

Aus dem CharitéCentrum für  
Innere Medizin, Kardiologie, Gastroenterologie, Nephrologie  
Klinik für Nephrologie und internistische Intensivmedizin  
Direktor: Professor Dr. Ulrich Frei

## **Habilitationsschrift**

### **Renale Biomarker der akuten Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach

Experimentelle Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Michael Haase

geboren am 08.02.1976 in Potsdam

Eingereicht: im Mai 2009

Dekanin: Prof. Dr. med. A. Grütters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. C. Hugo

2. Gutachter: Prof. Dr. med. J. Hoyer

Für Ani

Die Wissenschaft führt zur Voraussicht; Voraussicht führt zum Handeln.

Auguste Comte, (1798 - 1857)

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	1
1.1	Epidemiologie der akuten Nierenschädigung	1
1.2	In der klinischen Praxis etablierte renale Biomarker	2
1.3	Limitationen etablierter renaler Biomarker	2
1.4	Anforderungen an den ‚idealen‘ renalen Biomarker	4
1.5	Exemplarisch ausgewählte neue renale Biomarker	4
1.5.1	Interleukin-18	4
1.5.2	Neutrophilen Gelatinase-assoziiertes Lipocalin (NGAL)	4
1.5.3	Cystatin C	5
1.6	Zielsetzung der Arbeit und wissenschaftliche Fragestellung	6
<b>2.</b>	<b>Originalarbeiten</b>	7
2.1	Renale Biomarker in der Prädiktion der akuten Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen	7
2.1.1	Interleukin-18	7
2.1.2	Vergleich von neuen mit etablierten Biomarkern	10
2.1.3	Neue Biomarker in der Vorhersage der Dauer und des Schweregrads der akuten Nierenschädigung	12
2.1.4	Der Einfluss des Schweregrads der akuten Nierenschädigung auf den Vorhersagewert von NGAL	15
2.2	Renale Biomarker in interventionellen Studien zur Prävention der akuten Nierenschädigung	17
2.2.1	Kann Cystatin C den potentiell nephroprotektiven Effekt von N-Acetylcystein detektieren?	17
2.2.2	Wird der Serumkreatininwert durch die Anwendung von N-Acetylcystein artifiziell beeinflusst?	19
2.2.3	Kann NGAL den potentiell nephroprotektiven Effekt von Natriumbikarbonat zur Prävention der akuten Nierenschädigung detektieren?	22
<b>3.</b>	<b>Diskussion, Schlussfolgerungen, offene Fragen</b>	24
3.1	Untersuchte Biomarker in der Prädiktion der akuten Nierenschädigung	24
3.1.1	Interleukin-18	24
3.1.2	Vergleich von neuen mit etablierten Biomarkern	25
3.1.3	Neue renale Biomarker in der Vorhersage der Dauer und des Schweregrads der akuten Nierenschädigung	26

3.2	Der Einfluss des Schweregrads der akuten Nierenschädigung auf den prädiktiven Wert von NGAL	28
3.3	Renale Biomarker in interventionellen Studien zur Prävention der akuten Nierenschädigung	29
3.3.1	Kann Cystatin C den potentiell nephroprotektiven Effekt von N-Acetylcystein detektieren?	29
3.3.2	Wird der Serumkreatininwert durch die Anwendung von N-Acetylcystein artifiziell beeinflusst?	30
3.3.3	Kann NGAL den potentiell nephroprotektiven Effekt von Natriumbikarbonat zur Prävention der akuten Nierenschädigung detektieren?	31
3.4	Zusammenfassende Beurteilung der untersuchten renalen Biomarker	32
3.5	Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose der akuten Nierenschädigung für das Management der Patienten	33
<b>4.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>35</b>
<b>5.</b>	<b>Literatur</b>	<b>37</b>

Danksagung

Erklärung

## **Abkürzungsverzeichnis**

AKI	- Acute Kidney Injury
AKIN	- Acute Kidney Injury Network
AUC-ROC	- Fläche unter der Kurve der Receiver Operating Characteristic
IL-18	- Interleukin-18
kD	- Kilodalton
MDRD	- Modification of Diet in Renal Disease
mRNA	- messenger ribonucleic acid
NGAL	- Neutrophilen Gelatinase-assoziiertes Lipocalin
RIFLE	- R-risk, I-injury, F-failure Klassifikation der akuten Nierenschädigung
STROBE	- Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

# **Renale Biomarker der akuten Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen**

## **1. Einleitung**

### **1.1 Epidemiologie der akuten Nierenschädigung**

Das akute Nierenversagen ist charakterisiert durch einen plötzlichen und anhaltenden, jedoch prinzipiell reversiblen Ausfall der Nierenfunktion, der sich in einem Abfall der renalen Filtrationsleistung und des Harnvolumens sowie einem Anstieg von stickstoffhaltigen Stoffwechselendprodukten wie Kreatinin und Harnstoff im Blutplasma manifestiert. Der zur Erfassung des gesamten Spektrums akuter renaler Schäden unzulängliche Begriff ‚Akutes Nierenversagen‘ wird jedoch zunehmend durch den Begriff ‚Akute Nierenschädigung‘ (‚Acute Kidney Injury‘, AKI) abgelöst. Dieser Paradigmenwechsel trägt der Tatsache Rechnung, dass bereits eine geringgradige akute Nierenschädigung (Serumkreatininanstieg >25% vom Ausgangswert) mit einer erhöhten Morbidität und einer verdoppelten Mortalität hospitalisierter Patienten vergesellschaftet ist (Chertow et al. 2005, Lassnigg et al.).

Die häufigsten Ursachen einer akuten Nierenschädigung in den Industrienationen sind Sepsis, komplexe chirurgische Eingriffe, wie z.B. kardiochirurgische Operationen, kardiogener Schock und nephrotoxische Medikamente bzw. Kontrastmittel (Uchino et al.). 5-10% aller hospitalisierten Patienten (Uchino et al., Hou et al.), 20-40% der intensivpflichtigen Patienten (Costa et al., Ostermann et al.) und bis zu 50% der Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen (Arnaoutakis et al.) entwickeln diese Komplikation. 1-4% aller Patienten nach einem kardiochirurgischen Eingriff benötigen eine postoperative Nierenersatztherapie (Chertow et al. 1997). Diese Akuterkrankung ist der stärkste unabhängige Risikofaktor für die Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus (Hein et al.). Auch nach Adjustierung für andere Risikofaktoren ist bei diesen Patienten die Mortalität ca. 8fach erhöht (Chertow et al. 1998). Ein relevanter Teil der postoperativ nierenersatztherapiepflichtigen Patienten (41%) entwickelt eine dauerhafte chronische Niereninsuffizienz (Morgera et al.). Bei 10% 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 (Morgera et al.).

Die Pathogenese der akuten Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen ist multifaktoriell und umfasst hämodynamische, oxido-inflammatorische und andere Schädigungsmechanismen, welche zu einer Sympathikusaktivierung, renalen Vasokonstriktion und Hypoxie mit konsekutiver Tubulusläsion, Endothelschädigung und Reduktion der glomerulären Filtrationsrate führen (Rosner et al.).

Gegenwärtig werden in Deutschland jährlich etwa 100.000 kardiochirurgische Operationen durchgeführt (Leistungsstatistik der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie, 2007). Neben der klinischen Relevanz kardiochirurgischer Eingriffe für die Entstehung einer akuten Nierenschädigung ist es im Hinblick auf die Untersuchung von neuen Biomarkern von großem Vorteil, dass der Zeitpunkt der renalen Schädigung während und nach der Verwendung der Herz-Lungenmaschine bekannt bzw. zumindest gut eingrenzbar ist.

## 1.2 In der klinischen Praxis etablierte renale Biomarker

Biomarker sind messbare Indikatoren für physiologische bzw. pathophysiologische Zustände, die objektiv messbar sind (Food and Drug Administration). Krankheitsspezifische Einflüsse auf den Stoffwechsel verändern die Konzentration des jeweiligen Biomarkers. In der klinischen Praxis sind Biomarker zumeist Laborwerte. Anstiege im Serumkreatinin, Serumharnstoff aber auch eine Reduktion der Urinproduktion sind die gebräuchlichsten Parameter, um eine akute Nierenschädigung zu diagnostizieren. Seit einigen Jahren kann unter Verwendung von 2 Klassifikationssystemen (RIFLE [Bellomo et al.], AKI Network [Mehta et al.]), welche das Serumkreatinin und die Diurese einbeziehen, die Diagnose einer akuten Nierenschädigung standardisiert gestellt und ihr Schweregrad ermittelt werden.

## 1.3 Limitationen etablierter renaler Biomarker

Die aktuelle Diagnostik der akuten Nierenschädigung weist Einschränkungen auf. Serumkreatinin erlaubt selbst im steady-state nur eine eingeschränkte Aussage über die glomeruläre Filtrationsrate. Diese Bedingung trifft bei einer akuten Nierenschädigung nicht zu, so dass die berechnete glomeruläre Filtrationsrate in dieser Situation nicht aussagekräftig ist. Die Formeln für die berechnete glomeruläre Filtrationsrate führen im Rahmen einer akuten Nierenschädigung meist zu einer



Überschätzung der Nierenfunktion. Veränderungen der Tubulusfunktion werden dabei nicht abgebildet.

Kreatinin weist eine geringe Sensitivität für einen abrupten Abfall der Nierenfunktion auf und steigt erst an, wenn bereits mehr als 50% der glomerulären Filtrationsleistung verloren sind. Ein Großteil der Patienten entwickelt einen diagnostisch relevanten Anstieg des Serumkreatinins erst 24-48 Stunden nach der renalen Schädigung. Da die Kreatininbildung proportional zur Muskelmasse ist, haben viele chronisch Kranke, malnutrierte und ältere Patienten oder an Muskeldystrophien Erkrankte Serumkreatininwerte im Normbereich, obwohl bereits eine akute Nierenschädigung vorliegt. Eine forcierte Infusionstherapie oder massive Transfusion von Blutprodukten führen zu einer Dilution des Serumkreatinin- und des Serumharnstoffpools. Das Urinvolumen besitzt eine eingeschränkte Spezifität zur Beurteilung der Nierenfunktion und ist oftmals die Folge eines Volumenmangels. Andererseits kann der Einsatz von Diuretika einen signifikanten Abfall der Urinproduktion coupieren und damit die Diagnose einer akuten Nierenschädigung erschweren.

Die auf Kreatinin, Harnstoff bzw. dem Urinvolumen basierende Diagnose einer akuten Nierenschädigung wird um 1-2 Tage, bei einigen Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen sogar um bis zu 3 Tage verzögert (Mishra et al., Haase-Fielitz et al.) - ein Zeitfenster, welches momentan nicht für nephroprotektive Maßnahmen genutzt werden kann. Leider sind Methoden zur exakten Bestimmung der Nierenfunktion wie die Nierenzintigraphie 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 in der Kardiologie immer frühere, sensitivere und spezifischere Biomarker für die Diagnose eines akuten Myokardinfarkts entwickelt und mit frühzeitigen Therapien die Prognose der Patienten verbessert wurden, hat sich in der Diagnostik und Prognose der akuten Nierenschädigung seit fast 50 Jahren nichts verändert. Eine daraus resultierende Forderung nach neuen und prädiktiven Biomarkern für eine akute Nierenschädigung und deren Berücksichtigung in den Klassifizierungssystemen ist naheliegend. Die ‚Acute Dialysis Quality Initiative‘, das ‚Acute Kidney Injury Network‘ und die ‚American

Society of Nephrology' (Kellum et al. 2002, Kellum et al. 2008) haben bereits die Suche nach neuen, sensitiveren und spezifischen Biomarkern als das Serumkreatinin bzw. das Urinvolumen für die Frühdiagnose einer akuten Nierenschädigung zur Priorität erklärt.

#### 1.4 Anforderungen an den ‚idealen‘ renalen Biomarker

Ein ‚idealer‘ Biomarker zur Prädiktion einer akuten Nierenschädigung sollte organspezifisch sein, frühzeitig nach der renalen Schädigung ansteigen sowie eine hohe Sensitivität und Spezifität und damit verbunden einen hohen prädiktiven negativen und positiven Wert sowie einen klaren Trennwert für die Diagnose oder den Ausschluss der Erkrankung aufweisen. Das biologische Material des Markers sollte jederzeit und nicht-invasiv verfügbar sein. Eine zeitnahe, störunanfällige sowie kostengünstige laborchemische Messung ist eine weitere Voraussetzung.

