

Olga Endrich¹, Alexander Leichtle²

Nierendiagnostik – neue Aspekte durch Data Science

«Nil novi sub sole» – so könnte man meinen. Nur wenige neue Marker haben in den letzten Jahren den Weg in die Nierendiagnostik gefunden, und das Creatinin bleibt einer der am häufigsten angeforderten Analyten. Doch die Disruption kommt: digital und in Ergänzung zu bestehender Diagnostik. Klinische Daten bringen in Verbindung mit altbekannter und neuer Analytik prädiktiven Mehrwert und ermöglichen schnellere und präzisere Diagnosen.

Obwohl Nierenerkrankungen nicht nur überaus häufig auftreten, in den USA unter den Top 10 der Todesursachen rangieren, enorme Kosten für das Gesundheitssystem verursachen und für die Patienten oft sehr belastend sind, erhalten sie selten die verdiente Priorität [1].

Eine Hauptursache ist sicher darin zu sehen, dass Nierenerkrankungen in der Regel über lange Zeit nur wenige, nicht als bedrohlich empfundene (z.B. im Gegensatz zu kardiologischen Problemen) und oftmals unspezifische Symptome liefern und sich – wenn sie einmal symptomatisch geworden sind – in einem späten, kaum mehr besserungsfähigen Stadium befinden. Hier sei z.B. der sogenannte Creatinin-blinde Bereich genannt. Zwar ist die «Niere» oft in Laborprofilen zu finden, häufig beschränken sich die Anfordernden allerdings auf «Crea und Harnstoff», um zumindest auf dem Papier (sofern Befunde noch ausgedruckt werden) zu zeigen, dass sie an die Niere als wichtiges Organsystem gedacht haben. Für die Funktionsdiagnostik haben insbesondere verbesserte Schätzformeln (z.B. die eGFR nach CKD-EPI) [2] neben dem Einbezug verbesserter Marker wie z.B. Cystatin C [3] eine erhebliche Verbesserung gebracht [4] und eindrücklich gezeigt, dass laborchemische Marker allein modernen Ansprüchen nicht mehr genügen. Zusätzliche Patientendaten sind notwendig, um die diskreten Laborveränderungen in ein Ergebnis zu überführen, das mit Recht als «meaningful» bzw. «actionable» gelten kann.

Dies eröffnet das Feld für eine ganz neue, disruptive Art der Diagnostik, die sich nicht auf einen einzelnen Wert

oder ein einzelnes Messverfahren stützt, sondern synkretistisch verschiedene diagnostische Aspekte nutzt: Data Science.

Im Folgenden sind einige aktuelle Beispiele aufgeführt, die zeigen, wie sich die Nierendiagnostik in Zukunft wandeln kann – weg von einer reaktiven hin zu einer präventiven Labormedizin.

Acute Kidney Injury (AKI)

Trotz einiger neuer Marker, z.B. NGAL, L-FABP, TIMP-2 und IGFBP7, bleibt die frühzeitige Diagnosestellung des akuten Nierenversagens eine Herausforderung [5] – dabei zeigt eine Untersuchung von Tomašev et al. [6] mit über 700 000 Teilnehmenden, dass sich anhand von EPD-Daten (EPD-elektronisches Patientendossier) das Auftreten eines AKI 48 Stunden vor dem Ereignis voraussagen lässt – selbstverständlich noch mit einer Vielzahl an Einschränkungen: So sind z.B. Hunderte Variablen nötig, die in ihren Ausprägungen vermutlich so nur in wenigen Häusern erfasst werden. Die Rate aus «true positives» zu «false positives» liegt noch bei 1:2, und die Ergebnisse sind vermutlich nicht 1:1 auf europäische Gesundheitssysteme übertragbar. Dennoch: Was bisher durch Creatinin-Anstieg und Olig-/Anurie definiert war, lässt sich trotz aller Vorbehalte [7] mit einer (zugegebenermassen grossen) Anzahl an elektronisch erfassbaren Variablen halbwegs verlässlich vorhersagen, und in Kombination mit existierenden Markern besteht noch ein enormes Potenzial, die Treffsicherheit weiter zu verbessern.

