

**II. Medizinische Klinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar**

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)

„Acetylcystein“ vs. „Theophyllin“ vs. „Acetylcystein+Theophyllin“ vs.
„Placebo“:

Klinisch randomisierte, prospektive Doppel-blind-Studie zu
Prophylaxemöglichkeiten einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie
an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

CLEMENS - BJOERN SCHILLING

Vollständiger Abdruck 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. Priv.-Doz. Dr. W. L. E. Huber
	2. Univ.-Prof. Dr. U. Heemann
	3. Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Die Dissertation wurde am 19.04.2007 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.03.2010 angenommen.

In Memoriam

GÜNTER SCHILLING

BERND ESCHKE

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung.....	6
1.1	Einführung.....	6
1.2	Definition der Kontrastmittelnephropathie (KMN)	6
1.3	Inzidenzen.....	8
1.4	Risikofaktoren.....	10
1.5	Klinische Relevanz.....	12
1.6	Differentialdiagnose: Athero-Embolie-Syndrom.....	13
1.7	Pathophysiologie.....	14
1.7.1	Störung der renalen Hämodynamik	14
1.7.1.1	Systemische Effekte	14
1.7.1.2	Verminderte Synthese von Vasodilatoren	15
1.7.1.3	Gesteigerte Produktion von Vasokonstriktoren	16
1.7.2	Gesteigerter renaler Sauerstoffverbrauch.....	17
1.7.3	Bildung von Sauerstoffradikalen.....	18
1.7.4	Direkte Toxizität von Kontrastmitteln	20
1.7.5	Zusammenfassung	20
2	Problemstellung.....	21
3	Patienten, Material und Methoden.....	22
3.1	Studienart	22
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	22
3.3	Randomisierung und Dosierung der Medikamente	23
3.4	Patientenaufklärung	24
3.5	Studienprotokoll	24
3.6	Kontrastmitteluntersuchungen	25
3.7	Verlaufskontrolle der Nierenfunktion.....	26
3.8	Labormethoden	27
3.9	Statistische Auswertungen	28
3.10	Endpunkte der Studie	29
3.10.1	Primäre Endpunkte	29
3.10.2	Sekundäre Endpunkte.....	29
3.10.3	Weitere nachrangige Endpunkte	29
4	Ergebnisse.....	30
4.1	Charakterisierung der Studienteilnehmer und deren Kontrastmitteluntersuchungen	30
4.1.1	Beteiligte Kliniken	30
4.1.2	Geschlechterverteilung und Alter	30
4.1.3	Übersicht über die Risikofaktoren des Patientenkollektives.....	31
4.1.4	Begleiterkrankungen	32
4.1.5	Ursache einer vorbestehenden Niereninsuffizienz.....	33
4.1.6	Sonderfälle.....	33
4.1.6.1	Prämedikation mit ACC und/oder Theophyllin	33
4.1.6.2	Ausgeschlossene Patienten vor Entblindung	34
4.1.6.3	Nicht erfüllte Einschlusskriterien.....	34
4.1.7	Kontrastmitteluntersuchungen.....	35

INHALTSVERZEICHNIS

4.1.7.1	Untersuchungsarten.....	35
4.1.7.2	Verwendete Kontrastmittel.....	37
4.1.7.3	Kontrastmittelmenge	38
4.2	Vergleichbarkeit der Studiengruppen	40
4.2.1	Kliniken, Gruppengröße und Geschlechterverteilung.....	40
4.2.2	Übersicht über die Risikofaktoren in den Studiengruppen.....	40
4.2.3	Retentionsparameter.....	42
4.2.4	Cigarroa-Quotient	44
4.2.5	Kontrastmitteluntersuchungen.....	44
4.2.5.1	Untersuchungsart	44
4.2.5.2	Kontrastmittelmenge	45
4.2.5.3	Mehrfache Kontrastmittelgaben.....	46
4.2.6	Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie.....	47
4.2.7	Alter	48
4.2.8	Nephrotoxische Begleitmedikation.....	49
4.3	Auswertung der Studienendpunkte	50
4.3.1	Primäre Endpunkte	50
4.3.1.1	Inzidenzen: Definition Barrett.....	50
4.3.1.2	Inzidenzen: Kombination Barrett und/oder „Serum-Kreatinin-Anstieg um 25% binnen 48h“	51
4.3.1.3	Inzidenzen: Definition „Serum-Kreatinin-Anstieg um 25% binnen 48h“	52
4.3.2	Sekundäre Endpunkte	53
4.3.2.1	Vergleich der 48h- mit den Ausgangs-Serum-Kreatinin-Werten in den Studiengruppen.....	53
4.3.2.2	Verläufe der durchschnittlichen Serum-Kreatinin-Werte in den Studiengruppen.....	53
4.3.2.3	Differenz der durchschnittlichen Serum-Kreatinin-Werte 12h, 24h, 48h nach KM-Gabe vs. oh-Wert: Vergleich der Studiengruppen.....	54
4.3.2.4	Multiple Regressionsanalyse	55
4.3.2.5	Univariate Analyse der KMN-Patienten	56
4.3.2.5.1	Risikoprofil der KMN-Patienten vs. Nicht-Erkrankte	56
4.3.2.5.2	Analyse des Serum-Kreatinins	59
4.3.2.5.3	Analyse des Serum-Harnstoffs	61
4.3.3	Weitere nachrangige Endpunkte	61
4.3.3.1	Serum-Harnstoff.....	61
4.3.3.2	Proteinuriediagnostik	63
4.3.3.3	Subgruppenanalyse	64
4.3.3.3.1	Cigarroa-Quotient unter/über „Fünf“	65
4.3.3.3.2	Chronische Niereninsuffizienz mit Ausgangs-Serum-Kreatinin $\geq 1,6$ mg/dl	66
4.3.3.3.3	Kontrastmittelmenge unter/über 200ml	67
4.3.3.3.4	Diabetiker.....	68
5	Diskussion	69
5.1	Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse	70
5.1.1	Auswertung der Studienendpunkte	70
5.1.2	Demographische Daten	71
5.2	Theophyllin	71
5.2.1	Adenosin als Schlüsselmediator in der Pathogenese der KMN.....	72

INHALTSVERZEICHNIS

5.2.2	Wirkung von Theophyllin.....	73
5.2.3	Frühere Studien zu Theophyllin	74
5.2.3.1	Einzelstudien.....	75
5.2.3.2	Metastudien.....	76
5.2.4	Fragen, die durch unsere Studie zu klären sind	77
5.2.4.1	Ist Theophyllin als Einzel-Prophylaxe wirksam?	77
5.2.4.2	Was ergibt sich aus der Subgruppenanalyse?	77
5.2.4.3	Sind unsere Inzidenzen mit Vorgängerstudien vergleichbar?	78
5.3	Acetylcystein (ACC)	78
5.3.1	Bedeutung in der Pathophysiologie der KMN	79
5.3.2	Wirkung von Acetylcystein.....	79
5.3.3	Frühere Studien zu ACC	80
5.3.3.1	Einzelstudien.....	82
5.3.3.2	Metastudien.....	84
5.3.4	Fragen, die durch unsere Studie zu klären sind	85
5.3.4.1	Ist ACC als Einzel-Prophylaxe wirksam?.....	86
5.3.4.2	Was ergibt sich aus der Subgruppenanalyse?	86
5.3.4.3	Hat ACC Einfluss auf den Kreatinin-Stoffwechsel?	87
5.3.4.4	Sind die Inzidenzen dieser Studie mit Vorgängerstudien vergleichbar?	88
5.4	Kombination von ACC und Theophyllin	89
5.4.1	Erklärung der eventuellen synergistischen Wirkung	89
5.4.2	Einzelstudien mit Vergleich von ACC und Theophyllin	89
5.4.3	Ist „ACC+Theophyllin“ als Prophylaxe wirksam?	90
5.5	Mögliche Einwände zu dieser Studie	91
5.6	Weitere Prophylaxemöglichkeiten	93
5.6.1	Unspezifische Prophylaxen	93
5.6.1.1	Risikopatienten erkennen und KM-Untersuchungen meiden.....	93
5.6.1.2	Limitierung der KM-Menge.....	93
5.6.1.3	Wahl des Kontrastmittels	94
5.6.1.4	Hydrierung	94
5.6.2	Spezifische nicht-medikamentöse Prophylaxen	95
5.6.2.1	Dialyse	95
5.6.2.2	Hämofiltration	95
5.6.3	Spezifische medikamentöse Prophylaxen.....	96
5.6.3.1	Diuretika, Mannitol, ANP	96
5.6.3.2	Dopamin, Fenoldopam	96
5.6.3.3	Prostaglandine	96
5.6.3.4	Weitere Vasodilatoren	97
6	Zusammenfassung und EBM-Leitlinie zur KMN- Prophylaxe	98
	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	101
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	102
	TABELLENVERZEICHNIS	103
	LITERATURVERZEICHNIS	104
	ANHANG.....	125
	Studienprotokoll.....	125
	Patienteninformation	127
	Danksagung	129

1 Einleitung

1.1 Einführung

In den letzten Jahren hat die Verwendung von Röntgenkontrastmitteln immer weitere Verbreitung gefunden und wird zur Diagnosefindung und Therapie in den unterschiedlichsten medizinischen Fachbereichen verwendet. Als Beispiele lassen sich CT-Untersuchungen zur Steigerung des Gewebekontrasts, Katheter-Untersuchungen zur Demonstration zentraler und peripherer Gefäße oder Ausscheidungsurogramme zur Darstellung der ableitenden Harnwege aufführen. Die Patientenkollektive unterscheiden sich zum Teil erheblich bezüglich Alter, Morbidität und kardiovaskulärer Risikofaktoren und sind folglich unterschiedlich anfällig für die Nebenwirkungen und Komplikationen solcher Untersuchungen. Von den Folgen der Intervention abgesehen, gibt es eine Reihe von unerwünschten Begleiterscheinungen, die mit dem Gebrauch von Kontrastmitteln (KM) in direktem Zusammenhang stehen. Hierbei handelt es sich um allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock, Gerinnungsstörungen, Jod-induzierte Hyperthyreose und um eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Diese kann, von harmlos und klinisch nicht relevant, bis hin zum akuten Nierenversagen (ANV) mit Dialysepflichtigkeit und konsekutiv **erhöhter Mortalität**, in verschiedensten Ausprägungen auftreten. Pendergrass berichtete 1942 erstmals über 26 Todesfälle nach KM-Gabe, davon sechs, die auf ein akutes Nierenversagen zurückzuführen waren. Dieses, in Zusammenhang mit intravaskulärer Applikation von KM bei Ausscheidungsurographien bzw. Aortographien, wurde später als **Kontrastmittelnephropathie** (KMN) und wichtige Nebenwirkung solcher diagnostischer Maßnahmen beschrieben (136,158).

1.2 Definition der Kontrastmittelnephropathie (KMN)

Unter einer Kontrastmittelnephropathie versteht man eine **akute Verschlechterung der Nierenfunktion**, ausgelöst **durch intravaskuläre Gaben von Röntgenkontrastmitteln** und Ausschluss anderer Ursachen. Sie hat ihr Maximum meistens binnen 48-72h, ist in der Mehrzahl der Fälle innerhalb von ein bis zwei Wochen voll reversibel, kann aber auch zu bleibenden Nierenschäden oder zur Dialysepflichtigkeit führen (99).

Die Zuordnung der Erkrankung anhand klinischer Parameter ist nicht einheitlich beschrieben. Verschiedene Autoren verwenden Messungen der glomerulären Filtrationsrate (GFR) mittels Kreatinin- und Inulin-Clearance, Serum-Kreatinin- und Serum-Harnstoff-Werte (BUN) sowie Enzym- und Proteinurie um Rückschlüsse auf die Nierenfunktion ziehen zu können. Manche definieren auch ein dialysepflichtiges Nierenversagen als KMN (128,133). Sie unterscheiden sich in der klinischen Praktikabilität, der Sensibilität als auch in ihrer Aussagekraft hinsichtlich der ablaufenden Nierenschädigung und erschweren somit die Vergleichbarkeit unterschiedlicher Studien.

In den letzten Jahren hat sich die **Definition nach Barrett** durchgesetzt (20). Mit einem **Anstieg des Serum-Kreatinins um 0,5mg/dl innerhalb von 48h nach KM-Untersuchung** stellt sie einen sensitiven Marker zur Erfassung der Erkrankung dar und korreliert mit „Outcome“-orientierten Daten wie Mortalität und

Krankenhausliegezeit. Sie zeichnet sich durch den besten Kompromiss aus Sensitivität und klinischer Relevanz aus und ist im klinischen Alltag leicht umsetzbar.

Darüber hinaus gibt es eine große Anzahl weiterer Definitionen, die in klinischen Arbeiten Verwendung fanden: So beispielsweise **Anstiege des Serum-Kreatinins** um mehr als 0,3mg/dl, 1mg/dl, 2mg/dl oder um 20%, **25%**, 40% bzw. 50% zum Basiswert vor der KM-Untersuchung. Auch der Zeitrahmen für den gemessenen Anstieg variierte je nach Studie zwischen 24h bis zu sieben Tagen (siehe Tabelle 1-1).

Wesentlich sensitiver ist die Messung von **Cystatin C** im Blut, die genauer und unbeeinflusst von etwaigen Medikamentengaben Veränderungen auch im Kreatinin-blinden Bereich widerspiegelt.

Clearance-Methoden, wie Abfall der gemessenen **Inulin-** oder **Kreatinin-Clearance** um 25% oder 50% oder Messungen des renalen Plasmaflusses mittels **PAH-Clearance**, sind im klinischen Alltag umständlicher durchzuführen (8,99), wurden aber in tierexperimentellen und pathophysiologischen Studien oft verwendet, um Veränderungen der **GFR** ersichtlich zu machen (8,152). Alternativ kann die glomeruläre Filtrationsrate mit der **Formel nach Cockcroft** abgeschätzt werden:

$$\text{Clearance (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht (kg)}}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

Neben den Indikatoren einer veränderten renalen Hämodynamik gibt es weitere Parameter einer gestörten renalen Funktion, die zur Verifizierung einer KMN dienen. Mittels **Enzym-** (AAP, GGT, β -NAG, ALP, α -Glucosidase) und **Proteinuriediagnostik** (Albumin, α_1 -/ β_2 -Mikroglobulin, Lysozym, Immunglobuline) können Rückschlüsse auf eine glomeruläre oder tubuläre Dysfunktion gezogen werden und in ihrem Verlauf spiegeln sie das Ausmaß zellulärer Schädigung wider (siehe auch Tabelle 3-4: Proteinuriediagnostik).