#### 1.5 Exemplarisch ausgewählte neue renale Biomarker

##### 1.5.1 *Interleukin-18*

Interleukin-18 (IL-18), ein inflammatorisches Zytokin mit einem Molekulargewicht von 18 kD, wird im distalen Nierentubulus produziert und in den Urin sezerniert. Eine weitere Quelle von IL-18 sind Gewebsmakrophagen bzw. Blutmonozyten mit anschließender glomerulärer Filtration des Zytokins. IL-18 ist an der Induktion von Interferon-gamma in T-Zellen sowie an der Auslösung inflammatorischer und ischämischer renaler Schädigung beteiligt (Melnikov et al.). Erst kürzlich wurde berichtet, dass IL-18 eine akute Nierenschädigung bei kritisch kranken Kindern (Washburn et al.) und die Dauer einer renalen Schädigung nach Nierentransplantation (Parikh et al. 2006a) vorhersagt. Bei Kindern nach kardiochirurgischen Eingriffen war Urin IL-18 ein geeigneter Marker zur Frühdiagnose einer akuten Nierenschädigung (Parikh et al. 2006b).

##### 1.5.2 *Neutrophilen Gelatinase-assoziiertes Lipocalin*

In einem genomweiten Screening wurde das Neutrophilen Gelatinase-assoziierte Lipocalin (NGAL) als das früheste Gen mit der höchsten Hochregulation nach Induktion eines renalen Ischämie-Reperfusionsschadens im Tiermodell identifiziert (Supavekin et al., Mishra et al. 2003). Dies wurde in weiteren Experimenten auch für NGAL mRNA und Protein im Nierengewebe bzw. in Urin und

Plasma bestätigt (Mishra et al. 2003, Mori et al.). NGAL ist ein Protease-resistentes Polypeptid (Molekulargewicht 25 kD) mit Transporterfunktion für lipophile Substanzen und Eisen und wird hauptsächlich in renalen Tubuluszellen, Hepato- und Pneumozyten sowie neutrophilen Granulozyten exprimiert. Es ist an Wachstum und Differenzierung von renalen Epithelzellen beteiligt (Mori et al.), wirkt bakteriostatisch (Schmidt-Ott et al.) und hemmt die Angiogenese im Rahmen von Neoplasien unterschiedlicher Genese (Tong et al.). Bei NGAL-defizienten Mäusen wurde eine erhöhte Anfälligkeit für Sepsis nachgewiesen (Schmidt-Ott et al.). NGAL reguliert als NGAL-Siderophoren-Eisenkomplex den intrarenalen Eisenstoffwechsel und wirkt proliferations- und epithelialisierungsfördernd im Sinne einer renalen Reparaturfunktion (Mishra et al. 2004).

NGAL steigt im Urin und im Plasma bereits 30 Minuten nach renaler Schädigung in Abhängigkeit von Grad und Dauer der Ischämie an (Mishra et al. 2003) und war in einer Pilotstudie bei Kindern nach kardiochirurgischen Eingriffen zur Prädiktion einer akuten Nierenschädigung ein geeigneter renaler Marker (Mishra et al. 2005). Inwieweit sich diese Ergebnisse auf Erwachsene übertragen lassen, ist Gegenstand dieser Arbeit.

### 1.5.3 *Cystatin C*

Cystatin C ist ein extrazellulärer Cysteinprotease-Inhibitor mit einem Molekulargewicht von 13 kD (Herget-Rosenthal et al.). Es wird von allen zellkernhaltigen Zellen in konstanter Rate produziert und anschließend frei glomerulär filtriert, tubulär reabsorbiert und vollständig abgebaut. Im Gegensatz zu Serumkreatinin ist Cystatin C weitgehend unabhängig von nicht-renalen Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht und Muskelmasse und unterliegt weniger messtechnischen Interferenzen. Cystatin C ist fast ausschließlich von der glomerulären Filtrationsrate abhängig und steigt im Blut bereits ab einer glomerulären Filtrationsrate  $<80 \text{ ml/min/1.73m}^2$  an. Diskutierte Störgrößen der Cystatin C Konzentration sind Inflammation, Immunsuppression, und die Schilddrüsenfunktion (Herget-Rosenthal et al.). Die Bestimmung dieses Biomarkers ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt etwa 10mal kostenintensiver als die des Serumkreatinins. Im chronischen Nierenversagen wurden die Eigenschaften von Cystatin C hinreichend beschrieben (Hojs et al., Rigalleau et al.). Untersuchungen zum prädiktiven Wert von Serum

Cystatin C als Biomarker für eine akute Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen stehen aus.

#### 1.6 Zielsetzung der Arbeit und wissenschaftliche Fragestellung

Aufgrund der klinischen Relevanz und der ausgeprägten Limitationen etablierter Biomarker ist es die Zielsetzung dieser Arbeit, die Qualität neuer renaler Biomarker in der Prädiktion der akuten Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen zu untersuchen, um das Zeitfenster für therapeutische Optionen im Vergleich zum Serumkreatinin zu erweitern. Es werden in der klinischen Praxis etablierte (Serumkreatinin, Serumharnstoff) und neue Marker (IL-18, NGAL und Cystatin C) der Nierenfunktion in ihrem Vorhersagewert für eine akute Nierenschädigung nach Herzchirurgie untersucht.

In den vorgestellten Arbeiten werden die folgenden Fragestellungen adressiert: 1.) Kann Urin IL-18, Plasma NGAL oder Serum Cystatin C mit ausreichender Zuverlässigkeit frühzeitig eine akute Nierenschädigung und ihre Ausprägung bzw. Dauer nach kardiochirurgischen Eingriffen vorhersagen? 2.) Sind neue renale Biomarker hinsichtlich Zeitpunkt und Qualität der Frühdiagnose der akuten Nierenschädigung den etablierten Biomarkern überlegen und kommt ihnen in einem kardiochirurgischen Patientenkollektiv prognostischer Wert zu? 3.) Hat der Schweregrad der akuten Nierenschädigung einen Einfluss auf den prädiktiven Wert von NGAL? 4.) Können neue renale Biomarker den protektiven Effekt von nephroprotektiven Interventionen frühzeitig detektieren? 5.) Wird der Serumkreatininwert durch die Anwendung von N-Acetylcystein artifiziell reduziert?

## 2. Originalarbeiten

### 2.1 Renale Biomarker in der Prädiktion der akuten Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen

#### 2.1.1 *Interleukin-18*

Kürzlich wurde Urin IL-18 als neuer renaler Biomarker zur Prädiktion einer akuten Nierenschädigung beschrieben. Jedoch untersuchte die Studie den Wert dieses Biomarkers ausschließlich bei Kindern nach kardiochirurgischen Eingriffen zur Korrektur kongenitaler Herzfehler. Wir übertrugen diesen Ansatz auf erwachsene Patienten.

Unter Beachtung der Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Richtlinien zur Durchführung prospektiver Beobachtungsstudien (von Elm et al.) rekrutierten wir 100 konsekutive Erwachsene, welche sich kardiochirurgischen Eingriffen zur Korrektur eines Herzklappenfehlers bzw. einer koronaren Revaskularisation unterzogen. Zu den Zeitpunkten präoperativ, zur postoperativen Intensivstationsaufnahme und 24 Stunden postoperativ wurden Urinproben zur Messung von IL-18 und Kreatinin gewonnen. Serumkreatinin wurde täglich bestimmt. Um die Wahrscheinlichkeit negativer Befunde zu minimieren, zogen wir als Endpunkt der Studie mehrere gängige Definitionen der akuten Nierenschädigung unter Verwendung von Anstiegen im Serumkreatinin und Abfall der Diurese heran (Bellomo et al., Mehta et al.). Zur Bestimmung des prädiktiven Wertes von IL-18 für die Vorhersage einer akuten Nierenschädigung wurde die Fläche unter der Kurve der ‚Receiver Operating Characteristic‘ (AUC-ROC) berechnet. Receiver-Operating-Characteristics geben einen Überblick über Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Tests und sind ein anerkanntes Maß für die Testgüte. Diese Analyse ist ein weitverbreitetes Verfahren, um zu bestimmen, welcher Test über die besten klinischen Eigenschaften verfügt und die Grenzen eines Tests bezüglich seiner Fähigkeit zur Diskrimination von ‚Gesund‘ versus ‚Krank‘ aufzuzeigen. In ihnen werden für verschiedene ‚cut-off‘ Werte, z. B. Konzentrationen von Biomarkern, die Sensitivität und Spezifität gegeneinander aufgetragen. Die Fläche kann Werte zwischen 0.5 und 1.0 annehmen, wobei ein höherer Wert die bessere Güte anzeigt. Eine Fläche unter der Kurve  $>0.7$  definiert einen zweckmäßigen Biomarker (Swets).

Die wesentlichen Befunde dieser Studie sind: 1.) Urin IL-18 wies bei erwachsenen Patienten keinen ausreichenden prädiktiven Wert für eine akute

Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen auf; 2.) Dies traf unabhängig von der verwendeten Definition für eine akute Nierenschädigung zu; 3.) Auch die Korrektur der Urin IL-18 Konzentrationen für Urin Kreatinin führte zu keiner Verbesserung des Vorhersagewertes von IL-18 für eine akute Nierenschädigung in diesem Patientenkollektiv; 4.) Die Urin IL-18 Konzentration korrelierte mit der Dauer der Patienten an der Herz-Lungenmaschine.

Research

Open Access

## Urinary interleukin-18 does not predict acute kidney injury after adult cardiac surgery: a prospective observational cohort study

Michael Haase<sup>1,2</sup>, Rinaldo Bellomo<sup>1</sup>, David Story<sup>3</sup>, Piers Davenport<sup>4</sup> and Anja Haase-Fielitz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Intensive Care, Austin Health, Melbourne, 145 Studley Rd, Heidelberg 3084, Australia

<sup>2</sup>Department of Nephrology and Intensive Care Medicine, Charité University Medicine, 1 Augustenburger Platz, Berlin 13353 Germany

<sup>3</sup>Department of Anaesthesiology, Austin Health, Melbourne, 145 Studley Rd, Heidelberg 3084, Australia

<sup>4</sup>Department of Medicine, Monash Medical Centre, 168 Clayton Rd, Clayton 3168, Melbourne, Australia

Received: 19 May 2008 Revisions requested: 7 Jul 2008 Revisions received: 16 Jul 2008 Accepted: 1 Aug 2008 Published: 1 Aug 2008

*Critical Care* 2008, **12**:R96 (doi:10.1186/cc6972)

This article is online at: <http://ccforum.com/content/12/4/R96>

© 2008 Haase *et al.*; licensee BioMed Central Ltd.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### Abstract

**Introduction** Urinary interleukin-18 (IL-18) measured during the immediate postoperative period could be a promising predictor of acute kidney injury following adult cardiac surgery.

**Methods** In a single-centre prospective observational cohort study, we enrolled 100 adult cardiac surgical patients undergoing cardiopulmonary bypass at a tertiary hospital. We measured the urinary concentration of IL-18 and creatinine preoperatively, on arrival in the intensive care unit, and 24 hours postoperatively. We assessed urinary IL-18 concentration and urinary IL-18/urinary creatinine ratio in relation to the postoperative development of acute kidney injury defined as an increase in serum creatinine of greater than 50% from preoperative to postoperative peak value within 48 hours after surgery.

**Results** Twenty patients developed acute kidney injury. On arrival in the intensive care unit and at 24 hours postoperatively, urinary IL-18 (median [interquartile range]) was not different in

patients who subsequently developed acute kidney injury compared with those who did not: on arrival in the intensive care unit (168 [717] versus 104 [256] pg/mL;  $P = 0.70$ ) and at 24 hours (195 [483] versus 165 [246] pg/mL;  $P = 0.47$ ). On arrival in the intensive care unit (area under the curve for the receiver operating characteristic curve [AUC-ROCC] 0.53, 95% confidence interval [CI] 0.38 to 0.68;  $P = 0.70$ ) and at 24 hours postoperatively (AUC-ROCC 0.55, 95% CI 0.40 to 0.71;  $P = 0.48$ ), urinary IL-18 was not better than chance in predicting acute kidney injury. All findings were confirmed when urinary IL-18 was adjusted for urinary creatinine. Urinary IL-18 correlated with duration of cardiopulmonary bypass ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion** In adults, early postoperative measurement of urinary IL-18 appears not to be valuable in identifying patients who develop acute kidney injury after cardiac surgery, but rather represents a nonspecific marker of cardiopulmonary bypass-associated systemic inflammation.

