negativ-Gruppe (Abbildung 28).

Der Log Rank (Mantel-Cox) besagt jedoch, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen gibt (Chi-Quadrat = 0,514, 1 Freiheitsgrad,  $p = 0,474$ ).

Tabelle 64 Kaplan-Meier-Kurve (Dialysepflicht <60 Tage): AKIRisk Gruppenvergleich Dialysebeginn

Gruppe	Gesamtzahl/Ereignisse	Geschätzte Überlebenszeit (d)
AKIRisk positiv	23/3	49,76±2,42, KI 45,01 – 54,50
AKIRisk negativ	78/15	53,65±3,46, KI 46,88 – 60,43
Gesamt	101/18	50,64±2,04, KI 46,66 – 54,63

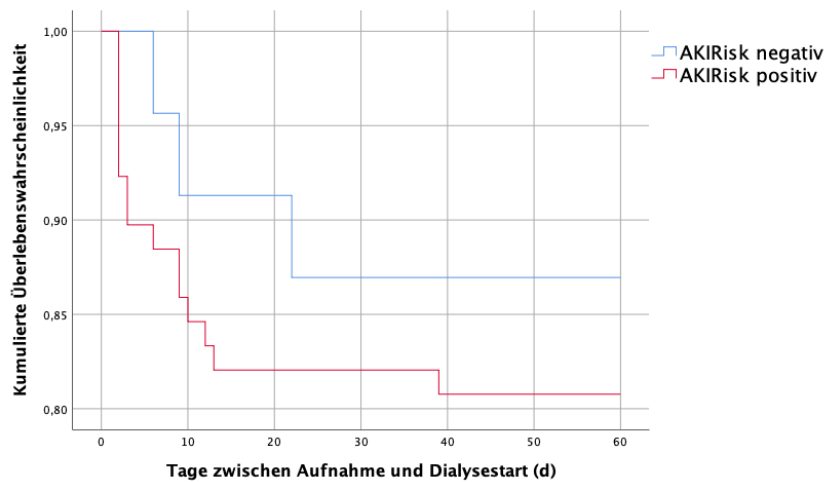


Abbildung 28 Kaplan-Meier-Kurve (Dialysepflicht <60 Tage): AKIRisk Gruppenvergleich der Notwendigkeit einer Hämodialyse

#### 4.6.1.5 Kombinerter Endpunkt

In diesem Modell sind die Ergebnisse von 102 Patienten eingeschlossen (Abbildung 29). In der positiven Gruppe erreichen 32 und in der negativen Gruppe 6 Patienten den kombinierten Endpunkt innerhalb der Beobachtungszeit (<60 Tage). Der Outcome ist analog zur Überlebenschance in Tabelle 65 angegeben.

Der Log Rank (Mantel-Cox) besagt jedoch, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen gibt (Chi-Quadrat = 1,746, 1 Freiheitsgrad,  $p = 0,186$ ).

Tabelle 65 Kaplan-Meier-Kurve (kombinierter Endpunkt <60 Tage): AKIRisk Gruppenvergleich Eintreten kombinierter Endpunkt

Gruppe	Gesamtzahl/Ereignisse	Geschätzte Überlebenszeit (d)
AKIRisk positiv	79/32	40,92±2,75, KI 35,54 – 46,31
AKIRisk negativ	23/6	49,39±4,01, KI 41,52 – 57,26
Gesamt	102/38	42,83±2,34, KI 38,25 – 47,41

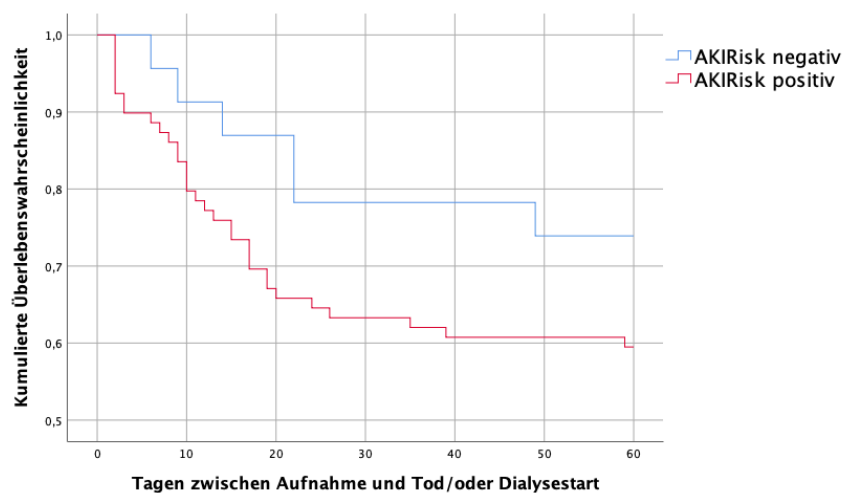


Abbildung 29 Kaplan-Meier-Kurve (kombinierter Endpunkt <60 Tage): AKIRisk Gruppenvergleich Eintreten kombinierter Endpunkt

## 4.6.2 Vergleich der Gruppen AKI+/- NC+/-

### 4.6.2.1 Übersicht - Kombination AKI (KDIGO) und AKIRisk

Tabelle 66 Übersicht: Beste Vorhersage der Endpunkte durch Kombination AKI (KDIGO) und NephroCheck™

Endpunkt	Gesamt/Ereignis (Eintreten in d)	AKI+ & NC+/Ereignis (Eintreten in d)	AKI+ & NC-/Ereignis (Eintreten in d)	AKI- & NC+/Ereignis (Eintreten in d)	AKI- & NC-/Ereignis (Eintreten in d)	Log Rank (Mantel-Cox)
Mortalität <60 d	104/33 (47±2)	49/20 (45±3)	9/3 (47±7)	32/8 (49±4)	14/2 (54±4)	p = 0,282
Mortalität ICU	104/14 (-)	49/8 (-)	9/2 (-)	32/4 (-)	14/0 (-)	p = 0,394
RRT	101/18 (-)	46/13 (-)	9/3 (-)	32/12 (-)	14/0 (-)	p = 0,013
Kombinierter Endpunkt	102/38 (43±2)	47/24 (36±4)	9/4 (43±8)	32/8 (49±4)	14/2 (54±2)	p = 0,024

AKI+: AKI > 1 (KDIGO) bei Aufnahme; AKI-: AKI 0 (KDIGO) bei Aufnahme

NC+: AKIRisk >0,3 max. 36h nach Aufnahme ICU; NC-: AKIRisk <0,3 innerhalb 36h nach Aufnahme

(-): Die geschätzte Überlebenszeit kann im Vergleich bei Zensierung der Gruppe AKI-/NC- (0 Ereignisse) nicht angegeben werden

Das Eintreten eines Nierenersatzverfahrens und des kombinierten Endpunktes unterscheiden sich signifikant im Gruppenvergleich.

#### 4.6.2.2 Mortalität <60 Tage

Im Vergleich der AKI+/- NC+/- Gruppen sterben insgesamt 33 von 104 ausgewerteten Fällen wie in Tabelle 67 und Abbildung 30 aufgezeigt. Etwa 1/3 aller Ereignisse werden in der AKI+/NC+ Gruppe beobachtet; das geschätzte Überleben ist in der Gruppe entsprechend am geringsten. Im Gesamtvergleich besagt der Log Rank (Mantel-Cox) jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Chi-Quadrat = 3,818, 3 Freiheitsgrade,  $p = 0,282$ ).

Tabelle 67 Kaplan-Meier-Kurve (Mortalität <60 Tage): AKI±/NC± Gruppenvergleich Überlebenszeit

Gruppe	Gesamtzahl/Ereignisse	Geschätzte Überlebenszeit (d)
AKI+/NC+	49/20	44,84±3,03, KI 38,90 – 50,77
AKI+/NC-	9/3	47,22±7,01, KI 33,48 – 60,97
AKI-/NC+	32/8	48,63±3,58, KI 41,61 – 55,64
AKI-/NC-	14/2	53,86±4,04, KI 45,94 – 61,78
Gesamt	104/33	47,42±2,00, KI 43,50 – 51,34

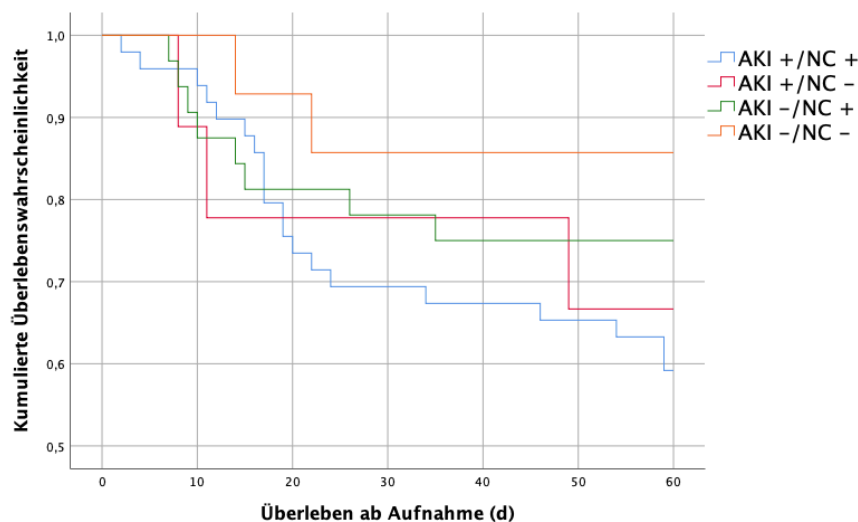


Abbildung 30 Kaplan-Meier Kurve (Mortalität <60 Tage): AKI±/NC± Gruppenvergleich Überlebenszeit

#### 4.6.2.3 Mortalität ICU

Im Gruppenvergleich AKI+/- NC+/- können 104 Patienten in diesem Modell eingeschlossen werden (Tabelle 68, Abbildung 31). Insgesamt sind 14 Patienten verstorben; davon über die Hälfte aus der AKI+/NC+ Gruppe. Die geschätzte Überlebenszeit kann im Vergleich bei Zensurierung der Gruppe AKI-/NC- (0 Ereignisse) nicht angegeben werden; ersatzweise wird die Überlebenszeit je Fall in Tagen ab Aufnahme angegeben.

Die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen besagt im Log Rank (Mantel-Cox) Chi-Quadrat = 2,982, 3 Freiheitsgrade,  $p = 0,394$ . Zwischen den Gruppen zeigt sich kein signifikanter Unterschied.



Tabelle 68 Kaplan-Meier-Kurve (Mortalität ICU): AKI±/NC± Gruppenvergleich Überlebenszeit

Gruppe	Gesamtzahl/Ereignisse	Geschätzte Überlebenszeit (d)
AKI+/NC+	49/8	1, 3, 9, 10, 11, 15, 18, 21
AKI+/NC-	9/2	7, 10
AKI-/NC+	32/4	7, 8, 13, 14
AKI-/NC-	14/0	0
Gesamt	104/14	

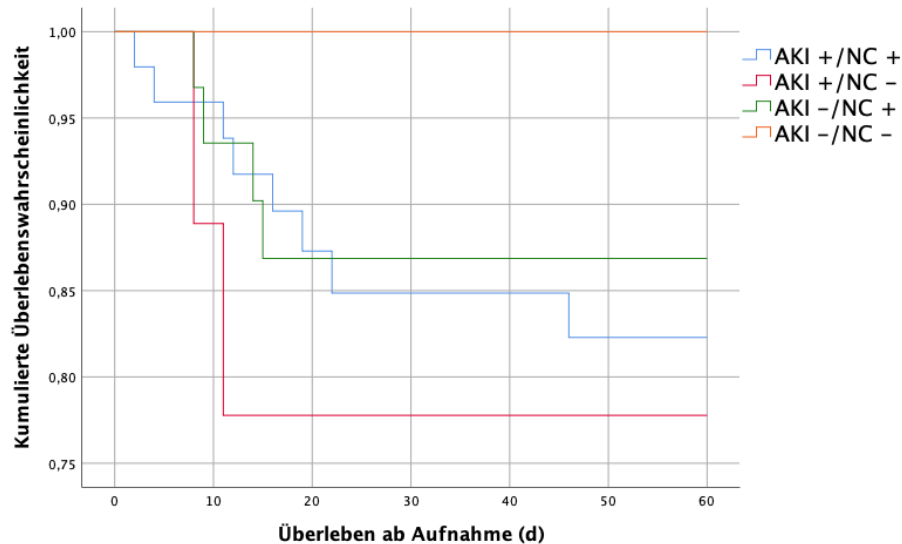


Abbildung 31 Kaplan-Meier-Kurve (Mortalität ICU): AKI±/NC± Gruppenvergleich Überlebenszeit

#### 4.6.2.4 RRT

In diesem Modell können die Untersuchungsergebnisse von 101 Patienten eingeschlossen werden (drei Patienten bereits über drei Monate dialysepflichtig, zwei Patienten nicht nachzuverfolgen). Die geschätzte Überlebenszeit bzw. der Dialysebeginn kann im Vergleich bei Zensurierung der Gruppe AKI-/N C- (0 Ereignisse) nicht angegeben werden; ersatzweise werden die Tage bis zum Dialysebeginn ab Aufnahme je Fall angegeben (Tabelle 69, Abbildung 32).

Im Gesamtvergleich kann über den Log Rank (Mantel-Cox) ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestimmt werden (Chi-Quadrat = 10,77, 3 Freiheitsgrade,  $p = 0,013$ ).

Tabelle 69 Kaplan-Meier-Kurve (Dialysepflicht <60 Tage): AKI±/NC± Gruppenvergleich Dialysebeginn

Gruppe	Gesamtzahl/Ereignisse	Geschätzte Überlebenszeit (d)
AKI+/NC+	46/13	6x1, 2x2, 5, 8, 9, 12, 38
AKI+/NC-	9/3	5, 8, 21
AKI-/NC+	32/2	8,11
AKI-/NC-	14/0	0
Gesamt	101/18	

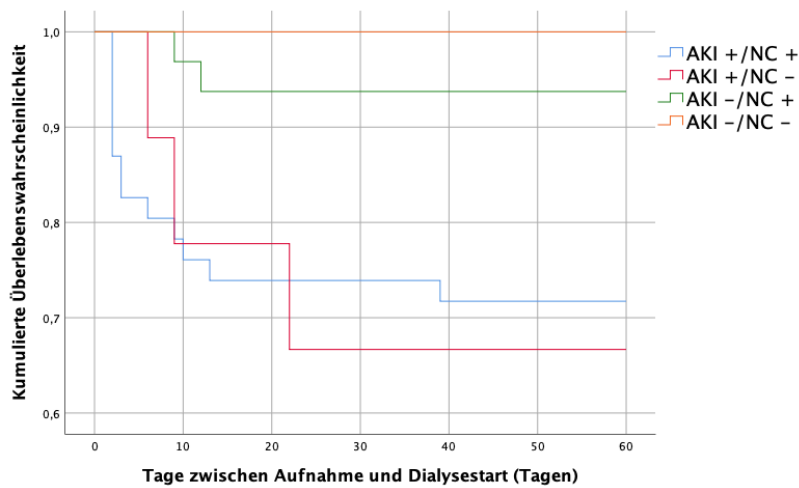


Abbildung 32 Kaplan-Meier-Kurve (Dialysepflicht <60 Tage): AKI±/NC± Gruppenvergleich Dialysebeginn

#### 4.6.2.5 Kombiniertes Endpunkt

Unter allen Gruppenvergleichen zeigt das Modell AKI+/- NC+/- mit Outcome kombinierter Endpunkt die größten signifikanten Unterschiede. Die Wahrscheinlichkeit für die Ereignisse Tod und/oder die Notwendigkeit einer Hämodialyse ist in der AKI+/NC+ größer und häufiger als in allen anderen Gruppen (Tabelle 70 Abbildung 33). Auffällig ist auch, dass in der Gruppe AKI-/NC+ anteilsmäßig die Ereignisse ebenfalls häufiger, als in den anderen beiden Gruppen auftreten.

Der Log Rank (Mantel-Cox) besagt, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gibt (Chi-Quadrat = 9,482, 3 Freiheitsgrad, p = 0,024).