Abbildung 1-1: Beziehung zwischen Sensitivität und klinischer Relevanz verwendeter Definitionen

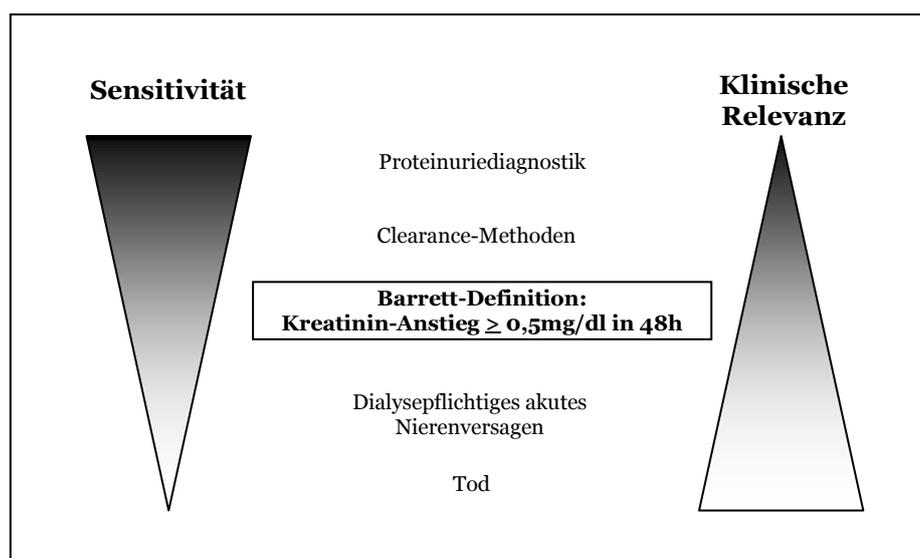


Tabelle 1-1: Definitionen der Kontrastmittelnephropathie

Anstieg des Serum-Kreatinins		
Anstieg um...	Im Zeitraum... [Tage]	Autor
>0,3 mg/dl oder >20%	5	(48)
≥0,5 mg/dl	2	(20,25,63,90,91,93,94,163,183)
≥1,0 mg/dl	1	(61)
≥1,0 mg/dl	3,5 oder 7	(47,79,107,190)
≥2,0 mg/dl	2	(37)
≥20%	7	(161)
≥25%	2	(1,103,122,170)
≥25%	3	(141)
≥25%	5	(1,128)
≥40%	?	(69)
≥50%	2	(88)
Anstieg des Serum-Harnstoffs		
>50% oder >20 mg/dl	1	(61)
Clearance-Methoden		
Rückgang der Kreatinin-Clearance (GFR) um ≥25%		(63,105)
Rückgang der Kreatinin-Clearance (GFR) um ≥50% in 48h		(11)
Rückgang der Inulin-Clearance (GFR) um ≥25%		(23)
Rückgang der PAH-Clearance		(8,99)
Vermehrte Ausscheidung von Enzymen und Proteinen im Urin		
Bürstensaumenzyme	AAP, GGT, ALP, α-Glucosidase	(56,91,94,99,199)
Lysosomale Enzyme	β-NAG	(56,63,64,99,199)
Zytoplasmatische Enzyme	LDH	(56,99)
Proteine	α1/β2-Mikroglobulin, Albumin	(99,113,199) (113,199)
Dialysepflichtiges Nierenversagen		(46,128,133)

1.3 Inzidenzen

In Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Definition und dem Risikoprofil der Patienten, ergeben sich Inzidenzen der KMN zwischen 0% (189) **bis zu 50%** (112,128,164). Einen Einfluss können verschiedene, zum Teil nephrotoxische, Begleitmedikationen (z.B. Diuretika, NSAID, Aminoglykoside), Hydrierungs- und Nachbehandlungsschemata, sowie Applikationsweisen (intraarteriell, intravenös), Arten („hochosmolare KM“ [HOKM], „niederosmolare KM“ [NOKM], „isoosmolare KM“ [IOKM]) und Dosen der verwendeten KM haben (99).

Je nach Patientengut liegen die Inzidenzen nach Barrett um 10% niedriger, als die, errechnet mit dem häufig verwendeten „Serum-Kreatinin-Anstieg um 25% binnen 48h“. Dies kann damit erklärt werden, dass bei Patienten mit milder Niereninsuffizienz (beispielsweise Serum-Kreatinin 1,3mg/dl) ein wesentlich geringerer Kreatinin-Anstieg (im Beispiel 0,3mg/dl) ausreicht, um ihn als

Kontrastmittelnephropathie zu werten. Die klinische Relevanz bei solch geringen Schwankungen bleibt fraglich.

Des Weiteren hängt die Wahrscheinlichkeit zu Erkranken von der Anzahl der **Risikofaktoren** (RF) ab (85,163). Wichtig ist hierbei eine vorbestehende **Niereninsuffizienz** (NI). So konnte in mehreren Studien mittels Regressionsanalyse ein Zusammenhang zwischen Grad der NI und KMN-Inzidenz ermittelt werden (10,59,74,89,187). Eine gesunde Niere ist demnach kaum gefährdet, ernststen Schaden durch eine KM-Untersuchung zu nehmen. Auch die zusätzliche Anwesenheit einer **Diabetes mellitus** Erkrankung (D.m.) bei uneingeschränkter Nierenfunktion bewirkte keine Änderung des Erkrankungsrisikos (50,51,140,156,165). Als „*additiver Faktor*“ hatte diese aber großen Einfluss bei bereits vorgeschädigter Niere (156,165,174,190). So zeigte eine alleinige moderate Niereninsuffizienz eine Inzidenz von 4-11%, wohingegen mit kombiniertem D.m. sich das Risiko zu erkranken verdoppelte bis verdreifachte. Bei sehr hohen Serum-Kreatinin-Werten >5mg/dl und Diabetes mellitus entwickelten in einer Studie von Harkonen sogar 76% der Patienten eine KMN (79).

Tabelle 1-2: Abhängigkeit der KMN-Inzidenz von: Niereninsuffizienz

Normale Nierenfunktion	≤2%	(99,163,187)
Moderate NI (Kreatinin 1,5-4mg/dl)	4-25%	(32,99,172)
Präterminale NI	bis 40%	(198)

Tabelle 1-3: Abhängigkeit der KMN-Inzidenz von: Niereninsuffizienz und D.m.

Normale Nierenfunktion + D.m.	1%	(119,156,165,190)
Moderate Niereninsuffizienz + D.m.	9-43%	(119,198)
Präterminale NI (Kreatinin >4 mg/dl) + D.m. [+ weitere Risikofaktoren]	>50%	(128)

Tabelle 1-4: Abhängigkeit der KMN-Inzidenz von: Anzahl an Risikofaktoren (163)

Patienten ohne Risikofaktoren	1,2%
Patienten mit einem Risikofaktor	11,2%
Patienten mit mehr als einem Risikofaktor	>20%

Tabelle 1-5: Abhängigkeit der KMN-Inzidenz von: Definition

Inzidenz „Barrett“	14,9%	(5,25,53,58,63,70,94,103,125,151,172,183,189)
Inzidenz „Serum-Kreatinin-Anstieg ≥25% binnen 48h“	24,1%	(1,16,31,32,108,129,135,179)

Tabelle 1-6: Abhängigkeit der KMN-Inzidenz von: Osmolarität des KM (187)

	HOKM	NOKM
Patienten mit moderater NI	27%	12,2%
Patienten mit moderater NI + D.m.	47,7%	33,3%

1.4 Risikofaktoren

Eine Reihe von Risikofaktoren begünstigt das Auftreten einer KMN. Zu den wichtigsten zählen **KM-Menge**, eine vorbestehende **eingeschränkte Nierenfunktion** und **Diabetes mellitus** als additiver Faktor. Bei einer NI ist die Niere besonders anfällig einen weiteren Schaden durch KM-Gaben davonzutragen, da die Kontaktzeit des schädigenden Agens durch eine verminderte GFR verlängert ist. Durch eine geringere Anzahl funktionstüchtiger Nephrone in der Niere steigt zudem die KM-Konzentration im einzelnen Tubulussystem und die nephrotoxische Kapazität nimmt zu. Als Grenzwert wurde in mehreren Studien ein Serum-Kreatinin-Wert zwischen 1,0 und 1,4mg/dl ermittelt, bei dessen Überschreitung die Gefahr einer weiteren Nierenfunktionsstörung zuerst linear, später exponentiell zunahm (20,50,119,140,165).

Auch die Dosierung des Kontrastmittels spielt eine ausschlaggebende Rolle. In mehreren Studien stieg die Inzidenz mit zunehmender **KM-Menge**, wobei kein einheitlicher Grenzwert gefunden wurde. Dieser variierte zwischen 125ml (181) und 300ml (94). McCullough konnte allerdings an 1826 Patienten zeigen, dass niemand ein dialysepflichtiges Nierenversagen entwickelte, solange er nicht mehr als 100ml KM verabreicht bekommen hatte (133). Als klinisch sehr hilfreich erwies sich die **Formel von Cigarroa**, mit deren Hilfe man die **höchstzulässige KM-Menge** bei niereninsuffizienten Patienten einfach abschätzen kann (47). Diese beträgt demnach:

$$KM - Menge_{\max} = \frac{KM - Menge[ml] \times KG[kg]}{Serum - Kreatinin[mg / dl]} \times 5$$

Einen hochsignifikanten Anstieg des KMN-Risikos konnte Cigarroa 1989 bei Überschreitung dieses Schwellenwertes nachweisen (2% vs. 21%, p=0.001), der auch in einer späteren Studie bestätigt wurde (47,94). Durch Umstellung der Formel kann mit bekannter KM-Menge und Basis-Kreatinin-Wert der **Cigarroa-Quotient** errechnet werden:

$$Cigarroa - Quotient = \frac{KM - Menge[ml]}{KG[kg]} \times Serum - Kreatinin[mg / dl]$$

Dieser gibt Aufschluss über das potentielle Risiko eines Patienten nach der Untersuchung eine KMN zu entwickeln. Bei Überschreiten des **Richtwertes „Fünf“**, kann mit einer Nierenfunktionsstörung gerechnet werden.

Des Weiteren spielt die **Wahl des Kontrastmittel** eine Rolle. Während bei Nierengesunden HOKM keinen Unterschied zu NOKM zeigen, sind diese bei niereninsuffizienten Patienten mit einer signifikant erhöhten KMN-Inzidenz assoziiert (HOKM vs. NOKM = 21,1% vs. 13,4%) (106,165). Hauptgrund hierfür ist die geringere Osmolarität von NOKM, mit einer folglich verminderten osmotischen Diurese. Somit kann in einer vorgeschädigten Niere der Energieverbrauch gesenkt und hypoxischen Schäden vorgebeugt werden (siehe auch Kapitel 1.7.1.2). Kontrovers wird die Verwendung von IOKM diskutiert. Einer verminderten Nephrotoxizität (99) stehen enorme Kosten gegenüber (20).

Wird das **KM intraarteriell** gegeben, so steigt ebenfalls das Erkrankungsrisiko. Der Verdünnungseffekt durch kleinen und großen Kreislauf bei intravenöser Applikation

kommt nicht zum Tragen und das KM erreicht die Nieren in stärkeren Konzentrationen.

Zu beachten ist auch ein erhöhtes Risiko bei **aufeinander folgenden KM-Untersuchungen** innerhalb von 14 Tagen.

Bei einer Diabetes mellitus-Erkrankung wirkt sich die **endotheliale Dysfunktion** negativ auf die Regenerationsfähigkeit der Niere aus (85). Einem gesteigerten vasokonstriktorischen Effekt der KM steht eine verminderte Produktion vasodilatierender Substanzen wie Prostaglandine und NO gegenüber (siehe auch Kapitel 1.7.1). Zusätzlich kommt es bei Diabetes mellitus-Patienten zu einer Zunahme der Adenosin A₁-Rezeptoren-Dichte in der Niere, die dort eine Vasokonstriktion bewirken und somit die GFR und den RPF weiter senken. Außerdem ist der Energieverbrauch durch Rückabsorption von Natrium im distalen Tubulus aufgrund osmotischer Diurese gesteigert und die Gefahr eines hypoxischen Schadens durch KM-Gabe wesentlich erhöht (85). Die Zuckerkrankheit ist allerdings nur bei niereninsuffizienten Patienten von Bedeutung und wird deshalb in der Literatur, wie bereits erwähnt, als „additiver Risikofaktor“ bezeichnet. Nierengesunde haben trotz Diabetes mellitus kein erhöhtes Erkrankungsrisiko als ein Vergleichskollektiv ohne D.m. (119,156,165,187). Ein „Insulin dependent D.m.“ (IDDM) zeigte in mehreren Studien eine weitere Risikoerhöhung und sollte bei der Risikostratifizierung berücksichtigt werden (99,119,140,181).

Auch eine **Begleitmedikation** mit **NSAID** kann die Erkrankungswahrscheinlichkeit durch verminderte Prostaglandinsynthese (Vasodilatoren) erhöhen. Zusätzliche Gaben von **Diuretika** zur Induktion einer forcierten Diurese haben sich in mehreren Studien als ungünstig erwiesen und gelten nach heutigem Standard als kontraindiziert bei der Gabe von Kontrastmitteln (59,155,174). Des Weiteren führen sie oft zu einem Flüssigkeitsmangel, der mit einem verminderten Redoxpotential und einer erhöhten Kontrastmitteltoxizität einhergeht (203).

Zusätzlich waren **nephrotoxische Pharmaka** (z.B. Aminoglykoside, Vancomycin, Cyclosporin A, Cisplatin), **kardiovaskuläre Risikofaktoren** (z.B. Hypertonie und Hyperlipidämie), **Elektrolytstörungen** (z.B. Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hypercalcämie), sowie **Hyperurikämie** gehäuft mit einer KMN-Erkrankung assoziiert (85,106,163,187).