AKI = acute kidney injury; AUC-ROCC = area under the curve for the receiver operating characteristic curve; CPB = cardiopulmonary bypass; ICU = intensive care unit; IL-18 = interleukin-18; RIFLE = Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease.

### 2.1.2 Vergleich von neuen mit etablierten Biomarkern

Dies ist die erste Studie, welche den prädiktiven Wert kürzlich beschriebener mit den in der klinischen Praxis etablierten renalen Biomarkern direkt miteinander vergleicht. In dieser Phase der Untersuchung neuer renaler Biomarker erschien ein solcher Referenzwertvergleich geboten. Weiterhin wurde erstmals der Einfluss einer chronischen Niereninsuffizienz auf die Vorhersagekraft renaler Biomarker für eine akute Nierenschädigung untersucht.

Dazu wurden in einem kardiochirurgischen Patientenkollektiv die Konzentrationen von Plasma NGAL, Serum Cystatin C, Serumkreatinin und -harnstoff zum Zeitpunkt der postoperativen Aufnahme auf die Intensivstation gemessen. Wir definierten eine akute Nierenschädigung als Anstieg des Serumkreatinins auf >50% vom präoperativen Ausgangswert innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage und eine chronische Niereninsuffizienz als eine mit Hilfe der ‚Modification of Diet in Renal Disease‘ (MDRD)-Formel geschätzte präoperative glomeruläre Filtrationsrate <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Zur Bestimmung des prädiktiven Wertes eines jeden Biomarkers für die Vorhersage einer akuten Nierenschädigung bzw. des kombinierten Endpunkts aus Nierenersatztherapiepflichtigkeit und Krankenhausmortalität wurde die AUC-ROC berechnet. Eine Fläche unter der Kurve >0.7 definiert einen zweckmäßigen Biomarker (Swets). Der Vergleich der Flächen erfolgte mittels eines nicht-parametrischen Testverfahrens. Eine AUC-ROC Differenz >0.1 zwischen den Biomarkern für die Vorhersage einer akuten Nierenschädigung wurde als klinisch relevant eingestuft. Eine multivariate Regressionsanalyse zur Bestimmung unabhängiger Risikofaktoren für eine postoperative akute Nierenschädigung wurde durchgeführt. In dieser prospektiven Beobachtungsstudie rekrutierten wir 100 Patienten mit kardiochirurgischen Eingriffen. Der maximale Serumkreatininwert lag in der Patientengruppe, welche eine postoperative akute Nierenschädigung entwickelten (N=23) durchschnittlich bei 199.1 ± 91.4 µmol/l im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 102.9 ± 26.6 µmol/l (P<0.001), welcher im Mittel ca. 68 Stunden postoperativ erreicht wurde. Patienten mit einer sich entwickelnden akuten Nierenschädigung waren älter, präsentierten sich häufiger mit Diabetes mellitus sowie Vorhofflimmern und unterzogen sich häufiger einer kombinierten Herzklappen- und koronaren Revaskularisationschirurgie



Die wichtigsten Erkenntnisse dieser Studie sind: 1.) Plasma NGAL und Cystatin C waren zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation frühe und zuverlässige Biomarker zur Prädiktion einer akuten Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen; 2.) Serumkreatinin und Serumharnstoff waren keine sinnvollen Parameter zur Vorhersage einer akuten Nierenschädigung; 3.) Im direkten Vergleich erwiesen sich die neuen renalen Biomarker (Plasma NGAL und Cystatin C) den konventionellen Biomarkern (Kreatinin, Harnstoff) als statistisch und klinisch überlegen; 4.) NGAL bzw. Cystatin C zeigten im Vergleich mit Kreatinin eine akute Nierenschädigung 24-48 Stunden früher an; 5.) Der cut-off für die jeweils beste Kombination aus Sensitivität und Spezifität für Plasma NGAL lag bei >150 ng/mL. 6.) Beide Biomarker waren unabhängige Risikofaktoren für eine akute Nierenschädigung; 7.) Eine chronische Niereninsuffizienz schien nicht den prädiktiven Wert von NGAL, jedoch den von Cystatin C zu beeinflussen; 8.) Plasma NGAL und Cystatin C waren zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation zuverlässige Biomarker zur Prädiktion einer postoperativen Nierenersatztherapie bzw. Krankenhausmortalität, was die prognostische Relevanz dieser Marker unterstreicht.

# Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery—A prospective cohort study\*

Anja Haase-Fielitz, BPharm; Rinaldo Bellomo, MD; Prasad Devarajan, MD; David Story, MD; George Matalanis, FRACS; Duska Dragun, MD; Michael Haase, MD

**Objective:** To compare the value of novel with conventional serum biomarkers in the prediction of acute kidney injury (AKI) in adult cardiac surgical patients according to preoperative renal function.

**Design:** Single-center, prospective observational study.

**Setting:** Tertiary hospital.

**Patients:** One hundred adult cardiac surgical patients.

**Measurements and Main Results:** We measured concentrations of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), and serum cystatin C, and creatinine and urea at baseline, on arrival in the intensive care unit (ICU) and at 24 hours postoperatively. We assessed such biomarkers in relation to the development of AKI (>50% increase in creatinine from baseline) and to a composite end point (need for renal replacement therapy and in-hospital mortality). We defined an area under the receiver operating characteristic curve of 0.60–0.69 as poor, 0.70–0.79 as fair, 0.80–0.89 as good, and 0.90–1.00 as excellent in terms of predictive value. On arrival in ICU, plasma NGAL and serum cystatin C were of good predictive value, but creatinine and urea were of

poor predictive value. After exclusion of patients with preoperative renal impairment (estimated glomerular filtration rate <60 mL/min), the predictive performance for AKI of all renal biomarkers on arrival in ICU remained unchanged except for cystatin C, which was of fair value in such patients. At 24 hours postoperatively, all renal biomarkers were of good predictive value. On arrival in ICU, novel biomarkers were superior to conventional biomarkers ( $p < 0.05$ ). Plasma NGAL ( $p = 0.015$ ) and serum cystatin C ( $p = 0.007$ ) were independent predictors of AKI and of excellent value in the prediction of the composite end point.

**Conclusions:** Early postoperative measurement of plasma NGAL was of good value in identifying patients who developed AKI after adult cardiac surgery. Plasma NGAL and serum cystatin C were superior to conventional biomarkers in the prediction of AKI and were also of prognostic value in this setting. (Crit Care Med 2009; 37:553–560)

**Key Words:** cardiac surgery; acute kidney injury; plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin; serum cystatin C; serum creatinine; serum urea; renal replacement therapy

---

\*See also p. 766.

From the Department of Intensive Care (AH-F, RB, MH) and Departments of Anesthesiology and Cardiac Surgery (DS, GM), Austin Health, Melbourne, Australia; Department of Nephrology and Intensive Care Medicine (AH-F, DD, MH), Charité University Medicine, Berlin, Germany and; Pediatrics and Developmental Biology (PD), Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH.

Supported, in part, by a grant from the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and by the Austin Hospital Anesthesia and Intensive Care Trust Fund.

Dr Haase holds a postdoctoral Feodor-Lynen Research Fellowship from the Alexander von Humboldt-Foundation, Germany.

Dr. Devarajan has received consulting fees and honoraria from Abbott and Biosite. The remaining authors have not disclosed any potential conflicts of interest.

Copyright © 2009 by the Society of Critical Care Medicine and Lippincott Williams & Wilkins

DOI: 10.1097/CCM.0b013e318195846e

Crit Care Med 2009 Vol. 37, No. 2

### 2.1.3 Neue Biomarker in der Vorhersage der Dauer und des Schweregrads der akuten Nierenschädigung

Diese Studie wurde durchgeführt, um zu untersuchen ob Plasma NGAL, Serum Cystatin C oder die Kombination beider Biomarker mit der *Dauer* und dem *Schweregrad* der akuten Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen bzw. die Verweildauer auf der Intensivstation oder im Krankenhaus korrelieren. Die Rolle einer präoperativen chronischen Niereninsuffizienz auf den prädiktiven Wert von Cystatin C wurde näher charakterisiert.

Dazu wurden in einem kardiochirurgischen Patientenkollektiv die Konzentrationen von Plasma NGAL und Serum Cystatin C sowohl präoperativ als auch zum Zeitpunkt der postoperativen Aufnahme auf die Intensivstation gemessen. NGAL wurde mittels Triage kit, Biosite, CA, USA und Cystatin C mittels Nephelometrie, Dako, Sydney, Australien bestimmt. Als *Schweregrad* einer akuten Nierenschädigung definierten wir die Änderung der Serumkreatininkonzentration vom präoperativen zum postoperativen Spitzenwert innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage und als *Dauer* die Persistenz einer akuten Nierenschädigung definiert nach der AKI Network Klassifikation (Mehta et al.). Es wurden Korrelationen von Biomarkerkonzentrationen mit der Schwere und Dauer einer akuten Nierenschädigung sowie der Verweildauer auf der Intensivstation erstellt und in multivariaten Regressionsanalysen überprüft. Letztlich wurde der Vorhersagewert (AUC-ROC) für die Änderung der Serum Cystatin C Konzentration vom präoperativen Ausgangswert bis zur Aufnahme auf die Intensivstation berechnet.

Die Studie zeigt, dass 1.) der Schweregrad und die Dauer einer akuten Nierenschädigung mit der Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus korrelierte; 2.) NGAL, Cystatin C und die Kombination aus NGAL und Cystatin C gemessen zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation mit dem Schweregrad und der Dauer der akuten Nierenschädigung korrelierte; 3.) der prädiktive Wert der Kombination beider Marker vor allem von NGAL abhängig war; 4.) der prädiktive Wert von Cystatin C zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation vor allem durch einen Übertragungseffekt des bereits präoperativ erhöhten Wertes zu erklären war; 5.) NGAL mit der Verweildauer auf der Intensivstation, nicht jedoch mit der Krankenhausverweildauer korrelierte.

# Novel Biomarkers Early Predict the Severity of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery in Adults

Michael Haase, MD, Rinaldo Bellomo, MD, Prasad Devarajan, MD, Qing Ma, MD, Michael R. Bennett, PhD, Martin Möckel, MD, George Matalanis, MD, Duska Dragun, MD, and Anja Haase-Fielitz, BPharm

Departments of Intensive Care and Cardiac Surgery, Austin Health, Melbourne, Australia; Departments of Nephrology and Intensive Care Medicine and Cardiology, Charité University Medicine, Berlin, Germany; and Department of Pediatrics and Developmental Biology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

**Background.** The purpose of this study was to investigate the ability of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), cystatin C, and their combination in predicting the duration and severity of acute kidney injury (AKI) after cardiac surgery in adults.

**Methods.** Using data from a prospective observational study of 100 adult cardiac surgical patients, we correlated early postoperative concentrations of plasma NGAL and serum cystatin C with the duration (time during which AKI persisted according to the Acute Kidney Injury Network criteria) and severity of AKI (change in serum creatinine) and with length of stay in intensive care.

**Results.** We found a mean AKI duration of  $67.2 \pm 41.0$  hours which was associated with prolonged hospitalization ( $p < 0.001$ ). NGAL, cystatin C, and their combination on arrival in intensive care correlated with subsequent AKI duration (all  $p < 0.01$ ) and severity (all  $p < 0.001$ ). The area under the receiver operating characteristic curve

for AKI prediction was 0.77 (95% confidence interval: 0.63 to 0.91) for NGAL and 0.76 (95% confidence interval: 0.61 to 0.91) for cystatin C on arrival in intensive care. Both markers also correlated with length of stay in intensive care ( $p = 0.037$ ;  $p = 0.001$ ). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C were independent predictors of AKI duration and severity and of length of stay in intensive care (all  $p < 0.05$ ). The value of cystatin C on arrival in intensive care appeared to be due to a carry-over effect from preoperative values.

**Conclusions.** Immediately postoperatively, NGAL and cystatin C correlated with and were independent predictors of duration and severity of AKI and duration of intensive care stay after adult cardiac surgery. The combination of both renal biomarkers did not add predictive value.

(Ann Thorac Surg 2009;88:124–30)

© 2009 by The Society of Thoracic Surgeons

Accepted for publication April 9, 2009.

