

II. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar  
Technische Universität München  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)  
Abteilung für Nephrologie  
(Leiter: Univ.-Prof. Dr. U. Heemann)

## Prophylaxe der Kontrastmittelneuropathie mit Theophyllin und Acetylcystein bei Intensivpatienten: Eine randomisierte Studie

Leonie Greiner

Vollständiger Ausdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier  
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. U. Heemann  
2. Priv.-Doz. Dr. B. Kreyman

Die Dissertation wurde am 19.04.2005 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 19.10.2005 angenommen.

*meiner Familie*

<b><u>I</u></b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b>7</b>
<b>1</b>	<b>JODHALTIGE KONTRASTMITTEL</b>	<b>7</b>
1.1	KONTRASTMITTEL IN DER MEDIZIN	7
1.2	ENTWICKLUNG	7
1.2.1	Hochosmolare Kontrastmittel	7
1.2.2	Niederosmolare Kontrastmittel	8
1.2.3	Isoosmolare Kontrastmittel	10
1.3	PHARMAKOKINETIK	10
1.4	NEBENWIRKUNGEN	11
1.4.1	Kontrastmittelnephropathie	11
1.4.2	Unverträglichkeitsreaktion	12
1.4.3	Schilddrüsenfunktionsstörungen	13
1.4.4	Metformin-induzierte Laktatazidose	14
1.4.5	Andere Nebenwirkungen	14
<b>2</b>	<b>DIE KONTRASTMITTELNEPHROPATHIE</b>	<b>15</b>
2.1	DEFINITION	15
2.2	INZIDENZ	16
2.3	KLINISCHE BEDEUTUNG UND VERLAUF	17
2.4	RISIKOFAKTOREN	19
2.4.1	Niereninsuffizienz	20
2.4.2	Diabetes mellitus	20
2.4.3	Kontrastmitteldosis	21
2.4.4	Nephrotoxische Begleitmedikation	22
2.4.5	Herzinsuffizienz	22
2.4.6	Art der Kontrastmittelapplikation	23
2.4.7	Plasmozytom/Paraproteinurie	23
2.4.8	Weitere Risikofaktoren	23
2.5	PATHOPHYSIOLOGIE	24
2.5.1	Vasokonstriktion	25
2.5.2	Toxische Wirkung auf die Niere	28
2.6	ANSÄTZE ZUR PROPHYLAXE	29
<b><u>II</u></b>	<b><u>FRAGESTELLUNG</u></b>	<b>30</b>

### **III PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN** **31**

---

<b>1</b>	<b>STUDIENART</b>	<b>31</b>
<b>2</b>	<b>POPULATION</b>	<b>31</b>
2.1	PATIENTEN	31
2.2	EINSCHLUSSKRITERIEN	31
2.3	AUSSCHLUSSKRITERIEN	33
<b>3</b>	<b>STUDIENABLAUF</b>	<b>33</b>
3.1	PATIENTENAUFKLÄRUNG	33
3.2	BASISUNTERSUCHUNG UND PATIENTENPROTOKOLL	33
3.3	RANDOMISIERUNG	34
3.4	STUDIENMEDIKATION	36
3.5	HYDRIERUNG	37
3.6	ÜBERWACHUNG DER NIERENFUNKTION	37
3.7	ERFASSUNG VON NEBENWIRKUNGEN	39
3.8	FOLLOW-UP-PROTOKOLL	39
<b>4</b>	<b>AUSWERTUNG</b>	<b>39</b>
4.1	ENDPUNKTE DER STUDIE	39
4.2	STATISTISCHE ANALYSE	39

### **IV ERGEBNISSE** **41**

---

<b>1</b>	<b>AUSGANGSSITUATION</b>	<b>41</b>
1.1	PATIENTEN	41
1.2	UNTERSUCHUNGEN	43
1.3	KONTRASTMITTEL	44
1.4	UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN VON THEOPHYLLIN UND ACC	44
<b>2</b>	<b>ENDPUNKTE</b>	<b>45</b>
2.1	PRIMÄRER ENDPUNKT	45
2.2	SEKUNDÄRE ENDPUNKTE	46
2.2.1	Verlauf der Retentionsparameter	46
2.2.2	Multiple Regressionsanalyse	48
2.2.3	Subgruppenanalyse	49
2.2.4	Proteinurie	50
2.2.5	Charakteristika der Patienten mit Kontrastmittelneuropathie	54
2.2.6	Outcome der Patienten mit Kontrastmittelneuropathie	55

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>58</b>
<b>2</b>	<b>BEWERTUNG DER ERGEBNISSE</b>	<b>59</b>
2.1	VERGLEICH DER WIRKSAMKEIT VON THEOPHYLLIN UND ACETYLCYSTEIN	59
2.1.1	Inzidenz der Kontrastmittelneuropathie	59
2.1.2	Zeitlicher Verlauf der Retentionsparameter	61
2.1.3	Risikofaktoren	63
2.1.4	Subgruppenanalyse	64
2.1.5	Proteinurie	65
2.1.6	Outcome der Patienten mit Kontrastmittelneuropathie	65
2.1.7	Weitere Kriterien	66
2.1.8	Ergebnis	66
<b>3</b>	<b>PROPHYLAXE DER KONTRASTMITTELNEPHROPATHIE</b>	<b>67</b>
3.1	ACETYLCYSTEIN	67
3.1.1	Klinische Studien	67
3.1.2	Applikationsart und –zeit	69
3.1.3	Wirkmechanismus	71
3.2	THEOPHYLLIN	72
3.2.1	Klinische Studien	72
3.2.2	Wirkmechanismus	74
3.2.3	Dosierung und Zeitpunkt der Gabe	79
3.3	KRITIKPUNKTE DER STUDIE	79
3.4	WEITERE MÖGLICHKEITEN DER PROPHYLAXE	80
3.4.1	Hydrierung	82
3.4.2	Natriumbikarbonat	83
3.4.3	Diuretika	83
3.4.4	Niedrig- und isoosmolare Kontrastmittel	84
3.4.5	Alternative Röntgenkontrastmittel	84
3.4.6	Prostaglandine	85
3.4.7	Vasodilatoren	85
3.4.8	Endothelin-Antagonisten	87
3.4.9	Dialyse	87
3.4.10	Hämofiltration	88
3.5	EVIDENZBASIERTE PROPHYLAXE DER KONTRASTMITTELNEPHROPATHIE	89
<b>4</b>	<b>AUSBLICK</b>	<b>93</b>

<b><u>VI</u></b>	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG</u></b>	<b>94</b>
------------------	-------------------------------	-----------

---

<b><u>VII</u></b>	<b><u>ANHANG</u></b>	<b>96</b>
-------------------	----------------------	-----------

---

<b>1</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>96</b>
----------	-----------------------------	-----------

<b>2.</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>113</b>
-----------	------------------------------	------------

<b>3</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>114</b>
----------	-------------------	------------

# **I Einleitung**

## **1 Jodhaltige Kontrastmittel**

### **1.1 Kontrastmittel in der Medizin**

Die Verwendung von Kontrastmittel in der Medizin hat die Qualität und Aussagekraft bildgebender Verfahren bedeutend verbessert. Viele Untersuchungsmethoden und Therapiemöglichkeiten, wie z.B. Herzkatheteruntersuchungen wurden durch ihren Einsatz erst möglich. Aufgrund der wachsenden Bedeutung dieser Verfahren ist die Zahl der Kontrastmitteluntersuchungen in den letzten Jahren stark gestiegen.

### **1.2 Entwicklung**

#### **1.2.1 Hochosmolare Kontrastmittel**

Seit ihrer Einführung in den 20er Jahren sind jodhaltige Röntgenkontrastmittel ein fester Bestandteil in der radiologischen Diagnostik (123).

Bis in die späten sechziger Jahre waren diese Substanzen ionische Monomere. In der Strukturformel (Abbildung 1 A) dieser ersten Kontrastmittel befindet sich ein jodhaltiger Benzolring, an dessen erstem Kohlenstoffatom eine ionisierte Carboxylgruppe angehängt ist.

Damit im Röntgenbild ein Unterschied zu sehen ist, muss sich die Dichte kontrastgebender Substanzen deutlich von der des Wassers unterscheiden. Bei jodhaltigen Kontrastmitteln wird dies durch Jodatome, die eine hohe Massenzahl aufweisen, erreicht. Damit der Dichteunterschied für eine Kontrastgebung im Röntgenbild groß genug ist, muss eine ausreichend hohe Jodkonzentration vorhanden sein. Um diese Konzentration zu erreichen sind sehr viele dieser ionischen Monomere pro Milliliter erforderlich. Da diese Moleküle in Lösung dissoziieren, sind diese ersten Kontrastmittel von sehr hoher Osmolarität. Im Vergleich zum Blutplasma weisen sie eine bis zu sechsfache Osmolarität auf (siehe Abbildung 2).

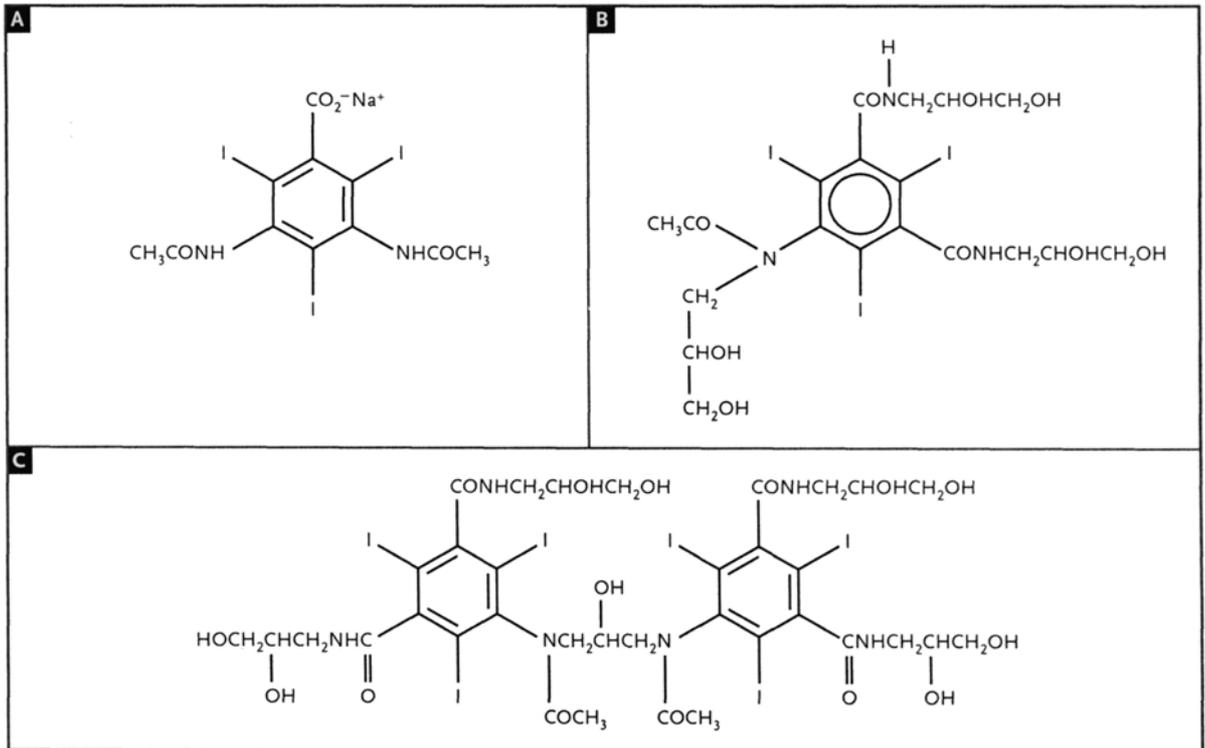


Abbildung 1: Strukturformeln (A) des ionischen Monomers Natriumdiatrizoat, (B) des nichtionischen Monomers Iohexol und (C) des nichtionischen Dimers Iodixanol aus (142)

### 1.2.2 Niederosmolare Kontrastmittel

Im Jahre 1968 stellte Almen die Hypothese auf, dass die schon früh beobachtete Toxizität der Kontrastmittel deutlich vermindert werden könnte, wenn die Osmolarität der Substanzen gesenkt würde (5). Darauf wurden die ersten nichtionischen Substanzen entwickelt, die nicht mehr dissoziieren und deren Osmolarität sich dadurch halbierte, aber immer noch ein vielfaches im Vergleich zum Blutplasma ausmachte. Die ersten dieser Verbindungen waren noch nicht stabil und somit in der Klinik nur sehr begrenzt einsetzbar. Nach einer weiteren Entwicklungszeit gelang es, stabile nichtionische Monomere, wie z.B. Iohexol (Abbildung 1 B), herzustellen. Diese Kontrastmittel waren mit 600-850 mOsm/kg H<sub>2</sub>O noch immer deutlich hyperosmolar (Abbildung 2). Trotz des deutlich höheren Preises dieser neuen Substanzen setzten sie sich weitgehend durch, da sie ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen. Mit nichtionischem, niederosmolarem Kontrastmittel treten deutlich weniger Unverträglichkeitsreaktionen auf, als mit hochosmolarem (76).

Ob die neuentwickelten nieder-osmolaren Kontrastmittel auch weniger nephrotoxisch sind, war lange umstritten. Mehrere kleinere Studien brachten sehr unterschiedliche Ergebnisse. Barret et al kam 1993 in einer Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass Patienten, die vor Kontrastmittelgabe bereits niereninsuffizient waren, die nieder-osmolaren besser tolerierten als hoch-osmolare (17). Dieses Ergebnis wurde in der Iohexol Cooperative Studie mit 1196 Patienten bestätigt. Bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz war das nieder-osmolare Kontrastmittel Iohexol deutlich weniger nephrotoxisch, allerdings zeigte sich bei Patienten ohne Niereninsuffizienz kein signifikanter Unterschied (140).

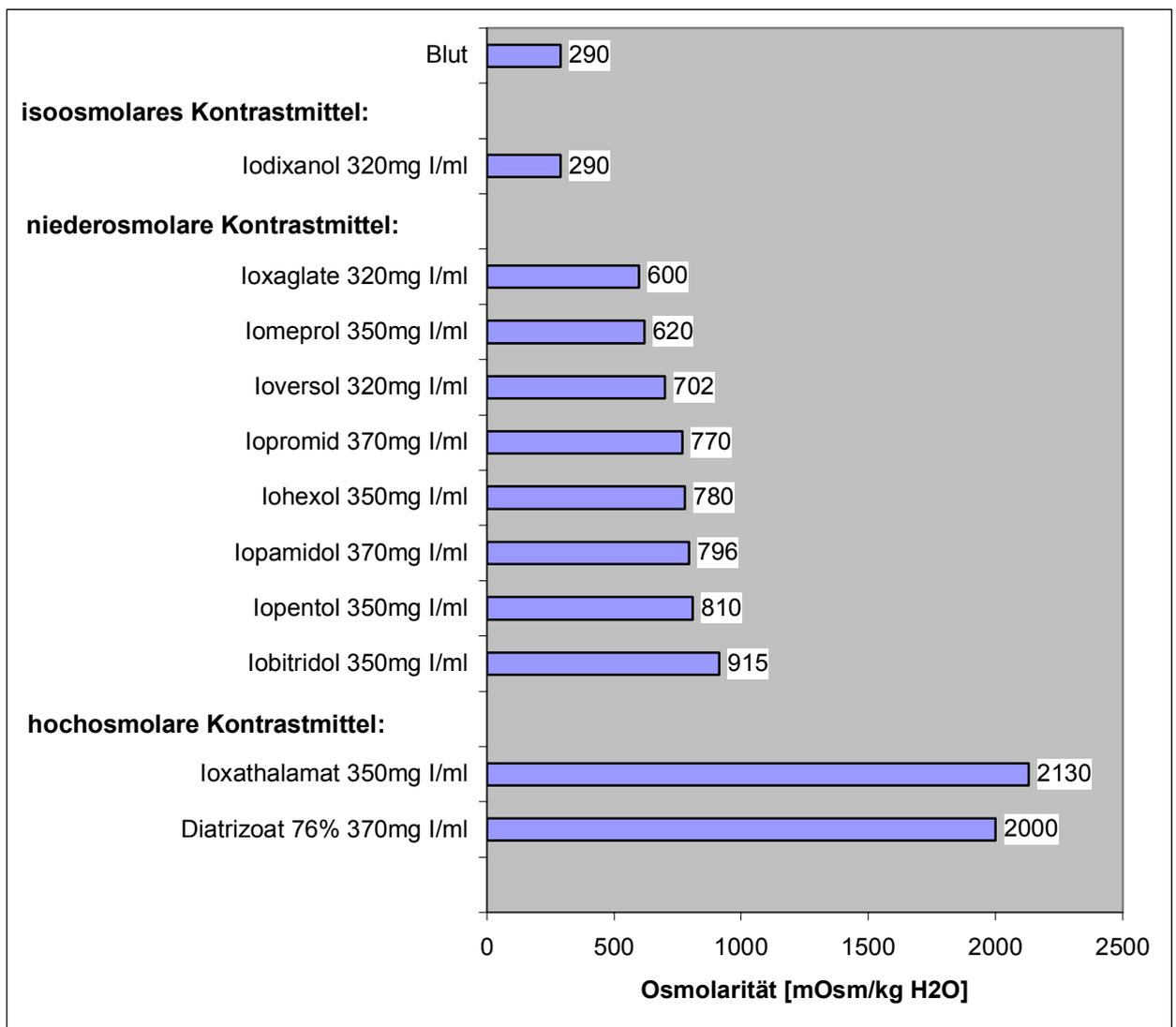


Abbildung 2: Osmolarität der Kontrastmittel

### **1.2.3 Isoosmolare Kontrastmittel**

Da die niederosmolaren Substanzen deutlich weniger Nebenwirkungen aufwiesen als hochosmolare, erhoffte man sich einen weiteren Benefit durch Präparate, deren Osmolarität noch weiter gesenkt und im Idealfall der des Blutes entspräche. Dies gelang, indem man zwei Moleküle zu einem Dimer verbindet (siehe Abbildung 1). Dadurch sind doppelt so viele Jodatome pro Dimermolekül enthalten und es kann bei niedrigerer Osmolarität die für die Kontrastgebung erforderliche Jodmenge pro Milliliter appliziert werden. Das erste so generierte Kontrastmittel ist Iodixanol. Die klinische Überlegenheit dieser isoosmolaren Substanz muss noch in klinischen Studien nachgewiesen werden. Es ist deutlich teurer als die bisher eingesetzten niederosmolaren Kontrastmittel. Außerdem hat es eine höhere Viskosität, was bei der Injektion durch kleinlumige Katheter Schwierigkeiten bereiten kann.

Bezüglich allgemeiner Nebenwirkungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Iodixanol und niedrigosmolaren Kontrastmitteln. Es verursacht aber weniger Schmerzen und Hitzegefühl bei vaskulärer Injektion (50;73).

Nach einer Studie mit 64 Patienten, in der kein signifikanter Unterschied in der Nephrotoxizität gefunden wurde (30), hat Aspelin et al in einer retrospektiven, randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie mit 129 Patienten eine geringere Inzidenz der Kontrastmittelnephropathie bei der Verwendung von isoosmolarem Kontrastmittel ausgemacht (10). Doch auch bei der Verwendung der neuen Substanz war die Inzidenz der Kontrastmittelnephropathie mit 3% immer noch sehr hoch. Zudem sind die isoosmolaren Kontrastmittel etwa um den Faktor 17 teurer als die bisher verwendeten Substanzen.

### **1.3 Pharmakokinetik**

Jodhaltige Kontrastmittel werden fast vollständig über die Niere ausgeschieden. Die Kontrastmittelmoleküle werden glomerulär filtriert und in den Tubuli nicht rückresorbiert. Vor der Ausscheidung werden sie nicht metabolisiert (78).

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt nach intravasaler Injektion und bei normaler Nierenfunktion etwa 2 Stunden. Bei Patienten mit verminderter GFR dauert die Kontrastmittelausscheidung deutlich länger, sie kann sich über mehrere Wochen

erstrecken. Zudem wird ein größerer Anteil extrarenal über die Gallenflüssigkeit und den Darm ausgeschieden (7;78).

## 1.4 Nebenwirkungen

Neben dem schädigenden Einfluß auf die Niere können Kontrastmittel eine ganze Reihe weiterer Nebenwirkungen hervorrufen (siehe Tabelle 1).

---

1. Kontrastmittelnephropatie

2. Unverträglichkeitsreaktionen

- akute (unmittelbar nach Kontrastmittelgabe)  
leichte: Übelkeit, Flush, Armschmerzen, Erbrechen, Kopfschmerzen, Urtikaria  
schwere: Hypotension, Bronchospasmus, Krämpfe, Bewusstlosigkeit,  
Lungenödem, Arrhythmien, Herzstillstand
- späte (eine Stunde bis sieben Tage nach Kontrastmittelgabe)  
Fieber, Hautrötung, Verwirrtheit, Juckreiz, Arthralgien, Durchfall, Übelkeit,  
Erbrechen, Kopfschmerzen, vorübergehende Hypotension

3. Schilddrüsenfunktionsstörungen

4. Metformininduzierte Laktatazidose

---

**Tabelle 1: Nebenwirkungen von Kontrastmitteln**

### 1.4.1 Kontrastmittelnephropathie

Nach der Gabe jodhaltiger Kontrastmittel kann es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zu einem akuten Nierenversagen mit der Notwendigkeit der Dialyse kommen. In einer Fallbeschreibung wurde dieser Zusammenhang bereits 1942 dokumentiert (132).

Auf die Definition, Inzidenz, Risikofaktoren, Pathophysiologie und Prophylaxe der Kontrastmittelnephropathie wird in folgendem Kapitel eingegangen.

## 1.4.2 Unverträglichkeitsreaktion

Es gibt verschiedene prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer schweren Unverträglichkeitsreaktion nach der Gabe von Kontrastmittel. Dazu zählen Allergien, Asthma und vorangegangene Reaktionen auf Kontrastmittel (76;155).

Man unterscheidet zwischen akuten und späten Reaktionen (109). Akute, unmittelbar nach Kontrastmittelgabe auftretende Reaktionen können mit leichten Symptomen wie Übelkeit, Flush, Armschmerzen, Erbrechen, Kopfschmerzen oder einer Urtikaria einhergehen. Schwere Verlaufsformen können lebensbedrohlich sein, wenn neben den genannten Symptomen Hypotension, Bronchospasmus, Krämpfe, Bewusstlosigkeit, Lungenödem, Arrhythmien oder Herzstillstand auftreten. Leichte Reaktionen auf Kontrastmittel sind relativ häufig. Sie treten bei Patienten, die hochosmolares, ionisches Kontrastmittel erhalten bei 15% und nach der Gabe eines niederosmolaren bei 3% auf. Schwere und sehr schwere Reaktionen sind deutlich seltener. Sie wurden nach intravasaler Injektion hochosmolarer Kontrastmittel bei 0,22% und 0,04% der Patienten, bei niederosmolarem bei 0,04% und 0,004% der Patienten beobachtet (76;155).

Späte Unverträglichkeitsreaktionen können 1 Stunde bis zu 7 Tagen nach Kontrastmittelgabe auftreten. Sie manifestieren sich in Form von Fieber, Hautrötung, Verrirtheit, Juckreiz, Arthralgien, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und vorübergehender Hypotension. Es gibt unterschiedliche Angaben von 2-8% zur Inzidenz dieser späten Reaktionen (171). Sie verlaufen fast ausschließlich leicht, es wurde allerdings von einigen schweren Verläufen berichtet.

Die Pathophysiologie der Unverträglichkeitsreaktionen ist nicht eindeutig geklärt. Von Bedeutung ist die Freisetzung von Histamin und anderen Mediatoren, wie Serotonin, Prostaglandinen, Bradykinin, Leukotrienen, Adenosin und Endothelin (6). Es ist nicht belegt, dass alle Reaktionen auf Kontrastmittel allergischer Natur sind, es konnten nur teilweise Antikörper gegen Kontrastmittel gefunden werden (6). Auch die Chemotoxizität von Kontrastmitteln spielt wahrscheinlich eine Rolle. Sie ist abhängig von verschiedenen physikalischen Faktoren, wie z.B. Dosis, Osmolarität und der Art des verwendeten Kontrastmittels. Hochosmolare Substanzen verursachen eine Flüssigkeitsverschiebung von intra- nach extrazellulär. Daraus resultiert eine Zelldehydratierung, welche eine Dysfunktion der Zelle nach sich ziehen kann. Dieser Effekt macht sich vor allem bei medizinisch instabilen Patienten bemerkbar (6). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ursache für die Überempfindlichkeitsreaktionen als multifaktoriell angesehen wird.

Bei Patienten die in der Anamnese auf Kontrastmittel allergisch reagiert haben wird die Verwendung nicht-ionischer Kontrastmittel und die prophylaktische Gabe von Cortikosteroiden empfohlen (90;155). Für den Nutzen eine Prophylaxe mit Antihistaminika gibt es bisher keine ausreichenden Belege (109).

### **1.4.3 Schilddrüsenfunktionsstörungen**

Bei Untersuchungen mit jodhaltigen Kontrastmitteln werden dem Patienten unphysiologisch große Jodmengen verabreicht. Eine gesunde Schilddrüse kann diese Joddosen mit Hilfe funktionierender Regulationsmechanismen tolerieren. Bei einer Vorschädigung können diese Mechanismen versagen und es treten Schilddrüsenfunktionsstörungen auf. In Gebieten, die ausreichend mit Jod versorgt sind, kann es zu Hypothyreosen kommen. Deutlich häufiger folgen der Kontrastmittelgabe aber Hyperthyreosen. Sie treten vor allem in endemischen Jodmangelgebieten auf, da dort die Prävalenz funktioneller Schilddrüsenautonomien höher ist (135).

Bezogen auf das Molekulargewicht bestehen Kontrastmittel zu etwa der Hälfte aus organisch gebundenem Jod. Somit werden Patienten bei einer Untersuchung um die 15-100g Jod verabreicht. Für die Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion ist allerdings nur das anorganische freie Jod von Bedeutung, dessen Anteil nur ein zehntel oder tausendstel Promille ausmacht. So ist in 100ml Iomeprol 300 (Imeron 300) 5µg freies Jodid enthalten. Diese Dosis entspricht der täglichen Jodzufuhr mit der Nahrung und durch eine einmalige Gabe dieser Menge würde man keine jodinduzierte Hyperthyreose erwarten. Doch im Körper wird freies Jodid von dem organisch gebundenen Jod abgespalten. So werden ca. 0,01% der verabreichten Gesamtjodmenge in freies Jodid übergeführt (134). Das entspricht bei 100ml Kontrastmittel ca. 37mg Jod. Diese Menge übersteigt die der normalen Jodzufuhr mit der Nahrung deutlich und kann bei einer funktionellen Autonomie eine Hyperthyreose induzieren.

Die Wahrscheinlichkeit einer jodinduzierten Hyperthyreose nach einmaliger Kontrastmittelgabe ist relativ gering. Doch die Auswirkungen einer Hyperthyreose oder gar einer thyreotoxischen Krise sehr schwer und lebensbedrohlich sein können, wird bei Risikopatienten eine Prophylaxe mit Thyreostatika empfohlen(135).

#### **1.4.4 Metformin-induzierte Laktatazidose**

Das Biguanid Metformin wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei einer verminderten Nierenfunktion wird diese Substanz retiniert und kann sich im Gewebe anreichern. Dadurch besteht die Gefahr einer ausgeprägten Laktatazidose. Die Gabe von Kontrastmittel kann zu einer Verminderung der Nierenfunktion führen. Somit ist es möglich, dass durch sie eine Metformin-induzierte Laktatazidose ausgelöst wird. Diese Komplikation wurde fast ausschließlich bei TypII Diabetikern mit bereits bestehender Niereninsuffizienz beobachtet. Dennoch wird empfohlen, bei allen Patienten Metformin nach Möglichkeit 48 Stunden vor einer Kontrastmitteluntersuchung abzusetzen und erst nach Kontrolle der Nierenfunktion bzw. des Serumkreatinins mit der Gabe fortzufahren (109).

#### **1.4.5 Andere Nebenwirkungen**

Neben den bereits genannten Nebenwirkungen kann es bei Kontrastmittlexposition zu einer Schädigung des Gefäßendothels kommen. Dies kann z.B. nach einer Angiographie negative Auswirkungen auf den Stenosierungsgrad haben.

Bei nicht-intakter Blut-Hirn-Schranke können Kontrastmittel neurotoxisch wirken und ein psychoorganisches Syndrom hervorrufen.

Zudem besitzen sie ein kardiotoxisches Potential, welches insbesondere bei Herzkatheteruntersuchungen zum Tragen kommt. Es wurden bradykarde oder tachykarde Arrhythmien bis hin zu Kammerflimmern oder Asystolie beobachtet (143).

## 2 Die Kontrastmittelnephropathie

### 2.1 Definition

Die Kontrastmittelnephropathie (KMN) ist definiert als eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion nach intravasaler Gabe von Kontrastmittel, für die alle anderen möglichen Ursachen ausgeschlossen werden können.

Die Verschlechterung der Nierenfunktion wird in der klinischen Praxis über Veränderungen der Retentionsparameter gemessen. Es gibt keine einheitliche klinische Definition der KMN. In einigen Studien wurden die Auswirkung des Kontrastmittels auf die errechnete Kreatininclearance untersucht. Die meisten Arbeiten definierten eine KMN bei dem Vorliegen eines absoluten (0,3 bis >2,0mg/dl) oder relativen (>25%-50%) Anstiegs des Serumkreatinins. Auch der Beobachtungszeitraum war in den verschiedenen Untersuchungen sehr unterschiedlich, er lag zwischen zwei und sieben Tagen (siehe Tabelle 2). In einem Teil der Studien wurde die Inzidenz der KMN für mehrere Definitionen berechnet. Tabelle 2 zeigt Beispiele für die in klinischen Studien ermittelte Inzidenzen. Demnach ist das Risiko nach Kontrastmittelgabe bei nierengesunden Patienten in mehreren Studien unter 1%. Liegen jedoch Risikofaktoren vor, so ist die Inzidenz in Abhängigkeit von der Anzahl und der Ausprägung auf bis über 50% erhöht.

Anstieg des Serumkreatinins bezogen auf den Ausgangswert	Zeitraum der Beobachtung:	Beispiele für Studien:
$\geq 0,3\text{mg/dl}$	7 Tage	Lautin 1991 (91)
$\geq 0,5\text{mg/dl}$	48h	Barrett 1993 (17) Schwab 1989 (144) Rihal 2002 (138) Rich 1990 (136) Kumar 1981 (85) Tepel 2001 (154) Shyu 2002 (147) Durham 2002 (42) Vallero 2002 (162) Huber 2003(69) Huber 2002 (66) Huber 2001 (68) Goldenberg 2004 (48)
$\geq 1\text{mg/dl}$	5 Tage 48-72h	Cigarroa 1989 (34) Rudnick 1995 (140) D'Elia 1982 (38)
$\geq 2\text{mg/dl}$	48h	Levy 1996(94)
$> 20\%$	7 Tage	Lautin 1991 (91)
$> 25\%$	48h	Manske 1990 (97) Weisberg 1994 (168) Briguori 2002 (26) Abizaid 1999(1) Kay 2003 (80)
$\geq 50\%$	48-72h	Fung 2004 (47) Parfrey 1989 (129)

**Tabelle 2: Definitionen der Kontrastmittelnephropathie**

Die mit Abstand am häufigsten eingesetzte Definition ist die nach **Barrett**. Danach liegt eine KMN vor, wenn das Kreatinin im Serum innerhalb von 48h nach Kontrastmittel-Gabe um mehr als 0,5mg/dl vom Ausgangswert ansteigt (18).

## 2.2 Inzidenz

In der Literatur findet man sehr unterschiedliche Angaben zur Inzidenz der KMN, sie variieren von 0% bis über 50%. Diese Unterschiede lassen sich zum einen durch die unterschiedlichen Definitionen erklären, die in den verschiedenen Untersuchungen verwendet wurden. Noch wichtiger ist aber der Einfluß verschiedener prädisponierender

Faktoren. Abhängig von deren Vorhandensein in einer Population kann die Inzidenz sehr stark schwanken.