Tabelle 70 Kaplan-Meier-Kurve (kombinierter Endpunkt <60 Tage): AKI±/NC± Gruppenvergleich Eintreten kombinierter Endpunkt

Gruppe	Gesamtzahl/Ereignisse	Geschätzte Überlebenszeit (d)
AKI+/NC+	47/24	35,72±3,72, KI 28,42 – 43,02
AKI+/NC-	9/4	42,44±7,55, KI 27,64 – 57,25
AKI-/NC+	32/8	48,56±3,60, KI 41,51 – 55,62
AKI-/NC-	14/2	53,86±4,04, KI 45,94 – 61,78
Gesamt	102/38	42,83±2,31, KI 38,25 – 47,42

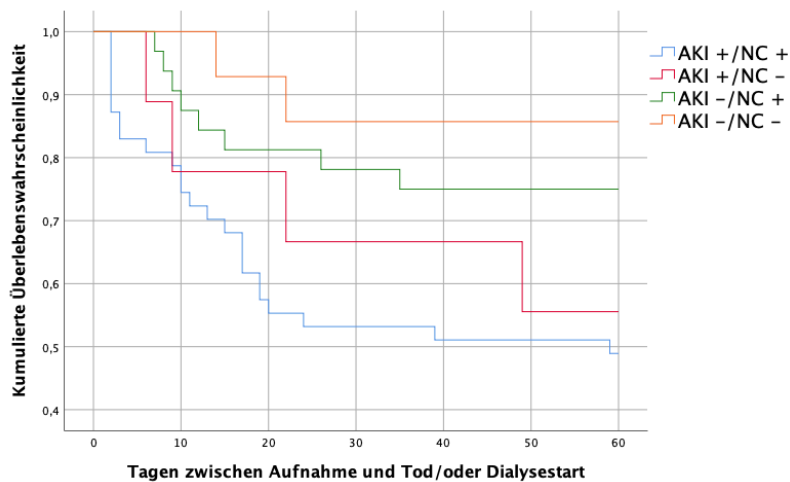


Abbildung 33 Kaplan-Meier-Kurve (kombinierter Endpunkt <60 Tage): AKI±/NC± Gruppenvergleich Eintreten kombinierter Endpunkt

## 5 Diskussion

Nach der Rekrutierung von Probanden mit Erhebung der Daten, fortlaufender Nachverfolgung und deren statistischen Auswertung sollen nun die Ergebnisse diskutiert werden. Des Weiteren sollen Einschränkungen der Studie berücksichtigt und Gründe für mögliche Verzerrungen oder Schwächen beleuchtet werden. Die Resultate sollen übergreifend mit anderen Studien verglichen werden. Abschließend werden die Hauptergebnisse zusammengefasst und ein Ausblick in die Zukunft gegeben.

### 5.1 Ergebnisse mit Interpretation

Aus einem Patientenpool von  $n=114$  wurden insgesamt  $n=106$  Probanden in die Studie von April 2014 bis Oktober 2014 eingeschlossen (siehe Abbildung 4, S.22). Für die Beantwortung der Fragestellung wurden 90 Fälle als ausreichend kalkuliert.

Von den acht Probanden, die nicht eingeschlossen wurden, waren drei Patienten mehr als drei Monate chronisch dialysepflichtig, bei zwei Patienten konnte die zeitliche Vorgabe der Probengewinnung nicht eingehalten werden, bei zwei Patienten war das Probenmaterial aufgrund von Kontamination unbrauchbar (Nierenfistel, Kontamination mit *Clostridium difficile*), und bei einem Probanden war der Verlauf so fulminant, dass weder die Daten für den 2. AKIRisk erhoben, noch die Einwilligung eingeholt werden konnten.

Insgesamt wurden mehr männliche als weibliche Probanden aufgenommen. Von den 106 Probanden waren 43 (41%) weiblich und 63 (59%) männlich. Die Studienpopulation setzt sich mehrheitlich aus Probanden fortgeschrittenen Lebensalters zusammen ( $63 \pm 17$  Jahre). Die Ethnie ist überwiegend kaukasisch (98,11%). Der BMI spricht für ein leicht übergewichtiges Patientenkollektiv ( $26 \pm 7$ ) (Tabelle 3, S. 31).

Die Studienteilnehmer setzen sich aus einem relativ heterogenen intensivmedizinischen multimorbiden Patientengut zusammen. Intensivpatienten sind schwer kranke Patienten, die eine intensive, überwachende oder auch invasive Therapie benötigen. Die Schwere des Erkrankungsbildes – insbesondere bei älteren oft multimorbiden Patienten – kann zu hämodynamischen Störungen mit Minderperfusionen und Schockzuständen oder auch zu der Notwendigkeit eines Organersatzverfahrens führen. Hämodynamische Störungen mit konsekutiver Minderperfusion von Organen sind auch der häufigste Grund für ein akutes Nierenversagen.

Um die Daten besser vergleichen zu können wurden Aufnahme-Diagnosekategorien gebildet. Anteilmäßig, in der Häufigkeit absteigend, handelt es sich um Patienten mit Sepsis  $n=35$  (33.0%), Leberzirrhose/Leberversagen  $n=16$  (15.1%), Pankreatitis/GI-Blutung  $n=15$  (14.2%), ARDS/Pneumonie  $n=14$  (13.2%), kardiovaskuläre Erkrankungen  $n=5$  (4.7%), zerebrovaskuläre Erkrankungen  $n=11$  (10.4%), postoperative/andere  $n=10$  (9.4%).

Etwa 1/3 aller Patienten wurde mit der Indikation Sepsis intensivpflichtig. Lediglich 5% machten die kardiovaskulären Krankheitsbilder aus. Alle anderen Diagnosekategorien lagen anteilig bei 10-15% (Tabelle 4, S. 31).

Den typischen Krankheitsbildern einer ICU entsprechend präsentieren in dieser Studie die klinischen Charakteristika ein schwer krankes Patientengut mit Indikation zur Überwachung auf der ICU. Zirka 40% der Patienten sind katecholaminpflichtig und knapp 30% intubationspflichtig. Der mittlere APACHE II-Score ergab für das Kollektiv eine erwartete Todesrate von ungefähr 25%.

Insgesamt 58 Patienten waren bereits bei Aufnahme mit erhöhten AKIN-Kriterien auffällig. Das entspricht 54,7%, das heißt mehr als die Hälfte aller Patienten hatten ein AKI (KDIGO) bereits bei Aufnahme. 45,3% werden bei Aufnahme mit AKI-Stadium 0 klassifiziert. Bei Aufnahme ist das AKI-Stadium 1 und 3 gleichwertig vertreten; je 19,8% aller aufgenommenen Patienten. 15,1% werden mit einem AKI-Stadium 2 klassifiziert. Die durchschnittliche Liegedauer auf der ICU betrug  $9 \pm 12$  Tage; auffällig ist eine erhöhte Standardabweichung aufgrund der Liegezeit zwischen 1 und 79 Tagen bei unterschiedlichsten Krankheitsbildern (Tabelle 5, Abbildung 7, S. 32).

Die laborchemischen Charakteristika sind in Hinblick auf den schweren überwachungs-pflichtigen Krankheitszustand durchschnittlich eher moderat vom Referenzwert abweichend (Tabelle 6, S. 33). Es ist hervorzuheben, dass hier über die Norm erhöhte AKIRisks gemessen wurden. Durchschnittlich liegen sowohl der erste AKIRisk (<12h nach ICU Aufnahme) als auch der zweite AKIRisk (12-24h nach 1. AKIRisk)  $>2,0$ . Zur Erinnerung, ein Wert  $>0,3$  zeigt ein erhöhtes Risiko, ein Wert  $>2,3$  ein doppeltes Risiko eines „Nieren-Events“ – möglicherweise bereits ein AKI – an.

Die bei Aufnahme gemessenen S-Kreatinin-Werte liegen in dieser Studie innerhalb des Spektrums 0,4 – 5,5 mg/dl und zeigen im Vergleich zu den S-Kreatinin-Werten vor Aufnahme eine links steile/rechts schiefe Verteilung auf (Abbildung 9/10, S. 34). Vergleicht man respektive die S-Kreatinin-Vorwerte mit den S-Kreatinin-Werten bei Aufnahme, zeichnet sich entsprechend der AKIN-Kriterien ein gehäuftes Auftreten von Nierenschädigungen schon zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die ICU ab, was mit dem gemessenen AKIRisk korreliert.

Das zeigt, dass der Großteil der AKI Patienten bereits ein AKI oder AoC bei Aufnahme hat. Zirka 10% aller Patienten dieser Studie entwickeln erst im Verlauf ein AKI/AoC (Abbildung 8, S. 33).

Mittels weiterer laborchemischer Parameter kann nur unzureichend eine Aussage bezüglich eines Nierenversagens oder dessen Stadium gemacht werden:

Der S-Harnstoff befindet sich hier im Mittel etwa zweifach über der Norm (Ref. 7 – 18 mg/dl). Das S-Cystatin C ist analog dem S-Kreatinin ebenfalls nur leicht über dem Referenzwert erhöht, wenn man die Referenzwerte bei einem Durchschnittsalter von 63 Jahren heranzieht.

Das S-Natrium ist im Durchschnitt nur minimal erhöht (Ref. 135 – 145 mmol/l).

Die gemessenen U-NGAL Werte liegen innerhalb der 10% Perzentile.

U-Kreatinin (Ref. 0,6 – 2,1 g/24h) und U-Harnstoff (Ref. 10 – 17,5 g/24h) sind um ein Vielfaches erhöht.

U-Natrium ist als einziger Parameter mit durchschnittlich knapp 60 mmol/l unter dem Referenzwert (Ref. 100 – 200 mmol/24h).

Innerhalb der gesamten Kohorte und des gesamten Beobachtungszeitraums (<60 Tage) erlitten über die Hälfte ein AKI (61,3%) (Tabelle 7, S. 35).

Die Gesamtzahl der Patienten, bei denen die Indikation für eine Hämodialyse festgestellt wurde, liegt bei 21 Patienten und damit bei 19,8%. Anteilig waren bereits vier Patienten chronisch dialysepflichtig (>3 Monate) und 17 Patienten erhielten intermittierend Hämodialyse. Bei zwei Patienten war die Nachverfolgung aus Mangel an Kontaktmöglichkeit nicht zu erheben.

Die Gesamtzahl der Patienten, bei denen der Tod innerhalb des Beobachtungszeitraumes sicher festgestellt wurde, liegt bei 33 und damit bei 31,1%. Es wurden zwei Nachbeobachtungs-Zeitintervalle gewählt. Die Mortalität <28 Tagen liegt mit 26 Patienten bei 24,5%. Die Mortalität >28 und <60 Tagen liegt mit sieben Patienten bei 6,6%. Somit ist zu beobachten, dass die Ereignisrate Mortalität mit der Zeit nach dem Akutereignis sinkt. Auch hier fehlen die Daten der beiden Patienten, die nicht nachzuverfolgen waren.

Kombiniert man nun die beiden Endpunkte Hämodialyse und Tod, erreichen 40 Patienten den kombinierten Endpunkt. Das entspricht 37,7%.

Die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens oder das Eintreten des Todes und die hier dargestellte Häufigkeit der Ereignisse unterstreichen die Dringlichkeit, die Diagnostik und Therapie der akuten Nierenschädigung zu verbessern.

Um den Nutzen des Bedside-Test NephroCheck™ in der Vorhersage eines AKI, der Dialysepflicht und der ICU-Mortalität im Vergleich herkömmlicher Methoden unter Verwendung von Routineparametern der Nierenfunktion zu untersuchen wird im Folgenden zunächst der lineare Zusammenhang der Endpunkte mit dem AKIRisk und weiteren Routineparametern untersucht (bivariate Korrelation nach Spearman).

#### **Die Gewinner: beste Korrelation mit den Endpunkten**

Mittels bivariater Korrelation nach Spearman wurde der lineare Zusammenhang der Endpunkte mit den Routineparametern untersucht. Zunächst werden die besten Korrelationen mit den Endpunkten genannt (Tabelle 8, S. 36)

#### S-Kreatinin: AKI/Tod<28d/<60d/Kombinierter Endpunkt

Dabei zeigte sich die stärkste Korrelation zwischen dem S-Kreatinin und dem AKI nach KDIGO ( $r=0,593$ ). Auch das gemessene Kreatinin der Folgetage nach Aufnahme auf die ICU korrelierte moderat mit weiteren Endpunkten (S-Kreatinin Tag 2 : Tod <28d ( $r=0,314$ ) und S-Kreatinin Tag 3: Tod <60d ( $r=0,312$ ) sowie mit dem kombinierten Endpunkt (Tod und/oder RRT: S-Kreatinin Tag 2 ( $r=0,433$ )).

#### S-Cystatin: RRT

Das S-Cystatin C korreliert am besten unter allen Parametern mittel bis stark mit RRT ( $r=0,431$ ).

#### NephroCheck™: Tod ICU

Das 2. AKIRisk korreliert am besten unter allen Parametern moderat mit dem Endpunkt Tod ICU ( $r=0,365$ ).

Somit kann gezeigt werden, dass in dieser Studie traditionelle Methoden (Bestimmung von S-Kreatinin) ihre Gültigkeit nicht verlieren. Jedoch kann hier auch gezeigt werden, dass das 2. AKIRisk am besten mit der Vorhersage der ICU-Mortalität korreliert.

In der gezielten Untersuchung der Korrelation des NephroCheck™ mit den Endpunkten schneidet der 2. AKIRisk insgesamt in Signifikanz und Effektstärke besser ab als der 1. AKIRisk (Tabelle 9, S. 36). Der 2. AKIRisk korreliert mit allen Endpunkten moderat. Der 1. AKIRisk hingegen bleibt ohne signifikante Korrelation bezüglich der Endpunkte Tod ICU/<28d/<60d.

### **Zusammenhänge der Endpunkte (AKI/RRT/Tod <28/<60/ICU/kombinierter Endpunkt) mit dem AKIRisk:**

In der Darstellung der linearen Zusammenhänge zeigt der AKIRisk im Vergleich mit allen Parametern (Labor und Scores) eine moderate Korrelation nach Cohen mit den Endpunkten.

Der 2. AKIRisk korreliert am stärksten mit der ICU-Mortalität ( $r=0,365$ ) und ist somit allen anderen untersuchten Parametern überlegen. Per se korreliert der 2. AKIRisk in modifizierten Modellen mit der Mortalität (<28d:  $r=0,235$ ; <60 Tage:  $r=0,245$ ), jedoch nicht an oberster Stelle. Auch der APACHE II- (<28/<60:  $r=0,276/r=0,253$ ) und der SOFA Score (<28/<60:  $r=0,271/r=0,267$ ) korrelieren etwas stärker mit der Mortalität <28 und <60 Tage.

Gezeigt werden konnte auch eine moderate Korrelation des AKIRisk mit dem Auftreten eines AKI (2. AKIRisk:  $r=0,319$ ; 1. AKIRisk:  $r=0,293$ ), der Notwendigkeit und Beginn einer Dialyse (2. AKIRisk:  $r=0,284$ ; 1. AKIRisk:  $r=0,263$ ) bzw. dem Eintreten eines kombinierten Endpunktes (Tod und/oder Dialyse) (2. AKIRisk:  $r=0,331$ ; 1. AKIRisk:  $r=0,279$ ). Jedoch erweisen sich das Kreatinin (AKI:  $r=0,595$ , RRT:  $r=0,392$ , kombinierter EP:  $0,364$ ) und das S-Cystatin (AKI:  $0,469$ , RRT:  $0,431$ , kombinierter EP:  $0,38$ ) als bessere Parameter.

Zusammenfassend zeigt sich bezüglich der Fragestellung ein signifikanter linearer Zusammenhang jedes einzelnen Endpunktes mit dem AKIRisk; jedoch nur die beste Korrelation mit der ICU-Mortalität.

Ob der AKIRisk eine überlegene Information hinsichtlich der Fragestellung liefert oder aber durch Kombination der Methoden (Scores/Labor) einen Vorteil bringt wurde in Gruppenvergleichen untersucht:

1. AKIRisk positiv vs. negativ und
2. AKI positiv/negativ (KDIGO) vs. NC positiv/negativ (NephroCheck™)

Vorerst soll aber noch auf das Patientengut der Gruppen eingegangen werden.

### **Beobachtung zu der AKIRisk-positiv-Gruppe:**

In einem Gruppenvergleich des Studienkollektives ( $n=106$ ) mit Einteilung in AKIRisk positiv und negativ zeigt sich eine deutlich größere Gruppe AKIRisk-positiv-Fälle (77,4% vs. 22,6%). Von den AKIRisk positiv Fällen war der Großteil innerhalb <12 Stunden positiv; die restlichen AKIRisk-positiv-Fälle werden erst mit der zweiten Messung des AKIRisk 12-36h nach Aufnahme auf die ICU mit einem erhöhten AKIRisk gemessen (62,3% vs. 15,1%) (Tabelle 20, S. 43).

Der AKIRisk besagt, dass die Reparaturproteine TIMP-2 und IGFBP 7 in erhöhter Konzentration im Urin messbar waren und somit die Nieren zum Zeitpunkt der Messung unter Stress standen. Per Definition muss zu diesem Zeitpunkt noch kein AKI (KDIGO) vorliegen.

Erwartungsgemäß wurden mehr Risikopatienten mit einem positiven AKIRisk-Score identifiziert als tatsächlich mit einem AKI nach den AKIN-Kriterien (KDIGO) klassifiziert (77,4% vs. 51,9%) (Tabelle 7, S. 35).

Von insgesamt 82 AKIRisk-positiv getesteten erleiden 56 Patienten ein AKI (KDIGO); das entspricht 68,3%. Bei den restlichen 25 Patienten konnte möglicherweise durch die intensive Therapie auf der ICU ein AKI (KDIGO) verhindert werden.

**Zu den Unterschieden der AKIRisk-positiv vs. AKIRisk-negativ Gruppen:**

Hier zu erwähnen sei, dass in der AKIRisk-positiv-Gruppe ein signifikant morbideres Patientengut (u.a. höherer APACHE II- und SOFA Score) mit entsprechend längerer Liegedauer als in der AKIRisk-negativ-Gruppe vertreten ist. Jedoch zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Notwendigkeit des Einsatzes von kreislaufstabilisierenden Katecholaminen oder der Notwendigkeit der Beatmung (Tabelle 21/22, S. 43-44).

Patienten, die ein positives AKIRisk Ergebnis bei Aufnahme aufwiesen, hatten zudem signifikant höhere U-NGAL-, U-Kreatinin-Werte und einen signifikant niedrigeren U-Natrium-Wert.

