

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) als Marker der akuten Nierenschädigung

Dr. med. Kai M. Schmidt-Ott, Abteilung für Nephrologie und Hypertensiologie, Experimental and Clinical Research Center, Charité Berlin, Campus Buch, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Helios Klinikum Berlin-Buch

Die akute Nierenschädigung stellt ein häufiges und schwerwiegendes Krankheitsbild dar, dessen Frühdiagnose klinisch ausgesprochen wichtig ist, aber durch traditionelle Laboruntersuchungen nicht gewährleistet wird. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) wurde in präklinischen und klinischen Studien als vielversprechender Biomarker der akuten Nierenschädigung identifiziert und wird spezifisch von der geschädigten Niere gebildet und in den Urin ausgeschieden. Die Urin-NGAL-Bestimmung stellt den Vorreiter einer neuen Generation von Diagnostika dar, die allein oder in Kombination die Frühdiagnostik der akuten Nierenschädigung verbessern werden. Derartige Biomarker werden in der Zukunft nicht nur ärztliche Entscheidungsprozesse im klinischen Alltag beeinflussen, sondern auch die Grundlage für die Testung neuartiger notfallmäßiger Therapieansätze bei dieser häufig zu spät erkannten Erkrankung darstellen.

Klinische Bedeutung der akuten Nierenschädigung

Die akute Nierenschädigung (engl.: acute kidney injury, AKI) wurde bereits im frühen 19. Jahrhundert als eigenständiges Krankheitsbild identifiziert und damals als „Ischuria renalis“ bezeichnet. Unter akuter Nierenschädigung versteht man eine zügig fortschreitende, jedoch potenziell reversible Einschränkung der Nierenfunktion. Häufigste Ursache ist eine gestörte Blutversorgung der Nieren. Diese kann z. B. infolge generalisierter Infektionen (Sepsis), bei Blutverlusten oder Blutdruckabfällen im Rahmen von Operationen oder bei Erkrankungen der nierenversorgenden Blutgefäße (z. B. Gefäßwandentzündung) auftreten. Andere häufige Ursachen sind nierenschädigende Medikamente (z. B. Röntgenkontrastmittel) oder körpereigene Proteine, die in großer Menge und

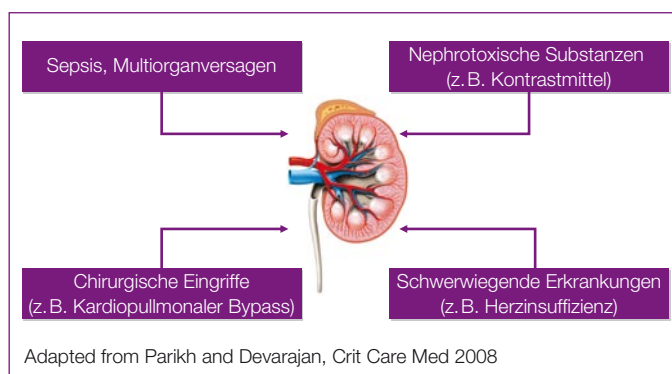


Abb. 1: Häufige Ursachen für die akute Nierenschädigung

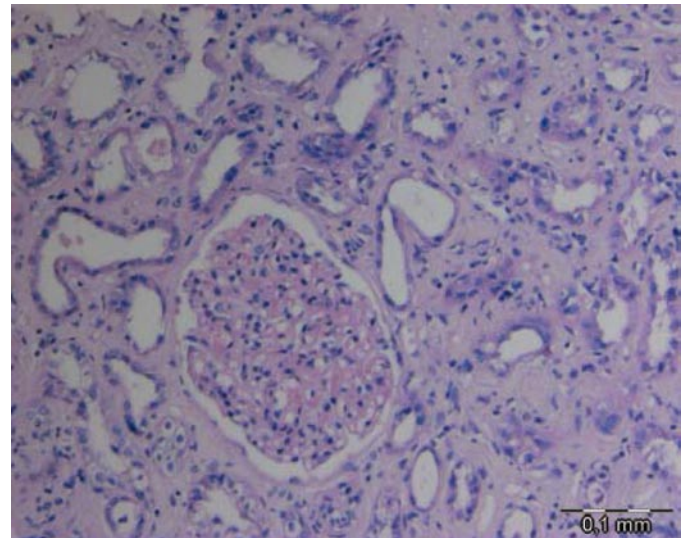


Abb. 2: Histologisches Bild einer durch akute Tubulusnekrose geschädigten Niere. Es fallen weite Nierentubuli mit regressiven Veränderungen als Zeichen der strukturellen Schädigung auf. (Das Foto wurde freundlicherweise von Prof. Wolfgang Schneider, Helios-Klinikum Berlin, zur Verfügung gestellt.)

