

Zbl Arbeitsmed 2022 · 72:190–194

<https://doi.org/10.1007/s40664-022-00472-y>

Eingegangen: 28. Februar 2022

Angenommen: 26. April 2022

Online publiziert: 8. Juli 2022

© Der/die Autor(en) 2022



G. M. Oremek · K. Passek · V. von der Eltz · J. Dröge · M. Bendels

Abt. Labordiagnostik, Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Umweltmedizin, Goethe Universität Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

Die Biomarker TIMP-2 und IGFBP7 in der Diagnostik der Niereninsuffizienz

Die vorliegende Übersicht über die Biomarker TIMP-2 („tissue inhibitor of metalloprotease 2“) und IGFBP7 („insulin-like growth factor binding protein 7“) wird im Rahmen der Serie „Biomarker“ des *Zentralblatts für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* publiziert [1, 4, 27, 29, 30]. Diese basiert auf Grundlagen der „KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury“, der „Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments“ und des „Rates über In-vitro-Diagnostika“ sowie der Neufassung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK“ [5–7, 11, 23, 27, 40].

Biochemie von TIMP-2 und IGFBP7

Die Zellzyklus-Arrest-Proteine „tissue inhibitor of metalloprotease 2“ (TIMP-2) und „insulin-like growth factor binding protein 7“ (IGFBP7) werden in den renalen Tubulizellen während zellulärer Stressphasen oder bei Verletzungen früh exprimiert [19, 21, 41, 42, 49–53].

Die zellulären Effekte von TIMP-2 hängen stark vom entsprechenden Umfeld ab: So kann einerseits die Endothelzellproliferation und die Angiogenese inhibiert, andererseits die Zellteilung stimuliert werden, wobei das Protein auch vermehrt im Nierenzellkarzinom nachgewiesen werden kann [24, 25, 33, 34].

IGFBP7 (auch als Mac25, „tumor adhesion factor“ [TAF] oder „prostacyclin-stimulating factor“ [PSF] bezeichnet) ist ein sekretorisches Protein, welches zur Superfamilie der „insulin-like growth fac-

tor binding proteins“ zählt und die Bioverfügbarkeit der „insulin-like growth factors“ reguliert [24, 25, 33]. Dabei scheint es eine signifikante biologische Rolle bei der Zellproliferation, der Apoptose und der Zellalterung zu spielen [19]. Die Tumorsuppression in Melanomen und kolorektalen Karzinomen und die Induktion der Zellalterung in Mammakarzinomlinien wird ebenfalls IGFBP7 zugeschrieben [24, 44].

Als Zell-Zyklus-Arrest-Proteine werden TIMP-2 und IGFBP7 bei Gewebestress der Niere exprimiert und scheinen für eine kurze Zeit protektive Eigenschaften zu haben, um bei prolongiertem Stress die Zellalterung einzuleiten [24, 34, 38].

Als Referenzwerte werden je nach Studie, Sensitivität und Spezifität $<0,3$ (ng/ml)²/1000 oder $<2,0$ (ng/ml)²/1000 angegeben [24, 25, 33–38]. Das absolute Risiko einer akuten Niereninsuffizienz mit einem Wert über 0,3 ist dabei etwa 7-mal höher als mit einer niedrigeren Konzentration [24, 25, 34].

Laut Gebrauchsinformationen des Herstellers sollte der Test bei über 21-jährigen Patienten auf einer Intensivstation mit einer kardiovaskulären oder respiratorischen Beeinträchtigung in den letzten 24 h angewendet werden [24, 34–36, 42, 43].

Hohe Konzentrationen von Bilirubin und Albumin interferieren mit dem Test und sollten bei der Interpretation berücksichtigt werden [24].

Die Bestimmung erfolgt aus 10 ml frischem Urin, der innerhalb einer Stunde nach Abnahme zentrifugiert wird, wobei die Ergebnisse ohne Ablaufverzögerung nach ca. 20 min ausgelesen werden

können [24, 34, 35]. Die Konzentration von TIMP-2 in ng/ml wird dabei mit der Konzentration von IGFBP7 in ng/ml multipliziert und das Produkt durch 1000 dividiert [24, 34, 35].