In einem etwas breiter gefassten Ansatz verfolgen Lauritsen et al. [8] die Vorhersage von akuten klinischen Verschlechterungen in einem Datensatz, der mehr als 66 000 Teilnehmende umfasst. Den Autoren ging es dabei insbesondere um die Erklärbarkeit der Vor-

hersagen, damit die Modelle nicht Blackboxes sind und vom blossen Vertrauen der Anwender abhängen. Auch in dieser Studie konnte AKI vorhergesagt werden, und die Laboranalyse, die am meisten zur Prädiktion beitrug, war – man ist nicht überrascht – das Plasma-Creatinin. Selbstverständlich gibt es auch für diese Studie Einschränkungen, z.B. dass die Daten aus einer doch eher kleinen Region stammen und auch die Tatsache, dass heute als weitgehend obsolet zu betrachtende «Analysen» (z.B. BSG) mit in die Betrachtung eingingen. Jedoch: Die Prädiktionen beruhen hier nur noch auf 27 Laboranalysen und 6 Vitalparametern – damit sind die Resultate einer klinischen Implementation schon viel näher als die 2019 ein Jahr zuvor von Tomašev [6] publizierten Modelle. Noch einfacher zu verwenden ist das Entscheidungsbaumschema von Low et al. [9], das als Triage-Tool einen Entscheidungsbaum vorschlägt, der als Ergebnis die Wahrscheinlichkeit ausgibt, mit der ein Patient eine Nierenersatztherapie benötigt – und auch hier treffen wir wieder die alten Bekannten: Δ -Creatinin, Basis-eGFR und Alter, neben u.a. ischämischer Herzerkrankung und zeitlichem Verlauf.

Chronic Kidney Disease (CKD)

Nicht nur das Erkennen von AKI, sondern auch die Diagnostik chronischer Nierenerkrankungen profitieren von der digitalen Transformation. Während die Stadieneinteilung nach CKD-EPI mittels eGFR und Albuminurie schon lange etabliert ist, zeigt z.B. die Studie von Song et al. [10] anhand von mehr als 14 000 Diabetespatienten, dass mithilfe von umfangreichen Daten aus den EPD das Risiko angegeben werden kann, innerhalb eines Jahres eine CKD zu entwickeln. Die AUROC-Werte sind noch nicht phänomenal

¹ Medizincontrolling, Inselspital, Universitätsspital Bern

² Universitätsinstitut für Klinische Chemie, Inselspital, Universitätsspital Bern



(maximal 0,83 im Zeitverlauf), der Bedarf an Variablen ist noch sehr hoch, und die Studie ist nicht extern validiert, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten sind. In einer Metabolom-Studie konnten Huang et al. [11] bei 2142 Patienten der KORA-Studie zeigen, dass ein Set aus Prädiktorvariablen, das aus 125 Metaboliten und 14 klinischen Variablen extrahiert wurde (zwei Metabolite [SM C18:1, PC aa C38:0]), sowie fünf klinische Variablen [Alter, Gesamtcholesterin, Nüchtern-glucose, eGFR, Urin-Albumin-Creatinin-Ratio]), die beste Vorhersagekraft für eine frühzeitige Unterscheidung von hyperglykämischen Personen mit hohem Risiko für den Progress einer CKD hat (AUCs mit SVMs, Random Forest und Adaptive Boosting jeweils > 0,813). Auch hier sind die Ergebnisse nicht extern verifiziert, dennoch zeigt die Studie das Potenzial einer Kombination von klinischen Variablen, Laborwerten und modernen «-omics»-Technologien.

Neue Nierenmarker

In die gleiche Richtung weist eine Studie von Guo et al. [12], in der Metabolite aus 703 Serumproben von Patienten und Patientinnen aus den fünf CKD-Stadien und alterspassende Kontrollen mit Ultra-Performanceflüssigchromatographie mit hochauflösender Massenspektrometrie (UPLC-HDMS) untersucht wurden. Die Autoren und Autorinnen konnten fünf Metabolite identifizieren (5-Methoxytryptophan, Canavaninosuccinat, Acetylcarnitin, Tiglylcarnitin und Taurin), deren Modellierung in Bezug auf die unterschiedlichen CKD-Stadien einen R^2 -Wert von 94,1% liefert. Wirklich klinisch nutzbar werden solche neuen Marker jedoch erst, wenn sie sich kostengünstig und robust auch mit routinetauglicher Instrumentation messen lassen – da ist das Creatinin trotz seiner massiven Limitationen immer noch die Messlatte, die es zu überspringen gilt.