Bezogen auf die Endpunkte (Aufreten eines AKI, Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens, ICU-Mortalität/Mortalität <60 Tage) zeigt sich zwischen diesen beiden Gruppen lediglich ein signifikanter Unterschied im „Aufreten eines AKI“ und korrespondierend in der Liegedauer. Auch in Modellen mit Modifikation des Beobachtungszeitraumes (ICU Mortalität, Mortalität <60 Tage) und des Messungszeitpunkt des AKIRisk (<12h, <36h) wird kein signifikanter Vorteil durch den AKIRisk bezüglich signifikanter Gruppenunterschiede der Endpunkte erzielt.

Jedoch kann ein genereller Informationsgewinn, insbesondere die Vorhersage des Diagnostikums bezüglich eines AKI bzw. Identifizierung von Risikopatienten bestätigt werden. Zudem kann eine Aussage zu der signifikant längeren Liegezeit geäußert werden. Zu erwarten wäre ein signifikanter Unterschied der Endpunkte in einem größeren Studienkollektiv.

Zusammenfassend liefert der NephroCheck™ zusätzliche Informationen die hinsichtlich der Fragestellung im Gruppenvergleich AKIRisk positiv/negativ signifikante Unterschiede lediglich bei der Beobachtung eines AKI, nicht jedoch hinsichtlich der Mortalitätsprognose oder anderer Events zeigen.

**Gruppenvergleich Kombination AKI-Stadium (KDIGO) [AKI+/-] mit NephroCheck™ [NC+/-]**

In einer Gegenüberstellung und Kombination der AKI-Stadien (KDIGO) mit dem NephroCheck™ sollen die Endpunkte genauer untersucht werden: Kombiniert werden AKI-positiv- bzw. -negativ-Fälle mit AKIRisk-positiv bzw. -negativ-Fälle zu vier Gruppen, die untereinander verglichen werden.

Zunächst einmal fällt, wie im bereits dargestellten Gruppenvergleich der AKIRisk-positiv vs. AKIRisk-negativ-Fälle auf, dass insgesamt mehr Risikopatienten durch den Bedside-Test identifiziert werden als AKI (KDIGO)-Fälle klassifiziert werden (Tabelle 24, S. 45). An dieser Stelle sei zur Erinnerung erwähnt, dass bei Aufnahme mittels NephroCheck™ häufiger ein registrierter Nieren-Stress bzw. -schaden (n=82 von 106 [77,4%]) als ein AKI (KDIGO) (n=55 von 106 [51,9%]) dokumentiert wird. Von allen registrierten AKIs wird ein Großteil bereits bei Aufnahme festgestellt; alle restlichen AKIs werden im Verlauf der Beobachtungszeit <60 Tage registriert (n=55 von 106 [51,9%] vs. n=10 von 106 [9,4%]).

Durch die frühzeitige Registrierung von Risikopatienten mittels NephroCheck™ ist in jedem Fall eine optimierte Behandlungsstrategie möglich.

Dies wird auch im Rahmen der Gruppenvergleiche Kombination AKI-Stadium (KDIGO) mit NephroCheck™ bestätigt. In fünf von sechs Gruppenvergleichen sind signifikante

Mehrinformationen hinsichtlich des „Auftretens eines AKI“ zu nennen (Tabelle 17, S. 40). Weitere signifikante Unterschiede sind hinsichtlich der Dialysepflicht (in drei von sechs Vergleichen), kombinierter Endpunkt (in zwei von sechs Vergleichen) festgestellt. In einem einzigen Gruppenvergleich [AKI+/NC+] vs. [AKI-/NC-] ist kein signifikanter Unterschied bezüglich der Endpunkte festzustellen. Möglicherweise liegt das an den stark abweichenden Gruppengrößen bzw. an der kleinen Gruppe [AKI+/NC-] (n=49 vs. n=9). Um das Ergebnis zu verifizieren sind fortgeführte Studien mit größeren Gruppen nötig.

Die Kombination der Verfahren übertrifft das Modell Gruppenvergleich AKIRisk-positiv vs. AKIRisk-negativ. Entsprechend sind die Ereignisse in der [AKI+/NC+]-Gruppe prozentual häufiger als in der [AKIRisk-positiv]-Gruppe (Dialysepflicht 32,7% vs. 22%, ICU-Mortalität 16,3% vs. 14,6%, Mortalität <60 Tage 40,8% vs. 34,1%, kombinierter Endpunkt 53,1% vs. 41,5%) (Tabelle 18/19, S. 41-42).

### **Zu den Unterschieden [AKI+/NC+] gegen [AKI-/NC+]**

Bei Betrachtung der numerischen Variablen zeigen sich im Vergleich der Gruppen [AKI+/NC+] und [AKI-/NC+] u.a. keine wesentlichen Varianzen bezüglich des Alters und des BMI. Jedoch stellt sich in der Gruppe [AKI+/NC+] ein deutlich morbideres Patientengut mit signifikant höheren APACHE II- und SOFA Score dar; auch die Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff sind signifikant höher. Passend dazu sind die GFR und U-Harnstoff signifikant niedriger und S-Cystatin C, U-NGAL, U-Kreatinin signifikant höher (Tabelle 25/26, S. 46 - 48).

Im Vergleich der dichotomen Variablen zeigen sich passend zu der morbideren Gruppe ein signifikant höheres Auftreten eines AKI und somit eine häufigere Dialysepflicht sowie ein signifikant häufigerer kombinierter Endpunkt. Die Dialysepflicht ist in der [AKI+/NC+] Gruppe um den Faktor 8 höher als in der [AKI-/NC+] Gruppe. Im Umkehrschluss fällt hier das Gewicht des AKI-Stadiums auf.

Varianzen der Mortalität <28 Tage, <60 Tage oder Mortalität auf der ICU zeigen sich nicht. Daraus ist zu schließen, dass der kombinierte Endpunkt primär auf der Dialysepflicht beruht. Durchschnittlich ist die Liegedauer der [AKI-/NC+] Gruppe zwar länger, aber im Median gleich der [AKI+/NC+] Gruppe. Der Median beträgt in beiden Gruppen sechs Tage. Die deutliche Differenz der durchschnittlichen Liegedauer ist möglicherweise auf die eher kleine Stichprobe und im Gegensatz dazu großen Abweichungen der Liegedauer zurückzuführen.

Zusammenfassend hinsichtlich der Fragestellung zeigt sich im Gruppenvergleich [AKI+/NC+] vs. [AKI-/NC+] ein signifikanter Unterschied bezüglich der Dialysepflicht, die in der ersten Gruppe um ein Vielfaches höher ist als in der zweiten. Konsekutiv zeigt sich auch ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des kombinierten Endpunktes.

Somit kann gesagt werden, dass die Kombination der Verfahren AKI-Stadium und NephroCheck™ eine optimierte Behandlungsstrategie unterstützt. Ein positives AKIRisk gemessen mit dem NephroCheck™ identifiziert möglicherweise „Patient at Risk“. In welcher Gewichtung ein positives AKIRisk – mit welchem Wert – zur Verbesserung der Diagnostik eingeht bleibt offen. Hierzu sind weitere Studien nötig.



### **Zu den Unterschieden [AKI+/NC+] gegen [AKI+/NC-]**

Bei Betrachtung der numerischen Variablen zeigen sich lediglich signifikante Unterschiede im U-Kreatinin, U-Natrium, SOFA Score (Tabelle 27, S. 48). Im Vergleich der dichotomen Variablen zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Gruppen.

In der Gruppe [AKI+/NC+] ist das U-Kreatinin um ein Vielfaches niedriger und U-Natrium etwa um die Hälfte niedriger als in der Gruppe AKI+/NC-. Der SOFA Score deutet auf ein morbideres Patientengut in der AKI+/NC+ Gruppe hin.

Zusammenfassend hinsichtlich der Fragestellung zeigen sich keine Unterschiede der erreichten Endpunkte.

In diesem Modell kann der Informationszugewinn durch den NephroCheck™ analog des vorherigen Vergleichs nicht bestätigt werden. Hierzu wären weitere Studien möglicherweise mit größeren Gruppenvergleichen notwendig.

### **Zu den Unterschieden [AKI+/NC+] gegen [AKI-/NC-]**

Im Vergleich der Gruppen [AKI+/NC+] gegen [AKI-/NC-] zeigen sich signifikante Unterschiede: APACHE II-, SOFA Score, U-NGAL, U-Kreatinin, S-Kreatinin, S-Kreatinin im Verlauf Tag 1 und 2, GFR, S-Cystatin C, S-Harnstoff und Liegezeit (Tabelle 28, S. 49).

In der Gruppe [AKI+/NC+] sind deutlich kränkere Patienten mit höheren APACHE II- und SOFA Score. Entsprechend sind die laborchemischen Parameter in der Gruppe [AKI+/NC+] höher, mit Ausnahme der GFR, die entsprechend gegenläufig niedriger ist. Die Liegezeit ist passend zum kränkeren Patientengut länger in der [AKI+/NC+] Gruppe.

Weitere signifikante Unterschiede zeigen sich hinsichtlich des Auftretens eines AKI, der Dialysepflicht sowie des kombinierten Endpunktes. Die Endpunkte treten jeweils häufiger in der [AKI+/NC+] Gruppe auf. Die Variable Mortalität <28/<60 Tage sowie Mortalität auf der ICU alleine zeigen keine signifikanten Unterschiede.

Zusammenfassend hinsichtlich der Fragestellung zeigen sich signifikante Unterschiede bezüglich der Endpunkte Auftreten eines AKI, Dialysepflicht, kombinierter Endpunkt. In den kombinierten Endpunkt fließt die Dialysepflicht überproportional mit ein.

Zu berücksichtigen ist hier jedoch die wie bisher dargelegte große Gewichtung des AKI-Stadiums. Aus diesem Vergleich kann der Vorteil einer Hinzunahme eines Biomarkers nicht geschlussfolgert werden. Eine optimierte Behandlungsstrategie über den NephroCheck™ kann nur gemutmaßt werden.

### **Zu den Unterschieden [AKI+/NC-] gegen [AKI-/NC+]**

Im Gruppenvergleich [AKI+/NC-] und [AKI-/NC+] zeigen sich signifikante Unterschiede im S-Kreatinin-Vorwert, S-Kreatinin, S-Kreatinin im Verlauf Tag 1-3, GFR, S-Harnstoff, S-Cystatin C, U-Kreatinin (Tabelle 29, S. 49). In der Gruppe [AKI+/NC+] sind mit Ausnahme der GFR die laborchemischen Parameter höher als in der Gruppe [AKI-/NC+]; die GFR ist entsprechend gegenläufig niedriger.

Zudem zeigt sich nur in einem Endpunkt ein signifikanter Unterschied. In der Gruppe [AKI+/NC-] tritt signifikant häufiger ein AKI auf.

Zu betonen ist die stark unterschiedliche Gruppengröße: [AKI+/NC-] = 9, [AKI-/NC+] = 33.

Das bestätigt die Tatsache, dass das AKI-Stadium einen bereits eingetretenen Funktionsverlust der Niere mit allen Konsequenzen detektiert. Im Umkehrschluss lässt es vermuten, dass der NephroCheck™ deutlich mehr Risikopatienten detektiert, die möglicherweise durch eine optimierte Behandlungsstrategie weniger Endpunkte erreicht haben.

Um diese Hypothese zu bestätigen sind weitere Studien mit größeren Gruppen nötig.

#### **Zu den Unterschieden [AKI+/NC-] gegen [AKI-/NC-]**

In dem Gruppenvergleich [AKI+/NC-] und [AKI-/NC-] zeigen sich signifikante Unterschiede im APACHE II-Score, S-Kreatinin bei Aufnahme, S-Kreatinin im Verlauf Tag 1, S-Kreatinin im Verlauf Tag 2, GFR, S-Cystatin C, S-Harnstoff, U-NGAL (Tabelle 30, S. 50). In der Gruppe [AKI+/NC-] ist das Patientengut morbider mit einem höheren APACHE II-Score; ebenso höher ist das S-Kreatinin bei Aufnahme und S-Kreatinin im Verlauf am Tag 1 und 2, S-Cystatin C, S-Harnstoff und U-NGAL. Entsprechend niedriger ist in der Gruppe die GFR.

Außerdem zeigen sich signifikante Unterschiede der Gruppen hinsichtlich des Auftretens eines AKI und konsekutiv hinsichtlich der Dialysepflicht. Signifikante Unterschiede der Gruppen bezüglich Mortalität <28/<60 oder auf der ICU zeigen sich nicht.

Zusammenfassend bezogen auf die Fragestellung zeigen sich signifikante Unterschiede im Auftreten eines AKI und der Dialysepflicht.

Mit dieser Gegenüberstellung kann keine Aussage über den zusätzlichen Vorteil des NephroCheck™ gemacht werden. Bestätigt werden die AKIN-Kriterien.

#### **Zu den Unterschieden [AKI-/NC+] gegen [AKI-/NC-]**

Im letzten Gruppenvergleich [AKI-/NC+] und [AKI-/NC-] zeigen sich signifikante Unterschiede im APACHE II- und SOFA Score sowie U-NGAL, U-Kreatinin, Liegedauer und Auftreten eines AKI (Tabelle 31, S. 50). Weitere signifikante Unterschiede hinsichtlich der Endpunkte bestehen nicht. In der Gruppe AKI-/NC+ ist das Patientengut kränker bei einem höheren APACHE II- und SOFA Score mit konsekutiv längerer Liegezeit; ebenfalls höher ist in der Gruppe U-NGAL und U-Kreatinin.

Dieser Vergleich bekräftigt die vorher genannte Hypothese aus dem Gruppenvergleich [AKI+/NC-] gegen [AKI-/NC+]; der Bedside-Test detektiert Risikopatienten.

Ein morbideres Patientengut wird bereits durch das positive AKIRisk angezeigt. Signifikante Unterschiede bezüglich des Auftretens eines AKI werden im Verlauf sichtbar. Die Gruppe mit dem positiven AKIRisk [AKI-/NC+] bekommt signifikant häufiger ein AKI und liegt konsekutiv länger auf der ICU.

Bei den hier festgestellten Unterschieden sind das S-Kreatinin und weitere Parameter, die als Funktionsparameter bekannt sind, möglicherweise noch nicht erhöht.

Somit kann mit dem Vergleich der Verfahren aus unserer Studie geschlussfolgert werden, dass der Bedside-Test NephroCheck™ für eine optimierte Behandlungsstrategie möglicherweise geeignet ist. Weitere Studien sind mit größeren Gruppennzahlen nötig, um dieses Ergebnis zu bestätigen.

### **Identifizierung der Prädiktoren von Endpunkten (AKI/RRT/Mortalität)**

Im folgenden Abschnitt wird geprüft ob ein Zusammenhang zwischen den binären Variablen (AKI/RRT/Mortalität) und allen anderen gemessenen Parametern (Tabelle 32, S. 51) hergestellt werden kann.

Ein ausgewähltes Modell, welches im klinischen Alltag realistisch erscheint (Retentionsparameter, S-Cystatin C, AKIRisk), identifiziert den 1. AKIRisk in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse als zweit besten signifikanten Prädiktor nach S-Cystatin C (Tabelle 33, S. 51) für die Notwendigkeit einer Hämodialyse (OR 1,155,  $p=0,014$  respektive OR 1,962,  $p=0,058$ ). In allen anderen Analysen ist der NephroCheck™ kein zuverlässiger Prädiktor (Tabelle 34-39, S. 52-53).

Auch die Scores eignen sich in diesem Modell nicht als Prädiktoren der Endpunkte.

Der stärkste Prädiktor für ein AKI im Routine-Modell ist das S-Kreatinin (OR 11,773). Der stärkste Prädiktor für die Mortalität ICU/<28/<60 Tage und den kombinierten Endpunkt ist das S-Cystatin C (respektive OR=2,144; OR=1,622; OR=1,902; OR=2,360).

Kreatinin, Harnstoff und GFR behaupten sich in den einzelnen Modellen als Prädiktor für AKI/RRT/Mortalität ICU/<28d/<60d und kombinierter Endpunkt.

Zusammenfassend kann hinsichtlich der Fragestellung in einem ausgewählten realistischen Modell die signifikante Assoziation des 1. AKIRisk mit der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens gezeigt werden.

Diese Untersuchung der Daten zeigt die Gültigkeit der bereits routinemäßig verwendeten Methoden. S-Kreatinin und S-Cystatin C sind starke Prädiktoren der Endpunkte. Das AKIRisk überzeugt nicht als Prädiktor von Endpunkten. Dies könnte daran liegen, dass Risikopatienten identifiziert werden, die von einer optimalen Behandlungsstrategie profitiert haben und daher hier nicht mehr in der Statistik auftauchen.

### **Vorhersage der Endpunkte mittels NephroCheck™:**

Die beste Performance zeigt der NephroCheck™ in den ROC-Analysen.

In der Übersicht der Gewinner der ROC-Analysen (Tabelle 41, S. 55) zeichnet sich der 2. AKIRisk als signifikanter Parameter in allen Modellen (Labor, Labor mit Scores, Routinelabor mit AKIRisk und Score) mit der größten ROC-AUC hinsichtlich der ICU-Mortalität (respektive AUC 0,761, AUC 0,761, AUC 0,761) und Mortalität < 60 Tage (respektive AUC 0,015,  $p=0,002$ ; AUC 0,676,  $p=0,002$ ; AUC 0,676,  $p=0,002$ ) ab. Hinsichtlich des kombinierten Endpunktes im Beobachtungszeitraum <60 Tage zeigt er die größte ROC-AUC (AUC 0,716,  $p < 0,0001$ ) in einem realistischen Model des klinischen Alltags (Routinelabor mit AKIRisk und Score).