Die Anschaffungskosten für das Prüfgerät betragen etwa 5000 \$, bei der Untersuchung einer Probe fallen Kosten von etwa 85 \$ an, wobei zu beachten ist, dass jeweils nur eine Probe untersucht werden kann und folglich in einer Stunde nur 3 Messungen durchgeführt werden können [24, 34].

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass TIMP-2 und IGFBP7 im Urin die besten Biomarker sind, das Risiko für die akute Nierenschädigung bei kritisch-kranken Patienten vorherzusagen; bei einer chronischen Niereninsuffizienz sind die Marker nicht erhöht [24, 25, 33, 34, 36–38, 47, 52, 53].

Studien bezüglich Patienten nach einer kardiopulmonalen Bypassoperation oder nach TAVI zeigten, dass eine erhöhte Konzentration 4 Stunden nach dem Eingriff mit einer akuten Nierenschädigung korreliert [24, 35, 37, 38].

Der Konzentrationsverlauf könnte ein Vorhersageparameter der Nierenreholung nach kardiochirurgischen Eingriffen darstellen, wobei hierzu noch weitere Studien nötig sind [5, 9].

Bei Kindern werden erhöhte Konzentrationen beobachtet, sodass der Test nur für Erwachsene ab 21 Jahren zugelassen ist [24, 34].

Dennoch waren TIMP-2 und IGFBP7 in Studien nach pädiatrischen Herzoperationen sensitive, spezifische und hochprädiktive Biomarker für die akute Nierenschädigung [39, 40]. In einer Unter-

suchung aus dem Jahr 2015 hatte die einmalige Messung eine gute Diagnostikleistung bezüglich der Mortalität in einer kombinierten Kohorte von Säuglingen und Kindern mit einer akuten Nierenschädigung [19].

In Studien zeigten sich teilweise eine negative Korrelation der Konzentration mit dem Alter und leicht erhöhte Konzentrationen bei Diabetes mellitus und pulmonalen Erkrankungen [33–35].

In Untersuchungen wurde gezeigt, dass ein Wert über 0,3 das Risiko einer moderaten oder schweren Niereninsuffizienz in den nächsten 12 h mit einer Sensitivität von 92 % anzeigt, wobei die Spezifität für diesen Grenzwert lediglich 46 % beträgt [24, 34, 36].

Der Biomarker sollte nicht im ambulanten Setting angewendet werden und bringt keinen Benefit bei einer bereits diagnostizierten akuten Nierenschädigung, außerdem sollte die Messung nicht die Bestimmung des Serumkreatinins ersetzen [24, 25, 33–36, 38, 49].

Höhere Konzentrationen von TIMP-2 und IGFBP7 gelten als mehr spezifisch für die Bewertung einer akuten Nierenschädigung [24, 34, 35, 47, 51, 53].

In Studien wird die Rolle der Biomarker zum Monitoring der Entwicklung der Nephrotoxizität von z. B. Aminoglykosiden, Amphotericin B, Cisplatin, Calcineurin-Inhibitoren, Antibiotika und Röntgenkontrastmittel diskutiert [24, 46, 48, 49].

Zurzeit gibt es noch keine Daten, ob die frühe Detektion einer akuten Nierenschädigung die Progression verhindert oder mit einer Kostenersparnis vergesellschaftet ist, wobei ein falsch-positiver Test zu unnötigen teuren Diagnostik- und Therapiemaßnahmen führen kann [24, 31–36].

Indikation von TIMP-2 und IGFBP7

Unter folgenden Bedingungen ist die Indikation der TIMP-2- und IGFBP7-Bestimmung gegeben:

- ab dem 21. Lebensjahr ist der Test aussagekräftig
- einem Risikofaktor für die akute Niereninsuffizienz,

- stattgehabte kardialer Bypassoperation oder anderen großen Hochrisiko-Operationen,
- Sepsis

Aufgrund geringer Organ- und Tumorspezifität sowie eines geringen positiven prädiktiven Werts sind Biomarker zum Screening asymptomatischer Patienten in Check-up-Untersuchungen generell ungeeignet [3, 16, 33, 34, 36–38, 47, 50–52].