in freier Form die Nieren schädigen können (z. B. freigesetztes Myoglobin bei ausgedehnten Muskelverletzungen) (s. Abb. 1). Die Folge ist eine Gewebeschädigung in der Niere, die zum vorübergehenden oder dauerhaften Funktionsverlust führt (s. Abb. 2). Hierdurch verbleiben Stoffwechselendprodukte (wie z. B. Kreatinin und Harnstoff) im Blut, die normalerweise von der Niere über den Urin ausgeschieden werden.

Es entwickelt sich eine Urämie, also eine Vergiftung des Körpers mit zurückgehaltenen Toxinen, die klinisch zu Schwäche, Verwirrtheit und bei weiterem Fortschreiten zu Bewusstseinsstörungen führt. Da die Niere außerdem wesentlich an der Regulation von Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt im Körper beteiligt ist, werden auch diese Funktionen im Verlauf der Erkrankung beeinträchtigt. So beobachtet man bei Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts häufig erhöhte Blutdruckwerte, Gewebeschwellungen und Luftnot, die durch Flüssigkeitsretention im Körper hervorgerufen werden.

Tabelle 1:

RIFLE-Kriterien definieren den Grad der akuten Nierenschädigung entsprechend der Serum-Kreatinin-Konzentration und von Urin-Ausscheidungskriterien. Das Akronym RIFLE steht für Risk (Risiko), Injury (Schädigung), Failure (Versagen), Loss (persistierende Schädigung) und End stage renal disease (terminale Niereninsuffizienz). Dabei stellen R, I und F Akutkriterien dar, während L und E erst im Verlauf beurteilt werden können (Bellomo et al., Crit. Care 2004; 8: R204).			
Klassifikation der akuten Nierenschädigung nach RIFLE-Kriterien	RIFLE-Kategorie	Kriterien	
Akut-Klassifikation	Risk	Akuter Anstieg des Serum-Kreatinins auf mehr als das 1,5-fache oder Abfall der GFR um 25 %	Urinausscheidung < 0,5 ml/kg/h für mindestens 6 h
	Injury	Akuter Anstieg des Serum-Kreatinins auf mehr als das 2-fache oder Abfall der GFR um 50 %	Urinausscheidung < 0,5 ml/kg/h für mindestens 12 h
	Failure	Akuter Anstieg des Serum-Kreatinins auf mehr als das 3-Fache oder um > 44 µmol/l auf > 350 µmol/l oder Abfall der GFR um 75 %	Urinausscheidung < 0,3 ml/kg/h für mindestens 24 h oder Anurie für mindestens 12 h
Verlaufsklassifikation	Loss	Persistente Nierenschädigung für > 4 Wochen	
	ESRD (End stage renal disease)	Terminale Niereninsuffizienz für > 3 Monate	

Bei voller Ausprägung dieser Symptome und bei Versagen konservativer therapeutischer Maßnahmen spricht man von einer terminalen Niereninsuffizienz, die therapeutisch nur durch Nierenersatzverfahren (z. B. die Hämodialyse und/oder Hämofiltration) beherrschbar ist (s. Abb. 3).

Trotz dieser schwerwiegenden und potenziell lebensbedrohlichen Folgen des akuten Nierenversagens sind die derzeitigen Möglichkeiten zur Frühdiagnose der Erkrankung beschränkt. In der klinischen Routine identifiziert man das akute Nierenversagen durch einen Anstieg des Serum-Kreatinins, eines Stoffwechselproduktes im Blut, das nach Filtration durch die Nieren in den Urin ausgeschieden wird (s. Tabelle 1). Dabei zeigt ein Anstieg des Serum-Kreatinins eine Verschlechterung der Nierenfunktion an. Naturgemäß zeigen sich diese Anstiege jedoch erst mit einer Verzögerung von Stunden bis Tagen nach Eintreten der Nierenschädigung, da sich das Stoffwechselprodukt Kreatinin zunächst im Blut anhäufen muss. Eine Diagnose über die Detektion einer verminderten Urinausscheidung erlaubt zwar eine frühzeitigere Erkennung der akuten Nierenschädigung. Diese Möglichkeit wird aber in der klinischen Praxis häufig nicht genutzt, da dies die Anlage eines Harnblasenkatheters und eine engmaschige Überwachung erfordert. Im Vergleich mit anderen Organsystemen – beispielsweise dem Herz, wo eine akute Gewebeschädigung (z. B. mittels der kardialen Troponine) innerhalb weniger Minuten detektiert werden kann – stehen analoge Tests für die Niere im klinischen Alltag bisher nicht zur Verfügung. Daraus erklärt sich, dass die frühe Diagnose einer akuten Nierenschädigung in der Praxis oft verpasst wird. Dabei wäre eine Früherkennung bereits im Stadium der Gewebeschädigung äußerst wünschenswert, da in diesem Falle frühzeitig ärztliche Maßnahmen eingeleitet werden könnten, um den Schaden zu begrenzen.