Risikofaktoren	Inzidenz	Studie
kein Risikofaktor	<1%	Parfrey 1989 (129) Rudnick 1995 (140)
Niereninsuffizienz Serumkreatinin >1,1 mg/dl	14%	Merten 2004 (103)
Niereninsuffizienz Mittleres Serumkreatinin 1,7mg/dl	20%	Huber 2004 (69)
Niereninsuffizienz Serumkreatinin >1,2; 75ml Kontrastmittel	21%	Tepel 2000 (154)
Cigarroa-Quotient (CQ) >5 $CQ = \frac{\text{Kontrastmittelmenge[ml]} \times \text{Serumkreatinin[mg / dl]}}{\text{Körpergewicht[kg]}}$	21%	Cigarroa 1989 (34)
Niereninsuffizienz Mittleres Serumkreatinin 2,8 mg/dl	25%	Shyu 2002 (147)
Niereninsuffizienz Mittleres Serumkreatinin 3,0mg/dl	50%	Marenzi 2003 (98)
Niereninsuffizienz und Diabetes Mittleres Serumkreatinin 5,9mg/dl	50%	Manske 1990 (97)

**Tabelle 3: Beispiele für die Inzidenz der Kontrastmittelnephropathie, abhängig von Risikofaktoren**

### 2.3 Klinische Bedeutung und Verlauf

Die KMN ist die dritthäufigste Ursache für die Entstehung eines akuten Nierenversagens (ANV) bei hospitalisierten Patienten. Zu diesem Ergebnis kam Hou et al in einer prospektiven Studie, in der er die Häufigkeit und Ursache des ANV an 2216 Patienten untersucht hat. Noch öfter zu einem ANV führten lediglich eine Minderperfusion der Niere oder große Operationen (65).

Nach einer anderen Fall-Kontroll-Studie stieg durch Kontrastmittelgabe die Wahrscheinlichkeit eines ANV stark an (Odds ratio 4,9) (146). Diese Zahlen verdeutlichen, dass die Nephrotoxizität von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln eine sehr große klinische Relevanz besitzt.

Zu der Prognose und dem klinischen Verlauf der KMN gibt es nicht sehr viele Informationen. Viele Studien konzentrierten sich vor allem auf eine kurzzeitige

Beobachtung der Nierenfunktion und vernachlässigten eine Untersuchung des Patientenoutcome über einen längeren Zeitraum.

Das durch Kontrastmittel induzierte Nierenversagen begann typischerweise direkt nach der Kontrastmittelgabe. In den meisten Fällen bestand die Verschlechterung der Nierenfunktion nur vorübergehend und hatte nur geringe klinische Bedeutung (139). Ältere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die Verminderung der Nierenfunktion selbstlimitierend ist (111). Dieses Ergebnis lässt sich nicht auf die heutige Situation übertragen, in der bei kränkeren Patienten immer komplexere Kontrastmitteluntersuchungen durchgeführt werden.

Bei einem Teil der Patienten mit KMN (KMN) war die Funktionseinschränkung der Niere so ausgeprägt, dass eine Dialyse durchgeführt werden musste. Dies ist am besten bei Patienten, die eine Koronarangiographie bekommen, untersucht: Von 1800 Patienten, die Kontrastmittel bekamen, entwickelten 14,4% eine KMN und 0,8% mussten dialysiert werden. Die dialysepflichtigen Patienten hatten eine sehr schlechte Prognose mit einer 2-Jahresüberlebensrate von nur 19% (102). Dem entsprechen die Ergebnisse einer noch größeren Untersuchung, in der bei 16 600 Herzkatheteruntersuchungen 41 Patienten eine dialysepflichtiges Nierenversagen bekamen (0,44%). Bei diesen Patienten lag die Mortalität im Krankenhaus bei 39% (46).

Zudem hat die Entstehung einer KMN einen direkten Einfluß auf die Krankenhausverweildauer. Das lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass bei diesen Patienten Folgeuntersuchungen verschoben werden müssen (1;102).

Von noch entscheidenderer Bedeutung sind die Auswirkungen einer KMN auf die Mortalität. Diese wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen:

In einer retrospektiven Studie hat Levy et al die Mortalität der Patienten mit KMN untersucht. Sie war fünf mal höher, als in der Vergleichsgruppe (34% vs. 7%,  $p < 0,001$ ), welche nach dem APACHE Score passend ausgewählt worden war. Aufgrund dieses Matching-Verfahrens ist die signifikant höhere Mortalität der Patienten mit KMN nicht durch die Begleiterkrankungen zu erklären (94).

In einer weiteren retrospektiven Studie mit 7500 Patienten konnte gezeigt werden, dass das Auftreten der KMN (Anstieg des Serumkreatinins  $> 0,5 \text{ mg/dl}$ ) mit einer signifikant erhöhten Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes einhergeht (22% vs. 1,4%,  $p < 0,0001$ ) und die 1Jahres- und 5Jahresmortalitätsrate signifikant ansteigt (12% vs. 4%,  $p < 0,0001$  und 45% vs. 15%,  $p < 0,0001$ ) (138). Von einem ähnlichen prognostischen

Zusammenhang wurde in einer weiteren Studie mit 1800 Patienten berichtet. Dabei lag die Mortalität bei 36% wenn die Patienten nach der Kontrastmittelgabe dialysepflichtig geworden waren(102).

Die Notwendigkeit der Dialyse, die Verlängerung der Krankenhausverweildauer und die Auswirkungen auf die Mortalität zeigen die große klinische Bedeutung der KMN.

## 2.4 Risikofaktoren

Die Entstehung der KMN ist sehr stark von bestimmten Risikofaktoren abhängig. In der folgenden Tabelle sind die verschiedenen Faktoren zusammengefasst und bezüglich ihres Risikopotentials bewertet.

<b>Risikofaktor</b>	<b>Bewertung</b>	<b>Literatur</b>
Niereninsuffizienz (Serumkreatinin $\geq 1,2\text{mg/dl} = 106 \mu\text{mol/l}$ ; Verminderte Kreatininclearance)	++	(38;39;91;106;129;136)
Diabetes Mellitus	++	(38;71;91;106;129;136)
Dehydrierung, Diuretikatherapie	++	(106;149;166)
Hohe Kontrastmittelmenge: $\text{Kontrastmittelmenge [ml]} \leq 5 \times \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Kreatinin im Serum [mg/dl]}}$	++	(34;46;97;102;136;153)
Nephrotoxische Begleitmedikation NSAID Aminoglykoside Vancomycin Amphotericin B Ciclosporin A	+	(29;37;51;61;146)
Hohes Alter > 70 Jahre	+/-	(39;71;136)
Hypertonus	+/-	(36;71;163)
Herzinsuffizienz NYHA $\geq$ III; EF < 50%	+/-	(97;106;136;153)
Wiederholte Kontrastmittelexposition	+/-	(153)
Proteinurie	+/-	(36)
Plasmozytom/Paraproteinurie	+/-	(93) (101)

**Tabelle 4: Risikofaktoren zur Entstehung einer KMN**

Das Risikopotential wurde für einige dieser Faktoren in großen Untersuchungen bestätigt, andere scheinen nur geringe Bedeutung zu haben. Teilweise fehlen noch Daten um eine sichere Aussage zu machen.

Der Einfluss der erstgenannten Faktoren ist jedoch unumstritten. Er wird ersichtlich aus der Inzidenz der KMN, die bei Patienten ohne Risikofaktoren bei 0-1% liegt (136) und bei Hochrisikopatienten(129;168) bis über 50% betragen kann (97;98;136).

### **2.4.1 Niereninsuffizienz**

Der wichtigste Risikofaktor ist eine bereits vor Kontrastmittelgabe bestehende Niereninsuffizienz. Dies wurde in verschiedenen klinischen Studien bestätigt (38;39;91;106;129;136).

Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der eingeschränkten Nierenfunktion und der Schwere der folgenden KMN.

So hat Moore et al einen direkten linearen Zusammenhang zwischen dem Serumkreatinin vor und nach Kontrastmittelgabe ermittelt. Das Risiko einer KMN nahm proportional zum Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung zu (106).

Im Gegensatz dazu hat Davidson et al einen Grenzwert des Serumkreatinins von 1,2 mg/dl gefunden, ab welchem das Risiko einer KMN exponentiell ansteigt. Zusammen mit der exponentiellen Beziehung zwischen glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und dem Kreatinin im Serum könnte dies auf einen inversen linearen Zusammenhang zwischen der GFR vor Kontrastmittel und dem Risiko einer KMN hinweisen (39).

### **2.4.2 Diabetes mellitus**

Diabetiker mit eingeschränkter Nierenfunktion wiesen in den meisten Studien ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer KMN auf (38;71;91;106;129;136). Es herrscht allerdings Uneinigkeit über die Auswirkungen eines Diabetes ohne Niereninsuffizienz. Teilweise wird er als additiver Risikofaktor angesehen, der nur bei einer bestehenden Niereninsuffizienz das bereits gesteigerte Risiko weiter erhöht.

Die diabetische Nephropathie, vor allem im fortgeschrittenen Stadium, ist aber auf jeden Fall einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer KMN. In einer prospektiven Studie von Manske et al stieg von 59 Patienten mit fortgeschrittener diabetischer

Nephropathie nach Kontrastmittelgabe bei 50% der Serumkreatininspiegel um mindestens 25% innerhalb von 48 Stunden an. Nach diesem Ereignis wurden 7 dieser Patienten (12%) dialysespflichtig(97).

### 2.4.3 Kontrastmitteldosis

In einigen (34;97;102;136;153), aber nicht in allen (39;91;105) Studien wurde die Gabe großer Kontrastmittelmengen als Risikofaktor identifiziert. In vielen Studien wurden die Auswirkungen der Dosis nicht näher untersucht.

In einigen Untersuchungen wurde eine Cut-off-Dosis ermittelt, bei deren Überschreitung die Inzidenz der KMN signifikant zunahm. Sie lag bei McCullough et al bei 100ml (102). Der von Taliercio ermittelte Grenzwert kommt dem mit 125ml sehr nahe (153).

Cigarroa et al ermittelte diesen Grenzwert individuell unter Berücksichtigung von Körpergewicht und Serumkreatinin. Letzteres hat als Indikator für das Ausmaß einer bestehenden Niereninsuffizienz einen direkten Einfluß auf das Risiko einer KMN.

Der Cigarroaquotient berechnet sich wie folgt:

$$\text{Cigarroaquotient} = \frac{\text{Kontrastmittelmenge[ml]} \times \text{Serumkreatinin[mg / dl]}}{\text{Körpergewicht[kg]}}$$

Lag der Wert für diesen Quotienten unter 5, so war die Inzidenz der KMN signifikant niedriger, als wenn er darüber war (2% vs. 22%, p<0,001).

Über diese Beobachtung kann mit Hilfe der Formel für jeden Patienten individuell die maximale Kontrastmittelmenge berechnet werden, bei deren Überschreitung das Risiko um das zehnfache ansteigt (34):

$$\text{Maximale Kontrastmitteldosis} = \frac{5\text{ml} \times \text{Körpergewicht[kg]}}{\text{Serumkreatinin[mg / dl]}}$$

Eine sehr große Untersuchung mit 16 600 Patienten bestätigte die Gültigkeit dieser empirisch ermittelten Formel. Danach war bei Patienten, bei denen die Kontrastmittelmenge über dem errechneten Grenzwert lag, das Risiko eine dialysepflichtige KMN zu entwickeln signifikant höher (p<0,001). Ein Überschreiten des

Wertes hatte auch direkte Auswirkungen auf die Krankenhausmortalität, die bei diesen Patienten ebenfalls signifikant erhöht war ( $p < 0,001$ ) (46).

Auch wenn die Applikation von Kontrastmittel über einen errechneten Grenzwert das Risiko einer KMN signifikant ansteigen läßt, kann trotzdem auch schon eine geringe Kontrastmittelmenge so ein Ereignis hervorrufen. So wurde bei Diabetikern mit einem Serumkreatininwert über 5mg/dl schon bei der Gabe von nur 20-30 ml eine KMN beobachtet (97). Niedrige Kontrastmittelmengen können das Risiko nur mindern und nie ganz beseitigen.

#### **2.4.4 Nephrotoxische Begleitmedikation**

Medikamente, die nephrotoxisch wirken, begünstigen die Entstehung einer KMN. Hierzu zählen Aminoglykoside, Amphotericin B, Prostaglandin-Synthese-Hemmer (Cox-Inhibitoren) oder Immunsuppressiva (29;51;61;146).

Auch die Gabe von Schleifeinduretika hat negative Auswirkungen auf das Risiko der KMN (106;149;166). Diese ist in erster Linie durch eine Dehydrierung des Patienten bedingt. Diese stellt einen eigenständigen Risikofaktor dar (146). Die Bedeutung der Dehydrierung ist in erster Linie daraus ersichtlich, dass mit einer prophylaktischen Volumengabe ein protektiver Effekt erzielt werden kann (43;160).

#### **2.4.5 Herzinsuffizienz**

Eine Herzinsuffizienz wurde in einigen (106;136;153), aber nicht in allen Studien (39;100) als unabhängiger Risikofaktor identifiziert. Doch viele Patienten mit Herzinsuffizienz nehmen Diuretika ein, somit könnte die Begünstigung der Entstehung einer KMN für diese Patientengruppe auch darin, oder in einer inadäquaten Hydrierung begründet sein (148).

Nach einer Untersuchung von Manske et al hatten insbesondere Patienten mit einer eingeschränkten Ejektionsfraktion  $> 50\%$  oder einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA  $\geq$  III ein signifikant höheres Risiko (97).

#### **2.4.6 Art der Kontrastmittelapplikation**

Ein Anstieg des Serumkreatinins scheint häufiger nach Herzkatheteruntersuchungen als nach Angiographien oder Computertomographien aufzutreten (19;106). Es wird diskutiert, ob die intraarterielle Kontrastmittelgabe ein eigener Risikofaktor ist (19). Aber nur wenige Studien haben die Auswirkung der Applikationsart untersucht.

Das größere Risiko bei Herzkatheteruntersuchungen könnte auch in der durchschnittlich größeren Kontrastmittelmenge bedingt sein, die dabei im Vergleich z.B. zu Computertomographien verwendet werden.

Das gehäufte Auftreten einer KMN nach Koronarangiographien muss auch nicht direkt auf die nephrotoxische Wirkung des Kontrastmittel zurückzuführen sein. Es könnte auch eine Folge von atheroembolischen Prozessen sein, die nach dieser Untersuchung häufig auftreten.

Außerdem ist das besondere Risikoprofil dieser Patienten zu berücksichtigen. Die häufigste Indikation für einen Herzkatheter ist die koronare Herzerkrankung, die oft mit einer hohen Komorbidität einhergeht (102).

#### **2.4.7 Plasmozytom/Paraproteinurie**

Das gehäufte Auftreten eines akuten Nierenversagens nach Kontrastmittelexposition bei Patienten mit multiplem Myelom führte in den sechziger Jahren zu dem Schluss, dass Kontrastmitteluntersuchungen bei dieser Erkrankung kontraindiziert sei (93).

Volumenmangel fördert die Präzipitation der glomerulär filtrierte Leichtketten und wahrscheinlich fördert das Kontrastmittel die Interaktion zwischen diesen (64).

Doch eine Metaanalyse späterer Studien zeigte, dass eine KMN bei weniger als 1,25% in dieser Patientengruppe auftritt, wenn eine Dehydrierung und unkontrollierte Hypercalcämie vermieden wurde (101). Somit ist das Risiko nicht sehr viel größer als beim Normalkollektiv.

#### **2.4.8 Weitere Risikofaktoren**

Auch das Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor wurde untersucht. Da Frauen nach Koronarangiographien eine höhere Krankenhausmortalität aufweisen, wurde diskutiert, ob ein Zusammenhang mit einer erhöhten Inzidenz der KMN bestünde. So war sie in

einer Studie mit 1383 Patienten bei Frauen signifikant höher (2,8% vs. 0,9%;  $p=0,01$ ). Unter Berücksichtigung des in dieser Untersuchung vorliegenden ungünstigeren Risikoprofils der Frauen, wie niedrigere GFR und höhere Inzidenz der Hypertonie, zeigte sich der Risikofaktor weibliches Geschlecht nicht als unabhängig (113). Neben den bereits erwähnten Punkten wurden folgende Faktoren in einigen Studien als risikosteigernd eingestuft: Hypertonus (36;71;163), hohes Alter (39;71;136), Hyponatriämie  $<135\mu\text{mol/l}$  (136), Proteinurie (36) und wiederholte Kontrastmittelexposition (153).

## **2.5 Pathophysiologie**

Die Risikofaktoren geben einen Hinweis auf die Pathogenese der KMN. Dennoch ist der genaue Pathomechanismus bis heute nicht eindeutig geklärt. Man geht davon aus, dass das Kontrastmittel zum einen eine renale Vasokonstriktion hervorruft und zum anderen direkt toxisch auf die Niere wirkt. Diese Theorie wird gestützt durch Beobachtungen am Menschen und tierexperimentelle Untersuchungen.

Abbildung 3 zeigt die verschiedenen Mediatoren, die an der Pathogenese der KMN beteiligt sind. Zusätzlich sind Substanzen aufgezeigt, die auf die endogenen Mediatoren einwirken.

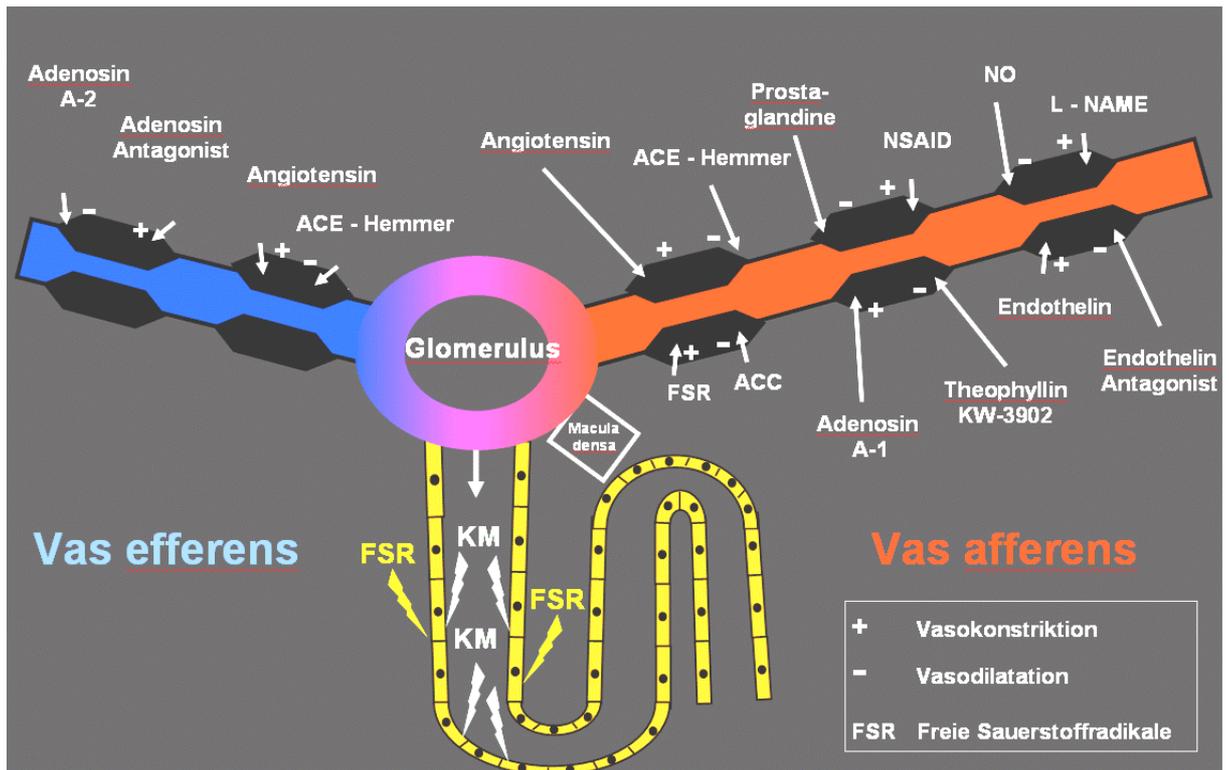


Abbildung 3: Pathogenese der Kontrastmittelnephropathie

### 2.5.1 Vasokonstriktion

Sowohl in Tierstudien als auch beim Menschen konnten biphasische Veränderungen des renalen Blutflusses nach Kontrastmittelgabe gezeigt werden (167). Nach einer Phase der renalen Vasodilatation kommt es zur Vasokonstriktion, der Blutfluss in der Niere, insbesondere im Nierenmark nimmt ab (24;119;120). Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass mit diesen Veränderungen der interstitielle Sauerstoffpartialdruck nach Kontrastmittelgabe signifikant absinkt (56). Da sich das Nierenmark bereits bei normalen Perfusionsbedingungen in einer grenzwertigen Hypoxie befindet ( $pO_2=10-20\text{mmHg}$ ), können schon geringe Veränderungen des renalen Blutflusses eine ischämische Schädigung hervorrufen.

Die Ischämie im Nierenmark wird weiter verstärkt durch einen gesteigerten Sauerstoffbedarf, der aus einer erhöhten Natriumkonzentration resultiert. Diese ist eine Folge der Kontrastmittel-induzierten osmotischen Diurese im aufsteigenden Ast der Henle-Schleife. So kommt es bei verminderter Sauerstoffversorgung und gleichzeitig erhöhtem Sauerstoffbedarf, zu einer ischämischen Nekrose der Tubuli im äußeren

Nierenmark. Histologisch wird dies sichtbar in einer Nekrose des dicken Abschnittes des aufsteigenden Astes der Henleschleife (58).

Eine ganze Reihe vasoaktiver Substanzen wurde für die Abnahme des medullären Blutflusses verantwortlich gemacht, so z.B. Prostaglandine, AngiotensinII, NO, Endothelin und Adenosin. Für alle diese Substanzen gab es in Tierversuchen Hinweise, dass sie an der Pathogenese der KMN beteiligt sind. Es gibt allerdings kaum Daten, die dies beim Menschen belegen. Das liegt auch daran, dass es beim Menschen nicht möglich ist, diese vasoaktiven Systeme voneinander zu trennen und unter kontrollierten Bedingungen zu untersuchen.

### **Angiotensin II**

In frühen Studien wurde dem Renin-Angiotensin-System eine Beteiligung an der Pathogenese der KMN beigemessen. Eine Blockade der Angiotensin-II-Rezeptoren schwächte im Tierversuch die Vasokonstriktion nach Kontrastmittelgabe.

Dementsprechend verstärkte bei Ratten intravenös verabreichtes Angiotensin II die Nierenschäden (28;119). Eine kleine prospektive Studie zeigte, dass bei Patienten mit Niereninsuffizienz die einmalige Gabe von Captopril die Abnahme des renalen Blutflusses und der GFR vermindert. Die Inzidenz der KMN wurde nicht untersucht (141).

Es gibt aber leider keine weiteren klinischen Studien, die die Auswirkungen einer Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems untersuchen (148).

### **Endothelin**

Endothelin ist ein wirkungsvoller Vasokonstriktor, der in den Endothelzellen gebildet wird. Es wird in kultivierten Endothelzellen durch Kontrastmittel freigesetzt (60). Bei Patienten, die Kontrastmittel bekommen haben, steigt der Endothelinspiegel im Blut in etwa in dem Zeitrahmen, in dem auch der verminderte renale Blutfluss zu beobachten ist (33;99;141). Tierversuche zeigten, dass eine überschüssige Endothelinfreisetzung, die bei Gefäßerkrankungen oder Volumenmangel zu beobachten ist, zu einer verlängerten Vasokonstriktion führt (29). Dies könnte das größere Risiko der KMN bei Patienten mit

Hypertonie oder Diabetes erklären, welche in der Regel mit einer Affektion der Gefäße einhergehen.

Die genaue Bedeutung von Endothelin bei der Entstehung der KMN ist nicht ausreichend geklärt.

### **Adenosin**

Es gibt viele Hinweise dafür, dass Adenosin an der Vermittlung der Vasokonstriktion eine bedeutende Rolle spielt. Sowohl nach der Gabe von Adenosin, als auch nach der Gabe von Kontrastmittel kommt es zu einer typischen biphasischen Abnahme des renalen Blutflusses und zu einer Abnahme der GFR (128;152).

Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass die Konzentration von Adenosin in der Niere nach Kontrastmittelgabe ansteigt (9).

Adenosin wird bei Sauerstoffmangel aus dem Gewebe freigesetzt, wenn die ATP-Hydrolyse die ATP-Synthese übersteigt. Es bewirkt in den meisten Organen eine Vasodilatation, eine Ausnahme ist die Niere, in der es eine Vasokonstriktion hervorruft (124). Adenosin nimmt eine Schlüsselrolle bei dem tubuloglomerulären Feedbackmechanismus ein. Über diesen wird bei einer erhöhten Natriumkonzentration der Tubulusflüssigkeit über die Macula Densa ein Signal übermittelt, wodurch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) absinkt. Dadurch sinkt der Sauerstoff- und Energieverbrauch, dem Mechanismus kommt so in der gesunden Niere eine renoprotektive Wirkung zu. Man geht davon aus, dass in einer vorgeschädigten Niere dieser Mechanismus versagt und die Adenosin-vermittelte Vasokonstriktion eine ischämische Schädigung verursacht (126). Die Adenosinwirkung in der Niere und Bedeutung für die Pathogenese der KMN ist in Kapitel V3.2.2 nochmals ausführlich dargelegt.

### **Endogene protektive Vasodilatoren: Prostacyclin und NO**

Auch den protektiv wirkenden Vasodilatoren Prostaglandin und NO (Nitric Oxide) wurde in Tierversuchen eine Bedeutung bei der Entstehung der KMN beigemessen (3;29;133).

Bei verschiedenen Erkrankungen, wie z.B. Arteriosklerose, Diabetes, Herzinsuffizienz oder Hypertonie besteht eine endotheliale Dysfunktion. Man nimmt an, dass dadurch die protektive Vasodilatation durch NO und Prostaglandinen gestört ist (63).

Prostaglandin wird nach Kontrastmittelgabe freigesetzt (130). Der Cyclooxygenasehemmer Indomethacin verlängert die Abnahme des medullären Blutflusses nach Kontrastmittelgabe (3). Die meisten Tiermodelle waren mit dieser Substanz vorbehandelt, damit überhaupt erst eine KMN ausgelöst werden konnte. Eine verminderte Prostaglandinsynthese ist bei älteren Patienten, im Rahmen einer Niereninsuffizienz oder bei einer Therapie mit NSAIDs, die alle die Cyclooxygenase hemmen, zu erwarten. Dies könnte zu einer verlängerten Endothelin-vermittelten Vasokonstriktion führen (3).

Zudem konnte gezeigt werden, dass bei einer Hemmung von NO die renale Vasokonstriktion nach Adenosin-gabe verstärkt (133) und eine Nierenschädigung nach Kontrastmittelgabe stärker ausgeprägt ist (25). Kontrastmittel hemmen aber nicht direkt die Produktion von NO (108).

Diese Untersuchungen können erklären, weshalb Patienten mit einer endothelialen Dysfunktion ein höheres Risiko für eine KMN aufweisen: Wenn die Synthese der endogenen protektiv wirkenden renalen Vasodilatoren Prostaglandin und NO gestört ist, dann ist die über Endothelin und Adenosin- vermittelte Vasokonstriktion verstärkt und es kommt zu einer ischämischen Nierenschädigung.

### **2.5.2 Toxische Wirkung auf die Niere**

Neben einer durch renale Vasokonstriktion hervorgerufenen Ischämie gibt es einen toxischen Effekt, der direkt auf die Tubuluszellen wirkt (63). Radiokontrastmittel führen zu verschiedenen Veränderungen der Tubuluszellen in Vitro. Dieser Effekt wird durch Hypoxie verstärkt (70;104). Beim Menschen können nach Kontrastmittelexposition im Urin Bürstensaumenzyme, niedermolekulare Proteine und lysosomale Enzyme nachgewiesen werden (32;118;131). Diese Veränderungen korrelieren nicht mit der Entwicklung einer KMN und sind somit nicht hilfreich zum Screening und zur Verlaufsbeobachtung bei Hochrisikopatienten.

An der toxischen Wirkung sind freie Sauerstoffradikale beteiligt. So konnte durch die Vorbehandlung mit Superoxiddismutase im Tiermodell ein protektiver Effekt gezeigt

werden (14). Die Aktivität der körpereigenen antioxidativen Enzyme Katalase und Superoxiddismutase war bei Ratten auf 60%, unter Flüssigkeitsrestriktion sogar um 48% vom Ausgangswert vermindert (172). Klinische Studien hierzu fehlen. Die Beteiligung der freien Sauerstoffradikale könnten an der Entstehung der KMN beteiligt sein und den protektiven Effekt des Acetylcysteins erklären.

## **2.6 Ansätze zur Prophylaxe**

Da es keine kausale Therapie der KMN gibt, ist eine wirksame Prophylaxe von besonderer Bedeutung. Die wichtigste Maßnahme liegt dabei in einer genauen Überprüfung der Indikation einer Kontrastmittelmuntersuchung. Wenn möglich sollte auf andere Untersuchungen ohne jodhaltige KM, wie Sonographie oder Magnetresonanztomographie ausgewichen werden.

Daneben hat das Verständnis der Pathophysiologie viele Ideen zur Prophylaxe der KMN geweckt. Dazu gehören unspezifische Maßnahmen, wie z.B. die Hydrierung und eine Limitierung der Kontrastmittelmenge, die bei Risikopatienten heute routinemäßig eingesetzt werden. Desweiteren gibt es spezifische pharmakologische Maßnahmen, die das Risiko einer KMN vermindern. Die meisten Daten hierzu liegen für die prophylaktische Gabe von ACC (12, 42, 80, 147, 154) und Theophyllin (1;44;45;66;68;70;74;77;84;144) vor. Es gibt bisher jedoch keine Untersuchung, welche die prophylaktische Wirksamkeit dieser beiden Substanzen direkt miteinander vergleicht.

## **II Fragestellung**

Es war das Ziel dieser Arbeit zu untersuchen, ob eine der zwei Möglichkeiten einer medikamentösen Prophylaxe der Kontrastmittelnephropathie (Theophyllin vs. ACC) der anderen überlegen ist. Zudem wurde evaluiert ob es einen von der Pathophysiologie plausiblen synergistischen Effekt beider Substanzen gibt. Dies wurde anhand einer prospektiven, kontrollierten Studie mit ausreichender Fallzahl an einem geeigneten Patientenkollektiv untersucht.

Intensivpatienten haben aufgrund ihrer Begleiterkrankungen und der Begleitmedikation ein besonders hohes Risiko, eine Kontrastmittelnephropathie zu entwickeln und sind prädestiniert für einen schweren Verlauf. Deshalb können diese Patienten von einer effektiven Prophylaxe vermutlich in einem ganz besonderen Maße profitieren.

### **III Patienten, Material und Methoden**

#### **1 Studienart**

Zum Vergleich der prophylaktischen Wirkung von Theophyllin, ACC und einer Kombination beider Präparate wurde eine randomisierte, prospektive Studie durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt und fand monozentrisch auf der Intensivstation 2/11 im Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München statt. Sie wurde finanziell nicht unterstützt.

#### **2 Population**

##### **2.1 Patienten**

Alle Patienten stammen von der internistischen Intensivstation 2/11 im Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München. Sie wurden in dem Zeitraum vom 20.08.2000 bis zum 27.05.2002 in die Studie eingeschlossen.

##### **2.2 Einschlusskriterien**

Folgende Voraussetzungen mussten für eine Aufnahme der Patienten in die Studie erfüllt sein:

- Eine Untersuchung mit jodhaltigem Kontrastmittel war für den Patienten vorgesehen, dabei überstieg die voraussichtlich benötigte Kontrastmittelmenge 100ml.
- Die Patienten hatten mindestens einen Risikofaktor zur Entwicklung einer Kontrastmittelnephropathie (KMN) (siehe Tabelle 5).
- Das Serumkreatinin war vor der Kontrastmitteluntersuchung stabil. Um diese Bedingung zu ermitteln wurde der Baseline-Wert, welcher direkt vor der Kontrastmitteluntersuchung gemessen wurde mit mindestens einem Screening-Wert verglichen, welcher im Rahmen der Routineuntersuchung auf der Intensivstation innerhalb der vorangegangenen 48 h ermittelt worden war. Lag die

Differenz dieser Werte bei über  $<0,4$  mg/dl, so wurden die Patienten nicht eingeschlossen.

- Das Alter der Patienten lag zwischen 18 und 95 Jahren.
- Eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten bzw. der Angehörigen lag vor.