Ausblick

Werden die unterschiedlichsten Aspekte der arbeitsmedizinischen Vorsorge, wie sie aktuell im *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* publiziert und diskutiert werden, betrachtet, so wird klar, dass TIMP-2- und IGFBP7-Bestimmungen keine Berechtigung im Rahmen von iGeL-Leistungen bzw. Managerchecks im Kontext der Arbeitswelt haben, wohl aber im Bereich der Intensivmedizin.

Fazit für die Praxis

- Die Biomarker TIMP-2 und IGFBP7 eignen sich zur Risikoabschätzung einer akuten Niereninsuffizienz bei kritisch-kranken Patienten
- Höhere Konzentrationen von TIMP-2 und IGFBP7 gelten als spezifischer für die Bewertung einer akuten Nierenschädigung.
- In der Primärdiagnostik ist die Bestimmung von TIMP-2 und IGFBP7 aufgrund einer zu geringen diagnostischen Sensitivität begrenzt einsetzbar, daher sind diese Biomarker nicht unkritisch im Rahmen von Screeninguntersuchungen zu verwenden.
- Die Konzentrationen können bei Kindern, Hyperalbuminämie, Hyperbilirubinämie, Diabetes mellitus und pulmonalen Erkrankungen vom Referenzwert abweichen.
- Nicht geeignet ist die Bestimmung bei Patienten unter 21 Jahren, in einem ambulanten Setting, bei kleinen operativen Eingriffen, bei Patienten mit einem geringen Risiko einer akuten Nierenschädigung im Kran-

Zbl Arbeitsmed 2022 · 72:190–194
<https://doi.org/10.1007/s40664-022-00472-y>
 © Der/die Autor(en) 2022

G. M. Oremek · K. Passek · V. von der Eltz · J. Dröge · M. Bendels

Die Biomarker TIMP-2 und IGFBP7 in der Diagnostik der Niereninsuffizienz

Zusammenfassung

Die vorliegende Übersicht über die Biomarkern TIMP-2 („tissue inhibitor of metalloprotease 2“) und IGFBP7 („insulin-like growth factor binding protein 7“) wird im Rahmen der Serie „Biomarker“ des *Zentralblatts für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* publiziert. Die Marker TIMP-2 und IGFBP7 eignen sich zur Abschätzung der Nierenschädigung und zur frühen Diagnostik der akuten Niereninsuffizienz. Hier zeigen diese eine hohe Sensitivität und Spezifität.

Schlüsselwörter

Akute Niereninsuffizienz · Biomarker TIMP-2 und IGFBP7 · Kreatinin · Zellproliferation · Immunologische Methoden · Sensitivität · Spezifität

The biomarkers TIMP-2 and IGFBP7 in the diagnostics of renal insufficiency

Abstract

This overview of the biomarkers tissue inhibitor of metalloprotease 2 (TIMP-2) and insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7) is published as part of the „Biomarker“ series of the *Central Journal for Occupational Medicine, Occupational Safety and Ergonomics*. The markers TIMP-2 and IGFBP7 are suitable for assessing kidney damage and for early diagnostics of acute kidney failure and show high sensitivity and specificity.

Keywords

Acute renal failure · Biomarkers TIMP-2 and IGFBP7 · Creatinine · Cell proliferation · Immunological methods · Sensitivity · Specificity

Infobox Akute Niereninsuffizienz

Die akute Nierenschädigung zeichnet sich durch eine rapide Verringerung der exkretorischen Funktion der Niere mit einer Akkumulation der Produkte aus dem Stickstoffmetabolismus, Kreatinin, Harnstoff und anderen Abbauprodukten aus [1–4, 14]. Andere klinische und laborchemische Symptome umfassen eine nicht immer vorhandene eingeschränkte Urinproduktion, eine metabolische Azidose und ansteigende Kalium- und Phosphatkonzentrationen [5–8, 14, 33, 37, 46].

Eine akute Nierenschädigung liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt wird:

- Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l) innerhalb von 48 h,
- Anstieg des Serumkreatinins 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/h für mindestens 6 h ([7, 8, 11, 15, 23, 31, 45]; ■ Tab. 1).

Es kann zusätzlich eine Einteilung in prärenale, intrarenale und postrenale Ursache vorgenommen werden: Die prärenalen Ursachen umfassen eine Hypovolämie, die intrarenalen z. B. entzündliche Erkrankungen und die postrenalen ein Urinabflusshindernis, wie die Urolithiasis [4, 8, 12, 13, 33, 46].

