

Neutrophilen Gelatinase-assoziiertes Lipocalin (NGAL) für akute Nierenschädigung: das renale Troponin?

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury – the renal troponin?

Michael Haase* und Anja Haase-Fielitz

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Medizinische Klinik m. S. Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Berlin, Deutschland

Zusammenfassung

Die akute Nierenschädigung ist eine prognosebestimmende Erkrankung von epidemischem Ausmaß. Dennoch sind sämtliche Therapieansätze in der klinischen Praxis bislang fehlgeschlagen. Eine Ursache könnte die Verzögerung therapeutischer Maßnahmen sein, welche zu einem Zeitpunkt eingesetzt werden, an dem möglicherweise bereits irreversible Organschäden vorliegen. Neutrophilen Gelatinase-assoziertes Lipocalin (NGAL) ist ein nach ischämischen, toxischen oder inflammatorischen Noxen aus dem distalen Nephron freigesetztes Protease-resistentes Polypeptid und ein früher, prädiktiver renaler Biomarker für eine akute Nierenschädigung. Neue Biomarker für strukturelle renale Schäden könnten zukünftig zu einer früheren Diagnosestellung und zu einem zeitnahen individualisierten Patientenmanagement einschließlich der Anwendung von potentiell nephroprotektiven Interventionen bzw. der konsequenten Vermeidung nierenschädlicher Substanzen beitragen und auf diese Weise zu einer verbesserten Prognose führen.

Schlüsselwörter: akute Nierenschädigung; akutes Nierenversagen; Biomarker; Neutrophilen Gelatinase-assoziertes Lipocalin (NGAL).

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is a frequent complication for hospitalized patients and is associated with significantly increased morbidity and mortality. Probably, the delay in diagnosis of AKI resulting from currently available renal function markers such as serum creatinine contributes to the fact that to date, no simple, safe, and effective intervention

to prevent or successfully treat AKI in the general patient population has been found. At the time of diagnosis of established AKI, irreversible organ damage might already have occurred. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a protease-resistant polypeptide, which is released from the distal nephron in response to ischemic, toxic, or inflammatory insult to the kidney. Available data suggest NGAL to be an early and predictive biomarker for AKI. Novel renal biomarkers indicating cellular/tissue damage might guide patient-tailored earlier initiation of nephroprotection or withdrawal of nephrotoxins directed at improvement of outcomes in patients developing AKI.

Keywords: acute kidney injury; acute renal failure; biomarker; neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL).

Einleitung

Ein akutes Nierenversagen ist eine abrupte und anhaltende, jedoch prinzipiell reversible Verschlechterung der exkretorischen Nierenfunktion. Diese ist mit einem Rückgang der Urinproduktion und einem Anstieg der Retentionsparameter wie Serumkreatinin und -harnstoff assoziiert.

Bis vor kurzem wurden in der Literatur mehr als 35 verschiedene Definitionen des akuten Nierenversagens verwendet. Entsprechend einem Paradigmenwechsel wird seit einigen Jahren jedoch immer häufiger der Begriff „akute Nierenschädigung“ (acute kidney injury, AKI) anstelle von „akutem Nierenversagen“ verwendet. Das trägt der Tatsache Rechnung, dass bereits eine minimale akute Verschlechterung der Nierenfunktion mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist (Abbildung 1). Ein Kreatininanstieg um mehr als 0,3 mg/dL vom Ausgangswert innerhalb von 48 Stunden war mit einer vierfach erhöhten Mortalität in einer Kohorte von mehr als 9000 stationär behandelten Patienten verbunden [1]. Eine erhöhte Spätsterblichkeit wurde auch für Patienten mit einem transienten Kreatininanstieg und vollständiger Nierenfunktionserholung beschrieben [2].

Als Reaktion auf die Vielzahl unterschiedlicher Definitionen hat eine internationale Expertengruppe kürzlich ein neues Klassifikationssystem der akuten Nierenschädigung vorgeschlagen [3], welches zunehmend Verwendung in Forschung und Klinik findet und kürzlich nochmals modifiziert wurde [4] (Abbildung 2).

*Korrespondenz: PD Dr. med. Michael Haase, Medizinische Klinik m. S. Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Deutschland
Tel.: +49-(0)30-450-553232
Fax: +49-(0)30-450-553909
E-Mail: michael.haase@charite.de

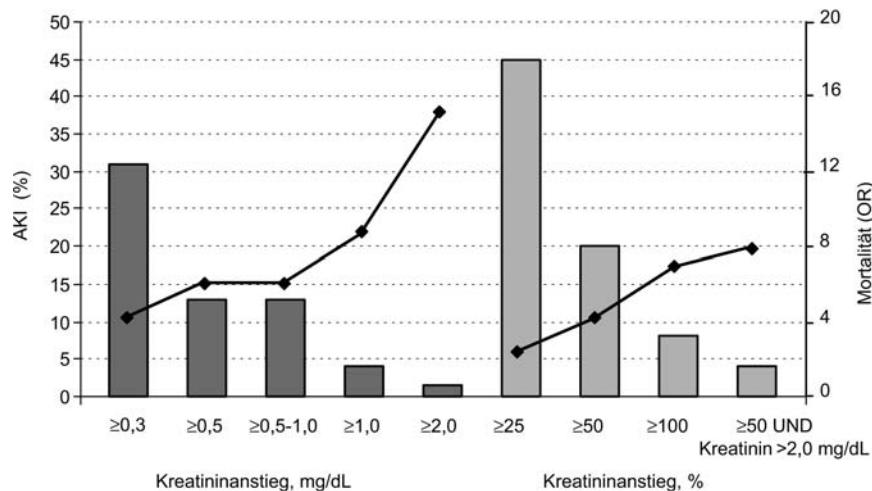


Abbildung 1 Inzidenz der akuten Nierenschädigung und die damit assoziierte Mortalität in Abhängigkeit vom graduellen Kreatininanstieg (modifiziert nach [1]).