<b>Risikofaktor</b>	<b>Literatur</b>
Niereninsuffizienz (Serumkreatinin $\geq 1,2$ mg/dl = $106 \mu\text{mol/l}$ ; Verminderte Kreatininclearance)	(38;39;91;106;129;136).
Diabetes Mellitus	(38;71;91;106;129;136)
Dehydrierung, Diuretikatherapie	(106;149;166)
Hohe Kontrastmittelmenge:  $\text{Kontrastmittelmenge [ml]} \leq 5 \times \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Kreatinin im Serum [mg/dl]}}$	(34;46;97;102;136;153)
Nephrotoxische Begleitmedikation NSAID Aminoglykoside Vancomycin Amphotericin B Ciclosporin A	(29;37;51;61;146)
Hohes Alter > 70 Jahre	(39;71;136)
Hypertonus	(36;71;163)
Herzinsuffizienz NYHA $\geq$ III; EF < 50%	(97;106;136;153)
Wiederholte Kontrastmittelexposition	(153)
Proteinurie	(36)
Plasmozytom/Paraproteinurie	(93) (101)

**Tabelle 5: Risikofaktoren für die Entstehung einer Kontrastmittelneuropathie**

## **2.3 Ausschlusskriterien**

Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, wenn folgende Kriterien vorlagen:

- Dialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz.
- Vorliegen einer Kontraindikation für Theophyllin (unbehandelte hochgradige Herzrhythmusstörungen, zerebrales Krampfleiden, Schwangerschaft, bekannte Allergie gegen Theophyllin).
- Vorliegen einer Kontraindikation gegen ACC (bekannte Allergie gegen ACC).
- Zudem wurden Patienten nicht aufgenommen, wenn eine Kontrastmitteluntersuchung mit einer Intervention geplant war, welche eine Veränderung der Nierenfunktion erwarten lässt (z.B. perkutane Angioplastie einer Nierenarterienstenose oder eine Tumorembolisation).
- Wenn die Patienten bereits innerhalb der vorangegangenen vier Tage in die Studie eingeschlossen worden waren konnten sie nicht erneut randomisiert werden, da Interferenzen zwischen den beiden Untersuchungen und der Verabreichung der jeweiligen Studienmedikation nicht zu differenzieren wären.

## **3 Studienablauf**

### **3.1 Patientenaufklärung**

Nach Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten beziehungsweise deren Angehörige über den Ablauf der Studie aufgeklärt und erhielten eine schriftliche Patienteninformation. Darauf wurde eine mündliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie eingeholt.

### **3.2 Basisuntersuchung und Patientenprotokoll**

Für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde ein Protokoll angelegt. Hierfür wurden Alter, Geschlecht, Gewicht und Diagnosen erfasst. Die Risikofaktoren wurden genau dokumentiert.

Zudem wurde eine orientierende internistische Untersuchung durchgeführt und bei Bedarf weitere klinisch-chemische Parameter bestimmt. Bei Patienten mit Diabetes mellitus wurde der Anteil des glykosilierten Hämoglobins (HbA1c) zur Kontrolle der

Blutzuckereinstellung der letzten 4-8 Wochen gemessen. Um eine Verschlechterung der Nierenfunktion durch eine nephrotoxische Begleitmedikation auszuschliessen, wurden gegebenenfalls die Plasmaspiegel von Aminoglykosiden, Vancomycin und Cyclosporin täglich kontrolliert.

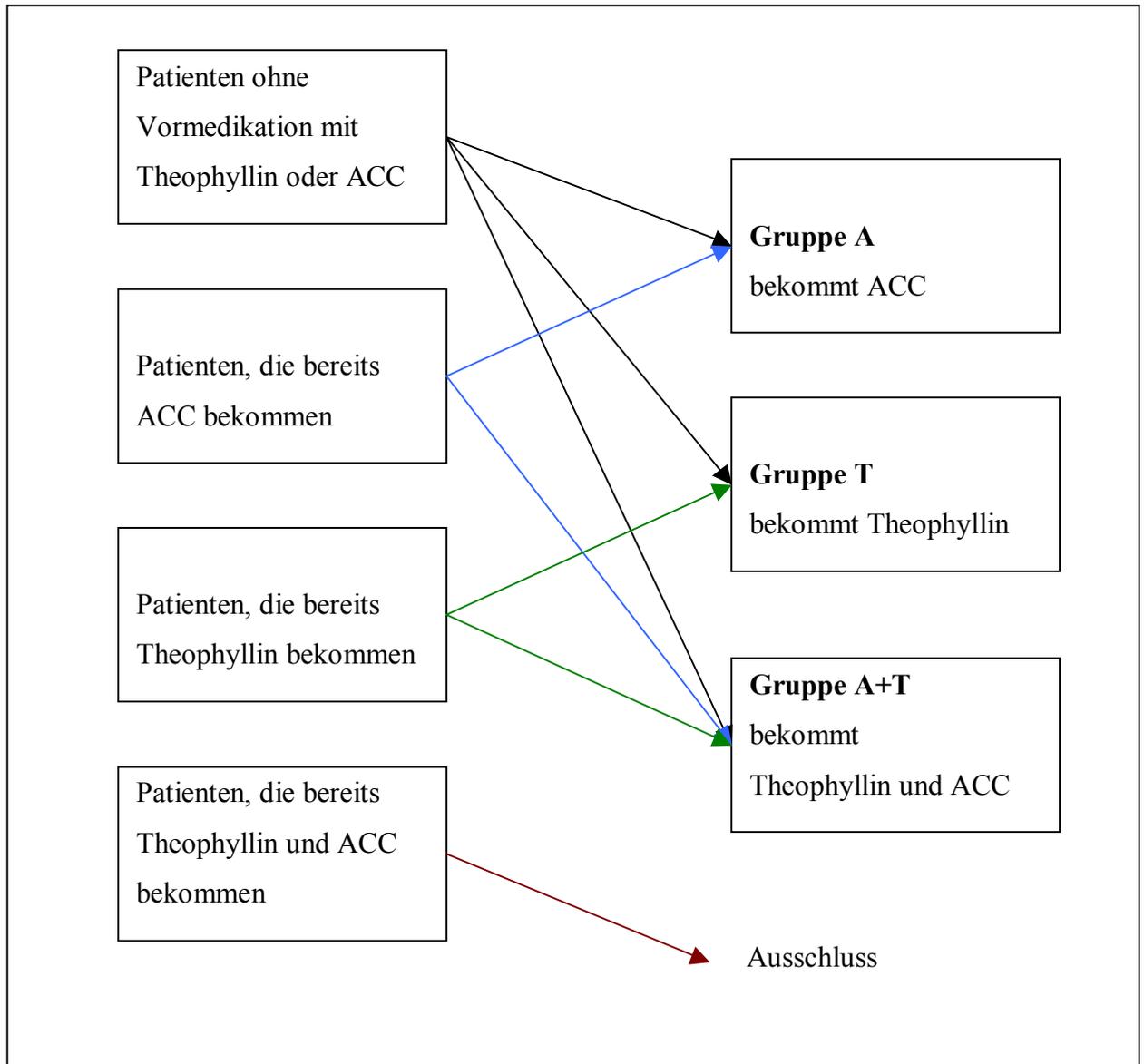
Die Hydrierung der Patienten wurde abhängig von der klinischen Untersuchung, Röntgen-Thorax und, wenn vorhanden, vom zentralen Venendruck durchgeführt.

### **3.3 Randomisierung**

Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt:

- Patienten der Gruppe A erhielten ACC
- Patienten der Gruppe T erhielten Theophyllin
- Gruppe A+T erhielt sowohl ACC als auch Theophyllin

Da beide Substanzen bei Intensivpatienten zur Therapie einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung häufig eingesetzt werden, wurde ein angepasstes Randomisierungsverfahren gewählt.



**Abbildung 4: Das Randomisierungsschema; Zwischen den 3 bzw. 2 Wahlmöglichkeit entschied das Los**

Patienten die schon zuvor eines der beiden Medikamente bekommen hatten wurden per Los einer der Gruppen zugeteilt, welche diese Substanz auch im Rahmen der Studienmedikation erhalten sollten:

Patienten die bereits zuvor ACC erhielten, wurden der Gruppe A oder Gruppe A+T zugelost, Patienten die zuvor Theophyllin bekommen hatten wurden der Gruppe T oder A+T zugelost.

Hatten die Patienten im Vorfeld Theophyllin **und** ACC bekommen, so konnten sie nicht in die Studie eingeschlossen werden. Patienten, die keines der beiden Medikament im

Vorfeld erhalten hatten, konnten jeder der drei Gruppen per Los zugeteilt werden (siehe Abbildung 4).

Die die Patienten bei jeder geplanten Kontrastmitteluntersuchung in die Studie eingeschlossen werden konnten, wurden einige mehrfach aufgenommen. Dabei erfolgte für jeden Einschluss eine eigene Randomisierung. Somit konnte ein Patient nacheinander unterschiedlichen Gruppen zugeordnet sein. In diesem Fall war zur Vermeidung von Interferenzen zwischen der vorangegangenen Untersuchung inclusive der dabei verabreichten Studienmedikation und der erneuten Untersuchung ein Abstand von mindestens vier Tagen erforderlich. Zudem durfte bei der vorangegangenen Untersuchung keine KMN aufgetreten sein.

### 3.4 Studienmedikation

Die Applikation der Studienmedikation verlief nach folgendem Schema:

	<b>Vortag</b>	<b>Untersuchungstag</b>	
	Acetylcystein 600mg i.v.	Acetylcystein 600mg i.v.	v. Theophyllin 200mg i.
<b>Gruppe A</b>	1* - 0 - 1*	1 - 0 - 1	-
<b>Gruppe T</b>	-	-	30min vor der Untersuchung
<b>Gruppe A+T</b>	1* - 0 - 1*	1 - 0 - 1	30min vor der Untersuchung

**Tabelle 6: Applikation der Studienmedikation \* diese Gaben fielen bei Notfalluntersuchungen weg**

Patienten der Gruppe A und A+T erhielten zweimal täglich 600mg ACC intravenös einen Tag vor und am Tag der Untersuchung. Bei Notfalluntersuchungen fiel die ACC-Gabe am Vortag situationsgemäß weg, die Patienten bekamen einmal 30 Minuten vor der Kontrastmittelapplikation und einmal 12h danach jeweils 600mg ACC.

Die Patienten der Gruppe A+T und T erhielten eine einmalige Dosis von 200mg Theophyllin intravenös 30 Minuten vor der Untersuchung.

### 3.5 Hydrierung

Die Hydrierung der Patienten erfolgte unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere folgender Parameter:

- Ergebnis der klinischen Untersuchung
- Röntgen-Thorax
- Natriumausscheidung
- Zentralvenöser Druck
- Hämodynamisches Monitoring mit Pulmonalarterienkatheter oder PiCCO (Pulsion, München, Deutschland)

Die Hydrierungsflüssigkeit wurde entsprechend der Serum-Elektrolytkonzentration und der Grunderkrankung der Intensivpatienten ausgewählt.

### 3.6 Überwachung der Nierenfunktion

Folgende Laborparameter wurden zur Überwachung der Nierenfunktion bestimmt:

<b>Zeit vor / nach Kontrastmittel →</b>	<b>Screening- wert 48-12h vor</b>	<b>Baseline- wert direkt vor</b>	<b>12h nach</b>	<b>24h nach</b>	<b>48h nach</b>
Kreatinin und Harnstoff-N im Serum	X	X	X	X	X
Proteinuriediagnostik	-	X	X	X	X

**Tabelle 7: Zeitpunkte zur Bestimmung der Laborparameter**

Kreatinin und BUN im Serum wurden einmal im Zeitraum von 48 bis 12 Stunden vor Kontrastmittelapplikation (=Screeningwert), dann unmittelbar davor (=Baselinewert) und 12, 24, und 48 Stunden danach bestimmt.

Im Rahmen der Proteinuriediagnostik wurde die Ausscheidung von N-acetyl- $\beta$ -glucosaminidase ( $\beta$ -NAG), alpha-1-Mikroglobulin, Gesamtprotein, Albumin und Kreatinin im Urin ebenfalls direkt vor, 4h, 12h und 24h nach der Kontrastmitteluntersuchung gemessen. Die Werte von Protein und Enzymen wurde auf

die Kreatininkonzentration im Urin bezogen, um Schwankungen durch Veränderung der Harnkonzentration auszugleichen.

Urinausscheidung und Flüssigkeitsbilanz wurden in 12-Stunden-Intervallen vor und bis 48h nach der Kontrastmittelapplikation bestimmt.

Alle Laborwerte wurden im Institut für klinische Chemie des Klinikums Rechts der Isar München mit den dort üblichen Standardmethoden gemessen (siehe Tabelle 8).

<b>Laborparameter</b>	<b>Verwendeter Test</b>
Kreatinin im Serum	enzymatische Farbttest CREA plus (Boehringer Mannheim, Deutschland)
Harnstoff im Serum	kinetische UV-Test UREA/BUN (Boehringer Mannheim, Deutschland)
Urin-Screening-Diagnostik zum Nachweis von: Leukozyten, Nitrit, Protein, Glukose, Keton,Urobilinogen, Bilirubin, Blut im Urin, pH-Wert	Neunfach-Teststreifen Combur-Test M (Boehringer Mannheim, Deutschland) Auswertung am Reflexionsphotometer Miditron M Bei pathologischem Urin-Stix mikroskopische Analyse des Urin-Sediment
Kreatinin im Urin	Kinetischer Farbttest CREA nach der Jaffé Methode (Boehringer Mannheim, Deutschland)
$\beta$ -NAG im Urin	$\beta$ -NAG-Farbttest zur Bestimmung von N-Acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (Boehringer Mannheim, Deutschland)
$\alpha_1$ -Mikroglobulin im Urin	Immunchemische Einzelproteinbestimmung mit N-Antiserum gegen Human- $\alpha_1$ - Mikroglobulin mit dem Behring Nephelometer (Behring Diagnostika, Marburg, Deutschland)
Albumin im Urin	Immunchemische Einzelproteinbestimmung mit N-Antiserum gegen Humanalbumin mit dem Behring Nephelometer (Behring Diagnostika, Marburg, Deutschland)

**Tabelle 8: Methoden zur Bestimmung der Laborparameter**

### **3.7 Erfassung von Nebenwirkungen**

Alle Patienten wurden nach der ACC- und Theophyllin-Gabe klinisch überwacht. Dabei wurde besonders auf Symptome und Veränderungen geachtet, die als Nebenwirkungen der Medikamente in Betracht kamen.

### **3.8 Follow-Up-Protokoll**

Für Patienten, bei denen eine KMN nach der Definition von Barrett aufgetreten war, wurde ein Follow-Up-Protokoll erstellt. Der Verlauf der Retentionsparameter wurde anhand der Klinikakten bis zur Entlassung beziehungsweise bis zum Tod der Patienten verfolgt.

## **4 Auswertung**

### **4.1 Endpunkte der Studie**

Als primärer Endpunkt der Studie wurde vorab das Auftreten einer KMN nach der Definition von Barret (18) festgelegt. So wurde ein Anstieg des Serumkreatinins um  $\geq 0,5$ mg/dl innerhalb von 48h nach Kontrastmittel-Applikation als KMN gewertet, wenn alle möglichen anderen Ursachen für eine Verschlechterung der Nierenfunktion ausgeschlossen werden konnten.

Sekundäre Endpunkte waren die Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff-N im zeitlichen Verlauf, die multiple Regressionsanalyse, die Proteinurie sowie die Nachbeobachtung der Patienten mit einer KMN.

### **4.2 Statistische Analyse**

Die gesammelten Daten wurden mit Hilfe des statistischen Programms SAS (Version 6.12) unter Mitwirkung des Statistikers Michael Henning<sup>1</sup> ausgewertet.

Die dichotomen Parameter wurden mit dem  $\chi^2$ -Test untersucht.

Der Wilcoxon-Test für unpaired samples wurde für den Vergleich der kontinuierlichen Parameter zwischen den Gruppen eingesetzt.

---

<sup>1</sup> Institut für Medizinische Geschichte und Epidemiologie an der Technischen Universität München

Die Follow-Up-Werte wurden mit dem Wilcoxon-Test für paired samples mit den jeweiligen Basiswerten innerhalb der Gruppen analysiert.

Die Risikofaktoren zur Entstehung einer KMN wurden prospektiv dokumentiert. Eine explorative Analyse wurde mittels multipler Regressionsanalyse (backward selection) durchgeführt. Dabei galt: Y=maximale Anstieg des Serumkreatinins im Vergleich zum Ausgangswert innerhalb von 48h nach Kontrastmitteluntersuchung. Als Regressoren wurden die potentiell abhängigen Faktoren, wie z.B. Diabetes (ja/nein) oder Kreatinin- und BUN-Ausgangswerte eingesetzt.

Die Ergebnisse wurden als statistisch relevant unterschiedlich erachtet, wenn das Signifikanzniveau unter der 5%-Grenze ( $p < 0,05$ ) lag. Über dieser Grenze wurden Unterschiede als zufällig bewertet.

## IV Ergebnisse

### 1 Ausgangssituation

#### 1.1 Patienten

Es wurden bei 91 Patienten insgesamt 150 Röntgenuntersuchungen mit Kontrastmittelapplikation durchgeführt. Bei 30 Patienten wurden mehrfach Kontrastmitteluntersuchungen durchgeführt, dabei lag der Abstand zu der vorangegangenen Untersuchung bei mindestens 4 Tagen. Nur ein Patient hatte zwei aufeinanderfolgende Kontrastmitteluntersuchungen innerhalb eines Tages.

Alle in die Studie eingeschlossenen Personen hatten mindestens einen Risikofaktor zur Entwicklung einer KMN und einen stabilen Verlauf des Serumkreatinins vor der Untersuchung (Schwankungen  $<0,4$  mg/dl innerhalb von 48h zuvor).

In Tabelle 9 sind die demographischen Daten und Risikofaktoren der Patienten für die einzelnen Gruppen aufgezeigt. Patienten der Gruppe T erhielten nur Theophyllin, der Gruppe A nur Acetylcystein und die der Gruppe A+T beide Substanzen.

Die Patienten der Gruppen waren vergleichbar bezüglich der Risikofaktoren zur Entstehung einer KMN, wie dem Baseline-Kreatinin im Serum (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) ( $1,25\text{mg/dl} \pm 0,74$  vs.  $1,25\text{mg/dl} \pm 0,61$  v.s.  $1,28\text{mg/dl} \pm 0,74$ ), dem Screening-Kreatinin im Serum ( $1,33\text{mg/dl} \pm 0,81$  vs.  $1,24\text{mg/dl} \pm 0,61$  vs.  $1,38\text{mg/dl} \pm 0,89$ , n.s.), der Kontrastmittelmenge ( $150,6\text{ml} \pm 33,4$  vs.  $163,4\text{ml} \pm 58,1$  vs.  $157,1\text{ml} \pm 45,0$ , n.s.), dem Cigarroa-Quotienten ( $\text{ml} \times \text{mg} \times \text{dl}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ ) ( $2,62 \pm 1,52$  vs.  $2,76 \pm 1,54$  vs.  $2,86 \pm 1,87$ , n.s.) sowie der Prävalenz eines Diabetes mellitus (32% vs. 29% vs. 20%, n.s.)

Die Gruppen unterschieden sich lediglich im Ausgangswert des Harnstoffes im Serum, der in Gruppe A+T signifikant höher war ( $34,3\text{mg/dl} \pm 20,0$   $p=0,035$ ), als in der Gruppe A ( $28,3\text{mg/dl} \pm 21,3$  n.s.) und der Gruppe T ( $25,2\text{mg/dl} \pm 14,8$  n.s.)

	Gruppe A	Gruppe T	Gruppe A+T	p-Wert*
Alter (Jahre)	55,4±15,4	59,6±14,3	60,6±14,4	n.s.
Baseline-Kreatinin im Serum(mg/dl)	1,25±0,74	1,25±0,61	1,28±0,74	n.s.
Screening- Kreatinin im Serum (mg/dl)	1,33±0,81	1,24±0,61	1,38±0,89	n.s.
Körpergewicht vor KM (kg)	74,3±11,4	73,6±12,9	72,7±12,0	n.s.
Körpergewicht 48h nach KM(kg)	74,5±11,4	73,3±12,9	72,6±11,9	n.s.
Baseline-BUN (mg/dl)	28,3±21,3	25,2±14,8	34,3±20,0*	p=0,035*
Menge KM (ml) (Minimum - Maximum)	150,6±33,4 (100-280)	163,4±58,1 (100-400)	157,1±45,0 (100-300)	n.s.
Cigarroa-Quotient (ml x mg x dl <sup>-1</sup> x kg <sup>-1</sup> )	2,62±1,52	2,76±1,54	2,86±1,87	n.s.
Diabetes mellitus	32% (16/50)	29% (15/51)	20% (10/49)	n.s.
Hypertonus	38% (19/50)	53% (27/51)	55% (27/49)	n.s.
Sepsis	46% (23/50)	45% (23/51)	43% (21/49)	n.s.
Z.n. Multiorganversagen	44% (22/50)	49% (25/51)	49% (24/49)	n.s.
Katecholamine	24% (12/50)	31% (16/51)	31% (15/49)	n.s.
Notfall-Untersuchung	44% (22/50)	63% (32/51)	41% (20/49)	n.s.
Urinstatus (Stix) pathologisch	66% (33/50)	71% (36/51)	45% (22/49)	n.s.
Ultraschall der Nieren pathologisch	8% (4/50)	20% (10/51)	14% (7/49)	n.s.
Diuretika	66% (33/50)	59% (30/51)	59% (32/49)	n.s.
Aminoglykoside	22% (11/50)	22% (11/51)	18% (9/49)	n.s.
Amphotericin B	4% (2/50)	6% (3/51)	12% (6/49)	n.s.
Vancomycin	26% (13/50)	24% (12/51)	35% (17/49)	n.s.
NSAID	20% (10/50)	35% (18/51)	20% (10/49)	n.s.
Nephrotoxische Medikation ≥1	90% (45/50)	88% (44/51)	86% (42/49)	n.s.
Flüssigkeits-Bilanz vor KM (ml/h)	30,3±65,5	19,0±70,8	15,0±72,5	n.s.
Flüssigkeits-Bilanz nach KM (ml/h)	29,3±58,3*	3,3±47,6*	7,8±35,8*	n.s.
Urin-Ausscheidung vor KM (ml/h)	106,8±49,7	133,8±66,1	119,8±81,5	n.s.
Urin-Ausscheidung nach KM (ml/h)	112,3±47,9*	134,8±69,0*	144,3±78,8*	n.s.
Vorbehandlung mit Acetylcystein	19	-	30	
Vorthherapie mit Theophyllin	-	5	8	

**Tabelle 9: Demographische Daten und Risikofaktoren der Patienten**

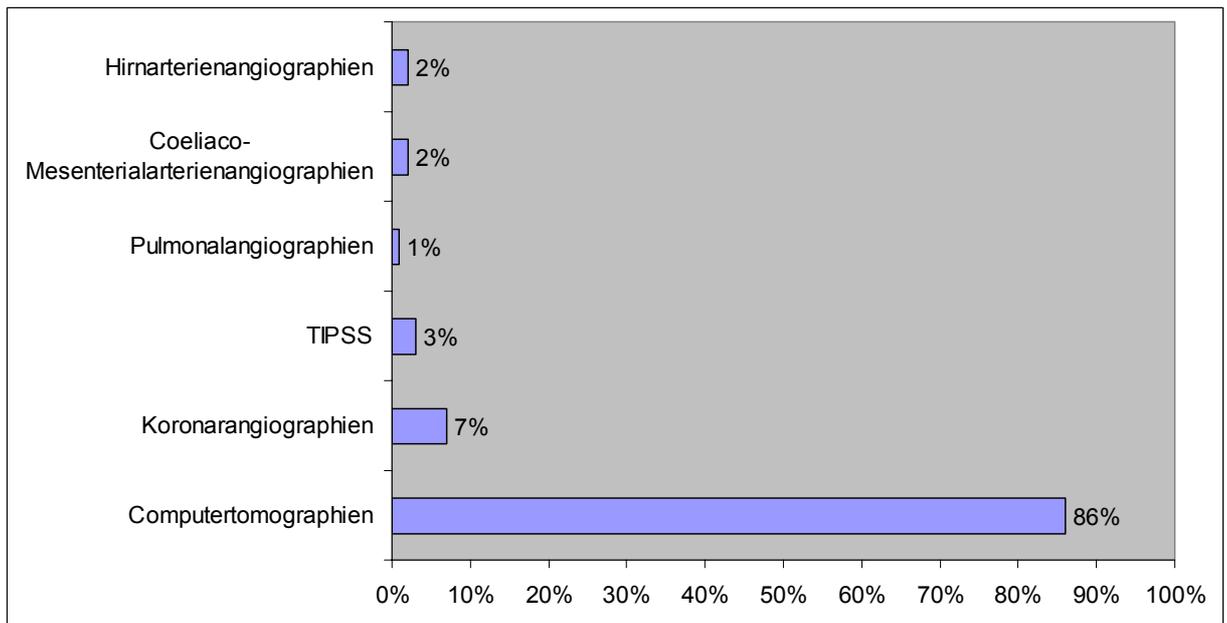
\* n.s. verglichen mit den jeweiligen Werten vor KM

Mittelwert±Standardabweichung bzw. Zahl und/oder Prozentwert

Gruppe A erhielt ACC, Gruppe T erhielt Theophyllin, Gruppe A+T beide Medikamente

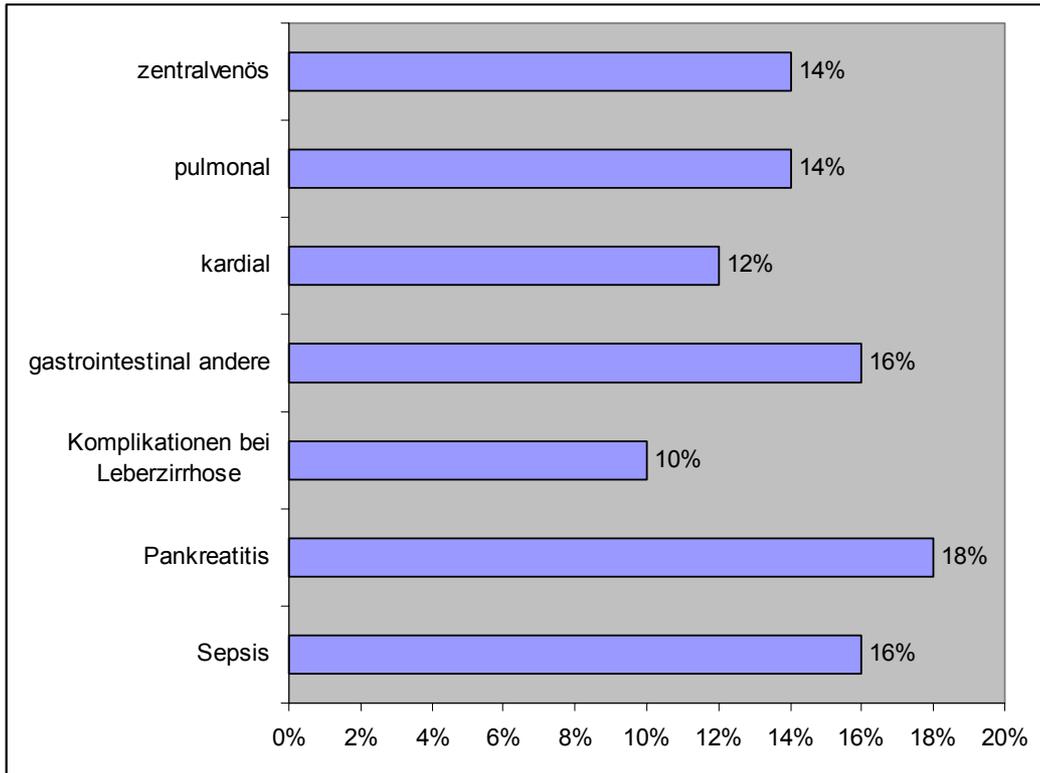
## 1.2 Untersuchungen

Die 150 Kontrastmitteluntersuchungen teilen sich auf in 129 Computertomographien (86%), 11 Koronarangiographien (7%), 4 Anlagen eines transjugulären intrahepatischen Porto-Systemischen Shuntes (TIPSS, 3%), 3 Angiographien der Hirnarterien (2%), 3 Coeliaco-Mesenterialarterienangiographien (2%) und eine Pulmonalarterienangiographie (0,7%) (siehe Abbildung 5)



**Abbildung 5: Untersuchungen**

Ein Patient hatte zwei aufeinanderfolgende Untersuchungen (CT und Angiographie der Pulmonalarterien) innerhalb von 30 Minuten. In diesem Fall wurden die beiden Kontrastmittelmengen addiert und das Procedere als eine Untersuchung gewertet. Die häufigste Grunderkrankung und/oder Indikation zur Röntgenuntersuchung mit Kontrastmittel waren Sepsis (16%), Pankreatitis (18%), Komplikationen einer Leberzirrhose (10%), andere gastrointestinale Erkrankungen (16%) sowie eine kardiale (12%), pulmonale (14%) oder zentralvenöse (14%) Verschlechterung.



**Abbildung 6: Indikationen zur Kontrastmitteluntersuchung**

### 1.3 Kontrastmittel

Alle Patienten haben mindestens 100ml eines niederosmolaren, nicht-ionischen, monomeren Kontrastmittels bekommen. Die durchschnittlich verwendete Kontrastmittelmenge betrug 157ml±47ml.

Für die Herzkatheteruntersuchungen (n=11) wurde Iomeprol mit einer Jodkonzentration von 350mg/ml (Imeron 350<sup>®</sup>, Byk Gulden Deutschland, jetzt ALTANA Pharma Deutschland) verwendet. Alle anderen Untersuchungen (n=139) wurden mit dem gleichen Kontrastmittel geringerer Jodkonzentration von 300mg/ml (Imeron300<sup>®</sup>, Byk Gulden Deutschland, jetzt ALTANA Pharma Deutschland) durchgeführt.

### 1.4 Unerwünschte Wirkungen von Theophyllin und ACC

Es wurden keine Reaktionen beobachtet, die in direkten Zusammenhang mit der Infusion von ACC oder Theophyllin gebracht werden konnten. Es traten insbesondere keine

schweren Arrhythmien nach Theophyllin auf. Nach ACC-Gabe wurden keine allergischen Reaktionen registriert.

## **2 Endpunkte**

### **2.1 Primärer Endpunkt**

Als primärer Endpunkt war die Inzidenz der KMN nach der Definition von Baret festgelegt. Demnach besteht eine KMN, wenn innerhalb von 48h nach Kontrastmittelgabe ein Anstieg des Serumkreatinins um mehr als 0,5mg/dl auftritt und alle anderen möglichen Ursachen für eine Verschlechterung der Nierenfunktion ausgeschlossen werden können (siehe Seite 15).

Bei insgesamt 6% (9/150) der beobachteten Untersuchungen lag danach eine KMN vor. Die Inzidenz der KMN war bei den Patienten, die nur Theophyllin bekommen hatten signifikant niedriger, als bei denen, die nur Acetylcystein bekommen hatte (1/51 vs. 6/50;  $p=0,047$ ).

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen A und A+T ( $p=0,148$ ) und zwischen der Gruppe T und A+T ( $p=0,53$ ) (siehe folgende Abbildung).