### **Vorhersage eines AKI/AoC:**

Untersucht man in dieser Studie die Vorhersage eines AKI/AoC durch alle gemessenen Parameter im Vergleich kann keine Signifikanz eines Parameters festgestellt werden. Eine Rückwärtselimination verbessert insgesamt nicht wesentlich die Vorhersagekraft. Verglichen werden dennoch die fünf besten Parameter.

Unter allen laborchemischen Parametern bei Aufnahme beweist die GFR und der 2. AKIRisk die beste Vorhersagekraft bezüglich des Auftretens eines AKI bzw. AoC (Tabelle 42, S. 56). Im Vergleich der „TOP 5“ können 101 Fälle (95,3%) einbezogen werden. Die GFR zeigt die größte ROC-AUC (AUC=0,653, p=0,113, KI=0,515-0,792). Erwähnenswert ist die Vorhersage durch den 2. AKIRisk (AUC=0,603, p=0,286, KI=0,469-0,738) an zweiter Stelle nach der GFR; bei Überlappung der Konfidenzintervalle kann keine sichere Rangeinteilung vorgenommen werden.

Die ROC-Analysen der beiden AKIRisks im isolierten Vergleich zeigen die Überlegenheit des 2. AKIRisk bezüglich des Auftretens eines AKI/AoC. Ein zufriedenstellendes Signifikanzniveau zeigt sich nicht. Auch in einem modifizierten Modell (Retentionsparameter, S-Cystatin C, AKIRisk) können keine signifikanten Vorhersagewerte gezeigt werden; daher wird auf weitere Angaben an dieser Stelle verzichtet.

Die Scores selber haben im Vergleich zu den Laborparametern bei Aufnahme keine ausreichende Vorhersagekraft in Bezug auf den genannten Endpunkt, sodass die Aufnahme in die „TOP-5“-Liste entfällt.

Im Vergleich der „TOP5“ können 96 Fälle (90,6%) einbezogen werden. Die GFR zeigt erneut die größte ROC-AUC (AUC=0,653, p=0,113, KI 0,515-0,792). Der 2. AKIRisk ist erneut zweitplatziert (AUC=0,603, p=0,286, KI=0,469-0,738).

Zusammenfassend bewährt sich zur Beurteilung der Nierenfunktion die traditionelle GFR-Messung. Ergänzend bietet sich der 2. AKIRisk mittels NephroCheck™ an.

#### **Vorhersage des Endpunktes RRT:**

Etwa ein Fünftel aller Studienteilnehmer wurde im Verlauf des Beobachtungszeitraums dialysepflichtig. Für die Vorhersagekraft der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens werden im Folgenden ROC-Analysen dargestellt.

Sowohl der APACHE II- als auch der SOFA-Score sagen in diesem Modell im Vergleich zu anderen Parametern die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens unzuverlässiger vorher (Tabelle 44, S. 57). Die Vorhersagekraft der beiden Scoring-Systeme folgt dem Zufallsprinzip.

In einem Modell mit Vergleich der Laborparameter werden 96 Fälle (90,6%) eingeschlossen. Die Vorhersagekraft des 2. AKIRisk bezüglich der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens kommt unter die „TOP 5“ Laborwerte (Tabelle 45, S. 57).

Unter allen laborchemischen Parametern bei Aufnahme liegt der 2. AKIRisk an vierter Stelle (AUC=0,729, p=0,003, KI 0,579-0,879) nach dem S-Cystatin C (AUC 0,812, p < 0,0001, KI 0,698 – 0,925), S-Harnstoff. (AUC 0,796, p < 0,0001, KI 0,689 – 0,904) und S-Kreatinin (AUC 0,783, p < 0,0001, KI 0,667 – 0,899). Dies zeigt eine signifikante Vorhersagekraft des 2. AKIRisk für die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens.

In einem ausgewählten Modell, welches im klinischen Alltag realistisch wäre (Retentionsparameter, S-Cystatin C, AKIRisk) verbessert der Bedside-Test ebenso die Vorhersagekraft der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens analog dem Vergleich aller Laborparameter (Tabelle 46, S. 58); S-Cystatin C, S-Harnstoff und S-Kreatinin werden jedoch nicht übertroffen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Schnelltest die Vorhersage der Dialysepflicht ergänzt. Angenommen die serologische Probengewinnung gestaltet sich erschwert, so wäre der AKIRisk-Score aus dem Urin in jedem Fall ein vielversprechender Informationsgewinn.

**Vorhersage der Mortalität:**

Wie in den Deskriptiva (Punkt 4.1.5, S. 35) erwähnt verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums insgesamt 33 Patienten (31,1%). Das Follow-up wurde in Beobachtungszeiträume gegliedert: Mortalität <60 Tage, Mortalität <28 Tage, Mortalität ICU. Ein realistisches Modell des klinischen Alltags wurde ebenfalls angelegt. Für die Modelle wurden jeweils ROC-Analysen durchgeführt, um die Vorhersagekraft – bezogen auf die Mortalitätsprognose – des NephroCheck™ im Vergleich mit Laborparametern und Scores zu untersuchen.

Die Vorhersagekraft des NephroCheck™ bezogen auf die Mortalität übertrifft in mehreren Modellen sowohl die Scores als auch die erfassten Laborparameter bei Aufnahme.

Unter allen laborchemischen Parametern vom Aufnahmetag überzeugt der 2. AKIRisk in seiner Vorhersagekraft Mortalität <60 Tage (AUC 0,658,  $p = 0,015$ , KI 0,536 – 0,781) (Tabelle 47, S. 59), ICU-Mortalität (AUC 0,761,  $p = 0,002$ , KI 0,602 – 0,919) (Tabelle 50, S. 61) und in dem ausgewählten Modell des klinischen Alltags (Retentionsparameter, S-Cystatin C, AKIRisk) (AUC 0,676,  $p = 0,005$ , KI 0,558 – 0,793) (Tabelle 51, S. 62) jeweils als bester Parameter. In einem modifizierten Modell (Mortalität <28 Tage) bestätigt der 2. AKIRisk (AUC 0,634,  $p = 0,058$ , KI 0,495 – 0,772) in der Rangfolge etwas schlechter als U-NGAL (AUC 0,644,  $p = 0,041$ , KI 0,511 – 0,777) (Tabelle 49, S. 60) seine Vorhersagekraft. Im Gegensatz zu dem Parameter U-NGAL jedoch nicht mehr signifikant; bei Überlappung der Konfidenzintervalle kann die Rangfolge nicht sicher beurteilt werden.

Zu erwähnen ist, dass der Standardfehler je Parameter im Modell <28 Tage im Vergleich zu <60 Tage größer ausfällt. Daher ist zu vermuten, dass mit verkürztem Beobachtungszeitraum die Zuverlässigkeit der Mortalitätsprognose abnimmt. Als weiterer Confounder ist die kleinere Fallzahl als mögliche Ursache denkbar. Dementsprechend wäre zu erklären, warum das Modell „TOP 5“ assoziiert mit der Vorhersage <28 Tage fast keine Werte mit Signifikanzniveau erreicht.

Für die Vorhersage von Ereignissen oder der Einschätzung von Gesundheitszuständen existieren bereits Prognoseverfahren oder Bewertungsschemata. Je nach Modell ist die Anwendung komplex, aufwendig und mehr oder weniger präzise in der Aussage- bzw. Vorhersagekraft. Wie in den Endpunkten ausgeführt, werden in dieser Studie das komplexe Prognosesystem APACHE II-Score, das Bewertungsschema SOFA-Score und Routineparameter dem AKIRisk gegenübergestellt.

Bezieht man in den ROC-Analysen zu den laborchemischen Parametern vom Aufnahmetag die Scores mit ein, so überzeugt der 2. AKIRisk auch gegenüber den Scores mit der besten Vorhersagekraft für die Mortalität <60 Tage (AUC 0,676,  $p = 0,005$ , KI 0,558 – 0,793) (Tabelle 52, S. 63) und ICU-Mortalität (AUC 0,761,  $p = 0,002$ , KI 0,602 – 0,919) (Tabelle 54, S. 64); ebenfalls in dem ausgewählten Modell des klinischen Alltags Mortalität <60 Tage (AUC 0,676, KI 0,558 – 0,793,  $p = 0,005$ ) (Tabelle 55, S. 64) sowie ICU-Mortalität (AUC 0,761,  $p = 0,002$ , KI 0,602 – 0,919) (Tabelle 57, S. 65)

Begrenzt man die Vorhersage der Mortalität im Vergleich aller Laborparameter mit Scores auf 28 Tage, so übertreffen die traditionellen Scores APACHE-II (AUC 0,691,  $p = 0,005$ , KI 0,564 – 0,819) und SOFA Score (AUC 0,676,  $p = 0,010$ , KI 0,555 – 0,796) sowie U-NGAL (AUC 0,657,  $p = 0,021$ , KI 0,530 – 0,783) alle anderen Parameter; alle anderen Parameter erreichen nicht das Signifikanzniveau und werden hier nicht weiter aufgeführt. Ersetzt man den Beobachtungszeitraum auch im ausgewählten Modell des klinischen Alltags mit <28 Tage führen hier ebenfalls die Scores, und das 2. AKIRisk (AUC 0,634,  $p = 0,058$ , KI 0,495 – 0,772) erreicht nicht mehr das Signifikanzniveau (APACHE II-Score AUC 0,674,  $p = 0,013$ , KI 0,539 – 0,809; SOFA Score AUC 0,661,  $p = 0,022$ , KI 0,535 – 0,788 ) (Tabelle 56, S. 65). Daher ist auch hier zu vermuten, dass mit verkürztem Beobachtungszeitraum die Zuverlässigkeit der Mortalitätsprognose mittels NephroCheck™ abnimmt.

40 (37,7%) Patienten erreichen den kombinierten Endpunkt <60 Tage. In den vorangegangenen Analysen konnte bereits die signifikante Vorhersagekraft der einzelnen Endpunkte (Mortalität oder RRT) dargestellt werden. Im nächsten Abschnitt soll nun die Vorhersage eines kombinierten Endpunktes untersucht werden.

Entsprechend der bereits dargelegten Ergebnisse in der Vorhersagekraft bezüglich der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens und vor allem der Mortalitätsprognose zeigt der AKIRisk in der Vorhersagekraft kombinierter Endpunkte gute Ergebnisse (Tabelle 58-60, S. 66-67).

*Die beste Performance des 2. AKIRisk liefert das Modell Vorhersage des kombinierten Endpunktes <60 Tage in dem ausgewählten Modell des klinischen Alltags (Scores, Retentionsparameter, S-Cystatin C, AKIRisk) (AUC 0,716,  $p < 0,0001$ ) (Tabelle 60, S. 67)*

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Schnelltest die Vorhersage der Mortalität in mehreren Modellen verbessert. Mit der besten Performance aller Parameter überzeugt der Schnelltest in der Vorhersage des kombinierten Endpunktes <60d in dem ausgewählten Modell des klinischen Alltags.

Eine Kombination der Verfahren verbessert somit möglicherweise die Identifizierung von Risikopatienten und somit die Behandlungsstrategie.

### **Eingetretene Endpunkte im Gruppenvergleich**

Die Kaplan-Meier-Kurve wurde verwendet, um das Eintreten der Endpunkte im Gruppenvergleich zu untersuchen. Untersucht werden sollen zum einen die Gruppen AKIRisk positiv/negativ und zum anderen die Gruppen AKI+/- NC+/-.

In den Kurven werden 104 Fälle ausgewertet. Zwei Fälle konnten aus Mangel an Kontaktmöglichkeit nicht nachverfolgt werden, wodurch keine Aussage zur Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens bzw. zum Ableben des Patienten existiert. In den folgenden Analysen kann kein Mittelwert aufgrund der kleinen Studiengröße angegeben werden. Der Median liegt jeweils bei 60 Tagen.

### **AKIRisk-positiv vs. AKIRisk-negativ**

Es versterben mehr Patienten in der AKIRisk-positiv Gruppe als in der AKIRisk-negativ Gruppe (<60d: 28/104 vs. 5/104; ICU-Mortalität: 12/104 vs. 2/104).

In der AKIRisk-positiv-Gruppe ist die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit kleiner und die Überlebenszeit um Tage kürzer (<60: 46,33±2,32 vs. 51,26±3,75; ICU: 52,86±1,94 vs. 55,52±3,03), jedoch kann in dem Log Rank Test kein signifikanter Unterschied in den Gruppen

Mortalität <60 Tage ( $p = 0,267$ )/ICU-Mortalität ( $p = 0,443$ ) gezeigt werden (Tabelle 62-63, Abbildung 26-27, S. 68-69).

Es werden mehr Patienten in der AKIRisk-positiv Gruppe als in der AKIRisk-negativ Gruppe dialysepflichtig (15 vs. 3)

In der AKIRisk-positiv-Gruppe ist die Dialyse-freie Zeit, bzw. der geschätzte Beginn der Hämodialyse um Tage kürzer als in der AKIRisk-negativ-Gruppe ( $49,76 \pm 2,42$  vs.  $53,65 \pm 3,46$ ), jedoch kann in dem Log Rank Test auch hier kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ( $p = 0,474$ ) (Tabelle 64, Abbildung 28, S. 69-70).

Es erreichen mehr Patienten in der AKIRisk-positiv Gruppe als in der AKIRisk-negativ Gruppe den kombinierten Endpunkt (Tod und/oder Dialyse) innerhalb des Beobachtungszeitraumes <60 Tage (32 vs. 6).

So zeigt sich schließlich auch in der AKIRisk-positiv-Gruppe eine größere Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines kombinierten Endpunktes; auch die Anzahl der Ereignisse treten häufiger auf. In dem Log Rank Test werden erneut keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen ( $p = 0,186$ ) (Tabelle 65, Abbildung 29, S. 70).

Zusammenfassend kann hier gezeigt werden, dass Patienten der AKIRisk-positiv Gruppe früher sterben, eher dialysepflichtig werden und kumulativ somit früher den kombinierten Endpunkt erreichen. Um einen signifikanten Unterschied zu prüfen müsste der Vergleich in größeren Gruppen erfolgen.

### **Kombination AKI-Stadium (KDIGO) [AKI+/-] mit NephroCheck™ [NC+/-]**

Die Kombination der Verfahren (Klassifikation nach KDIGO und Bedside-Test NephroCheck™) verbessert die Beobachtungs-Rate der Endpunkte.

Die Notwendigkeit RRT ( $p = 0,013$ ) und Eintreten des kombinierten Endpunktes ( $p = 0,024$ ) unterscheiden sich signifikant (Tabelle 66, S. 71 und Tabelle 69-70, Abbildung 32-33, S. 73-74). Die Anzahl der Ereignisse ist in der Gruppe AKI+/NC+ am häufigsten.

Signifikante Unterschiede bezüglich Mortalität < 60 Tage ( $p = 0,282$ ) (Tabelle 67, Abbildung 30, S. 72) und ICU-Mortalität ( $p = 0,394$ ) (Tabelle 68, Abbildung 31, S. 73) bestehen nicht.

An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass in der Gruppe [AKI-/NC-] ( $n=14$ ) kein Ereignis (ICU-Mortalität oder Notwendigkeit der Dialyse) eintrat. Die geschätzte ICU-Überlebenszeit und der geschätzte Beginn der Dialyse können im Vergleich bei Zensierung der Gruppe mit 0 Ereignissen nicht angegeben werden. Auffällig ist, dass generell die Anzahl der Ereignisse bei Betrachtung dieser beiden Endpunkte in der Gruppe [AKI+/NC+] am häufigsten sind.

Zusammenfassend kann hier im Gruppenvergleich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich einer Dialysepflicht und des Eintretens eines kombinierten Endpunktes gezeigt werden. Die Kombination der Verfahren verbessert die Trennschärfe und somit die mögliche Identifikation von Risikopatienten bzw. die Behandlungsstrategie.

## **5.2 Einschränkungen**

Unterschiedliche Krankheitsbilder basierend auf komplexen Organsystemen werden zu keiner Zeit vollständig gleichwertige diagnostische Ergebnisse liefern. Die Individualität (u.a. Geschlecht, Alter, Vorerkrankungen, Lebensstil, familiäre Disposition) und die Anzahl an

Störfaktoren (u.a. Akutereignis wie Trauma/Operation, Medikamente/Toxine) führen zu statistischen Verzerrungen.

Dennoch wurden für diese Studie möglichst optimale Bedingungen geschaffen (multizentrische Akutklinik, internistische ICU, gleichbleibende Messinstrumente/Labor, gleichbleibende Untersuchungsbedingungen/Methoden, klar abgesteckter Zeitrahmen für die Datenerhebung).

Primär werden in dieser Studie internistisch geführte Patienten eingeschlossen. Die Vergleichbarkeit mit anderen Studien ist somit teilweise eingeschränkt möglich, da in anderen Studien zumeist kardiologische oder sogar kardiochirurgische Patienten untersucht wurden. Entgegengesetzt dazu ergibt sich in dieser Studie ein minimaler Spektrum-Bias. Das ausgewählte Patientenkollektiv spiegelt eine breitgefächerte Klientel wider und bildet eine realistische Anwendungssituation bei multimorbiden Patienten einer Intensivstation ab.