Die akute Niereninsuffizienz stellt auch weiterhin eine häufige, zunehmende und wichtige diagnostische und therapeutische Herausforderung für Kliniker dar: Die Inzidenz variiert bezüglich Definitionen und Populationen von mehr als 5000 Fällen pro einer Millionen Menschen pro Jahr für die nicht dialysepflichtige akute Niereninsuffizienz und bis zu 295 Fällen pro einer Millionen Menschen pro Jahr für die dialysepflichtige akute Niereninsuffizienz [4, 8, 13, 14, 17, 32–36].

Die Inzidenz bei Krankenhauspatienten beträgt 1,9 % und bei kritisch-kranken Patienten 40–50 % [4, 8, 16, 17, 22, 46].

Geographische Unterschiede haben ihren Ursprung meist in der Krankheitsursache, sodass eine prärenale Nierenschädigung aufgrund eines Volumenmangels häufiger in Entwicklungsländern bei Durchfallerkrankungen auftritt und eine schlechte Nierendurchblutung mit ihren Folgen in Industrienationen nach kardiochirurgischem Eingriff [10, 14, 18, 20, 24, 46].

Andere Ursachen in westlichen Ländern stellen u. a. Glomerulonephritis, Vaskulitis, interstitielle Nephritis, Sepsis, große chirurgische Eingriffe (besonders offene Herzoperationen), Traumata mit hämorrhagischem Schock, maligne Hypertension, Pyelonephritis, Amyloidose, Prostataerkrankungen mit konsekutivem Harnstau, Urolithiasis, maligne Erkrankungen, nephrotoxische Substanzen und eine akute dekompensierte Herzinsuffizienz dar [4, 8, 33, 39, 44–48].

In tropischen Regionen wie Mittelamerika, Mexiko, Teilen von Südamerika, der Karibik, Afrika oder Südostasien handelt es sich eher um Durchfallerkrankungen wie Typhus, Post-Streptokokken-Glomerulonephritis, infektgetriggertes hämolytisch-urämisches Syndrom, Pflanzengifte, Schlangenbisse, Sepsis, Malaria, Leptospirose, Dengue- und Gelbfieber [24–26].

Zu potenziell nephrotoxischen Substanzen zählen u. a. Aminoglykoside, Amphotericin, nichtsteroidale Antirheumatika, Betalactam-Antibiotika, Sulfonamide, Aciclovir, Methotrexat, Cisplatin, Ciclosporine, Tacrolimus, ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker [7, 32, 33, 46, 50, 51].

Neuere Studien und Leitlinien haben gezeigt, dass das Risiko einer kontrastmittelassoziierten akuten Niereninsuffizienz in vielen Fällen überbewertet zu sein scheint, wobei eine vorbestehende Nierenfunktionseinschränkung den stärksten Risikofaktor darstellt [13–16, 33, 43].

Zusätzlich sind ein großes Kontrastmittelvolumen, eine wiederholte Gabe innerhalb von 72 h nach der ersten Gabe und eine arterielle Applikation mit einem erhöhten Risiko der akuten Nierenschädigung assoziiert und somit auch mit einer erhöhten Mortalität [8, 25, 26].

Weitere Risikofaktoren umfassen eine bereits vorbestehende chronische Niereninsuffizienz, ein fortgeschrittenes Alter, Diabetes mellitus, eine dunkle Hautfarbe, genetische Faktoren, arterielle Hypertonie und das metabolische Syndrom [20, 28, 38, 39, 44].

Sowohl die akute als auch die chronische Niereninsuffizienz stellen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Schlaganfall, Herzinsuffizienz und -infarkt und für eine Einschränkung der Lebensqualität und Erhöhung der Mortalität dar [16, 27–29, 32, 33, 38]. In mehreren Studien wurde beschrieben, dass sich auch eine milde akute Niereninsuffizienz im weiteren Verlauf häufig zu einer chronischen Verlaufsform entwickeln kann [16, 27–29, 33, 38].