Beide Klassifikationen teilen akute Verschlechterungen der Nierenfunktion nach definierten graduellen Anstiegen im Serumkreatinin bzw. Rückgang der Diurese in drei Klassen ein. Das ermöglicht nicht nur eine verbesserte Vergleichbarkeit von Untersuchungsergebnissen, sondern auch eine Stratifizierung der Schwere einer akuten renalen Schädigung.

Epidemiologie der akuten Nierenschädigung

Sepsis (48%), große Operationen (34%), wie z.B. kardiochirurgische Eingriffe, kardiogener Schock und nephrotoxische Medikamente bzw. Kontrastmittel (19%) sind die häufigsten Ursachen einer schweren akuten Nierenschädigung in den Industrienationen [5]. Fünf Prozent bis 10% aller stationär

behandelten Patienten [5], 20% bis 40% der intensivpflichtigen Patienten [6, 7] und bis zu 50% der Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen [8, 9] entwickeln eine akute Nierenschädigung. Jedes Jahr werden Millionen von perkutanen Koronarinterventionen durchgeführt. Eine postinterventionelle, Kontrast mittel-induzierte Nephropathie ist eine häufige Komplikation, die 10% bis 20% aller Patienten betrifft und mit einem signifikant höheren Risiko für eine Nierenersatztherapie, einer erhöhten Mortalität sowie enormen Kosten verbunden ist [10, 11].

Patienten, welche eine extrakorporale Nierenersatztherapie zur Behandlung einer schweren akuten Nierenschädigung benötigen, weisen nach Adjustierung für andere relevante Risikofaktoren eine ca. 8-fach erhöhte Mortalität auf [1]. Bei einem beträchtlichen Teil dieser Patienten (41%) entwickelt

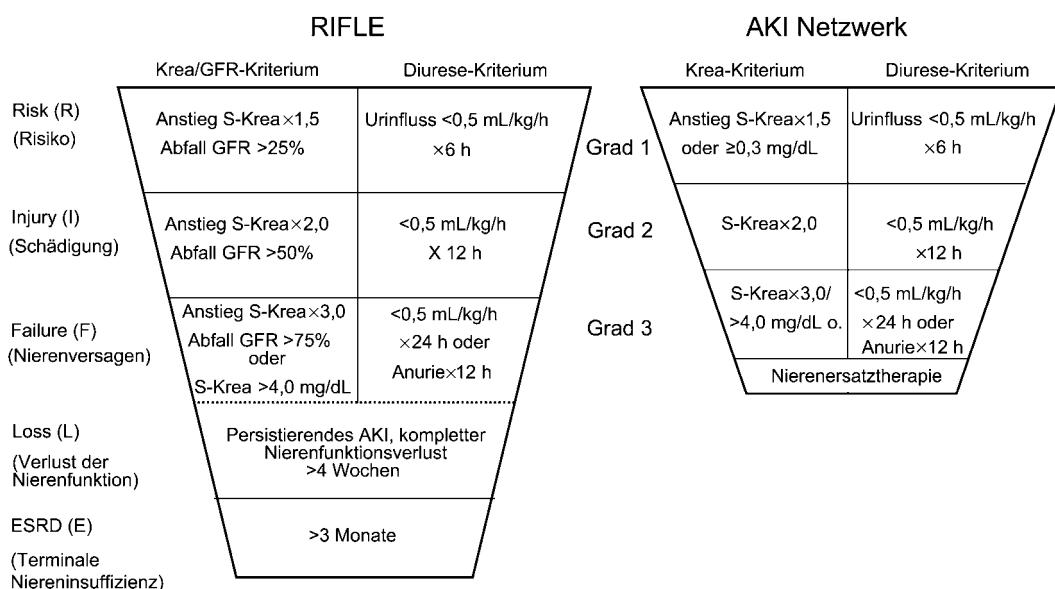


Abbildung 2 Die „RIFLE“ (R-risk, I-injury, F-failure, L-loss of function, E-end-stage renal disease [3]) und die „AKI Network“ (AKI-acute kidney injury [4]) Klassifikation der akuten Nierenschädigung.

oder verschlechtert sich eine vorbestehende chronische Niereninsuffizienz mit dem erhöhten Risiko für eine spätere terminale Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit [12]. Bei 5% bis 20% der Patienten, welche im Rahmen einer schweren akuten Nierenschädigung mit einer Nierenersatztherapie behandelt werden, muss diese aufgrund einer ausbleibenden Erholung der Organfunktion dauerhaft fortgesetzt werden [12, 13]. Die jährlichen Behandlungskosten einer akuten Nierenschädigung belaufen sich beispielhaft in den USA auf über 10 Mrd. US-Dollar [14].

Insgesamt ist die Inzidenz der akuten Nierenschädigung bei gleicher Definition in den letzten Jahren aufgrund einer veränderten Altersstruktur und einer Zunahme der Komorbiditäten hospitalisierter und operierter Patienten als weiter ansteigend beschrieben worden [13, 15].

Komplikationen einer akuten Nierenschädigung

Während Patienten mit einer akuten Nierenschädigung vor Einführung einer Nierenersatztherapie an einer Hyperkaliämie, Organödemen, insbesondere Lungenödem, oder einer Blutung aufgrund dysfunktionaler Thrombozyten verstarben, rücken heute vor allem mittel- bzw. langfristige Komplikationen in den Vordergrund.

Patienten mit einer akuten Nierenschädigung verbleiben zumeist länger auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus und weisen darüber hinaus eine erhöhte Infektanfälligkeit, chronische Nierenfunktionseinschränkungen und eine erhöhte stationäre Wiederaufnahmerate auf.

