

Christoph Rupp

Dr. med.

Prädiktion der Nierenersatzverfahren-pflichtigen akuten Nierenschädigung mit Hilfe der G₁-Zellzyklusarrest Biomarker TIMP-2 und IGFBP7 und des löslichen Urokinase-Plasminogen-Aktivator Rezeptor (suPAR) bei Sepsis und septischem Schock

Fach: Anästhesiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Thorsten Brenner

Die Sepsis-induzierte akute Nierenschädigung ist die Hauptursache für eine Verschlechterung der Nierenfunktion von kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation. In Abwesenheit von kausalen Therapieansätzen steht in der Maximalform der akuten Nierenschädigung die Induktion von Nierenersatzverfahren als letzte Therapieoption zur Verfügung. Die Indikationen und der Zeitpunkt einer Nierenersatztherapie werden dabei in der Literatur kontrovers diskutiert. Im Rahmen des „PredARRT-Sep-Trials“ sollte die Hypothese untersucht werden, inwiefern das Produkt der beiden G₁-Zellzyklusarrest-Biomarker „Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2“ und „Insulin-like growth factor binding protein 7“ (TIMP-2xIGFBP7) sowie der „lösliche Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor“ (suPAR) von diagnostischem Nutzen für die Prädiktion einer Nierenersatzverfahren-pflichtigen akuten Nierenschädigung ist. Über einen Zeitraum von 18 Monaten konnten prospektiv 100 Patienten unmittelbar nach Erfüllen der Sepsis-3 Diagnosekriterien in die Studie eingeschlossen werden. Die Bestimmung von TIMP-2xIGFBP7 im Urin erfolgte longitudinal über den Beobachtungszeitraum von sieben Tagen und von suPAR einmalig bei Studieneinschluss. Als primärer Endpunkt wurde die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens nach vordefinierten, restriktiven Kriterien definiert.

Den primären Endpunkt erreichten 19 Patienten, wobei TIMP-2xIGFBP7 im Urin 24 h nach Studieneinschluss mit einer AUC von 0,89 die beste diagnostische Performance aller bestimmten Parameter aufwies. Vor allem in der Subgruppe von Patienten mit moderater oder schwerer akuter Nierenschädigung bei Studieneinschluss, persistierte die exzellente diagnostische Wertigkeit von TIMP-2xIGFBP7, während sich die Aussagekraft der besten

renalen Standardparameter rapide verschlechterte. Vor allem in dieser vulnerablen Patientengruppe kann die longitudinale Bestimmung von TIMP-2xIGFBP7 die klinische Entscheidungsfindung bezüglich der Anwendung einer Nierenersatztherapie wesentlich verbessern. suPAR, als zweiter neu untersuchter Biomarker, zeigt sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der angesprochenen Subgruppe starke diagnostische Eigenschaften mit AUCs von 0,83 und 0,80. Mit seiner stabilen Kinetik ist suPAR vor allem für den Einsatz bei Patienten mit hochakuten Krankheitsverläufen, welche innerhalb der ersten 12 – 24 h nach Sepsisdiagnose eine Therapieentscheidung benötigen, prädestiniert.

Eine kürzlich vorgeschlagene neue AKI-Definition beschreibt die Notwendigkeit, die bekannten Standardparameter durch die Messung von renalen Schädigungs-Biomarkern zu erweitern. Vor diesem Hintergrund ist die durchgeführte Kombination der beiden neuen Biomarker mit dem in diesem Kollektiv leistungsstärksten Nierenfunktionsparameter Cystatin C, von großem Interesse. Die Kombination von TIMP-2xIGFBP7 und Cystatin C übertrifft mit einer AUC von 0,93 alle getesteten Einzelparameter und Biomarkerkombinationen, zeigt dadurch einen erheblichen diagnostischen Mehrwert und könnte die Indikationsstellung zur Nierenersatztherapie erheblich verbessern. Weitere Studien müssen hier in Zukunft ansetzen und zeigen, ob sich die Ergebnisse und Cutoffs des „PredARRT-Sep-Trials“ auf große Patientenkollektive übertragen lassen und inwiefern sich die verbesserte Aussagekraft durch die neuen Biomarker auch auf harte Endpunkte auswirkt.