Aus arbeitsmedizinischer Sicht gelten z. B. Kupfersulfat, Oxalsäure, Methyl-Ethyl-Keton-Peroxid, Glyphosat, Paracetamol, nichtsteroidale Antirheumatika und Blei als Risikofaktoren, die zur Entstehung einer akuten Niereninsuffizienz beitragen können [18–23].

Die Symptome der akuten Nierenschädigung sind bis zum Erreichen einer erheblichen Funktionseinschränkung minimal, wobei eine Oligurie ein hilfreicher Hinweis, aber weder spezifisch, noch sensitiv, ist [4, 11, 16].

Die Bestimmung der Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen stellen die Standard-Diagnostika dar, wobei diese Abbauprodukte nicht-sensitive Marker der glomerulären Filtration darstellen und von verschiedenen Faktoren abhängen: Ernährung, Muskelmasse, Alter, Geschlecht, Einnahme von Steroiden, Auftreten von gastrointestinalen Blutungen, Muskelverletzung und Volumenstatus [4, 5, 11, 30, 53]. Zusätzlich treten Konzentrationserhöhungen erst ab einer um 50 % reduzierten glomerulären Filtrationsrate auf [5, 11, 16, 50, 53].

Die Prävention der akuten Niereninsuffizienz besteht in einer ausgeglichenen Flüssigkeitsbilanz, wobei eine Überwässerung auf jeden Fall zu vermeiden ist [8, 33, 34].

Tab. 1 Schweregrade der akuten Nierenschädigung. (Nach [4–6])

Grad	Serumkreatinin	Urinausscheidung
1	Anstieg um $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 µmol/l) oder Anstieg auf das 1,5- bis 1,9-Fache des Ausgangswerts	$< 0,5$ ml/kgKG/h für 6–12 h
2	Anstieg auf das 2,0- bis 2,9-Fache des Ausgangswerts	$< 0,5$ ml/kgKG/h für ≥ 12 h
3	Anstieg auf das $\geq 3,0$ -Fache des Ausgangswerts oder Anstieg auf $\geq 4,0$ mg/dl (353,6 µmol/l) oder Beginn einer Nierensatztherapie oder bei Patienten unter 18 Jahren Abnahme der eGFR auf < 35 ml/min/1,73m ²	$< 0,3$ ml/kgKG/h für ≥ 24 h oder Anurie für ≥ 12 h

kenhaus und in der Notaufnahme, bei Patienten mit einer bereits bekannten akuten Niereninsuffizienz der Stadien 2 und 3 nach KDIGO und als tägliche Messung oder in Serie und als Ersatz zur Kreatininbestimmung.

- Analog zu anderen Biomarkern sollte die Bestimmung von TIMP-2 und IGFBP7 nur bei Risikopatienten für eine akute Nierenschädigung in Verbindung mit anderen Untersuchungen angewendet werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. G. M. Oremek