Eine akute Nierenschädigung führt über bislang noch nicht vollständig aufgeklärte pathogenetische Mechanismen zu einer Schädigung nicht-renaler Organe [16]. In Tierexperimenten führte eine isolierte renale Ischämie mit anschließender Reperfusion zu Schäden an den Lungen und verschiedener Hirnareale. In diesen Untersuchungen zeigten sich ausgeprägte pulmonal-vaskuläre Stauungszeichen mit Endothellekage und intra-alveolärer Hämorrhagie [17] sowie eine zerebral erhöhte Apoptoserate und massive Entzündungsprozesse [18].

Man geht daher davon aus, dass diese Patienten nicht mit einer, sondern an einer akuten Nierenschädigung versterben.

Bedarf neuer renaler Biomarker

Trotz der allgemeinen Anerkennung der akuten Nierenschädigung als prognosebestimmende Erkrankung von epidemiischem Ausmaß sind sämtliche Therapieansätze in der klinischen Praxis bislang fehlgeschlagen. Während im Tiermodell neue nephroprotektive Ansätze z.T. vielversprechend erschienen, sind translationale Bemühungen bislang oft enttäuschend verlaufen. Ursachen könnten das unvollständige pathophysiologische Verständnis der akuten Nierenschädigung aber auch eine Verzögerung therapeutischer Maßnahmen sein, die zu einem Zeitpunkt eingeleitet werden, an dem möglicherweise bereits irreversible Organschäden vorliegen.

Limitationen etablierter Nierenfunktionsparameter

In der klinischen Praxis basiert die Diagnose der akuten Nierenschädigung nicht auf einem Marker für akute renale Schäden, sondern auf funktionellen Markern, wie einem Anstieg der Serumkreatinin Konzentration und einem Rückgang der Diurese.

Kreatinin ist ein retrospektiver, nicht sensitiver und irreführender Marker für akute Nierenschäden. Der Marker ist retrospektiv, weil Serumkreatinin akkumulieren muss, um Nierenschäden anzuzeigen, nicht sensitiv, weil erst 50% der glomerulären Filtrationsrate verlustig gegangen sein müssen, bevor es zu einem Serumkreatininanstieg kommt, was mehrere Tage in Anspruch nehmen kann [19] und irreführend, weil kleinere, aber klinisch relevante Anstiege vielfach – trotz bekannter prognostischer Aussagekraft – übersehen oder unterschätzt werden. Da die Kreatininbildung proportional zur Muskelmasse ist, liegen die Serumkreatininwerte vieler chronisch Kranker, malnährter und älterer Patienten oder an Muskeldystrophie Erkrankter im Normbereich, obwohl bereits eine akute Nierenschädigung besteht. Weiterhin erschwert eine im Rahmen eines kardiozirkulatorischen Schocks notwendige Volumengabe die Diagnosestellung. Die einmalige Messung von Serumkreatinin kann nicht sicher zwischen einer akuten Nierenschädigung, einer normalen Nierenfunktion, einer chronischen Niereninsuffizienz oder einer prärenalen Azotämie bei Dehydrierung unterscheiden. Die Sensitivität der Diurese, einem weiteren Marker zur Beurteilung der Nierenfunktion, ist durch den Einsatz von Diuretika und die Spezifität von Dehydrierungszuständen beeinträchtigt.

Das führt zu einer Verzögerung der klinischen Diagnose um 24 bis 48 Stunden, ein Zeitfenster, welches momentan nicht für nephroprotektive Maßnahmen genutzt werden kann. Leider sind Methoden zur exakten Bestimmung der Nierenfunktion, wie z.B. die Nierenfunktionsszintigraphie kostenintensiv, arbeitsaufwändig und erlauben kein intensives Monitoring kritisch kranker Patienten, da diese Untersuchungen zumeist nur außerhalb der Intensivstation durchgeführt werden können. Sie stellen somit in der klinischen Praxis keine umsetzbaren Alternativen für die Frühdiagnose einer akuten Nierenschädigung dar.

Während in den letzten Jahrzehnten immer sensitivere und spezifischere kardiologische Biomarker zur Frühdiagnose des akuten Myokardinfarkts entwickelt und mit frühzeitigen Therapien die Prognose der Patienten verbessert wurden, basiert die Diagnose der akuten Nierenschädigung seit nahezu 50 Jahren unverändert auf dem Serumkreatinin (Tabelle 1). Nicht zuletzt deshalb haben die „Acute Dialysis Quality Initiative“, das „Acute Kidney Injury Network“ und die „American Society of Nephrology“ die Suche nach neuen, prädiktiven Biomarkern für die Frühdiagnose einer akuten Nierenschädigung zur Priorität erklärt [20, 21].

Anforderungen an neue renale Biomarker

Ein idealer Biomarker sollte eine Reihe von Kriterien erfüllen: 1. Das Protein muss von geschädigten Zellen ausgehen. 2. Die Proteinkonzentration in der Körperflüssigkeit muss

Tabelle 1 Kardiale vs. renale akute Biomarker.

Periode	Akuter Myokardinfarkt	Akute Nierenschädigung
1960er	LDH	Serumkreatinin
1970er	CK, Myoglobin	Serumkreatinin
1980er	CK-MB	Serumkreatinin
1990er	Troponin T	Serumkreatinin
2000er	Troponin I	Serumkreatinin
	↓	↓
	Vielfältige Therapien 50% Mortalitätsreduktion	Supportive Therapie Hohe Mortalität

proportional, also dosisabhängig, zum schädigenden Ereignis sein. 3. Der Biomarker sollte frühzeitig nach Eintreten des Organschadens exprimiert werden, wenn dieser also potenziell noch reversibel ist. 4. Die Biomarkerkonzentration sollte nach Beendigung der akuten Schädigungsepisode schnell abfallen. 5. Der Biomarker sollte eine wesentliche Komponente in der Pathophysiologie der Erkrankung darstellen.

Während der letzten 5 bis 10 Jahre gab es intensive Bemühungen, neue renale Biomarker zu entwickeln. Ein Marker, welcher wesentliche der genannten Kriterien zu erfüllen scheint, ist das Neutrophilen Gelatinase-assozierte Lipocalin (NGAL, syn. Lipocalin-2, Siderocalin).