Die Studienpopulation ist monozentrisch angelegt. Alle eingeschlossenen Patienten sind Patienten der internistischen Intensivstation 2/11 des Klinikums rechts der Isar. Die Station war zum Zeitpunkt der Studie mit 9 Betten ausgestattet. Durch die einheitliche medizinisch-technische Versorgung ergibt sich ein minimaler Verifikations- und Informations-Bias.

In dieser Studie basiert die Detektion eines AKI maßgeblich auf der Veränderung des S-Kreatinins. Eine exakte funktionelle Beurteilung der Niere vor einem AKI und der obligatorische Blasendauerkatheter mit engmaschiger Registrierung der Ausscheidungsmenge während der Beobachtungsphase wäre als Goldstandard wünschenswert um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen.

Hämodynamisch instabile Patienten benötigen zur Stabilisierung des Kreislaufs unterschiedliche Mengen an intravenöser Flüssigkeit. Die benötigte Menge ist auch von dem Hydrierungszustand vor Therapiebeginn abhängig. Generell ist die Volumentherapie ein indirekter Störfaktor bezüglich der Beurteilung der Nierenfunktion. Neuere Studien haben die Abhängigkeit der Urinkonzentration (TIMP-2 und IGFBP 7) vom Volumenstatus gezeigt.

Bei der Überschreitung der Urin-Osmolarität  $>600$  mOsm/kg ist von einem positivem AKIRisk  $>0,3$  auszugehen (Noto et al., 2019). Beschrieben wird der Zusammenhang zwischen U-Kreatinin und dem AKIRisk in Abhängigkeit des Hydrierungszustandes, weshalb bei der Auswertung des AKIRisk der Volumenstatus miteinbezogen werden sollte. (Hahn & Zdolsek, 2017; L'Acqua et al., 2019)

### **5.3 Vergleich mit anderen Studien**

In einer Literaturrecherche (Medline/PubMed) mit dem Schlagwort NephroCheck oder TIMP-2 oder IGFBP 7 wurden zu Beginn unserer Studie 29 Studien/Übersichtsartikel/Beiträge gefunden (mittlerweile sind es über 7000). Die Wahl des Patientenkollektivs in den Studien ist heterogen; es wurden teilweise rein chirurgische, a priori gesunde Patienten, teilweise internistische multimorbide Patienten in einer Studie eingeschlossen. In einem neueren Übersichtsartikel von Fan et al. wird eine Bündelung nach Ätiologie des AKI aufgeführt, um zukünftig eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen: Herzchirurgie, Allgemeine Chirurgie, Nierentransplantation, dekompensierte Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Sepsis, toxische Ursachen (Fan et al., 2019). Auch die Wahl der Endpunkte und des Beobachtungszeitraums variieren. In den meisten Studien wird der Zusammenhang zwischen der Höhe des AKIRisk und



dem Auftreten eines AKI untersucht. Vor diesem Hintergrund ist eine Vergleichbarkeit unserer Studie eingeschränkt möglich.

In einer Sekundäranalyse der Daten Sapphire Studie werden aus 744 erwachsenen Intensivpatienten (Lj. >21) mit respiratorischen und/oder kardiovaskulären Krankheitsbildern 692 Patienten eingeschlossen und hinsichtlich der Endpunkte Mortalität und Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens untersucht. Ausgeschlossen wurden bereits Patient, die bei Aufnahme ein AKI-Stadium (KDIGO) 2-3 aufwiesen. Der Beobachtungszeitraum wurde demnach so gewählt, dass weder klinisch noch laborchemisch ein AKI-Stadium 2-3 bei Aufnahme bestand. Nach 9 Monaten wurde mittels Regressionsanalyse das Eintreten von Mortalität und die Notwendigkeit einer Hämodialyse untersucht. Bei knapp 50% (217 Fälle vs. 475 Fälle) trat der Endpunkt Dialyse oder Tod ein. Die univariate Analyse zeigte, dass ein AKIRisk >2 mit dem Eintreten des kombinierten Endpunktes (Tod/Dialyse) assoziiert ist (HR 2,11; 95% KI 1,37-3,23,  $p < 0,001$ ). Die multivariate Analyse zeigte, dass nur ein AKIRisk >0,3 mit dem Endpunkt Tod oder Dialyse assoziiert ist im Vergleich zu AKIRisk  $\leq 0,3$  (AKIRisk >3 bis  $\leq 2$ : HR 1,44, 95% KI 1-2,06,  $p=0,05$ ; AKIRisk >2: HR 2,16, 95% KI 1,32-3,53,  $p=0,002$ ). (Koyner et al., 2015)

Auch wenn das Patientenkollektiv und der Beobachtungszeitraum im Vergleich mit dieser Studie variieren, kann die Identifizierung von Risikopatienten in unserer Studie bestätigt werden. Auch der signifikante lineare Zusammenhang des AKIRisk mit dem Eintreten des kombinierten Endpunktes kann hier bestätigt werden (1. AKIRisk:  $p=0,004$ ,  $r=0,279$ ; 2. AKIRisk:  $p=0,001$ ,  $r=0,331$ ); weitere signifikante Zusammenhänge wurde dargestellt: Auftreten eines AKI, Notwendigkeit der Hämodialyse, Mortalität <28 Tage/<60 Tage/ICU. In der multivariaten Analyse konnte lediglich ein signifikanter Zusammenhang in einem ausgewählten klinischen Modell mit Kombination der Routineparameter, S-Cystatin und NephroCheck™ gezeigt werden (1. AKIRisk:  $p=0,014$ , OR 1,155).

Eine andere Studie mit gleichen Endpunkten wurde im Januar 2019 veröffentlicht. In der Kohortenstudie werden 719 Intensivpatienten (internistisch und chirurgisch) in vier Gruppen klassifiziert [NC±/AKI±] und hinsichtlich der Endpunkte „Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens“, Mortalität und kombinierter Endpunkt untersucht. (Xie et al., 2019) Im Vergleich zu unserer Studie ist die Anzahl der Probanden etwa siebenfach größer. Die internistischen Krankheitsbilder in der Vergleichsstudie sind anteilig häufiger vertreten als die chirurgischen was im Vergleich dem Kollektiv unserer Studie entspricht. Die größte Gruppe der Vergleichsstudie bildet [NC-/AKI-] (34,6%) vs. [AKI+/NC+] (46,2%) in unserer Studie; dem ist zu entnehmen, dass in unserer Studie bereits bei Aufnahme auf die ICU mehr positive AKIRisk gemessen wurden und klassifizierte AKI (KDIGO) vorlagen als in der Vergleichsstudie. Schlussfolgernd liegen in dieser Studie bereits mehr Nierenschäden bei Aufnahme vor als in der Vergleichsstudie.

Die Registrierung eines AKI bei Aufnahme auf ICU lag in der Vergleichsstudie deutlich niedriger (10% vs. 51,9%). Im gesamten Beobachtungszeitraum erlitten in der Vergleichsstudie etwa halb so viele Patienten ein AKI (33,2% vs. 61,3%). Die Notwendigkeit eines chronischen Nierenersatzverfahrens ist annähernd gleichwertig (4,9% vs. 3,8%). Die ICU Mortalität ist in der Vergleichsstudie etwas höher (19,1% vs. 13,2%), die Mortalität über den gesamten Beobachtungszeitraum ist in der Vergleichsstudie deutlich niedriger (17,3% vs. 31,1%). Den kombinierten Endpunkt (Tod und/oder Dialyse) erreichten in der Vergleichsstudie dementsprechend weniger Probanden (21% vs. 37,7%).

Zudem wurde in der Vergleichsstudie beobachtet, dass die Fälle [NC+/AKI+] vs. [NC-/AKI+] ein signifikant erhöhtes Risiko bezüglich der ICU-Mortalität und des Auftretens eines kombinierten Endpunktes hatten; diese Beobachtung kann in unserer Studie nicht bestätigt werden. Per se konnten in unserem Gruppenvergleich [AKI+/NC+] gegen [AKI+/NC-] (Verweis: Punkt 4.3.3.2, S. 48) hinsichtlich der Fragestellung keine Unterschiede der erreichten Endpunkte aufgezeigt werden.

In einem Gruppenvergleich (Kaplan-Meier-Kurve) wurde gezeigt, dass in der Gruppe [NC+/AKI+] wesentlich mehr Patienten die Endpunkte erreichten. In unserer Studie können signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der Endpunkte „Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens“ und „Eintreten des kombinierten Endpunktes“ gezeigt werden und die Beobachtung bestätigen (Verweis: Punkt 4.6.2.4 und 4.6.2.5, S. 73-74).

In einer multivariaten Analyse der Vergleichsstudie wurde ein starker Zusammenhang zwischen positivem AKIRisk und dem Erreichen des kombinierten Endpunktes beobachtet; diese Beobachtung konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. In unserer Studie überzeugt nur der 1. AKIRisk in einem Modell (Retentionsparameter, S-Cystatin C und NephroCheck™) als bester Prädiktor für die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens. In Punkt 4.4.2.4 (S. 53) zeigt sich zudem ein nicht sehr starker Zusammenhang mit der Mortalität <28 Tage. In allen weiteren multivariat logistischen Regressionsanalysen überzeugt das AKIRisk nicht und fällt raus.

Um den Krankheitszustand der Patienten zu vergleichen wurde in der Vergleichsstudie der SAPS II und der SOFA Score verwendet, die jeweils ein schwer krankes Patientengut widerspiegeln. Laborchemisch wurde das S-Kreatinin und -Lactat gemessen. Die Risikofaktoren Alter, BMI, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, CKD wurden erfasst und weitere klinische Parameter wie MAP, Notwendigkeit kreislaufunterstützender Maßnahmen (Katecholamine) oder Beatmung wurden dokumentiert.

Der Entzündungsparameter S-Procalcitonin wurde als Vergleichsparameter dem AKIRisk gegenübergestellt. Die Höhe des Procalcitonin (PCT) war nicht mit dem Erreichen der Endpunkte assoziiert und im Gruppenvergleich (PCT+/-) wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der erreichten Endpunkte auffällig.

## **5.4 Zusammenfassung und Ausblick**

Das AKI ist eine vergleichsweise häufige Erkrankung die mit einer erhöhten Morbidität, Mortalität, verlängerter Hospitalisierung und damit erhöhte Kosten für das Gesundheitssystem einhergeht (Abizaid et al., 1999; Murugan et al., 2010; Thomas et al., 2015).

Ein relevanter Anstieg des S-Kreatinins – aktuelle Goldstandard-Diagnostik - ist erst bei deutlichem Funktionsverlust der Nieren verzögert nach 2-3 Tagen nachweisbar. Dies könnte die erhöhte Morbidität und Mortalität erklären (Himmelfarb & Ikizler, 2007). Die Mortalität bei Patienten mit AKI ist erhöht im Gegensatz zu vergleichbaren Patienten ohne AKI; dies liegt vermutlich auch daran, dass durch freigesetzte Mediatoren bei einem AKI weitere Organversagen begünstigt werden (Hoste et al., 2006; Li et al., 2009; Murugan et al., 2010; Okusa, 2010). Bei Intensivpatienten erhöht ein AKI die Mortalität stärker als andere Organversagen (Metnitz et al., 2002).

Die Prognose ist schlecht, die Inzidenz steigt. Im eigenen Intensivkollektiv kommt es bei ca. 2/3 aller Patienten zu einem AKI.

Die seit Langem bekannte Problematik veranlasst bereits seit Jahrzehnten Fachexperten und Wissenschaftler die Diagnostik und Therapie eines akuten Nierenschadens zu verbessern (Abbildung 34).

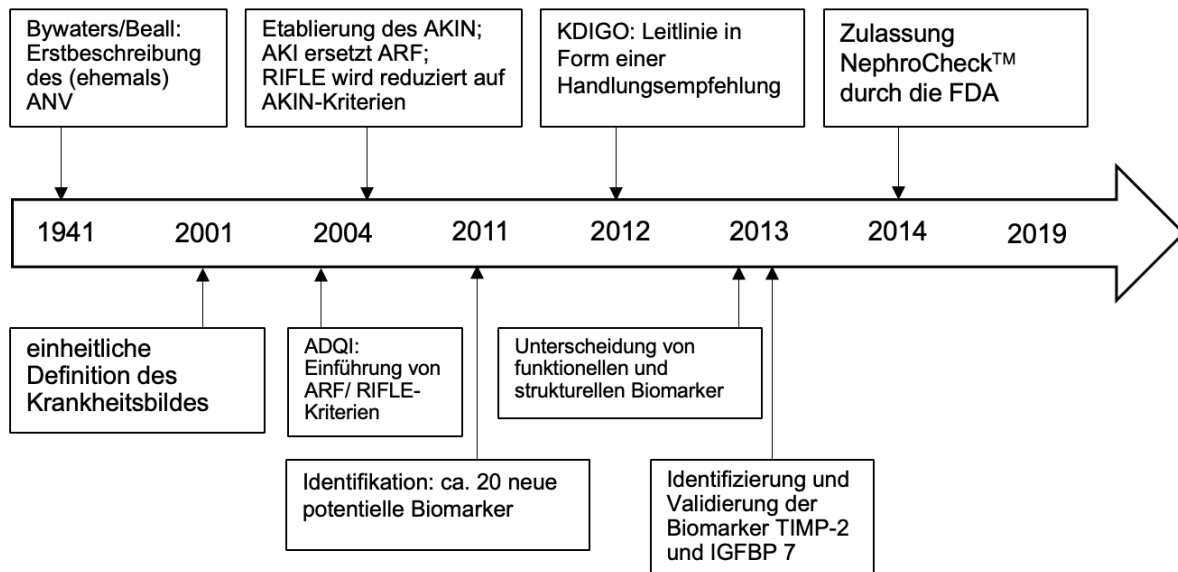


Abbildung 34 Timeline: AKI, Biomarker

Erstmalig wurde die akute Nierenschädigung während des zweiten Weltkriegs 1941 durch Bywaters and Beall beschrieben. Das Crush-Syndrom der Niere wird bei Kriegsoffizieren klinisch beobachtet und histologisch beschrieben (Bywaters & Beall, 1998).

Nach zahlreichen Einzelstudien ohne einheitliche Methoden und mehr als 30 unterschiedlichen Definitionen eines akuten Nierenversagens erlangt das Krankheitsbild erst im Jahre 2001 erneut gezielte Aufmerksamkeit durch die ADQI. Zunächst wird erstmalig die Notwendigkeit einer einheitlichen Definition formuliert, um vergleichbare Studien zu ermöglichen und letztlich die Diagnostik und Therapie zu verbessern (R. Bellomo et al., 2001). Während einer internationalen Konsensus Konferenz 2002 wurden infolge einer systematischen Literaturrecherche (Medline/PubMed) Schlüsselfragen formuliert, um einen Grundstein für fortgeführte standardisierte Forschungen zu legen. Zunächst wird der Begriff ARF unter Berücksichtigung physiologischer und klinischer Prinzipien definiert und ein Klassifizierungssystem (RIFLE) eingeführt (Rinaldo Bellomo et al., 2004).

Um dem vollen Spektrum des Krankheitsbildes gerecht zu werden und bereits funktionelle Schäden der Nieren mitabzubilden wird noch im Jahr 2004 durch die AKIN der Begriff ARF ersetzt durch AKI und die RIFLE-Kriterien auf die AKIN-Kriterien (mit den AKI-Stadien) reduziert (Mehta et al., 2007).

Im März 2012 wurde die englischsprachige erste KDIGO-Leitlinie mit standardisierter Definition eines AKI sowie dessen Klassifikation mit Handlungsempfehlungen bezüglich Therapie herausgegeben (KDIGO, 2012).

In den folgenden Jahren erlebt die Wissenschaft einen großen Fortschritt durch die Entdeckung des Proteoms. 2014 identifizieren Forscher unter anderem der TU München mehr als 18.000 Proteine, was etwa 92% des gesamten Proteoms entspricht. In den Jahren zuvor forciert zeitgleich die „American Society of Nephrology“ die Forschung bezüglich der Verbesserung der Risikostratifizierung und Behandlung des Krankheitsbildes AKI.

Es werden etwa 20 neue potenzielle Biomarker für ein AKI identifiziert (Siew et al., 2011). In fortgeführten Studien werden die Biomarker in funktionelle und strukturelle Biomarker

unterteilt (Murray et al., 2014). Zielsetzung war einen Biomarker zu entdecken, der zum Zeitpunkt der Schädigung, also noch vor dem Eintreten eines Funktionsverlusts der Nieren messbar ist. Zahlreiche Serum- und Urinmarker wurden in Studien in Bezug auf die Risikostratifizierung und Vorhersage eines AKI untersucht. Als „Cell cycle arrest“- Biomarker wurden schließlich die Reparaturproteine TIMP-2 und IGFBP 7 identifiziert und validiert (Kashani et al., 2013). Zur Messung der Biomarker wurde 2014 der Bedside-Test NephroCheck™ durch die „US Food and Drug Administration“ (FDA) zugelassen. Der folgenden Tabelle 71 (S. 93) sind zur Übersicht die wichtigsten Studien und Ergebnisse zur Identifikation und Validierung der Biomarker TIMP-2 und IGFBP 7 zu entnehmen.