Abt. Labordiagnostik, Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Umweltmedizin, Goethe Universität Frankfurt
Theodor Stern Kai 7, Haus 9B, 60590 Frankfurt am Main, Deutschland
GerhardMaximilian.Oremek@kgu.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. M. Oremek, K. Passek, V. von der Eltz, J. Dröge und M. Bendels geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Adler C, Heller T, Schregel F, Hagmann H et al (2018) TIMP-2/IGFBP7 predicts acute kidney injury in out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Crit Care* 22(1):126. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2042-9>
- Barasch J, Zager R, Bonventre JV (2017) Acute kidney injury: a problem of definition. *Lancet* 389:779–781
- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C (2012) Acute kidney injury. *Lancet* 380:756–766
- Bell M, Larsson A, Venge P et al (2015) Assessment of cell-cycle arrest biomarkers to predict early and delayed acute kidney injury. *Dis Markers*. <https://doi.org/10.1155/2015/158658>
- Benatar T, Yang W, Amemiya Y (2012) IGFBP7 reduces breast tumor growth by induction of senescence and apoptosis pathways. *Breast Cancer Res Treat* 133:563–573
- Berdugo MA, Kirson NY, Zimmer L et al (2019) Economic and clinical benefits of early identification of acute kidney injury using a urinary biomarker. *J Med Econ* 22:1281–1289
- Bienholz A, Kribben A (2013) KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen. *Nephrologe* 8:247–251 (Deutsche Übersetzung)
- Breeher L, Gerr F, Fuortes L (2013) A case report of adult lead toxicity following use of Ayurvedic herbal medication. *J Occup Med Toxicol* 8:26
- Breglia A, Godi I, Virzi GM et al (2020) Subclinical contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cerebral computed tomography. *Cardiorenal Med* 7:1–12
- Brüggmann D, Köster C, Klingelhöfer D, Bauer J, Ohlendorf D, Bundschuh M, Groneberg DA (2017) Respiratory syncytial virus: a systematic scientometric analysis of the global publication output and the gender distribution of publishing authors. *BMJ Open* 7(7):e13615. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013615>
- Bundesärztekammer (2014) Neufassung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK“. *Dtsch Arztebl* 111:A1583–A1618
- Carl J, Schwarzer M, Klingelhöfer D, Ohlendorf D, Groneberg DA (2014) Curare—a curative poison A scientometric analysis. *Plos One* 9(11):e112026. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112026>
- Chawla LS, Eggert PW, Star RA et al (2014) Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 371:58–66
- Chindarkar NS, Chawla LS, Straseski JA et al (2016) Reference intervals of urinary acute kidney injury (AKI) markers [IGFBP7]:[TIMP2] in apparently healthy subjects and chronic comorbid subjects without AKI. *Clin Chim Acta* 452:32–37
- Delanaye P, Cavalier E, Pottel H (2017) Serum creatinine: not so simple! *Nephron* 136:302–308
- Dusse F, Edayadiyil-Dudásova M, Thielmann M et al (2016) Early prediction of acute kidney injury after transapical and transaortic aortic valve implantation with urinary G1 cell cycle arrest biomarkers. *BMC Anesthesiol* 16:76
- Ferrari F, Romero-González G, Topete LR et al (2019) Routine adoption of urinary [IGFBP7]:[TIMP-2] to assess acute kidney injury at any stage 12 hours after intensive care unit admission: a prospective cohort study. *Sci Rep* 9:16484
- Gerber A, Jaeger M, Groneberg DA (2017) Editorial: Tumormarker in der Vorsorge? *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Ergonomie*. <https://doi.org/10.1007/s40664-017-0202-4>
- Gist KM, Goldstein SL, Wrona J et al (2017) Kinetics of the cell cycle arrest biomarkers (TIMP-2*IGFBP-7) for prediction of acute kidney injury in infants after cardiac surgery. *Pediatr Nephrol* 32:1611–1619
- Groneberg DA, Franke K, Klingelhöfer D, Schwarzer M, Ohlendorf D (2015) Density Equalizing Mapping der Adipositas: Analyse einer globalen Epidemie. *Z Gastroenterol* 53(06):553–561. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398938>
- Halmly R, Riedel J, Zeman F, Tege B, Linder V, Gnewuch C, Graf BM, Schlitt HJ, Bergler T, Göczel et al (2021) Renal recovery after the implementation of an electronic alert and biomarker-guided kidney-protection strategy following major surgery. *J Clin Med* 10(21):5122. <https://doi.org/10.3390/jcm10215122>
- Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM et al (2018) Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 14:607–625
- In-Vitro-Diagnostika EPURÜ (2009) Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über in-vitro-Diagnostika
- Joannidis M, Druml W, Forni LG et al (2017) Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 43:730–749
- Kane-Gill SL, Ostermann M, Shi J et al (2019) Evaluating renal stress using pharmacokinetic urinary biomarker data in critically ill patients receiving vancomycin and/or piperacillin-tazobactam: a secondary analysis of the multicenter sapphire study. *Drug Saf* 42:1149–1155
- Kane-Gill SL, Peerapornratana S, Wong A et al (2020) Use of tissue inhibitor of metalloproteinase 2 and insulin-like growth factor binding protein 7 [TIMP2]•[IGFBP7] as an AKI risk screening tool to manage patients in the real-world setting. *J Crit Care* 57:97–101
- Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T et al (2013) Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care* 17:R25
- Kamath N, Iyengar A (2018) Infections and the kidney: a tale from the tropics. *Pediatr Nephrol* 33:1317–1326
- KDIGO AKI Work Group (2012) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 17:1–138
- Khwaja A (2012) KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 120:c179–c184
- Lakhal K, Bigot-Corbel E, Sacchetto E, Chabrun F, Senage T, Figueres L, Leroy M, Legrand A, Rozec B et al (2021) Early recognition of cardiac surgery-associated acute kidney injury: lack of added value of TIMP2 IGFBP7 over short-term changes in creatinine (an observational pilot study). *BMC Anesthesiol* 21(1):244. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01387-6>
- Liu C, Lu X, Mao Z et al (2017) The diagnostic accuracy of urinary [TIMP-2]:[IGFBP7] for acute kidney injury in adults: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine* 96:e7484
- Liyanage IK, Navin MR, Pathirana AC et al (2015) A case of methyl ethyl ketone peroxide poisoning and a review of complications and their management. *J Occup Med Toxicol* 10:26