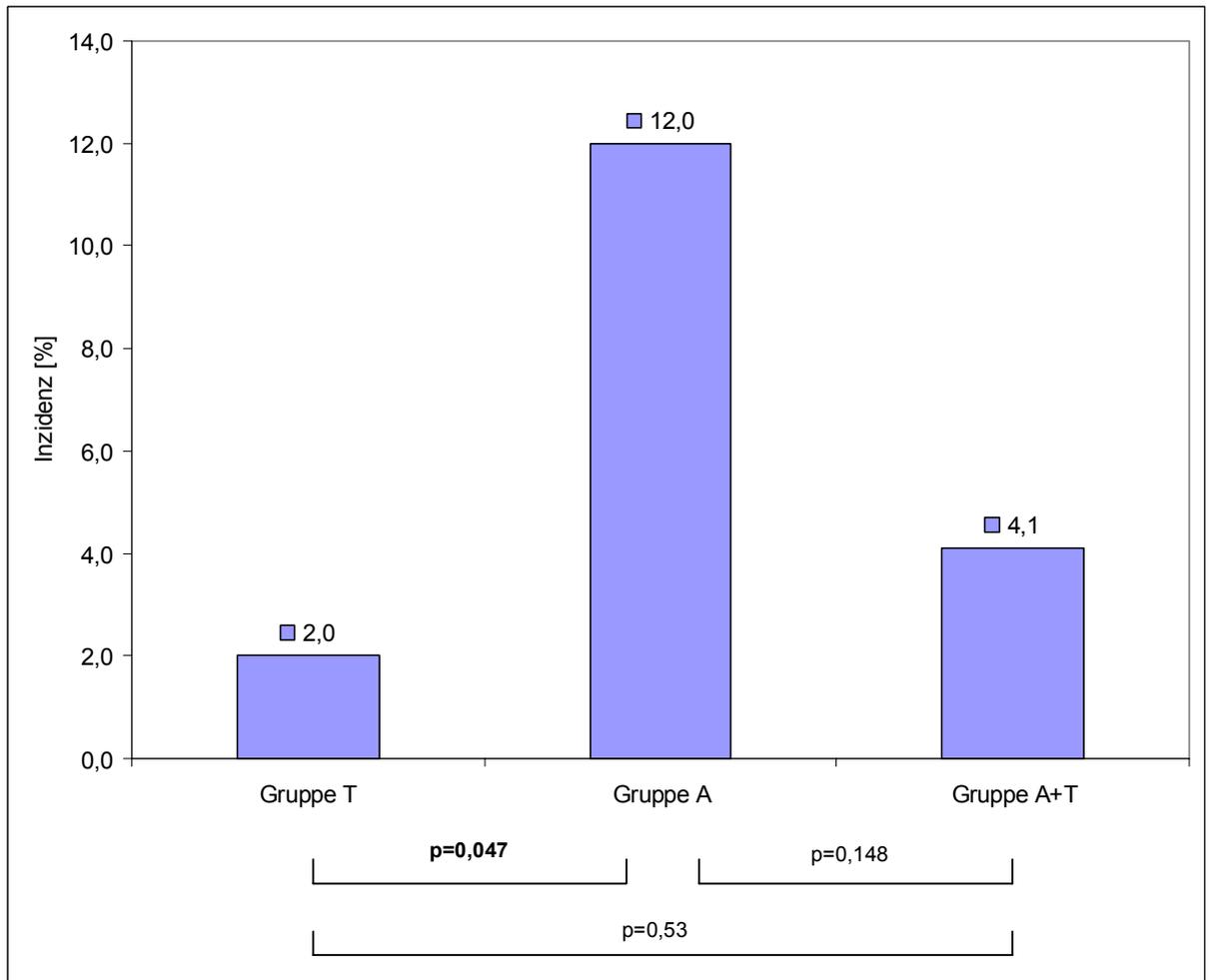


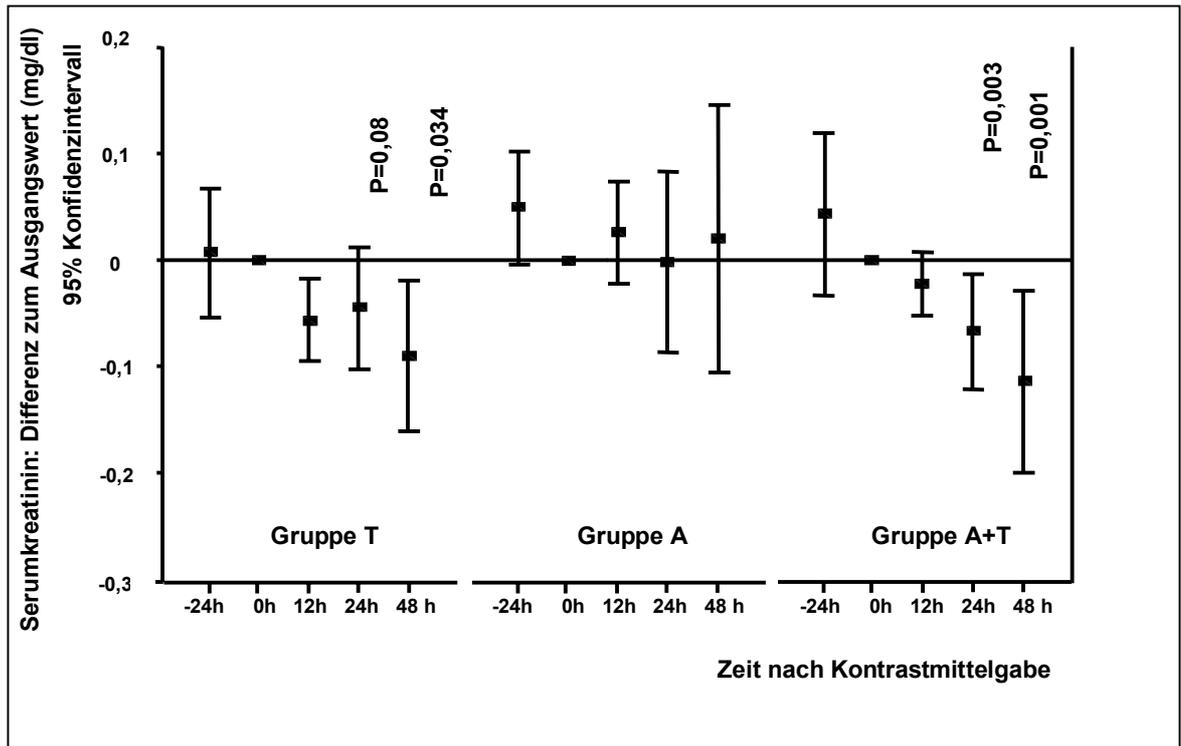
Abbildung 7: Inzidenz der Kontrastmittelnephropathie

## 2.2 Sekundäre Endpunkte

Neben dem primären Endpunkt, der Inzidenz der KMN in den verschiedenen Gruppen wurden weitere Parameter beobachtet.

### 2.2.1 Verlauf der Retentionsparameter

Als sekundärer Endpunkt war der zeitliche Verlauf der Retentionsparameter festgelegt. Abbildung 8 zeigt die Veränderungen des Kreatinins und Harnstoffes im Serum innerhalb der Gruppen in Bezug zum Ausgangswert.



**Abbildung 8:** Veränderungen des Kreatinins im Serum bezogen auf den Ausgangswert (0h) p ist angegeben für signifikante Veränderungen alle anderen p=n.s.

Der zeitliche Verlauf der Retentionsparameter war etwas günstiger in den beiden Gruppen, die Theophyllin allein oder in Kombination mit ACC bekommen hatten: In der Gruppe A veränderten sich das Kreatinin im Serum 12h ( $1,28 \pm 0,75 \text{ mg/dl}$ ;  $p=0,46$ ), 24h ( $1,25 \pm 0,77 \text{ mg/dl}$ ;  $p=0,78$ ) und 48h ( $1,27 \pm 0,84 \text{ mg/dl}$ ;  $p=1,00$ ) im Vergleich zum Ausgangswert nicht ( $1,25 \pm 0,74 \text{ mg/dl}$ ).

Im Gegensatz dazu nahm der Wert in der Gruppe T 12h ( $1,19 \pm 0,58 \text{ mg/dl}$ ;  $p=0,08$ ) und 48h ( $1,16 \pm 0,55 \text{ mg/dl}$ ;  $p=0,034$ ) nach Kontrastmittelgabe bezogen auf den Ausgangswert ( $1,25 \pm 0,74 \text{ mg/dl}$ ) ab. In Gruppe A+T kam es nach 24h ( $1,21 \pm 0,74 \text{ mg/dl}$ ;  $p=0,0027$ ) und 48h ( $1,17 \pm 0,69 \text{ mg/dl}$ ;  $p=0,00087$ ) ebenfalls zu einer signifikanten Abnahme gegenüber dem Ausgangswert ( $1,28 \pm 0,74 \text{ mg/dl}$ ).

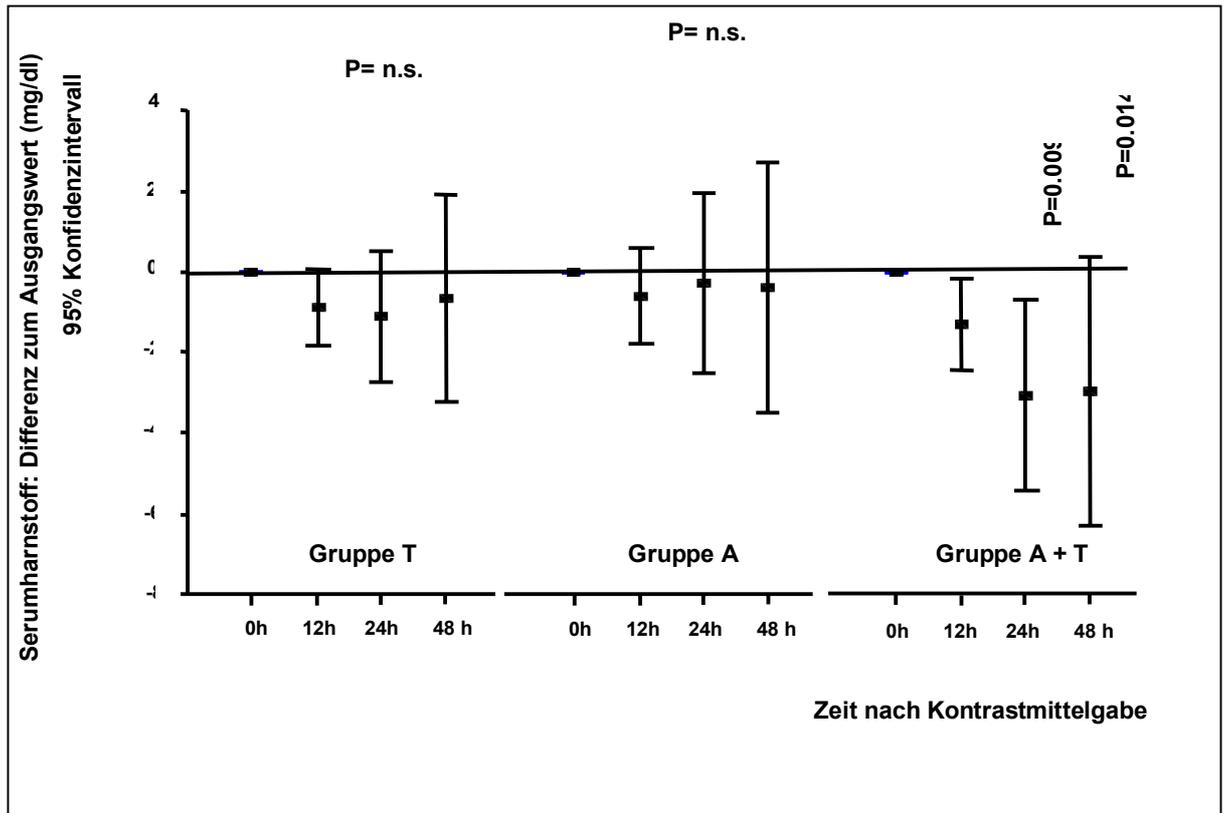


Abbildung 9: Veränderungen des Harnstoffes im Serum bezogen auf den Ausgangswert (0h) p ist angegeben für signifikante Veränderungen alle anderen p=n.s.

Die Werte für Harnstoff-N im Serum zeigten in Gruppe T und Gruppe A keine signifikanten Änderungen. Demgegenüber sanken sie in der Gruppe A+T zu den Zeitpunkten 12h ( $33,02 \pm 19,76 \text{ mg/dl}$ ;  $p=0,009$ ) und 24h ( $31,27 \pm 17,34 \text{ mg/dl}$ ;  $p=0,014$ ) nach Kontrastmittelgabe bezogen auf den Ausgangswert ( $34,32 \pm 20,01 \text{ mg/dl}$ ).

## 2.2.2 Multiple Regressionsanalyse

In einer multiplen Regressionsanalyse wurde der maximale Anstieg des Serumkreatinins vom Ausgangswert innerhalb von 48h nach Kontrastmitteluntersuchung bezüglich der folgenden Regressoren untersucht:

- Prophylaxe (Gruppe A, T oder A+T)
- Alter
- Gewicht
- Diabetes (ja/nein)
- Hypertension (ja/nein)

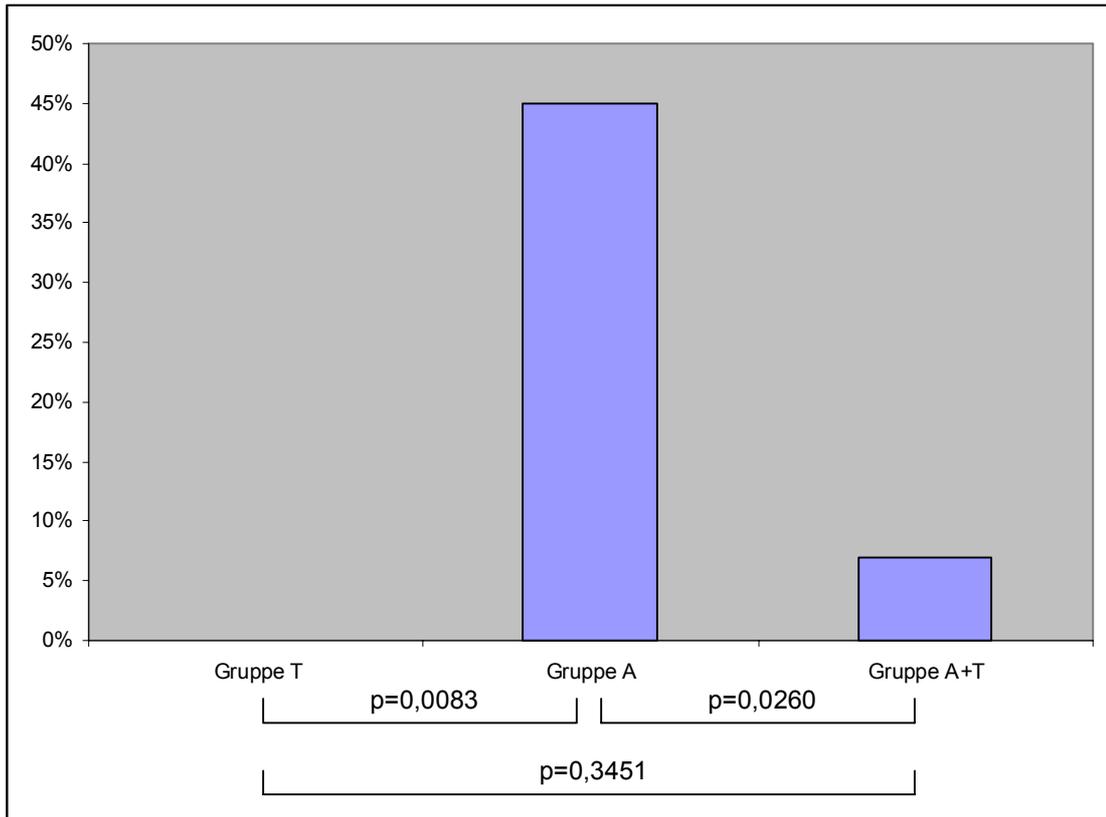
- Kreatinin- und BUN-Ausgangswert
- Cigarroa-Quotient
- Kontrastmittelmenge
- Nephrotoxische Begleitmedikation (ja/nein)
- pathologischer Urin-Stix (ja/nein)
- pathologischer Ultraschall vor der Untersuchung

Als unabhängige Risikofaktoren wurden die Art der Prophylaxe (Gruppe A, T oder A+T;  $p=0,0142$ ), das Alter ( $p=0,0190$ ) und das Vorhandensein von Hypertonie ( $p=0,0429$ ) identifiziert. Von den 3 Prophylaxegruppen hatten die Patienten der Gruppe A einen signifikant höheren maximalen Anstieg des Serumkreatinins ( $p=0,0142$ ) als die Patienten, die Theophyllin oder Theophyllin und Acetylcystein erhielten.

Für alle anderen Regressoren konnte kein Zusammenhang mit dem maximalen Kreatininanstieg ausgemacht werden.

### **2.2.3 Subgruppenanalyse**

In einer posthoc Analyse wurde die Inzidenz der KMN bei Patienten mit einem Kreatinin über 1,5mg/dl untersucht. Die Ergebnisse sind in Abbildung 10 dargestellt.



**Abbildung 10: Inzidenz der KMN bei Patienten mit Kreatinin größer 1,5mg/dl**

In der Gruppe T traten bei keinem von zwölf Patienten, in der Gruppe A bei fünf von elf Patienten und in der Gruppe A+T bei einem von elf Patienten eine KMN auf. Daraus ergibt sich in dieser Subgruppe ein statistisch signifikanter Vorteil der Gruppe T gegenüber der Gruppe A ( $p=0,0083$ ) und der Gruppe A+T gegenüber der Gruppe A ( $p=0,0260$ ). Somit zeigte sich bei den Patienten, die Theophyllin sowohl allein als auch in Kombination erhalten hatten, ein eindeutiger Vorteil gegenüber den Patienten, die diese Substanz nicht erhalten hatten. Zwischen der Gruppe T und der Gruppe A+T bestand kein signifikanter Unterschied ( $p=0,341$ ).

## 2.2.4 Proteinurie

Eine vollständige Proteinuriediagnostik wurde bei 119 Patienten durchgeführt (44 in Gruppe A, 42 in Gruppe T und 33 in Gruppe A+T).

Die Ausgangswerte der fünf Proteinurie-Marker waren in den drei Behandlungsgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 10).

Zur Berücksichtigung des Verdünnungseffektes der durch das Kontrastmittel induzierten osmotischen Diurese wurden die Proteinurienmarker im Verhältnis zum Kreatinin im Urin berechnet. In der Gesamtheit der Patienten wurde zu keiner Zeit ein Anstieg eines Proteinurienmarkers beobachtet. Im Gegensatz dazu nahm die Konzentration des Gesamtproteins nach 12h ( $p=0,0277$ ) sowie die des Albumins im Urin nach 24h ( $p=0,0063$ ) und 48h ( $p=0,0309$ ) signifikant ab.

Bei dem Vergleich der drei Gruppen untereinander wurde in der Gruppe A+T ein Anstieg von  $\alpha_1$ -Mikroglobulin ( $p=0,0317$ ) und  $\beta$ -NAG ( $p=0,0074$ ) beobachtet, welcher in den beiden anderen Behandlungsgruppen nicht auftrat. In der ACC-Gruppe kam es zu einer Abnahme des Gesamtproteins nach 12h ( $p=0,0335$ ) und nach 24h ( $p=0,0312$ ).

Demgegenüber konnten in der Theophyllin-Gruppe zu keiner Zeit Veränderungen der Proteinurienmarker beobachtet werden.

Proteinurienmarker	Zeit nach KM	Alle Patienten	Gruppe A	Gruppe T	Gruppe A+T
Kreatinin (mg/dl)	0h	62,99±47,64	63,44±34,10*	64,10±61,03*	61,03±45,53*
	12h	49,23±35,06	51,50±30,46	47,10±33,35	48,77±44,03
	24h	59,69±35,06	66,43±113,04	61,77±56,66	46,20±35,69
	48h	54,84±40,36	57,45±37,66	57,14±42,34	48,82±42,54
Gesamtprotein (mg/dl)	0h	48,66±48,83	55,64±55,13*	38,32±38,43*	52,21±50,71*
	12h	34,50±29,33	33,02±26,68; p=0,0335**	34,95±33,42	36,11±27,98
	24h	40,01±59,49	34,07±30,99; p=0,0312**	47,94±88,64	38,39±41,85
	48h	38,42±39,68	40,58±42,14	35,83±38,86	38,26±38,33
Albumin (mg/l)	0h	121,12±220,22	142,69±259,53*	77,42±162,14*	146,66±224,01*
	12h	57,10±110,14;	45,48±67,88	59,34±151,37	71,60±94,09
	24h	98,92±388,35	57,38±96,60	142,58±625,02	103,96±218,82
	48h	93,48±212,11	79,30±154,08	83,63±185,91	123,27±295,53
α1-Mikro-Globulin (mg/l)	0h	71,03±81,73	70,48±65,59*	56,03±49,77*	90,41±121,93*
	12h	69,84±71,50	62,29±56,62	63,09±60,68	90,81±99,30
	24h	68,76±71,26	67,42±74,09	66,44±67,28	74,09±74,55
	48h	75,46±85,39	69,57±75,62	71,67±96,83	87,52±86,79
β-NAG (U/l)	0h	36,22±45,75	41,90±44,61*	32,53±51,14*	32,93±41,06*
	12h	31,67±45,64	37,07±55,75	22,76±25,13	36,00±50,52
	24h	33,60±48,70	39,50±59,86	30,62±42,59	28,41±36,29
	48h	32,10±49,30	42,03±67,00	27,38±37,00	23,67±26,34

**Tabelle 10: Zeitlicher Verlauf der Proteinurie, absolute Konzentration**

\*Baseline-Werte waren in allen drei Gruppen vergleichbar

\*\* Signifikanter Unterschied gegenüber dem Ausgangswert

Proteinuriemarken	Zeit nach KM	Alle Patienten	Gruppe A	Gruppe T	Gruppe A+T
Kreatinin (mg/dl)	0h	62,99±47,64	63,44±34,10*	64,10±61,03*	61,03±45,53*
	12h	49,23±35,06	51,50±30,46	47,10±33,35	48,77±44,03
	24h	59,69±35,06	66,43±113,04	61,77±56,66	46,20±35,69
	48h	54,84±40,36	57,45±37,66	57,14±42,34	48,82±42,54
Gesamtprotein (mg/g Kreatinin)	0h	1,14±1,23*	0,96±0,87*	1,38±1,57*	1,10±1,13*
	12h	1,05±1,20; p=0,0277**	0,77±0,64; p=0,0335**	1,41±1,74	0,97±0,76
	24h	1,05±1,30	0,75±0,64; p=0,0312**	1,27±1,62	1,22±1,52
	48h	0,93±1,19	0,94±1,56	0,79±0,80	1,06±0,98
Albumin (mg/g Kreatinin)	0h	2,37±4,03*	2,10±3,64*	2,03±3,65*	3,14±4,91*
	12h	1,61±2,95; p=0,0063**	1,20±1,82	1,67±3,89	2,13±2,83
	24h	2,18±5,93	1,24±2,12	1,93±5,19	4,03±9,67
	48h	1,92±4,16; p=0,0309**	1,33±2,18	1,78±3,73	2,86±6,15
α1-Mikro-Globulin (mg/g Kreatinin)	0h	2,09±2,86*	1,41±1,43*	2,81±3,77*	2,09±2,83*
	12h	2,23±2,75	1,53±1,45	2,70±3,38	2,66±3,11; p=0,0317**
	24h	2,15±3,03	1,54±1,65	2,51±3,57	2,62±3,77
	48h	1,87±2,38	1,41±1,37	1,70±2,28	2,68±3,28
β-NAG (mg/g Kreatinin)	0h	0,86±1,27*	0,80±0,70*	1,04±1,87*	0,74±0,97*
	12h	0,91±1,26	0,87±0,96	0,78±1,04	1,15±1,82; p=0,0074**
	24h	0,98±2,35	0,87±0,97	0,79±0,99	1,39±4,28
	48h	0,75±0,99	0,94±1,30	0,60±0,78	0,66±0,64

**Tabelle 11: Zeitlicher Verlauf der Proteinurie bezogen auf die Kreatininkonzentration im Urin**

\*Baseline-Werte waren in allen drei Gruppen vergleichbar

\*\* Signifikanter Unterschied gegenüber dem Ausgangswert

## 2.2.5 Charakteristika der Patienten mit Kontrastmittelneuropathie

Insgesamt entwickelten neun Patienten eine KMN nach der Definition von Barrett.

Tabelle 12 zeigt die Charakteristik dieser Patienten.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Patienten m KMN n=9	Patienten ohne KMN n=141	p-Wert
Prophylaxe	T	A	A	A	A	A	A	A+T	A+T			
Alter (Jahre)	68	77	52	70	59	79	61	74	57	66,3±9,5	58,0±15,0	n.s.
KM-Menge (ml)	140	100	100	120	170	170	240	140	120	144,4±44,2	157,9±46,9	n.s.
Kontrastmittel	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*			
Baseline Kreatinin im Serum (mg/dl)	1,5	1,8	3,9	1,2	1,9	2,5	2,2	3,3	0,7	2,11±1,0	1,21±0,64	p=0,0032
Baseline BUN im Serum (mg/dl)	25	33	110	30	36	48	29	62	13	42,9±28,8	28,4±18,2	p=0,046
BUN 24h	27	37	109	48	38	64	41	70	15			
BUN 48h	33	53	114	32	49	56	46	79	23			
Cigarroa (ml x mg dl-1 x kg-1)	3,2	2,3	6,0	1,9	4,4	5,7	7,0	6,1	1,3	4,21±2,10	2,65±1,57,	p=0,0258
Diabetes	-	+	-	-	-	-	-	+	-	2/9 (22%)	39/141 (28%)	n.s.
Hypertension	-	-	+	-	+	+	-	+	-	4/9 (44%)	69/141 (49%)	n.s.
Aminoglykoside	-	+	+	-	-	-	+	-	-	3/9 (33%)	28/141 (20%)	n.s.
Diuretika	-	+	-	+	+	-	-	+	+	5/9 (56%)	90/141 (64%)	n.s.
nephrotoxische Medikamente	-	+	+	+	+	-	+	+	+	7/9 (78%)	124/141 (88%)	n.s.
Katecholamine	+	+	+	+	+	-	+	-	+	7/9 (78%)	36/141 (26%)	p=0,0027
i.v./i.a KM	i.v.	9/9 i.v. (100%)	124/133 i.v. (93%)	n.s.								
Notfall- untersuchung	+	+	-	-	+	+	+	-	+	6/9 (67%)	68/141 (48%)	n.s.
Sepsis	+	+	+	+	+	+	-	+	+	8/9 (89%)	59/141 (42%)	p=0,0116
Untersuchung	CT	TIPS	CT									
ACC-Gaben	0	2	3	4	4	4	2	4	4			

**Tabelle 12: Charakteristika der Patienten mit KMN und Vergleich der Baseline Werte der Patienten mit und der ohne KMN; Kontrastmittel: 1\* = Imeron 300**

Bei einem Vergleich zwischen den neun Patienten die eine KMN entwickelt haben mit den übrigen zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Baseline-Kreatinin im Serum ( $2,11\text{mg/dl} \pm 1,0$  vs.  $1,21\text{mg/dl} \pm 0,64$ ;  $p=0.0032$ ), im Baseline-BUN im Serum ( $42.9 \pm 28.8$  vs.  $28,4\text{mg/dl} \pm 18,2$ ;  $p=0.046$ ) und dem Cigarroa-Quotienten ( $\text{ml} \times \text{mg} \times \text{dl}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ ) ( $4,21 \pm 2,10$  vs.  $2,65 \pm 1,57$ ;  $p=0.0258$ ). Auch die Inzidenz einer Sepsis (89% vs. 42%,  $p=0,0116$ ) und der Einsatz von Katecholaminen (78% vs. 26%,  $p=0,0027$ ) war signifikant häufiger bei den Patienten mit KMN. Es wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der Art (i.v./i.a.) und Menge der Kontrastmittelapplikation sowie der Prävalenz eines Diabetes oder eines Hypertonus gefunden.

### **2.2.6 Outcome der Patienten mit Kontrastmittelneuropathie**

Die neun Patienten, welche nach der Definition von Barrett eine KMN entwickelten, wurden bis zur Entlassung oder bis zum Tod nachbeobachtet.

Abbildung 11 zeigt den zeitlichen Verlauf der Serumkreatininwerte dieser Patienten.

Vier Patienten sind jeweils 2 (Gruppe A+T), 5 (Gruppe A), 10 (Gruppe A) und 12 Tage (Gruppe A) nach der Kontrastmittelgabe gestorben. Die Mortalität war bei den Patienten, die eine KMN hatten, insgesamt höher ( $4/9$ ; 44% vs.  $3/82$ ; 4%;  $p=0,0001$ ).

Bei einem Patienten mit KMN und anurischem akutem Nierenversagen wurde 2 Tage nach Kontrastmittelgabe eine Dialysebehandlung begonnen und bis zu seinem Tod an Tag 10 nach Kontrastmittel fortgesetzt. Die anderen drei der vier Fälle hatten eine maligne Grunderkrankung (Ösophaguskarzinom, Gallengangskarzinom und Multiples Myelom). In Anbetracht der Grunderkrankung und aufgrund dem Vorliegen schriftlicher Erklärungen dieser Patienten wurde bei ihnen keine Dialyse eingeleitet. Zum Todeszeitpunkt hatten sie die klinischen und laborchemischen Anzeichen eines olig-/anurischen Nierenversagens.

Zwei der fünf überlebenden Patienten erholten sich vollständig von der KMN und hatten zum Zeitpunkt der Entlassung normale Serumkreatininwerte. Einer starb 4 Monate nach dem Untersuchungszeitraum.

Von den vier Langzeitüberlebenden wurden drei mit einem Anstieg des Serumkreatinins um jeweils  $0,3\text{mg/dl}$ ,  $0,7\text{mg/dl}$  und  $0,8\text{mg/dl}$  entlassen. Vier Wochen nach Kontrastmittelexposition war bei zwei dieser Patienten die Nierenfunktion wieder auf dem Ausgangsniveau.

Die Mittelwerte des Serumkreatinins waren zum Zeitpunkt des Todes oder der Entlassung im Vergleich zum Ausgangswert nicht signifikant erhöht (Ausgangswert:  $2,84 \pm 1,77 \text{ mg/dl}$  vs.  $2,09 \pm 1,02 \text{ mg/dl}$ ;  $p=0,1097$ ).

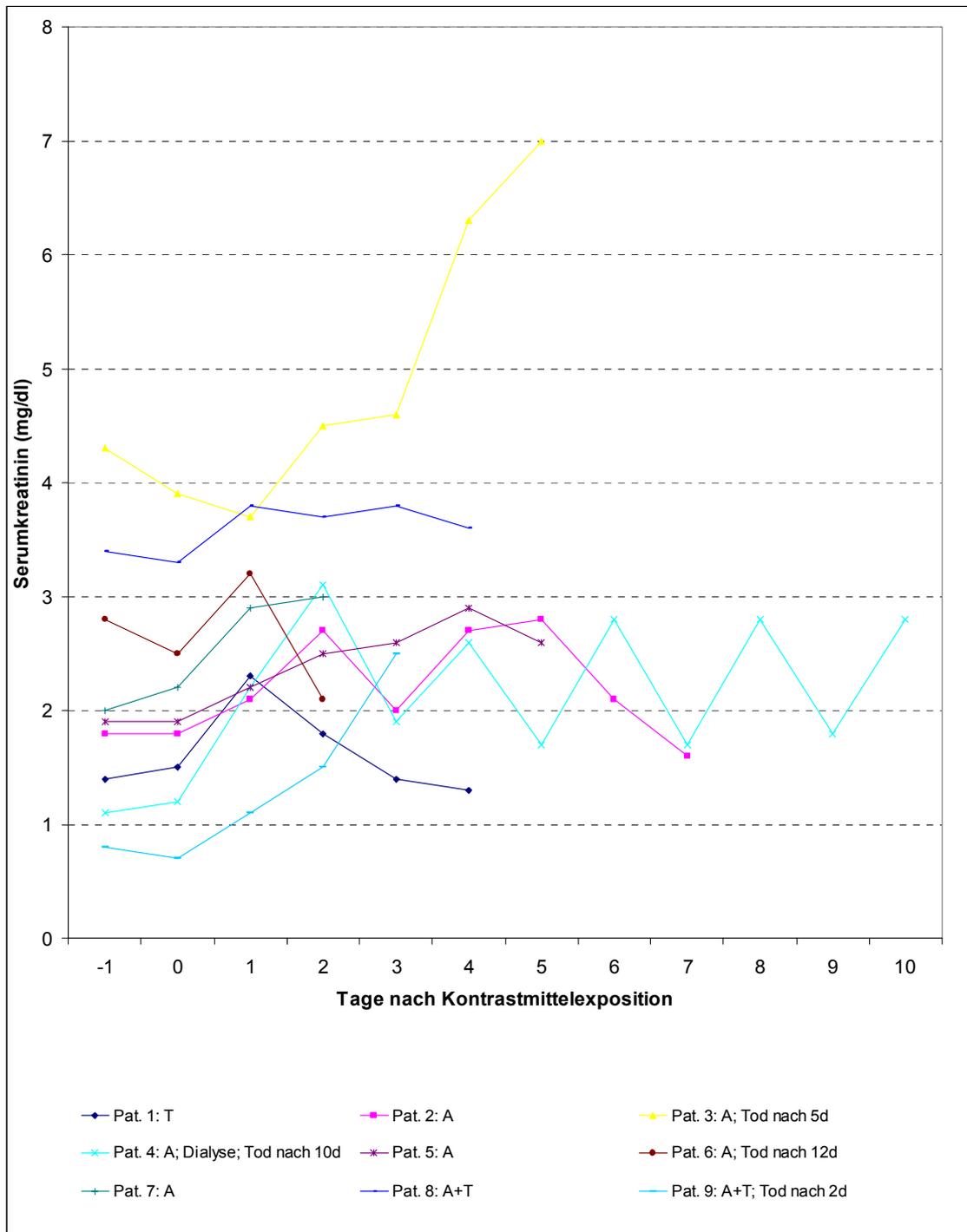


Abbildung 11: Verlaufsbeobachtung der Patienten mit Kontrastmittelneuropathie

Vier Patienten sind jeweils 2 (Gruppe A+T), 5 (Gruppe A), 10 (Gruppe A) und 12 Tage (Gruppe A) nach der Kontrastmittelgabe gestorben. Die Mortalität war bei den Patienten, die eine KMN hatten, insgesamt höher (4/9; 44% vs. 3/82; 4%;  $p=0,0001$ ).