In der Anwendung ist der Bedside-Test einfach und erzielt ein Ergebnis binnen 20 Minuten (AKIRisk). Die Durchführung wäre nach Einweisung von einer medizinisch-technischen Assistenz durchführbar. Das AKIRisk bietet zusätzliche Information zu der klinischen Routinediagnostik und kann helfen Risikopatienten zu identifizieren. In den USA und Europa wurden bereits zahlreiche Studien mit teils positiven, aber auch negativen Ergebnissen durchgeführt. Eine Studie von Di Leo et al. bestätigt beispielsweise die Vorhersage eines AKI durch die Messung eines erhöhten AKIRisk bei Aufnahme auf die ICU (Di Leo et al., 2018).

In einer Metaanalyse von 152 potentiellen Biomarkern u.a. TIMP-2 und IGFBP 7 wurde der Test NephroCheck™ als geeigneter Test bestätigt, um das Krankheitsbild AKI besser einzuschätzen, zu behandeln und das Outcome des Patienten letztlich zu verbessern. (Hall et al., 2018)

Andere Studien, beispielweise die von Bell et al. kann die Vorhersagekraft durch das AKIRisk nicht bestätigen; gemutmaßt werden Einflussfaktoren wie chronische Erkrankungen (z.B. diabetische Nephropathie) (Bell et al., 2015).

Selbst wenn es einen idealen Biomarker gäbe, der ein AKI zeitlich, qualitativ und quantitativ einschätzen könnte, gäbe es zum aktuellen Zeitpunkt keine spezifische Therapie außer die, die auf die Symptomatik und Ätiologie abzielt. Ziel ist es, das Krankheitsbild AKI besser zu verstehen, frühzeitig einzuordnen und letztlich die Behandlungsstrategie zu verbessern. Die frühzeitige Diagnostik einer Schädigung noch vor Eintreten eines Funktionsverlustes ist als Goldstandard anzustreben.

Zentraler Anlass unserer Studie war es die Möglichkeit der frühzeitigen Abschätzung der Mortalität von Intensivpatienten mittels des NephroChecks™ zu untersuchen. Anhand Messungen der Urinkonzentration der zwei Biomarker (TIMP-2 und IGFBP 7) wurde das AKIRisk (1.AKIRisk: innerhalb von 12h, 2. AKIRisk: 12-24h nach 1. AKIRisk) bestimmt. Durch den Vergleich des AKIRisk mit Laborparametern, dem APACHE II-, dem SOFA Score und den AKIN-Kriterien wurde die Performance des Bedside-Tests als Diagnostikum untersucht. Beantwortet werden sollte die Frage, ob das AKIRisk generell eine Information hinsichtlich der Vorhersage eines AKI, der Dialyse-Pflicht und der Mortalität (<28, <60 Tage, ICU-Mortalität) liefert.

Tabelle 71 Übersicht DISCOVERY/SAPPHIRE/OPAL/TOPAZ, modifiziert nach (Vijayan et al., 2016)

Studie (N)	Ziel/Durchführung	Studienpopulation	Endpunkt	Hauptergebnis
<b>Discovery</b> (522) Critical Care 2013 Kashani et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Identifizierung von BM für AKI</li> <li>Literatursuche (Medline) und Testung: 300 aus 340 BM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ICU Pat. (&gt;21. Lj.)</li> <li>mindestens ein Risikofaktor für AKI (Sepsis/Schock/große OP/Trauma)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AKI (KDIGO 2-3) <math>\leq</math> 12h nach ICU Aufnahme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TIMP-2/IGFBP 7 liefern beste Ergebnisse (<math>p &lt; 0,002</math>); AUC 0,8</li> </ul>
<b>Sapphire</b> (728) Critical Care 2013 Kashani et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Validierung von TIMP-2/IGFBP 7</li> <li>Multizentrische Studie, 35 klinische Zentren in Nordamerika und EU: Messung der BM mit NephroCheck™</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ICU Pat. (&gt;21. Lj.)</li> <li>respiratorische und/oder kardiovaskuläre Krankheitsbilder</li> <li>Pat. mit AKI (KDIGO 2/3) bei Aufnahme werden ausgeschlossen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AKI (KDIGO 2-3) <math>\leq</math> 12h nach ICU Aufnahme</li> <li>Sekundärer Endpunkt: RRT, MAKE 30</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>14%: AKI <math>\leq</math> 12h;</li> <li>30% AKI <math>\leq</math> 7d;</li> <li>6,7%: RRT <math>\leq</math> 30d;</li> <li>17%: Tod vor Entlassung;</li> <li>22%: MAKE 30</li> <li>Cutoff: TIMP-2 x IGFBP 7 <math>&gt; 0,3</math></li> </ul>
<b>Opal</b> (154) Nephrology Dialysis Transplantation (2014) Hoste et al	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ableitung und Validierung von 2 Cutoffs basierend auf der SEN und SPE für die Vorhersage eines AKI</li> <li>Multizentrische Studie (USA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ICU Pat. (&gt;21. Lj.)</li> <li>überwiegend respiratorische und/oder kardiovaskuläre Krankheitsbilder</li> <li>BDK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AKI (KDIGO 2-3) <math>\leq</math> 12h nach ICU Aufnahme</li> <li>MAKE30</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>18%: AKI <math>\leq</math> 12 h; AUC 0,79.</li> <li>AKIRisk 0,3: SEN (89%), NPV (97%)</li> <li>AKIRisk <math>&gt; 2</math>: hohe SPE (95%) und PPV (49%)</li> </ul>
<b>Topaz</b> (408) American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2014) Bihorac et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Validierung der Diagnose AKI durch BM mittels unabhängiger Beurteilung durch 3 Nephrologen (verblindet zum NC Ergebnis)</li> <li>Messungen der BM mittels NephroCheck™</li> <li>Multizentrische Studie (USA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ICU Pat. (&gt;21. Lj.)</li> <li>respiratorische oder kardiovaskuläre Krankheitsbilder (internistisch und chirurgisch)</li> <li>BDK</li> <li>83% erhielten nephrotoxische Medikamente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AKI (KDIGO 2-3) <math>\leq</math> 12h nach ICU Aufnahme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>17%: AKI; AUC 0,82;</li> <li>AKIRISK 0,3: SEN 92%; SPE 46%;</li> <li>AKIRisk 2,0: SEN 46%; SPE 95%;</li> <li>zu 94% stimmen die 3 Nephrologen mit dem AKI überein</li> </ul>

BM: Biomarker; AKI: Acute Kidney Injury; Pat.: Patienten; Lj.: Lebensjahr, EU: Europa, BDK: Blasendauerkatheter; SEN: Sensitivität; SPE: Spezifität, NPV: negativ prädiktiver Wert, PPV: positiv prädiktiver Wert; MAKE 30: Major adverse kidney events (Kombination aus Tod/RRT/dauerhafter Nierenschaden/KH-Aufenthalt 30 Tage); AUC: Area under the Curve

Als sekundärer Endpunkt sollte beantwortet werden, ob der Bedside-Test möglicherweise die Diagnosestellung mittels AKI-Klassifikation nach KDIGO verbessert, die prognostische Wertigkeit der Scoring-Systeme wie APACHE II und SOFA Score ergänzt und ob eine Kombination der Methoden Vorteile bringt.

Zu Beginn unserer Studie existierte nach bestem Wissen und Gewissen keine Studie mit dem primären Endpunkt der Mortalitätsabschätzung basierend auf dem AKIRisk.

In unsere Studie wurden 106 heterogen multimorbide Patienten der ICU eingeschlossen. Der mittlere APACHE II-Score lies eine Todesrate von zirka 25% erwarten.

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Daten zu ermöglichen wurden die Patienten bei Aufnahme Diagnosekategorien zugeteilt. Etwa 1/3 aller Patienten wurde mit der Indikation Sepsis aufgenommen. Lediglich 5% machten die kardiovaskulären Krankheitsbilder aus. Alle anderen Diagnosekategorien (Leberzirrhose/Leberversagen, Pankreatitis/GI-Blutung, ARDS/Pneumonie) lagen anteilig bei 10-15%.

Mehr als 50% sind bereits bei Aufnahme mit erhöhten AKIN-Kriterien auffällig. Zirka 10% entwickeln erst im Verlauf ein Nierenversagen (AKI/AoC). Im Beobachtungszeitraum sind knapp 20% dialysepflichtig und die Mortalität liegt bei gut 30%.

Für den Nutzen des Bedside-Test NephroCheck™ konnte ein signifikant linearer Zusammenhang mit allen Endpunkten (AKI, RRT, Mortalität) gezeigt werden. Die Korrelation des 2. AKIRisk mit der ICU-Mortalität übertrifft alle anderen Korrelationen mit den gemessenen Parametern (Labor und Scores).

Der Goldstandard Parameter S-Kreatinin korreliert nach wie vor am besten mit der Vorhersage eines AKI, aber auch mit der Vorhersage Tod <28/<60 Tage und Eintretens des kombinierten Endpunktes (Tod und/oder Dialyse).

Das S-Cystatin C beweist die beste Korrelation mit der Vorhersage eines Nierenersatzverfahrens.

Ob der AKIRisk eine Information hinsichtlich der Fragestellung liefert und einen Vorteil für die Diagnostik bringt, wurde in Gruppenvergleichen untersucht [AKIRisk positiv] vs. [AKI negativ] und [AKI positiv/negativ (KDIGO)] vs. [NC (NephroCheck™) positiv/negativ].

Im Gruppenvergleich AKIRisk positiv/negativ stellen sich lediglich signifikante Unterschiede bei der Beobachtung eines AKI, nicht jedoch hinsichtlich der Mortalitätsprognose oder anderer Events dar.

Durch die Kombination der Verfahren AKI-Stadium und NephroCheck™ zeigen sich signifikante Unterschiede in den Endpunkten „Auftreten eines AKI“, „Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens“ und „kombinierter Endpunkt“ zwischen den Gruppen. Die Kombination der Modelle AKI (KDIGO) und NephroCheck™ übertrifft die isolierte Anwendung der Verfahren. Im Vergleich der vier Gruppen wird die Identifizierung der Risikopatienten bestätigt. Schlussfolgernd könnte die Kombination des AKI-Stadiums und NephroCheck™ die Behandlungsstrategie und somit das Therapieergebnis des Patienten optimieren.

Inwieweit das AKIRisk als Prädiktor von Endpunkten gültig ist und ob Endpunkte anhand des Scores vorhergesagt werden können wird im Folgenden zusammengefasst.

In einem realistischen Modell des Alltags (Retentionsparameter, S-Cystatin C, AKIRisk) kann die signifikante Assoziation des 1. AKIRisk mit der „Notwendigkeit einer Hämodialyse“ gezeigt werden. S-Kreatinin und S-Cystatin C bleiben starke Prädiktoren der Endpunkte.

Die beste Performance zeigt der NephroCheck™ in den ROC-Analysen; eine Kombination der Verfahren verbessert möglicherweise die Identifizierung von Risikopatienten und somit die Behandlungsstrategie.

Der 2. AKIRisk übertrifft in mehreren Modellen sowohl die Laborparameter als auch die Scores (APACHE II-, Sofa). Er überzeugt mit der größten ROC-AUC hinsichtlich der Vorhersage Mortalität <60 Tage, ICU-Mortalität sowie hinsichtlich des Eintretens des kombinierten Endpunktes im Beobachtungszeitraums <60 Tage in einem ausgewählten Modell des klinischen Alltags (Retentionsparameter, S-Cystatin C, AKIRisk und Scores).

In der Vorhersage des Auftretens eines AKI/AoC zeigt die GFR die größte ROC-AUC, der 2. AKIRisk platziert sich an zweiter Stelle. Somit bewährt sich die traditionelle GFR Messung hinsichtlich der Vorhersage eines AKI/AoC.

In der Vorhersage der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens platziert sich das 2. AKIRisk nur auf die vierte Stelle in der Rangfolge nach S-Cystatin C, S-Harnstoff und S-Kreatinin. Dennoch kann das 2. AKIRisk die Vorhersage der Dialysepflicht signifikant verbessern.

Welche Endpunkte tatsächlich eingetreten sind wurde erneut im Gruppenvergleich betrachtet.

Im Vergleich der AKIRisk positiv/negativ Gruppe kann hier gezeigt werden, dass Patienten der AKIRisk-positiv Gruppe früher sterben, eher dialysepflichtig werden und kumulativ somit früher den kombinierten Endpunkt erreichen. Signifikante Unterschiede stellten sich jedoch nicht dar.

Im Vergleich der vier Gruppen Kombination AKI-Stadium[AKI+/-] mit NephroCheck™ [NC+/-] kann ein signifikanter Unterschied hinsichtlich einer Dialysepflicht und des Eintretens eines kombinierten Endpunktes gezeigt werden. Die Kombination der Verfahren verbessert die Trennschärfe und somit die mögliche Identifikation von Risikopatienten bzw. die Behandlungsstrategie.

Neuere Studien haben in einem hypothetischen Modell wirtschaftliche und klinische Vorteile durch die Hinzunahme des Tests dargelegt (Berdugo et al., 2019). Nach einer Vision von Ronco et al wird die Integration des Tests NephroCheck™ als Screening-Diagnostikum und die Bildung eines multidisziplinären „Rapid Response Team“ empfohlen, um Risikopatienten frühzeitig zu erkennen und Folgeschäden wie AKI, Morbidität, Mortalität, Notwendigkeit einer Dialyse die Liegedauer und letztlich Kosten zu verhindern bzw. zu senken. Analog eines Trauma-Teams, „Chest Pain-“ oder „Stroke Unit“ ist eine potentielle Verbesserung der Patientenversorgung und -sicherheit zu erwarten. In einer Gegenüberstellung des Bedside-Tests mit dem Troponin-Test – zur Detektion einer myokardialen Ischämie – wird hervorgehoben, dass der NephroCheck™-Test bereits einen „Nieren-Stress“ ohne Funktionsverlust anzeigt. Über ein elektronisches Device könnten die Screening-Werte von Intensivmedizinern oder Nephrologen beurteilt werden, um den Patienten zu triagieren (niedrig/hoch/sehr hohes Risiko). Je nach Beurteilung des Krankheitszustandes und der Höhe des AKIRisk wird ein standardisiertes Behandlungsprotokoll empfohlen (Abbildung 35, S. 97). Um einen Funktionsverlust der Nieren zu verhindern sollte die Triage innerhalb von 12 Stunden abgeschlossen sein und eine enge Re-Evaluation bzw. nephrologische Vorstellung von Risikopatienten erfolgen (Ronco et al., 2017).

Die aktuelle Definition eines AKI basiert weiterhin auf einem bereits stattgefundenen Funktionsverlust der Niere mit konsekutiv erniedrigter glomerulärer Filtrationsrate mit dem abhängigen Parameter S-Kreatinin (Alter, Geschlecht, Körpergröße, Muskelmasse und Ethnie)

und Menge der Urinausscheidung (Volumenstatus). Analog ist die Verwendung des S-Kreatinins in Scoring-Systemen (APACHE II, SOFA) einschlägig, die Überlebenswahrscheinlichkeit oder Organversagen von Patienten einer ICU vorhersagen.

Um den wahren Nutzen des Bedside-Test NephroCheck™ zu erfassen ist eine prospektive Studie gefordert, die die Behandlung von Patienten mit und ohne dem Diagnostikum NephroCheck™ vergleicht.

## 5.5 Fazit

1. Der Bedside-Test NephroCheck™ identifiziert Risikopatienten.
2. Das gemessene AKIRisk korreliert mit allen Endpunkten (AKI, RRT, Mortalität).
3. Gruppenvergleich AKIRisk-positiv/-negativ:  
Das häufigere Auftreten eines AKI ist bei positivem AKIRisk signifikant bestätigt.
4. Gruppenvergleich AKI ±/NC ±:  
Durch die Kombination der Verfahren AKI-Stadium (KDIGO) und NephroCheck™ bestätigt sich die Identifizierung von Risikopatienten und somit die potentielle Verbesserung des Therapieerfolges von Patienten.
5. Das 1. AKIRisk ist als Prädiktor signifikant assoziiert mit der Notwendigkeit einer Hämodialyse in einem realistischen Modell des klinischen Alltags (Retentionsparameter, S-Cystatin C und AKIRisk). Das S-Kreatinin bleibt bester Prädiktor eines AKI, das S-Cystatin C für die Mortalität ICU/<28/<60 und Eintreten eines kombinierten Endpunktes.
6. In den ROC-Analysen überzeugt der AKIRisk mit der besten Performance aller Parameter in der Mortalitätsprognose <60 Tage, ICU-Mortalität und hinsichtlich des Eintretens des kombinierten Endpunktes im Beobachtungszeitraums <60 Tage in einem ausgewählten Modell des klinischen Alltags (Retentionsparameter, S-Cystatin C, AKIRisk und Scores).
7. Die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit bei AKIRisk positiven Patienten ist kleiner, die Überlebenszeit um Tage kürzer, die Notwendigkeit einer Dialyse um Tage früher und das Eintreten eines kombinierten Endpunktes häufiger.