34. McCullough PA, Ostermann M, Forni LG et al (2019) Serial urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor-binding protein 7 and the prognosis for acute kidney injury over the course of critical illness. *Cardiorenal Med* 9:358–369
35. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H et al (2014) Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. *Plos One* 9:e93460
36. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H et al (2014) Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *Plos One* 9:e110865
37. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD (2019) Contrast-associated acute kidney injury. *N Engl J Med* 380:2146–2155
38. Odutayo A, Wong CX, Farkouh M et al (2017) AKI and long-term risk for cardiovascular events and mortality. *J Am Soc Nephrol* 28:377–387
39. Ohlendorf D, Schwarze B, Groneberg DA, Schwarzer M (2015) Magnetresonanztomographie – Eine Density-equalizing-mapping-Analyse der globalen Forschungsarchitektur. *Radiologie* 55(9):796–802
40. Ohlendorf D (2016) Krebserkrankungen in Deutschland – Aktuelle Entwicklungen der epidemiologischen Datenerfassung. *Zbl Arbeitsmed* 66(4):214–215
41. Sandokji I, Greenberg JH et al (2021) Plasma and urine biomarkers of CKD: a review of findings in the CKiD study. *Semin Nephrol* 41(5):416–426. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2021.09.003>
42. Schanz M, Wasser C, Allgaeuer S et al (2019) Urinary [TIMP-2]:[IGFBP7]-guided randomized controlled intervention trial to prevent acute kidney injury in the emergency department. *Nephrol Dial Transplant* 34:1902–1909
43. Schetz M, Schneider A (2017) Focus on acute kidney injury. *Intensive Care Med* 43:1421–1423
44. Schöffel N, Wahrlich N, Groneberg DA, Bundschuh M, Ohlendorf D, Bendels MH (2017) Eine szientometrische Analyse der globalen Forschungslandschaft zum Thema Diabetische Retinopathie. *Klin Monbl Augenheilkd* 234(02):214–222
45. Uchino S (2010) Creatinine. *Curr Opin Crit Care* 16:562–567
46. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA et al (2018) Post-contrast acute kidney injury—Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 28:2845–2855
47. van Duijl TT, Ruhaak LR, Smit NPM, Pieterse MM, Romijn FPHTM, Dolezal N, Drijfhout JW, de Fijter JW, Cobbaert CM (2021) Development and provisional validation of a multiplex LC-MRM-MS test for timely kidney injury detection in urine. *J Proteome Res* 20(12):5304–5314. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.1c00532>
48. Vanmassenhove J, Kielstein J, Jörres A et al (2017) Management of patients at risk of acute kidney injury. *Lancet* 389:2139–2151
49. Vijayan A, Faubel S, Askenazi DJ et al (2016) Clinical use of the urine biomarker [TIMP-2] × [IGFBP7] for acute kidney injury risk assessment. *Am J Kidney Dis* 68:19–28
50. Westhoff JH, Tönshoff B, Waldherr S et al (2015) Urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) • insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7) predicts adverse outcome in pediatric acute kidney injury. *Plos One* 10:e143628
51. 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. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.01.020>
52. Yonekawa KE, Zhou C, Haaland WL et al (2019) Nephrotoxin-related acute kidney injury and predicting high-risk medication combinations in the hospitalized child. *J Hosp Med* 14:462–467
53. Zhang D, Yuan Y, Guo L et al (2019) Comparison of urinary TIMP-2 and IGFBP7 cut-offs to predict acute kidney injury in critically ill patients: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine* 98:e16232