Auch das **Alter** konnte als wichtiger Risikofaktor identifiziert werden (90). Es umfasst das vermehrte Auftreten einer Vielzahl von Begleiterkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, generalisierte Arteriosklerose) sowie medikamentöser Therapien (z.B. ACE-Hemmer, Calcium-Antagonisten, NSAID, Diuretika), und ist als Konglomerat unterschiedlichster Einzelrisikofaktoren zu sehen.

Die frühere Annahme, das **Plasmocytom** wäre als unabhängiger RF ebenfalls prädisponierend für die Entwicklung einer KMN (99), konnte in neueren Studien nicht bestätigt werden (132,187). So findet sich unter Plasmocytom-Patienten zwar eine geringfügig erhöhte Inzidenz (0,6-1,25%) (187), diese läßt sich jedoch auf einen vorbestehenden Nierenschaden, Dehydrierung und die Anwesenheit weiterer Risikofaktoren zurückführen (33,191). Im Falle eines Auftretens von KMN, scheinen der Verlauf aber häufig ernsthafter und die Folgen oft irreversibel zu sein.

Die Kenntnis der Risikofaktoren und ihren Einfluss auf die Pathogenese der KMN ermöglichen es, gefährdete Patienten früh zu erkennen und ihnen die bestmögliche Prophylaxe und Therapie zukommen zu lassen (siehe folgende Tabelle 1-7).

Tabelle 1-7: Risikofaktoren

Risikofaktoren ersten Grades		Referenz
vorbestehende NI (Kreatinin $\geq 1,3$ mg/dl)		(25,33,56,85,99,163,187)
Diabetes mellitus	Bei Insulinabhängigkeit und/ oder NI	(25,33,85,99,117,163,187)
KM-Menge	$\geq 5\text{ml} \times \text{kgKG/Kreatinin}$	(33,47,53,56,85,91,94,99, 133,151,163,187)
Cigarroa-Quotient ≥ 5		(47,94)
Risikofaktoren zweiten Grades		
Nephrotoxische Begleitmedikation	Diuretika, NSAID, Vancomycin, Aminoglykoside, Cyclosporin A, Amphotericin B, Chemotherapeutika	(41,59,76,85,95,99,171,173, 196,201)
Arterielle Hypertonie		(25,85,99,187)
Alter	> 70 Jahre	(50,85,90,99,163,187)
Intraarterielle KM-Gaben		(99,140)
HOCM bei eingeschränkter Nierenfunktion		(20,56,85,187,193)
Wiederholte KM-Gaben	< 14 Tage	(99,181,187)
Weitere Risikofaktoren		
Dehydrierung		(85,99,187)
Herzinsuffizienz	Ejektionsfraktion < 50%, NYHA-Stadium \geq III	(33,85,128,186)
Elektrolytstörungen	Hypercalcämie, Hypomagnesiämie Hyponatriämie	(85,106,163)
Hyperlipidämie, Hyperurikämie		(187)
erhöhte Serum-Albumin-Werte		(163)
Erhöhte Serum-Harnstoff-Werte		(26,151)
Ausgeprägte Proteinurie		(48,99)
Plasmocytom		(99),(187)
pAVK		(53,99,187)

1.5 Klinische Relevanz

Die KMN stellt, nach operativen Eingriffen und Mangeldurchblutung infolge Hypotension, die dritthäufigste Ursache eines akuten Nierenversagens (ANV) dar, unter den medikamenteninduzierten ANV liegt sie auf Rang vier. Im Extremfall kann sie einen tödlichen Ausgang zur Folge haben (88,99). Der weitere Verlauf einer KMN gestaltet sich unterschiedlich (143,163):

- **Ausheilung** ohne Folgeschäden in 57-66% der Fälle.
- **Teil-Erholung** mit Rest-Schäden in 12-19% der Fälle.
- **Fehlende Regeneration** und Dauerschaden bei 19-24% der Patienten. Oftmals mündet sie in einer terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysebehandlung. Diese tritt am häufigsten bei Patienten mit bereits vor der Untersuchung stark erhöhten Serum-Kreatinin-Werten ≥ 4 mg/dl auf (33).

Auch oligurische oder anurische Verläufe der KMN mit Natriumkonzentrationen im Urin $<1\%$ können je nach Patientengut in bis zu 30% der Fälle vorkommen (187). Meist bleibt das Urinvolumen allerdings unverändert (48,99,181).

Für gut **ein Drittel der Patienten mit KMN** besteht also das **Risiko eines bleibenden Nierenschadens** mit teilweise vorübergehender oder dauerhafter Dialysebehandlung, die mit einer **erhöhten Krankenhausmortalität** verbunden ist (24). Levy und McCullough fanden in ihren Studien einen Zusammenhang zwischen einem Anstieg der Retentionsparameter nach KM-Gabe, einem erhöhten Auftreten extrarenaler Komplikationen wie Sepsis, Blutungen oder respiratorische Insuffizienz, und **verminderter Langzeitüberlebensrate** (Mortalität Patienten mit Nierenversagen [35%] vs. Patienten ohne KMN [7%], $p < 0.001$) (122,133). In einer prospektiven Kohortenstudie an 43642 Patienten konnte Chertow eine 30-Tage-Sterblichkeit von 63,7% bei Patienten mit akutem Nierenversagen im Vergleich zu 4,3% bei Patienten ohne feststellen (46).

Diese Komplikationen und Folgen zu diagnostizieren, zu therapieren und zu betreuen, verursachen nicht nur durch eine **verlängerte Krankenhausliegezeit** enorme Kosten (133). Aus sozialen, gesundheitspolitischen und ökonomischen Gesichtspunkten ist es somit unabdingbar, mit geeigneten vorbeugenden Maßnahmen die Inzidenz der KMN zu senken, um den Patienten und Angehörigen unnötiges Leid und dem Gesundheitssystem Geld zu ersparen.

1.6 Differentialdiagnose: Athero-Embolie-Syndrom

An dieser Stelle sei eine wichtige Differentialdiagnose der Kontrastmittelneuropathie erklärt.

Ursache des Athero-Embolie-Syndroms (AES) sind, durch intraarterielle Katheter aus atheromatösen Plaques ausgelöste, Cholesterin-Kristalle, die Kapillaren verstopfen und zu Ischämien in unterschiedlichen Organen führen.

Das AES **manifestiert sich** hauptsächlich an der *Niere*, wo es mit einer *Verschlechterung der Nierenfunktion, Hämaturie und Proteinurie* einhergeht. Im Gegensatz zur KMN zeigt sich diese aber in einem protrahierten Verlauf mit einem späteren Maximum der Serum-Kreatinin-Werte zwischen der dritten und achten Woche nach der KM-Untersuchung. Auch bleibt in jedem Fall nach Teil-Erholung innerhalb von zwei bis vier Monaten ein glomerulärer Rest-Nierenschaden bestehen. Die Irreversibilität bedingt eine wesentlich schlechtere Prognose als bei der KMN und die Sterberate ist deutlich erhöht.

Weitere **klinische Symptome** sind Folge hypoxischer Schäden der arteriellen Endstrombahn. Es kann zu Hautzeichen wie *Livedo reticularis*, „purple toes“, *Purpura*, *Zyanose* oder in Extremfällen eine *Gangrän* kommen. Auch *gastrointestinale Erscheinungen, Anstiege pankreatischer und hepatischer Enzyme* sowie eine *Bluteosinophilie* wurden beobachtet.

Die **Risikofaktoren** unterscheiden sich kaum von denen der KMN. Kardiovaskulär vorbelastete und alte, männliche Patienten sowie eine allgemeine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern sind mit einem gehäuften Auftreten von AES assoziiert (166,185).

1.7 Pathophysiologie

Für das Verständnis der Risikofaktoren und möglicher Prophylaxen sind Kenntnisse der Pathophysiologie wichtig. Diese ist sehr umfassend und bis heute noch nicht vollständig verstanden und geklärt. Von großer Bedeutung scheinen jedoch eine Störung der renalen Hämodynamik mit einer verminderten Sauerstoffversorgung bei gleichzeitig erhöhtem Sauerstoffbedarf, die Entstehung von Sauerstoffradikalen und ein direkter zytotoxischer Effekt der KM zu sein. Zunehmend komplex wird die Pathogenese durch die vielfältigen Auswirkungen von Kontrastmitteln und die Quervernetzung einzelner pathophysiologischer Gesichtspunkte. So kann die KMN nicht auf einen bestimmten Mechanismus zurückgeführt werden, vielmehr ist sie ein Zusammenspiel aus vielen kleinen renalen Veränderungen, die sich gegenseitig verstärken und bis in einem akuten Nierenversagen enden können.

1.7.1 Störung der renalen Hämodynamik

Als erstes soll auf die Störungen der renalen Hämodynamik eingegangen und die verminderte renale Sauerstoffversorgung näher beleuchtet werden. Eine daraus resultierende Ischämie ist durch drei verschiedene Effekte begründet:

1.7.1.1 Systemische Effekte

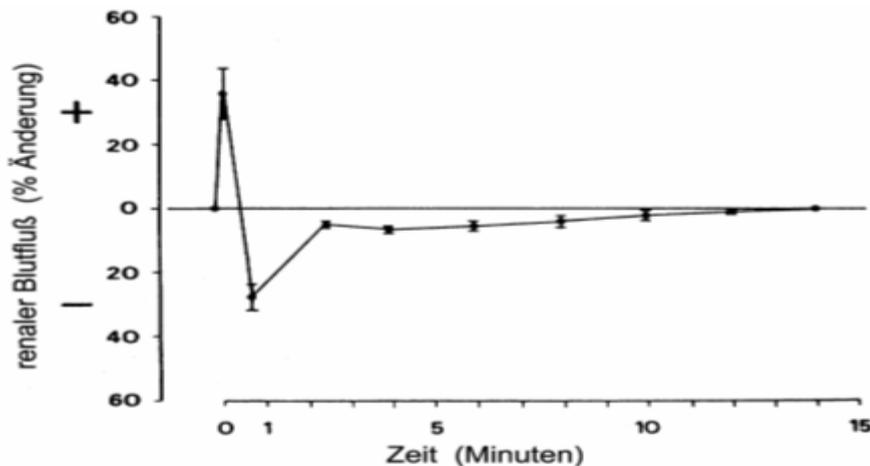
KM verursachen durch ein vorübergehendes **pulmonales Perfusions-Ventilations-Mismatch** eine Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve nach links. Dies führt bei gleicher Sauerstoffsättigung des Blutes in der Lunge zu einer verschlechterten Abgabe von O₂ an das Gewebe. Zudem induzieren Kontrastmittel **Erythrozytenverformungen**, die eine Aggregation begünstigen und zu einer Erhöhung der Blutviskosität führen (85). Verschlechterte Fließeigenschaften im Kapillarbett zusammen mit einer geringeren Sauerstoffabgabe münden schließlich in einer herabgesetzten O₂-Versorgung von Organen und potentiellen Ischämien. Diese können auch in geringem Maß direkt ausgelöst werden, da KM im Blut eine **Hyperkoagulabilität** hervorrufen und Mikrothromben kleinste Gefäße verstopfen können.

Systemische Effekte tragen sicherlich nur einen kleinen Teil zur KMN-Pathophysiologie bei, allerdings, wie schon erwähnt, darf gerade hier das Zusammenwirken vieler kleiner Mechanismen am Gesamtgeschehen nicht unterschätzt werden.

1.7.1.2 Verminderte Synthese von Vasodilatoren

Viel wichtiger ist eine **verminderte Synthese und Inhibition von gefäßerweiternden Mediatoren** wie Prostaglandinen und Stickstoffmonoxid (NO). Typisch nach KM-Gabe ist eine biphasische hämodynamische Reaktion der Niere. Einer anfänglichen kurzen Vasodilatation folgt eine längere konstriktorische Phase mit konsekutivem Abfall des renalen Blutflusses und der glomerulären Filtrationsrate.

Abbildung 1-2: Effekt des KM auf den renalen Blutfluss (RBF) (38)



Ein physiologischer Schutzmechanismus der Niere ist es, bei Überlastung des Nierenmarks durch zu hohen O₂-Verbrauch Gefäße des Kortex zu verengen, um die Filtrationsfraktion herabzusetzen. Die Niere muss folglich weniger Natrium zurück resorbieren und die Beanspruchung von Sauerstoff sinkt.

Gleichzeitig werden Gefäße des Marks erweitert, um dort die Sauerstoffversorgung zu verbessern. Dies geschieht in einer gesunden Niere durch die endotheliale Produktion von lokal wirksamen Vasodilatoren, die mit vasokonstringierenden Faktoren im Gleichgewicht stehen. Die Tatsache, dass gesunde Menschen ein kaum erhöhtes Risiko haben an einer KMN zu erkranken, zeigt unter anderem, dass dieses Gleichgewicht stabil genug ist, um eventuellen hämodynamischen Einflüssen durch eine KM-Gabe entgegenzuwirken.

Im Falle einer **endothelialen Dysfunktion**, z.B. durch Arteriosklerose im Rahmen einer diabetischen oder hypertensiven Vorerkrankung oder einer Prämedikation mit NSAID, entsteht jedoch eine völlig neue Problematik. Das Endothel produziert zu wenig Prostaglandin E₂ und I₂, so dass ein erhöhter Sauerstoffbedarf (siehe unten) nicht durch einen gesteigerten medullären Blutfluss mittels Vasodilatation ausgeglichen werden kann.

Im Rahmen einer diabetischen Nephropathie Kimmelstiel-Wilson oder einer hypertensiven Nierenerkrankung sind einzelne Glomeruli vorgeschädigt. Ihre Leistungsfähigkeit ist bereits stark eingeschränkt, folglich müssen noch intakte Nephrone kompensatorisch mehr arbeiten. Zudem kommen zytotoxische Effekte von KM durch deren erhöhte Konzentration in jenen Bereichen vermehrt zum Tragen. Dies führt lokal zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf und steigert das Risiko einer weiteren Zellschädigung mit Funktionsverlust der Niere.

KM inhibieren darüber hinaus direkt die Synthese von Prostacyclinen und Prostaglandinen (PGI₂) (83) und **schädigen direkt das Endothel**. Letzteres stellt aus energetischer Sicht eine zusätzliche Belastung für die Tubuluszellen dar (siehe unten).