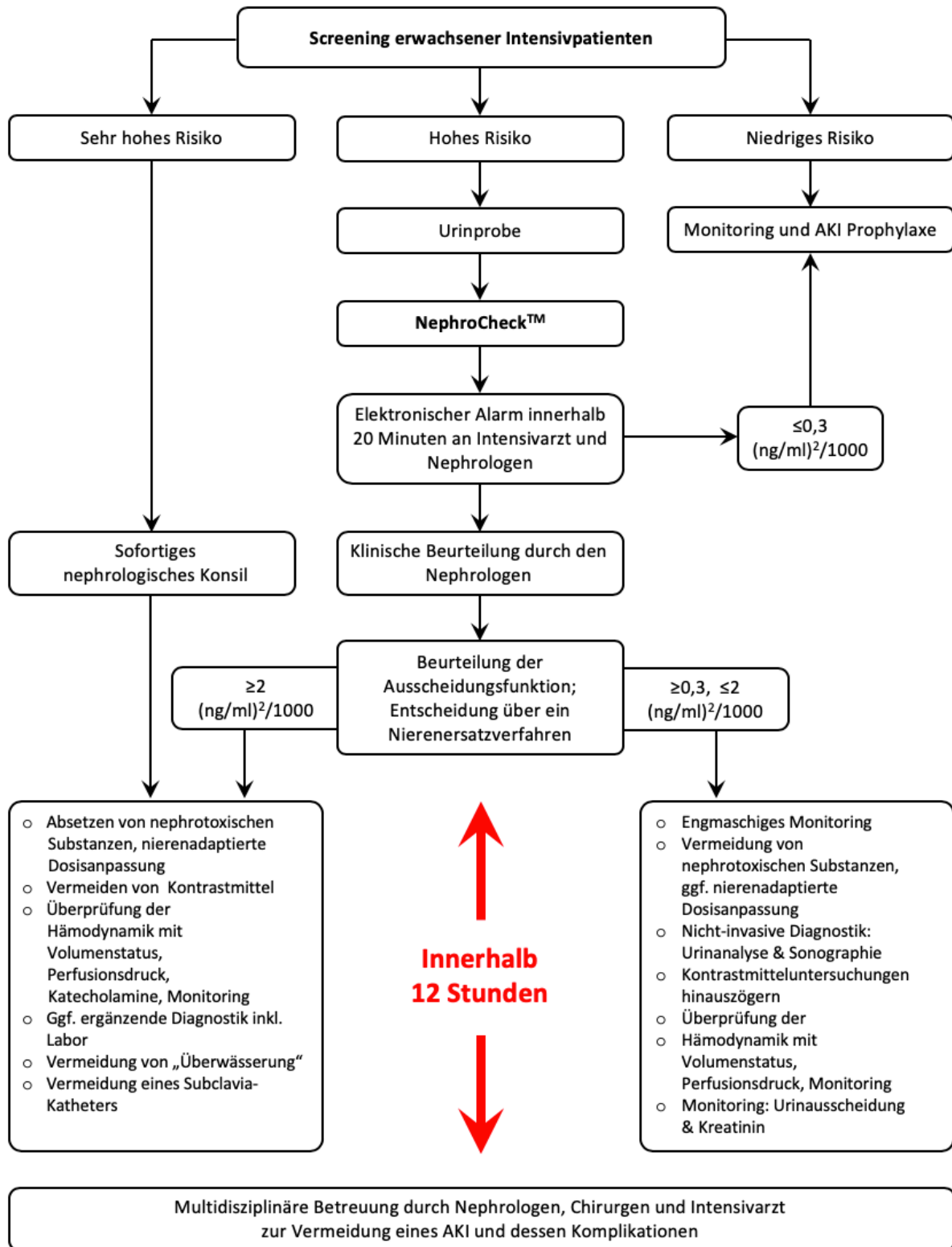


Abbildung 35 Flowchart: NephroCheck Rapid Response Team, modifiziert (Ronco et al., 2017)

## 6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Schweregradeinteilung des AKI; modifiziert nach (Zarbock et al., 2014) .....	11
Tabelle 2 Ursachen einer akuten Nierenschädigung: Risikofaktoren und prädisponierende Faktoren; modifiziert nach .....	12
Tabelle 3 Allgemeine Patientencharakteristika .....	31
Tabelle 4 Hauptdiagnose mit Verteilung der Probanden .....	31
Tabelle 5 Allgemeine klinische Patientencharakteristika .....	32
Tabelle 6 laborchemische Charakteristiken bei Aufnahme .....	33
Tabelle 7 Verteilung der registrierten Endpunkte AKI, Dialyse, Mortalität und deren absoluten Häufigkeiten .....	35
Tabelle 8 Die Gewinner: beste Korrelation mit den Endpunkten .....	36
Tabelle 9 Übersicht bivariate Korrelation NephroCheck™ mit den Endpunkten .....	36
Tabelle 10 Bivariate Korrelation AKI .....	37
Tabelle 11 Bivariate Korrelation: Hämodialyse .....	37
Tabelle 12 Bivariate Korrelation: Mortalität <28 Tage .....	38
Tabelle 13 Bivariate Korrelation: Mortalität <60 Tage .....	38
Tabelle 14 Bivariate Korrelation: Mortalität ICU .....	39
Tabelle 15 Bivariate Korrelation: kombinierter Endpunkt .....	39
Tabelle 16 Signifikante Unterschiede bezüglich der Endpunkte anhand des AKIRisk .....	40
Tabelle 17 Signifikante Unterschiede bezüglich der Endpunkte im Vergleich kombinierter Verfahren AKIN-Score und NephroCheck™ .....	40
Tabelle 18 Gruppenvergleich AKIRisk; Häufigkeiten der Endpunkte .....	41
Tabelle 19 Gruppenvergleich AKI-Stadium vs. NC; Häufigkeiten der Endpunkte .....	42
Tabelle 20 Gruppenvergleich AKIRisk: Verteilung der Häufigkeiten .....	43
Tabelle 21 Gruppenvergleich AKIRisk: Verteilung der Patientencharakteristika .....	43
Tabelle 22 Gruppenvergleich AKIRisk: signifikant unterschiedliche Charakteristika, Modell <36h .....	44
Tabelle 23 Gruppenvergleich AKIRisk: signifikant unterschiedliche Charakteristika, exakter Test nach Fisher .....	45
Tabelle 24 Gruppenvergleich AKI-Stadium (KDIGO) vs. NephroCheck™ .....	45
Tabelle 25 Gruppenvergleich der Modelle AKI (KDIGO) und NephroCheck™ .....	46
Tabelle 26 Gruppenvergleich AKI-Stadium (KDIGO) vs. NC, signifikant unterschiedliche Charakteristika ...	48
Tabelle 27 Gruppenvergleich AKI+/NC+ vs. AKI+/NC-, signifikant unterschiedliche Charakteristika .....	48
Tabelle 28 Gruppenvergleich AKI+/NC+ vs. AKI-/NC-, signifikant unterschiedliche Charakteristika .....	49
Tabelle 29 Gruppenvergleich AKI+/NC- vs. AKI-/NC+, signifikante unterschiedliche Charakteristika .....	49
Tabelle 30 Gruppenvergleich AKI+/NC- vs. AKI-/NC-, signifikante unterschiedliche Charakteristika .....	50
Tabelle 31 Gruppenvergleich AKI-/NC+ vs. AKI-/NC-, signifikante unterschiedliche Charakteristika .....	50
Tabelle 32 Bivariate logistische Regression: Variablen .....	51
Tabelle 33 Bivariate logistische Regression: Prädiktoren im klinischen Routinemodell .....	51
Tabelle 34 Bivariate logistische Regression: Prädiktoren AKI .....	52
Tabelle 35 Bivariate logistische Regression: Prädiktoren Dialysepflicht .....	52
Tabelle 36 Bivariate logistische Regression: Prädiktoren Mortalität ICU .....	52
Tabelle 37 Bivariate logistische Regression: Prädiktoren Mortalität <28 Tage .....	53
Tabelle 38 Bivariate logistische Regression: Prädiktoren Mortalität <60 Tage .....	53
Tabelle 39 Bivariate logistische Regression: Prädiktor kombinierter Endpunkt .....	53
Tabelle 40 ROC-Analysen: Variablen .....	54
Tabelle 41 Übersicht: Gewinner ROC .....	55
Tabelle 42 ROC-Analyse (AKI/AoC): „TOP 5“, Labor .....	56
Tabelle 43 ROC-Analyse (AKI/AoC): „TOP 5“, Labor mit Scores .....	56
Tabelle 44 ROC Analyse (RRT): APACHE II - und SOFA Score .....	57
Tabelle 45 ROC Analyse (RRT): „TOP 5“ Laborparameter .....	57
Tabelle 46 ROC-Analyse (RRT): Modell Routinelabor mit NephroCheck™ .....	58
Tabelle 47 ROC Analyse (Mortalität <60d): „TOP 5“ .....	59
Tabelle 48 ROC Analyse (Mortalität <60d): „Top 5“ mit 1. AKIRisk .....	59
Tabelle 49 ROC Analyse (Mortalität <28d): Modell „TOP5“ .....	60

Tabelle 50 ROC Analyse (ICU-Mortalität): „TOP 3“ .....	61
Tabelle 51 ROC Analyse (Mortalität <60 Tage): Modell Routinelabor mit NephroCheck™ .....	62
Tabelle 52 ROC Analyse (Mortalität <60 Tage): Kombiniertes Modell .....	63
Tabelle 53 ROC Analyse (Mortalität <28 Tage): Kombiniertes Modell der Scores und Laborparameter .....	63
Tabelle 54 ROC Analyse: Kombiniertes Modell der Scores und Laborparameter assoziiert mit der Mortalität ICU.....	64
Tabelle 55 ROC Analyse (Mortalität <60 Tage): Kombiniertes Modell der Scores und Routinelabor .....	64
Tabelle 56 ROC Analyse (Mortalität <28 Tage): Kombiniertes Modell der Scores und Routinelabor .....	65
Tabelle 57 ROC Analyse (Mortalität ICU): Kombiniertes Modell der Scores und Routinelabor .....	65
Tabelle 58 ROC Analyse (Kombinierter Endpunkt): Modell „TOP 6“ .....	66
Tabelle 59 ROC Analyse (Kombinierter Endpunkt): Kombiniertes Modell der Scores und Laborparameter .....	67
Tabelle 60 ROC Analyse (Kombinierter Endpunkt): Modell Routinelabor mit NephroCheck™ .....	67
Tabelle 61 Übersicht: AKIRisk verbessert die Vorhersage .....	68
Tabelle 62 Kaplan-Meier-Kurve (Mortalität <60 Tage): AKIRisk Gruppenvergleich Überlebenszeit .....	68
Tabelle 63 Kaplan-Meier-Kurve (Mortalität ICU): AKIRisk Gruppenvergleich Überlebenszeit .....	69
Tabelle 64 Kaplan-Meier-Kurve (Dialysepflicht <60 Tage): AKIRisk Gruppenvergleich Dialysebeginn .....	69
Tabelle 65 Kaplan-Meier-Kurve (kombinierter Endpunkt <60 Tage): AKIRisk Gruppenvergleich Eintreten kombinierter Endpunkt .....	70
Tabelle 66 Übersicht: Beste Vorhersage der Endpunkte durch Kombination AKI (KDIGO) und NephroCheck™ .....	71
Tabelle 67 Kaplan-Meier-Kurve (Mortalität <60 Tage): AKI±/NC± Gruppenvergleich Überlebenszeit .....	72
Tabelle 68 Kaplan-Meier-Kurve (Mortalität ICU): AKI±/NC± Gruppenvergleich Überlebenszeit .....	73
Tabelle 69 Kaplan-Meier-Kurve (Dialysepflicht <60 Tage): AKI±/NC± Gruppenvergleich Dialysebeginn .....	73
Tabelle 70 Kaplan-Meier-Kurve (kombinierter Endpunkt <60 Tage): AKI±/NC± Gruppenvergleich Eintreten kombinierter Endpunkt .....	74
Tabelle 71 Übersicht DISCOVERY/SAPPHIRE/OPAL/TOPAZ, modifiziert nach (Vijayan et al., 2016).....	93

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 „Kreatinin-blinder Bereich“; (Steffel et al., 2014) .....	14
Abbildung 2 Biomarker bei AKI, modifiziert nach (Murray et al., 2014) .....	15
Abbildung 3 Schädigungsmechanismus der tubulären Zelle und Freisetzung von TIMP-2 und IGFBP 7, modifiziert nach (Fan et al., 2019).....	17
Abbildung 4 Flowchart des Studienablaufs: Anzahl der Patienten in jeder Gruppe .....	22
Abbildung 5 NephroCheck™ Bedside-Test, modifiziert nach <a href="https://www.nephrocheck.com/global/aki-risk-assessment/">https://www.nephrocheck.com/global/aki-risk-assessment/</a> .....	25
Abbildung 6 RIFEL und AKIN, modifiziert nach Bellomo et al., 2004 und Mehta et al., 2007 (Cruz et al., 2009) .....	28
Abbildung 7 Kreisdiagramm: Verteilung der AKI-Stadien bei Aufnahme .....	32
Abbildung 8 Kreisdiagramm: Auftreten eines AKI im gesamten Beobachtungszeitraum .....	33
Abbildung 9 Säulendiagramm: Verteilung des S- Kreatinins vor Aufnahme .....	34
Abbildung 10 Säulendiagramm: Verteilung des S-Kreatinins bei Aufnahme .....	34
Abbildung 11 Säulendiagramm: Gruppenvergleich AKIRisk positiv vs. negativ .....	41
Abbildung 12 Säulendiagramm: Gruppenvergleich AKI-Stadium und NephroCheck™ (AKI+/- NC+/-) .....	42
Abbildung 13 Säulendiagramm: Gruppierung AKI vs. NC.....	45
Abbildung 14 ROC Analyse (RRT): „TOP 5“ assoziiert mit der Vorhersage eines Nierenersatzverfahrens... 57	57
Abbildung 15 ROC Analyse (RRT): Modell Routinelabor mit NephroCheck™ .....	58
Abbildung 16 ROC Analyse (Mortalität <60d): „TOP 5“ .....	59
Abbildung 17 ROC Analyse (Mortalität <60d): Modell „TOP 4“ mit 1. AKIRisk.....	60
Abbildung 18 Analyse (Mortalität <28d): Modell „TOP 4“ mit 1. AKIRisk .....	60
Abbildung 19 ROC Analyse (ICU-Mortalität): „TOP 3 .....	61
Abbildung 20 ROC Analyse: Modell Routinelabor mit NephroCheck™ assoziiert mit der Mortalität <60 Tage.....	62
Abbildung 21 ROC Analyse: Kombiniertes Modell der Scores und Laborparameter assoziiert mit der Mortalität <60 Tage.....	63
Abbildung 22 ROC Analyse: Kombiniertes Modell der Scores und Laborparameter assoziiert mit der Mortalität ICU.....	64
Abbildung 23 ROC Analyse: Kombiniertes Modell der Scores und Routinelabor assoziiert mit der Mortalität <60 Tage .....	65
Abbildung 24 ROC Analyse: Kombiniertes Modell der Scores und Routinelabor assoziiert mit der Mortalität ICU .....	66
Abbildung 25 ROC Analyse: Modell Routinelabor mit NephroCheck™ assoziiert mit kombiniertem Endpunkt .....	67
Abbildung 26 Kaplan-Meier-Kurve (Mortalität <60 Tage): AKIRisk Gruppenvergleich Überlebenszeit .....	68
Abbildung 27 Kaplan-Meier-Kurve (Mortalität ICU): Gruppenvergleich Überlebenszeit .....	69
Abbildung 28 Kaplan-Meier-Kurve (Dialysepflicht <60 Tage): AKIRisk Gruppenvergleich der Notwendigkeit einer Hämodialyse.....	70
Abbildung 29 Kaplan-Meier-Kurve (kombinierter Endpunkt <60 Tage): AKIRisk Gruppenvergleich Eintreten kombinierter Endpunkt .....	70
Abbildung 30 Kaplan-Meier Kurve (Mortalität <60 Tage): AKI±/NC± Gruppenvergleich Überlebenszeit ....	72
Abbildung 31 Kaplan-Meier-Kurve (Mortalität ICU): AKI±/NC± Gruppenvergleich Überlebenszeit.....	73
Abbildung 32 Kaplan-Meier-Kurve (Dialysepflicht <60 Tage): AKI±/NC± Gruppenvergleich Dialysebeginn 74	74
Abbildung 33 Kaplan-Meier-Kurve (kombinierter Endpunkt <60 Tage): AKI±/NC± Gruppenvergleich Eintreten kombinierter Endpunkt .....	74
Abbildung 34 Timeline: AKI, Biomarker.....	91
Abbildung 35 Flowchart: NephroCheck Rapid Response Team, modifiziert (Ronco et al., 2017).....	97