Drs Bellomo, Devarajan, and Haase disclose that they have financial relationships with Abbott Diagnostics and Biosite.

© 2009 by The Society of Thoracic Surgeons  
Published by Elsevier Inc

0003-4975/09/\$36.00  
doi:10.1016/j.athoracsur.2009.04.023

#### *2.1.4 Der Einfluss des Schweregrads der akuten Nierenschädigung auf den Vorhersagewert von NGAL*

In Studien, welche den klinischen Wert von NGAL untersuchten, wurden unterschiedlich definierte Endpunkte für eine akute Nierenschädigung verwendet. Die Mehrzahl der Studien wählte einen Kreatininanstieg >50% vom Ausgangswert, einige die Definition entsprechend der RIFLE- bzw. AKI Network Definition einer akuten Nierenschädigung (Bellomo et al., Mehta et al.) sowie andere den Beginn einer Nierenersatztherapie.

Um den Einfluss des Schweregrads einer akuten Nierenschädigung auf den Vorhersagewert von NGAL zu untersuchen, führten wir eine Sensitivitätsanalyse unter Variation des Endpunktes (differentieller Kreatininanstieg, RIFLE-Klasse [Bellomo et al.], AKI Network Klasse [Mehta et al.] bzw. den Beginn einer Nierenersatztherapie) an einem kardiochirurgischen Patientenkollektiv durch. Auf diese Weise stellte jeder Patient seinen eigenen Kontrollwert.

Die wichtigsten Erkenntnisse dieser Studie sind: 1.) Der prädiktive Wert von NGAL war von der Definition der akuten Nierenschädigung abhängig und nahm mit der Höhe des Kreatininanstiegs im Serum zu; 2.) Diese statistische Signifikanz für einen ansteigenden Vorhersagewert von NGAL für eine akute Nierenschädigung fand sich auch mit zunehmendem Schweregrad des renalen Schadens gemäß der RIFLE- bzw. AKI Network Klasse; 3.) Der NGAL Trennwert für die jeweils beste Kombination aus Sensitivität und Spezifität stieg mit zunehmendem Schweregrad einer akuten Nierenschädigung an; 4.) Ein erheblicher Teil der Patienten entwickelte einen moderaten postoperativen NGAL-Anstieg ohne jedoch eine auf Kreatininanstiegen bzw. Diureserückgang basierende akute Nierenschädigung auszubilden. Die klinische Signifikanz dieses Befundes sollte weiter untersucht werden. NGAL-positive Befunde könnten Kreatinin- und Diurese-abhängige Definitionen einer akuten Nierenschädigung zumindest ergänzen.

*Original Article*

## The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury

Anja Haase-Fielitz<sup>1,2</sup>, Rinaldo Bellomo<sup>1</sup>, Prasad Devarajan<sup>3</sup>, Michael Bennett<sup>3</sup>, David Story<sup>4</sup>, George Matalanis<sup>5</sup>, Ulrich Frei<sup>2</sup>, Duska Dragun<sup>2</sup> and Michael Haase<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Intensive Care, Austin Health, Melbourne, Australia, <sup>2</sup>Department of Nephrology and Intensive Care Medicine, Charité University Medicine, Berlin, Germany, <sup>3</sup>Department of Pediatrics and Developmental Biology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA, <sup>4</sup>Department of Anaesthesiology and <sup>5</sup>Department of Cardiac Surgery, Austin Health, Melbourne, Australia

### Abstract

**Background.** In adult cardiac surgery, the predictive value for AKI of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) appears to have wide variability. The choice of definition of acute kidney injury (AKI) might, at least in part, account for such variability.

**Methods.** In a prospective study of 100 adult cardiac surgery patients, we assessed the value of postoperative plasma NGAL in predicting AKI according to the degree of severity used for its definition.

**Results.** The predictive value of plasma NGAL varied according to the AKI definition used and was higher for more severe AKI (increase in creatinine >50%: mean AUC-ROC  $0.79 \pm 0.01$ ) compared to less severe AKI (>25%: mean AUC-ROC  $0.65 \pm 0.02$ );  $P = 0.001$ . The discriminatory ability of NGAL for AKI also increased with increasing RIFLE classes (AUC-ROC R: 0.72, I: 0.79, F: 0.80) or AKIN stages (AUC-ROC 1: 0.75, 2: 0.78, 3: 0.81);  $P = 0.015$ . It was highest for the prediction of renal replacement therapy (AUC-ROC: 0.83).

**Conclusions.** In adult cardiac surgery patients, the predictive value of NGAL increases with grade of AKI. This observation needs to be taken into account when interpreting any future studies of this biomarker.

**Keywords:** acute kidney injury; cardiac surgery; neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL); RIFLE; grade

## 2.2 Renale Biomarker in interventionellen Studien zur Prävention der akuten Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen

### 2.2.1 *Kann Cystatin C den potentiell nephroprotektiven Effekt von N-Acetylcystein detektieren?*

Bislang hat sich keine Maßnahme zur Prävention einer akuten Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen in einem breiten Patientenkollektiv bewährt. Aufgrund antioxidativer Eigenschaften und der oftmals erfolgreichen Anwendung zur Prävention einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie erschien der Einsatz von N-Acetylcystein auch bei Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen vielversprechend. In mehreren Studien zeigte sich jedoch in diesem Patientenkollektiv postoperativ keine nephroprotektive Wirkung von N-Acetylcystein (Burns et al., Adabag et al., Sisillo et al., Wijeyesundera et al.). In einer Studie zeigte sich ein renaler Benefit durch N-Acetylcystein (Barr et al.). Trotz einer uneinheitlichen Datenlage bezüglich der Prävention einer akuten Nierenschädigung (basierend auf einem Kreatininanstieg) wurden Vorteile für patientenbezogene Endpunkte wie z. B. eine verkürzte Verweildauer auf der Intensivstation für mit N-Acetylcystein behandelte Patienten beschrieben (Sisillo et al.). Es ist denkbar, dass potentiell nephroprotektive Effekte von N-Acetylcystein durch Serumkreatinin aufgrund seiner bekannten Limitationen als renaler Biomarker für eine akute Nierenschädigung nicht angezeigt werden konnten.

Um diese Hypothese zu überprüfen, haben wir in einer doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie unter Rekrutierung von 60 kardiochirurgisch operierten Patienten Serum Cystatin C als weiteren renalen Biomarker mitbestimmt.

Die wichtigsten Befunde dieser Studie sind: 1.) Mit N-Acetylcystein behandelte Patienten zeigten keinen klinischen Benefit im Vergleich zur Kontrollgruppe. 2.) Mit Hilfe von Serumkreatinin zeigte sich kein renaler Vorteil für mit N-Acetylcystein behandelte Patienten; 3.) Auch Serum Cystatin C detektierte keine Unterschiede in der postoperative renalen Funktion zwischen der Verum- und der Kontrollgruppe; 4.) Postoperativ gemessene Kreatinin- und Cystatin C Konzentrationen korrelierten stark miteinander.

## Phase II, randomized, controlled trial of high-dose N-acetylcysteine in high-risk cardiac surgery patients\*

Michael Haase, MD; Anja Haase-Fielitz, BPharm; Sean M. Bagshaw, MD, MSc; Michael C. Reade, MD, PhD, FRACP; Stanislao Morgera, MD; Siven Seevenayagam, MD, FRACS; George Matalanis, MD, FRACS; Brian Buxton, MD, FRACS; Laurie Doolan, MD, FANZCA; Rinaldo Bellomo, MD, FRACP, FJFICM

**Objective:** To assess the effect of high-dose N-acetylcysteine on renal function in cardiac surgery patients at higher risk of postoperative renal failure.

**Design:** Multiblind, placebo-controlled, randomized, phase II clinical trial.

**Setting:** Operating rooms and intensive care units of two tertiary referral hospitals.

**Patients:** A total of 60 cardiac surgery patients at higher risk of postoperative renal failure.

**Interventions:** Patients were allocated to either 24 hrs of high-dose N-acetylcysteine infusion (300 mg/kg body weight in 5% glucose, 1.7 L) or placebo (5% glucose, 1.7 L).

**Measurements and Main Results:** The primary outcome measure was the absolute change in serum creatinine from baseline to peak value within the first five postoperative days. Secondary outcomes included the relative change in serum creatinine, peak serum creatinine level, serum cystatin C, and in urinary output. Further outcomes were needed for renal replacement therapy,

length of ventilation, and length of stay in the intensive care unit and hospital. Randomization was successful and patients were well balanced for preoperative and intraoperative characteristics. There was no significant attenuation in the increase in serum creatinine from baseline to peak when comparing N-acetylcysteine with placebo ( $64.5 \pm 91.2$  and  $38.0 \pm 42.4$   $\mu\text{mol/L}$ , respectively;  $p = .15$ ). Also, there was no attenuation in the increase in serum cystatin C from baseline to peak for N-acetylcysteine compared with placebo ( $0.45 \pm 0.43$  and  $0.30 \pm 0.33$  mg/L, respectively;  $p = .40$ ). Likewise, there was no evidence for differences in any other clinical outcome.

**Conclusions:** In this phase II, randomized, controlled trial, high-dose N-acetylcysteine was no more effective than placebo in attenuating cardiopulmonary bypass-related acute renal failure in high-risk cardiac surgery patients. (Crit Care Med 2007; 35:1324–1331)

**KEY WORDS:** cardiac surgery; cardiopulmonary bypass; oxidative stress; acute renal dysfunction; N-acetylcysteine

---

\*See also p. 1431.

From the Departments of Intensive Care (MH, AHF, SMB, MCR, LD, RB) and Cardiac Surgery (SS, GM, BB), Austin Hospital, University of Melbourne, Melbourne, Australia; and the Department of Nephrology, Charité University Medicine, Berlin, Germany (MH, AHF, SM).

The authors have not disclosed any potential conflicts of interest.

Supported, in part, by a grant from the Australian and New Zealand College of Anaesthetists; Dr. Haase holds a postdoctoral Feodor-Lynen Research Fellowship from the Alexander von Humboldt-Foundation; Dr.

Bagshaw is supported by clinical fellowships from the Canadian Institutes for Health Research and the Alberta Heritage Foundation of Medical Research Clinical Fellowship and a Royal College of Physicians and Surgeons of Canada Detweiler Traveling Fellowship.



### *2.2.2 Wird der Serumkreatininwert durch die Anwendung von N-Acetylcystein artifiziell beeinflusst?*

Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie ist eine prognostisch relevante Komplikation insbesondere bei Patienten, welche sich mit einer bereits vorbestehenden chronischen Niereninsuffizienz einer Koronarangiographie unterziehen (Merten et al.). Trotz nicht eindeutiger Datenlage gilt die Verabreichung von N-Acetylcystein neben einer prä-interventionellen Hydrierung an vielen europäischen Zentren als klinischer Standard (Marenzi et al.). Interventionelle Studien, welche einen Benefit von N-Acetylcystein zur Prävention einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie nachwiesen, haben den verwendeten Endpunkt ‚Kontrastmittel-induzierte Nephropathie‘ ausnahmslos als Änderung der Serumkreatininkonzentration definiert. Kürzlich wurde jedoch anhand von gesunden Kontrollprobanden gezeigt, dass die Gabe von N-Acetylcystein per se mit einem Abfall der Kreatininkonzentration assoziiert war (Hoffmann et al.). Die Autoren spekulieren, dass Serumkreatinin unter dem Einfluss von N-Acetylcystein artifiziell vermindert gebildet oder vermehrt ausgeschieden wird und schlussfolgern, dass die renale Wirkung von N-Acetylcystein in der Prävention einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie zumindest zweifelhaft sei. Wir überprüften diese Hypothese und nutzten dafür eine von unserer Arbeitsgruppe zuvor publizierte randomisierte kontrollierte Studie und die Kontrollgruppen zweier von unserer Arbeitsgruppe publizierten Studien, welche die Prävention einer akuten Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen untersuchten (Haase et al. 2007, Haase et al. 2009). Die Verumgruppe (N=30) erhielt eine peripoperative hochdosierte N-Acetylcystein Infusion (total 24 g) vom Beginn der Narkose bis 24 Stunden postoperativ. Die Kontrollgruppe (N=80) erhielt eine N-Acetylcystein freie Infusion. In beiden Gruppen wurden zu den Zeitpunkten präoperativ, 24 und 72 Stunden postoperativ die Serumkreatinin- und Cystatin C Konzentrationen gemessen und die Serumkreatinin/Cystatin C Ratio gebildet. Weiterhin wurde zum Zeitpunkt 24 Stunden postoperativ die Kreatininkonzentration im Urin bestimmt.

Die wichtigsten Erkenntnisse dieser Studie sind: 1.) Bei vergleichbaren demographischen, klinischen und operationsbezogenen Charakteristika der Patientengruppen waren die Kreatininanstiege und die Anzahl der Patienten, welche eine postoperative akute Nierenschädigung entwickelten vergleichbar; 2.) Die Konzentration von Kreatinin und Cystatin C verliefen bei Patienten, welche N-

Acetylcystein erhielten parallel zu denen, welche kein N-Acetylcystein erhielten; 3.) Die Konzentration des Urinkreatinins war in beiden Gruppen vergleichbar; 4.) Die Serumkreatinin/Cystatin C Ratio war ebenfalls nicht verschieden. Eine artifizielle Reduktion des Serumkreatinins durch N-Acetylcystein - auch wenn in einer hohen Dosis appliziert - bzw. eine N-Acetylcystein-induzierte vermehrte Ausscheidung von Kreatinin mit dem Urin waren in diesem Patientenkollektiv nicht nachweisbar.

*Original Article*

## ***N*-Acetylcysteine does not artifactually lower plasma creatinine concentration**

Michael Haase<sup>1,2</sup>, Anja Haase-Fielitz<sup>1,2</sup>, Sujiva Ratnaike<sup>3</sup>, Michael C. Reade<sup>4</sup>, Sean M. Bagshaw<sup>5</sup>, Stanislaw Morgera<sup>6</sup>, Duska Dragun<sup>2</sup> and Rinaldo Bellomo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Intensive Care, Austin Health, University of Melbourne, Australia, <sup>2</sup>Department of Nephrology and Intensive Care, Charité University Medicine, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany, <sup>3</sup>Division of Laboratory Medicine, Austin Health, University of Melbourne, Australia, <sup>4</sup>Department of Critical Care, University of Pittsburgh, USA, <sup>5</sup>Department of Intensive Care, University of Alberta, Canada and <sup>6</sup>Department of Nephrology, Charité University Medicine, Campus Mitte, Berlin, Germany

### **Abstract**

**Background.** All randomized controlled trials of *N*-acetylcysteine (NAC) in contrast media-induced nephropathy used creatinine as a marker of renal function. However, it has been suggested that NAC may lower plasma creatinine levels independent of any effects on glomerular filtration rate (GFR).

**Methods.** At a tertiary hospital 110 cardiac surgical patients were randomly allocated to peri-operative infusion of NAC (300 mg/kg over 24 h, *N* = 30) or placebo (*N* = 80). We compared the plasma concentrations of creatinine, cystatin C and urea, the plasma creatinine/plasma cystatin C ratio and the estimated GFR at baseline and at 24 and 72 h after commencement of the infusion. We measured urinary creatinine concentration at 24 h.

**Results.** At baseline, the plasma creatinine/plasma cystatin C ratio did not differ between the NAC and placebo group (0.90 versus 0.92; *P* = 0.94). There was no significant difference in the plasma creatinine/plasma cystatin C ratio for the NAC and placebo group either during or after NAC infusion at 24 h (1.03 versus 1.00; *P* = 0.78) and 72 h (0.94 versus 0.89; *P* = 0.09). Those allocated to NAC showed no difference in urinary creatinine excretion when compared to placebo (*P* = 0.24).

**Conclusions.** The results of our study do not demonstrate that NAC artifactually lowers creatinine measured using the Jaffé method. (ClinicalTrials.gov, NCT00332631, NCT00334191)

**Keywords:** acute kidney injury; contrast-induced nephropathy; creatinine; cystatin C; *N*-acetylcysteine

### *2.2.3 Kann NGAL den potentiell nephroprotektiven Effekt von Natriumbikarbonat zur Prävention der akuten Nierenschädigung detektieren?*

Ein neuer renaler Biomarker sollte nicht nur in der Lage sein, eine akute Nierenschädigung frühzeitig zu detektieren, sondern auch die Wirksamkeit einer Intervention zur Nephroprotektion anzuzeigen. Um diese wichtige Eigenschaft für NGAL zu überprüfen, haben wir in einer doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie 100 kardiochirurgische Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine postoperative akute Nierenschädigung rekrutiert. Wir überprüften die Hypothese, ob perioperativ über 24 Stunden intravenös verabreichtes Natriumbikarbonat im Vergleich zu Natriumchlorid nephroprotektiv wirksam ist. Als primären Endpunkt wählten wir die Anzahl von Patienten pro Gruppe, welche eine postoperative akute Nierenschädigung innerhalb der ersten 5 postoperativen Tage entwickelten. Wir erfassten die Änderung der postoperativ gemessenen Urin NGAL-Konzentration im Gruppenvergleich. Die Konzentration von Urin-Kreatinin wurde für denselben Zeitraum ebenfalls bestimmt.

Die Studiengruppen waren hinsichtlich demographischer Variablen, Komorbiditäten sowie Art und Dauer der kardiochirurgischen Eingriffe vergleichbar. Die hervorzuhebenden Resultate dieser Studie sind: 1.) Natriumbikarbonat führte zu einer 40%igen relativen Reduktion der Inzidenz einer postoperativen akuten Nierenschädigung; 2.) NGAL wies einen signifikant verminderten postoperativen Anstieg in der mit Natriumbikarbonat behandelten Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe auf; 3.) Dieser Effekt war nach Korrektur der NGAL-Werte für Urin-Kreatinin noch ausgeprägter.

# Sodium bicarbonate to prevent increases in serum creatinine after cardiac surgery: A pilot double-blind, randomized controlled trial\*

Michael Haase, MD; Anja Haase-Fielitz, BPharm; Rinaldo Bellomo, MD, FRACP; Prasad Devarajan, MD; David Story, MD, FANZCA; George Matalanis, FRACS; Michael C. Reade, MD, PhD, FANZCA; Sean M. Bagshaw, MD, MSc, FRCCP; Narelle Seevanayagam, RN; Siven Seevanayagam, FRACS; Laurie Doolan, MD, FANZCA; Brian Buxton, FRACS; Duska Dragun, MD

**Objective:** To test whether perioperative sodium bicarbonate infusion can attenuate postoperative increases in serum creatinine in cardiac surgical patients.

**Design:** Double-blind, randomized controlled trial.

**Setting:** Operating rooms and intensive care unit at a tertiary hospital.

**Patients:** Cohort of 100 cardiac surgical patients at increased risk of postoperative acute renal dysfunction.

**Intervention:** Patients were randomized to either 24 hrs of intravenous infusion of sodium bicarbonate (4 mmol/kg) or sodium chloride (4 mmol/kg).

**Measurements and Main Results:** The primary outcome measure was the proportion of patients developing acute renal dysfunction defined as a postoperative increase in plasma creatinine concentration >25% of baseline within the first five postoperative days. Secondary outcomes included changes in plasma creatinine, plasma urea, urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin/urinary creatinine ratio. Patients were well balanced for baseline characteristics. Sodium bicarbonate infu-

sion increased plasma bicarbonate concentration ( $p < 0.001$ ), base excess ( $p < 0.001$ ), plasma pH ( $p < 0.001$ ), and urine pH ( $p < 0.001$ ). Fewer patients in the sodium bicarbonate group (16 of 50) developed a postoperative increase in serum creatinine compared with control (26 of 50) (odds ratio 0.43 [95% confidence interval 0.19–0.98]), ( $p = 0.043$ ). The increase in plasma creatinine, plasma urea, urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin/urinary creatinine ratio was less in patients receiving sodium bicarbonate, ( $p = 0.014$ ;  $p = 0.047$ ;  $p = 0.009$ ;  $p = 0.004$ ). There were no significant side effects.

**Conclusions:** Sodium bicarbonate loading and continuous infusion was associated with a lower incidence of acute renal dysfunction in cardiac surgical patients undergoing cardiopulmonary bypass. The findings of this pilot study justify further investigation. (ClinicalTrials.gov, NCT00334191). (Crit Care Med 2009; 37:39–47)

**Key Words:** cardiopulmonary bypass; prevention; cardiac surgery; acute renal dysfunction; creatinine; neutrophil gelatinase associated lipocalin

### **3. Diskussion, Schlussfolgerungen, offene Fragen**

#### 3.1 Untersuchte Biomarker in der Prädiktion der akuten Nierenschädigung

##### 3.1.1. *Interleukin-18*

Der gute prädiktive Wert von Urin IL-18 für eine akute Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen bei Kindern (Parikh Kidney Int 2006) wurde in unserer Studie mit erwachsenen Patienten nicht bestätigt. Bei einem pädiatrischen Patientenkollektiv sind Komorbiditäten hinsichtlich des Einflusses auf den diagnostischen Wert eines renalen Biomarkers von untergeordneter Bedeutung im Gegensatz zu einem geriatrischen Patientenkollektiv. Patienten, welche sich einer koronaren Revaskularisation oder einer kardiochirurgischen Operation zur Korrektur erworbener Herzklappenfehler unterziehen, präsentieren sich zumeist in fortgeschrittenem Alter und mit einer Vielzahl an Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus und einer eingeschränkten Nierenfunktion. Daher müssen Beobachtungen für pädiatrische Patientenkollektive nicht auf Erwachsene übertragbar sein. Dies scheint für den diagnostischen Wert von Urin IL-18 für eine akute Nierenschädigung der Fall zu sein.

In unserer Studie wiesen auch Patienten, welche keine akute Nierenschädigung entwickelten, postoperativ erhöhte Urin IL-18 Konzentrationen auf. Für diese Befunde sind 3 Interpretationen vorstellbar: 1.) Ein Anstieg von IL-18 im Urin kann bereits einen Tubuluszellschaden bei Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen anzeigen, welcher jedoch nicht ausreicht, um einen Verlust der glomerulären Filtrationsrate zuverlässig vorherzusagen; 2.) Urin IL-18 steigt in Reaktion auf nicht-renale Faktoren, wie z. B. eine systemische Entzündungsreaktion, an; 3.) Beide Erklärungen treffen zu.

Unser negatives Studienergebnis für Urin IL-18 befindet sich im Einklang mit dem anderer Studien (Bulent et al., Washburn et al.). Bulent et al. fanden einen unzureichenden prädiktiven Wert von Urin IL-18 für eine Kontrastmittel-induzierten Nephropathie bei Erwachsenen nach einer Herzkatheteruntersuchung. Während in dieser Studie die IL-18 Messung zur Detektion der maximalen postinterventionellen Konzentration im Urin zu spät erfolgt sein mag, so wurde in unserer Studie IL-18 bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt nach der renalen Schädigung bestimmt. Weitere Unterstützung finden unsere Ergebnisse durch einen reduzierten prädiktiven Wert von Urin IL-18 bei kritisch kranken Kindern mit einer systemischen Entzündungsreaktion (Washburn et al.). IL-18 wird nicht nur aus renalen

Epithelzellen, sondern vermutlich hauptsächlich aus Makrophagen bzw. Monozyten freigesetzt und bei einem Molekulargewicht von 18 kD frei glomerulär filtriert (Obregon et al.). Diese Beobachtung könnte zumindest teilweise unser negatives Studienergebnis erklären. Tatsächlich korrelierte in unserer Studie die Urin IL-18 Konzentration mit der Dauer der Patienten an der Herz-Lungenmaschine, einem wichtigen Auslöser für eine systemische Entzündungsreaktion.

Daher scheint Urin IL-18 bei Erwachsenen eher ein unspezifischer Marker für eine systemische Inflammation als ein spezifischer Marker für eine renale Schädigung zu sein. Wir schlussfolgern, dass weitere neue renale Biomarker zur Prädiktion einer akuten Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen bei Erwachsenen untersucht werden sollten.

### *3.1.2 Vergleich von neuen mit etablierten Biomarkern*

Experimentelle Daten und Ergebnisse klinischer Studien deuten darauf hin, dass NGAL in der Frühphase der akuten Nierenschädigung im systemischen und im renalen Pool akkumuliert. Eine akute Nierenschädigung induziert die Expressierung von NGAL mRNA in renalen Tubuluszellen und in von der Niere entfernten Organen wie Lunge und Leber. Bei Schäden des distalen renalen Tubulus gelangt NGAL in den Urin. Überexprimiertes NGAL Protein gelangt in die Zirkulation und bildet den systemischen Pool (Schmidt Ott et al.). NGAL wird auch von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen gebildet. Bei einem Molekulargewicht von ca. 25 kD trägt eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate zu einer verminderten Clearance von NGAL bei und lässt es weiter im Plasma und damit im systemischen Pool ansteigen.

In ersten Pilotstudien zeigte sich NGAL als wertvoller diagnostischer Marker für eine subklinische akute Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen bei Kindern (Mishra et al. 2005, Dent et al., Bennett et al.). Die Messung von NGAL bei Patienten auf der Notaufnahme erlaubte die Diagnose einer akuten Nierenschädigung, die Abgrenzung einer prärenalen Azotämie von einem tatsächlichen Nierenschaden und die Prognosestellung für andere klinische Endpunkte wie Initiierung einer extrakorporalen Nierenersatztherapie, Aufnahme auf die Intensivstation und Krankenhausmortalität (Nickolas et al.). Serum Cystatin C scheint ebenfalls ein relevanter Marker für die frühere Diagnosestellung einer akuten Nierenschädigung auf der Intensivstation zu sein (Newman et al., Herget-Rosenthal et al.).

Unsere Befunde zeigen erstmals, dass Serumkreatinin für die Frühdiagnose einer akuten Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen nicht geeignet ist. Die neuen renalen Biomarker waren den etablierten Markern statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen. Diese ‚Positivkontrolle‘ eines direkten Vergleichs wurde in unserer Studie erstmals verwendet. Ursächlich für den Nachteil des Kreatinins scheint vor allem sein langsamer postoperativer Anstieg und die verzögerte Ausbildung eines neuen Gleichgewichts der Serumkreatininkonzentration zu sein. Dahingegen scheint NGAL auch aufgrund seiner Unabhängigkeit von der präoperativen Nierenfunktion der wertvollste der in unserer Studie untersuchten renalen Biomarker zu sein. Der ausgeprägte postoperative Anstieg von NGAL bei Patienten, welche im späteren Verlauf eine akute Nierenschädigung entwickelten, im Vergleich zu Patienten ohne akute Nierenschädigung lässt die Schlussfolgerung zu, dass NGAL ein hoch diskriminatorischer renaler Biomarker ist. Der relativ scharf begrenzte Trennwert einer NGAL Konzentration von  $>150$  ng/ml könnte zur frühzeitigen Identifizierung und Risikostratifizierung kardiochirurgischer Patienten für eine postoperative akute Nierenschädigung eingesetzt werden. Der diagnostische Wert von Serum Cystatin C wird von der präoperativen Nierenfunktion beeinflusst. Cystatin C identifiziert präoperativ zusätzliche Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz, welche durch Serumkreatinin nicht erfasst wurden. Die verwendeten Biomarker zeigen eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate und einen tubulären Schaden nach kardiochirurgischen Eingriffen an.

Bei unserer Untersuchung handelt es sich um eine Single-Center Studie, deren Ergebnisse in größeren Studien bestätigt oder widerlegt werden sollten, bevor endgültige Schlussfolgerungen getroffen werden können. Es erscheint weiterhin ratsam, die Suche nach neuen renalen Biomarkern mit weiter erhöhter Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage einer akuten Nierenschädigung fortzusetzen, da NGAL trotz eines substantiellen Fortschritts im Vergleich zu etablierten Markern der Nierenfunktion nicht alle Anforderungen an einen ‚idealen‘ renalen Biomarker erfüllt.

### *3.1.3 Neue renale Biomarker in der Vorhersage der Dauer und des Schweregrads der akuten Nierenschädigung*

Mit zunehmender Dauer und steigendem Schweregrad einer akuten Nierenschädigung verschlechtert sich die Prognose der Patienten (Lassnigg et al., Morgera et al., Chertow et al. 1998). Die Wahrscheinlichkeit einer Erholung der



Nierenfunktion nimmt ab und das Risiko für die Ausbildung bzw. dauerhafte Verschlechterung einer chronischen Niereninsuffizienz steigt (Morgera et al.). Aufgrund der bekannten Einschränkungen ist Serumkreatinin kein geeigneter Marker für die Vorhersage einer akuten Nierenschädigung (Haase-Fielitz et al.). Oftmals wird ein Serumkreatininanstieg erst mehrere Tage nach der renalen Schädigung und einem Verlust der glomerulären Filtrationsrate von >50% beobachtet. Kürzlich wurde NGAL als robuster Biomarker für die Prädiktion der Dauer und des Schweregrades einer akuten Nierenschädigung bei einem pädiatrischen Patientenkollektiv nach kardiochirurgischen Eingriffen zur Korrektur kongenitaler Herzfehler beschrieben (Bennett et al.).

Um unser Verständnis über die Eigenschaften von NGAL zu erweitern, überprüften wir die Übertragbarkeit dieses Befundes auf ein Patientenkollektiv fortgeschrittenen Alters. Ein geeigneter neuer renaler Biomarker sollte nicht nur in der Lage sein, eine akute Nierenschädigung per se vorherzusagen – wie für NGAL bei Kindern und Erwachsenen unlängst demonstriert (Bennett et al., Dent et al., Haase-Fielitz et al.), sondern auch seine Ausprägung, da diese mit dem postoperativen Verlauf von Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen assoziiert ist (Lassnigg et al., Morgera et al.). Für Serum Cystatin C zeichnete sich bei Patienten mit einer präoperativ erhöhten Konzentration ein Übertragungseffekt auf die zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation gemessenen Werte ab. Cystatin C scheint kein geeigneter Marker zur Prädiktion einer akuten Nierenschädigung zu sein, sondern könnte zur präoperativen Risikostratifizierung chronisch niereninsuffizienter Patienten verwendet werden. Eine Erhöhung von NGAL bzw. Cystatin C reflektiert die Lokalisation und den zeitlichen Verlauf des renalen Schadens. Beide Marker besitzen somit eine komplementäre Rolle in der klinischen Vorhersage einer akuten Nierenschädigung.

Es bleibt anzumerken, dass eine andere Studie keinen guten prädiktiven Wert für eine postoperative Bestimmung von Serum Cystatin C zeigen konnte (Koyner et al.). In dieser wurde eine sensitivere und weniger spezifische Definition einer akuten Nierenschädigung und eine andere Methode der Cystatin C Bestimmung verwendet. Diese Faktoren könnten zumindest teilweise die divergierenden Befunde erklären. Weiterhin beschränkte sich unsere Studie auf die Bestimmung zweier exemplarisch ausgewählter neuer renaler Biomarker. Wir haben keine weiteren neuen Biomarker wie z. B. das ‚serum liver fatty acid-binding protein (Portilla et al.) bestimmt.

### 3.2 Der Einfluss des Schweregrads der akuten Nierenschädigung auf den prädiktiven Wert von NGAL

NGAL wurde in zahlreichen Studien als früher und hochspezifischer Biomarker für eine akute Nierenschädigung beschrieben (Mishra et al. 2003, 2004, 2005, Bennett et al., Dent et al., Nickolas et al., Wagener et al. 2006, Haase-Fielitz et al.). Kürzlich berichteten einige Studien jedoch einen reduzierten prädiktiven Wert von NGAL mit einer AUC-ROC  $<0.7$  (Koyner et al., Wagener et al. 2008a). Die in diesen Studien verwendeten Endpunkte für eine akute Nierenschädigung variierten stark. Dieser Umstand könnte einen Einfluss auf den prädiktiven Wert von NGAL genommen und zu den widersprüchlichen Ergebnissen beigetragen haben. In diesen Studien wies ein substantieller Anteil von Patienten, welche per definitionem keine akute Nierenschädigung entwickelte, deutlich erhöhte NGAL Werte auf, was daraufhin deuten könnte, dass der Zeitraum für die Kreatininmessung zu kurz gewählt und die Zuordnung von Patienten zur Entwicklung einer akuten Nierenschädigung nicht einheitlich vorgenommen werden konnte. Dadurch könnte ein artifiziell niedriger prädiktiver Wert für NGAL bestimmt worden sein. Auf der anderen Seite kann ein geringer NGAL Anstieg eine minimale tubuläre Schädigung anzeigen, ohne dass diese durch einen entsprechenden Kreatininanstieg zur Definition einer akuten Nierenschädigung reflektiert wird. Die klinische Signifikanz solcher NGAL Anstiege wurde bislang jedoch noch nicht eingehend untersucht. Die Verwendung einer Kreatinin-unabhängigen Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate wie z. B. eine Nierenzintigraphie bzw. unter experimentellen Bedingungen die Bestimmung der Inulin-clearance würde sich in solchen Studien vergleichend anbieten.

In einer eigenen Studie bestätigte sich, dass mit der Variation der Definition einer akuten Nierenschädigung auch der prädiktive Wert von NGAL erheblich variierte und von ‚gut‘ bis ‚unzureichend‘ reichte. Unsere Analyse beruhte auf Daten einer unserer vorangegangenen prospektiven Beobachtungsstudien. Andere Einflussfaktoren auf den prädiktiven Wert von renalen Biomarkern, welche in unserer Studie nicht untersucht wurden, könnten für den prädiktiven Wert von NGAL ebenfalls von Bedeutung sein, wie z. B. das biologische Material der NGAL-Messung oder das Alter bzw. die Anzahl, die Art und der Schweregrad der Komorbiditäten. Um für den Einfluss solcher Faktoren zu korrigieren, verwendeten wir jeden Patienten als seine eigene Kontrolle, d.h. wir testeten mehrere Definitionen einer akuten Nierenschädigung am selben Patientenkollektiv. Wir untersuchten die

gebräuchlichsten Definitionen einer akuten Nierenschädigung und reproduzierte jene, welche in den beschriebenen Arbeiten mit einem reduzierten prädiktivem Wert von NGAL verwendet wurden. Auf diese Weise stellten wir eine Vergleichbarkeit unserer Studienergebnisse her.

Unser Studienergebnis lässt die folgende Interpretation zu: Da sich der prädiktive Wert von NGAL mit höheren Kreatininanstiegen zunehmend verbessert, liegt der Schluss nahe, dass Einschränkungen im prädiktiven Wert von NGAL zumindest teilweise auf den Limitationen etablierter renaler Biomarker beruhen. Ein möglicher, wenn auch klinisch aufwändiger Ansatz, wäre die Verwendung einer szintigraphischen Nierenfunktionsbestimmung, um den ‚wahren‘ prädiktiven Wert von NGAL für eine akute Nierenschädigung genauer zu bestimmen. Eine neue, Kreatinin-unabhängige, biomarker-basierte Definition der akuten Nierenschädigung scheint erforderlich zu sein.

### 3.3 Renale Biomarker in interventionellen Studien zur Prävention der akuten Nierenschädigung

#### 3.3.1 *Kann Cystatin C den potentiell nephroprotektiven Effekt von N-Acetylcystein detektieren?*

N-Acetylcystein erwies sich in unserem Patientenkollektiv trotz Hochdosisansatz als wirkungslose Maßnahme zur Nephroprotektion nach kardiochirurgischen Eingriffen. Daran konnte auch die zusätzliche Bestimmung von Serum Cystatin C als sensitiverer und störunanfälligerer Marker der Nierenfunktion im Vergleich zum Serumkreatinin nichts ändern. Darüber hinaus war der postoperative klinische Verlauf beider Patientengruppen sehr ähnlich. Unser Befund befindet sich im Einklang mit mehreren kürzlich publizierten randomisierten Studien, welche sowohl Kreatinin als auch Cystatin C als Marker für eine akute Nierenschädigung verwendeten (Boldt et al., Ristikankare et al.). Serum Cystatin C scheint dem Serumkreatinin nach Anwendung einer nephroprotektiven Maßnahme im Hinblick auf die Detektion einer akuten Nierenschädigung nicht überlegen zu sein.

#### 3.3.2 *Wird der Serumkreatininwert durch die Anwendung von N-Acetylcystein artifiziell beeinflusst?*

Eine Studie an 50 nierengesunden Probanden weckte begründete Zweifel bezüglich der Wirksamkeit von N-Acetylcystein nach Kontrastmittelgabe (Hoffmann

et al.). Demnach sollte N-Acetylcystein zu einer ‚artificialen‘ Senkung des Serumkreatinins bei stabilen Serumkonzentrationen von Cystatin C und damit zu keiner ‚echten‘ Nephroprotektion führen. Dies würde die positiven Ergebnisse von 13 randomisierten Studien mit mehr als 1800 Patienten in Frage stellen, in denen die nephroprotektive Rolle für N-Acetylcystein untersucht wurde (Haase et al. 2008). Als mögliche Mechanismen für einen solchen Effekt von N-Acetylcystein diskutierten die Autoren: 1.) eine vermehrte tubuläre Ausscheidung von Kreatinin, 2.) eine verminderte Bildung von Kreatinin durch einen direkten oder indirekten Einfluss von N-Acetylcystein oder 3.) einen störenden Einfluss auf die Messanalytik von Serumkreatinin (Hoffmann et al.).

Bislang wurde keine dieser Hypothesen untersucht. Die Randomisierung unserer Studienpatienten eliminierte einen Selektionsbias und ermöglichte die erstmalige Untersuchung mit Hilfe einer Kontrollgruppe. Das verwendete Risikopatientenkollektiv ermöglichte die Untersuchung dieser Hypothese für normale und erhöhte Serumkreatinin- und Cystatin C Werte. Die hochdosierte Gabe von N-Acetylcystein reduzierte die Wahrscheinlichkeit für ein falsch negatives Studienergebnis. Das Verhältnis von Serumkreatinin zu Cystatin C änderte sich nicht im Zeitverlauf. Wir fanden keinen Hinweis für eine verstärkte tubuläre Sekretion von Kreatinin. Aufgrund der Etablierung beider renaler Marker zur Dokumentation des Verlaufs der postoperativen Nierenfunktion (Lassnigg et al., Abu-Omar et al.), der ausreichenden Patientenzahl unserer Studie, um relevante Gruppenunterschiede zu detektieren, derselben Methodik zur Kreatininmessung und einer 10fach höheren Dosis von N-Acetylcystein als in der initialen Studie angewendet, werten wir dies als Belege zur fehlenden Übertragbarkeit der Hypothese einer artifiziellen Reduktion der Serumkreatininkonzentration durch N-Acetylcystein von Gesunden auf ein Patientenkollektiv mit einer relativ hohen Inzidenz einer akuten Nierenschädigung. Die Hypothese einer artifiziellen Reduktion von Serumkreatinin durch N-Acetylcystein war in einem Patientenkollektiv mit einer eingeschränkten Nierenfunktion ebenfalls nicht aufrecht zu erhalten (Rehman et al. 2008). Der Verdacht auf eine analytische Interferenz von N-Acetylcystein konnte nicht erhärtet werden (Izzedine et al. 2001).

### 3.3.3 Kann NGAL den protektiven Effekt von Natriumbikarbonat zur Prävention der akuten Nierenschädigung detektieren?

Diese Studie vereint mehrere neue Erkenntnisse: 1.) Bikarbonat weist nephroprotektive Effekte nach kardiochirurgischen Eingriffen auf; 2.) Der Schutz scheint insbesondere den distalen Nierentubulus zu betreffen, da Urin NGAL proportional zu Dauer und Schweregrad der renalen Schädigung überwiegend aus den distalen Tubulusabschnitten freigesetzt wird (Bennett et al.) und 3.) NGAL war bereits am Operationstag in der Lage, die durch deutlich abgemilderte Serumkreatininanstiege angezeigte Nephroprotektion mittels Bikarbonat, vorherzusagen. Eine ‚artifizielle‘ Nephroprotektion erscheint mehr als unwahrscheinlich, da drei voneinander unabhängige renale Biomarker (Kreatinin, Harnstoff, NGAL) einen relevanten Befund hinsichtlich einer Nephroprotektion anzeigten.

Auf diese Weise erhärtet NGAL einerseits die Robustheit der Nephroprotektion durch Natriumbikarbonat. Möglicherweise reduziert Natriumbikarbonat intra- und postoperativ generierten oxidativen Stress (Roudkenar et al.). Darüber hinaus wird in dieser wie auch in anderen interventionellen Studien deutlich, dass NGAL für ein Monitoring der Effektivität nephroprotektiver Maßnahmen (Haase et al.) bzw. nephrotoxischer Effekte (Wagener et al. 2008b, Boldt et al.) geeignet zu sein scheint und einen potentiellen Erfolg deutlich früher als Serumkreatinin anzuzeigen vermag. Im Umkehrschluss könnte ein NGAL-positiver Befund Patienten mit einer subklinischen renalen Schädigung identifizieren und es ermöglichen, diese Patienten erstmals zeitnah Maßnahmen zur Prävention einer manifesten akuten Nierenschädigung zuzuführen.

### 3.4 Zusammenfassende Beurteilung der untersuchten renalen Biomarker

Von den in unseren Arbeiten untersuchten renalen Markern scheint NGAL den Anforderungen an einen ‚idealen‘ Biomarker am nächsten zu kommen. Trotz mangelnder Organspezifität war ein früher Anstieg von NGAL-Konzentrationen mit einer hinreichenden diagnostischen Sensitivität und Spezifität sowie einem recht klaren Trennwert von >150 ng/ml für die Prädiktion einer akuten Nierenschädigung verbunden. Diesbezüglich decken sich unsere Untersuchungsergebnisse mit denen anderer Arbeitsgruppen (Mishra et al. 2005, Constantin et al.).

In der embryonalen Entwicklung trägt NGAL zur Konversion von renalen Vorläuferzellen in Tubulusepithelzellen und Ausbildung kompletter Nephrone bei (Yang et al.). Nach renaler Ischämie ist NGAL eine der am höchsten exprimierten RNA's mit 10-100facher Hochregulation von NGAL-Protein im Blutplasma bzw. Urin (Mishra et al. 2005). NGAL scheint bei renalen Schäden über Megalin-Rezeptoren in den kortikalen proximalen Tubulus aufgenommen zu werden, dort zu akkumulieren und durch Beeinflussung des intrarenalen Eisenstoffwechsels zu regenerativen Prozessen beizutragen (Mori et al.). Subcutan verabreichter NGAL-Siderophoren-Eisen-Komplex hebt im Mausmodell nach renaler Ischämie-Reperfusion über die Aktivierung von Hämoxxygenase-1 die Verschlechterung der renalen Funktion und die Ausbildung morphologischer Schäden nahezu vollständig auf (Mori et al., Mishra et al. 2004). Dies unterstreicht die pathophysiologische Bedeutsamkeit von NGAL während der akuten Nierenschädigung.

Die Gewinnung von biologischem Material (Urin bzw. Plasma) zur Messung von NGAL ist nicht oder nur geringgradig invasiv. Bei der Entscheidung, ob NGAL im Plasma oder im Urin gemessen werden soll, müssen folgende Vor- und Nachteile einer Messung gegeneinander abgewogen werden: 1.) die Verfügbarkeit von Urin ist eingeschränkt; 2.) die Verunreinigung von Urin mit anderen Proteinen ist niedriger als im Blut; 3.) die NGAL Konzentration kann im Urin stärker schwanken als im Blut (volle Blase, Diuretika), 4.) der prädiktive Wert von NGAL könnte im Urin höher als im Plasma sein.

Der prädiktive Wert von NGAL ist mit einer recht hohen Variabilität verbunden. So wurde eine Fläche unter der Kurve für die Vorhersage einer akuten Nierenschädigung zwischen 0.53 (Zufallsbefundes = 0.5) und 0.99 (perfekter Biomarker = 1.0) berichtet (Mishra et al. 2005, Koyner et al., Wagener et al. 2008a), wobei diese Studien aufgrund der Wahl verschiedener Endpunkte schwer vergleichbar sind. Ein Einflussfaktor scheint das Alter und dementsprechend Komorbiditäten der Patienten mit einer Freisetzung von NGAL auch aus nicht-renalen Organen zu sein. Der prädiktive Wert von NGAL liegt generell bei Kindern höher als bei Erwachsenen. Diese Einflussfaktoren sind jedoch noch nicht abschließend geklärt und bedürfen der weiteren Untersuchung.

Standardisierte klinische Laborplattformen für die NGAL-Messung (Triage kit, Biosite, CA, USA bzw. ARCHITECT, Abbott, IL, USA) scheinen einen höheren

prädiktiven Wert von NGAL für eine akute Nierenschädigung aufzuweisen als Assays, welche während der Testphase verwendet wurden.

Mit ‚Kidney Injury Molecule‘ (KIM)-1 und den ‚Fatty Acid Binding Proteins‘ (FABP) liegen weitere potentiell geeignete neue renale Biomarker vor, welche jedoch möglicherweise erst später im Verlauf nach akuter Nierenschädigung als NGAL ansteigen (Han et al., Portilla et al.). Bislang gibt es zu diesen Biomarkern keine vergleichenden Studien. Vor dem Hintergrund eines weiterhin fehlenden ‚idealen‘ renalen Biomarkers erscheint die Bestimmung mehrerer Biomarker als Panel vorstellbar und sollte die Grundlage weiterer Untersuchungen bilden.

### 3.5 Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose der akuten Nierenschädigung für das Management der Patienten

Aufgrund der klinischen Relevanz der akuten Nierenschädigung und in Ermangelung klinisch etablierter Therapieoptionen wurden in den letzten Jahren zahlreiche nephroprotektive Maßnahmen in randomisierten kontrollierten Studien überprüft. Bislang blieben jedoch sämtliche Bemühungen erfolglos. Eine Hauptursache könnte in der verspäteten Diagnose einer akuten Nierenschädigung liegen. Nicht zuletzt deshalb haben bereits die ‚Acute Dialysis Quality Initiative‘, das ‚Acute Kidney Injury Network‘ und die ‚American Society of Nephrology‘ (Kellum et al. 2002, Kellum et al. 2008) die Suche nach neuen, sensitiveren und spezifischeren Biomarkern als das Serumkreatinin bzw. das Urinvolumen für die Frühdiagnose einer akuten Nierenschädigung zur Priorität erklärt.

Ob eine akute Nierenschädigung droht, lässt sich wesentlich schneller als durch die derzeit üblichen seriellen Bestimmungen des Serumkreatinins durch die einmalige Messung von NGAL feststellen (Nickolas et al.). NGAL könnte ein wichtiger Biomarker für die Frühdiagnose einer subklinischen akuten Nierenschädigung werden. Klinische Einsatzgebiete wären beispielsweise bei intensivpflichtigen Patienten, Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen, nach Kontrastmittelgabe und Nierentransplantation. Weiterhin könnten Patienten auf der Notaufnahme zur Unterscheidung einer drohenden manifesten akuten Nierenschädigung von einer prärenalen Azotämie profitieren (Nickolas et al.). Ein NGAL-positiver Befund bei nicht erhöhtem Serumkreatinin eines Patienten auf einer Rettungsstelle würde zur Entscheidungsfindung über der Aufnahme ins Krankenhaus bzw. auf die Intensivstation beitragen können. Umgekehrt wäre ein negativer NGAL-

Befund bzw. eine NGAL-Konzentration unterhalb des Trennwertes für eine akute Nierenschädigung ein Mosaikstein innerhalb des Entscheidungsprozesses über eine Entlassung des Patienten. Ein in dieser Konstellation zuvor unbekannterweise aktuell erhöhter Serumkreatininwert ließe sich demzufolge als chronische Niereninsuffizienz deuten.

Bei Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen kann NGAL bereits während der Operation ansteigen. Für diese Patientengruppe sollte möglicherweise die Verweildauer noch mindestens um einen weiteren Tag auf der Intensivstation eingeplant werden. Auf der Intensivstation könnten hämodynamische Zielwerte an die renalen Bedürfnisse angepasst und der Einsatz nephrotoxischer Substanzen noch konsequenter vermieden bzw. kritisch abgewogen werden. Die Progression einer subklinischen akuten Nierenschädigung könnte sich abschwächen, woraus eine kürzere Verweildauer auf der Intensivstation und damit eine Kostenreduktion resultieren kann. Eine erleichterte Entscheidungsfindung zum frühzeitigen Start einer extrakorporalen Nierenersatztherapie ist bei Patienten mit erhöhten NGAL-Werten ebenfalls denkbar (Bennett et al.). Bei Patienten mit einer verzögerten Funktionsaufnahme ihres Nierentransplantats jedoch fallenden NGAL-Konzentrationen könnte die überbrückende extrakorporale Nierenersatztherapie vorzeitig beendet und wichtige Krankenhausressourcen anderweitig genutzt werden (Parikh et al. 2006a).

NGAL-getriggerte Interventionen sollten jedoch in Studien auf ihre Wirksamkeit und Effizienz überprüft werden, bevor eine Änderung der Leitlinien bzw. ihre Übernahme in die klinische Praxis erwogen werden kann.



#### **4. Zusammenfassung**

Der Fortschritt in der Kardiochirurgie führt dazu, dass immer mehr Patienten erfolgreich operiert werden. Gegenwärtig werden in Deutschland jährlich etwa 100.000 kardiochirurgische Operationen durchgeführt. Eine häufige und prognosebestimmende Komplikation ist die akute Nierenschädigung. Bei Patienten, welche eine extrakorporale Nierenersatztherapie zur Behandlung einer schweren akuten Nierenschädigung benötigen, ist auch nach Adjustierung für andere Risikofaktoren die Mortalität massiv erhöht.

Die Prädiktion einer akuten Nierenschädigung ist von großer Bedeutung, um zeitnah nephroprotektive Interventionen einzuleiten. Der in der klinischen Praxis etablierte Nierenfunktionsparameter Serumkreatinin gilt jedoch als später und eine nachlassende Diurese als unspezifischer Indikator für eine akute Nierenschädigung. Die Qualität neuer renaler Biomarker in der Prädiktion der akuten Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen wurde in eigenen prospektiven Beobachtungsstudien und randomisierten Studien unter Rekrutierung von erwachsenen Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen im Vergleich zu etablierten Markern untersucht. Der in dieser Konstellation bekannte Zeitpunkt der renalen Schädigung begünstigt die Erforschung von neuen Biomarkern. Patienten, welche einer kardiochirurgischen Operation zugeführt werden, stellen weiterhin zumeist ein relativ homogenes Untersuchungskollektiv dar.

Die Selektion der untersuchten neuen renalen Biomarker, IL-18, NGAL und Cystatin C, erfolgte auf der Grundlage ihrer biologischen Eigenschaften und der Frage, ob sich diese erstmals auf die Prädiktion einer akuten Nierenschädigung bei Erwachsenen übertragen lassen. Dies ist insofern von Bedeutung, als dass die Mehrzahl von Patienten welche eine akute Nierenschädigung entwickeln, ältere Patienten mit signifikanten Komorbiditäten sind und keinerlei zufriedenstellende Alternativen zur Frühdiagnose der akuten postoperativen Nierenschädigung zur Verfügung stehen.

Die Hauptidegebnisse der vorgestellten Arbeiten sind:

- 1.) Urin IL-18 scheint bei Erwachsenen nach kardiochirurgischen Eingriffen kein geeigneter Marker in der Frühdiagnose einer akuten Nierenschädigung zu sein. Serum Cystatin C hat früh postoperativ einen guten prädiktiven Wert, der jedoch abhängig von der präoperativen Nierenfunktion ist und überwiegend die Folge eines

Übertragungseffekts auf postoperative Cystatin C Konzentrationen zu sein scheint. NGAL zeigte sich, unabhängig von der präoperativen Nierenfunktion, als früherer renaler Biomarker mit einem guten prädiktiven Wert für eine akute Nierenschädigung. Durch die Verwendung dieses Biomarkers wurde das Zeitfenster für potentiell nephroprotektive Interventionen im Vergleich zum Serumkreatinin um 24-48 Stunden erweitert. NGAL und Cystatin C kommt prognostischer Wert zu 2.) NGAL ist hinsichtlich Zeitpunkt und Qualität der Frühdiagnose den etablierten Biomarkern (Kreatinin, Harnstoff und Diurese) überlegen. 3.) Der Schweregrad der renalen Schädigung beeinflusst den prädiktiven Wert von NGAL. 4.) NGAL ist ein geeigneter Biomarker, um frühzeitig die Effekte nephroprotektiver Maßnahmen aufzuzeigen. 5.) Der Serumkreatininwert wird nicht durch die Anwendung von N-Acetylcystein artifiziell reduziert.

Die Suche nach weiteren, neuen renalen Biomarkern, die Anwendung der qualitativ besten Marker zur Frühdiagnose einer akuten Nierenschädigung und die Einleitung nephroprotektiver Maßnahmen sind Gegenstand aktueller Untersuchungen.

## 5. Literatur

Abu-Omar Y, Mussa S, Naik MJ, et al.: Evaluation of Cystatin C as a marker of renal injury following on-pump and off-pump coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 27:893-8, 2005

Adabag AS, Ishani A, Koneswaran S, et al.: Utility of N-acetylcysteine to prevent acute kidney injury after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Am Heart J* 155:1143-9, 2008

Arnaoutakis GJ, Bihorac A, Martin TD, et al.: RIFLE criteria for acute kidney injury in aortic arch surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 134:1554-61, 2007

Barr LF, Kolodner K: N-acetylcysteine and fenoldopam protect the renal function of patients with chronic renal insufficiency undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med* 36:1427-1435, 2008

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al.: 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* 8:R204-12, 2004

Bennett M, Dent CL, Ma Q, et al.: Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:665-73, 2008

Boldt J, Brosch C, Duce M, et al.: Influence of volume therapy with a modern hydroxyethylstarch preparation on kidney function in cardiac surgery patients with compromised renal function: a comparison with human albumin. *Crit Care Med* 35:2740-6, 2007

Bulent Gul C, Gullulu M, Oral B, et al.: Urinary IL-18: A marker of contrast-induced nephropathy following percutaneous coronary intervention? *Clin Biochem* 41:544-7, 2008

Burns KE, Chu MW, Novick RJ, et al.: Perioperative N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing cabg surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 294:342-50, 2005

Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, et al.: Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 95:878-84, 1997

Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, et al.: Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 104:343-8, 1998

Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al.: Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 16:3365-70, 2005

Constantin JM, Futier E, Roszyk L, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill patients: a prospective study. *Critical Care* 13:P253, 2009

Costa e Silva VT, de Castro I, et al.: Sequential evaluation of prognostic models in the early diagnosis of acute kidney injury in the intensive care unit. *Kidney Int*, [Epub ahead of print], Feb 11, 2009

Dent CL, Ma Q, Dastrala S, 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* 11:R127, 2007

Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, et al.: Phase II, randomized, controlled trial of high-dose N-acetylcysteine in high-risk cardiac surgery patients. *Crit Care Med* 35:1324-31, 2007

Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, et al.: Sodium bicarbonate to prevent Increases in serum creatinine after cardiac surgery: A pilot double-blind, randomized controlled trial. *Crit Care Med* 37:39-47, 2009

Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al.: Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery--a prospective cohort study. *Crit Care Med* 37:553-60, 2009

Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al.: Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 73:863-9, 2008

Hein OV, Birnbaum J, Wernecke KD, et al.: Three-year survival after four major post-cardiac operative complications. *Crit Care Med* 34:2729-37, 2006

Hoffmann U, Fischereder M, Krüger B, et al.: The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 15:407-10, 2004

Hojs R, Bevc S, Ekart R, et al.: Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 70:10-7, 2008

Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, et al.: Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 74:243-8, 1983

Izzedine H, Guerin V, Launay-Vacher V, et al.: Effect of N-acetylcysteine on serum creatinine level. *Nephrol Dial Transplant* 16:1514-5, 2001

Kellum JA, Levin N, Bouman C, et al.: Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 8:509-14, 2002

Kellum JA, Mehta RL, Levin A, 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* 3:887-94, 2008

Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, et al.: Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int* 74:1059-69, 2008

Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, et al.: Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med* 36:1129-37, 2008

Leistungsstatistik der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie, 2007

Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al.: N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 354:2773-82, 2006

Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al.: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11:R31, 2007

Melnikov VY, Ecder T, Fantuzzi G, et al.: Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 107:1145-52, 2001

Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al.: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 291:2328-34, 2004

Mishra J, Ma Q, Prada A, et al.: Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 14:2534-43, 2003

Mishra J, Mori K, Ma Q, et al.: Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 15:3073-82, 2004

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

Morgera S, Kraft AK, Siebert G, et al.: Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis* 40:275-9, 2002

Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al.: Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 115:610-21, 2005

Newman DJ: Cystatin C. *Ann Clin Biochem* 39:89-104, 2002

Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, 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* 148:810-9, 2008

Food and Drug Administration: Biomarker definition. [http://www.fda.gov/cder/Offices/Biostatistics/Chakravarty\\_376/sld016.htm](http://www.fda.gov/cder/Offices/Biostatistics/Chakravarty_376/sld016.htm), 2008

Obregon C, Dreher D, Kok M, et al.: Human alveolar macrophages infected by virulent bacteria expressing SipB are a major source of active interleukin-18. *Infect Immun* 71:4382-8, 2003

Ostermann M, Chang RW: Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 35:1837-43, 2007

Parikh CR, Jani A, Mishra J, et al.: Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 6:1639-45, 2006a

Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, et al.: Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 70:199-203, 2006b

Portilla D, Dent C, Sugaya T, et al.: Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 73:465-72, 2008

Rehman T, Fought J, Solomon R: N-acetylcysteine effect on serum creatinine and cystatin C levels in CKD patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:1610-4, 2008

Rigalleau V, Beauvieux MC, Le Moigne F, et al.: Cystatin C improves the diagnosis and stratification of chronic kidney disease, and the estimation of glomerular filtration rate in diabetes. *Diabetes Metab* 34:482-9, 2008

Ristikankare A, Kuitunen T, Kuitunen A, et al.: Lack of renoprotective effect of i.v. N-acetylcysteine in patients with chronic renal failure undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 97:611-6, 2006

Rosner MH, Okusa MD: Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:19-32, 2006

Roudkenar MH, Kuwahara Y, Baba T, et al.: Oxidative stress induced lipocalin 2 gene expression: addressing its expression under the harmful conditions. *J Radiat Res (Tokyo)* 48:39-44, 2007

Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al.: Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 18:407-13, 2007

Sisillo E, Ceriani R, Bortone F, et al.: N-acetylcysteine for prevention of acute renal failure in patients with chronic renal insufficiency undergoing cardiac surgery: a prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 36:81-6, 2008

Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, et al.: Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int* 63:1714-24, 2003

Swets JA: Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 240:1285-93, 1988

Tong Z, Kunnumakkara AB, Wang H, et al.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel suppressor of invasion and angiogenesis in pancreatic cancer. *Cancer Res* 68:6100-8, 2008

Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al.: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294:813-8, 2005

von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, et al.: The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 370:1453-7, 2007

Wagener G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 105:485-91, 2006

Wagener G, Gubitosa G, Wang S, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 52:425-33, 2008a

Wagener G, Gubitosa G, Wang S, et al.: Increased incidence of acute kidney injury with aprotinin use during cardiac surgery detected with urinary NGAL. *Am J Nephrol* 28:576-82, 2008b

Washburn KK, Zappitelli M, Arian AA, et al.: Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant* 23:566-72, 2008

Wijeysundera DN, Beattie WS, Rao V, et al.: N-acetylcysteine for preventing acute kidney injury in cardiac surgery patients with pre-existing moderate renal insufficiency. *Can J Anaesth* 54:872-81, 2007

Yang J, Goetz D, Li JY, et al.: An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell* 10:1045-56, 2002

## Danksagung

Ich danke Prof. Rinaldo Bellomo, Austin Hospital Melbourne, Australien für seine vielen Anregungen, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben. Rinaldo, you were a teacher, critic and friend in one, I am very grateful for your enduring support!

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Prasad Devarajan, Cincinnati Children's Hospital Cincinnati, USA für seine Unterstützung bei der Vermessung des Neutrophilen Gelatinase-assoziierten Lipocalin und dem wertvollen wissenschaftlichen Gedankenaustausch.

Herrn Professor Dr. Ulrich Frei gilt mein Dank für die Förderung meiner Tätigkeit und die freundliche Unterstützung in Klinik und Forschung.

Den Kardiochirurgen und Intensivmedizinern sowie dem Pflegepersonal danke ich für die Neugier, das entgegengebrachte Vertrauen und die immerwährende Unterstützung. Ich werde mich stets an das freundliche und kollegiale Umfeld erinnern, welches die Projekte um vieles erleichterten.

Des Weiteren danke ich allen Patienten, die durch ihre freiwillige Teilnahme die Studien erst ermöglicht haben.

Ohne die Ausdauer und stetige Motivation meiner lieben Frau Anja wäre die Umsetzung meiner Habilitation kaum denkbar gewesen. Ihr und meiner Familie gilt mein besonderer Dank.



## **Erklärung**

§4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden und
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, 15.05.2009

Datum

Unterschrift