NGAL

Auf der Suche nach neuen renalen Biomarkern wurde NGAL in einem genomweiten Screening als das Gen mit dem frühesten und höchsten Anstieg der mRNA und Proteinkonzentration im Nierengewebe, in Urin und Plasma nach renaler Ischämie identifiziert [22, 23].

NGAL wurde erstmals in neutrophilen Granulozyten als 25 kDa großes und kovalent an Gelatinase gebundenes Protein beschrieben [24]. NGAL gehört zur Familie der Lipocaline und besitzt eine kelchartige Molekülstruktur, die sich ideal für die Bindung von lipophilen Molekülen bzw. als Transporter für Eisen und zahlreiche Liganden und Metaboliten eignet. Aus labormedizinischer Sicht erleichtert die beschriebene Proteaseresistenz die Stabilität des Moleküls und damit die Nachweisbarkeit im Urin.

NGAL wird aus distalen Tubuluszellen in den Urin sezerniert bzw. gelangt vermutlich über einen tubulären „back-leak“ in das Plasma, wird glomerulär filtriert und z.T. im proximalen Tubulus über Megalin- und andere Rezeptoren mittels Endozytose reabsorbiert [25]. Es reguliert den intrarenalen Eisenstoffwechsel und wirkt proliferations- und epithelialisierungsfördernd [26]. NGAL übt mittels Bindung von bakteriellen Eisen-Siderophorenkomplexen bakteriostatische Effekte aus [25, 27], reduziert pro-apoptotische Prozesse und scheint auf diese Weise Schäden am proximalen Tubulus zu limitieren [26]. Weiterhin hemmt es die Angiogenese im Rahmen von Neoplasien unterschiedlicher Genese [28]. Bei gesunden Personen ist NGAL nicht oder nur in Spuren in verschiedenen Geweben bzw. Organen mit akti-

viertem Epithel, wie den Nieren, Lunge, Magen und Darm nachweisbar [29].

NGAL ist im Urin und im Plasma bereits innerhalb weniger Stunden nach ischämischer, septischer oder toxischer renaler Schädigung in Abhängigkeit von Grad und Dauer der Noxe nachweisbar [23, 27]. Auch chronisch-progrediente Nierenerkrankungen, z.B. im Rahmen eines Diabetes mellitus, eines systemischen Lupus erythematodes und einer IgA-Nephropathie, gehen mit einer NGAL-Erhöhung einher [30–32].

Ursprünglich im Tiermodell demonstriert, wurden die Ergebnisse in translationalen, prospektiven Studien auch bei Erwachsenen, Kindern und Neugeborenen bestätigt [23, 25, 33, 34].

In einer Querschnittsstudie unter Einschluss von Patienten mit bereits manifestem akutem Nierenschädigung wies NGAL im Vergleich zu einer gesunden Kontrollkohorte einen um bis zu mehr als 100-fach erhöhten Anstieg der Urin-Konzentration auf [25]. Bei diesen Patienten durchgeführte Nierenbiopsien zeigten eine intensive Anreicherung von NGAL in 50% der kortikalen Nierentubuli vor allem im distalen Tubulus [25].

Prädiktiver Wert von NGAL in klinischen Studien

In einer Pilotstudie bei 71 Kindern nach kardiochirurgischen Eingriffen zur Korrektur von angeborenen Herzfehlern war NGAL bereits 2 Stunden postoperativ von sehr hohem prädiktiven Wert mit einer Fläche unter der Kurve (AUC) der Receiver-Operating Characteristic von 0,99 (Urin-NGAL) bzw. 0,90 (Serum-NGAL) für eine klinisch erst 24 bis 48 Stunden später diagnostizierte akute Nierenschädigung [33]. In größeren Folgestudien unter erneutem Einschluss eines pädiatrischen Patientenkollektivs ohne wesentliche Vorerkrankungen wurden diese prädiktiven Werte bestätigt (Urin-NGAL AUC 0,96 [35], Plasma-NGAL AUC 0,96 [36]).

In einem typischen kardiochirurgischen Patientenkollektiv zur Koronarrevaskularisation und Herzklappenchirurgie fanden sich gute, wenn auch niedrigere prädiktive Werte für NGAL in der Vorhersage einer postoperativen akuten Nierenschädigung mit einer AUC von 0,74 [37] bzw. 0,80 [19]. Mögliche Ursachen können Komorbiditäten, differierende Messzeitpunkte von NGAL und unterschiedliche Probenaufbereitung bzw. Messverfahren sein. In diesen kardiochirurgischen Studien war die NGAL-Konzentration proportional zum Schweregrad und zur Dauer der renalen Schädigung [35, 38] sowie in multivariaten Regressionsanalysen der stärkste unabhängige Risikofaktor für eine akute Nierenschädigung. Darüber hinaus wies NGAL auch einen guten prognostischen Wert in der Vorhersage einer Nierenersatztherapie bzw. einer verlängerten Verweildauer auf der Intensivstation oder im Krankenhaus auf.

In mehreren prospektiven Studien wurde die Rolle von NGAL als Prädiktor einer akuten Nierenschädigung nach der Durchführung einer perkutanen Koronarintervention unter Verwendung von Kontrastmittel untersucht [39, 40]. NGAL im Urin bzw. Plasma konnte eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie bei Kindern mit einer hohen Zuverlässigkeit

(AUC 0,92 bzw. 0,91) innerhalb von 2 bis 4 Stunden nach Kontrastmittelapplikation vorhersagen [39].

Der Wert von NGAL wurde auch bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation untersucht. Trotz unbekanntem Beginn der renalen Schädigung zeigte ein NGAL-Anstieg in einer Kohorte von 301 intensivmedizinischen Patienten mit einer AUC von 0,78 eine akute Nierenschädigung 48 Stunden vor Serumkreatinin an [41]. Nach Ausschluss von Patienten mit einer manifesten akuten Nierenschädigung zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation entsprechend der RIFLE-Klassifikation fand eine Studie eine AUC von 0,96 für eine sich in den nächsten Tagen entwickelnde akute Nierenschädigung [42]. In einer Kohorte von septischen Patienten mit einer akuten Nierenschädigung fanden sich höhere Urin- bzw. Plasma-NGAL-Konzentrationen als in der Vergleichsgruppe ohne akute Nierenschädigung [43]. Eine Nierenersatztherapie wurde von NGAL mit einer AUC von 0,79 [42] bzw. 0,82 [41] vorhergesagt.

Die einmalige Messung von NGAL bei 635 Patienten, welche als Notfall aufgenommen wurden, trug zur sicheren Unterscheidung einer akuten Nierenschädigung von einer normalen Nierenfunktion, einer chronischen Niereninsuffizienz und von einer prärenalen Azotämie bei [44]. Ein positiver NGAL-Test ging mit einer verlängerten Krankenhausverweildauer einher. Die Messung von NGAL bei Patienten im Rahmen der Notaufnahme erlaubte die Prognosestellung für andere klinische Endpunkte wie Initiierung einer extrakor-

poralen Nierenersatztherapie, Aufnahme auf eine Intensivstation und Krankenhausmortalität [44].

Aufgrund der Vielzahl an klinischen Studien zum prädiktiven Wert von NGAL für eine akute Nierenschädigung unterschiedlicher Genese wurde eine Meta-Analyse durchgeführt [45]. Hierzu wurden die Autoren von 26 identifizierten prospektiven Beobachtungsstudien gebeten, den prädiktiven Wert von NGAL für eine einheitlich definierte Definition der akuten Nierenschädigung unter Verwendung eines standardisierten Messzeitpunkts von NGAL (24 bis 48 Stunden vor einer klinisch diagnostizierten akuten Nierenschädigung) neu zu berechnen. Die Uniformierung dieser wichtigen Einflussfaktoren auf den prädiktiven Wert von NGAL [46] diente der Reduktion der Heterogenität in dieser Meta-Analyse.

Insgesamt wurden die Daten von 2538 Patienten aus acht Ländern analysiert. Ca. 20% entwickelten eine akute Nierenschädigung entsprechend der RIFLE-Klassifikation. In Tabelle 2 sind verschiedene Kenngrößen des diagnostischen Werts von NGAL zusammengefasst. Die Sensitivität und Spezifität von NGAL lag sowohl insgesamt als auch in typischen Subgruppen einer akuten Nierenschädigung bei über 75%. Der Vorhersagewert für eine akute Nierenschädigung lag bei 0,80 und für eine Nierenersatztherapie bei 0,78 (Abbildung 3).

Der Trennwert von NGAL variierte entsprechend der Ätiologie der akuten Nierenschädigung erheblich, könnte jedoch bei > 150 ng/mL liegen (Tabelle 2), wie zuletzt mit Hilfe

Tabelle 2 Kenngrößen des diagnostischen Werts von NGAL (mit freundlicher Genehmigung von Elsevier Publ.) [45].

NGAL zur AKI Frühdiagnose	Sensitivität (95% CI)	Spezifität (95% CI)	DOR (95% CI)	AUC-ROC (95% CI)	Trennwert (ng/mL)
Insgesamt (487/2538 Patienten)	76,4 (70,4–81,6)	85,1 (76,6–90,9)	18,6 (9,0–38,1)	0,815 (0,732–0,892)	> 190,2 (122,8–257,2)
Nach kardiochirurgischen Eingriffen (307/1204 Patienten)	75,5 (70,2–82,4)	75,1 (65,2–86,3)	13,1 (5,7–34,8)	0,775 (0,669–0,867)	> 273,6 (145,0–289,2)
Bei kritisch Kranken (123/602 Patienten)	76,4 (59,9–87,5)	75,5 (52,2–89,7)	10,0 (3,0–33,1)	0,728 (0,615–0,834)	> 155,0 (150,8–169,0)
Nach Kontrastmittelgabe (34/191 Patienten)	77,8 (62,8–88,0)	96,3 (74,4–99,6)	92,0 (10,7–794,1)	0,894 (0,826–0,950)	> 100,0 (80,0–100,0)
Urin NGAL (n = 14) ^a	77,8 (70,9–83,5)	84,3 (72,8–91,3)	18,6 (7,2–48,4)	0,837 (0,762–0,906)	> 193,2 (123,7–405,7)
Plasma NGAL (n = 9) ^a	73,4 (62,3–82,2)	86,6 (72,0–94,3)	17,9 (6,0–53,7)	0,775 (0,679–0,869)	> 179,2 (153,9–199,3)
Assay mit kommerziellen AK (n = 14)	76,9 (69,4–83,1)	83,4 (72,0–90,8)	16,7 (7,1–39,7)	0,732 (0,656–0,830)	> 246,4 (88,5–277,2)
Standardisierte Laborplattform (n = 5)	75,4 (63,8–84,2)	89,3 (81,9–93,9)	25,5 (8,9–72,8)	0,830 (0,741–0,918)	> 150,6 (145,0–155,0)

^aEnthält Studien mit NGAL-Messung sowohl im Urin als auch im Plasma. AKI, akute Nierenschädigung; DOR, diagnostische Odds Ratio; AUC-ROC, Fläche unter der Kurve für die Receiver Operating Characteristic; AK, Antikörper.