## 8 Literaturverzeichnis

- Abizaid, A. S., Clark, C. E., Mintz, G. S., Dosa, S., Popma, J. J., Pichard, A. D., Satler, L. F., Harvey, M., Kent, K. M., & Leon, M. B. (1999). Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *The American journal of cardiology*, *83*(2), 260-263, A265. doi:10.1016/s0002-9149(98)00833-9
- Ali, T., Khan, I., Simpson, W., Prescott, G., Townend, J., Smith, W., & MacLeod, A. (2007). Incidence and Outcomes in Acute Kidney Injury: A Comprehensive Population-Based Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, *18*(4), 1292-1298. doi:10.1681/asn.2006070756
- Bachorzewska-Gajewska, H., Malyszko, J., Sitniewska, E., Malyszko, J. S., & Dobrzycki, S. (2006). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *22*(1), 295-296. doi:10.1093/ndt/gfl408
- Bell, M., Larsson, A., Venge, P., Bellomo, R., & Mårtensson, J. (2015). Assessment of cell-cycle arrest biomarkers to predict early and delayed acute kidney injury. *Dis Markers*, *2015*, 158658. doi:10.1155/2015/158658
- Bellomo, R., Kellum, J., & Ronco, C. (2001). Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Medicine*, *27*(11), 1685-1688. doi:10.1007/s00134-001-1120-6
- Bellomo, R., Kellum, J. A., & Ronco, C. (2012). Acute kidney injury. *Lancet*, *380*(9843), 756-766. doi:10.1016/s0140-6736(11)61454-2
- Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J. A., Mehta, R. L., Palevsky, P., & workgroup, t. A. (2004). Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care*, *8*(4), R204. doi:10.1186/cc2872
- Benninhoff, D. (2008). *Anatomie. Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie* (D. Drenckhahn Ed. 17 ed. Vol. 1/2008). München: Elsevier, München. Urban & Fischer Verlag.
- Berdugo, M. A., Kirson, N. Y., Zimmer, L., Beyhaghi, H., Toback, S., Scarpati, L. M., Stone, M. N., Dember, R., Tseng-Tham, J., Wen, J., & Miller, M. (2019). Economic and clinical benefits of early identification of acute kidney injury using a urinary biomarker. *J Med Econ*, 1-9. doi:10.1080/13696998.2019.1636053
- Bienholz, A., & Kribben, A. (2013). KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen. *Der Nephrologe*, *8*(3), 247-251. doi:10.1007/s11560-013-0752-1
- Bihorac, A., Chawla, L. S., Shaw, A. D., Al-Khafaji, A., Davison, D. L., DeMuth, G. E., Fitzgerald, R., Gong, M. N., Graham, D. D., Gunnerson, K., Heung, M., Jortani, S., Kleerup, E., Koyner, J. L., Krell, K., LeTourneau, J., Lissauer, M., Miner, J., Nguyen, H. B., Ortega, L. M., Self, W. H., Sellman, R., Shi, J., Straseski, J., Szalados, J. E., Wilber, S. T., Walker, M. G., Wilson, J., Wunderink, R., Zimmerman, J., & Kellum, J. A. (2014). Validation of Cell-Cycle Arrest Biomarkers for Acute Kidney Injury Using Clinical Adjudication. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *189*(8), 932-939. doi:10.1164/rccm.201401-0077OC
- Bonventre, J. V., & Yang, L. (2011). Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *The Journal of clinical investigation*, *121*(11), 4210-4221. doi:10.1172/jci45161
- Bragadottir, G., Redfors, B., & Ricksten, S.-E. (2013). Assessing glomerular filtration rate (GFR) in critically ill patients with acute kidney injury - true GFR versus urinary creatinine clearance and estimating equations. *Critical Care*, *17*(3), R108. doi:10.1186/cc12777
- Bruno, G., Merletti, F., Bargerò, G., Novelli, G., Melis, D., Soddu, A., Perotto, M., Pagano, G., & Cavallo-Perin, P. (2007). Estimated glomerular filtration rate, albuminuria and mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato study. *Diabetologia*, *50*(5), 941-948. doi:10.1007/s00125-007-0616-1
- Burchardi, H., Larsen, R., Marx, G., Muhl, E., & Schölmerich, J. (2011). Akutes Nierenversagen, extrakorporale Eliminationsverfahren und Plasmaseparation. In L. Burchardi, Marx, Muhl, Schölmerich (Ed.), *Die Intensivmedizin* (Vol. 11): Springer Medizin Verlag Berlin Heidelberg.
- Bywaters, E. G., & Beall, D. (1998). Crush injuries with impairment of renal function. 1941. *Journal of the American Society of Nephrology*, *9*(2), 322-332. Abgerufen von <https://jasn.asnjournals.org/content/jnephrol/9/2/322.full.pdf>

- Chertow, G. M., Levy, E. M., Hammermeister, K. E., Grover, F., & Daley, J. (1998). Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *The American journal of medicine*, *104*(4), 343-348. doi:10.1016/s0002-9343(98)00058-8
- Cruz, D. N., Ricci, Z., & Ronco, C. (2009). Clinical review: RIFLE and AKIN – time for reappraisal. *Critical Care*, *13*(3), 211. doi:10.1186/cc7759
- Di Leo, L., Nalesso, F., Garzotto, F., Xie, Y., Yang, B., Virzi, G. M., Passannante, A., Bonato, R., Carta, M., Giavarina, D., Gregori, D., Brendolan, A., Ferrari, F., & Ronco, C. (2018). Predicting Acute Kidney Injury in Intensive Care Unit Patients: The Role of Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 and Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-7 Biomarkers. *Blood Purif*, *45*(1-3), 270-277. doi:10.1159/000485591
- Fan, W., Ankawi, G., Zhang, J., Digvijay, K., Giavarina, D., Yin, Y., & Ronco, C. (2019). Current understanding and future directions in the application of TIMP-2 and IGFBP7 in AKI clinical practice. *Clin Chem Lab Med*, *57*(5), 567-576. doi:10.1515/cclm-2018-0776
- Hahn, R. G., & Zdolsek, J. (2017). Nephrocheck((R)) results should be corrected for dilution. *Acta Anaesthesiol Scand*, *61*(2), 261-262. doi:10.1111/aas.12836
- Hall, P. S., Mitchell, E. D., Smith, A. F., Cairns, D. A., Messenger, M., Hutchinson, M., Wright, J., Vinall-Collier, K., Corps, C., Hamilton, P., Meads, D., & Lewington, A. (2018). The future for diagnostic tests of acute kidney injury in critical care: evidence synthesis, care pathway analysis and research prioritisation. *Health Technol Assess*, *22*(32), 1-274. doi:10.3310/hta22320
- Himmelfarb, J., & Ikizler, T. A. (2007). Acute kidney injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology. *Kidney International*, *71*(10), 971-976. doi:https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002224
- Hirsch, R., Dent, C., Pfrim, H., Allen, J., Beekman, R. H., Ma, Q., Dastrala, S., Bennett, M., Mitsnefes, M., & Devarajan, P. (2007). NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatric Nephrology*, *22*(12), 2089. doi:10.1007/s00467-007-0601-4
- Hoste, E. A. J., Clermont, G., Kersten, A., Venkataraman, R., Angus, D. C., De Bacquer, D., & Kellum, J. A. (2006). RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical Care*, *10*(3), R73. doi:10.1186/cc4915
- Hsu, C. y., McCulloch, C. E., Fan, D., Ordoñez, J. D., Chertow, G. M., & Go, A. S. (2007). Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney International*, *72*(2), 208-212. doi:https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002297
- Huber, W., Saugel, B., Schmid, M., & A., W.-G. (2012). Early detection of Acute Kidney Injury in sepsis: how about NGAL? *Clinical Laboratory International*, *36*, 10-13.
- Kashani, K., Al-Khafaji, A., Ardiles, T., Artigas, A., Bagshaw, S. M., Bell, M., Bihorac, A., Birkhahn, R., Cely, C. M., Chawla, L. S., Davison, D. L., Feldkamp, T., Forni, L. G., Gong, M. N., Gunnerson, K. J., Haase, M., Hackett, J., Honore, P. M., Hoste, E. A., Joannes-Boyau, O., Joannidis, M., Kim, P., Koyner, J. L., Laskowitz, D. T., Lissauer, M. E., Marx, G., McCullough, P. A., Mullaney, S., Ostermann, M., Rimmele, T., Shapiro, N. I., Shaw, A. D., Shi, J., Sprague, A. M., Vincent, J. L., Vinsonneau, C., Wagner, L., Walker, M. G., Wilkerson, R. G., Zacharowski, K., & Kellum, J. A. (2013). Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care*, *17*(1), R25. doi:10.1186/cc12503
- KDIGO. (2012). Kidney Disease, Improving global outcomes. *Official Journal of the international society of nephrology*, *2*(1). doi:10.1038/kisup.2012.7
- Kellum, J. A., Ronco, C., Mehta, R. L., Palevsky, P., & Bellomo, R. (2002). *ADQI Newsletter, Summer-Fall 2002*.
- Knaus, W. A., Zimmerman, J. E., Wagner, D. P., Draper, E. A., & Lawrence, D. E. (1981). APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Critical Care Medicine*, *9*(8), 591-597. doi:10.1097/00003246-198108000-00008
- Koeze, J., Keus, F., Dieperink, W., van der Horst, I. C. C., Zijlstra, J. G., & van Meurs, M. (2017). Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. *BMC Nephrology*, *18*(1), 70. doi:10.1186/s12882-017-0487-8
- Koyner, J. L., Shaw, A. D., Chawla, L. S., Hoste, E. A. J., Bihorac, A., Kashani, K., Haase, M., Shi, J., & Kellum, J. A. (2015). Tissue Inhibitor Metalloproteinase-2 (TIMP-2)·IGF-Binding Protein-7 (IGFBP7) Levels Are Associated with Adverse Long-Term Outcomes in Patients with AKI. *Journal of the American Society of Nephrology*, *26*(7), 1747-1754. doi:10.1681/asn.2014060556

- Krawczeski, C. D., Goldstein, S. L., Woo, J. G., Wang, Y., Piyaphanee, N., Ma, Q., Bennett, M., & Devarajan, P. (2011). Temporal Relationship and Predictive Value of Urinary Acute Kidney Injury Biomarkers After Pediatric Cardiopulmonary Bypass. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(22), 2301-2309. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.017>
- L'Acqua, C., Sisillo, E., Salvi, L., Introcaso, G., & Biondi, M. L. (2019). Nephrocheck after cardiac surgery: Does it play a role in daily practice? A sequel of "Nephrocheck results should be corrected for dilution". *Int J Artif Organs*, 391398819852958. doi:10.1177/0391398819852958
- Lameire, N., Van Biesen, W., & Vanholder, R. (2005). Acute renal failure. *Lancet (London, England)*, 365(9457), 417-430. Abgerufen von [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)17831-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)17831-3/fulltext)
- Lassnigg, A., Schmidlin, D., Mouhieddine, M., Bachmann, L. M., Druml, W., Bauer, P., & Hiesmayr, M. (2004). Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 15(6), 1597-1605. doi:10.1097/01.Asn.0000130340.93930.Dd
- Li, X., Hassoun, H. T., Santora, R., & Rabb, H. (2009). Organ crosstalk: the role of the kidney. *Current opinion in critical care*, 15(6), 481-487. doi:10.1097/MCC.0b013e328332f69e
- Liangos, O., Wald, R., O'Bell, J. W., Price, L., Pereira, B. J., & Jaber, B. L. (2006). Epidemiology and Outcomes of Acute Renal Failure in Hospitalized Patients: A National Survey. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 1(1), 43-51. doi:10.2215/cjn.00220605
- Lütkes, P., Jahn, M., Bienholz, A., Tamm, D., Wanninger, R., & Kribben, A. Musterstellungnahme „Kodierung des akuten Nierenversagens“. *Deutsche Gesellschaft für Nephrologie*. Abgerufen von [https://www.dgfn.eu/leistungsabrechnung.html?file=files/content/downloads/abrechnung/2014\\_0723-Musterstellungnahme\\_ANV\\_DGfN.pdf](https://www.dgfn.eu/leistungsabrechnung.html?file=files/content/downloads/abrechnung/2014_0723-Musterstellungnahme_ANV_DGfN.pdf)
- Mehta, R. L., Kellum, J. A., Shah, S. V., Molitoris, B. A., Ronco, C., Warnock, D. G., Levin, A., & Acute Kidney Injury, N. (2007). Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care (London, England)*, 11(2), R31. doi:10.1186/cc5713
- Mehta, R. L., Pascual, M. T., Gruta, C. G., Zhuang, S., & Chertow, G. M. (2002). Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 13(5), 1350-1357. doi:10.1097/01.Asn.0000014692.19351.52
- Metnitz, P. G. H., Krenn, C. G., Steltzer, H., Lang, T., Ploder, J., Lenz, K., Le Gall, J.-R., & Druml, W. (2002). Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients\*. *Critical Care Medicine*, 30(9), 2051-2058. Abgerufen von [https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2002/09000/Effect\\_of\\_acute\\_renal\\_failure\\_requiring\\_renal.16.aspx](https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2002/09000/Effect_of_acute_renal_failure_requiring_renal.16.aspx)
- Mishra, J., Ma, Q., Prada, A., Mitsnefes, M., Zahedi, K., Yang, J., Barasch, J., & Devarajan, P. (2003). Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 14(10), 2534-2543. doi:10.1097/01.Asn.0000088027.54400.C6
- Murray, P. T., Mehta, R. L., Shaw, A., Ronco, C., Endre, Z., Kellum, J. A., Chawla, L. S., Cruz, D., Ince, C., & Okusa, M. D. (2014). Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney International*, 85(3), 513-521. doi:<https://doi.org/10.1038/ki.2013.374>
- Murugan, R., Karajala-Subramanyam, V., Lee, M., Yende, S., Kong, L., Carter, M., Angus, D. C., Kellum, J. A., Genetic, & Inflammatory Markers of Sepsis, I. (2010). Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney International*, 77(6), 527-535. doi:10.1038/ki.2009.502
- Noto, A., Cortegiani, A., & David, A. (2019). NephroCheck: should we consider urine osmolality? *Crit Care*, 23(1), 48. doi:10.1186/s13054-019-2341-9
- Okusa, M. D. (2010). The changing pattern of acute kidney injury: from one to multiple organ failure. *Contributions to nephrology*, 165, 153-158. doi:10.1159/000313754
- Palevsky, P. M. (2006). Epidemiology of Acute Renal Failure: The Tip of the Iceberg. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 1(1), 6-7. doi:10.2215/cjn.01521005
- Price, P. M., Safirstein, R. L., & Megyesi, J. (2009). The cell cycle and acute kidney injury. *Kidney International*, 76(6), 604-613. doi:10.1038/ki.2009.224

- Ronco, C., Rizo-Topete, L., Serrano-Soto, M., & Kashani, K. (2017). Pro: Prevention of acute kidney injury: time for teamwork and new biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*, 32(3), 408-413. doi:10.1093/ndt/gfx016
- Schönweiß, G., Bambauer, R., Bollheimer, C., Büttner, R., Girlich, C., Glaser, E., A., H., Kälble, T., Kielstein, J., Kielstein, R., Kleinhans, B., Langkau, G., Meyer, G., Sass, H., Schwarzkopf, A., & Speer-Nebelung, I. (2006). *Dialysefibel 3* (G. Schönweiß Ed. 3 ed. Vol. 1/2006): abakiss Verlags-GmbH.
- Sharfuddin, A. A., & Molitoris, B. A. (2011). Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nature reviews. Nephrology*, 7(4), 189-200. doi:10.1038/nrneph.2011.16
- Siew, E. D., Ware, L. B., & Ikizler, T. A. (2011). Biological Markers of Acute Kidney Injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(5), 810-820. doi:10.1681/asn.2010080796
- Slocum, J. L., Heung, M., & Pennathur, S. (2012). Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? *Translational Research*, 159(4), 277-289. doi:https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.01.014
- Steffel, J., Segerer, K., Wanner, C., & Lüscher, T. (2014). *Niere und ableitende Harnwege* (J. Steffel & T. Lüscher Eds.). Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Springer Medizin.
- Stevens, L. A., Coresh, J., Greene, T., & Levey, A. S. (2006). Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *New England Journal of Medicine*, 354(23), 2473-2483. doi:10.1056/NEJMra054415
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet (London, England)*, 2(7872), 81-84. Abgerufen von [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(74\)91639-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(74)91639-0/fulltext)
- Thomas, M. E., Blaine, C., Dawnay, A., Devonald, M. A. J., Ftouh, S., Laing, C., Latchem, S., Lewington, A., Milford, D. V., & Ostermann, M. (2015). The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney International*, 87(1), 62-73. doi:10.1038/ki.2014.328
- Vijayan, A., Faubel, S., Askenazi, D. J., Cerda, J., Fissell, W. H., Heung, M., Humphreys, B. D., Koyner, J. L., Liu, K. D., Mour, G., Nolin, T. D., Bihorac, A., & American Society of Nephrology Acute Kidney Injury Advisory, G. (2016). Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP-2] x [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment. *Am J Kidney Dis*, 68(1), 19-28. doi:10.1053/j.ajkd.2015.12.033
- Vincent, J.-L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M., & Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*, 22(7), 707-710. doi:10.1007/bf01709751
- Xie, Y., Ankawi, G., Yang, B., Garzotto, F., Passannante, A., Breglia, A., Digvijay, K., Ferrari, F., Brendolan, A., Raffaele, B., Giavarina, D., Gregori, D., & Ronco, C. (2019). Tissue inhibitor metalloproteinase-2 (TIMP-2) \* IGF-binding protein-7 (IGFBP7) levels are associated with adverse outcomes in patients in the intensive care unit with acute kidney injury. *Kidney Int*, 95(6), 1486-1493. doi:10.1016/j.kint.2019.01.020
- Zarbock, A., John, S., Jörres, A., & Kindgen-Milles, D. (2014). Neue KDIGO-Leitlinien zur akuten Nierenschädigung. *Der Anaesthetist*, 63(7), 578-588. doi:10.1007/s00101-014-2344-5