Die potenzielle Bedeutung einer Frühdiagnose der akuten Nierenschädigung

Die Inzidenz der akuten Nierenschädigung wird mit ca. 7 % aller Krankenhauspatienten beziffert. Bemerkenswert ist, dass ihr Auftreten mit einer ausgesprochen schlechten Prognose assoziiert ist. So entwickeln von kritisch erkrankten Patienten ca. 6 % eine akute Nierenschädigung, die ein Nierenersatzverfahren erfordert. Allein bei diesen Patienten liegt die Sterblichkeit (trotz effektiver Dialysetherapie) bei ca. 60 %. Dies erklärt sich daraus, dass die akute Nierenschädigung als solche einen wesentlichen Risikofaktor für Komplikationen in anderen Organsystemen darstellt. Somit würde eine frühzeitige Detektion der akuten Nierenschädigung erheblich zur Risikoeinschätzung für den Patienten beitragen und damit wesentliche ärztliche Entscheidungen im Verlauf der Erkrankung bestimmen (z. B. die Entscheidung zur frühzeitigen Verlegung auf eine Intensivstation). Weiterhin ist aus Studien an Versuchstieren bekannt, dass mehrere verschiedene pharmakotherapeutische Ansätze eine Verbesserung der Nierenfunktion bei akuter Nierenschädigung ermöglichen – dies jedoch nur bei frühzeitigem Therapiebeginn. Folglich wäre ein Labortest, der frühzeitig eine akute Nierenschädigung detektieren könnte, nicht nur ein wesentlicher Fortschritt für die Prognoseeinschätzung und das Management akut kranker Patienten, sondern auch die Grundlage für die Etablierung neuartiger therapeutischer Ansätze, die auf einer Frühdiagnose der akuten Nierenschädigung basieren.

Tabelle 2:

Testcharakteristika von Urin-NGAL und Serum-Kreatinin zur Detektion einer akuten Nierenschädigung bei neu aufgenommenen Patienten einer Notaufnahme (Nickolas et al., Ann. Intern. Med. 2008; 148: 810). AUC: Area under the receiver-operating characteristic curve.				
Marker	Cut-off	Sensitivität (95 % KI)	Spezifität (95 % KI)	AUC (95 % KI)
Urin-NGAL	85 µg/g Kreatinin	0,93 (0,78–0,99)	0,98 (0,97–0,99)	0,948 (0,881–1,0)
	130 µg/g Kreatinin	0,90 (0,73–0,98)	0,995 (0,99–1,0)	
Serum-Kreatinin	124 µmol/l	0,93 (0,73–0,99)	0,75 (0,71–0,78)	0,921 (0,865–0,978)
	221 µmol/l	0,77 (0,58–0,90)	0,93 (0,90–0,95)	

Die Identifikation von NGAL als Biomarker der akuten Nierenschädigung

Die Suche nach neuartigen Biomarkern der akuten Nierenschädigung wurde wesentlich beschleunigt durch die Einführung neuartiger experimenteller Ansätze zur genomweiten Analyse der Genexpression mittels Microarray-Analyse. In solchen Analysen der Niere im Tierexperiment fiel auf, dass die Expression des Gens, das für das Protein NGAL kodiert, eine massive Aktivierung nach experimentell induzierter akuter Nierenschädigung zeigte. In Analogie zeigten Proteomanalysen, dass NGAL eines der frühesten und am stärksten induzierten Proteine in der geschädigten Niere war. Interessanterweise wurde das Protein aus den Zellen sezerniert und somit auch im Blut und im Urin dieser Tiere detektiert. Es zeigte sich bald, dass es sich hierbei um einen hochspezifischen und robusten Befund handelte, der in mehreren unabhängigen tierexperimentellen Studien validiert wurde. Die Induktion der NGAL-Expression in der geschädigten Niere korrelierte dabei eng mit dem Grad der Schädigung und zeigte bis zu 1000-fache Anstiege im Vergleich mit intakten Nieren. Diese tierexperimentellen Befunde wurden in nahezu identischem Ausmaß auch bei Schädigungen der menschlichen Niere beobachtet. So zeigten sich in einer frühen Studie bei intensivmedizinisch betreuten Patienten mit akutem Nierenversagen ca. 10-fache Anstiege der NGAL-Konzentration im Plasma und gleichzeitig mehr als 100-fache Anstiege der Urin-NGAL-Konzentration im Vergleich mit nierengesunden Patienten.