Bei einem Patienten mit KMN und anurischem akutem Nierenversagen wurde 2 Tage nach Kontrastmittelgabe eine Dialysebehandlung begonnen und bis zu seinem Tod an Tag 10 nach Kontrastmittel fortgesetzt. Die anderen drei der vier Fälle hatten eine maligne Grunderkrankung (Ösophaguskarzinom, Gallengangskarzinom und Multiples Myelom). In Anbetracht der Grunderkrankung und aufgrund dem Vorliegen schriftlicher Erklärungen dieser Patienten wurde bei ihnen keine Dialyse eingeleitet. Zum Todeszeitpunkt hatten sie die klinischen und laborchemischen Anzeichen eines olig-/anurischen Nierenversagens.

Zwei der fünf überlebenden Patienten erholten sich vollständig von der KMN und hatten zum Zeitpunkt der Entlassung normale Serumkreatininwerte. Einer starb 4 Monate nach dem Untersuchungszeitraum.

Von den vier Langzeitüberlebenden wurden drei mit einem Anstieg des Serumkreatinins um jeweils 0,3mg/dl, 0,7mg/dl und 0,8 mg/dl entlassen. Vier Wochen nach Kontrastmittelexposition war bei zwei dieser Patienten die Nierenfunktion wieder auf dem Ausgangsniveau.

Die Mittelwerte des Serumkreatinins waren zum Zeitpunkt des Todes oder der Entlassung im Vergleich zum Ausgangswert nicht signifikant erhöht (Ausgangswert:  $2,84\pm 1,77$ mg/dl vs.  $2,09\pm 1,02$ mg/dl;  $p=0,1097$ ).

## **V Diskussion**

### **1 Einleitung**

Trotz der Verwendung niederosmolarer Kontrastmittel und prophylaktischer Hydrierung ist eine Verschlechterung der Nierenfunktion nach Kontrastmittelgabe weiterhin ein klinisches Problem. Die Kontrastmittelnephropathie (KMN) stellt die dritthäufigste Ursache für ein akutes Nierenversagen dar (65).

Das Auftreten einer KMN ist verbunden mit einer längeren Krankenhausverweildauer (1) und einer signifikant höheren Mortalität (94;138). Bei Patienten mit KMN, die dialysepflichtig werden, wurde eine Krankenhausmortalität von 35,7% ermittelt (102).

Die Inzidenz der KMN ist sehr stark abhängig von verschiedenen Risikofaktoren, wie eine eingeschränkte Nierenfunktion, großen Kontrastmittelmengen, Diabetes und anderen (siehe Tabelle 5). Bei Risikopatienten wird nach Kontrastmittelgabe trotz sorgfältiger Hydrierung bei 25-50% eine KMN beobachtet (83;154).

Mit der wachsenden Bedeutung der diagnostischen und interventionellen Radiologie steigt die Zahl der Kontrastmitteluntersuchungen stetig. Zudem werden diese Untersuchungen an immer älteren und kränkeren Patienten durchgeführt, welche ein deutlich größeres Risiko für eine KMN aufweisen. Derzeit steht keine kausale Therapie einer einmal aufgetretenen Schädigung der Niere durch Kontrastmittel zur Verfügung. Deshalb ist eine effektive Prophylaxe von besonderer Bedeutung.

Verschiedene aktuelle Studien zeigten eine signifikante Reduktion der KMN-Inzidenz durch eine medikamentöse Prophylaxe mit Theophyllin, welches einmalig 30 Minuten vor Kontrastmittelgabe verabreicht wurde

Für Theophyllin und Acetylcystein (ACC) gibt es in experimentellen und klinischen Studien vielversprechende Ergebnisse, welche dafür sprechen, dass die prophylaktische Gabe dieser Substanzen vor Kontrastmittelexposition eine Nierenschädigung abschwächen oder sogar verhindern kann.

Verschiedene klinische Studien, welche die Wirksamkeit der Prophylaxe mit Theophyllin und ACC nicht erbringen konnten, untersuchten Patienten mit einem geringen Risiko für die Entstehung einer KMN. Verschiedene Daten sprechen allerdings dafür, dass gerade Patienten mit großem Risiko von prophylaktischen Maßnahmen profitieren. Deshalb wählten wir für unsere Untersuchung Intensivpatienten. Diese weisen aufgrund der Schwere der Erkrankung und der Komorbidität ein besonders hohes Risiko einer kontrastmittelbedingten Nierenschädigung auf. Entsprechend vorangegangener Überlegungen sollten bei diesen Patienten Unterschiede in der prophylaktischen Wirksamkeit der Maßnahmen besonders deutlich erkennbar sein.

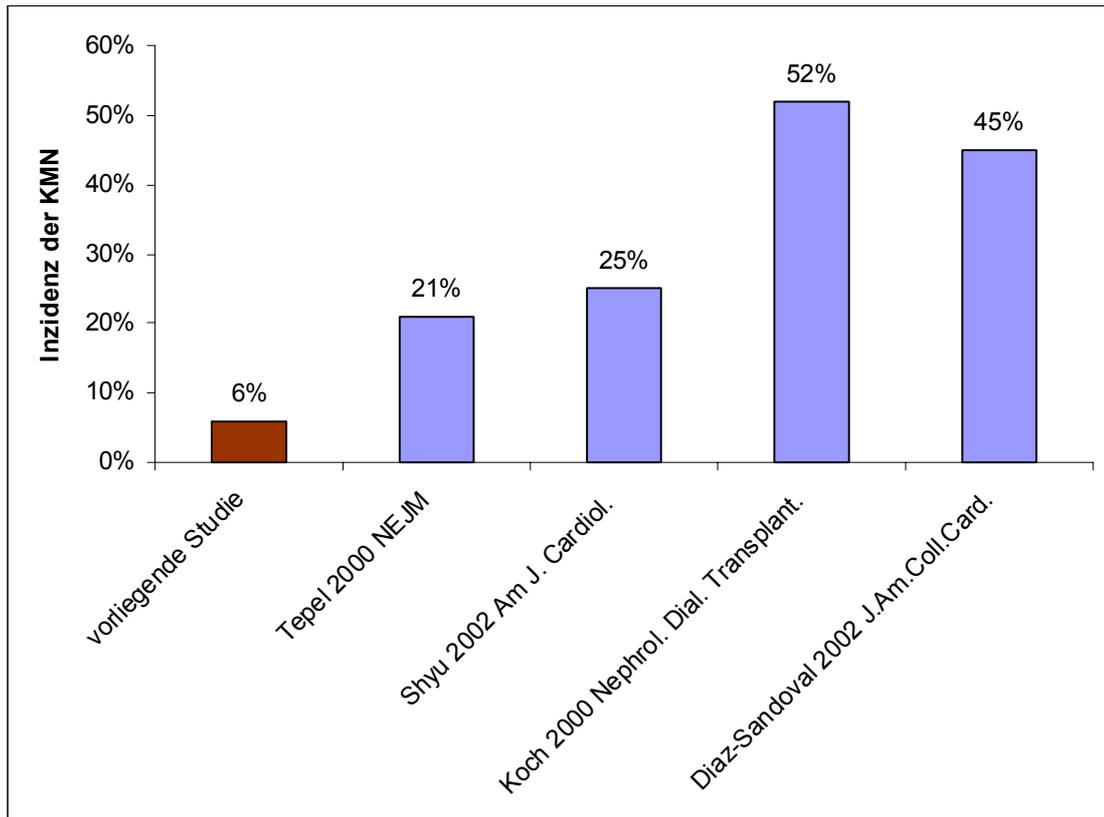
Bisher gibt es keine klinische Studie, welche die Wirksamkeit von Theophyllin und ACC direkt miteinander vergleicht.

## **2 Bewertung der Ergebnisse**

### **2.1 Vergleich der Wirksamkeit von Theophyllin und Acetylcystein**

#### **2.1.1 Inzidenz der Kontrastmittelnephropathie**

Das Ziel der vorliegenden Studie war, die Effektivität der Prophylaxe mit Theophyllin und Acetylcystein (ACC) zu vergleichen. Die Inzidenz der KMN war mit 6% insgesamt deutlich niedriger als bei vergleichbaren Studien mit Patienten, die ein ähnliches Risikoprofil für die Entwicklung einer KMN aufwiesen und bei denen die Prophylaxe lediglich durch Hydrierung durchgeführt wurde. In den Kontrollgruppen der Studien von Tepel et al., Shyu et al., Koch et al. und Diaz-Sandoval et al. lag die Inzidenz der KMN bei je 21%, 25%, 52% und 45% (siehe Abbildung 12) (41;83;147;154). Demnach ist eine prophylaktische Wirkung von zumindest einer der beiden von uns verabreichten Substanzen sehr wahrscheinlich.



**Abbildung 12: Inzidenz der KMN ohne Prophylaxe, bzw. mit Hydrierung**

Beim Vergleich unserer Gruppen untereinander sieht man einen Vorteil der beiden Gruppen, die Theophyllin erhalten haben, gegenüber der Gruppe, die ausschließlich ACC bekommen hat. Die Inzidenz der KMN bei den Patienten, die nur Theophyllin erhalten haben, war signifikant niedriger als in der ACC-Gruppe (2% vs. 12%;  $p=0,047$ ). Die Inzidenz der KMN unter ACC-Prophylaxe liegt in der hier vorliegenden Studie mit 12% im gleichen Bereich, wie bei Diaz-Sandoval (8%). Bei beiden Untersuchungen ist die Inzidenz mit ACC höher als die mit Theophyllin in dieser und verschiedenen vorangegangenen Studien (66;68;69). Die niedrigste Inzidenz unter ACC Prophylaxe beobachtete Tepel mit 2% (154), wobei die Patienten dieser Studie mit 75ml nur sehr geringe Kontrastmittelmengen erhalten haben. Damit lässt sich die höhere Inzidenz unserer im Vergleich zu Tepels Studie erklären. Sie entsprechen den Ergebnissen einer kürzlich von Briguori durchgeführten Studie. Er hat an 183 Patienten den prophylaktischen Nutzen von ACC untersucht. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der ACC und der Kontrollgruppe, die nur eine Hydrierung erhielt (Inzidenz der KMN 7% vs 11%;  $p=0,22$ ) (26). Die Autoren fragten sich, ob der

prophylaktische Nutzen von ACC entsprechend der Studie von Tepel nur bei kleinen Kontrastmittelmengen vorhanden sei. Briguori konnte einen Grenzwert von 140ml Kontrastmittel errechnen. Unter diesem Grenzwert konnte die prophylaktische ACC-Gabe die Inzidenz der KMN signifikant reduzieren. Diese Beobachtung entspricht einer weiteren Studie von Shuy mit 121 Patienten mit deutlich verminderter Nierenfunktion, das mittlere Serumkreatinin lag bei 2,8mg/dl, die im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung Kontrastmittel erhielten. Die mittlere Kontrastmittelmenge lag hier bei 117ml und es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe, die prophylaktisch ACC erhielt im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden (3,3% vs. 24.6%;  $p < 0,001$ ).

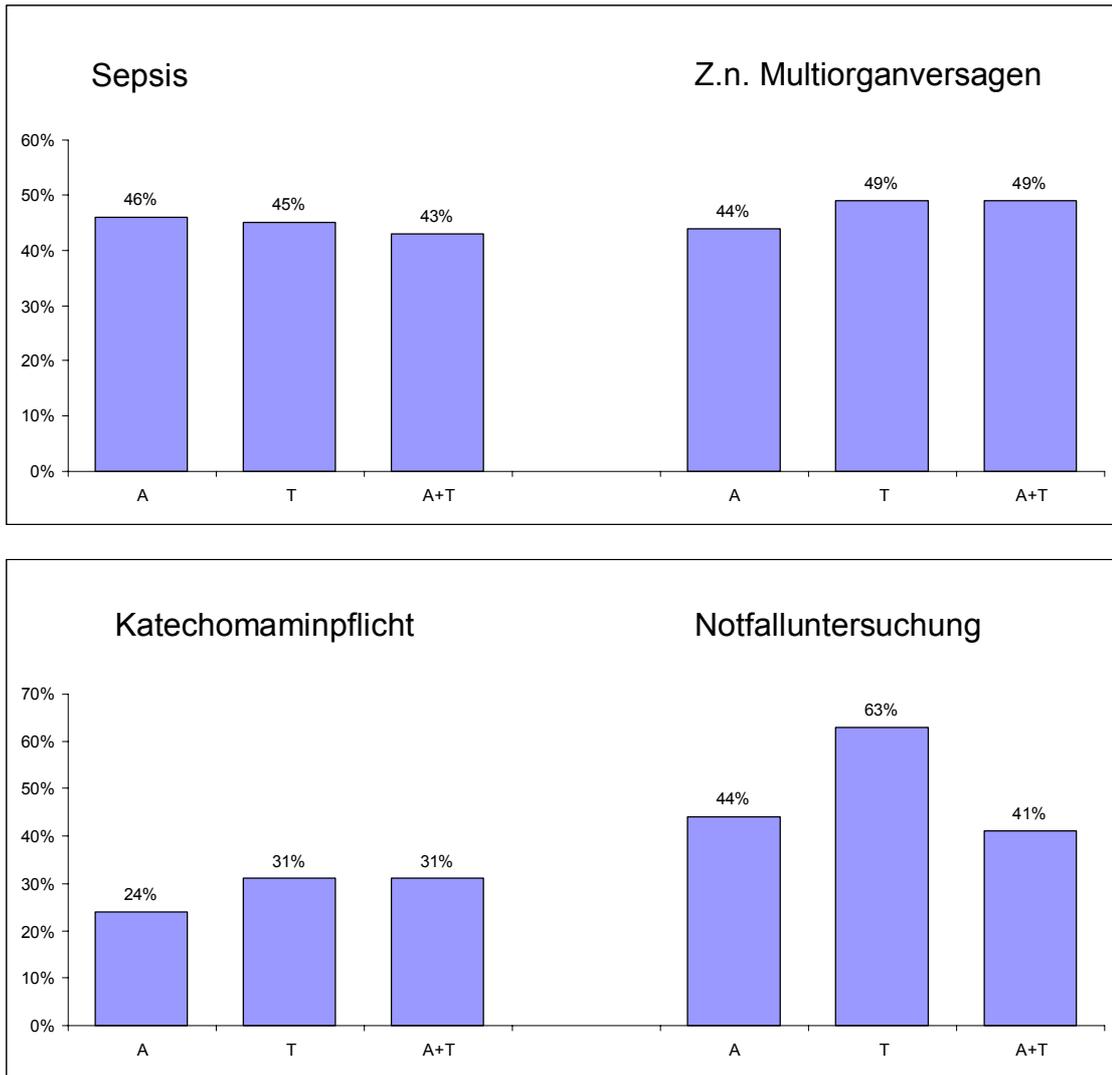
In unserer Studie lag die mittlere Kontrastmittelmenge der sechs Patienten, bei denen eine KMN auftrat bei  $150 \pm 54,6$ ml. Dies ist ein weiterer Hinweis, dass der Prophylaktische Effekt von ACC wahrscheinlich nur bei niedrigeren Kontrastmittel-Mengen zwischen 75 und 140ml wirksam ist.

### **2.1.2 Zeitlicher Verlauf der Retentionsparameter**

Die mittleren Serumkreatinin-Werte nahmen in den beiden Gruppen, die Theophyllin bekommen hatten, ab. In der Gruppe die nur ACC bekommen hatte blieben sie konstant. Der bessere Verlauf in den erstgenannten Gruppen spricht für die prophylaktische Wirkung von Theophyllin, die bei den Patienten, die nur ACC bekommen hatten, ausblieb. Die Abnahme des Serumkreatinins in Gruppe T und A+T kann durch die Erkenntnisse erklärt werden, welche durch die Untersuchungen gewonnen wurden. Diese hatten teilweise therapeutische Maßnahmen zur Folge, welche eine positive Auswirkung auf die Nierenfunktion hatten. So kann z.B. das Auffinden einer Sepsisquelle mit anschließender gezielter Therapie den nephrotoxischen Effekt der Kontrastmittelapplikation aufwiegen. Dieses Phänomen wurde insbesondere bei Intensivpatienten bereits vorbeschrieben (68) und auch in anderen Studien zur KMN beobachtet (41;80;154).

Der zeitliche Verlauf des Harnstoff-N im Serum war besser bei den Patienten der Gruppe, die beide Medikamente erhielten, im Vergleich zu den Gruppen, die nur Theophyllin oder ACC bekommen haben. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass es einen additiven Effekt der beiden Substanzen gibt. Aus pathophysiologischer Sicht ist ein positiver

additiver Effekt von Theophyllin und ACC gut erklärbar, da beide Substanzen an unterschiedlichen Mechanismen der Pathogenese der KMN ansetzen. Dies passt zu der Beobachtung der Harnstoff-N-Serumspiegel im zeitlichen Verlauf. Sie waren am besten in der Gruppe, die sowohl Theophyllin als auch ACC erhielten. Allerdings hatten die Patienten dieser Gruppe von vornherein signifikant höhere Serumharnstoffspiegel. Es ist möglich, dass der Unterschied der Gruppen untereinander durch das von uns gewählte Randomisierungsverfahren bedingt war. Durch dieses Verfahren war es möglich auch Patienten einzuschließen, die bereits zuvor Theophyllin oder ACC bekommen hatten. Da beide Medikamente in der Intensivmedizin sehr häufig eingesetzt werden, wäre ein Großteil der Patienten sonst nicht für die Studie in Frage gekommen. Dadurch waren aber in der Gruppe, die Theophyllin und ACC erhielten einige Patienten, die schon im Vorfeld eines der Medikamente bekommen hatten. Das könnte bedeuten, dass diese Patienten ernsthafter erkrankt waren als die der anderen Gruppen. Der Vergleich der wesentlichen Ausgangsmerkmale lässt diesen Schluss nicht zu, da zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede vorhanden waren. Insbesondere Merkmale, anhand derer man die Schwere der Grunderkrankung beurteilen kann, wie z.B. das Vorhandensein einer Sepsis oder eines Multiorganversagens, sowie eine Katecholamintherapie und die Anzahl der Notfalluntersuchungen waren bei den Gruppen vergleichbar (siehe Abbildung 13).



**Abbildung 13: Anteil der Patienten mit Sepsis, Z.n. Multiorganversagen, Katecholaminpflicht und Notfalluntersuchungen innerhalb der Gruppen**

### 2.1.3 Risikofaktoren

Die Inzidenz der KMN ist sehr stark abhängig von dem Vorhandensein verschiedener Risikofaktoren.

Mit Hilfe einer multiplen Regressionsanalyse wurden drei Faktoren identifiziert, die in unserer Untersuchung signifikant mit dem maximalen Anstieg des Serumkreatinins assoziiert waren:

- Art der Prophylaxe → Erhöhtes Risiko in Gruppe A (p=0,0142)
- Alter (p=0,0190)
- Vorhandensein einer Hypertonie (p=0,0429)

Die Patienten der Gruppe A zeigten einen signifikant höheren maximalen Anstieg des Serumkreatinins ( $p=0,0142$ ) als die Patienten, die Theophyllin oder Theophyllin und Acetylcystein erhalten hatten. Das bekräftigt die bereits getroffene Annahme, dass Theophyllin einer KMN vorbeugen kann.

Das Alter der Patienten wurde schon in anderen Studien als Risikofaktor ausgemacht (39;136).

Auch eine vorhandene Hypertonie wurde schon in mehreren Studien als risikosteigernd identifiziert. Ursache dafür ist wahrscheinlich eine hypertensiv bedingte arteriosklerotische Vorschädigung der Niere. Außerdem besteht bei einer Hypertonie häufig eine endotheliale Dysfunktion. Dadurch kann eine protektive Vasodilatation durch NO und Prostaglandinen gestört sein (63).

Bei folgenden Faktoren war in der Regressionsanalyse kein Zusammenhang mit dem maximalen Kreatininanstieg erkennbar: Gewicht, Diabetes, Kreatinin- und BUN-Ausgangswert, Cigarroa-Quotient, Kontrastmittelmenge, nephrotoxische, Begleitmedikation, pathologischer Urin-Stix und pathologischer Ultraschall vor der Untersuchung. Das widerspricht aber nicht ihrem in anderen Studien ermittelten Risikopotential. Für einen aussagekräftigen Vergleich müsste das Vorhandensein beziehungsweise das Nichtvorhandensein bei den Patienten der Studien ausgeglichener sein. Eine Wertung der Faktoren untereinander ist nur in größeren Untersuchungen aussagekräftig.

#### **2.1.4 Subgruppenanalyse**

In einer pos hoc Analyse der Patienten mit stärker eingeschränkter Nierenfunktion (Serumkreatinin größer 1,5 mg/dl) zeigte sich entsprechend der vorangegangenen Ergebnisse ein signifikanter Vorteil bezüglich der Inzidenz der KMN in der Gruppe T gegenüber der Gruppe A ( $p=0,0083$ ). Zusätzlich war in dieser Risikogruppe ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe A+T und der Gruppe A ( $p=0,0260$ ). Somit waren die Patienten, die Theophyllin allein oder in Kombination bekommen hatten, denen die nur ACC bekommen hatten signifikant überlegen. Zwischen den beiden Theophyllingruppen war kein Unterschied festzustellen.

Auch wenn diese Analyse kein prospektiv festgesetzter Endpunkt war, ist dies ein Hinweis, dass gerade Patienten mit stärker ausgeprägter Niereninsuffizienz von einer Theophyllinprophylaxe profitieren.

### **2.1.5 Proteinurie**

Entsprechend vorangegangener Studien korrelierten die Veränderungen der Proteinurie nicht sehr gut mit dem Auftreten einer KMN nach der Definition von Barrett, oder mit dem klinischen Outcome der Patienten. Obwohl die Patienten der Gruppe A+T einen besonders guten zeitlichen Verlauf des Serumharnstoffes aufwiesen, wurde nur bei Patienten dieser Gruppe ein signifikanter Anstieg zweier Marker für einen tubulären Schaden beobachtet. Im Gegensatz dazu sanken die Proteinwerte im Urin in der Gruppe A, welche die höchste Inzidenz der KMN aufwies.

Die Ausscheidung von Kreatinin nahm nach Kontrastmittelgabe signifikant ab. Die Veränderungen der Kreatininkonzentration im Urin traten häufig zusammen mit Veränderungen der Diurese auf. Somit könnte die absolute Konzentration der Proteine im Urin durch eine Diurese-induzierte Verdünnung beeinflusst werden. Um diesen Faktor zu berücksichtigen, wurden die Werte für die Konzentrationen der Proteine auf die Kreatininkonzentration im Urin bezogen.

Die Menge an Gesamtprotein nahm in Gruppe A nach 12h ( $p=0,033$ ) und 24h ( $p=0,031$ ) ab. In den beiden anderen Gruppen veränderte sich die Gesamtproteinmenge nicht.

Die Albuminkonzentration im Urin blieb in allen Gruppen unverändert.

Bei den Patienten der Gruppe A+T stieg die Konzentration von  $\alpha$ -1-Mikroglobulin ( $p=0,032$ ) und  $\beta$ -NAG ( $p=0,007$ ) 12h nach Kontrastmittelgabe signifikant an. In den anderen beiden Gruppen veränderten sich diese Marker für einen tubulären Schaden nicht.

### **2.1.6 Outcome der Patienten mit Kontrastmittelneuropathie**

Nach der Definition von Barrett hatten insgesamt 9 Patienten eine KMN. Diese wurden bis zur Entlassung oder bis zum Tod nachbeobachtet.

Insgesamt sind 4 Patienten 2 (Gruppe A+T), 5 (Gruppe A), 10 (Gruppe A) und 12 Tage (Gruppe A) nach der Kontrastmittelgabe gestorben. Die Mortalität war bei den Patienten mit KMN signifikant höher als bei Patienten ohne ( $4/9$ ; 44% vs.  $3/82$ ; 4%;  $p=0,0001$ ).

Der Anstieg der Mortalität bei Patienten die eine KMN haben entspricht den Ergebnissen großer retrospektiver Studien (46;102).

Die Mittelwerte des Serumkreatinins waren zum Zeitpunkt des Todes oder der Entlassung vergleichbar mit dem Ausgangswert (Ausgangswert:  $2,84 \pm 1,77$ mg/dl vs.  $2,09 \pm 1,02$ mg/dl;  $p=0,1097$ ).

### **2.1.7 Weitere Kriterien**

Theophyllin hat gegenüber ACC den Vorteil, dass mit der Prophylaxe erst kurz vor der Untersuchung begonnen werden muss. Notfalluntersuchungen sind im klinischen Alltag sehr häufig. Insbesondere auf Intensivstationen, wo das Risiko der Patienten, eine KMN zu entwickeln besonders hoch ist, gibt es oft dringende Indikationen, weshalb Kontrastmitteluntersuchungen nicht 24h aufgeschoben werden können. Somit ist eine kurzfristig durchführbare Prophylaxe von ganz besonderem Nutzen.

### **2.1.8 Ergebnis**

Die vorliegende Studie zeigt bei verschiedenen statistischen Analyseansätzen gleich mehrfach eine signifikante Überlegenheit einer Prophylaxe mit Theophyllin im Vergleich zu ACC bei Patienten die im Mittel 150ml Kontrastmittel erhielten.

- Die Inzidenz der KMN war in der Theophyllingruppe signifikant niedriger als in der ACC-Gruppe (2% vs. 12%;  $p=0,047$ ).
- Die mittleren Serumkreatininwerte nahmen in den beiden Gruppen, die Theophyllin bekommen hatten signifikant ab. In der ACC-Gruppe blieben sie konstant.
- Die Patienten der ACC-Gruppe wiesen einen signifikant höheren maximalen Anstieg des Serumkreatinins ( $p=0,0142$ ) auf, als die Patienten, die Theophyllin allein oder Theophyllin und Acetylcystein erhalten hatten.

Ob eine zusätzliche Gabe von ACC zu Theophyllin das Risiko einer KMN weiter reduziert als Theophyllin alleine, kann aufgrund der Fallzahl unserer Studie nicht eindeutig beurteilt werden. Bei den niedrigen Inzidenzen von 2% und 4% wäre eine statistisch signifikante Aussage erst bei einer Patientenzahl von 1626 in jeder Gruppe möglich ( $\chi^2$ -Test; power of 90%; n-Query analysis; Version 4.0).

Bis Studien mit der oben errechneten Patientenzahl vorliegen, sollte die Prophylaxe der KMN bei Patienten, die voraussichtlich mehr als 140ml Kontrastmittel erhalten, mit Theophyllin durchgeführt und wenn möglich mit ACC zweimal täglich jeweils am Vortag und Untersuchungstag kombiniert werden.

### **3 Prophylaxe der Kontrastmittelnephropathie**

#### **3.1 Acetylcystein**

##### **3.1.1 Klinische Studien**

Als erstes hat Tepel et al. im Jahr 2000 in einer kleinen Studie mit 83 Patienten eine prophylaktische Wirkung durch die Gabe von Acetylcystein beobachtet. In der Patientengruppe, die 2x täglich 600mg Acetylcystein jeweils am Vor- und Untersuchungstag bekommen hatte, trat bei 2% eine KMN auf, im Gegensatz zu 12% in der Kontrollgruppe (154).

Spätere Studien kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Einige bestätigten die Wirksamkeit der Prophylaxe mit Acetylcystein (12;41;80;147) andere nicht (4;23;26;42;47;48;162).

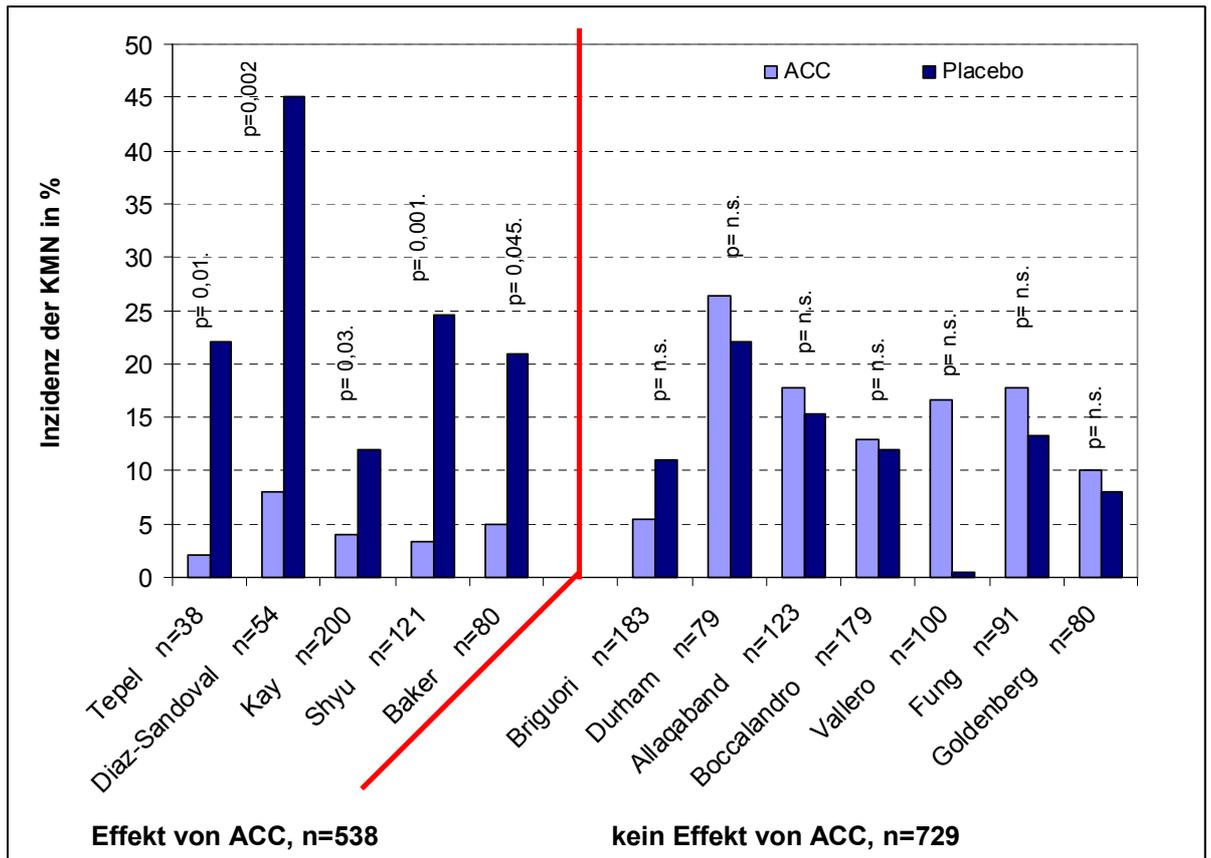


Abbildung 14: ACC-Studien

Da nur fünf der aufgeführten Studien einen signifikanten Vorteil einer ACC-Prophylaxe nachweisen konnten, wird die Wirksamkeit weiterhin diskutiert. Es gibt bereits mehrere Metaanalysen, die zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen. Die aktuellste Publikation, welche 20 Untersuchungen mit insgesamt 2195 Patienten analysiert, konnte keinen signifikanten Vorteil einer ACC-Prophylaxe ermitteln. Dabei wurde eine Risikoreduktion zur Entstehung einer KMN von 30% ermittelt, die mit  $p=0,08$  gerade nicht signifikant ist (116). Vor dieser Metaanalyse wurde bereits postuliert, dass eine Prophylaxe mit ACC vor allem bei geringen Kontrastmittelmengen von 75-140 ml wirksam sei (26). Dem entsprechen mehrere Studien (80;147;154) und eine Subgruppenanalyse (26), sowie die Ergebnisse der aktuellen Analyse. Während für Studien, in denen mehr als 140ml Kontrastmittel verwendet wurde, kein Effekt einer ACC-Prophylaxe nachgewiesen werden konnte ( $p=0,37$ ), wurde für kleinere Mengen ein Vorteil ermittelt ( $p=0,03$ ) (116). In unserer Studie lag die mittlere Kontrastmittelmenge bei 157ml. Dies könnte erklären,

weshalb wir keine prophylaktische Wirkung durch eine ACC-Gabe nachweisen konnten, obwohl dieser Nutzen gerade für kleine Kontrastmittelmengen denkbar ist.