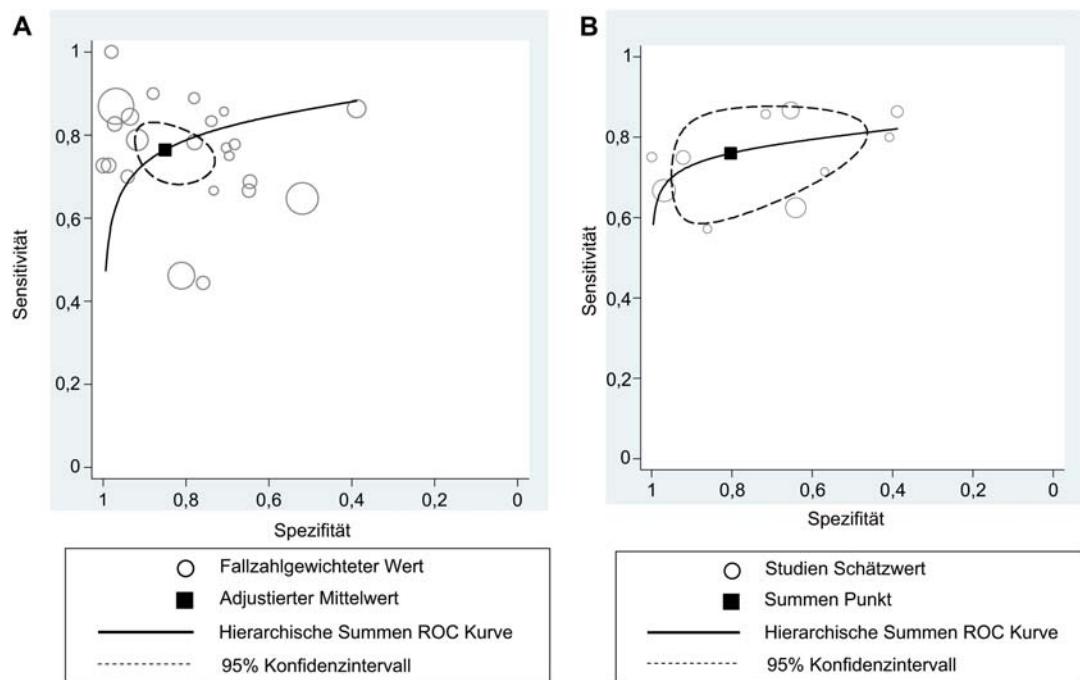


Abbildung 3 Prädiktiver Wert von NGAL für (A) eine akute Nierenschädigung und (B) eine Nierenersatztherapie in einer hierarchischen Summen ROC (HSROC) Analyse [45].
ROC, Receiver Operating Characteristic. (Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier Publ.).

von standardisierten klinischen Laborplattformen (Triage, Biosite/Inverness bzw. ARCHITECT, Abbott) ermittelt wurde. Das deckt sich mit den Normalwerten bei Gesunden (<100 ng/mL [24]), bedarf aber einer Bestätigung in größeren Patientenkollektiven.

Der prädiktive Wert von Urin-NGAL scheint minimal besser zu sein als der von Plasma-NGAL. Ein recht deutlicher Vorteil ergibt sich für die standardisierten Laborplattformen (AUC 0,83) im Vergleich zu Assays, welche mit Hilfe von kommerziell erhältlichen Antikörpern (AUC 0,73) durchgeführt wurden. Ob das einen robusten Effekt darstellt, erfordert weitere Untersuchungen.

Die Meta-Analyse kann nicht alle Fragen klären, wie jene nach allgemeinverbindlichen Trennwerten, und weist Limitationen auf. So beruhen die Ergebnisse der Untersuchung auf Single-Center-Studien, welche einen Kreatinin-basierten Endpunkt verwendeten. Für die Probenaufarbeitung bzw. -lagerung erfolgte keine Standardisierung. Es liegen keine Daten für eine NGAL-Analyse in frisch gewonnenen Proben vor. Bei intensivmedizinischen Patienten könnte in Unkenntnis des Beginns eines bzw. mehrerer möglicher renaler Schädigungsereignisse der optimale Zeitpunkt der NGAL-Bestimmung verpasst worden sein. Der Einfluss von Komorbiditäten auf den Vorhersagewert von NGAL bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

In klinischen Studien scheint NGAL auf nephroprotektive bzw. nephrotoxische Effekte zeitnah zu reagieren. In einer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie unter Einschluss von 100 Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen hat eine perioperative Natriumbikarbonatinfusion die Inzidenz der akuten Nierenschädigung,

welche sich im Laufe der ersten fünf postoperativen Tage entwickelte, um 40% gesenkt. NGAL zeigte diesen therapeutischen Effekt von Bikarbonat bereits am Tag der Operation an [47]. Analog war die Verwendung von Aprotinin, einem wie zuletzt gezeigt nierenschädlichen Antifibrinolytikum [48], in einem ähnlichen Patientenkollektiv mit frühzeitig erhöhten NGAL-Werten verbunden [49].

NGAL-Analytik

Derzeit sind zwei automatisierte labordiagnostische Systeme zur NGAL-Messung in Deutschland verfügbar. Biosite/Inverness Medical hat den Triage NGAL Test im März 2009 und Abbott Diagnostics den ARCHITECT NGAL Test im Dezember 2009 eingeführt.

Triage NGAL ist ein „Point-of-care“-Fluoreszenz-Immunoassay für die quantitative Bestimmung von NGAL aus EDTA-antikoagulierten Vollblut- oder Plasmaproben. Laut Herstellerangaben sind zwischen Plasma NGAL und Hämoglobin (bis 5 mg/mL), Lipide, Rheumafaktoren, Bilirubin (bis 0,15 mg/mL) oder Arzneimitteln, wie z.B. Ceftriaxon, Furosemid, Heparin oder Kontrastmitteln keine relevanten analytischen Interferenzen nachweisbar.

Der ARCHITECT Urin-NGAL ist ein Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay zur quantitativen Bestimmung von NGAL in humanem Urin.

Die Messbereiche des Triage bzw. ARCHITECT NGAL Tests liegen laut Herstellerangaben bei 60 bis 1300 ng/mL bzw. bis 1500 ng/mL. Das Probenvolumen beträgt jeweils

wenige Hundert Mikroliter und die Messzeit beträgt bei beiden Systemen ca. 15 Minuten.

NGAL: das renale Troponin?

In Tabelle 3 sind ausgewählte Eigenschaften und Kenngrößen von NGAL und kardialem Troponin einander gegenübergestellt. Kardiales Troponin scheint eine höhere Organspezifität und günstigere prädiktive Eigenschaften aufzuweisen, welche möglicherweise z.T. auf die perfektionierte Analytik zurückzuführen sind. Inwieweit sich die Analysemethoden für NGAL weiter verbessern lassen, bleibt abzuwarten.

Implikationen von NGAL

Mit Hilfe eines prädiktiven renalen Biomarkers kann ein Paradigmenwechsel im klinischen Alltag eingeleitet werden. Eine frühere Information über einen akuten strukturellen renalen Schaden sollte die ärztliche Aufmerksamkeit auf eine zeitnahe Vermeidung eines manifesten und möglicherweise irreversiblen Nierenfunktionsverlusts lenken.

NGAL-positive Patienten könnten von einem früher eingeleiteten hämodynamischen Monitoring und angepassten hämodynamischen Zielwerten, z.B. für den mittleren arteriellen Blutdruck bzw. das Herzzeitvolumen oder von einem optimierten intravaskulären Hydrierungszustand, profitieren. Ein früher Stopp von Nephrotoxinen wie nicht-steroidale Antiphlogistika, ACE-Inhibitoren oder Gentamycin und die sparsame oder spätere Verwendung von Kontrastmitteln wären weitere denkbare Maßnahmen.

Abhängig von der Bestätigung in großen, multizentrischen Studien könnte eine Messung von NGAL unmittelbar nach Aufnahme auf die Intensivstation solche Patienten identifizieren, die bereits frühe strukturelle Nierenschäden aufweisen und diese unabhängig von ihrem präoperativen Risiko oder der durchgeführten Operationsart für eine sich entwickelnde akute Nierenschädigung stratifizieren. Der Zeitpunkt der NGAL-Messung während des Intensivstationsaufenthalts der Patienten bedarf weiterer Untersuchungen. Es ist jedoch vorstellbar, dass innerhalb von 6 Stunden nach jeder potenziellen renalen Schädigung, eine Messung sinnvoll wäre, um

relevante subklinische renale Schäden bereits vor funktionellen Ausfällen frühzeitig zu detektieren und entsprechend die Therapie anzupassen.

Ein früher Start einer extrakorporalen Nierenersatztherapie könnte bei Patienten mit erhöhtem NGAL erwogen werden, bevor sich Organödeme und eine urämische Stoffwechsel Lage entwickeln. Ein potentieller Vorteil durch einen früheren Start einer Nierenersatztherapie bei NGAL-positiven Patienten sollte in großen, prospektiven Studien untersucht werden, bevor definitive Empfehlungen gegeben werden können.

Weiterhin könnten Patienten während der Notaufnahme zur Unterscheidung einer drohenden manifesten akuten Nierenschädigung von einer prärenalen Azotämie profitieren. Ein NGAL-positiver Befund könnte bei Patienten ohne Serumkreatininerhöhung zur Entscheidungsfindung über die Aufnahme in das Krankenhaus bzw. auf die Intensivstation beitragen. Umgekehrt wäre ein negativer NGAL-Befund bzw. eine NGAL-Konzentration unterhalb des Trennwertes für eine akute Nierenschädigung ein Entscheidungskriterium bezüglich der Entlassung des Patienten. Ein zuvor unbekannterweise aktuell erhöhter Serumkreatininwert ließe sich bei negativem NGAL-Befund als chronische Niereninsuffizienz deuten.

Nach Etablierung eines einheitlichen Trennwertes von NGAL für eine akute Nierenschädigung könnten neue oder bereits bekannte Medikamente mit potentiell nephroprotektiven Eigenschaften, wie z.B. natriuretisches Peptid [51] oder Natriumbikarbonat [47], frühzeitiger eingesetzt werden.

Die aufgeführten Anwendungsmöglichkeiten von NGAL bedürfen jedoch der Untersuchung in randomisierten Studien.

Limitationen von NGAL

Die Datenlage zum prädiktiven Wert von NGAL ist nicht einheitlich, es konnte bislang kein verbindlicher Trennwert etabliert werden. In den vorliegenden Studien wurden oftmals unterschiedliche Definitionen der akuten Nierenschädigung verwendet, was eine erschwerte Vergleichbarkeit der Sensitivität und Spezifität von NGAL für eine akute Nierenschädigung zwischen den Studien mit sich bringt und eine definitionsbezogene Störgröße darstellen kann. Der bei Erwachsenen im Vergleich zu Kindern etwas reduzierte prä-

Tabelle 3 Biologische Eigenschaften und prädiktive Kenngrößen von NGAL vs. kardiales Troponin.

	NGAL	Kardiales Troponin
Vorkommen	Aktivierte Epithelien (Niere, Lunge, Leber) und Neutrophile	Myokard
AUC	> 0,73 (> 0,83 für neue Assays)	> 0,85 (sTNI: > 0,95 [50])
Sensitivität	70 bis 80% (Kinder > 90%)	> 70% (sTNI: > 90% [50])
Spezifität	70 bis 80% (Kinder > 90%)	> 90% (sTNI: > 90% [50])
Grenzwert	> 150 ng/mL?	Trop T: > 0,03, (sTNI: > 0,04)
Erhöhung	Akute Nierenschädigung, Sepsis, Progrediente chronische Niereninsuffizienz, Tumorerkrankungen	Myokardzellschaden (nicht gleichzusetzen mit reduzierter Koronarperfusion)
Intervention	Studien benötigt	Herzkatheter, Lyse

sTNI, sensitives Troponin I.