Verbesserung der Schätzung der eGFR

Aber auch herkömmliche Kennzahlen wie die eGFR lassen sich mit Data Science verbessern bzw. auf spezifische Populationen adaptieren. Li et al. [13]

konnten in einer Studie mit 1952 Teilnehmenden zeigen, dass mithilfe von Artificial Neural Networks (ANN) und weiteren Variablen ein akkurateres eGFR-Modell für eine in diesem Fall chinesische Population entwickelt werden kann. Dabei wurde das bestehende Modell mit den Variablen Alter, Geschlecht, Creatinin und Cystatin C um weitere ergänzt: Body Mass Index (BMI), Harnstoff, Albumin, Harnsäure und Hämoglobin. Diese Studie zeigt mehrere wichtige Fakten auf: Zum einen gilt gerade im Zeitalter der personalisierten Medizin «one model fits all» nicht mehr; zum anderen lassen sich selbst so etablierte Modelle wie das der eGFR nach CKD-EPI durch weitere klinische bzw. Laborvariablen noch optimieren.

Medizincontrolling

Schliesslich bleiben auch so profane Aspekte wie die korrekte Diagnoserfassung (vgl. Tabelle 1) für Abrechnungszwecke von der digitalen Transformation nicht unberührt: Elhoseny et al. [14] zeigen einen Algorithmus, der in Patientendaten CKD erkennen kann und sich auf 24 klinische und laborbezogene Parameter stützt. Lardon et al. [15] konnten bereits 2015 zeigen, dass sich mit einem elektronischen Regelwerk («rule engine») aus EPD die relevanten ICD-10-Codes (N17–19) ableiten lassen. Zuletzt konnten Endrich et al. [16] nachweisen, dass mit der Einführung und routinemässigen Nutzung einer «rule engine» die Zahl der aus den Patientendaten nachge-

wiesenen und entsprechend codierten Nierenerkrankungen erheblich ansteigt, was zu einer verbesserten Vergütungssituation führt.

Ausblick

Noch ist nicht alles Gold, was glänzt: Die Digitalisierung zeigt erste Erfolge, wenn es darum geht, die «klassische» Nierendiagnostik zu ergänzen, jedoch fehlt es im Wesentlichen noch an Generalisierbarkeit, prospektiver Validierung und zumindest zum Teil auch noch an der Erklärbarkeit komplexer Modelle – Hürden, die in den kommenden Jahren vermutlich leicht überwunden werden. Hinzu kommen Fortschritte sowohl in den bildgebenden Disziplinen wie auch in der digitalen Pathologie, deren Integration in Vorhersagemodelle die Treffsicherheit auf ein neues Niveau heben wird. Neue Herausforderungen wird es aber auch auf ganz anderer Seite geben: Die regulatorischen Anforderungen an «Medizinprodukte» – denn als solche können Algorithmen, die einen Einfluss auf die Diagnostik und die Therapie haben, gelten – sind derzeit vielfach prohibitiv und stehen einer breiten Anwendung noch entgegen (vgl. ISO13485). Hier sind die Spitäler in der Pflicht, ihre Datenströme ISO-konform zu gestalten. Die akkreditierten Labors sind hier, was die Analytik betrifft, schon einen Schritt voraus.

Korrespondenz
alexander.leichtle@insel.ch

Erkrankung	ICD-10-Code	KDIGO
AKI	N17.*1 N17.*2 N17.*3 N17.*9	1 2 3 unspezifiziert
CKD	N18.1 N18.2 N18.3 N18.4 N18.5 N18.80 N18.89 N18.9	G1 G2 G3a und G3b G4 G5 einseitig CKD, ohne Stadium chronisch, ohne Stadium, mit Urämie
unspezifiziert	N19	unspezifizierte Nierenerkrankung

Tabelle 1: Zuordnung von Erkrankung, ICD-10-Code und KDIGO-Klassifizierung, nach Endrich O. et al., Poster «Data driven precision in health care: Diagnostic accuracy and operating efficiencies using routinely collected health data – Acute Kidney Injury, Chronic Kidney Disease», AACC 2019, vgl. [16]