Bei allen aufgeführten Studien war der wichtigste Beobachtungsparameter das Kreatinin im Serum. Mit Hilfe dieses Surrogatmarkers können Veränderungen der Nierenfunktion beobachtet werden. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass auch andere Faktoren, wie z.B. die Beeinflussung des Kreatininstoffwechsels für Veränderungen dieses Wertes verantwortlich sein können.

Hoffmann et al untersuchte die Auswirkungen von ACC auf verschiedene Surrogatmarker der Nierenfunktion bei nierengesunden Probanden, die kein Kontrastmittel bekamen. Dabei kam es nach der Gabe von ACC zu einer signifikanten Abnahme des Serumkreatinins ( $p < 0,05$ ). Demgegenüber hatte sie keine Auswirkungen auf Cystatin C. Die Autoren erklärten diese Differenz mit einem direkten Einfluss freier Radikale auf die Aktivität der Kreatininkinase. Diese Untersuchung legt nahe, dass die genauen Auswirkungen von ACC auf Kreatinin und BUN im Serum genauer evaluiert werden muss, bevor der anhand des Serumkreatinins bewertete renoprotektive Effekt von ACC belegt werden kann.

Zusammenfassend zeigt dieser Aspekt, dass die Wirksamkeit einer Prophylaxe mit ACC anhand eindeutiger klinischer Kriterien, wie Krankenhausverweildauer, Notwendigkeit der Dialyse oder Mortalität überprüft werden sollte.

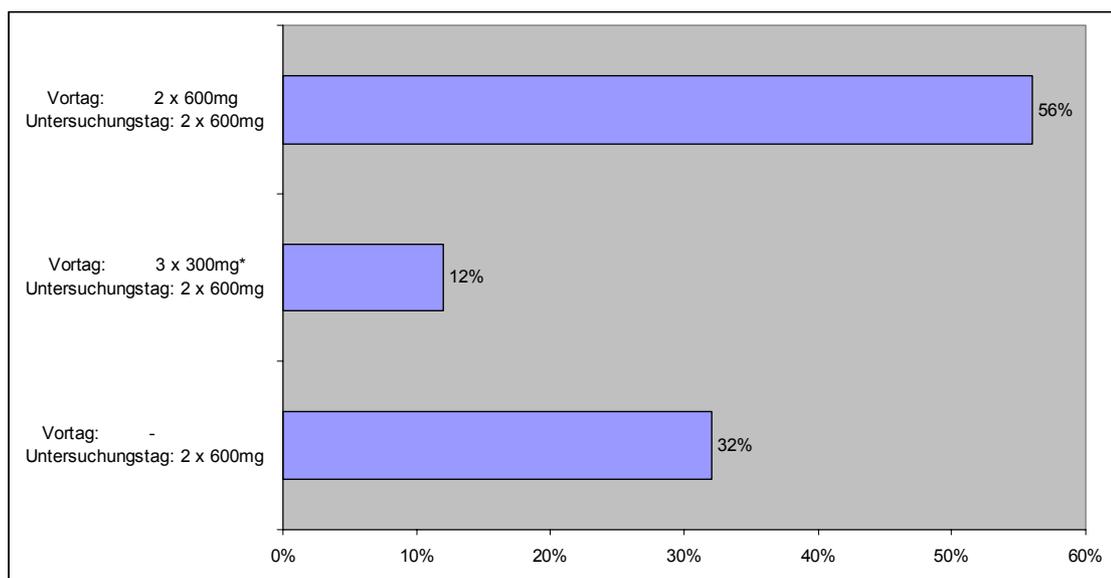
Auch wenn nicht alle Studien eine prophylaktische Wirkung der ACC-Gabe bestätigen konnten, so zeigte keine ein erhöhtes Risiko der KMN oder negative Auswirkungen dieser Maßnahme. Da sie zudem kostengünstig, nebenwirkungsarm und leicht durchzuführen ist, kann bei allen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor Kontrastmittelgabe eine Prophylaxe mit ACC durchgeführt werden.

### **3.1.2 Applikationsart und –zeit**

Seit der ersten Studie von Tepel wurde in fast allen Untersuchungen sein Schema der ACC-Applikation übernommen (Vortag 2 x 600mg; Untersuchungstag 2 x 600mg). Die in unserer Studie gewählte intravenöse Gabe hiervon ab. Somit könnte die schlechtere prophylaktische Wirkung von ACC in unserer Untersuchung durch die abweichende Applikationsform begründet sein. Es ist jedoch sehr unwahrscheinlich, dass das variierte Medikamentenprotokoll das Ausbleiben der prophylaktischen Wirkung erklärt. Durch die

intravenöse Applikation wird wahrscheinlich ein höherer Serumspiegel erreicht, als bei der oralen Gabe der gleichen Menge, da aufgrund eines hohen First-Pass-Effektes nur 10% des oral aufgenommenen ACC ins Blut gelangt (88).

Zudem wurde in unserer Studie ein Protokoll gewählt, welches Notfalluntersuchungen nicht ausschließt. Dadurch haben nur 28 der 50 Patienten (56%) der ACC-Gruppe 24h vor der Kontrastmitteluntersuchung mit der ACC-Einnahme begonnen, entsprechend der Studien, die eine prophylaktische Wirkung von ACC gezeigt haben (41;80;147;154). Bei den anderen 22 Patienten wurden Notfalluntersuchungen durchgeführt, sodass situationsgemäß die ACC-Gabe am Vortag wegfiel. Sie erhielten die Studienmedikation zweimal, jeweils 30min vor und 12h nach der Untersuchungen. Allerdings hatten von diesen Patienten wiederum sechs ACC bereits in der Vormedikation und erhielten somit am Vortag ACC in einer Dosierung von 3 x 300mg(6/50; 12%). Bei den übrigen 16 Patientun wurde ACC zweimal im Rahmen der Studie verabreicht (16/50; 32%)(siehe Abbildung 15 15).



**Abbildung 15: Unterschiedliche ACC-Applikation aufgrund Notfalluntersuchungen**  
\* ACC im Rahmen einer mukolytischen Therapie

Von den sechs Patienten, die trotz ACC eine KMN hatten, haben nur drei alle vier ACC-Dosen, beginnend 24h vor der Untersuchung bekommen. Es haben jedoch alle Patienten mindestens eine einmalige ACC-Gabe vor dem Kontrastmittel bekommen. Da ACC eine Eliminationshalbwertszeit von 2,1h aufweist (88) ist es unwahrscheinlich, dass die Gabe

von ACC am Vortag von Bedeutung für die prophylaktische Wirkung dieser Substanz ist. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass ein Metabolit des ACC eine antioxidative oder andere günstige Eigenschaft aufweist.

Vergleicht man die KMN-Inzidenz der Patienten, die alle vier ACC-Gaben bekommen haben (3/28; 11%) mit der in Gruppe T (1/51; 2%) so erreicht man keine statistische Signifikanz ( $p=0,0898$ ). Demgegenüber ist die Inzidenz bei den Patienten, welche nur zwei- oder dreimal ACC erhalten haben (3/22; 14%) signifikant höher als in Gruppe T ( $p=0,0443$ ) und in der Gesamtheit der Patienten, welche Theophyllin bekommen haben (Gruppe T und Gruppe A+T: 3/100; 3%;  $p=0,0367$ ). Diese Subgruppenanalyse war allerdings kein prospektiver Endpunkt der Studie.

Doch eine klinische Studie sollte so nah wie möglich an der klinischen Praxis orientiert sein und das schließt Notfalluntersuchungen mit ein, die gerade auf einer Intensivstation häufig nicht um 24h verschoben werden können. Zwei weitere Studien haben die Möglichkeit einer kurzfristigen Prophylaxe mit ACC untersucht, die auch in Notfällen eingesetzt werden könnte. Bei der einen wurde eine Stunde vor und drei Stunden nach Kontrastmittel jeweils 1200mg ACC oral verabreicht. Diese Prophylaxe zeigte keinen signifikanten Effekt (42). Entsprechend der anderen Untersuchung, bei der die Patienten eine höhere Dosis ACC erhielten (150mg/kg in 500ml Kochsalzlösung 30 Minuten vor Kontrastmittel und danach 50mg/kg in 500ml Kochsalzlösung über 4h) könnte es sein, dass diese Dosis bei Notfalluntersuchungen effektiv ist (12).

### 3.1.3 Wirkmechanismus

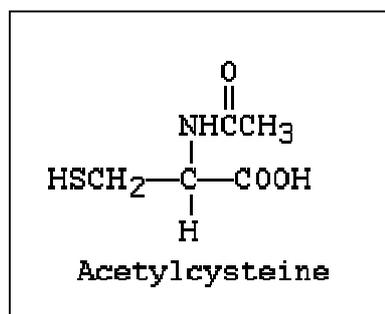


Abbildung 16: Acetylcystein

ACC ist ein schwefelhaltiges Antioxidanz, sein aktiver Metabolit ist Cystein. Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass diese Substanz den Verlauf eines durch

Wiederperfusion induzierten akuten Nierenversagens günstig beeinflussen kann (62). Klinische Studien zeigten, dass ACC der Entstehung einer KMN vorbeugen, wenn geringe Kontrastmittelmengen unter 140ml verwendet wurden. Dieser Effekt wurde auf die antioxidative Eigenschaft dieser Substanz zurückgeführt. Deshalb vermutete man, dass freie Sauerstoffradikale an der Pathogenese der KMN beteiligt sind. Der genaue Mechanismus ist aber dabei nicht geklärt.

An der Entstehung freier Sauerstoffradikale ist das Enzym Xanthin-Oxidase beteiligt. Es entsteht unter hypoxischen Bedingungen aus dem Enzym Xanthin-Dehydrogenase. Die Xanthinoxidase wandelt unter Sauerstoffverbrauch Hypoxanthin in Xanthin und dann zu Harnsäure um. Dabei entstehen freie Sauerstoffradikale (49).

Tierexperimentell konnte der schädigende Einfluß von Kontrastmittel auf die Niere auch durch die Gabe von Allopurinol und Superoxiddismutase vermindert werden. Allopurinol ist ein alternatives Substrat für die Xanthin-Oxidase und vermeidet dadurch die Bildung von Sauerstoffradikalen. Superoxiddismutase kann schon gebildete Radikale abfangen. Nach der Gabe einer dieser Substanzen bleibt die durch Kontrastmittelexposition ausgelöste biphasische Veränderung der renalen Hämodynamik bestehen. Ein länger dauernder Abfall der GFR wird jedoch verhindert. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass es neben der vasokonstriktorischen Reaktion auf Kontrastmittel einen weiteren durch freie Sauerstoffradikale aktivierten Mechanismus gibt, über den die Niere geschädigt werden kann (14).

In einem anderen Tierexperiment wurde eine direkte Wirkung von ACC auf die renale Durchblutung nachgewiesen, die durch Kontrastmittel induzierte renale Vasokonstriktion war vermindert. Wie dieser Effekt vermittelt wird, ist nicht bekannt (62).

## **3.2 Theophyllin**

### **3.2.1 Klinische Studien**

Nachdem sich in Tierversuchen die Hinweise mehrten, dass Adenosin eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der KMN einnimmt, wurden erste klinische Studien durchgeführt, welche die Auswirkungen des nicht-selektiven Adenosinrezeptorantagonisten Theophyllin untersuchten.

In drei unterschiedlichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die signifikante Abnahme der GFR nach Kontrastmittel unter Theophyllingabe nicht oder nur deutlich

abgeschwächt zu beobachten war. Genau der entgegengesetzte Effekt setzte ein, wenn den Patienten vor dem Kontrastmittel Dipyridamol, ein Adenosin-Uptake-Inhibitor, verabreicht wurde. In diesem Fall war die Reduktion der GFR nach Kontrastmittelgabe noch stärker ausgeprägt (45;77;84).

Nach diesen erfolgversprechenden Studien folgten weitere, die bei größeren Patientenkollektiven die Inzidenz der KMN untersuchten. Einschliesslich der hier vorliegenden Studie gibt es inzwischen acht kontrollierte Untersuchungen (1;44;66;68;70;74;145). Davon belegen fünf die prophylaktische Wirkung von Theophyllin, die anderen drei kamen zu keinem signifikanten Ergebnis. Sie zeigten allerdings auch keine negativen Auswirkungen einer Theophyllingabe. In die fünf Studien mit einem positiven Ergebnis wurden insgesamt 521 Patienten eingeschlossen. Demgegenüber lag in den Untersuchungen, die keinen signifikanten Benefit für Theophyllin nachweisen konnten, die Gesamtanzahl der Patienten bei 156. Es waren somit die drei kleinsten Studien. Bei allen Untersuchungen mit mehr als 70 Patienten wurde die prophylaktische Wirkung von Theophyllin belegt.

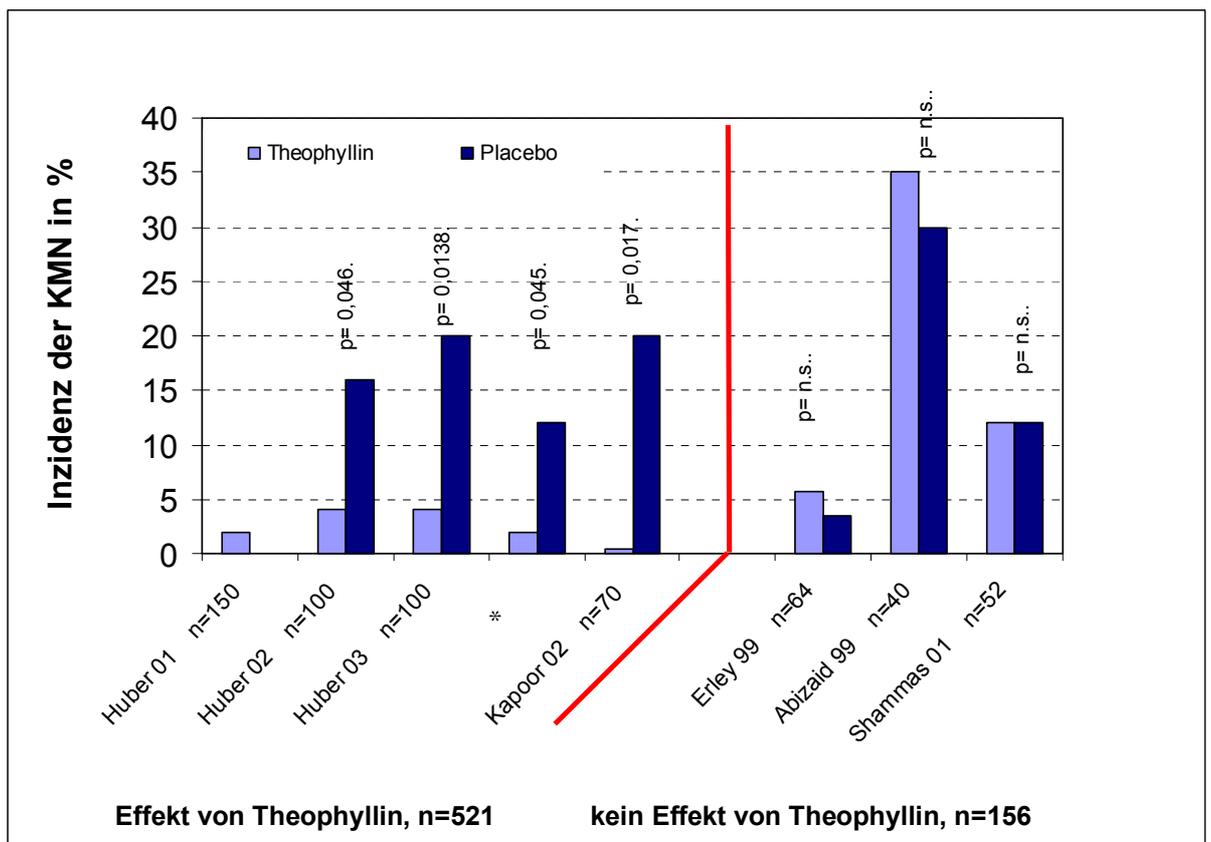


Abbildung 17: Klinische Studien zur Prophylaxe der KMN mit Theophyllin  
 \*vorliegende Studie Theo n=51 ACC n=50

Dies könnte eine Erklärung für den ausbleibenden Nachweis in den anderen Untersuchungen sein. So war bei Abizaid et. al. mit 20 und bei Shammass et. al. mit 26 Patienten die Fallzahl unter Theophyllin sehr klein gewählt (1;145). Ein weiterer Kritikpunkt in der Studie von Shammass ist, dass die Patienten nicht randomisiert sondern im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie ausgewählt wurden.

Eine weitere Ursache für das Ausbleiben eines Benefits der Theophyllinprophylaxe ist wahrscheinlich die Wahl des Patientenkollektivs. Erley et al haben Patienten, die Risikofaktoren für die Entstehung einer KMN aufwiesen, von vornherein aus der Studie ausgeschlossen. Das spiegelt sich in der insgesamt sehr niedrigen Inzidenz von 4,7% wieder (44). Bei dieser niedrigen Inzidenz wird ein signifikanter Unterschied erst bei deutlich größeren Fallzahlen gefunden. Außerdem sprechen die bisherigen Ergebnisse dafür, dass insbesondere Patienten mit einem hohen Risiko von prophylaktischen Maßnahmen profitieren.

Eine Metaanalyse von Ix et al, in der sieben publizierte Studien mit einer Gesamtzahl von 480 Patienten untersucht wurden, zeigte einen positiven Effekt der Theophyllinprophylaxe (72). So war der Unterschied der Veränderungen des Kreatinins im Serum im Mittel um 11,5  $\mu\text{mol/l}$  (0,13mg/dl) niedriger als in der Kontrollgruppe (95% Konfidenzintervall 5,3-19,4  $\mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,004$ ).

Zusammenfassend spricht die klinische Datenlage eindeutig dafür, dass durch die prophylaktische Applikation von Theophyllin einer Verschlechterung der Nierenfunktion nach Kontrastmittelgabe vorgebeugt werden kann.

### **3.2.2 Wirkmechanismus**

#### **Adenosin in der Pathogenese der KMN**

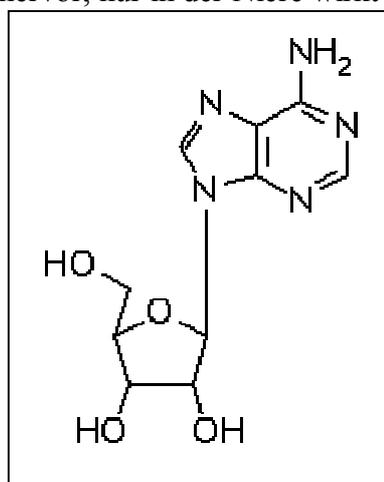
Der Pathomechanismus, der zu einer KMN führt, ist bis heute nicht vollständig geklärt. Experimentelle Untersuchungen haben jedoch zu einem wachsenden Verständnis ihrer Genese geführt. Die beiden wichtigsten Mechanismen sind eine renale Vasokonstriktion, die zu einer Hypoxie, vor allem im äußeren Nierenmark führt, zusammen mit einem direkten toxischen Effekt des Kontrastmittels, der direkt auf die Tubuluszellen wirkt (63).

In Tiermodellen und beim Menschen konnte gezeigt werden, dass der intravasalen Injektion von Kontrastmittel eine biphasische Veränderung der renalen Hämodynamik folgt. Auf eine kurze Phase der Vasodilatation folgt eine länger dauernde Vasokonstriktion während der der renale Blutfluss insbesondere im Nierenmark abnimmt (24;119;120;167). Das Nierenmark ist bereits bei normalen Perfusionsbedingungen in der Hypoxie ( $pO_2=10-20\text{mmHg}$ ), während die Nierenrinde höhere Sauerstoffpartialdrücke aufweist. Deshalb können schon geringe Veränderungen des renalen Blutflusses eine ischämische Schädigung im Nierenmark hervorrufen.

Diese hämodynamischen Veränderungen können eine Nierenschädigung zur Folge haben. Sie werden über vasoaktive Mediatoren vermittelt, die in der Niere synthetisiert und freigesetzt werden. Verschiedenen Substanzen wurde dabei eine Beteiligung zugeschrieben. Hierzu zählen sowohl endogene Vasokonstriktoren, wie Endothelin (60;121) und Adenosin als auch körpereigene protektiv wirkende Vasodilatoren wie NO (158) und Prostaglandine (83;133). Experimentell wurde für alle diese Substanzen ein Zusammenhang mit der KMN aufgezeigt. Beim Menschen können diese verschiedenen vasoaktiven Systeme nicht getrennt voneinander untersucht werden. Deshalb ist es teilweise schwer zu beurteilen, ob die tierexperimentellen Beobachtungen auf den Menschen übertragbar sind. Höchstwahrscheinlich sind alle diese Systeme an der Pathogenese der KMN beteiligt.

Für Adenosin gibt es entscheidende Hinweise, die für eine zentrale Rolle in der Entstehung der KMN sprechen.

Adenosin ist ein endogenes Nukleosid aus D-Ribose und Adenin, es ruft in den meisten Organen eine Vasodilatation hervor, nur in der Niere wirkt es vasokonstriktiv (124).



**Abbildung 18: Adenosin**

Sowohl nach Adenosin-, als auch nach Kontrastmittelgabe kommt es zu einer biphasischen Veränderung des renalen Blutflusses und zu einer Abnahme der GFR (128;152). Beide Veränderungen werden durch Natriumrestriktion verstärkt und durch Calciumantagonisten vermindert (9;40).

Die Gabe von Dipyridamol, einem Adenosin-Re-Uptake-Inhibitor verstärkt die Abnahme des RBF und der GFR nach der Gabe von Kontrastmittel. Dagegen vermindert der Adenosinantagonist Theophyllin diese Veränderungen (9;40).

Zudem konnte tierexperimentell nachgewiesen werden, dass die Konzentration von Adenosin in der Niere nach Kontrastmittelapplikation ansteigt (9;128).

Die Reaktion auf eine Adenosinapplikation unterscheidet sich in Nierenrinde und –mark. Während sich in der Rinde der Blutfluss um 10% vermindert, ist die Antwort des Marks biphasisch: Zuerst nimmt er um 8% ab und steigt danach wieder 6% über den Ausgangswert (2).

In der Niere gibt es zwei verschiedene Adenosinrezeptoren. A1-Rezeptoren vermitteln eine Konstriktion der Arteriolen, während A2-Rezeptoren für deren Dilatation verantwortlich sind (115). So vermindert ein selektiver A1-Rezeptorantagonist den Blutfluss in Rinde und Mark und ein A2-Rezeptorantagonist steigert den medullären Blutfluss im Mark um 15%, während er in der Rinde fast gleich bleibt (2).

Im Tierversuch ermittelte Arakawa einen Unterschied in den Veränderungen des renalen Plasmaflusses und der GFR nach Kontrastmittelgabe bei gesunden und niereninsuffizienten Hunden. Dabei stiegen die Parameter bei den nierengesunden an, während sie bei nierensuffizienten in einem biphasischen Verlauf erst anstiegen und dann abfielen. Weitere Versuche mit Theophyllin und selektiven A1- oder A2-Rezeptorantagonisten zeigten eine über den A2-Rezeptor vermittelte Vasodilatation, die bei den niereninsuffizienten Hunden in eine über den A1-Rezeptor vermittelte Abnahme des renalen Plasmaflusses und der GFR übergeht. Die durch das Kontrastmittel induzierte Abnahme konnte durch die Gabe des selektiven A1-Rezeptorantagonisten KW-3902 vollständig verhindert werden (8).

Auch Untersuchungen an Ratten zeigten eine 30fach stärkere Vasokonstriktion nach der Gabe von Adenosin, wenn diese Diabetes hatten. Diese Verstärkung konnte ebenfalls durch eine Blockade der A1-Rezeptoren vermindert werden (133).

Die unterschiedliche Reaktion auf Kontrastmittel bei gesunden und niereninsuffizienten bzw. diabetischen Tieren läßt sich durch eine Veränderung der Rezeptordichte erklären. Bei einer vorgeschädigten Niere ist das Verhältnis der Adenosinrezeptoren zu dem A1-Typ verschoben, weshalb die vasokonstriktorische Wirkung des Adenosins verstärkt ist (8).

Diese tierexperimentellen Beobachtungen sprechen dafür, dass über den gleichen Mechanismus bei Diabetikern und niereninsuffizienten Patienten das Risiko einer KMN sehr viel größer ist. Zugleich können sie erklären, weshalb gerade bei Patienten mit diesen Risikofaktoren eine Prophylaxe mit Theophyllin wirksam ist.

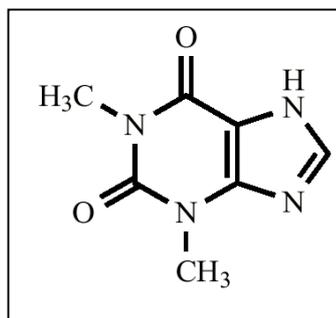
Der tubuloglomerulären Feedbackmechanismus (TGF) übernimmt in der Niere die Funktion einer metabolischen Kontrolle. Eine metabolisch bedingte Vasodilatation wäre in der Niere nicht sinnvoll, da bei einer gesteigerten renalen Durchblutung mehr Primärharn gebildet wird und demzufolge mehr Energie für die Reabsorption von Flüssigkeit und Soluta benötigt wird. Der TGF wurde über Versuche mit Mikropunktionstechnik und mikrodissezierten Glomerula untersucht. Wird ein Nephronabschnitt mit erhöhter Perfusionstärke durchströmt, so zeigt sich regelmäßig eine afferente arterioläre Konstriktion des über die Macula densa verbundenen Glomerulus. Adenosinsynergistische Substanzen wie Dipyridamol potenzieren diesen Effekt und der Adenosinantagonist Theophyllin hemmt ihn (127). Aus diesen Experimenten wird geschlossen, dass dem Adenosin eine wesentliche Rolle bei der Anpassung der glomerulären Filtrationsrate an die tubuläre Reabsorptionsleistung zukommt. Der selektive A1-Rezeptorantagonisten KW-3902 hemmt bei Ratten einen nach Kontrastmittelapplikation gesteigerten TGF (170) und beugt einer KMN vor (169). Die intravasale Applikation hyperosmolarer Kontrastmittel induzieren eine osmotische Diurese und aktivieren darüber den TGF. Isoosmolare Kontrastmittel machen beides nicht (107;114). Das könnte ein Grund für ihre bessere Nierenverträglichkeit sein (10). Sie können aber aufgrund ihrer direkten toxischen Eigenschaft trotzdem eine KMN induzieren.

Neben den genannten vasoaktiven Eigenschaften aktiviert Adenosin antioxidierende Abwehrsysteme, wie Superoxiddismutase, Katalase, Glutathion Peroxidase und Glutathion Reduktase. So konnte gezeigt werden, dass Leukämiezellen von Ratten nach Inkubation mit Adenosin eine um das zwei- bis dreifache erhöhte Aktivität dieser Enzyme aufwiesen (96). Dieser Effekt könnte zu einem über Adenosin vermittelten

metabolischen Kontrollmechanismus beitragen. Untersuchungen, ob dieser Effekt durch Adenosinantagonisten gehemmt wird, gibt es bisher nicht.

Diese Untersuchungen können den in klinischen Studien aufgezeigten prophylaktischen Effekt von Theophyllin erklären. Sie bieten zudem einen Hinweis, weshalb insbesondere niereninsuffiziente Patienten von der Prophylaxe profitieren. Außerdem zeigen sie die Möglichkeit einer eventuell noch wirkungsvolleren Prophylaxe mit einem selektiven A1-Adenosinrezeptorantagonisten.

Theophyllin ist ein Methylxanthin und wird aufgrund seiner Bronchodilatierenden Eigenschaften schon seit über 100 Jahren in der Asthmatherapie eingesetzt.



**Abbildung 19: Theophyllin**

Es ist ein kompetitiver Adenosinantagonist und besetzt in der Niere unselektiv sowohl den A1- als auch den A2-Rezeptor (125).

Die Veränderung des renalen Blutflusses und der GFR nach Kontrastmittelgabe konnte in Tierversuchen durch Theophyllin vermindert werden (8;9). Eine Reihe klinischer Studien brachte kein signifikantes Ergebnis für eine prophylaktische Wirkung von Theophyllin, zeigten aber einen positiven Trend auf (1;44;45;77;84). In diesen Studien wurden aber ausgerechnet Patienten mit einem hohen Risiko für eine KMN ausgeschlossen. Das kann im Zusammenhang mit nur kleinen Patientenzahlen erklären, weshalb nur sehr sensitive Methoden, wie die Messung der Kreatininklearance oder Veränderungen der Proteinurie einen statistisch signifikanten Vorteil für Theophyllin zeigten.

Es folgten mehrere Studien von Huber et al., bei denen explizit Patienten mit einem hohen Risikoprofil eingeschlossen wurden. Nachdem bei der Theophyllinprophylaxe eine sehr geringe Inzidenz der KMN von nur 2% bei Intensivpatienten beobachtet wurde (68), zeigten Folgestudien bei Hochrisikopatienten eine signifikante Reduktion der Inzidenz von 20% auf 4% (66;69). Diese Studien belegen die Wirksamkeit einer Prophylaxe mit Theophyllin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

### **3.2.3 Dosierung und Zeitpunkt der Gabe**

Zur Prophylaxe wurde Theophyllin in einer Dosierung von 3mg/kg Körpergewicht als Kurzinfusion in 50ml 0,9% NaCl circa 30 Minuten vor der Kontrastmitteluntersuchung intravenös verabreicht.

Diese Menge ist ausreichend, um die Adenosinwirkung in der Niere zu antagonisieren (150). In anderen Studien zeigte die intravenöse Gabe einer ähnlichen Dosis ebenfalls eine prophylaktische Wirkung (45;84).

Es bestehen erhebliche inter- und intraindividuelle Schwankungen der Theophyllinelimination. Nach einer einmaligen Infusion dieser Dosis bleiben die Plasmaspiegel aber deutlich unter dem in der Asthmatherapie angestrebten von 8-20µg/ml. Deshalb ist nach der einmaligen Gabe keine Bestimmung des

Theophyllinspiegels erforderlich und das Risiko von Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Kopfschmerz, Tremor oder tachykarden Herzrhythmusstörungen ist gering.

Die intravenöse Verabreichung ist der oralen vorzuziehen, da so sicher der gewünschte Theophyllinspiegel genau zum Zeitpunkt der Untersuchung erreicht wird. Bei einer oralen mehrtägigen Medikation ist dieser von der Compliance der Patienten und der stark variierenden Elimination abhängig. Ausserdem ist bei bestimmten Erkrankungen die Resorption aufgrund von Motilitätsstörungen und verminderter Gastrointestinaler Durchblutung eingeschränkt.

Bei Intensivpatienten ist eine orale Gabe zudem häufig nicht durchführbar.

Ein weiterer sehr großer Vorteil der intravenösen Gabe ist die zeitliche Nähe zu der Kontrastmitteluntersuchung. Theophyllin ist die einzige wirksame medikamentöse Prophylaxe, mit der erst kurz vor einer Untersuchung begonnen werden muss. Deshalb kann sie auch bei Notfallpatienten eingesetzt werden, bei denen keine Zeit für eine ausreichende Hydrierung bleibt.