Tabelle 3:

Urin-NGAL übertrifft das Serum-Kreatinin als Prädiktor eines ungünstigen klinischen Verlaufs (definiert durch Aufnahme auf die Intensivstation, Nephrologie-Konsil, Dialysetherapie oder Sterblichkeit) (Multivariate Regressionsanalyse, Nickolas et al., Ann. Intern. Med. 2008; 148: 810).	
Marker	Odds Ratio (95 % KI)
Urin-NGAL > 130 µg/g	24,70 (7,69 – 79,42)
Serum-Kreatinin > 221 µmol/l	6,03 (2,25 – 16,14)

Erste Untersuchungen wurden an größeren Stichproben pädiatrischer Patienten durchgeführt, die im Rahmen von Herzoperationen einen kardiopulmonalen Bypass erhielten, da bei diesen eine hohe Inzidenz einer akuten Nierenschädigung bekannt ist. Tatsächlich entwickelten in einer dieser Studien 28 % der Patienten in der Folge der Operation eine akute Nierenschädigung (definiert durch einen Anstieg des Serum-Kreatinins um 50 %), jedoch konnte diese Diagnose basierend auf Messungen des Serum-Kreatinins erst 1 bis 3 Tage nach der Schädigung gestellt werden. Dagegen waren die Urin- und Plasma-NGAL-Werte bereits 2–6 Stunden nach Chirurgie erhöht, wobei die Urinbestimmung eine bessere Leistungsfähigkeit zeigte als die NGAL-Bestimmung aus Plasma. Beide stellten unabhängige Prädiktoren der später mittels Kreatinin-Anstieg nachgewiesenen Nierenschädigung dar.

Ähnliche Befunde zeigten sich auch bei Erwachsenen, die im Anschluss an Herzoperationen eine akute Nierenschädigung entwickelten. Auch hier fanden sich signifikante Anstiege der Urin-NGAL-Konzentration schon 1 bis 3 Stunden nach der Operation. Weitere Untersuchungen erstreckten sich auf andere, nicht durchblutungsbedingte Formen der Nierenschädigung. So konnte eine Erhöhung der Urin-NGAL-Konzentration eine Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation ebenso vorhersagen wie eine akute Nierenschädigung nach Kontrastmittelgabe. Während diese Daten aus frühen Studien an relativ kleinen Patientenkollektiven stammen, konnten sie mittlerweile auch an größeren Kohorten validiert werden (Tabelle 2 und Tabelle 3).

In einer Studie an 635 Patienten, die über die Notaufnahme eines Universitätskrankenhauses in New York aufgenommen wurden, zeigten sich signifikant erhöhte Urin-NGAL-Spiegel bei den Patienten, die im Verlauf eine akute Nierenschädigung entwickelten, im Vergleich zu Patienten, die keine strukturelle Nierenschädigung aufwiesen. Die Sensitivitäts- und Spezifitätskennzahlen dieses Tests waren denen der einfachen Serum-Kreatinin-Messung überlegen (Tab. 2). Zusätzlich stellte die Erhöhung der Urin-NGAL-Spiegel einen unabhängigen Prädiktor eines ungünstigen klinischen Verlaufs dar (Tab. 3). Diese Daten werden derzeit in einer multizentrischen Kohortenstudie validiert.



Abb. 3: Eine akute Nierenschädigung wird mit Hilfe eines Nierenersatzverfahrens behandelt. Das rechts im Bild dargestellte Gerät ermöglicht eine kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH) und ersetzt bzw. unterstützt so die Funktion der akut geschädigten Niere. (Das Foto wurde freundlicherweise von Dr. Saban Elitok, Helios Klinikum Berlin, zur Verfügung gestellt.)