diktive Wert von NGAL für eine akute Nierenschädigung könnte durch eine mangelnde Organspezifität von NGAL bei gleichzeitig vorliegenden multiplen Grunderkrankungen älterer Patienten mit bedingt sein. Auf der anderen Seite erlauben möglicherweise die Limitationen von Serumkreatinin als renaler Marker keine höheren prädiktiven Werte für NGAL in der Vorhersage kreatininbasierter Endpunkte von Studien. Weitere Störfaktoren könnten das Patientenalter, die Messmethode, Harnwegsinfektionen und Komorbiditäten, welche mit einer nicht-renalen Freisetzung von NGAL verbunden sind, sein. Diese und andere Limitationen von NGAL bzw. der konkrete Nutzen einer NGAL-Messung und darauf beruhenden klinischen Entscheidungen sollten in großen multizentrischen Studien untersucht werden. Eine günstige Voraussetzung hierfür scheint, aufgrund der biologischen Plausibilität der Entdeckung von NGAL als renaler Biomarker, der vorliegenden Ergebnisse zahlreicher klinischer Studien und einer Meta-Analyse mit einem guten prädiktiven Wert für NGAL in der Vorhersage einer akuten Nierenschädigung, gegeben zu sein.

Interessenskonflikt

M.H. hat Vortragshonorare von Biosite/Inverness und Abbott Diagnostics erhalten. Beide Firmen entwickeln NGAL als Marker zur Frühdiagnose renaler Schäden und waren nicht an der Erstellung/Revision dieses Manuskripts beteiligt.

Literatur

- Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365–70.
- Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 2009; 119:2444–53.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup. 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. *Crit Care* 2004;8:R204–12.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *J Am Med Assoc* 2005;294:813–8.
- Costa E, Silva VT, de Castro I, Liaño F, Muriel A, Rodriguez-Palomares JR, et al. Sequential evaluation of prognostic models in the early diagnosis of acute kidney injury in the intensive care unit. *Kidney Int* 2009;75:982–6.
- Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007;35:1837–43.
- Arnaoutakis GJ, Bihorac A, Martin TD, Hess PJ Jr, Klodell CT, Ejaz AA, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury in aortic arch surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:1554–60.
- Haase M, Bellomo R, Matalanis G, Clazavacca P, Dragun D, Haase-Fielitz A. A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:1370–6.
- McCullough PA, Stacul F, Becker CR, Adam A, Lameire N, Tumlin JA, et al. Contrast-Induced Nephropathy (CIN) Consensus Working Panel: executive summary. *Rev Cardiovasc Med* 2006;7:177–97.
- Finn WF. The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:i2–10.
- Morgera S, Kraft AK, Siebert G, Luft FC, Neumayer HH. Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis* 2002;40:275–9.
- Kellum JA, Hoste EA. Acute kidney injury: epidemiology and assessment. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2008;241:6–11.
- Devarajan P. The strong silent type: the distal tubule to the rescue. *Crit Care Med* 2009;37:2129–30.
- Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med* 2008;36(4 Suppl): S146–51.
- Feltes CM, Van Eyk J, Rabb H. Distant-organ changes after acute kidney injury. *Nephron Physiol* 2008;109:80–4.
- Kramer AA, Postler G, Salhab KF, Mendez C, Carey LC, Rabb H. Renal ischemia/reperfusion leads to macrophage-mediated increase in pulmonary vascular permeability. *Kidney Int* 1999; 55:2362–7.
- Liu M, Liang Y, Chigurupati S, Lathia JD, Pletnikov M, Sun Z, et al. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1360–70.
- Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery – a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2009;37:553–60.
- Kellum JA, Mehta RL, Levin A, Molitoris BA, Warnock DG, Shah SV, et al. Development of a clinical research agenda for acute kidney injury using an international, interdisciplinary, three-step modified Delphi process. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:887–94.
- Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:509–14.
- Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, Kaskel FJ, Moore LC, Devarajan P. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int* 2003;63:1714–24.
- Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2534–43.
- Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993;15:268:10425–32.
- Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005;115:610–21.
- Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gela-

tinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3073–82.

27. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:407–13.

28. Tong Z, Kunnumakkara AB, Wang H, Matsuo Y, DiagaradJane P, Harikumar B, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel suppressor of invasion and angiogenesis in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2008;68:6100–8.

29. Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482:272–83.

30. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Campo S, Fazio MR, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:337–44.

31. Brunner HI, Mueller M, Rutherford C, Passo MH, Witte D, Grom A, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2577–84.

32. Ding H, He Y, Li K, Yang J, Li X, Lu R, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Clin Immunol* 2007;123:227–34.

33. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231–8.

34. Lavery AP, Meinzen-Derr JK, Anderson E, Ma Q, Bennett MR, Devarajan P, et al. Urinary NGAL in premature infants. *Pediatr Res* 2008;64:423–8.

35. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grnier F, Workman R, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:665–73.

36. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 2007;11:R127.

37. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006;105:485–91.

38. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Ma Q, Bennett MR, Möckel M, et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg* 2009;88:124–30.

39. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH 3rd, Ma Q, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:2089–95.

40. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol* 2006;26:287–92.

41. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med* 2010;36:444–51.

42. Constantin JM, Futier E, Perbet S, Roszyk L, Lautrette A, Gilhart T, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: a prospective study. *J Crit Care* 2010;25:176.e1–6.

43. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morimatsu H, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med* 2010;36:452–61.

44. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise M, Canetta PA, Barasch N, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008;148:810–9.

45. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, NGAL Meta-Analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1012–24.

46. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Bennett M, Story D, Matalanis G, et al. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3349–54.

47. Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, et al. Sodium bicarbonate to prevent increases in serum creatinine after cardiac surgery: a pilot double-blind, randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009;37:39–47.

48. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, McAdams C, Murkin JM, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008;358:2319–31.

49. Wagener G, Gubitosa G, Wang S, Borregaard N, Kim M, Lee JT. Increased incidence of acute kidney injury with aprotinin use during cardiac surgery detected with urinary NGAL. *Am J Nephrol* 2008;28:576–82.

50. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868–77.

51. Swärd K, Valsson F, Odencrants P, Samuelsson O, Ricksten SE. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2004;32:1310–5.