### **3.3 Kritikpunkte der Studie**

Der fehlende Nachweis einer prophylaktischen Wirkung von ACC könnte in der Wahl eines Studienprotokolls bedingt sein, welches Notfalluntersuchungen nicht ausschließt. Dadurch haben nur 28 von 49 Patienten (53%) die bei Tepel et al wirksame Dosierung erhalten (siehe Diskussion ACC 3.1.2 Applikationsart und -zeit).

Eine weitere Limitierung der Studie liegt in der geringen Patientenzahl, obwohl diese größer ist als in vielen vorangegangenen Studien zur KMN. Wollte man bei den hier

ermittelten niedrigen Inzidenzen zwischen Gruppe A (2%) und Gruppe A+T (4%) eine statistisch signifikante Aussage machen, so wäre diese erst bei einer Patientenzahl von 1626 in jeder Gruppe möglich ( $\chi^2$ -Test; power of 90%; n-Query analysis; Version4.0). In Abwesenheit einer Kontrollgruppe, welche keine medikamentöse Prophylaxe bekommen hat, kann nicht eindeutig beurteilt werden, ob durch die ACC-Gabe eine prophylaktische Wirkung erzielt wurde.

### **3.4 Weitere Möglichkeiten der Prophylaxe**

Neben Theophyllin und ACC gab es noch viele andere Ansätze zur Prophylaxe der KMN, die dem wachsenden Verständnis des Pathomechanismus folgten. Einige dieser Maßnahmen korrelierten nur schwach mit der Inzidenz der KMN, andere erwiesen sich in Tierversuchen oder in klinischen Studien sogar als schädlich. Andere, wie z.B. Hydrierung und die Verwendung möglichst niedriger Dosen niedrig- oder isoosmolarer Kontrastmittel sind inzwischen zur Prophylaxe der KMN bei Risikopatienten allgemein anerkannt. Tabelle 13 gibt einen Überblick über die verschiedenen Maßnahmen, welche bezüglich einer prophylaktischen Wirkung untersucht wurden. Dabei wird der aktuelle Evidenzgrad der klinischen Prüfung mit aufgeführt.

<b>Maßnahme</b>	<b>Evidenzgrad der klinischen Prüfung</b>
Hydrierung (1ml/kgKG/h; >12h)	III
Limitierung der Kontrastmittelmenge	Ib
Niederosmolares Kontrastmittel	Ia
Isoosmolares Kontrastmittel	Ib
Pausieren nephrotoxischer Medikamente	IIa
Theophyllin (200mg i.v. 30 Minuten vor KM)	Ia
Acetylcystein (4 x 600 mg/48h; <140ml KM)	(Ia)*
Natriumbikarbonat	Ib
Schleifendiuretika	nicht gesichert
Mannitol	nicht gesichert
Prostaglandine	nicht gesichert
ACE Inhibitoren	nicht gesichert
Vasodilatoren	nicht gesichert
Endothelinantagonisten	nicht gesichert
Dialyse	nicht gesichert
Hämofiltration	Ib

**Tabelle 13: Ansätze zur Prophylaxe der KMN**

**Evidenzgrade klinischer Studien**

**Ia: Metaanalyse von randomisierten, kontrollierten Studien**

**Ib: randomisierte, kontrollierte Studie**

**IIa: gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung**

**IIb: andere Art gut angelegter, quasi-experimenteller Studie**

**III: gut angelegte, nicht-experimentelle, deskriptive Studie (Vergleichs-, Fall-Kontroll-Studien)**

**IV: Expertenmeinung**

\* widersprüchliche Metaanalysen

### 3.4.1 Hydrierung

In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass durch Kontrastmittel hervorgerufene Veränderungen der Nierenfunktion durch Volumenmangel verstärkt und unter Volumengabe abgeschwächt wurden (57;89;119). Dies führte man darauf zurück, dass der renale Blutfluss und die glomeruläre Filtrationsrate im dehydrierten Zustand absinkt (79) und sich dadurch in den Tubuli die Kontrastmittelexpositionszeit verlängert (110). Die ausreichende Hydrierung der Patienten vor einer Kontrastmitteluntersuchung ist inzwischen eine anerkannte Massnahme zur Prophylaxe der KMN (110). Der positive Effekt wurde in prospektiven und retrospektiven Studien belegt (27;160). Es gibt allerdings unterschiedliche Vorschläge, wieviel und welche Flüssigkeit ab welchem Zeitpunkt zur Volumensubstitution verabreicht werden sollte.

Barrett schlug 1994 vor, eine halbisotonische 0,45% Kochsalzlösung in einer Geschwindigkeit von 1 ml/h, beginnend 1-2h vor Kontrastmittelgabe über einen Zeitraum von insgesamt 24h zu verabreichen (16). Die Verwendung halbisotonischer Flüssigkeiten entstammte der Überlegung, mit der niedrigen Osmolarität der schädigenden Wirkung der hochosmolaren Kontrastmittel entgegenzuwirken. Inzwischen wurde in einer grossen klinischen Studie mit 1629 Patienten gezeigt, dass die Gabe isotonischer Flüssigkeiten der halb-isotonischer Flüssigkeiten überlegen ist. Die Inzidenz der KMN war in der Gruppe, die isotonische Kochsalzlösung bekam, mit 0,7% signifikant niedriger, als in der Gruppe, die eine halb-isotonische Kochsalzlösung bekommen hatte (0,7 vs. 2,0%;  $p=0,04$ ). Von der isotonischen Lösung profitierten insbesondere Diabetiker (0 vs. 5,5%) und Patienten, die mehr als 250ml Kontrastmittel bekommen hatten (0 vs. 3%) (112). Wenn möglich sollte bei Patienten vor einer geplanten Untersuchung eine intravenöse Hydrierung mit isotonischer 0,9% Kochsalzlösung, beginnend am Vortag, durchgeführt werden. In bestimmten Situationen, wie z.B Notfalluntersuchungen und bei einigen Erkrankungen, wie z.B. Herzversagen, Lungenödem oder Aszites ist diese Massnahme jedoch nicht oder nur eingeschränkt durchführbar. In diesem Fall ist eine effektive medikamentöse Prophylaxe besonders wichtig.

### **3.4.2 Natriumbikarbonat**

Nachdem die Hydrierung jahrelang mit isotonischer oder halbisotonischer Kochsalzlösung durchgeführt wurde, brachte 2004 eine Studie mit Natriumbikarbonat interessante Ergebnisse. An 119 Patienten mit einem Serumkreatinin von mindestens 1,1mg/dl verglich Merten et al 0,9% Natriumchloridlösung mit einer isotonischen Natriumbikarbonatlösung. Dabei bekamen die Patienten eine Stunde vor der Kontrastmitteluntersuchung 3ml/kg pro Stunde und in den 6 Stunden danach 1ml/kg pro Stunde der entsprechenden Flüssigkeit. Eine KMN, definiert als ein Anstieg des Serumkreatinins um mehr als 25% vom Ausgangswert, trat bei weniger als 2% der Patienten, die Natriumbikarbonat bekommen hatten, und bei 14% der Patienten, die Natriumchlorid bekommen hatten beobachtet (2% vs 14% p=0,02). In einer entblindeten Follow-Up-Untersuchung konnte an einem Kollektiv von 191 Patienten die niedrige Inzidenz von unter 2% mit Natriumbikarbonat bestätigt werden. Die Autoren postulieren, dass das Bikarbonat über eine Veränderung des Urin-pH die Bildung freier Sauerstoffradikale reduziert und deshalb die Schädigung durch das Kontrastmittel abgeschwächt wird (103). Die Bildung freier Sauerstoffradikale wird durch eine saure Umgebung, wie sie in den Tubuli vorliegt, unterstützt. Demgegenüber ist sie bei einem höheren pH-Wert gehemmt. Im Tiermodell zeigte eine Vorbehandlung der Niere mit Natriumbikarbonat eine bessere prophylaktische Wirkung als Natriumchlorid bei ANV nach Ischämie oder Doxorubicin.

### **3.4.3 Diuretika**

Nachdem der positive Effekt einer Hydrierung bekannt war, erhoffte man sich weitere Erfolge durch eine weitere Steigerung der Diurese mit Diuretika.

In klinischen Studien zeigten diese Substanzen allerdings keinen prophylaktischen Nutzen, sie hatten sogar negative Auswirkungen.

So steigert Mannitol die Inzidenz der KMN, egal ob es vor oder nach Kontrastmittelexposition gegeben wurde (149). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die durch Mannitol induzierte osmotische Diurese die Natriumkonzentration in der Henle-Schleife steigert und so der Sauerstoffbedarf erhöht ist.

Auch Schleifendiuretika steigern das Urinvolumen und es wurde erwartet, dass sie den Sauerstoffbedarf im Nierenmark senken, indem sie den aktiven Chloridtransport in der

Henle-Schleife hemmen. Doch in klinischen Studien bewirkte die Gabe des Schleifendiuretikums Furosemid eine Steigerung der Inzidenz der KMN (149;166). Dieser negative Effekt könnte auf eine Dehydrierung durch die Gabe des Diuretikums zurückzuführen sein, die das Risiko einer KMN erhöht.

### **3.4.4 Niedrig- und isoosmolare Kontrastmittel**

Wie bereits in Kapitel II erwähnt, konnte die Inzidenz der KMN bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz durch den heute weit verbreiteten Einsatz von niederosmolaren Kontrastmitteln verringert werden (17). Für diese Patientengruppe konnte nachgewiesen werden, dass isoosmolare Kontrastmittel nochmal eine geringere Nephrotoxizität aufweisen (10).

### **3.4.5 Alternative Röntgenkontrastmittel**

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel sind paramagnetisch und ihr Einsatz ist in der Magnetresonanztomographie (MRT) weit verbreitet.

Sie haben auch eine ausreichende physikalische Dichte, damit sie in Kombination mit CO<sub>2</sub> alternativ als Kontrastmittel bei Untersuchungen mit Röntgenstrahlen eingesetzt werden können (137). Für diese Verwendung sind diese Substanzen aber nicht etabliert und zugelassen. Ein großer Nachteil ist neben den höheren Kosten die geringere Qualität der Kontrastgebung.

Die gadoliniumhaltigen Verbindungen werden genau wie jodhaltige Kontrastmittel in erster Linie über die Nieren ausgeschieden. Im Gegensatz zu diesen sind sie aber kaum nephrotoxisch (157;159).

In einer prospektiven Studie kam es bei 32 Patienten mit verminderter Kreatininclearance zu keiner signifikanten Verschlechterung der Nierenfunktion (159). In einer weiteren Studie konnte bei 21 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ebenfalls keine Verschlechterung festgestellt werden (157).

Somit sollte wenn möglich eine Magnetresonanz-Untersuchung der Kernspintomographie oder einer konventionellen Angiographie vorgezogen werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit Niereninsuffizienz oder einer Allergie auf jodhaltige Kontrastmittel (53;55;137).

### **3.4.6 Prostaglandine**

Bei älteren Menschen, Patienten mit Niereninsuffizienz und bei einer Therapie mit NSAID ist eine verminderte Prostaglandinsynthese zu erwarten (3). Allen aufgezählten Faktoren wurde in Studien ein gesteigertes Risiko für eine KMN beigemessen. Deshalb liegt der Schluss nahe, dass der Wegfall protektiv wirkender Prostaglandine ihre Entstehung begünstigt.

Zwei Pilotstudien konnten diese Theorie zumindest teilweise bestätigen. So gibt es Hinweise, dass sowohl Misoprostol (51) als auch die intravenöse Gabe von ProstaglandinE1 (83) eine prophylaktische Wirkung erzielen. Genauere Untersuchungen hierzu stehen noch aus.

### **3.4.7 Vasodilatoren**

Verschiedene in der Niere vasodilatierend wirkende Substanzen wurden für die Prophylaxe der KMN in Erwägung gezogen.

### **Dopamin**

Dopamin steigert in niedriger Dosierung die Durchblutung der Niere und fördert die Diurese.

Zwei kleine Studien zeigten einen positiven Effekt der prophylaktischen Dopamingabe. Dabei waren die Retentionsparameter im Vergleich zur ‚Kontrollgruppe nach 24 h signifikant niedriger (54;75). Danach endete der Beobachtungszeitraum der einen Studie, während in der anderen bis zu Tag 4 nach der Untersuchung kein statistisch relevanter Unterschied mehr erkennbar war.

In der größten Studie, die einen Benefit einer Dopamingabe ausmachte erhielten die Patienten der Kontrollgruppe Lasix und Mannitol. Da diese Substanzen die Entstehung einer KMN begünstigen (siehe Kapitel 3.4.3), kann die niedrigere Inzidenz in der Dopamingruppe damit zusammenhängen, dass diese Gruppe diese Substanzen nicht bekommen hat (52).

Demgegenüber stehen Studien, die keine prophylaktische Wirkung sondern sogar negative Effekte einer Dopamingabe aufzeigten. In der einen Untersuchung war die

Inzidenz der KMN bei Diabetikern die Dopamin bekommen hatten signifikant höher als ohne (168). Die andere zeigte nach Dopamingabe einen schwereren und verlängerten Verlauf der KMN (1).

In Anbetracht der ungewissen Wirkung, der vielfältigen Nebenwirkungen und der aufwendigen Verabreichung ist die prophylaktische Gabe nicht indiziert.

### **Fenoldopam**

Fenoldopam ist ein selektiver Dopamin-1-Rezeptorantagonist, der selektiv den Blutfluss in der Nierenrinde und im äusseren Nierenmark steigert, während der systemische Gefäßwiderstand abnimmt. Im Tiermodell konnte Bakris zeigen, dass die Abnahme des RBF und der GFR nach Kontrastmittelexposition durch diese Substanz verhindert wird (15). Klinische Studien hierzu lieferten sehr unterschiedliche Ergebnisse. Nachdem mehrere kleinere Studien für einen prophylaktischen Effekt sprachen (82;95;161), konnte dieser in neueren, größeren Untersuchungen nicht bestätigt werden (4;151).

### **ANP**

Die intraarterielle Injektion des atrialen natriuretischen Peptides (ANP) konnte im Tierexperiment einen Kontrastmittel-induzierten Abfall der GFR vermeiden (99).

Dagegen konnte eine große prospektive, randomisierte Studie keinen Vorteil einer ANP Injektion ausmachen (86). Bei Diabetikern mit NI war die Inzidenz der KMN mit ANP-Gabe sogar erhöht (87).

### **Calciumantagonisten**

Auch die prophylaktische Wirkung von Calciumantagonisten wurde untersucht, nachdem beobachtet wurde, dass die Kontraktion der Nierengefäße durch einen Anstieg des intrazellulären Calciums vermittelt wird (13).

In kleinen prospektiven Studien konnten Calciumantagonisten die Verminderung der GFR nach Kontrastmittelgabe abschwächen (117;141). Nachfolgende Studien mit 80 und 120 Patienten konnten den positiven Effekt nicht bestätigen (31;81).

### **3.4.8 Endothelin-Antagonisten**

Endothelin ist ein wirkungsvoller Vasokonstriktor, der in den Endothelzellen gebildet wird. Es wird in kultivierten Endothelzellen durch Kontrastmittel freigesetzt (60). Bei Patienten, die Kontrastmittel bekommen haben, steigt der Endothelinspiegel im Blut in etwa in dem Zeitrahmen, in dem auch der verminderte renale Blutfluss zu beobachten ist (33;99;141). Die Blutspiegel sind höher nach größeren Kontrastmitteldosen und nach hochosmolarem, im Vergleich zu niedrigosmolarem Kontrastmittel (35;59). In Tierstudien konnte durch die Gabe von Endothelinrezeptorantagonisten die Abnahme des renalen Blutflusses und der GFR verringert werden (121;122). Da ein nicht-selektiver Endothelinantagonist genauso wie ein selektiver Endothelin-A-Antagonist im Tiermodell die Inzidenz der KMN vermindert, wird angenommen, dass der protektive Effekt vor allem über den Endothelin-A-Rezeptoren vermittelt wird (22).

Diese Beobachtungen gaben Anlass zur Hoffnung, dass durch eine Blockade der Endothelinrezeptoren die renale Vasokonstriktion vermindert und so einer KMN vorgebeugt werden kann. Leider wurden diese Annahme nicht bestätigt. In einer klinischen Studie von Wang et al. erzielte die Gabe eines nichtselektiven Endothelinrezeptorantagonisten sogar eine gegenteilige Wirkung, sie erhöhte die Inzidenz der KMN im Vergleich zur Placebogruppe (165).

### **3.4.9 Dialyse**

Die Dialyse nach Kontrastmittelgabe ist ein geeignetes Verfahren zur Elimination des Kontrastmittels (11).

Aus theoretischen Überlegungen ist eine möglichst schnelle Entfernung des Kontrastmittels wünschenswert, da die Niere dadurch dem schädigendem Agens über einem kürzeren Zeitraum ausgesetzt ist. Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann sich die Kontrastmittelausscheidung jedoch über Wochen hinziehen.

Klinische Studien bestätigten die erfolgreiche Elimination des Kontrastmittels, eine Dialysebehandlung hatte aber keine positiven Auswirkungen auf die Inzidenz und den klinischen Verlauf einer KMN (20;92;164). In einer weiteren Untersuchung lag bei 31 Patienten trotz fünfstündiger Dialyse die Inzidenz der KMN bei 61%. Sie war damit deutlich höher als die zu erwartende Inzidenz für Patienten mit einem ähnlichen Risikoprofil (67).

Trotz erfolgreicher Entfernung des Kontrastmittels ist die Dialyse nicht zur Prophylaxe der KMN geeignet. Das liegt wahrscheinlich daran, dass organisatorisch bedingt zwischen der Kontrastmitteluntersuchung und dem Beginn der Dialyse ein Zeitraum von 1-2 Stunden liegt. Da die hämodynamischen Veränderungen der Niere sofort nach der Kontrastmittelgabe auftreten ist anzunehmen, dass zu diesem Zeitpunkt die Niere schon geschädigt ist.

### **3.4.10 Hämofiltration**

Im Gegensatz zur Dialyse zeigt eine kürzlich veröffentlichte Studie eine positive Wirkung der Hämofiltration.

In einer Studie mit 114 Patienten konnte Marenzi einen prophylaktischen Effekt durch eine kontinuierliche Hämofiltration 4-8 Stunden vor bis 18-24 Stunden nach einer Herzkatheteruntersuchung bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Serumkreatinin >2mg/dl) zeigen. Dabei trat in der Kontrollgruppe, die nur mit isotonischer Kochsalzlösung hydriert wurde, bei 50% der Patienten eine KMN auf, während es in der Hämofiltrationsgruppe nur 5% waren ( $p < 0,001$ ). Auch in der Mortalität konnte ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden. Bei Patienten, die eine Hämofiltration erhielten, war die Krankenhausmortalität (2% vs. 14%  $p = 0,02$ ) und die Mortalität nach einem Jahr war mit 10% im Vergleich zu 30% niedriger als in der Vergleichsgruppe ( $p = 0,01$ ).

Die Autoren weisen allerdings darauf hin, dass besonders die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes eine Folge der besseren Überwachung sein könnte, die bei den Patienten mit Hämofiltration durchgeführt wurde, da sie im Gegensatz zu den anderen Patienten auf der Intensivstation behandelt wurden.

Die Hämofiltration bietet gegenüber der Dialyse einige Vorteile. Die hämodynamische Stabilität ist gewährleistet und sie kann zeitgleich mit der Kontrastmitteluntersuchung angewendet werden. Somit kann das zirkulierende Blutvolumen genau kontrolliert und damit eine Minderperfusion der Nieren vermieden werden. Das ist insbesondere bei instabilen Patienten bei kardiovaskulären Geschehen wie z.B. Myokardinfarkt oder Lungenödem von großer Bedeutung.

Die Ergebnisse dieser Studie sprechen für eine Hämofiltration bei Patienten mit Niereninsuffizienz, deren Serumkreatinin über 2mg/dl liegt. Zudem gibt es Hinweise,

dass der prophylaktische Nutzen dieser Maßnahme bei Patienten mit weiter fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Serumkreatinin über 4mg/dl) noch stärker ausgeprägt ist. Allerdings ist das Ausmaß dieser invasiven Maßnahme zu berücksichtigen. So ist eine Antikoagulation erforderlich, welche lebensbedrohliche Blutungen nach sich ziehen kann. Im Vergleich zur Hämofiltration ist die prophylaktische Gabe von Theophyllin und ACC sehr viel weniger invasiv und nebenwirkungsärmer. Zudem sind die hohen Kosten der Hämofiltration zu berücksichtigen, welche nur in intensivmedizinischen Einrichtungen durchgeführt werden kann. Dennoch ist für bestimmte Hochrisikopatienten die Hämofiltration eine vielversprechende Maßnahme. Welche Patienten genau von ihr profitieren, sollte in Folgestudien evaluiert werden (98).

### **3.5 Evidenzbasierte Prophylaxe der Kontrastmittelneuropathie**

Im folgenden Kapitel sind die Maßnahmen zusammengefasst, mit denen das Risiko einer Kontrastmittelneuropathie (KMN) so gering wie möglich gehalten werden kann. Sie sind das Ergebnis einer ausgiebigen Literaturrecherche. Die einzelnen Punkte wurden in den vorangegangenen Kapiteln bereits erörtert. Von den vielen Ideen, mit welchen Substanzen man eine Prophylaxe der KMN durchführen könne, zeigten in klinischen Studien nur wenige einen nachweisbaren prophylaktischen Effekt. Neben einer medikamentösen Prophylaxe gibt es aber auch sehr wirkungsvolle allgemeine Maßnahmen. In Abbildung 20 wird in einem Flussdiagramm aufgezeigt, wie nach dem aktuellen Kenntnisstand das Risiko einer KMN minimiert werden kann.

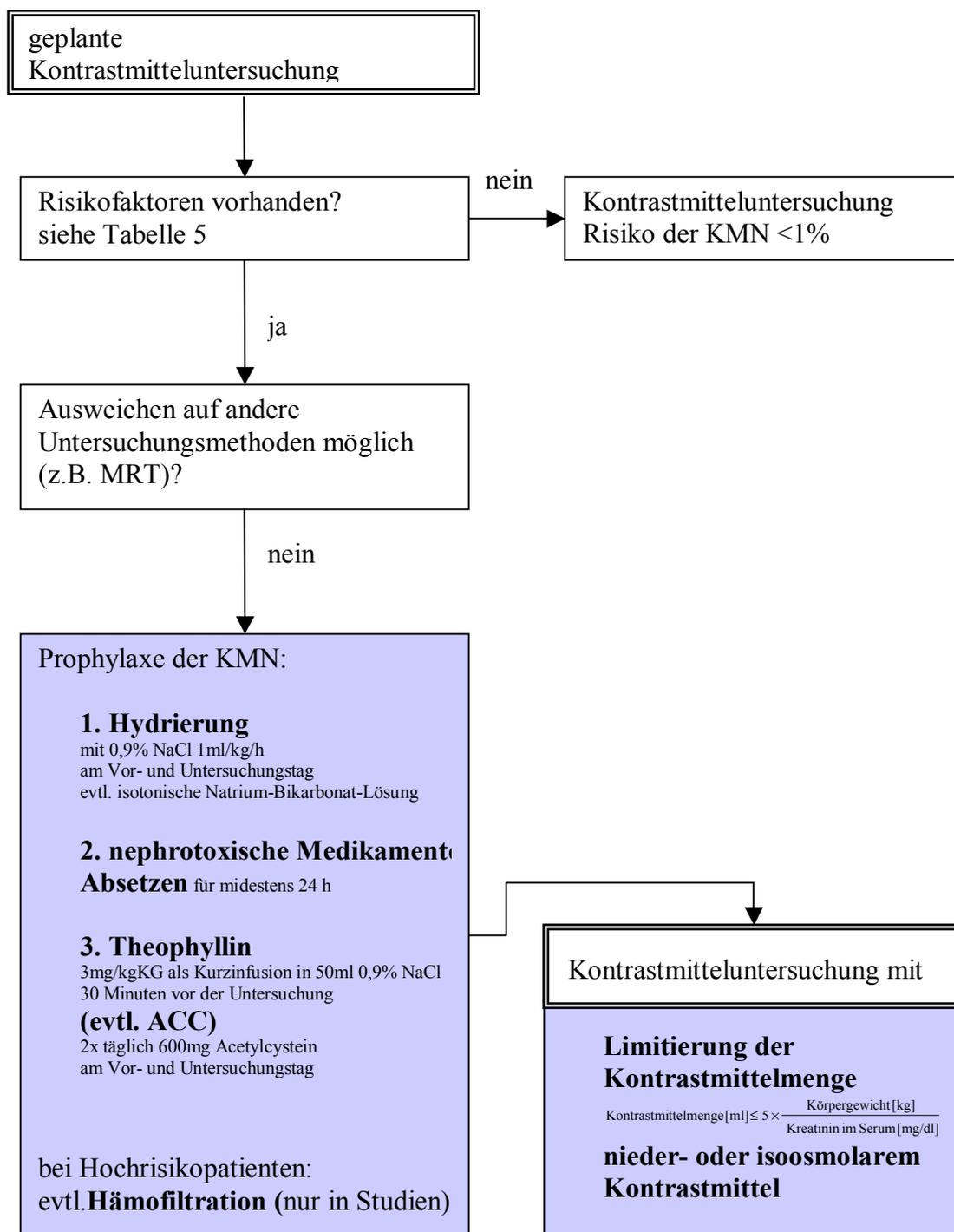


Abbildung 20: Flussdiagramm zur Prophylaxe der KMN

An erster Stelle steht die Kontrolle der Risikofaktoren (siehe Tabelle 5). Ist keiner dieser Faktoren vorhanden, so liegt die Inzidenz einer KMN bei unter 1%.

Wenn mindestens ein Risikofaktor vorliegt, müssen weitere Maßnahmen zur Prophylaxe ergriffen werden.

Zunächst sollte die Indikation zu der Kontrastmitteluntersuchung überprüft und alternative Untersuchungsmethoden ohne jodhaltiges Kontrastmittel, wie z.B. MRT oder Sonographie in Erwägung gezogen werden.

Kann auf die Untersuchung nicht verzichtet werden, so gibt es verschiedene Maßnahmen, für die eine Risikoreduktion nachgewiesen ist.

Dazu gehört die Hydrierung des Patienten. Diese sollte wenn möglich am Vor- und Untersuchungstag mit einer 0,9% NaCl-Lösung durchgeführt werden, in Notfallsituationen so früh wie möglich.

Eine erst kürzlich veröffentlichte Studie zeigte eine effektive prophylaktische Wirkung einer isotonischen Natrium-Bikarbonat-Lösung. Diese wird eine Stunde vor der Untersuchung mit einer Geschwindigkeit von 3ml/kg pro Stunde verabreicht und in den 6 Stunden danach mit 1ml/kg pro Stunde (siehe 3.4.1. S.82). Da es bisher aber nur eine einzige Untersuchung zu diesem Thema gibt, sollten weitere Studien zeigen, welche Patienten genau davon profitieren.

Eine weitere wichtige Maßnahme ist das Absetzen einer nephrotoxischen Begleitmedikation vor der Kontrastmitteluntersuchung. Dazu zählen insbesondere Aminoglykoside, Vancomycin, Amphotericin B, Ciclosporin A, NSAID und Diuretika (29;37;51;61;106;146;149;166). Diese sollten, wenn es die Situation erlaubt, mindestens ab 24h vor der Kontrastmittelgabe abgesetzt werden. Ist das nicht möglich, so muss individuell eine Risiko-Nutzen-Analyse der geplanten Untersuchung durchgeführt werden.

Ein weiteres Medikament, welches unbedingt pausiert werden sollte, ist Metformin. Patienten, die diese Substanz bekommen, können nach Kontrastmittelgabe eine Laktatazidose entwickeln. Deshalb muß bei ihnen Laktat im Serum und der pH-Wert des Blutes kontrolliert werden. Zudem ist auf die klinischen Zeichen einer Laktatazidose zu achten (Übelkeit, Erbrechen, Somnolenz, epigastrische Schmerzen, Anorexie, Hyperventilation, Lethargie, Diarrhoe und gesteigerter Durst).

<b>Medikament</b>	<b>Verfahren</b>
Aminoglykoside Vancomycin Amphotericin B Ciclosporin A	Wenn möglich 24h vor der Kontrastmitteluntersuchung absetzen (29;37;61;146)
NSAID	Wenn möglich 24h vor der Kontrastmitteluntersuchung absetzen (51)
Diuretika	Wenn möglich 24h vor der Kontrastmitteluntersuchung absetzen (106;149;166)
Metformin	Möglichst <b>48h</b> vor der Kontrastmitteluntersuchung absetzen. Außerdem Laktat im Serum und des Blut-pH-nach Kontrastmittelgabe bestimmen und auf Anzeichen einer Laktatazidose achten (Übelkeit, Erbrechen, Somnolenz, epigastrische Schmerzen, Anorexie, Hyperventilation, Lethargie, Diarrhoe, und gesteigerter Durst) (156).

**Tabelle 14: Medikamente, welche nach Möglichkeit vor Kontrastmitteluntersuchungen abgesetzt werden müssen**

Neben den genannten unspezifischen Maßnahmen sollte bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko haben eine KMN zu entwickeln, eine medikamentöse Prophylaxe mit Theophyllin und ACC nach folgendem Schema durchgeführt werden:

	<b>Vortag</b>	<b>Untersuchungstag</b>
Theophyllin	-	3mg/kgKG als Kurzinfusion in 50ml 0,9% NaCl 30 Minuten vor der Untersuchung
ACC 600mg	1 - 0 - 1	1 - 0 - 1

**Tabelle 15: Medikamentöse Prophylaxe der KMN**

Zudem kann bei Hochrisikopatienten eine kontinuierliche Hämofiltration 4-8 Stunden vor bis 18-24 Stunden nach Kontrastmittelgabe in Betracht gezogen werden. Abgesehen von dem großen Aufwand dieser Maßnahme muß individuell die Gefahr von

Nebenwirkungen der Antikoagulation mit der prophylaktischen Wirkung abgewogen werden.

Zusätzlich zu diesen Maßnahmen, die im Vorfeld eingeleitet werden sind bei der Untersuchung folgende Dinge zu beachten:

Die Kontrastmittelmenge sollte nach Möglichkeit den mit folgender Formel berechneten Wert nicht überschreiten.

$$\text{Kontrastmittelmenge [ml]} \leq 5 \times \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Kreatinin im Serum [mg/dl]}}$$

Außerdem sind nieder- oder isoosmolare Kontrastmittel zu favorisieren.

Nach erfolgter Untersuchung ist eine Kontrolle der Nierenfunktion über die Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff-N unverzichtbar.

#### **4 Ausblick**

Theophyllin ist eine effektive, kurzfristig und sicher durchführbare Prophylaxe der Kontrastmittelnephropathie bei Intensivpatienten, die mehr als 100ml Kontrastmittel bekommen.

Weitere Studien sollten untersuchen, ob eine Kombination mit ACC noch effektiver ist als die alleinige Gabe von Theophyllin.

## VI Zusammenfassung

In letzter Zeit konnte gezeigt werden, dass eine medikamentöse Prophylaxe mit ACC oder Theophyllin die Inzidenz der Kontrastmittelnephropathie vermindert. Der prophylaktische Nutzen dieser beiden Substanzen wurde aber noch nie direkt miteinander verglichen, auch ein von der Pathophysiologie sehr wahrscheinlicher additiver Effekt wurde bisher nicht untersucht.

### Methoden:

91 Intensivpatienten mit mehr als einem Risikofaktor zur Entstehung einer Kontrastmittelnephropathie unterliefen insgesamt 150 Kontrastmitteluntersuchungen. Sie wurden zu jeder Untersuchung randomisiert und enthielten entweder 200mg Theophyllin i.v. (Gruppe T) oder 600mg ACC i.v. zweimal täglich am Vor- und Untersuchungstag (Gruppe A) oder eine Kombination von beiden Medikamenten (Gruppe A+T).

### Ergebnisse:

Die Patienten der Gruppen T, A und A+T waren vergleichbar bezüglich der Ausgangswerte des Serumkreatinins (Mittelwert±Standardabweichung: 1,25±0,61 mg/dl vs. 1,25±0,74 mg/dl vs. 1,28±0,74 mg/dl), der Kontrastmittelmenge (163,4±58,1 ml vs. 150,6±33,4 ml vs. 157,1±45,0 ml) und der Diabetesprävalenz (29% vs. 32% vs. 20%). Primärer Endpunkt: Die Inzidenz der Kontrastmittelnephropathie (nach der Barrett-Definition: Anstieg des Serumkreatinins um  $\geq 5$ mg/dl innerhalb von 48h nach Kontrastmittelapplikation) in den Gruppen T, A und A+T waren jeweils 1/51 (2%), 6/50 (12%) und 2/49 (4%). Die Inzidenz war bei den Patienten, die nur Theophyllin bekommen hatten im Vergleich zu der Gruppe, die nur ACC bekommen hatte signifikant niedriger ( $p=0,047$ ). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen A und A+T ( $p=0,148$ ) und T und A+T ( $p=0,53$ ).