NGAL im Vergleich mit anderen Biomarkern der akuten Nierenschädigung

Neben NGAL wurden in den letzten Jahren auch weitere Proteine als potenzielle Biomarker der akuten Nierenschädigung identifiziert. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang unter anderem kidney injury molecule-1 (Kim-1), N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG), α 1-Mikroglobulin, α 1-acid glycoprotein, liver-type fatty acid binding protein 1 (L-FABP) und interleukin-18 (IL-18). Für jeden dieser Marker liegen präklinische und teilweise auch umfangreiche klinische Daten vor. Dagegen gibt es nur wenige Studien von Paralleluntersuchungen von Patientenproben mit verschiedenen Markern (s. z. B. Tabelle 4).

Eine mögliche zukünftige Strategie ist die klinische Einführung eines Multi-Marker-Panels, das aus Kombinationen mehrerer Biomarker besteht und die individuellen Testcharakteristika jedes einzelnen Markers übertrifft. Entsprechende Studien werden gegenwärtig durchgeführt.

Tabelle 4:

AUC (Area under the receiver-operating characteristic curve) als Maß für die Testcharakteristika unterschiedlicher Biomarker der akuten Nierenschädigung. Eine AUC von 1,00 entspricht einem Test mit einer Sensitivität und einer Spezifität von jeweils 100 %. NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NAG: N-acetyl- β -glucosaminidase; α 1-MG: α 1-Mikroglobulin; α 1-AG: α 1-acid glycoprotein (Nickolas et al., Ann. Intern. Med. 2008; 148: 810).

Marker	Urin-NGAL	Urin-NAG	Urin- α 1-MG	Urin- α 1-AG	Serum-Kreatinin
AUC	0,948	0,713	0,887	0,832	0,921

Abbott GmbH & Co. KG
 Diagnostika
 Max-Planck-Ring 2
 65205 Wiesbaden
 Deutschland
 Tel. (+49) 61 22 58 0
 Fax (+49) 61 22 58 12 44
 www.abbottdiagnostics.de

Abbott Ges.m.b.H.
 Diagnostics
 Perfektastrasse 84A
 1230 Wien
 Österreich
 Tel. (+43) 1 89 122 0
 Fax (+43) 1 89 122 44
 www.abbottdiagnostics.at

Abbott AG
 Diagnostics
 Neuhofstrasse 23
 6341 Baar
 Schweiz
 Tel. (+41) 41 768 44 44
 Fax (+41) 41 768 44 50
 www.abbottdiagnostics.com

Reprint – Abbott Times 2/2008



Offene Fragen

Bei allem Enthusiasmus für diese neue Generation an Diagnostika sollen hier auch die gegenwärtigen Limitierungen der verfügbaren Daten erwähnt werden. Ein wesentliches, dem diagnostischen Prozess bei akuter Nierenschädigung inhärentes Problem ist das häufige Fehlen des diagnostischen „Goldstandards“, der nur durch eine Nierengewebsanalyse nach diagnostischer Probenentnahme gegeben wäre. Durch diese histopathologische Untersuchung wäre prinzipiell eine diagnostische Sicherung der strukturellen Nierenschädigung beim Patienten möglich. Sie ist jedoch aufgrund ihrer Risiken in der Regel nicht verantwortbar. Somit fußt in allen bisherigen Studien von NGAL als Biomarker die Diagnose der akuten Nierenschädigung weitgehend auf den traditionellen Laborparametern und dem klinischen Verlauf.

Ein weiteres Problem der verfügbaren Studien zur Analyse von Urin-NGAL als Marker der Nierenschädigung ist die Verschiedenheit der verfügbaren Methoden. Diese beinhalten sowohl enzyme-linked-immunosorbent-assay-(ELISA)-basierte Kits verschiedener Anbieter zur immunologischen Detektion von NGAL als auch semiquantitative Western-Blot-basierte Assays aus Forschungslaboren. Die methodisch bedingten Unterschiede von Messergebnissen und das bisherige Fehlen einer Methodenstandardisierung erschweren den Vergleich der Ergebnisse von bisher publizierten Studien.

Abbott Diagnostika entwickelt zur Zeit für das ARCHITECT-Gerät einen Test zur quantitativen Bestimmung von NGAL aus Urin. Dies wird manches Problem der gegenwärtig verfügbaren Studien beheben und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der verschiedenen Zentren verbessern.

Der Autor

Dr. med. Kai M. Schmidt-Ott, Abteilung für Nephrologie und Hypertensiologie, Experimental and Clinical Research Center, Charité Berlin, Campus Buch, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Helios Klinikum Berlin-Buch, Robert-Rössle-Straße 10, 13125 Berlin