Referenzen

- Muse, E. D. & Topol, E. J. A brighter future for kidney disease? *Lancet* 395, 179 (2020).
- Levey, A. S. et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 150, 604 (2009).
- Levin, A. & Stevens, P. E. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int* 85, 49–61 (2014).
- «KDIGO CKD Work Group». KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 1–150 (2013).
- El-Khoury, J. M. The Hunt for a Kidney Troponin. <https://www.aacc.org/cln/articles/2020/november/the-hunt-for-a-kidney-troponin> (2020).
- Tomašev, N. et al. A clinically applicable approach to continuous prediction of future acute kidney injury. *Nature* 572, 116–119 (2019).
- Chan, L., Vaid, A. & Nadkarni, G. N. Applications of machine learning methods in kidney disease: hope or hype? *Curr Opin Nephrol Hy* 29, 319–326 (2020).
- Lauritsen, S. M. et al. Explainable artificial intelligence model to predict acute critical illness from electronic health records. *Nat Commun* 11, 3852 (2020).
- Low, S. et al. Electronic health records accurately predict renal replacement therapy in acute kidney injury. *Bmc Nephrol* 20, 32 (2019).
- Song, X. et al. Longitudinal Risk Prediction of Chronic Kidney Disease in Diabetic Patients Using a Temporal-Enhanced Gradient Boosting Machine: Retrospective Cohort Study. *Jmir Medical Informatics* 8, e15510 (2020).
- Huang, J. et al. Machine Learning Approaches Revealed Metabolic Signatures of Incident Chronic Kidney Disease in Persons With Pre-and Type 2 Diabetes. *Diabetes* db200586 (2020) doi:10.2337/db20-0586.
- Guo, Y., Yu, H., Chen, D. & Zhao, Y.-Y. Machine learning distilled metabolite biomarkers for early stage renal injury. *Metabolomics* 16, (2019).
- Li, N. et al. Improving accuracy of estimating glomerular filtration rate using artificial neural network: model development and validation. *J Transl Med* 18, 120 (2020).
- Elhoseny, M., Shankar, K. & Uthayakumar, J. Intelligent Diagnostic Prediction and Classification System for Chronic Kidney Disease. *Sci Rep-uk* 9, 9583 (2019).
- Lardon, J., Asfari, H., Souvignet, J., Trombert-Paviot, B. & Bousquet, C. Improvement of Diagnosis Coding by Analysing EHR and Using Rule Engine: Application to the Chronic Kidney Disease. *Studies in Health Technology and Informatics* 120–124 (2015). doi:10.3233/978-1-61499-512-8-120.
- AACC. Abstract Book: 71st AACC Annual Scientific Meeting & Clinical Lab Expo. in Abstract 318 (CTI Meeting Technology, 2019).

Diagnostic rénal: nouveaux aspects en lien avec la science des données

Le diagnostic rénal va bien au-delà de la créatinine, de la cystatine C et des marqueurs de l'insuffisance rénale aiguë: en combinant les procédés conventionnels avec les données cliniques et les nouvelles techniques analytiques, comme la métabolomique, il est possible de dépister plus rapidement les affections rénales telles que l'insuffisance rénale aiguë ou l'insuffisance rénale chronique, voire même de les prévoir, mais aussi de les classer plus précisément et de mieux les comprendre. Certes, la science des données concernant les reins n'en est qu'aux balbutiements: les méthodes ne sont pas encore au point et leur validation est incomplète. Mais les premiers résultats laissent entrevoir un bond qualitatif dans un futur proche, capable d'améliorer non seulement la méthodologie, mais aussi et surtout la prise en charge des patients, avec un niveau de personnalisation encore jamais atteint. Il est du devoir de la médecine de laboratoire de ne pas se limiter à l'analytique pure dans ce domaine, mais de prendre pleinement possession de cette révolution numérique en tant que matière académique.

NEWS

Ein herzliches Dankeschön unseren Sponsoren

Das Ringen um die «pipette» hat sich gelohnt! Mit ihren aktuellen Themen und interessanten Newsbeiträgen ist die «pipette» seit über 15 Jahren zu einem festen Bestandteil der Schweizer Labormedizin geworden.

Unser Fachmagazin schlägt eine Brücke zwischen den Fachgesellschaften, den Behördenstellen sowie den Interessenvertretern und stellt eine wunderbare vielsprachliche, vielkulturelle und interessante Plattform dar, die den Mehrwert der Labormedizin ausdrückt. An dieser Stelle möchten wir unseren Sponsoren, den hier aufgeführten und den anonym bleibenden, herzlich für ihr Engagement und ihren finanziellen Beitrag danken! Ihre Unterstützung hilft uns, weiterhin ein hochstehendes Magazin zu produzieren.

Prof. Dr. med. Andreas R. Huber
Chefredaktor pipette – Swiss Laboratory Medicine

GOLD
SPONSOREN



Schweizerische Gesellschaft für Klinische Chemie
Société Suisse de Chimie Clinique
Società Svizzera di Chimica Clinica

ZENTRUM FÜR
LABORMEDIZIN

SILBER
SPONSOREN



Centre hospitalier
universitaire vaudois

INSELGRUPPE