Sekundärer Endpunkt: Bei den Patienten in der Gruppe A änderte sich das Kreatinin im Serum nach 12, 24 und 48 h nicht im Vergleich zum Ausgangswert. Im Gegensatz dazu sanken in der Gruppe T diese Werte bei der 12- und 48-Stunden-Messung. In der Gruppe A+T waren sie zu den Messungen nach 24 und 48h im Vergleich zum Ausgangswert signifikant niedriger. Die BUN-Werte waren in der Gruppe A und T stabil, wogegen sie

in der Gruppe A+T absanken. Die multiple Regressionsanalyse zeigte, dass die Patienten der Gruppe A einen signifikant höheren maximalen Anstieg des Serumkreatinins im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen aufwiesen.

**Zusammenfassung:**

Das Risiko der Kontrastmittelneuropathie bei Intensivpatienten kann mit Theophyllin vermindert werden. Weitere Studien sollten untersuchen, ob und bei welchen Patienten eine Kombination mit ACC eine bessere prophylaktische Wirkung erzielt als Theophyllin allein.

## VII Anhang

### 1 Literaturverzeichnis

- (1) Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, Dosa S, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF; Harvey M; Kent KM; Leon MB. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1999; 83(2):260-3, A5.
- (2) Agmon Y, Dinour D, Brezis M. Disparate effects of adenosine A1- and A2-receptor agonists on intrarenal blood flow. *Am J Physiol* 1993; 265(6 Pt 2):F802-F806.
- (3) Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994; 94(3):1069-1075.
- (4) Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM, Gupta A, Volkert P, Shalev Y, Bajwa TK. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 57(3):279-283.
- (5) Almen T. Development of nonionic contrast media. *Invest Radiol* 1985; 20(1 Suppl):S2-S9.
- (6) Almen T. The etiology of contrast medium reactions. *Invest Radiol* 1994; 29 Suppl 1:S37-S45.
- (7) Almen TH, van Westen D, Frennby B, Sterner G, Chai CM, Mansson SA. Biliary excretion and biliary clearance from plasma of iohexol in normal and nephrectomized pigs. *Acad Radiol* 2002; 9 Suppl 1:S58-S61.
- (8) Arakawa K, Suzuki H, Naitoh M, Matsumoto A, Hayashi K, Matsuda H, Ichihara A, Kubota E; Saruta T. Role of adenosine in the renal responses to contrast medium. *Kidney Int* 1996; 49(5):1199-1206.
- (9) Arend LJ, Bakris GL, Burnett JC, Jr., Megerian C, Spielman WS. Role for intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. *J Lab Clin Med* 1987; 110(4):406-411.

- (10) Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348(6):491-499.
- (11) Baars HG, Schabel J, Weiss M. [Contrast medium elimination by hemodialysis]. *Z Urol Nephrol* 1984; 77(8):473-481.
- (12) 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(12):2114-2118.
- (13) Bakris GL, Burnett JC, Jr. A role for calcium in radiocontrast-induced reductions in renal hemodynamics. *Kidney Int* 1985; 27(2):465-468.
- (14) Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC, Jr. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1990; 258(1 Pt 2):F115-F120.
- (15) Bakris GL, Lass NA, Glock D. Renal hemodynamics in radiocontrast medium-induced renal dysfunction: A role for dopamine-1 receptors. *Kidney Int* 1999; 56(1):206-210.
- (16) Barrett BJ. Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5(2):125-137.
- (17) Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188(1):171-178.
- (18) Barrett BJ, Parfrey PS. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331(21):1449-1450.
- (19) Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, McDonald J, Kent G, Hefferton D, O'Dea F, Stone E, Reddy R, McManamon PJ. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992; 41(5):1274-1279.
- (20) Berger ED, Bader BD, Bosker J, Risler T, Erley CM. [Contrast media-induced kidney failure cannot be prevented by hemodialysis]. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126(7):162-166.
- (21) Birck R, Krzossok S, Markowetz F, Schnulle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362(9384):598-603.
- (22) Bird JE, Giancarli MR, Megill JR, Durham SK. Effects of endothelin in radiocontrast-induced nephropathy in rats are mediated through endothelin-A receptors. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7(8):1153-1157.

- (23) Boccalandro F, Amhad M, Smalling RW, Sdringola S. Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 58(3):336-341.
- (24) Brezis M, Greenfeld Z, Herman M, Meyer JJ, Heyman SN, Rosen S. Experimental nephrotoxicity of the radiocontrast agents iohexol, ioxaglate, and iothalamate. An in vitro and in vivo study. *Invest Radiol* 1991; 26(4):325-331.
- (25) Brezis M, Heyman SN, Dinour D, Epstein FH, Rosen S. Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation. Studies in isolated and intact rat kidneys. *J Clin Invest* 1991; 88(2):390-395.
- (26) Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, Lepore S, Librera M, Villari B, Colombo A, Ricciardelli B. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(2):298-303.
- (27) Brown R, Ransil B, Clark B. Prehydration protects against contrast nephropathy in high risk patients undergoing cardiac catheterisation. *J.Am.Soc.Nephrol.* 1996.
- (28) Caldicott WJ, Hollenberg NK, Abrams HL. Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media. Evidence for vasoconstriction induced by renin-angiotensin system. *Invest Radiol* 1970; 5(6):539-547.
- (29) Cantley LG, Spokes K, Clark B, McMahon EG, Carter J, Epstein FH. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int* 1993; 44(6):1217-1223.
- (30) Carraro M, Malalan F, Antonione R, Stacul F, Cova M, Petz S Assante,M.; Grynne,B.; Haider,T.; Palma,L.D.; Faccini,L.. Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial. *Eur Radiol* 1998; 8(1):144-147.
- (31) Carraro M, Mancini W, Artero M, Stacul F, Grotto M, Cova M, Faccini L. Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(3):444-448.
- (32) Carraro M, Stacul F, Collari P, Toson D, Zucconi F, Torre R Faccini,L.; Dalla,Palma L.. Contrast media nephrotoxicity: urinary protein and enzyme pattern in patients with or without saline infusion during digital subtracting angiography. *Contrib Nephrol* 1993; 101:251-254.

- (33) Cavaliere G, Arrigo G, D'Amico G, Bernasconi P, Schiavina G, Dellafiore L Vergnaghi, D.. Tubular nephrotoxicity after intravenous urography with ionic high-osmolal and nonionic low-osmolal contrast media in patients with chronic renal insufficiency. *Nephron* 1987; 46(2):128-133.
- (34) Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86(6 Pt 1):649-652.
- (35) Clark BA, Kim D, Epstein FH. Endothelin and atrial natriuretic peptide levels following radiocontrast exposure in humans. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(1):82-86.
- (36) Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: clinical risk model. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 141(5):1027-1033.
- (37) Cunha MA, Schor N. Effects of gentamicin, lipopolysaccharide, and contrast media on immortalized proximal tubular cells. *Ren Fail* 2002; 24(6):687-690.
- (38) D'Elia JA, Gleason RE, Alday M, Malarick C, Godley K, Warram J, Kaldany, A.; Weinrauch, L.A. Nephrotoxicity from angiographic contrast material. A prospective study. *Am J Med* 1982; 72(5):719-725.
- (39) Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, Pieper K, Skelton TN, Schwab SJ, Bashore, T.M.. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial. *Ann Intern Med* 1989; 110(2):119-124.
- (40) Deray G, Martinez F, Cacoub P, Baumelou B, Baumelou A, Jacobs C. A role for adenosine calcium and ischemia in radiocontrast-induced intrarenal vasoconstriction. *Am J Nephrol* 1990; 10(4):316-322.
- (41) Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol* 2002; 89(3):356-358.
- (42) Durham JD, Caputo C, Dokko J, Zaharakis T, Pahlavan M, Keltz J, Dutka, P.; Marzo, K.; Maesaka, J.K.; Fishbane, S.. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002; 62(6):2202-2207.
- (43) Eisenberg RL, Bank WO, Hedgcock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 136(5):859-861.

- (44) Erley CM, Duda SH, Rehfuss D, Scholtes B, Bock J, Muller C, Osswald,H.; Risler,T.. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(5):1146-1149.
- (45) Erley CM, Duda SH, Schlepckow S, Koehler J, Huppert PE, Strohmaier WL, Bohle,A.; Risler,T.; Osswald,H.. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int* 1994; 45(5):1425-1431.
- (46) Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL, DeFranco,A.C.; Eagle,K.A.; McGinnity,J.G.; Patel,K.; Maxwell-Eward,A.; Bondie,D.; Moscucci,M.. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002; 90(10):1068-1073.
- (47) Fung JW, Szeto CC, Chan WW, Kum LC, Chan AK, Wong JT, Wu,E.B.; Yip,G.W.; Chan,J.Y.; Yu,C.M.; Woo,K.S.; Sanderson,J.E.. Effect of N-acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy in patients with moderate to severe renal insufficiency: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(5):801-808.
- (48) Goldenberg I, Shechter M, Matetzky S, Jonas M, Adam M, Pres H, Elian,D.; Agranat,O.; Schwammenthal,E.; Guetta,V.. Oral acetylcysteine as an adjunct to saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy following coronary angiography. A randomized controlled trial and review of the current literature. *Eur Heart J* 2004; 25(3):212-218.
- (49) Granger DN, Hollwarth ME, Parks DA. Ischemia-reperfusion injury: role of oxygen-derived free radicals. *Acta Physiol Scand Suppl* 1986; 548:47-63.
- (50) Grynne BH, Nossen JO, Bolstad B, Borch KW. Main results of the first comparative clinical studies on Visipaque. *Acta Radiol Suppl* 1995; 399:265-270.
- (51) Gurkowski L, MacDougall M, Wiegmann T. Effects of Misoprostol on Contrast-Induced Renal Dysfunction. *Am J Ther* 1995; 2(11):837-842.
- (52) Hall KA, Wong RW, Hunter GC, Camazine BM, Rappaport WA, Smyth SH, Bull,D.A.; McIntyre,K.E.; Bernhard,V.M.; Misiorowski,R.L.. Contrast-induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy. *J Surg Res* 1992; 53(4):317-320.

- (53) Hammer FD, Malaise J, Goffette PP, Mathurin P. Gadolinium dimeglumine: an alternative contrast agent for digital subtraction angiography in patients with renal failure. *Transplant Proc* 2000; 32(2):432-433.
- (54) Hans SS, Hans BA, Dhillon R, Dmuchowski C, Glover J. Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency. *Am Surg* 1998; 64(5):432-436.
- (55) Hatrick AG, Jarosz JM, Irvine AT. Gadopentate dimeglumine as an alternative contrast agent for use in interventional procedures. *Clin Radiol* 1997; 52(12):948-952.
- (56) Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rosen S. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 1991; 40(4):632-642.
- (57) Heyman SN, Brezis M, Greenfeld Z, Rosen S. Protective role of furosemide and saline in radiocontrast-induced acute renal failure in the rat. *Am J Kidney Dis* 1989; 14(5):377-385.
- (58) Heyman SN, Brezis M, Reubinoff CA, Greenfeld Z, Lechene C, Epstein FH, Rosen S. Acute renal failure with selective medullary injury in the rat. *J Clin Invest* 1988; 82(2):401-412.
- (59) Heyman SN, Clark BA, Cantley L, Spokes K, Rosen S, Brezis M, Epstein F.H.. Effects of ioversol versus iothalamate on endothelin release and radiocontrast nephropathy. *Invest Radiol* 1993; 28(4):313-318.
- (60) Heyman SN, Clark BA, Kaiser N, Spokes K, Rosen S, Brezis M, Epstein F.H.. Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3(1):58-65.
- (61) Heyman SN, Fuchs S, Jaffe R, Shina A, Ellezian L, Brezis M, Rosen S. Renal microcirculation and tissue damage during acute ureteral obstruction in the rat: effect of saline infusion, indomethacin and radiocontrast. *Kidney Int* 1997; 51(3):653-663.
- (62) Heyman SN, Goldfarb M, Shina A, Karmeli F, Rosen S. N-acetylcysteine ameliorates renal microcirculation: studies in rats. *Kidney Int* 2003; 63(2):634-641.
- (63) Heyman SN, Rosen S, Brezis M. Radiocontrast nephropathy: a paradigm for the synergism between toxic and hypoxic insults in the kidney. *Exp Nephrol* 1994; 2(3):153-157.

- (64) Holland MD, Galla JH, Sanders PW, Luke RG. Effect of urinary pH and diatrizoate on Bence Jones protein nephrotoxicity in the rat. *Kidney Int* 1985; 27(1):46-50.
- (65) Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983; 74(2):243-248.
- (66) Huber W, Ilgmann K, Page M, Hennig M, Schweigart U, Jeschke B, Lutitsky,L.; Weiss,W.; Salmhofer,H.; Classen,M.. Effect of theophylline on contrast material-nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology* 2002; 223(3):772-779.
- (67) Huber W, Jeschke B, Kreymann B, Hennig M, Page M, Salmhofer H, Eckel,F.; Schmidt,U.; Umgelter,A.; Schweigart,U.; Classen,M.. Haemodialysis for the prevention of contrast-induced nephropathy: outcome of 31 patients with severely impaired renal function, comparison with patients at similar risk and review. *Invest Radiol* 2002; 37(9):471-481.
- (68) Huber W, Jeschke B, Page M, Weiss W, Salmhofer H, Schweigart U, Ilgmann,K.; Reichenberger,J.; Neu,B.; Classen,M.. Reduced incidence of radiocontrast-induced nephropathy in ICU patients under theophylline prophylaxis: a prospective comparison to series of patients at similar risk. *Intensive Care Med* 2001; 27(7):1200-1209.
- (69) Huber W, Schipek C, Ilgmann K, Page M, Hennig M, Wacker A, Schweigart,U.; Lutitsky,L.; Valina,C.; Seyfarth,M.; Schomig,A.; Classen,M.. Effectiveness of theophylline prophylaxis of renal impairment after coronary angiography in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol* 2003; 91(10):1157-1162.
- (70) Humes HD, Hunt DA, White MD. Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells. *Am J Physiol* 1987; 252(2 Pt 2):F246-F255.
- (71) Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Ashby DT, Fahy M, Mintz,G.S.; Kent,K.M.; Pichard,A.D.; Satler,L.F.; Stone,G.W.; Leon,M.B.. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003; 15(1):18-22.
- (72) Ix JH, McCulloch CE, Chertow GM. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(11):2747-2753.

- (73) Justesen P, Downes M, Grynne BH, Lang H, Rasch W, Seim E. Injection-associated pain in femoral arteriography: a European multicenter study comparing safety, tolerability, and efficacy of iodixanol and iopromide. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997; 20(4):251-256.
- (74) Kapoor A, Kumar S, Gulati S, Gambhir S, Sethi RS, Sinha N. The role of theophylline in contrast-induced nephropathy: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(11):1936-1941.
- (75) Kapoor A, Sinha N, Sharma RK, Shrivastava S, Radhakrishnan S, Goel PK, Bajaj,R.. Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure--a randomised study. *Int J Cardiol* 1996; 53(3):233-236.
- (76) Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990; 175(3):621-628.
- (77) Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP, Woods WT, Jr., Womack KA, McCoy CD, Katholi,C.R.; Moses,H.W.; Mishkel,G.J.; Lucore,C.L.; .. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology* 1995; 195(1):17-22.
- (78) Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology* 1997; 204(2):297-312.
- (79) Katzberg RW, Morris TW, Schulman G, Faillace RT, Boylan LM, Foley MJ, Spataro,R.F.; Fischer,H.W.. Reactions to intravenous contrast media. Part I: Severe and fatal cardiovascular reactions in a canine dehydration model. *Radiology* 1983; 147(2):327-330.
- (80) Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kwok OH, Yip A, Fan,K.; Lee,C.H.; Lam,W.F.. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289(5):553-558.
- (81) Khoury Z, Schlicht JR, Como J, Karschner JK, Shapiro AP, Mook WJ, Weber,R.J.. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. *Pharmacotherapy* 1995; 15(1):59-65.
- (82) Kini AA, Sharma SK. Managing the high-risk patient: experience with fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, in prevention of radiocontrast nephropathy during percutaneous coronary intervention. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2 Suppl 1:S19-S25.

- (83) Koch JA, Plum J, Grabensee B, Modder U. Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? PGE1 Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(1):43-49.
- (84) Kolonko A, Wiecek A, Kokot F. The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents. *J Nephrol* 1998; 11(3):151-156.
- (85) Kumar S, Hull JD, Lathi S, Cohen AJ, Pletka PG. Low incidence of renal failure after angiography. *Arch Intern Med* 1981; 141(10):1268-1270.
- (86) Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(4):674-680.
- (87) Kurnik BR, Weisberg LS, Cuttler IM, Kurnik PB. Effects of atrial natriuretic peptide versus mannitol on renal blood flow during radiocontrast infusion in chronic renal failure. *J Lab Clin Med* 1990; 116(1):27-36.
- (88) Kurnik BR, Weisberg LS, Kurnik PB. Renal and systemic oxygen consumption in patients with normal and abnormal renal function. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2(11):1617-1626.
- (89) Larson TS, Hudson K, Mertz JI, Romero JC, Knox FG. Renal vasoconstrictive response to contrast medium. The role of sodium balance and the renin-angiotensin system. *J Lab Clin Med* 1983; 101(3):385-391.
- (90) Lasser EC, Lyon SG, Berry CC. Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the U.S. Food and Drug Administration. *Radiology* 1997; 203(3):605-610.
- (91) Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, Lautin, J.L.; Braha, S.; Kadish, E.G.; Sprayregen, S.. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157(1):49-58.
- (92) Lehnert T, Keller E, Gondolf K, Schaffner T, Pavenstadt H, Schollmeyer P. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(2):358-362.
- (93) Leucutia T. Multiple myeloma and intravenous pyelography. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1961; 85:187-189.
- (94) Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996; 275(19):1489-1494.

- (95) Madyoon H, Croushore L, Weaver D, Mathur V. Use of fenoldopam to prevent radiocontrast nephropathy in high-risk patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53(3):341-345.
- (96) Maggirwar SB, Dhanraj DN, Somani SM, Ramkumar V. Adenosine acts as an endogenous activator of the cellular antioxidant defense system. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 201(2):508-515.
- (97) Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89(5):615-620.
- (98) Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, Trabattoni, D.; Fabbicchi, F.; Montorsi, P.; Bartorelli, A.L.. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349(14):1333-1340.
- (99) Margulies KB, Hildebrand FL, Heublein DM, Burnett JC, Jr. Radiocontrast increases plasma and urinary endothelin. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2(5):1041-1045.
- (100) Mason RA, Arbeit LA, Giron F. Renal dysfunction after arteriography. *JAMA* 1985; 253(7):1001-1004.
- (101) McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992; 183(2):519-521.
- (102) McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103(5):368-375.
- (103) Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin, R.M.; Van Moore, A.; Simonton, C.A., III; Rittase, R.A.; Norton, H.J.; Kennedy, T.P.. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(19):2328-2334.
- (104) Messana JM, Cieslinski DA, Nguyen VD, Humes HD. Comparison of the toxicity of the radiocontrast agents, iopamidol and diatrizoate, to rabbit renal proximal tubule cells in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244(3):1139-1144.
- (105) Miller DL, Chang R, Wells WT, Dowjat BA, Malinosky RM, Doppman JL. Intravascular contrast media: effect of dose on renal function. *Radiology* 1988; 167(3):607-611.

- (106) Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, Brinker JA, Fishman EK, Graziano S, Gopalan,R.. Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology* 1992; 182(3):649-655.
- (107) Morcos SK, Brown PW, Oldroyd S, el Nahas AM, Haylor J. Relationship between the diuretic effect of radiocontrast media and their ability to increase renal vascular resistance. *Br J Radiol* 1995; 68(812):850-853.
- (108) Morcos SK, Oldroyd S, Haylor J. Effect of radiographic contrast media on endothelium derived nitric oxide-dependent renal vasodilatation. *Br J Radiol* 1997; 70:154-159.
- (109) Morcos SK, Thomsen HS. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2001; 11(7):1267-1275.
- (110) Morcos SK, Thomsen HS. European Society of Urogenital Radiology guidelines on administering contrast media. *Abdom Imaging* 2003; 28(2):187-190.
- (111) Mudge GH. Nephrotoxicity of urographic radiocontrast drugs. *Kidney Int* 1980; 18(5):540-552.
- (112) Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch,S.; Roskamm,H.. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162(3):329-336.
- (113) Mueller C, Buerkle G, Perruchoud AP, Buettner HJ. Female sex and risk of contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol* 2004; 20(5):505-509.
- (114) Murakami R, Tajima H, Kumazaki T, Yamamoto K. Effect of iodixanol on renal function immediately after abdominal angiography. Clinical comparison with iomeprol and ioxaglate. *Acta Radiol* 1998; 39(4):368-371.
- (115) Murray RD, Churchill PC. Effects of adenosine receptor agonists in the isolated, perfused rat kidney. *Am J Physiol* 1984; 247(3 Pt 2):H343-H348.
- (116) Nallamothu BK, Bates ER, Hochman JS, Granger CB, Guetta V, Wilcox RG, White,H.D.; Armstrong,P.W.; Savonitto,S.; Jia,G.; Lincoff,A.M.; Topol,E.J.. Prognostic implication of activated partial thromboplastin time after reteplase or half-dose reteplase plus abciximab: results from the GUSTO-V trial. *Eur Heart J* 2005.

- (117) Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4(12):1030-1036.
- (118) Nicot GS, Merle LJ, Charmes JP, Valette JP, Nouaille YD, Lachatre GF, Leroux-Robert, C.. Transient glomerular proteinuria, enzymuria, and nephrotoxic reaction induced by radiocontrast media. *JAMA* 1984; 252(17):2432-2434.
- (119) Norby LH, DiBona GF. The renal vascular effects of meglumine diatrizoate. *J Pharmacol Exp Ther* 1975; 193(3):932-940.
- (120) Nygren A, Ulfendahl HR, Hansell P, Erikson U. Effects of intravenous contrast media on cortical and medullary blood flow in the rat kidney. *Invest Radiol* 1988; 23(10):753-761.
- (121) Oldroyd S, Slee SJ, Haylor J, Morcos SK, Wilson C. Role for endothelin in the renal responses to radiocontrast media in the rat. *Clin Sci (Lond)* 1994; 87(4):427-434.
- (122) Oldroyd SD, Haylor JL, Morcos SK. Bosentan, an orally active endothelin antagonist: effect on the renal response to contrast media. *Radiology* 1995; 196(3):661-665.
- (123) Osborne ED, Sutherland CG, Scholl AJ, Jr., Rowntree LG. Landmark article Feb 10, 1923: Roentgenography of urinary tract during excretion of sodium iodid. By Earl D. Osborne, Charles G. Sutherland, Albert J. Scholl, Jr. and Leonard G. Rowntree. *JAMA* 1983; 250(20):2848-2853.
- (124) Osswald H, Gleiter C. [Renal effects of adenosine: possible consequences for kidney transplantation]. *Zentralbl Chir* 1993; 118(2):90-102.
- (125) Osswald H, Gleiter C, Muhlbauer B. Therapeutic use of theophylline to antagonize renal effects of adenosine. *Clin Nephrol* 1995; 43 Suppl 1:S33-S37.
- (126) Osswald H, Muhlbauer B, Schenk F. Adenosine mediates tubuloglomerular feedback response: an element of metabolic control of kidney function. *Kidney Int Suppl* 1991; 32:S128-S131.
- (127) Osswald H, Nabakowski G, Hermes H. Adenosine as a possible mediator of metabolic control of glomerular filtration rate. *Int J Biochem* 1980; 12(1-2):263-267.

- (128) Osswald H, Spielman WS, Knox FG. Mechanism of adenosine-mediated decreases in glomerular filtration rate in dogs. *Circ Res* 1978; 43(3):465-469.
- (129) Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J Farid,N.; McManamon,P.J.. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; 320(3):143-149.
- (130) Parvez Z, Marsan RE, Moncada R, Patel N. Effect of contrast media on prostaglandin synthesis in vivo. *Invest Radiol* 1988; 23 Suppl 1:S178-S181.
- (131) Parvez Z, Ramamurthy S, Patel NB, Moncada R. Enzyme markers of contrast media-induced renal failure. *Invest Radiol* 1990; 25 Suppl 1:S133-S134.
- (132) PENDERGRASS EP, HODES PJ, TONDREAU RL, PowellL CC, BURDICK ED. Further consideration of deaths and unfavorable sequelae following the administration of contrast media in urography in the United States. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1955; 74(2):262-287.
- (133) Pflueger AC, Osswald H, Knox FG. Adenosine-induced renal vasoconstriction in diabetes mellitus rats: role of nitric oxide. *Am J Physiol* 1999; 276(3 Pt 2):F340-F346.
- (134) Rendl J, Imöhl B, Jenett M. In vivo deiodination of nonionic contrast media. 1999. 72nd Annual Meeting of the American Thyroid Association Palm Beach Florida 1999 abstract No. 141 [www.thyroid.org/abs.htm](http://www.thyroid.org/abs.htm).
- (135) Rendl J, Saller B. Schilddrüse und Röntgenkontrastmittel: Pathophysiologie, Häufigkeit und Prophylaxe Jodinduzierter Hyperthyreose. *Deutsches Ärzteblatt* 2001;(Heft 7):A-402.
- (136) Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med* 1990; 150(6):1237-1242.
- (137) Rieger J, Sitter T, Toepfer M, Linsenmaier U, Pfeifer KJ, Schiffel H. Gadolinium as an alternative contrast agent for diagnostic and interventional angiographic procedures in patients with impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(5):824-828.
- (138) Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Singh,M.; Bell,M.R.; Barsness,G.W.; Mathew,V.; Garratt,K.N.; Holmes,D.R.,Jr.. Incidence

- and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105(19):2259-2264.
- (139) Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism--a critical review. *Am J Kidney Dis* 1994; 24(4):713-727.
- (140) Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill, J.A.; Winniford, M.; Cohen, M.B.; VanFossen, D.B.. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47(1):254-261.
- (141) Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, Memoli B, Conte G, De Nicola L. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6(5):1451-1458.
- (142) Sandler CM. Contrast-agent-induced acute renal dysfunction--is iodixanol the answer? *N Engl J Med* 2003; 348(6):551-553.
- (143) Scheller B, Heib KD, Muller M, Hennen B, Ozbek C, Schieffer H. [Roentgen contrast media in invasive cardiology, side effects and different indications]. *Z Kardiol* 1998; 87(7):545-552.
- (144) Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN, Bashore, T.M.. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989; 320(3):149-153.
- (145) Shammass NW, Kapalis MJ, Harris M, McKinney D, Coyne EP. Aminophylline does not protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures. *J Invasive Cardiol* 2001; 13(11):738-740.
- (146) Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL, Maislin G. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. *Am J Med* 1987; 83(1):65-71.
- (147) Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(8):1383-1388.
- (148) Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 53(1):230-242.

- (149) Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331(21):1416-1420.
- (150) Spielman WS. Antagonistic effect of theophylline on the adenosine-induced decreased in renin release. *Am J Physiol* 1984; 247(2 Pt 2):F246-F251.
- (151) Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, Lepor NE, Madyoon H, Murray P, Wang, A.; Chu, A.A.; Schaer, G.L.; Stevens, M.; Wilensky, R.L.; O'Neill, W.W.. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(17):2284-2291.
- (152) Tagawa H, Vander AJ. Effects of adenosine compounds on renal function and renin secretion in dogs. *Circ Res* 1970; 26(3):327-338.
- (153) Taliercio CP, Vlietstra RE, Fisher LD, Burnett JC. Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med* 1986; 104(4):501-504.
- (154) Tepel M, van der GM, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343(3):180-184.
- (155) Thomsen HS, Bush WH, Jr. Adverse effects of contrast media: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998; 19(4):313-324.
- (156) Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol* 2003; 76(908):513-518.
- (157) Tombach B, Bremer C, Reimer P, Kisters K, Schaefer RM, Geens V, Heindel, W.. Renal tolerance of a neutral gadolinium chelate (gadobutrol) in patients with chronic renal failure: results of a randomized study. *Radiology* 2001; 218(3):651-657.
- (158) Touati C, Idee JM, Deray G, Santus R, Balut C, Beaufile H, Jouanneau, C.; Bourbouze, R.; Doucet, D.; Bonnemain, B.. Modulation of the renal effects of contrast media by endothelium-derived nitric oxide in the rat. *Invest Radiol* 1993; 28(9):814-820.
- (159) Townsend RR, Cohen DL, Katholi R, Swan SK, Davies BE, Bensek K, Lambrecht, L.; Parker, J.. Safety of intravenous gadolinium (Gd-BOPTA) infusion in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(6):1207-1212.

- (160) Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, Hewett J. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003; 93(1):C29-C34.
- (161) Tumlin JA, Wang A, Murray PT, Mathur VS. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. *Am Heart J* 2002; 143(5):894-903.
- (162) Vallero A, Cesano G, Pozzato M, Garbo R, Minelli M, Quarello F, Formica M.. [Contrast nephropathy in cardiac procedures: no advantages with prophylactic use of N-acetylcysteine (NAC)]. *G Ital Nefrol* 2002; 19(5):529-533.
- (163) VanZee BE, Hoy WE, Talley TE, Jaenike JR. Renal injury associated with intravenous pyelography in nondiabetic and diabetic patients. *Ann Intern Med* 1978; 89(1):51-54.
- (164) Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, Marti HP, Mohaupt M, Wiederkehr M, Cereghetti,C.; Serra,A.; Huynh-Do,U.; Uehlinger,D.; Frey,F.J.. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; 111(9):692-698.
- (165) Wang A, Holclaw T, Bashore TM, Freed MI, Miller D, Rudnick MR, Szerlip,H.; Thames,M.D.; Davidson,C.J.; Shusterman,N.; Schwab,S.J.. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57(4):1675-1680.
- (166) Weinstein JM, Heyman S, Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron* 1992; 62(4):413-415.
- (167) Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Radiocontrast-induced nephropathy in humans: role of renal vasoconstriction. *Kidney Int* 1992; 41(5):1408-1415.
- (168) Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994; 45(1):259-265.
- (169) Yao K, Heyne N, Erley CM, Risler T, Osswald H. The selective adenosine A1 receptor antagonist KW-3902 prevents radiocontrast media-induced nephropathy in rats with chronic nitric oxide deficiency. *Eur J Pharmacol* 2001; 414(1):99-104.
- (170) Yao K, Heyne N, Osswald H. Effect of the selective adenosine A1-receptor antagonist KW-3902 on tubuloglomerular feedback in radiocontrast-media-induced nephropathy in rats with chronic nitric oxide deficiency. *Jpn J Pharmacol* 2000; 84(3):347-350.

- (171) Yoshikawa H. Late adverse reactions to nonionic contrast media. *Radiology* 1992; 183(3):737-740.
- (172) Yoshioka T, Fogo A, Beckman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int* 1992; 41(4):1008-1015.

## 2. Abkürzungsverzeichnis

ACC	Acetylcystein
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ANV	Akutes Nierenversagen
CT	Computertomographie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
i.a.	intraarteriell
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KMN	Kontrastmittelnephropathie
NO	Nitric oxide
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
PiCCO	pulse contour cardiac output
TGF	Tugulo-glomerulärer Feedbackmechanismus
TIPSS	Transjugulärer, intrahepatischer porto-systemischer Shunt

## **2 Danksagung**

Ich möchte Herrn Dr. Wolfgang Huber für die Überlassung des Themas sowie seine engagierten Betreuung bei der Durchführung der Studie, der Auswertung der Daten und der Fertigstellung der Arbeit danken.

Ebenso möchte ich mich bei den zahlreichen Mitarbeitern des Klinikums Rechts der Isar bedanken, die mich von ärztlicher und pflegerischer Seite aktiv bei der Rekrutierung der Patienten und der Durchführung der Studie unterstützt haben.

Mein Dank gilt ausserdem Herrn Dr. Michael Henning vom Institut für Statistik und Epidemiologie für die Unterstützung bei den statistischen Berechnungen.

Ausserdem möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mich in anregenden Diskussionen motiviert haben.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern Moni und Dieter, meinem Bruder Markus und meinem Freund Markus für die geduldige Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeit.