

Aus der Klinik für Nephrologie und Internistische Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Prädiktion und Prävention des Akuten Nierenversagens nach  
kardiochirurgischen Eingriffen**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anja Haase-Fielitz

aus Potsdam

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. D. Dragun  
2. Prof. Dr. med. V. Regitz-Zagrosek  
3. Priv.-Doz. Dr. med. O. Gross

Datum der Promotion: 13.02.2009

Der Anfang ist die Hälfte des Ganzen.

Aristoteles

Für Micha

## Inhaltsverzeichnis

1.	Abstract	1
2.	Zusammenfassung der Publikationspromotion	2
2.1.	Einleitung und Zielstellung	2
2.2.	Methodik	3
2.3.	Ergebnisse	5
2.4.	Diskussion	8
2.5.	Literatur	11
2.6.	Abkürzungsverzeichnis	15
3.	Ausweisung des Eigenanteils	16
3.1.	Publikation 1	16
3.2.	Publikation 2	17
3.3.	Publikation 3	18
3.4.	Publikation 4	19
4.	Publikation 1 ( <i>P 1</i> )	20
	Novel and Conventional Serum Biomarkers Predicting Acute Kidney Injury in Adult Cardiac Surgery - A prospective cohort study. (Crit Care Med 2009; Dec 26. [Epub ahead of print])	
5.	Publikation 2 ( <i>P 2</i> )	21
	A Phase II, randomized, controlled trial of high-dose N-acetylcysteine in high-risk cardiac surgery patients. (Crit Care Med 2007; 35:1324-31)	
6.	Publikation 3 ( <i>P 3</i> )	22
	N-acetylcysteine Does Not Artificially Lower Plasma Creatinine Concentration. (Nephrol Dial Transplant 2008; 23:1581-7)	

7.	Publikation 4 ( <i>P 4</i> ) Sodium Bicarbonate to Prevent Increases in Serum Creatinine after Cardiac Surgery: A Pilot Double-blind, Randomized Controlled Trial. (Crit Care Med 2009; 37:39-47)	23
8.	Lebenslauf	24
9.	Erklärung	28
10.	Danksagung	29

## 1. Abstract

Hintergrund Mit mehr als einer Million Operationen pro Jahr zählen kardiochirurgische Eingriffe unter Verwendung des kardiopulmonalen Bypass zu den weltweit am häufigsten durchgeführten größeren Operationen. Eine prognosebestimmende postoperative Komplikation ist das akute Nierenversagen (ANV). Serum Kreatinin ist ein in der klinischen Praxis etablierter jedoch später Marker zur Bewertung einer akuten Nierenfunktionsverschlechterung. Gegenwärtig werden daher sensitivere und spezifischere renale Marker für die Frühdiagnose eines ANV gesucht. Zur Prävention des ANV in einem breiten Patientenkollektiv stehen darüber hinaus keine effektiven und sicheren nephroprotektiven Substanzen zur Verfügung.

Methodik In einer Beobachtungsstudie mit 100 konsekutiven kardiochirurgischen Patienten verglichen wir postoperativ im Serum gemessene etablierte (Kreatinin und Harnstoff) mit neuen renalen Markern (Neutrophiles Gelatinase-assoziiertes Lipocalin [NGAL] und Cystatin C) in Bezug auf die frühe Diagnose eines ANV. In zwei doppelblinden, randomisierten, plazebo-kontrollierten Studien zur Prävention des ANV wurden N-Acetylcystein und Natriumbikarbonat auf eine nephroprotektive Wirkung untersucht.

Ergebnisse Sowohl Serum NGAL als auch Cystatin C wiesen zum Zeitpunkt der postoperativen Intensivstationsaufnahme der Patienten eine gute Prädiktion für ein ANV (AUC-ROC >0.8) auf. Für Serum NGAL konnte dies auch unabhängig von einer präoperativ eingeschränkten Nierenfunktion gezeigt werden. Der prädiktive Wert für ein ANV neuer Serum Marker war dem etablierter Marker überlegen ( $p < 0.05$ ), für welche zu diesem Zeitpunkt keine akzeptable Vorhersagekraft für ein ANV nachgewiesen wurde (AUC-ROC <0.7). N-Acetylcystein erwies sich als nicht nephroprotektiv im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p = 0.15$ ). Jedoch entwickelten mit Natriumbikarbonat behandelte Patienten (16/50) seltener ein ANV im Vergleich zur Kontrollgruppe (32/50); OR 0.43, 95% CI 0.19-0.98, ( $p = 0.043$ ). Diese Patienten zeigten auch einen abgeschwächten postoperativen Anstieg eines alternativen Nierenfunktionsparameters (Urin NGAL) im Vergleich zur Kontrollgruppe; ( $p = 0.009$ ).

Diskussion Serum NGAL scheint ein geeigneter Marker zur Frühdiagnose eines ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen zu sein und könnte zukünftig das Zeitfenster für renale regenerative Therapieoptionen erweitern. Der in dieser Pilotstudie nachgewiesene Nutzen einer perioperativen Infusion von Natriumbikarbonat zur Prävention des ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen sollte in einer multizentrischen, internationalen Phase III Studie überprüft werden.

## 2. Zusammenfassung der Publikationspromotion

„Prädiktion und Prävention des Akuten Nierenversagens nach kardiochirurgischen Eingriffen“

### 2.1. Einleitung und Zielstellung

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.<sup>1</sup> Eine häufige und prognosebestimmende Operationsfolge ist das akute Nierenversagen (ANV).<sup>2-7</sup> Je nach verwendeter Definition entwickeln bis zu 50% der Patienten diese Komplikation.<sup>5-7</sup> Das ANV nach kardiochirurgischen Operationen ist per se mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert.<sup>3-5,7</sup> Die Prädiktion eines ANV ist von großer Bedeutung, um zeitnah nephroprotektive Interventionen einzuleiten. Der in der klinischen Praxis etablierte Nierenfunktionsparameter Serum Kreatinin gilt jedoch als später Indikator für ein ANV, da ein Anstieg typischerweise erst vorliegt, wenn die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) um mehr als 50% vom Normalwert gefallen ist. Die Messung von Serum NGAL bei pädiatrischen kardiochirurgischen Patienten konnte ein ANV innerhalb von 2 Stunden nach dem schädigenden Ereignis vorhersagen<sup>8</sup> und erscheint, wie auch Serum Cystatin C bei kritisch kranken Patienten<sup>9</sup>, vielversprechend. Bislang wurde jedoch kein hinreichend sensitiver und spezifischer Serum Marker für die Frühdiagnose renaler Schäden bei erwachsenen kardiochirurgischen Patienten beschrieben.

Im Hinblick auf die Prävention eines ANV wurden in klinischen Studien eine Vielzahl von Substanzen untersucht, welche unterschiedliche Pathomechanismen für ein ANV nach Kardiochirurgie einschliesslich hämodynamischer und oxido-inflammatorischer Einflussfaktoren adressieren.<sup>10-13</sup> Keine dieser Substanzen hat sich als effektiv und sicher für die Prävention des ANV in einem breiten Patientenkollektiv erwiesen.

Die Zielstellungen der vorliegenden Arbeit lauten:

- A) Sind neue Serum Marker (NGAL, Cystatin C) sensitivere und spezifischere Indikatoren eines ANV im Vergleich zu etablierten Markern (Kreatinin, Harnstoff) und kommt ihnen in einem kardiochirurgischen Patientenkollektiv prognostischer Wert zu? (prospektive Beobachtungsstudie; P 1)
- B) Kann die perioperative Infusion von N-Acetylcystein (NAC) oder Natriumbikarbonat (NaBic) die Inzidenz bzw. den Schweregrad eines ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen reduzieren? (doppelblinde, kontrollierte randomisierte Studien; P 2, P 3, P 4)



## 2.2. Methodik

### A) Prädiktion

Patienten und Design: In einer prospektiven Beobachtungsstudie haben wir erwachsene Patienten eingeschlossen, bei denen eine kardiochirurgische Operation unter Verwendung eines kardiopulmonalen Bypass geplant war. Patienten mit einer Notfalloperation (Zeit zwischen Krankenhausaufnahme und Operation <24 Stunden), einer chronischen Niereninsuffizienz (Serum Kreatinin >300 µmol/l) oder einer Nierentransplantation wurden ausgeschlossen. Das zentrumspezifische Standardvorgehen wurde während der Studie beibehalten. Wissenschaftler, Patienten, Krankenhaus- und Laborpersonal waren verblindet.

Klinische Endpunkte: Wir analysierten renale Serum Marker (NGAL, Cystatin C, Kreatinin, Harnstoff) in Bezug auf die Prädiktion eines ANV definiert als Kreatininanstieg >50% vom präoperativen Ausgangs- zum postoperativen Maximalwert innerhalb der ersten 5 postoperativen Tage. Um den Einfluss einer präoperativen Niereninsuffizienz auf die Vorhersagekraft renaler Marker für ein ANV zu untersuchen, wiederholten wir diese Analyse unter Ausschluss von Patienten mit einer geschätzten präoperativen GFR <60ml/min. Zusätzlich analysierten wir diese neuen und etablierten Serum Marker in Bezug auf die Prognose der Patienten definiert als kombinierter Endpunkt aus postoperativer Nierenersatztherapie und Krankenhausmortalität.

Probennahme und Labor: Für die Bestimmung der Serumkonzentrationen renaler Marker wurden Blutproben unmittelbar präoperativ, zum Zeitpunkt der Intensivstationsaufnahme und 24 Stunden postoperativ entnommen. Darüber hinaus erfolgte die tägliche Bestimmung von Serum Kreatinin mit den Routineblutentnahmen. Serum NGAL wurde mittels ELISA<sup>8</sup>, Cystatin C immunonephelometrisch<sup>14</sup> und Kreatinin/Harnstoff mittels der modifizierten Jaffé Methode<sup>15</sup> bestimmt.

Statistik: Für alle Marker wurden die Serum Konzentrationen im Zeitverlauf ermittelt und die Flächen unter der Receiver Operating Characteristic Kurve (AUC-ROC) für die Prädiktion eines ANV und des kombinierten Endpunktes berechnet. Zur Intensivstationsaufnahme wurden die AUC-ROC für die Prädiktion eines ANV aller Marker miteinander verglichen.<sup>16</sup> Eine AUC-ROC von 0.90-1.00 zeigt eine exzellente, 0.80-0.89 eine gute, 0.70-0.79 eine zufriedenstellende und <0.70 eine nicht akzeptable Vorhersagekraft an. In einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse (MVRA) wurden unabhängige Risikofaktoren für ein ANV untersucht.

## B) Prävention

Patienten und Design: In zwei doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien haben wir kardiochirurgische Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein postoperatives ANV eingeschlossen (mindestens eines der folgenden Kriterien: insulinpflichtiger Diabetes mellitus, präoperatives Serum Kreatinin  $>120 \mu\text{mol/l}$ , Alter  $>70$  Jahre, eingeschränkte Herzfunktion (NYHA III/IV), Re- oder Herzklappen-Operation). Wir überprüften die Hypothese, ob NAC oder NaBic nephroprotektiv wirksam sind. Die von der Krankenhausapotheke erstellten Randomisierungslisten wurden bis Studienende unter Verschluss gehalten.

### *N-Acetylcystein Studie*

Endpunkte: Die Änderung der Serum Kreatinin- und der Cystatin C Konzentration vom Ausgangs- zum postoperativen Maximalwert und der jeweilige Maximalwert innerhalb der ersten 5 postoperativen Tage.

Intervention: Die Patienten wurden prospektiv randomisiert, um entweder eine perioperative, 24-stündige intravenöse Infusion von NAC (300 mg/kg KG in 5% Glucoselösung) oder eine Kontrollinfusion (5% Glucoselösung) zu erhalten.

Statistik: Gemäß der Fallzahlberechnung müssten mindestens 30 Patienten pro Gruppe rekrutiert werden, um einen Gruppenunterschied von  $30 \mu\text{mol/l}$  im Kreatininanstieg zu detektieren.

### *Natriumbikarbonat Studie*

Endpunkte: Die Anzahl von Patienten pro Gruppe, welche ein postoperatives ANV (Serum Kreatininanstieg  $>25\%$  vom präoperativen Ausgangs- zum Maximalwert innerhalb der ersten 5 postoperativen Tage) entwickeln. Die Änderung der Serum Kreatininkonzentration in diesem Zeitraum sowie die Änderung des Urin NGAL vom Ausgangs- zum postoperativen Maximalwert innerhalb der ersten 24 Stunden.

Intervention: Die Patienten wurden prospektiv randomisiert, um entweder eine perioperative, 24-stündige intravenöse Infusion von Natriumbikarbonat (4 mmol/kg KG in 5% Glucoselösung) oder eine Kontrollinfusion (4 mmol/kg KG Natriumchlorid in 5% Glucoselösung) zu erhalten.

Statistik: Gemäß der Fallzahlberechnung müssten mindestens 50 Patienten pro Gruppe rekrutiert werden, um einen Gruppenunterschied in der Anzahl von Patienten, welche ein ANV entwickeln, nachzuweisen.

## 2.3. Ergebnisse

### A) Prädiktion

23 der 100 untersuchten Patienten entwickelten ein ANV. Die maximale postoperative Serumkonzentration von Kreatinin betrug für diese Patienten  $199.1 \pm 91.4 \mu\text{mol/l}$  im Vergleich zu  $102.9 \pm 26.6 \mu\text{mol/l}$  für Patienten ohne ANV,  $p < 0.001$  (MWU-Test). Der relative Anstieg im Serum Kreatinin betrug  $111.1 \pm 63.7\%$  im Vergleich zu  $15.7 \pm 15.0\%$ ,  $p < 0.001$  (MWU-Test). Patienten mit einem ANV waren älter und präsentierten sich häufiger mit einem Diabetes mellitus, einem präoperativen Vorhofflimmern und einer kombinierten Koronarbypass- und Herzklappenchirurgie. Sie erhielten perioperativ eine höhere Volumensubstitution und Furosemiddosis, wiesen jedoch eine niedrigere Diurese auf als Patienten ohne ANV. In der Tabelle werden Qualitätskriterien von Serum Markern für die Vorhersage eines ANV nach Kardiochirurgie aufgeführt.

Renale Serum Marker	AUC-ROC (95% CI)	Sensitivität*	Spezifität*
<b>Aufnahme auf der Intensivstation</b>			
Serum NGAL (>150 ng/ml <sup>*</sup> )	0.80 (0.63-0.96)	0.79	0.78
Serum Cystatin C (>1.1 mg/l <sup>*</sup> )	0.83 (0.68-0.98)	0.77	0.86
Serum Kreatinin (>100 $\mu\text{mol/l}$ <sup>*</sup> )	0.68 (0.53-0.83)	0.53	0.82
Serum Harnstoff (>4.5 mmol/l <sup>*</sup> )	0.60 (0.45-0.74)	0.82	0.48
<b>24 Stunden postoperativ</b>			
Serum NGAL (>90 ng/ml <sup>*</sup> )	0.87 (0.78-0.96)	0.91	0.76
Serum Cystatin C (>1.2 mg/l <sup>*</sup> )	0.84 (0.75-0.93)	0.91	0.64
Serum Kreatinin (>110 $\mu\text{mol/l}$ <sup>*</sup> )	0.86 (0.77-0.95)	0.78	0.82
Serum Harnstoff (>7 mmol/l <sup>*</sup> )	0.79 (0.69-0.88)	0.61	0.84

\*optimaler Trennwert für höchste Sensitivität und Spezifität,

AUC-ROC – Fläche unter der receiver operating characteristic curve. CI, Konfidenzintervall.

Zum Zeitpunkt der postoperativen Intensivstationsaufnahme zeigten Serum NGAL und Cystatin C im gesamten Patientenkollektiv eine gute Vorhersagekraft für ein ANV während diese für Kreatinin und Harnstoff nicht akzeptabel war. Die AUC-ROC neuer renaler Marker war höher als die etablierter Marker zu diesem Zeitpunkt,  $p < 0.05$  (Hanley-McNeil Test). Serum NGAL und Cystatin C waren unabhängige Prädiktoren für ein ANV;  $p = 0.015$ ,  $p = 0.007$  (MVRA). Beide Marker besaßen prognostischen Wert für eine Nierenersatztherapie und Krankenhausmortalität. Nach Ausschluss von Patienten mit präoperativ eingeschränkter Nierenfunktion war die Vorhersagekraft für ein ANV für Serum NGAL gut, Cystatin C zufriedenstellend und nicht akzeptabel für Kreatinin und Harnstoff zum Zeitpunkt der Intensivstationsaufnahme. 24 Stunden postoperativ zeigten alle untersuchten Serum Marker mit Ausnahme von Harnstoff eine gute Vorhersagekraft für die Entwicklung eines ANV.

**B) Prävention**

Zur Untersuchung der nephroprotektiven Wirksamkeit von NAC im Vergleich zu einer Kontrollinfusion haben wir Daten von 60 kardiochirurgischen Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines postoperativen ANV analysiert. Patienten in der Interventionsgruppe erhielten im Mittel  $24.3 \pm 4.7$ g NAC über 24 Stunden. Die Studiengruppen waren gut balanciert und unterschieden sich nicht hinsichtlich demographischer Verteilung, Komorbiditäten einschließlich präoperative Nierenfunktion und Medikation sowie Art und Dauer der kardiochirurgischen Operation.

<b>Endpunkte N-Acetylcystein Studie</b>	<b>NAC (N=30)</b>	<b>Kontrolle (N=30)</b>	<b>p<sup>#</sup></b>
Absoluter Anstieg Serum Kreatinin, $\mu\text{mol/l}$ (SD)	$64.5 \pm 91.2$	$38.0 \pm 42.4$	0.15
Relativer Anstieg Serum Kreatinin, % (SD)	$68.1 \pm 85.2$	$40.6 \pm 40.7$	0.17
Maximalwert Serum Kreatinin, $\mu\text{mol/l}$ (SD)	$154.7 \pm 104.3$	$127.3 \pm 59.2$	0.22
Absoluter Anstieg Serum Cystatin C mg/l (SD)	$0.45 \pm 0.43$	$0.30 \pm 0.33$	0.40
Relativer Anstieg Serum Cystatin C, % (SD)	$41.7 \pm 33.3$	$24.9 \pm 21.3$	0.20
Maximalwert Serum Cystatin C, mg/l (SD)	$1.67 \pm 0.52$	$1.47 \pm 0.56$	0.41

p<sup>#</sup>-Mann-Whitney U Test, SD - Standardabweichung.

Wir beobachteten keine Gruppenunterschiede im absoluten und relativen Anstieg des Serum Kreatinins vom präoperativen Ausgangs- zum postoperativen Maximalwert. Der absolute sowie relative Anstieg des Serum Cystatin C vom präoperativen Ausgangs- zum postoperativen Maximalwert unterschied sich ebenfalls nicht zwischen den beiden Studiengruppen. Auch die postoperativen Maximalwerte der Serum Kreatinin- und Cystatin C Konzentration zeigten keinen Vorteil für mit NAC behandelte Patienten.

Zwei Patienten der Kontrollgruppe und kein mit NAC behandelter Patient entwickelten ein nierenersatztherapiepflichtiges ANV,  $p=0.49$  (Fisher's exact Test). Zwischen den Gruppen bestand kein Unterschied in der Beatmungsdauer,  $p=0.96$  (MWU-Test), der Verweildauer auf der Intensivstation,  $p=0.55$  (MWU-Test) sowie der Verweildauer im Krankenhaus,  $p=0.78$  (MWU-Test).

Die Serum Kreatinin/Serum Cystatin C Ratio zeigte zu den Zeitpunkten präoperativ, 24 und 72 Stunden postoperativ keinen Gruppenunterschied (alle p-Werte  $>0.2$ , MWU-Test).

Um eine potentiell nephroprotektive Wirkung von NaBic im Vergleich zu Natriumchlorid zu testen, haben wir 100 kardiochirurgische Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines postoperativen ANV untersucht. Die über 24 Stunden verabreichte mittlere Dosis von NaBic betrug  $307 \pm 57$  mmol. Patienten in der Kontrollgruppe erhielten  $309 \pm 68$  mmol Natriumchlorid. Die Patientencharakteristika beider Studiengruppen waren vergleichbar und unterschieden sich nicht hinsichtlich demographischer Verteilung, Komorbiditäten einschließlich präoperativer Nierenfunktion ( $91.9 \pm 27.3$   $\mu\text{mol/l}$  vs.  $89.5 \pm 24.2$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $p=0.63$ , MWU-Test), Medikation sowie Art und Dauer der kardiochirurgischen Operation.

Endpunkte Natriumbikarbonat Studie	NaBic (N=50)	Kontrolle (N=50)	p
Inzidenz ANV, n (%) <sup>~</sup>	16 (32.0%)	26 (52.0%)	0.043
Absoluter Anstieg Serum Kreatinin, $\mu\text{mol/l}$ (SD) <sup>#</sup>	$26.5 \pm 45.3$	$42.0 \pm 59.3$	0.014
Relativer Anstieg Serum Kreatinin, % (SD) <sup>#</sup>	$28.5 \pm 45.6$	$46.7 \pm 56.7$	0.017
Anstieg Urin NGAL, ng/ml (SD) <sup>#</sup>	$236.0 \pm 448.3$	$453.6 \pm 619.4$	0.009
Anstieg Urin NGAL/Urin Kreatinin, ng/mg (SD) <sup>#</sup>	$462.2 \pm 810.7$	$805.1 \pm 1025.6$	0.004
Urin pH Wert (nach Studieninfusion), (SD) <sup>#</sup>	$6.6 \pm 1.4$	$5.2 \pm 0.6$	0.001

<sup>~</sup>p<sup>-</sup>Chi-Quadrat Test, <sup>#</sup>p<sup>-</sup>Mann-Whitney U Test, SD - Standardabweichung.

Mit NaBic behandelte Patienten entwickelten seltener ein ANV als mit Natriumchlorid behandelte Patienten; Odds Ratio 0.43 (95% CI 0.19-0.98). Wir beobachteten eine Reduktion im absoluten bzw. im relativen Anstieg des Serum Kreatinins vom präoperativen Ausgangs- zum postoperativen Maximalwert innerhalb der ersten 5 postoperativen Tage für mit NaBic behandelte Patienten im Vergleich zu Patienten in der Kontrollgruppe. Patienten in der Verumgruppe zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe einen abgeschwächten Anstieg im Urin NGAL und in der Urin NGAL/Urin Kreatinin Ratio innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ. Wir beobachteten signifikante Gruppenunterschiede in der Änderung der Serum Bikarbonatkonzentration, der Basenabweichung sowie dem pH-Wert innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ (alle p-Werte  $<0.001$ , MWU-Test). Der Urin pH-Wert nach Studieninfusion war in der NaBic Gruppe höher als in der Kontrollgruppe.

In der Inzidenz eines nierenersatztherapiepflichtigen ANV zeigte sich kein Gruppenunterschied (je 2 Patienten,  $p>0.99$ , Fisher's exact Test). Beide Gruppen zeigten eine vergleichbare Beatmungsdauer,  $p=0.83$  (MWU-Test) sowie Verweildauer auf der Intensivstation,  $p=0.96$  (MWU-Test) und im Krankenhaus,  $p=0.60$  (MWU-Test).

Die Gabe von NaBic war mit keinen signifikanten Nebenwirkungen verbunden.

## 2.4. Diskussion

Das ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert.<sup>3-5,7</sup> Bislang sind keine effektiven und sicheren Therapieoptionen dieser Komplikation bekannt. Eine mögliche Ursache dafür könnte die späte Diagnose für ein ANV sein, welche mit Hilfe von Serum Kreatinin oft erst Tage nach dem nierenschädigenden Ereignis gestellt werden kann.<sup>8,9</sup> Serum Kreatinin spiegelt die glomeruläre Filtration, nicht aber die Tubulusfunktion wieder, welche beim ANV frühzeitig beeinträchtigt sein kann. Daher verstärkte sich in den letzten Jahren die Suche nach sensitiveren und spezifischeren Markern zur Prädiktion und nach Massnahmen zur Prävention des postoperativen ANV.

Experimentelle und klinische Studien zeigen eine Akkumulation von NGAL im Serum<sup>8,17,18</sup> sowie im Urin<sup>19-21</sup> während früher Phasen eines ANV unterschiedlicher Ätiologie. Im Rahmen eines ANV erfolgt eine rasche Induktion von mRNA Expression für NGAL Protein in proximalen Tubuluszellen der Niere<sup>22,23</sup> aber auch in entfernten Organen wie Leber und Lunge.<sup>24</sup> Die Konzentration von renalen Markern im Urin wird neben der Urinmenge auch durch die Verfügbarkeit von Urin beeinflusst. Diese Fehlerquellen können durch die Verwendung von Serum Markern minimiert werden. Serum Cystatin C zeigt bei kritisch kranken Patienten ein ANV um 1-2 Tage früher an als Serum Kreatinin.<sup>9</sup> Es wird von kernhaltigen Zellen gebildet, glomerulär filtriert und von proximalen Tubuluszellen reabsorbiert und abgebaut.<sup>25,26</sup> Cystatin C scheint ein vom Alter, Geschlecht, der Nahrungszusammensetzung und Muskelmasse der Patienten unabhängiger Marker der Nierenfunktion zu sein.<sup>9</sup> Trotz vielversprechender Eigenschaften und Befunde für Serum NGAL und Cystatin C gibt es bislang keine Klarheit über den Wert dieser Marker in der Prädiktion des ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen bei Erwachsenen. In einer Beobachtungsstudie an 71 kardiochirurgisch operierten Kindern zeigte Serum NGAL ein ANV mehrere Tage früher an als Serum Kreatinin.<sup>8</sup> Dies wurde bisher nicht bei Erwachsenen überprüft. Weiterhin wurde bislang in keiner Studie der Einfluss einer präoperativen Niereninsuffizienz auf den prädiktiven Wert von renalen Markern untersucht. Cystatin C wurde mit der Serum Kreatininkonzentration korreliert<sup>27,28</sup>, jedoch nicht direkt für die frühzeitige Vorhersage eines ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen untersucht. Serum Kreatinin und Serum Harnstoff wurden aufgrund ihrer Eigenschaften bislang nicht für die Untersuchung ihrer prädiktiven Eigenschaften für ein postoperatives ANV in Erwägung gezogen.

In unserer Studie zeigte sich ein insuffizienter prädiktiver Wert von direkt postoperativ gemessenen Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen. Erst 24 Stunden postoperativ

wiesen diese etablierten Marker ähnlich gute Eigenschaften für die Prädiktion eines ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen auf wie die untersuchten neuen renalen Serum Marker NGAL und Cystatin C. Dieser Zeitpunkt dürfte jedoch für nephroprotektive Massnahmen nicht rechtzeitig genug sein, um die Nierenfunktion bzw. die Prognose dieser Patienten günstig zu beeinflussen. Die Serumkonzentration von NGAL hingegen ist - auch unabhängig von der präoperativen Nierenfunktion - bereits wenige Stunden postoperativ ein aussagekräftiger Marker für die Entwicklung eines ANV bei diesen Patienten. Der in der Literatur berichtete Normalwert von NGAL im Plasma liegt bei 40-100ng/ml.<sup>29</sup> In unserem Patientenkollektiv waren Serum NGAL-Konzentration von mehr als 150ng/ml zum Zeitpunkt der Intensivstationsaufnahme mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein postoperatives ANV assoziiert. Dennoch ist der prädiktive Wert von NGAL bei Kindern - gemessen zu einem vergleichbaren postoperativen Zeitpunkt wie bei Erwachsenen - noch deutlich höher (AUC-ROC 0.98)<sup>8</sup>, was die Bedeutung separater Untersuchungen bei Erwachsenen unterstreicht, welche sich zumeist in einem fortgeschrittenen Alter befinden und relevante Komorbiditäten einschließlich einer bereits präoperativ bestehenden Niereninsuffizienz aufweisen. Serum Cystatin C war der einzige der getesteten Marker, dessen Serumkonzentrationen bereits präoperativ Patienten, welche im Verlauf ein ANV entwickelten von jenen unterschied, welche kein postoperatives ANV ausbildeten. Ob Serum Cystatin C eine grössere Bedeutung als Serum Kreatinin in der präoperativen Risikostratifizierung kardiochirurgischer Patienten einnehmen kann, ist Gegenstand aktueller Studien.

In einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse wurden Serum NGAL und Serum Cystatin C zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation als unabhängige Risikofaktoren für ein postoperatives ANV identifiziert. Zusätzlich zeigten beide Parameter mit hoher Wahrscheinlichkeit an, welche Patienten eine Nierenersatztherapie benötigen bzw. im Krankenhaus versterben würden, was ihren prognostischen Wert für diese Patientenpopulation belegt. Limitationen unserer single-centre Studie sind die begrenzte Anzahl der postoperativen Messungen bzw. die limitierte Anzahl der untersuchten Marker. Der definitive Wert von NGAL und Cystatin C sollte in weiteren, vorzugsweise multizentrischen Studien überprüft werden. Eine Kombination von Serum- mit Urin Markern zur Verbesserung der Vorhersagbarkeit eines ANV scheint ein denkbarer nächster Entwicklungsschritt. Mit NGAL und Cystatin C könnten zukünftig empfindliche, spezifische und aussagekräftige

Biomarker zur Diagnose von renalen Schädigungen nach Herzoperationen zur Verfügung stehen. Neue, regenerative, anti-oxidative, anti-inflammatorische oder anti-apoptotische Therapieansätze könnten unter Verwendung von Serum NGAL und Cystatin C entwickelt und evaluiert werden. Bei Erhöhung dieser renaler Biomarker erscheinen eine engmaschigere hämodynamische Überwachung und Anpassung der hämodynamischen Zielwerte, eine Optimierung der Flüssigkeitsbilanz sowie eine noch konsequentere Vermeidung nephrotoxischer Substanzen sinnvoll.

Der Einsatz von NAC bzw. NaBic zur Prävention eines ANV nach Kontrastmittelgabe war nicht immer erfolgreich, hat sich jedoch in der Mehrzahl klinischer Studien bewährt.<sup>30-34</sup> In dieser Arbeit demonstrieren wir, dass eine perioperative Infusion von NAC bei Risikopatienten nach herzchirurgischen Operationen keinen signifikanten Unterschied im Anstieg des Serum Kreatinin im Vergleich zur Kontrollinfusion zeigt. Um das Risiko für ein falsch negatives Ergebnis zu minimieren, haben wir vor Studienbeginn eine Fallzahlberechnung für eine anerkannte klinisch relevante minimale Gruppendifferenz von 30  $\mu\text{mol/l}$ <sup>35</sup> durchgeführt, eine Randomisierung und Verblindung sowie NAC in zugelassener Maximaldosierung verwendet und einen weiteren Kreatinin-unabhängigen Marker der Nierenfunktion, Cystatin C, bestimmt. Potentielle Erklärungen für das negative Ergebnis beinhalten eine fehlende Wirksamkeit von NAC im untersuchten Patientenkollektiv, eine dem Ausmaß des oxidativen Stresses nicht angemessene Dosierung von NAC, eine möglicherweise zu kurze oder zu spät (obgleich unmittelbar präoperativ begonnene) initiierte Gabe von NAC. In einer posthoc-Analyse der in dieser Studie erhobenen Daten zeigte sich kein direkter Einfluss von hoch dosiertem NAC auf die Serum Kreatininkonzentration. Dieser Verdacht lag nach einer Studie an gesunden Probanden nahe.<sup>36</sup>

In unserer anschließenden Studie zeigten mehrere unabhängige renale Marker eine Nephroprotektion durch die perioperative Gabe von NaBic an. Mögliche Erklärungsansätze für die Effektivität von NaBic sind eine bei alkalischem Urin-pH durch die vermehrte Präzipitation von freien Eisenionen<sup>37</sup> und die Verschiebung des Haber-Weiss-Gleichgewichts<sup>38</sup> verminderte Bildung freier Radikale, eine reduzierte Konversion von freiem Hämoglobin zu tubulo-toxischem Methämoglobin<sup>39</sup> sowie eine reduzierte tubuläre Sekretion von Komplementfaktoren.<sup>40</sup> Die klinische Relevanz und Übertragbarkeit der Effektivität von NaBic ist unklar. Jedoch erscheint es gerechtfertigt, die Wiederholbarkeit bzw. Robustheit dieses Ansatzes in internationalen, multizentrischen Studien bei kardiochirurgischen Patienten näher zu überprüfen, bevor eine Implementierung in die klinische Praxis erfolgen kann.



## 2.5. Literatur

1. Leistungsstatistik der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie 2006
2. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, Landolfo K. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14:1158-1162.
3. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Preoperative renal risk stratification. *Circulation.* 1997; 95:878-884.
4. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:1597-1605.
5. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent associations between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med.* 1998; 104:343-348.
6. Stafford-Smith M, Podgoreanu M, Swaminathan M, Phillips-Bute B, Mathew JP, Hauser EH, Winn MP, Milano C, Nielsen DM, Smith M, Morris R, Newman MF, Schwinn DA; Perioperative Genetics and Safety Outcomes Study (PEGASUS) Investigative Team. Association of genetic polymorphisms with risk of renal injury after coronary bypass graft surgery. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45:519-530.
7. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med.* 1998; 128:194-203.
8. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2005; 365:1231-1238.
9. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.* 2004; 66:1115-1122.
10. Burns KE, Chu MW, Novick RJ, Fox SA, Gallo K, Martin CM, Stitt LW, Heidenheim AP, Myers ML, Moist L. Perioperative N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing cabg surgery: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 294: 342-350.
11. Swärd K, Valsson F, Odenkrants P, Samuelsson O, Ricksten SE. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* 2004; 32: 1310-5.

12. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11: 97-104.
13. Loef BG, Henning RH, Epema AH, Rietman GW, van Oeveren W, Navis GJ, Ebels T. Effect of dexamethasone on perioperative renal function impairment during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 2004; 93: 793-8.
14. Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP. Initial evaluation of Cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem.* 1997; 43:1016-1022.
15. Thomas L, Labor und Diagnose; 5. Aufl. (1998), TH-Books Frankfurt/Main; Kapitel 12.2:376-384.
16. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982; 143:29-36.
17. Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K, Monaco M, Cvijanovich N, Wong HR. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med.* 2008; 36:1297-1303.
18. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, Devarajan P. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care.* 2007; 11(6):R127.
19. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, Lee HT. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2006; 105:485-491.
20. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, Buchen C, Khan F, Mori K, Giglio J, Devarajan P, Barasch J. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med.* 2008; 148:810-819.
21. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, Syed H, Ali S, Barasch J, Devarajan P. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3:665-673.
22. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14:2534-2543.
23. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, Barasch J. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:407-413.
24. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics.* 1997; 45:17-23.

25. Sambasivan AS, Lepage N, Filler G: Cystatin C inpatient variability in children with chronic kidney disease is less than serum creatinine. *Clin Chem.* 2005; 51:2215-2216.
26. Newman DJ: Cystatin C. *Ann Clin Biochem.* 2002; 39:89-104.
27. Abu-Omar Y, Mussa S, Naik MJ, MacCarthy N, Standing S, Taggart DP. Evaluation of Cystatin C as a marker of renal injury following on-pump and off-pump coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005; 27:893-898.
28. Zhu J, Yin R, Wu H, Yi J, Luo L, Dong G, Jing H. Cystatin C as a reliable marker of renal function following heart valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass. *Clin Chim Acta.* 2006; 374:116-121.
29. Axelsson L, Bergenfeldt M, Ohlsson K. Studies of the release and turnover of a human neutrophil lipocalin. *Scand J Clin Lab Invest.* 1995; 55:577-588.
30. Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:2114-2118.
31. Miner SE, Dzavik V, Nguyen-Ho P, Richardson R, Mitchell J, Atchison D, Seidelin P, Daly P, Ross J, McLaughlin PR, Ing D, Lewycky P, Barolet A, Schwartz L. N-acetylcysteine reduces contrast-associated nephropathy but not clinical events during long-term follow-up. *Am Heart J.* 2004; 148:690-695.
32. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA 3rd, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:2328-2334.
33. Briguori C, Airoldi F, D'Andrea, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, Michev I, Montorfano M, Carlino M, Cosgrave J, Ricciardelli B, Colombo A. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation.* 2007; 115:1211-1217.
34. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cózar R, Méndez I, Banerjee D, Kaski JC, Cubero J, Cruz JM. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49:1283-1288.
35. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute kidney injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007; 11: R31.
36. Hoffmann U, Fischereeder M, Krüger B, Drobnik W, Krämer BK. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:407-410.
37. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol.* 1990; 186:1-85.

- 
38. Caulfield JL, Singh SP, Wishnok JS, Deen WM, Tannenbaum SR. Sodium bicarbonate inhibits N-nitrosation in oxygenated nitric oxide solutions. *J Biol Chem.* 1996; 271:25859-25863.
39. Zager RA, Gamelin LM. Pathogenetic mechanisms in experimental hemoglobinuric acute renal failure. *Am J Physiol.* 1989; 256:F446-455.
40. Morita Y, Ikeguchi H, Nakamura J, Hotta N, Yuzawa Y, Matsuo S. Complement activation products in the urine from proteinuric patients. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11:700-707.

**2.6. Abkürzungsverzeichnis**

ANV	Akutes Nierenversagen
AUC-ROC	Area under the receiver operating characteristic curve
CI	Konfidenzintervall
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
IQR	Interquartilenabstand
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
KG	Körpergewicht
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MWU-Test	Mann-Whitney <i>U</i> Test
MVRA	Multivariate Regressionsanalyse
NaBic	Natriumbikarbonat
NAC	N-Acetylcystein
NGAL	Neutrophiles Gelatinase-assoziiertes Lipocalin
OR	Odds ratio
SD	Standardabweichung

### 3. Ausweisung des Eigenanteils

Die Promovendin hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

#### 3.1. Publikation 1

Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D, Haase M.

Novel and Conventional Serum Biomarkers Predicting Acute Kidney Injury in Adult Cardiac Surgery - A prospective cohort study.

IF: 6.3

50 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Die Doktorandin war maßgeblich an der Konzeption der Studie beteiligt. Die für diese Publikation ausgewertete Patientengruppe (n=100) wurde von der Doktorandin prospektiv rekrutiert. Hierzu waren neben der Identifizierung geeigneter Patienten eine umfangreiche perioperative Probenentnahme sowie die Datenerhebung notwendig. Die Doktorandin hat die Studie nach Beratung mit einem Biostatistiker selbständig statistisch ausgewertet. Sie verfasste das Manuskript und war am Begutachtungsverfahren bis zur Veröffentlichung maßgeblich beteiligt. Die Veröffentlichung in einem high-impact journal ist zu einem hohen Anteil auf ihre Initiative zurückzuführen.

**3.2. Publikation 2**

Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, Reade MC, Morgera S, Seevenayagam S, Matalanis G, Buxton B, Doolan L, Bellomo R.

A Phase II Randomized Controlled Trial of High-Dose N-acetylcysteine in High-Risk Cardiac Surgery Patients.

IF: 6.3

35 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Die für diese Publikation ausgewertete Patientengruppe (n=60) wurden von der Doktorandin und vom Erstautoren prospektiv rekrutiert. Sie assistierte bei der Probenentnahme vor, während und nach der Operation sowie der Datenerfassung und der statistischen Auswertung. An der Ausarbeitung des Manuskripts einschließlich des Begutachtungsverfahrens war sie von Anfang bis zur Veröffentlichung maßgeblich beteiligt. Ihre stets kritischen Durchsichten und Kommentare haben zu einer stetigen Qualitätssteigerung und schließlich zu einer Veröffentlichung in einem high-impact journal geführt.

**3.3. Publikation 3**

Haase M, Haase-Fielitz A, Ratnaike S, Reade MC, Bagshaw S, Morgera S, Dragun D, Bellomo R.

N-acetylcysteine Does Not Artificially Lower Plasma Creatinine Concentration.

IF: 3.2

35 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Die für diese Publikation ausgewertete Patientengruppe (n=110) wurden von der Doktorandin und vom Erstautoren prospektiv rekrutiert. Sie assistierte bei der Probenentnahme vor, während und nach der Operation sowie der Datenerfassung und der statistischen Auswertung. An der Ausarbeitung des Manuskripts einschließlich des Begutachtungsverfahrens war sie von Anfang bis zur Veröffentlichung maßgeblich beteiligt. Ihre stets kritischen Durchsichten und Kommentare haben zu einer stetigen Qualitätssteigerung und schließlich zur Veröffentlichung geführt.



### 3.4. Publikation 4

Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Reade MC, Bagshaw SM, Seevenayagam N, Seevenayagam S, Doolan L, Buxton B, Dragun D.

Sodium Bicarbonate to Prevent Increases in Serum Creatinine after Cardiac Surgery: A Pilot Double-blind, Randomized Controlled Trial.

IF: 6.3

35 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Die für diese Publikation ausgewertete Patientengruppe (n=100) wurden von der Doktorandin und vom Erstautoren prospektiv rekrutiert. Sie assistierte bei der Probenentnahme vor, während und nach der Operation sowie der Datenerfassung und der statistischen Auswertung. An der Ausarbeitung des Manuskripts einschließlich des Begutachtungsverfahrens war sie von Anfang bis zur Veröffentlichung maßgeblich beteiligt. Ihre stets kritischen Durchsichten und Kommentare haben zu einer stetigen Qualitätssteigerung und schließlich zu einer Veröffentlichung in einem high-impact journal geführt.

Anja Haase-Fielitz  
Antragstellerin



Prof. Dr. med. Duska Dragun  
Betreuerin des Promotionsvorhabens

**4. Publikation 1**

Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D, Haase M.. Novel and Conventional Serum Biomarkers Predicting Acute Kidney Injury in Adult Cardiac Surgery - A prospective cohort study. Crit Care Med 2009 Dec 26, Epub ahead of print

**5. Publikation 2**

Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, Reade MC, Morgera S, Seevenayagam S, Matalanis G, Buxton B, Doolan L, Bellomo R. A Phase II Randomized Trial on the Renoprotective Effect of High-Dose N-acetylcysteine in High-Risk Cardiac Surgery Patients. Crit Care Med 2007;35:1324-31

**6. Publikation 3**

Haase M, Haase-Fielitz A, Ratnaike S, Reade MC, Bagshaw SM, Morgera S, Dragun D, Bellomo R. N-acetylcysteine Does Not Affect Plasma Creatinine Concentration. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1581-7

**7. Publikation 4**

Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Reade MC, Bagshaw SM, Seevanayagam N, Seevanayagam S, Doolan L, Buxton B, Dragun D. Sodium Bicarbonate to Prevent Increases in Serum Creatinine after Cardiac Surgery: A Pilot Double-blind, Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med* 2009; 37:39-47

**8. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

### Publikationen

1. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D, Haase M. Novel and Conventional Serum Biomarkers Predicting Acute Kidney Injury in Adult Cardiac Surgery - A prospective cohort study. Crit Care Med. 2008, in press
2. Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw S, Buxton B, Doolan L, Matalanis G, Bellomo R. A Phase II Randomized Trial on the Renoprotective Effect of High-Dose N-acetylcysteine in High-Risk Cardiac Surgery Patients. Crit Care Med. 2007; 35:1324-1331.
3. Haase M, Haase-Fielitz A, Ratnaike S, Dragun D, Bellomo R. N-acetylcysteine Does Not Affect Plasma Creatinine Concentration. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23:1581-1587.
4. Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Dragun D. Sodium Bicarbonate to Prevent Increases in Serum Creatinine after Cardiac Surgery: A Pilot Double-blind, Randomized Controlled Trial. Crit Care Med. 2008, in press
5. Haase M, Baldwin I, Boyce N, Haase-Fielitz A, Morgera S, Neumayer HH, Bellomo R. A double-blinded, randomized, Phase I study of hemodialysis with a high cut-off point membrane in septic shock patients. Am J Kidney Dis. 2007; 50:296-304.
6. Haase M, Bellomo R, Baldwin I, Haase-Fielitz A, Storr M, Krause B, Boyce N, Svobodova S, Wan L, Bagshaw S, Warrillow S, Langenberg C, Morgera S. The effect of three different miniaturized blood purification devices on plasma cytokine concentration in an ex-vivo model of endotoxemia. Int J Artif Organs. 2008; (Epub ahead).
7. Haase M, Davenport P, Baldwin I, Haase-Fielitz A, Morgera S, Neumayer HH, Bellomo R. Beta2-microglobulin removal and plasma albumin levels with high cut-off haemodialysis. A double-blind, randomized controlled trial. Int J Artif Organs. 2007; 30:385-392.

8. Haase M, Sharma A, Fielitz A, Uchino S, Rocktaeschel J, Bellomo R, Doolan L, Matalanis G, Rosalion A, Buxton BF, Raman JS: A matched cohort-based comparison of off pump with on pump coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75:62-67.
9. Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury – a pigment nephropathy? *Contrib Nephrol.* 2007; 156:340-353.
10. Egi M, Bellomo R, Langenberg C, Haase M, Haase-Fielitz A, Doolan L, Matalanis G, Seevenayagam S, Buxton B. Selecting a Vasopressor Drug for Vasoplegic Shock after Adult Cardiac Surgery: A Systematic Literature Review. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83:715-723.
11. Downey A, Quach J, Haase M, Haase-Fielitz A, Jones D, Bellomo R. Characteristics and Outcomes of Patients Receiving a Medical Emergency Team Review for Acute Change in Conscious State or Arrhythmias. *Crit Care Med.* 2008; 36:477-481.
12. Quach J, Downey A, Haase M, Haase-Fielitz A, Jones D, Bellomo R. Characteristics and Outcomes of Patients Receiving a Medical Emergency Team Review for Respiratory Distress or Hypotension. *J Crit Care.* 2008; 23:325-331.
13. Haase-Fielitz A, Haase M, Bellomo R, Ronco C, Dragun D. Genetic polymorphisms in sepsis- and cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *Contrib Nephrol.* 2007; 156:75-91.
14. Haase M, Bellomo R, Story D, Davenport P, Haase-Fielitz A. Urinary interleukin-18 does not predict acute kidney injury after adult cardiac surgery - a prospective observational cohort study. *Crit Care.* 2008 Aug 1;12(4):R96. [Epub ahead of print]
15. Calzavacca P, Licari E, Tee A, Egi M, Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R. A prospective study of factors influencing the outcome of patients after a Medical Emergency Team review. *Intensive Care Med.* 2008 Jul 24. [Epub ahead of print]



**9. Erklärung**

„Ich, Anja Haase-Fielitz, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: ‚Prädiktion und Prävention des Akuten Nierenversagens nach kardiochirurgischen Eingriffen‘ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

28.10.2008

## 10. Danksagung

Ich danke meinen beiden Betreuern Frau Prof. Dr. Duska Dragun und Herrn Prof. Dr. Rinaldo Bellomo, die mir die Anfertigung dieser interessanten Arbeit ermöglichten und mich in jeder Phase uneingeschränkt unterstützt haben. Prof. Rinaldo Bellomo war in der Zeit der Entstehung dieser Arbeit nicht nur ein Betreuer – er war Mentor, Kritiker und Freund in einem. I am very grateful for all your support.

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Prasad Devarajan für seine Unterstützung bei der Vermessung des Neutrophilen Gelatinase-assoziierten Lipocalin und dem wertvollen wissenschaftlichen Gedankenaustausch.

Den Kardiochirurgen und Intensivmedizinerinnen 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 Studien 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 meines Mannes Micha wäre die Umsetzung meiner Promotion kaum denkbar gewesen. Ihm und meiner lieben Familie gilt mein besonderer Dank.