Es resultiert eine **relative Sauerstoffmangelversorgung**, die auch durch direkte Messungen des medullären Sauerstoffgehalts gezeigt werden konnte (173). Zusätzlich problematisch erweist sich das sehr spezielle Gegenstromprinzip der Niere, das ausgerechnet in den Sauerstoff fordernden Gebieten (äußeres Nierenmark) einen verbesserten O₂-Antransport erschwert. Diese Regionen arbeiten mit einem Sauerstoffpartialdruck von 20mmHg schon unter normalen Bedingungen an der Grenze zur Anoxie (81,83,85).

Des Weiteren hilft sich die gesunde Niere durch die Produktion von NO. Dieses liegt normalerweise gekoppelt an Sauerstoff im Gewebe vor, den es bei Bedarf schnell in ischämische Bezirke abgeben kann um eine lokale Verbesserung des Blutflusses herbeizuführen. Bereits im Vorfeld kann jedoch seine Konzentration im Gewebe als Folge einer endothelialen Dysfunktion vermindert sein. Erschwerend kommt hinzu, dass auch **KM** einen **direkt hemmenden Einfluss auf die NO-Bildung** haben (82,85).

Zusammenfassend ist die geringere Produktion von Vasodilatoren Folge einer Kombination aus vorhandenen Risikofaktoren (endotheliale Dysfunktion, Prämedikation mit NSAID) und Eigenschaften von Kontrastmitteln (direkt zytotoxisch, hemmender Einfluss auf die Bildung von Prostaglandinen und NO). Es kommt zu einem verlängerten Abfall von GFR und RBF und somit zu einer generellen „Down-Regulation“ der Nierenfunktion (40). Das Mitwirken weiterer vasodilatierender Faktoren wie ANP, Dopamin oder Urodilatin wird in der Literatur diskutiert, scheint jedoch von untergeordneter Rolle zu sein (124).

1.7.1.3 Gesteigerte Produktion von Vasokonstriktoren

Nicht zuletzt die verminderte Produktion von Vasodilatoren, auch die direkt durch KM induzierte Bildung von Vasokonstriktoren führt zu einem Überschuss gefäßverengender Mediatoren. Endothelin-1, Adenosin, Vasopressin, Angiotensin II und Katecholamine [α -adrenerg] haben ihr Wirkungsmaximum im Bereich des Kortex, wo die Niere an den Glomeruli die Filterfunktion feinregulieren kann.

Im Rahmen einer normalen Nierenfunktion wird eine geringere Belastung des Tubulussystems durch eine Senkung des effektiven Filtrationsdrucks erzielt. Dies geschieht durch eine Vasokonstriktion der Vasa afferentia via Adenosin A₁- und Endothelin A-Rezeptoren sowie eine Vasodilatation der Vasa efferentia durch Adenosin A₂- und Endothelin B-Rezeptoren. Diese Autoregulation funktioniert zum einen durch den direkten Anfall der zugehörigen Mediatoren während der Resorptionsarbeit, zum anderen durch eine vielseitige **Aktivierung des tubuloglomerulären „Feedback“** (TGF, siehe unten). Im Rahmen dieses Kontrollmechanismus kommt es zu einer Umverteilung des Blutes aus dem konstringierten Kortex in die dilatierte Medulla, was im Normalfall einer Ischämie entgegen wirkt (82).

Die „Down-Regulation“ der Filterfunktion muss allerdings verhältnismäßig zum Sauerstoffbedarf im Nierenmark sein. Ein Übermaß der Vasokonstriktoren bewirkt

letztlich ein Entgleisen dieser Autoregulation, die renale Durchblutung wird zu sehr unterbunden und die Niere rutscht in einen hypoxischen Zustand.

Die **Produktion von Endothelin und Vasopressin** wird direkt **durch KM gesteigert** (85). **Adenosin** entsteht, wenn der Energieumsatz übermäßig erhöht ist und der ATP-Verbrauch die ATP-Produktion übersteigt. Dies ist der Fall, wenn dem Tubulussystem mehr Arbeit abverlangt wird, z.B. im Rahmen erhöhter Natrium-Rückresorption durch osmotische Diurese oder vermehrter zellulärer Reparaturarbeiten (siehe unten), die Energiebereitstellung durch adäquaten Sauerstoffnachschub aber nicht gewährleistet wird. Im Zytosol katalysiert das Enzym 5'-Nukleotidase hierbei die Entstehung von Adenosin aus 5'-AMP, das leicht die Zellmembran passieren und seine Wirkung an den interstitiellen A_1 -/ A_2 -Rezeptoren entfalten kann (178). Darüber hinaus entstehen durch die weitere Verstoffwechslung von Adenosin zu Xanthin Sauerstoffradikale, die ebenfalls einen negativen Einfluss auf die renale Hämodynamik ausüben (siehe unten).

Die vasoaktiven Substanzen können, je nach Rezeptor-Typ, gefäßerweiternd (Endothelin B, Adenosin A_2) und -verengend (Endothelin A, Adenosin A_1) wirken und dienen der Autoregulation der Nierenfunktion um Ischämien zu vermeiden. In den Vasa afferentia überwiegt eine Vasokonstriktion, in den Vasa efferentia eine Vasodilatation. Im Rahmen einer renalen Vorerkrankung durch Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention, kommt es allerdings zu einer Umverteilung der Rezeptordichte zu Gunsten von konstringierenden Adenosin A_1 -Rezeptoren. Im Tierversuch konnte an Ratten mit diabetischer Nephropathie eine 30-fach stärkere Vasokonstriktion durch Adenosin ausgelöst werden, als an gesunden Tieren (131). Es resultierte eine überschießende Verengung arterieller Gefäße mit konsekutiver Minderperfusion des Nierenmarks. Anschaulich zeigte sich dieser Sachverhalt auch bei Patienten mit Diabetes mellitus und vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion, bei denen Prophylaxen mit Adenosinantagonisten wie Theophyllin um so effektiver waren, je stärker die Erkrankungen vorlagen (63,64,89,91,93).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß Adenosin in der Pathophysiologie der KMN eine Schlüsselrolle spielt. Sein vermehrtes Entstehen bewirkt einen **überproportionalen Abfall von GFR und RBF**, induziert zum einen durch seine direkte A_1 -Rezeptorwirkung, zum anderen als Mediator des tubuloglomerulären „Feedback“ an der Macula densa.

1.7.2 Gesteigerter renaler Sauerstoffverbrauch

Die Veränderungen der renalen Hämodynamik sind nicht alleine ursächlich für die erheblichen Auswirkungen von Kontrastmitteln auf die Nierenfunktion. Einer verminderten Sauerstoffversorgung steht ein gesteigerter Sauerstoffverbrauch gegenüber. Verursacht wird dieser u.a. durch die Hyperosmolarität von Kontrastmitteln, die im Tubulussystem eine **osmotische Diurese** induzieren. Es kommt zu einer weiteren Aktivierung des **tubuloglomerulären „Feedback“**. Neben Adenosin bewirkt auch der erhöhte Gehalt von NaCl an der Macula densa eine „Down-Regulation“ der glomerulären Filtrationsrate und des renalen Blutflusses.

Auch die teilweise **sehr hohen KM-Mengen** im Rahmen von Herzkathetern oder Angiographien (bis zu über 500ml) führen zu einer Volumenbelastung des Kreislaufs

mit gesteigerter renaler Ausscheidung. Dadurch kommt es zu einem vermehrten Anfall von Natrium und Chlorid im distalen aufsteigenden Teil der Henleschen Schleife. Dort kann der Energieverbrauch als Folge der gesteigerten Rückresorption durch die reduzierte medulläre Durchblutung kaum gedeckt werden.

Auch werden KM aktiv durch **Endozytose** in Tubuluszellen aufgenommen, es bilden sich Vakuolen, die bei eingeschränkter Nierenfunktion auch noch nach 48h ein positives CT-Nephrogramm ergeben (160). Diese stehen allerdings in keinem direkten Verhältnis zum Auftreten einer KMN, demonstrieren jedoch einen weiteren energieverbrauchenden Prozess (99).

Des Weiteren hat ein **gesteigerter intratubulärer Druck** Einfluss auf die renale Hämodynamik. Hyperosmolare Lösungen ziehen Wasser und weiten somit das Lumen, engen aber gleichermaßen umliegendes Gewebe ein. Es kommt zu einer verschlechterten Durchblutung und einer Aktivierung des TGF. Auch werden kleine **Gefäße komprimiert**, was mit einer Verminderung der Blut- sowie Urinflussgeschwindigkeit einhergeht. Es verlängert sich die Kontaktzeit zwischen KM und Tubuluswand, was im Rahmen der Kontrastmitteltoxizität von großer Bedeutung wird (siehe unten). Zusätzlich büßen geschädigte Zellen ihre Funktion Natrium rückzuresorbieren ein, was sich in einer gesteigerten lokalen osmotischen Diurese und Überlastung noch intakter Tubulusabschnitte widerspiegelt.

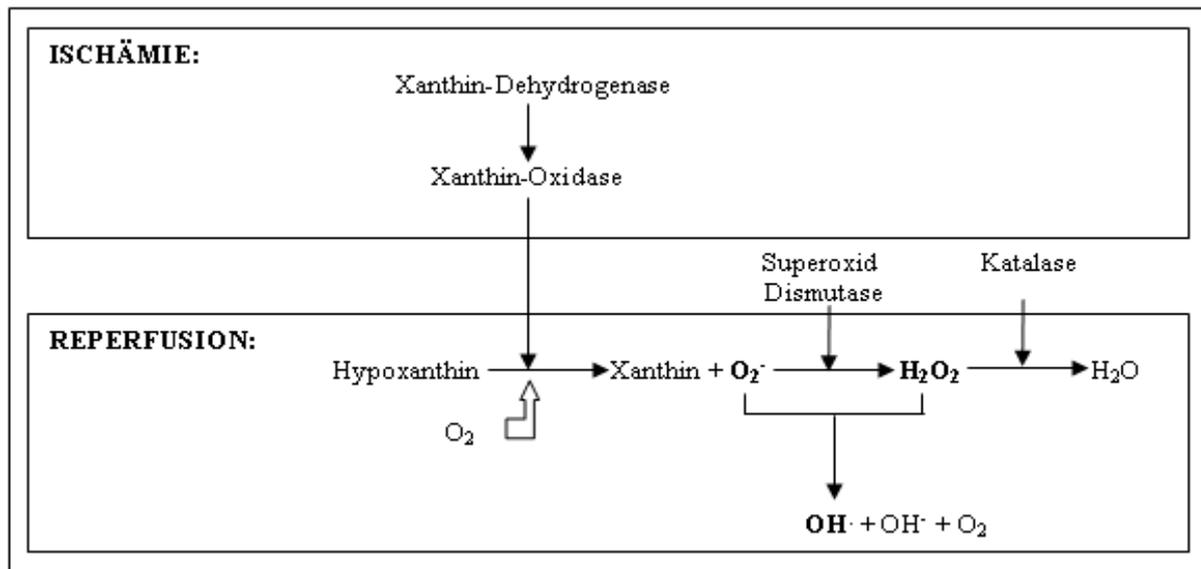
Nicht unbeachtet bleiben dürfen die Auswirkungen von Begleiterkrankungen und zytotoxischen Effekten von KM auf zelluläre Enzymleistungen, die ebenfalls einen wichtigen Bestandteil des erhöhten Energie- bzw. Sauerstoffbedarfes darstellen.

1.7.3 Bildung von Sauerstoffradikalen

Ein weiterer Gesichtspunkt in der Pathophysiologie der KMN ist die Bildung von Sauerstoffradikalen und die vermehrte Lipid-Peroxidation nach KM-Gaben.

Sie entstehen einerseits direkt, induziert durch den Benzolring von Kontrastmitteln, andererseits indirekt durch die weitere Verstoffwechslung von Adenosin. Begünstigt wird beides durch ein saures Zellmilieu und **Dehydrierung**. So konnte im umgekehrten Fall durch ausreichende Wässerung mit Natriumbicarbonat eine Alkalisierung erreicht und ein ausreichendes antioxidatives Redox-Potential der Niere erhalten werden. Es zeigte sich in dieser Studie eine erhebliche Risikoreduktion von 13,6% auf 1,7% (135).

Bei übermäßigem Anfall von Adenosin wird dieses über Hypoxanthin und Xanthin zu Harnsäure abgebaut. Schlüsselenzym hierfür ist die Xanthindehydrogenase, die unter aeroben Bedingungen NAD als Elektronenakzeptor verwendet. Unter ischämischen Bedingungen verändert sich das Enzym allerdings zur Xanthin-Oxidase, das den bei der Reperfusion bereitgestellten Sauerstoff als Elektronenakzeptor verwendet.

Abbildung 1-3: Mechanismus der Bildung freier Sauerstoffradikale (72)

Die so entstehenden Sauerstoffradikale bringen eine Reihe negativer Effekte mit sich:

- Sie sind verantwortlich für einen **Zelltod**, der entweder durch *direkt zytotoxische Effekte* der Radikale oder die *Anregung von Apoptosen* ausgelöst wird. Dieser Untergang konnte in Tierversuchen durch die Gabe von Katalase, Superoxiddismutase oder Allopurinol vermindert werden (17,86,173). Für eine weitere Beweisführung, dass Radikale Nierenzellen zerstören können, wurde H_2O_2 auf kultivierte menschliche proximale Tubuluszellen geträufelt. Ein Rückgang der hierdurch verursachten DNA-Schäden war durch die Gabe von MESNA, einem Antioxidanz, zu erreichen (78,203). Eine Tubulus-Endothelschädigung ließ sich ebenfalls in dem vermehrten Anfall von Bürstensaumenzymen und Proteinuriemarkern im Urin nachvollziehen (siehe Tabelle 3-5).
- Auch die **renale Hämodynamik** bleibt durch Sauerstoffradikale nicht unbeeinflusst. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass sich in Anwesenheit von Sauerstoffradikalen bei gleichzeitiger Dehydrierung der typische biphasische Verlauf der renalen Durchblutung verlängert (203). Einer weiterhin kurzen Dilatation folgt ein wesentlich *protrahierteres Stadium der Konstriktion* und konsekutiv *schlechterer Gewebedurchblutung*. Hierdurch müssen die Zellen länger unter ischämischen Bedingungen arbeiten, der hypoxische Schaden wird größer und die Regeneration der Nierenfunktion erschwert.

Wie geschildert, gibt es eine Reihe zellulärer Prozesse, die mit einem erhöhten Energie- bzw. Sauerstoffbedarf einhergehen. Auf vielfältige Weise werden Epithelzellen durch Kontrastmittel geschädigt und zelleigene Reparaturmechanismen in Anspruch genommen. Nicht nur durch die geforderten Enzymleistungen zur Neutralisierung von Radikalen, auch im Rahmen einer induzierten Apoptose wird vermehrt ATP verbraucht. Gleichzeitig verschlechtern aber Radikale die hierfür benötigte Sauerstoffzufuhr und ein Teufelskreis ist vorprogrammiert (86).

1.7.4 Direkte Toxizität von Kontrastmitteln

Nicht nur Radikale, auch die Kontrastmittel selbst, induzieren direkt eine **Apoptose** (86). Auf eine Tubulus-Zellkultur geträufelt, bewirken sie einen Anstieg von c-fos und c-jun und können somit mit einer gesteigerten Apoptoserate in Zusammenhang gebracht werden. Die Toxizität zeigt sich auch in vivo in Form von **Endothelnekrosen** in den dicken aufsteigenden Teilen der Henleschen Schleife.

Des Weiteren kommt es durch KM zu einer geringeren metabolischen Leistungsfähigkeit der Zelle. Sie verursachen eine **mitochondriale Dysfunktion**, die ATP-Produktion stockt und bei erhöhtem Energiebedarf können auch hier die Anforderungen nicht gedeckt und einer Ischämie nicht entgegen gewirkt werden. Im Urin zeigt sich dies durch einen Anstieg von β -NAG, welches in direktem Zusammenhang mit Endo- und Exozytosefunktion, sowie mitochondrialem Umsatz steht (160).

Folge vielfältiger Zellschäden, sei es aus energetischen Gründen oder Folge direkt zytotoxischer Eigenschaften von Kontrastmitteln und Radikalen, ist die **hydropische Zellschwellung**. Sie führt im Gegensatz zur osmotischen Diurese und Volumenbelastung durch hohe KM-Mengen zu einer extraluminale Drucksteigerung im renalen System. Gleichmaßen wird aber der TGF aktiviert und somit die renale Durchblutung nach unten reguliert. Weiterhin kommt es durch die verursachte Tubulusobstruktion zu einer Verlangsamung der Urinflussgeschwindigkeit und letztlich zu einer verlängerten Kontaktzeit des schädigenden Agens mit Tubuluszellen (siehe oben).

1.7.5 Zusammenfassung

Das Zusammenwirken unterschiedlichster Faktoren führt zum Entgleisen physiologischer Regulationsmechanismen. Es kommt durch ein **Überwiegen vasokonstriktorisches und einem Mangel vasodilatierender Mediatoren** zu einer überschießenden „Down-Regulation“ von GFR und RPF. Verschlimmernd kommt hinzu, dass im Rahmen einer KM-Gabe auf sehr vielfältige Weise der tubuloglomeruläre „Feedback“ aktiviert wird, welcher ebenfalls die Durchblutung medullärer Bereiche verschlechtert. Gleichzeitig fordern diese aber durch eine gesteigerte Arbeitsleistung mehr Sauerstoff, der somit nicht ausreichend bereitgestellt werden kann.

Darüber hinaus schädigen KM direkt Zellen, induzieren Apoptosen und führen zu Nekrosen im dicken aufsteigenden Teil der Henleschen Schleife. Ein **Funktionsverlust des Endothels** führt zu einer verminderten Produktion von Katalase und Superoxiddismutase. Die antioxidative Kapazität der Niere ist überfordert und im Rahmen einer KM-Gabe entstehende Radikale können nicht wirksam eliminiert werden.

Letzten Endes entsteht eine Situation in der die Niere schlecht durchblutet und direkt geschädigt wird und deshalb an Funktion einbüßt.

2 Problemstellung

Die Notwendigkeit vorbeugender Maßnahmen bei Hoch-Risiko-Patienten und folgender KM-Applikationen ist unumstritten.

Die eingeschränkten Therapiemöglichkeiten bei Eintreten einer KMN in Zusammenhang mit erhöhter Mortalität, verlängerte Krankenhausliegezeiten und konsekutiv erhöhten Gesundheitskosten, sowie unnötiges Leid der Patienten verdeutlichen diesen Sachverhalt. Aus der Vielzahl medikamentös prophylaktischer Maßnahmen, konnten sich in den letzten Jahren zwei Substanzen herauskristallisieren.

Für **Acetylcystein** liegen widersprüchlichen Studienergebnisse vor. In mindestens 10 von 35 Studien war das Antioxidanz einer Placebo-Gabe signifikant überlegen. Eine Vielzahl weiterer mehr oder weniger qualitativ hochwertiger Arbeiten konnte mit Variationen in Dosierungsschema und Patientengut bei Subgruppenanalysen einen Benefit nachweisen. Allerdings sind auch nachteilige Effekte auf die Nierenfunktion beobachtet worden. Demnach kommen Metaanalysen zu keinem eindeutigen Ergebnis und eine Prophylaxeempfehlung fehlt bislang. Der errechnete Vorteil gegenüber Placebo ist gering und unter Anbetracht des möglichen Einflusses auf die Kreatinin-Synthese müssen Analysen unter neuen Gesichtspunkten erfolgen. Nicht nur mittels Serum-Kreatinin, sondern auch in Kombination mit sensibleren Nachweismethoden muss sich ACC als wirksames Prophylaktikum behaupten.

Theophyllin konnte in mehreren randomisierten klinischen Studien mit einer intravenösen Bolus-Gabe von 200mg kurz vor der KM-Untersuchung mit positiven Resultaten aufwarten. Anhand sensibler Methoden (Clearance-Messungen und Proteinuriediagnostik), in späteren Veröffentlichungen auch unter Verwendung der Definition nach Barrett, war ein Rückgang der KMN-Inzidenz bei Patienten unterschiedlichen Risikos zu beobachten. Dennoch bleiben Fragen bezüglich seiner Wirksamkeit offen. Mindestens zwei Studien können keinen positiven Effekt nachweisen und stellen vorherige Erfolge in Frage. Metaanalysen folgern deshalb, dass aufgrund der geringen Gesamt-Datenmenge noch keine endgültigen Schlüsse gezogen werden können.

Unter Berücksichtigung weiterer medikamentöser Prophylaxen erscheinen ACC und Theophyllin am geeignetsten, eine Kontrastmittelnephropathie verhindern zu können. Nachdem jedoch eindeutige Richtlinien fehlen, ist es von besonderer Bedeutung, Vorteile der einzelnen Methoden herauszuarbeiten und eine eventuelle synergistische Wirkung der **Kombinationsgabe von ACC und Theophyllin** zu untersuchen. Unterschiedliche Angriffspunkte in der Pathogenese der KMN lassen einen additiven Effekt und somit eine bessere Prophylaxe vermuten. Die Datenlage beschränkt sich hierzu auf wenige Tierexperimente und eine klinische, nicht Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie. Bei dieser Untersuchung an 91 Intensivpatienten erwies sich die Kombinationsgabe alleinigen ACC-Gaben überlegen.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Studienart

Auf dieser Grundlage basierend, wurde die vorliegende prospektive, randomisierte und Placebo-kontrollierte Doppel-blind-Studie konzipiert. Es galt die Wirksamkeit der Einzelmedikamente ACC und Theophyllin, sowie deren gemeinsame Gabe gegenüber Placebo zu überprüfen, mit dem Ziel, eine „Evidence-based“-Leitlinie für die Prophylaxe einer Kontrastmittelnephropathie zu erstellen. Mit der Genehmigung der zuständigen Ethikkommission konnte diese im Zeitraum von Mai 2001 bis Juni 2004 multizentrisch im Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München und im Deutschen Herzzentrum in München stattfinden. Es gab keine finanzielle Unterstützung für dieses Projekt.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In Tabelle 3-1 sind die Bedingungen für die Teilnahme an der Studie aufgelistet. Der Patient musste eine vorbestehende NI mit Serum-Kreatinin-Werten $\geq 1,3 \text{ mg/dl}$ vorweisen und sich in einem stabilen Allgemeinzustand befinden. Bei der bevorstehenden KM-Untersuchung sollten voraussichtlich mehr als 100ml KM zum Einsatz kommen. Bei Zutreffen eines der Ausschlusskriterien konnte die Person nicht in die Studie aufgenommen werden.

Tabelle 3-1: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Vorbestehende chronische NI (Serum-Kreatinin $\geq 1,3 \text{ mg/dl}$, gemessen innerhalb von zwei Tagen vor der KM-Gabe)	Kontraindikationen gegen Theophyllin (Herzrhythmusstörungen, cerebrales Krampfleiden, Allergie, Schwangerschaft)
Geplante KM-Untersuchung mit voraussichtlicher Applikation von mindestens 100ml Kontrastmittel	Kontraindikationen gegen Acetylcystein (bekannte Allergien gegen ACC, Schwangerschaft und Stillzeit)
Stabiler Allgemeinzustand	Prämedikation mit ACC oder Theophyllin weniger als 12h vor der KM-Gabe
Alter über 18 Jahren	Chronische Dialysepflichtigkeit
Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten	Geplante Dialyse innerhalb von 48h nach der KM-Gabe
	Dialyse weniger als 48h vor KM-Untersuchung
	Starke Schwankungen der Nierenfunktion vor der KM-Untersuchung (Δ -Serum-Kreatinin $\geq 0,4 \text{ mg/dl}$ innerhalb von zwei Tagen vor der KM-Gabe)
	Geplante KM-Untersuchung/-Intervention, die die Nierendurchblutung beeinflusst (z.B. PTA einer Nierenarterienstenose)

3.3 Randomisierung und Dosierung der Medikamente

Alle geeigneten Patienten bekamen gemäß Randomisierungsliste eine Medikamentenbox mit den verblindeten Kombinationen aus ACC, Theophyllin oder dem jeweiligen Placeboersatz. Der Medikamenten-Code konnte erst nach Studienende durch das Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) entschlüsselt werden. Somit ergaben sich eine Verum-Verum-Gruppe („ACC+Theophyllin“), zwei Verum-Placebo-Gruppen („ACC+Placebo“; „Theophyllin+Placebo“) und eine Placebo-Placebo-Gruppe mit den Dosierungen:

- Vier mal ACC 600mg oral als Kapsel, zwei am Vortag, zwei am Untersuchungstag in regelmäßigen Abständen (Tepel-Schema)
oder
- Vier mal Placebokapseln in gleicher Darreichung
und
- Theophyllin 200mg i.v. als Kurzinfusion (eine Ampulle Theophyllin 200mg in 100ml 0,9% NaCl-Lösung), 30min vor der geplanten KM-Untersuchung
oder
- Placebolösung i.v. als Kurzinfusion (10ml 0,9% NaCl-Lösung [=Placebo] aufgelöst in 100ml 0,9% NaCl), 30min vor der geplanten KM-Untersuchung

Um der realen Kliniksituation möglichst nahe zu kommen, waren folgende Abweichungen im Dosierungsschema zulässig:

- Konnte ACC 600mg am Vortag nur ein Mal am Abend genommen werden, so wurden die restlichen drei Kapseln am Untersuchungstag in gleichmäßigen Abständen gegeben.
- Erst am Untersuchungstag eingeschleuste Patienten bekamen die erste Kapsel ACC 600mg mindestens zwei Stunden vor der KM-Untersuchung, die restlichen drei gleichmäßig verteilt am Untersuchungs- und Folgetag, mit maximal drei Kapseln pro Tag.

Begleitmedikamente wie Diuretika, NSAID, ACE-Hemmer, Calcium-Antagonisten und Angiotensin-II-Antagonisten wurden vor Studieneintritt nicht abgesetzt, im Patientenprotokoll aber vermerkt und bei der Auswertung berücksichtigt.

Patienten mit Theophyllin oder ACC als Prämedikation konnten nur in die Studie integriert werden, wenn die Gaben länger als 12h vor der KM-Untersuchung zurücklagen.

Ein festes Hydrierungsschema war nicht vorgesehen. Auf den beteiligten Stationen galt die Empfehlung, Patienten vor einer KM-Untersuchung intravenös mit 0,9% NaCl-Lösung zu wässern. Dies geschah optimalerweise mit 1ml/kgKG/h, beginnend 12h vor bis 12h nach der KM-Gabe. Die orale Flüssigkeitsaufnahme war nicht limitiert.

3.4 Patientenaufklärung

Voraussetzung für die Teilnahme, war die unterschriebene Einverständniserklärung der Patienten. Hierzu wurden diese am Vortag der Untersuchung über den Ablauf der Studie und wichtige Nebenwirkungen von Theophyllin und ACC unterrichtet (siehe auch im Anhang: „Patienteninformation und Einverständniserklärung“). Im Falle verdächtiger Symptome (z.B. Herzrasen, Übelkeit, Erbrechen, allergische Hautausschläge) waren die Patienten angehalten, diese zu melden, so konnten sie vermerkt und später in Zusammenhang mit den Medikamentengaben beurteilt werden.

3.5 Studienprotokoll

In einem standardisierten Studienprotokoll wurden alle erhobenen Daten eines Patienten dokumentiert (siehe im Anhang: „Studienprotokoll“). Es beinhaltete eine erste Risikostratifizierung, Aussagen zu der durchgeführten Untersuchung und die Verlaufskontrolle der Retentionsparameter nach KM-Gabe.

Bei Auftreten einer KMN war es wichtig, andere Ursachen eines akuten Nierenversagens auszuschließen. Hierzu diente der „Follow-up“-Fragebogen (siehe Tabelle 3-2), der unter Kontrolle eines unabhängigen Nephrologen aus den Informationen der Akten, Verlegungsberichte und Befunde beantwortet wurde. Der Einfluss von Begleiterkrankungen, Medikamentenumstellungen und Therapie-Maßnahmen konnte somit kritisch beurteilt werden. Erst nach dieser Re-Evaluierung wurden die Daten an das beteiligte Statistikinstitut (IMSE) zur Entblindung übergeben.

Tabelle 3-2: Verifizierung einer KMN im Rahmen des „Follow-up“

PRO KMN (Schrift: GROß, fett,schwarz)	<i>contra KMN</i> (Schrift: <i>klein,kursiv,grau</i>)
➤ Handelt es sich wirklich um eine Nierenschädigung?	
- Wie verhielt sich die Nierenfunktion im Zeitraum 48h vor der KM-Gabe? (STABIL, große individuelle Schwankungen)	
- Gab es einen möglichen Verdünnungs-/Konzentrierungseffekt durch eine veränderte Hydrierung während der Studiendauer? (NEIN, ja)	
- Wie verhielten sich die Proteinurieparameter? (ANSTEIGEND, unverändert)	
➤ War wirklich das KM Ursache einer Verschlechterung der Nierenfunktion?	
- Gab es neu angesetzte nephrotoxische Medikamente während der Studiendauer? (NEIN, ja)	
- Wie war der Verlauf des Allgemeinzustandes des Patienten? (STABIL, stetig sich verschlechternd)	
- Gab es klinische Anzeichen eines AES? (NEIN, ja)	
- Gab es während der Studiendauer zusätzliche Komplikationen (Schock, Hypotonie) oder zusätzliche therapeutische Eingriffe (z.B. Operationen)? (NEIN, ja)	
➤ Faktoren, die weiterhin für eine KMN sprechen:	
- Gabe hoher KM-Mengen und hoher Cigarroa-Quotient	
- Elektive KM-Untersuchung	
- Typischer Verlauf der Retentionsparameter mit erkennbarem Serum-Kreatinin-Maximum binnen 48h nach KM-Gabe (DD: AES)	
- Serum-Harnstoff-Verlauf verhält sich gleichsinnig zum Serum-Kreatinin-Verlauf	
- Abweichung der Serum-Kreatinin-Werte binnen 48h auch zum Screening-Wert $\geq 0,5$ mg/dl	

3.6 Kontrastmitteluntersuchungen

Die KM-Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit der I., II. sowie III. Medizinischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar (RDI), einschließlich der Abteilung für Interventionelle Radiologie und dem Deutschen Herzzentrum München (DHZ) durchgeführt. Sie umfassten kontrastmittelverstärkte Computertomographien (CT) sowie Angiographien unterschiedlicher Gefäßsysteme: Herzkatheteruntersuchungen (HK), Angiographien der supraaortalen Äste, der Becken-Bein-Arterien und Coeliacographie. Außerdem erfolgten KM-Applikationen im Rahmen der transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shuntanlage (TIPSS) bei Patienten mit Leberzirrhose. Gemäß den Einschlusskriterien mussten mindestens 100ml KM zum Einsatz kommen und die Nierendurchblutung durch die Untersuchung oder Intervention unbeeinflusst bleiben.

Es kamen dimere, isoosmolare (IOKM; Osmolarität <300 mosmol/kgH₂O) und monomere, niederosmolare Kontrastmittel (NOKM; Osmolarität von 300 bis 800 mosmol/kgH₂O) zum Einsatz. Hochosmolare KM (HOKM; Osmolarität >800 mosmol/kgH₂O) wurden nicht verwendet.

Abbildungen 3-1: Strukturformeln von HOKM (A), NOKM (B) und IOKM (C) (157)

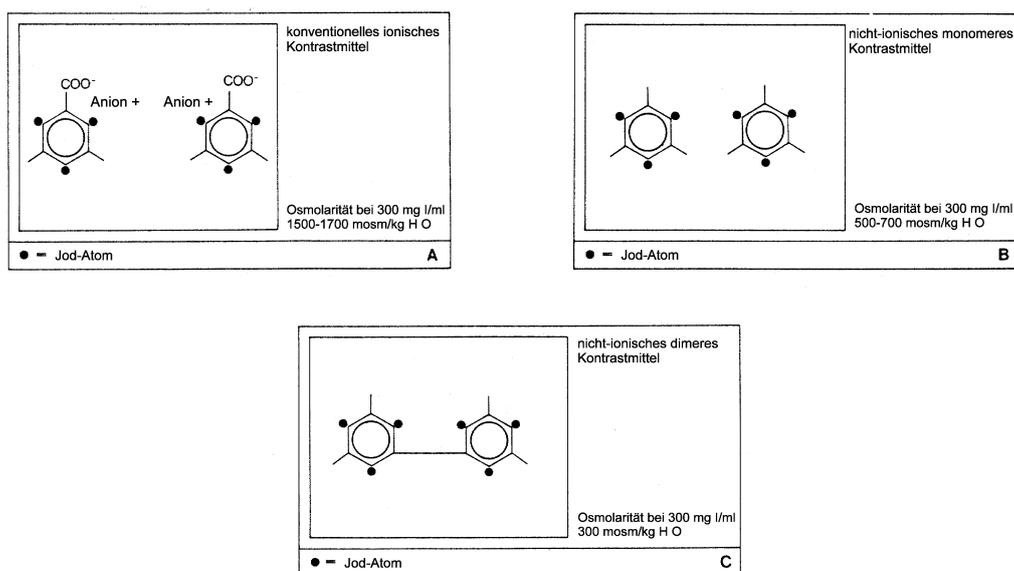


Tabelle 3-3: Informationen über die verwendeten Kontrastmittel

Handelsname ®	Wirkstoff	Osmolarität [mosmol/kg H ₂ O]	Jodgehalt [mg/ml]	IOKM/ NOKM	monomer / dimer	ionisch ja / nein
Visipaque 320	Iodixanol	290	320	IOKM	dimer	nein
Imeron 300	Iomeprol	521±24	300	NOKM	monomer	nein
Imeron 350	Iomeprol	618±29	350	NOKM	monomer	nein
Ultravist 370	Iopromid	770	370	NOKM	monomer	nein
Solutrast 370	Iopamidol	799	370	NOKM	monomer	nein

3.7 Verlaufskontrolle der Nierenfunktion

Um den Einfluss des KM auf die Nierenfunktion richtig beurteilen zu können, fanden Blut- (**Serum-Kreatinin, Serum-Harnstoff**) und Urinuntersuchungen (Proteinuriediagnostik) in regelmäßigen Abständen statt. Maximal zwei Tage vor der KM-Gabe (Screening-Wert), unmittelbar vor der KM-Untersuchung (Oh-Wert), sowie 12h, 24h und 48h danach waren Abnahmen vorgesehen. Im Rahmen der **Proteinuriediagnostik** wurden Urin-Kreatinin, Gesamt-Protein, Gesamt-Albumin, α_1 -Mikroglobulin und β -NAG gemessen. Wie in Tabelle 3-4 beschrieben, können hiermit exaktere Rückschlüsse über den Ort und Grad der Nierenschädigung gezogen werden. Um die Genauigkeit der gemessenen Werte zu gewährleisten, wurden die, durch unterschiedliche Diurese bedingten, Schwankungen der Harnkonzentrationen durch Bezug auf das Urin-Kreatinin ausgeglichen.

Die maximal tolerierte Abweichung der Zeitpunkte für Blut- und Urinabnahmen betrug $\pm 2h$. Höchstens zwei Tage vor der KM-Untersuchung erhobene Blut- und Urin-Werte galten als Richtwerte für die Kontrolle der Einschlusskriterien und gaben Aufschluss über einen vorbestehenden Nierenschaden, die Einstellung eines Diabetes mellitus (HbA_{1c}) oder zusätzliche Risikofaktoren wie Hyperlipidämie oder Hyperurikämie.

Tabelle 3-4: Proteinuriediagnostik

	Charakterisierung	Aussage
Kreatinin im Urin	Ausscheidungsprodukt des Serum-Kreatinins	Rückschlüsse über Diureseleistung der Niere und GFR möglich
Gesamt-Protein	Gesamte Proteinmenge (u.a. Albumin, IgG, Mikro-Globuline, Bence-Jones-Proteine, Tamm-Horsfall-Protein)	Vergleich mit den Einzelproteinkonzentrationen zur Verifizierung einer vorbestehenden Nephropathie; Aussagen über Filterfunktion des Glomerulum möglich
Gesamt-Albumin	Mittelgroßes anionisches Protein	Bei Erhöhung: Störung der glomerulären Filtration
α_1-Mikroglobulin	Niedermolekulares Protein	Bei Erhöhung: Störung der tubulären Reabsorption
β-NAG	Lysosomales Tubulusenzym	Bei Erhöhung: Tubulotoxischer Zellschaden

3.8 Labormethoden

Das Institut für Klinische Chemie des Klinikums Rechts der Isar in München verwendete sowohl für die quantitative Analyse der Retentionsparameter Serum-Kreatinin und -Harnstoff als auch für die Proteinuriediagnostik gängige In-vitro-Tests. So kamen zum Einsatz:

- **Kreatinin im Serum:** Enzymatischer Farbttest CREA plus (Boehringer Mannheim, Deutschland)
- **Harnstoff im Serum:** Kinetischer UV-Test UREA/BUN (Boehringer Mannheim, Deutschland)
- **Kreatinin im Urin:** Kinetischer Farbttest nach der Jaffé-Methode (CREA, Boehringer Mannheim, Deutschland)
- **Albumin im Urin:** Immunchemische Einzelproteinbestimmung mit N-Antiserum gegen Human-Albumin mit dem Behring Nephelometer (Behring Diagnostika, Marburg, Deutschland)
- **α 1-Mikroglobulin im Urin:** Immunochemische Einzelproteinbestimmung mit N-Antiserum gegen Human- α 1-Mikroglobulin mit dem Behring Nephelometer (Behring Diagnostika, Marburg, Deutschland)
- **β -NAG im Urin:** Farb-Test zur Bestimmung von N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase im Urin (Boehringer Mannheim, Deutschland)

Für die Urin-Screening-Diagnostik wurde der Neunfach-Teststreifen Combur⁹-Test[®] M (Boehringer Mannheim, Deutschland) verwendet, der zum Nachweis von Leukozyten, Nitrit, Protein, Glukose, Keton, Urobilinogen, Bilirubin und Blut im Urin sowie zur pH-Wert-Bestimmung dient. Die Auswertung erfolgte am Reflexionsphotometer Miditron M[®]. Bei pathologischem Urin-Stix wurde zusätzlich eine mikroskopische Analyse des Urin-Sediments durchgeführt.

Für die Quantifizierung des HbA_{1c} im Blut wurde der immunologische Test Tinaquant[®] HbA_{1c} II von Boehringer Mannheim, Deutschland verwendet.

3.9 Statistische Auswertungen

Die statistischen Auswertungen fanden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München statt. Valide Berechnungen wurden mit der SAS-Software, Version 6.12; SAS Institute, Cary, NC, durchgeführt.

Mittels „**Power calculation**“ wurde mit einer durchschnittlichen KMN-Wahrscheinlichkeit (Barrett) von 4% in der Gruppe mit der effizientesten Prophylaxe und 20% in der Placebo-Gruppe, eine Studienfallzahl von 248 Personen ermittelt. Mit einer statistischen Aussagekraft von mindestens 80% konnte somit ein signifikantes und aussagekräftiges Ergebnis erzielt werden.

Für die Ermittlung von Unterschieden in der Inzidenz der KMN zwischen den Gruppen wurde der Vierfelder-Test (**χ^2 -Test**) verwendet. Allgemein kam dieser bei Vergleichen qualitativer (nichtparametrischer) Merkmale, wie z.B. Geschlecht oder Vorhandensein von Risikofaktoren, zum Einsatz.

Für quantitative (parametrische) Merkmale wurde der **Man-Whitney-U-Test** für unabhängige Stichproben angewandt. Seine Ergebnisse dienten der Analyse der Vergleichbarkeit von Studiengruppen, z.B. der Überprüfung der Ausgangs-Serum-Kreatinin-Werte vor der KM-Untersuchung.

Bei Vergleichen von aufeinander folgenden, nicht normal verteilten, Werten (beispielsweise Serum-Kreatinin einer Person 48h vs. oh-Wert), fand der nicht-parametrischen Test von **Wilcoxon** für verbundene Stichproben Verwendung.

Um nach Entblindung der Medikamente begünstigende Konstellationen für das Auftreten einer KMN aufzudecken, wurden potentielle Risikofaktoren in einer multiplen **Regressionsanalyse** (Rückwärtsselektion) verrechnet. Da in diese explorative Datenanalyse jeder Patient mit seinem Verlauf der Retentionsparameter einging, ließ sich mit:

y= maximaler Anstieg des Serum-Kreatinins binnen 48h nach KM-Gabe,
bei folgenden Regressionsvariablen der Einfluss auf das Erkrankungsrisiko ermitteln:

- Art der Prophylaxe
- Ausgangs-Serum-Kreatinin (oh-Wert)
- Ausgangs-Serum-Harnstoff (oh-Wert)
- Applizierte KM-Menge
- Intraarterielle KM-Gabe
- Cigarroa-Quotient
- Arterielle Hypertonie
- Erkrankung mit Diabetes mellitus
- Nephrotoxische Begleitmedikation
- Alter
- Geschlecht (männlich)

In allen Berechnungen galt ein Ergebnis als statistisch signifikant, wenn die errechnete Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5% war ($p \leq 0.05$). Überstieg diese die 5%-Marke, so waren die Unterschiede als zufällig zu bewerten.

Auswertungen erfolgten generell nach dem „Intention-to-treat“-Prinzip.

3.10 Endpunkte der Studie

Ziel dieser Arbeit war es, Acetylcystein, Theophyllin und deren Kombinationsgabe auf ihre Wirksamkeit hin zu überprüfen, um die effizienteste Prophylaxe zu ermitteln. Nach den Kriterien der „Evidence-based-medicine“ (EBM) sollte mit den Ergebnissen eine Richtlinie zur effektiven Prophylaxe einer Kontrastmittel-induzieren Nephropathie entstehen.

3.10.1 Primäre Endpunkte

Primäre Studienendpunkte waren die KMN-Erkrankungshäufigkeiten der drei Prophylaxe- sowie der Placebo-Gruppe. Als Grundlage für die Berechnungen der Signifikanzen gegenüber Placebo wurden die folgenden Definitionen verwendet:

- **Barrett:** Serum-Kreatinin-Anstieg $\geq 0,5\text{mg/dl}$ binnen 48h nach der KM-Gabe
- **Kombination aus Barrett und/oder Serum-Kreatinin-Anstieg $\geq 25\%$** binnen 48h nach der KM-Gabe
- **Serum-Kreatinin-Anstieg $\geq 25\%$** binnen 48h nach der KM-Gabe

3.10.2 Sekundäre Endpunkte

Des Weiteren gab es eine Reihe sekundärer Endpunkte, die Aufschluss über die Effektivität der einzelnen Prophylaxegruppen gaben:

- Analyse der durchschnittlichen **Serum-Kreatinin-Werte nach 48h vs. Oh-Werte:** Vergleich der Studiengruppen
- Analyse der **Serum-Kreatinin-Verläufe** (Oh, 12h, 24h, 48h) in den Studiengruppen
- Berechnung der **maximalen Serum-Kreatinin-Anstiege** binnen 48h nach der KM-Gabe in den Studiengruppen

Risikofaktoren wurden mittels:

- **Multivariater Regressionsanalyse** („backward selection“) und
- **Univariater Analyse** genauer untersucht.

3.10.3 Weitere nachrangige Endpunkte

Darüber hinaus wurden weitere, statistisch nachrangige, Endpunkte festgelegt. Da das Studiendesign nicht auf diese Zielsetzung hin ausgerichtet war, sind ihre Ergebnisse als Trend zu werten und vervollständigen lediglich die Datenanalyse. Hierzu gehören:

- Analyse der durchschnittlichen Serum-Harnstoff-Werte nach 48h vs. Oh-Werte, der Serum-Harnstoff-Verläufe (Oh, 12h, 24h, 48h), sowie der maximalen Serum-Harnstoff-Anstiege binnen 48h nach KM-Gabe in den verschiedenen Studiengruppen.
- Proteinuriediagnostik
- Subgruppenanalyse (D.m., KM-Menge, Cigarroa-Quotient)

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Studienteilnehmer und deren Kontrastmitteluntersuchungen

Im Rahmen dieser multizentrischen Studie im Zeitraum von Frühjahr 2001 bis Herbst 2004 konnten 229 verschiedene Patienten aufgenommen werden, an denen insgesamt 254 KM-Untersuchungen durchgeführt wurden. Während der Studiendauer wurden 16 Personen zweimal, drei dreimal und einer viermal randomisiert eingeschleust. Im weiteren Verlauf entspricht aus didaktischen Gründen eine Untersuchung einem Patienten.

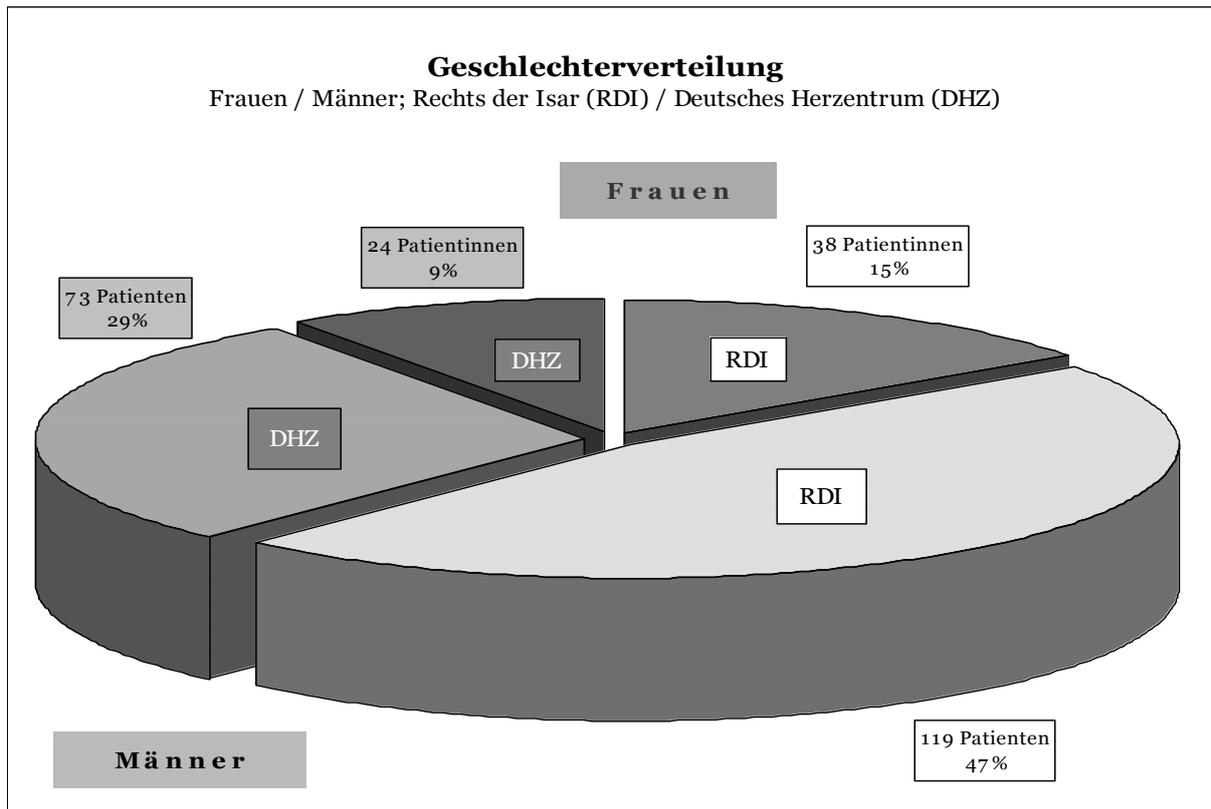
4.1.1 Beteiligte Kliniken

Von diesen fanden 97 (38,2%) im Deutschen Herzzentrum (DHZ) und 157 (61,8 %) im Klinikum Rechts der Isar (RDI) statt. Dort waren Stationen der I. (internistische Kardiologie (3/2) und kardiologische Intensivmedizin (3/10)), der II. (Nephrologie (3/14), internistische Intensivmedizin (2/11) und Gastroenterologie (2/3; 2/4; 2/5)), und der III. Medizinischen Klinik (Onkologie (3/4)) sowie die gefäßchirurgische Station (1/7) der Chirurgischen Klinik an der Studie beteiligt.

4.1.2 Geschlechterverteilung und Alter

In die Studie waren 192 Männer (192/254; 75,6%) und 62 Frauen (62/254; 24,4%) eingeschlossen. Die Verteilung auf die Kliniken Rechts der Isar (RDI) und Deutsches Herzzentrum München (DHZ) ist in der folgenden Abbildung 4-1 veranschaulicht. 62% der Patienten wurden im RDI behandelt, davon 68% Männer (119/157). Eine ähnliche Aufteilung ergab sich im DHZ, wo der Männeranteil 75% betrug (73/97).

Das durchschnittliche Alter aller Studienteilnehmer betrug $68,7 \pm 10,5$ Jahre und zeigte zwischen der jüngsten (30 Jahre) und ältesten Person (93 Jahre) eine Differenz von 63 Jahren. Männer hatten ein Durchschnittsalter von $67,5 \pm 10,6$ Jahre (30 bis 89 Jahre), im Gegensatz zu $72,3 \pm 10,6$ Jahre (32 bis 93 Jahre) bei den Frauen.

Abbildung 4-1: Geschlechterverteilung

4.1.3 Übersicht über die Risikofaktoren des Patientenkollektives

Demographische Daten sowie Risikofaktoren des gesamten Patientenkollektives sind in der folgenden Tabelle 4-2 festgehalten:

Legende zu Tabelle 4-2:

- ° NSAID, nephrotoxische Antibiotika (Aminoglykoside, Amphotericin B), Chemotherapeutika (Cyclosporin A), Diuretika während der Studienperiode durchgehend gegeben oder neu angesetzt (Untersuchung \pm 48h)
- # Weniger als drei Tage vor der KM-Untersuchung und während der Studienperiode (KM-Untersuchung + 48h)
- + Während der Studienperiode (Untersuchung \pm 48h)

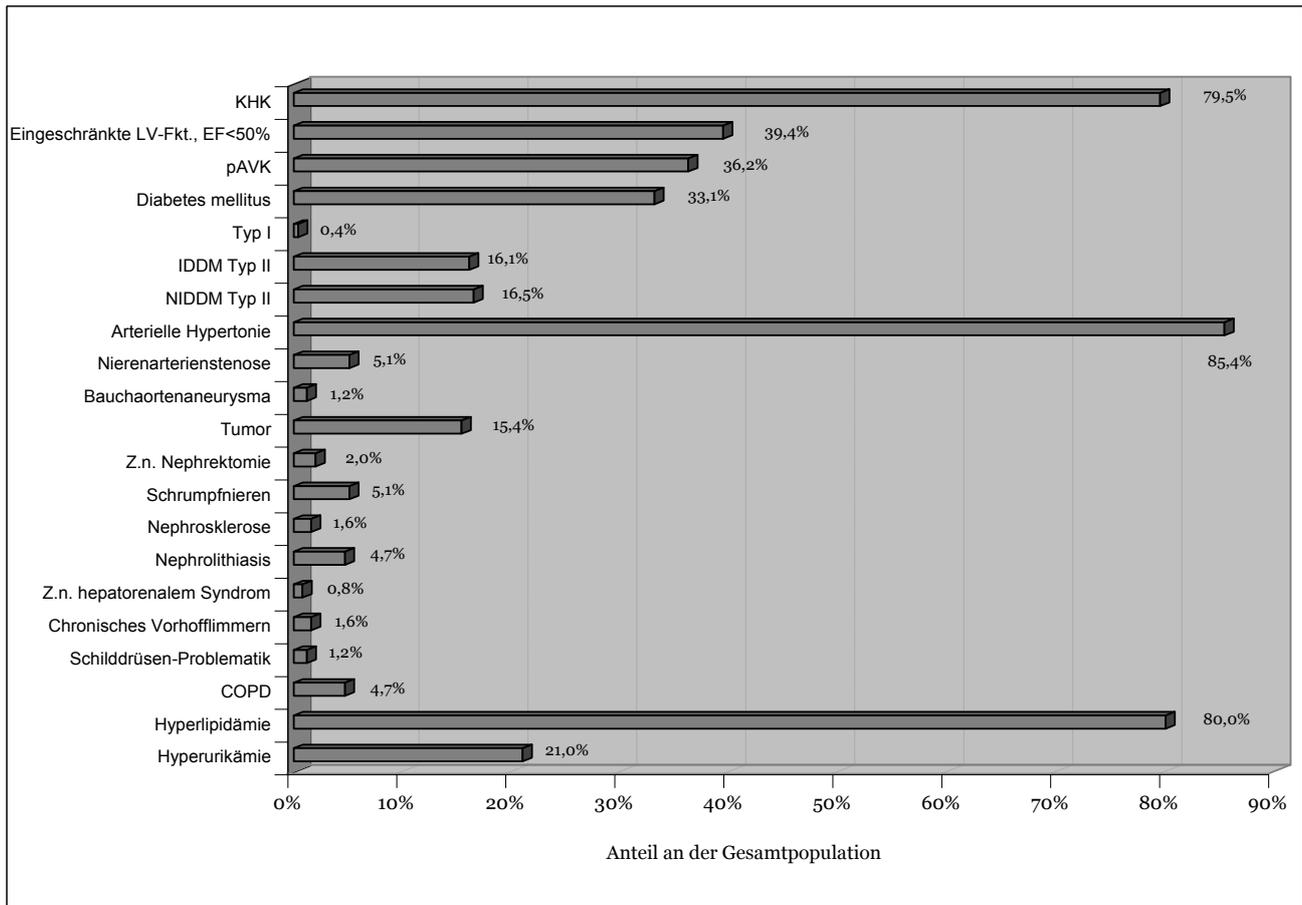
Tabelle 4-2: Risikofaktoren und demographische Daten

	gesamt [n=254]	Spanne (Min – Max)
Männer	192 (76%)	-
Frauen	62 (24%)	-
Alter (Jahre)	68,7 ± 10,5	30 - 93
Gewicht (kg)	78,2±14,2	47 - 129,2
KM-Menge (ml)	216,1 ± 129,7	50 - 730
Cigarroa-Quotient ($ml \times mg \times dl^{-1} \times kg^{-1}$)	4,22 ± 2,61	0,7 - 19,5
Ausgangs-Kreatinin (mg/dl)	1,57 ± 0,56	0,8 - 5,2
Ausgangs-BUN (mg/dl)	42,07 ± 24,31	9 - 152
intraarterielle KM-Gabe	226 (89%)	-
vorherige KM-Gaben	39 (15,4%)	-
Diabetes mellitus	84 (33,1%)	-
Insulin abhängiger Diabetes mellitus (IDDM)	42 (16,5%)	-
Arterielle Hypertonie	217 (85%)	-
Hyperlipidämie	203 (80%)	-
Hyperurikämie	52 (21%)	-
Herzinsuffizienz EF ≤ 50%	106 (41,7%%)	-
≥ 2 nephrotoxische Medikamente °	221 (87%)	-
NSAID, COX-Inhibitoren #	199 (78%)	-
AT-II-Antagonisten +	24 (9%)	-
ACE-Hemmer +	181 (81%)	-
Ca-Antagonisten +	35 (14%)	-
Diuretika +	183 (72%)	-
Aldosteronantagonisten +	58 (23%)	-

4.1.4 Begleiterkrankungen

79,5% der Patienten waren mit einer koronaren Herzerkrankung (KHK) in die Studie aufgenommen, davon hatten 49,6% zusätzlich eine eingeschränkte Ejektionsfraktion (EF) von unter 50%. Auch der Anteil der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) lag mit 36,2% verhältnismäßig hoch. Eine Zusammenstellung registrierter Begleiterkrankungen findet sich in folgender Grafik 4-2.

Abbildung 4-2: Begleiterkrankungen



4.1.5 Ursache einer vorbestehenden Niereninsuffizienz

Grund für eine eingeschränkte Nierenfunktion vor Studienbeginn war hauptsächlich eine vorbestehende Zucker- (33,1%) oder Bluthochdruckerkrankung (55,9%). Erstere wurde bei gleichzeitigem Vorliegen eines Hypertonus als schwerwiegendere Erkrankung gewertet, nur ein alleiniger Bluthochdruck galt als ursächlich für eine hypertensive Nephropathie. Bei den übrigen 11% ließ sich die genaue Vorgeschichte nicht sicher klären. Anamnestisch konnten hier rezidivierende Glomerulonephritiden, Schrumpfnieren, Zystennieren, Tumorerkrankungen mit teilweiser Nierentransplantation oder in einem Fall ein Morbus Ormund für eine vorbestehende Niereninsuffizienz verantwortlich gewesen sein.

4.1.6 Sonderfälle

4.1.6.1 Prämedikation mit ACC und/oder Theophyllin

Aufgrund ihrer Begleiterkrankungen hatten im Vorfeld 41 Patienten therapeutisches Acetylcystein und/oder Theophyllin erhalten. Gemäß Studienprotokoll lagen diese Gaben jedoch deutlich außerhalb der jeweiligen Halbwertszeiten (ACC: 2-3h; Theophyllin: 7h). Auch wenn aufgrund dieses zeitlichen Abstandes nicht mit einer prophylaktischen Wirkung zu rechnen war, sei erwähnt, dass sich diese Patienten

gleichmäßig auf die vier Studiengruppen verteilt. Bei 250 Studienteilnehmern zeigte sich im Rahmen einer Pharmakovigilanz-Überprüfung, dass sie ihre Prophylaxe-Infusion vollständig erhalten hatten. Von den übrigen vier gehörten zwei zu der ACC- und je einer zur Placebo- sowie Kombinationsgruppe (siehe Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Prämedikation mit ACC und/oder Theophyllin

	[n]	keine Prämedikation	Prämedikation mit ACC und/oder Theophyllin	keine Infusion bekommen (Theophyllin oder Placebo)
Gruppe „ACC+ Theophyllin“	66	55	10	1
Gruppe „ACC“	62	49	11	2
Gruppe „Theophyllin“	64	47	17	0
Gruppe „Placebo“	62	58	3	1
insgesamt	254	209	41	4

4.1.6.2 *Ausgeschlossene Patienten vor Entblindung*

In unserer realitätsnahen klinischen Untersuchung war es unvermeidbar, dass sich bei einzelnen Patienten Abweichungen vom Studienprotokoll ergaben.

So waren zusätzlich zu den 254 Patienten an 96 gescreente Personen randomisierte Medikamente verteilt worden. Diese mussten aber aufgrund unvollständiger Datenerhebung, vorzeitiger Entlassung oder kurzfristig abgesagter KM-Untersuchung im weiteren Verlauf aus der Studie ausgeschlossen werden.

4.1.6.3 *Nicht erfüllte Einschlusskriterien*

Lediglich bei 10 Patienten lagen weder Screening- noch Ausgangs-Kreatinin-Wert über 1,3 mg/dl. Dennoch waren diese aufgrund ihres ausgeprägten Risikoprofils (Diabetes mellitus, art. Hypertonie, Hypercholesterinämie, renale Komplikationen bei früheren KM-Untersuchungen oder stark nephrotoxische Begleitmedikation bei Kreatinin-Werten von 1,2mg/dl) für die Prophylaxestudie vorgesehen.

4.1.7 Kontrastmitteluntersuchungen

Im Folgenden soll auf die verschiedenen durchgeführten Untersuchungen genauer eingegangen werden. Diese unterschieden sich in der Art der KM-Applikation (intraarteriell vs. intravenös) und in der verwendeten KM-Menge.

4.1.7.1 Untersuchungsarten

Durch die Beteiligung des Deutschen Herzzentrums und der I. Medizinischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar (Stationen der internistischen Kardiologie (3/2) und kardiologischen Intensivmedizin (3/10)), lag der Untersuchungsschwerpunkt mit 75,6% deutlich auf Seiten der Herzkatheter mit Koronarangiographien. Die restlichen KM-Gaben wurden im Rahmen von Angiographien (supraaortale Äste, Becken-Bein-Arterien, Truncus coeliacus), bei CT-Untersuchungen (Thorax, Abdomen), sowie bei der Anlage von transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPSS) bei Patienten mit Leberzirrhose durchgeführt. So verteilten sich die vier bildgebenden Verfahren wie folgt: 192 Herzkatheter (76%), 27 Angiographien (11%) und sieben TIPSS (3%) mit jeweils intraarteriellen KM-Gaben (89%), sowie 28 kontrastmittelverstärkte CT (11%) mit intravenöser KM-Applikation (11%).

Die unterschiedlichen Untersuchungen, die Art der KM-Applikation, sowie die hierfür verwendeten KM sind in den folgenden Fließdiagrammen graphisch veranschaulicht.

Abbildung 4-3: KM-Arten und Untersuchungen im Klinikum Rechts der Isar (RDI) und Deutschen Herzzentrum (DHZ)

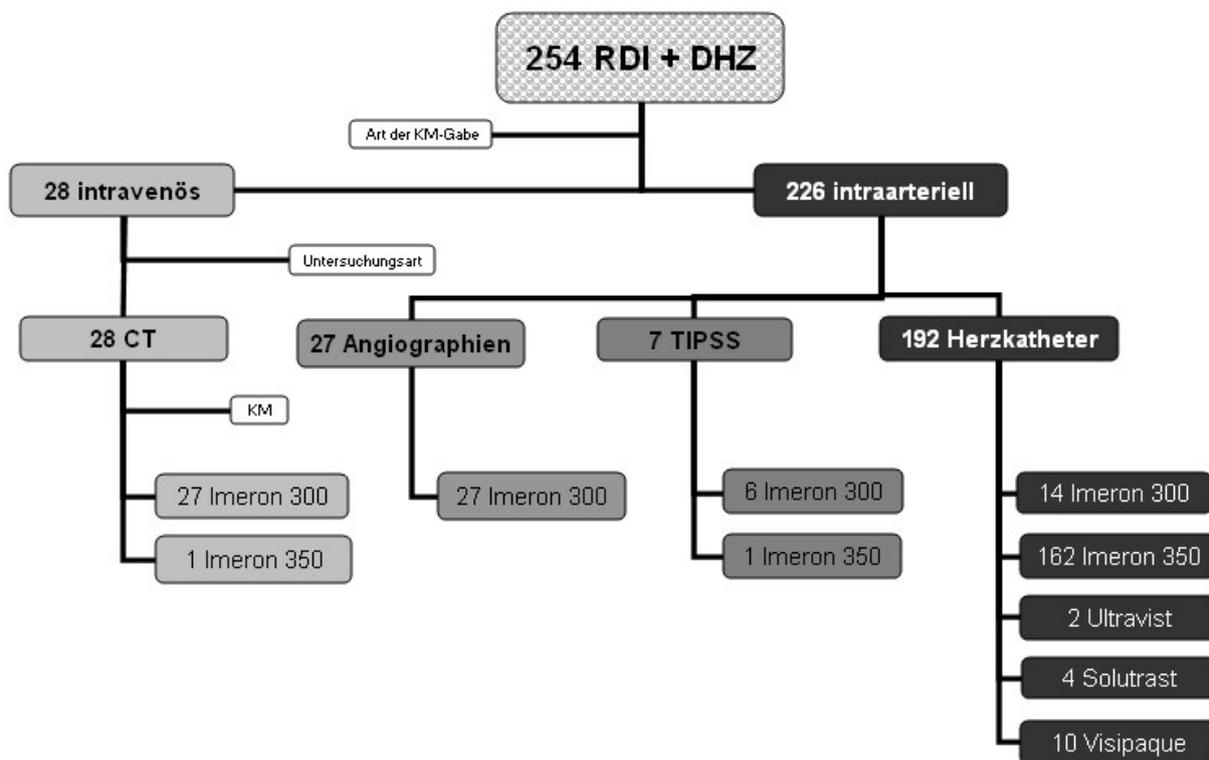


Abbildung 4-4: KM-Arten und Untersuchungen im Klinikum Rechts der Isar (RDI)

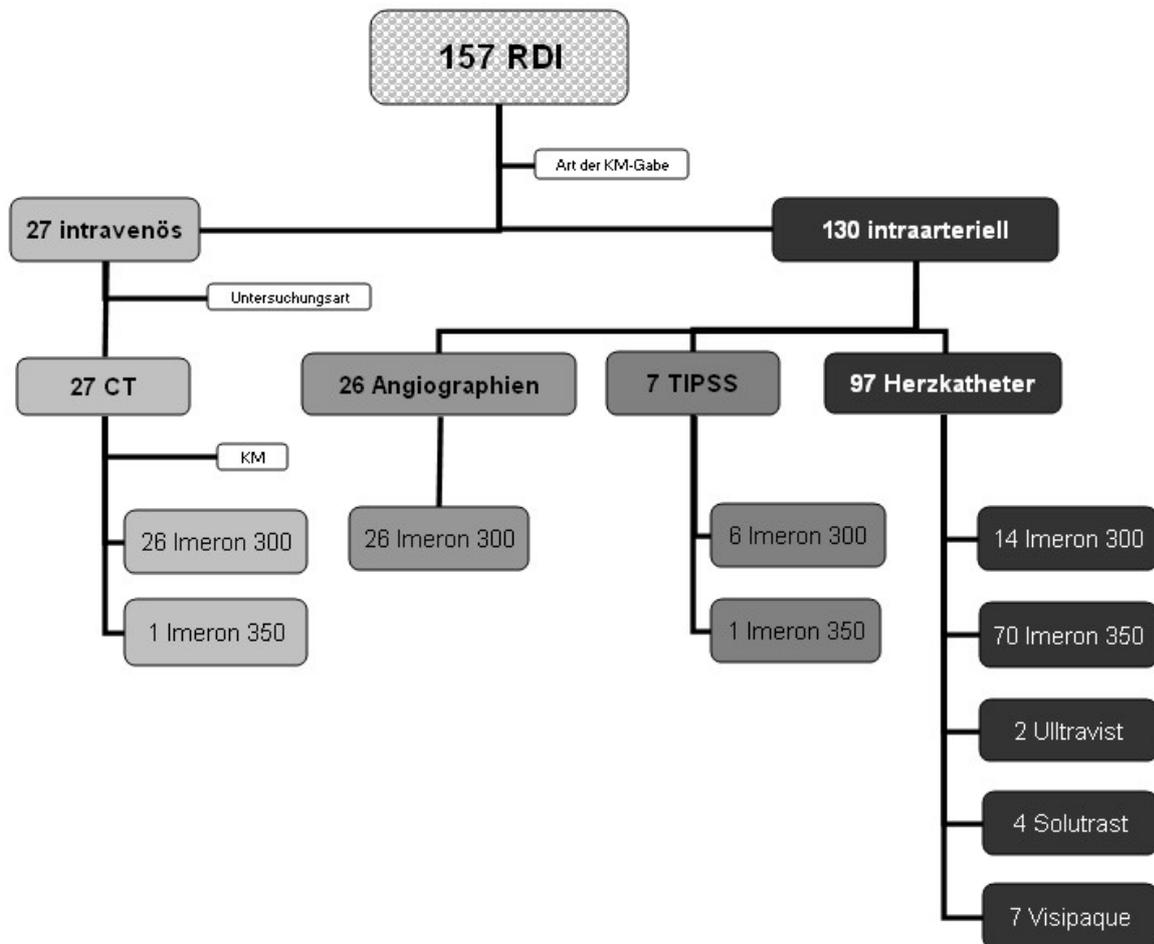
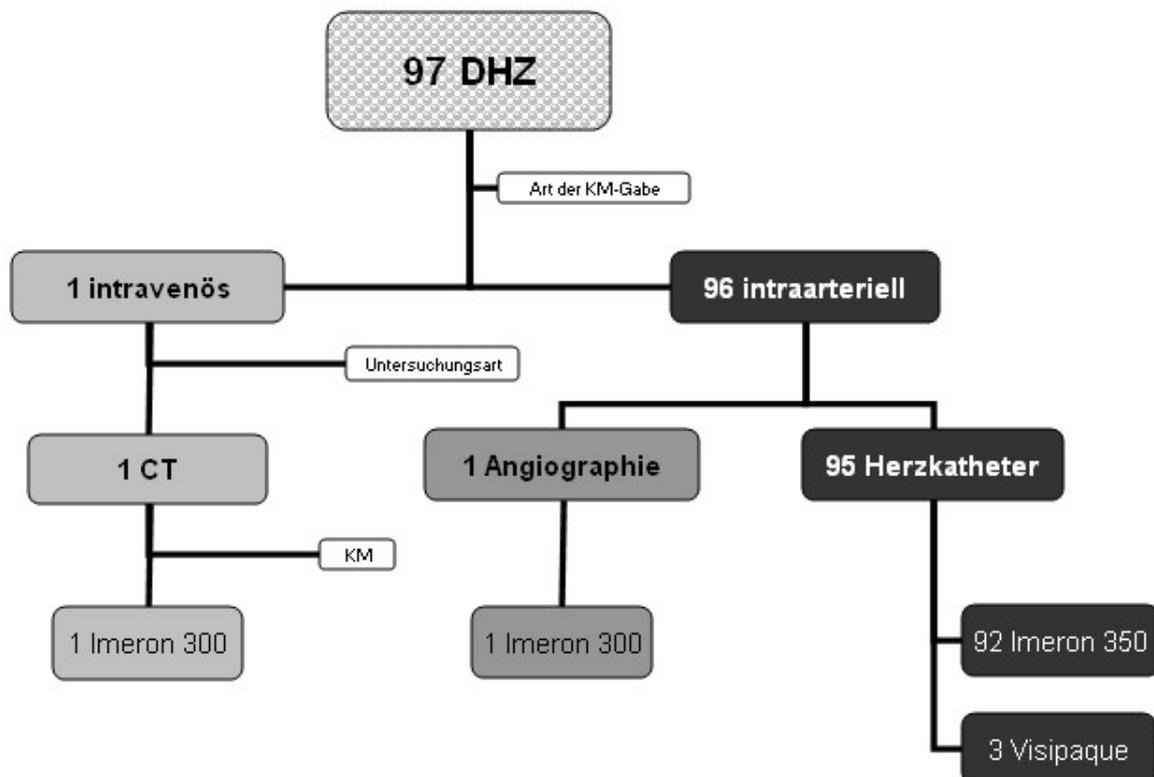


Abbildung 4-5: KM-Arten und Untersuchungen im Deutschen Herzzentrum (DHZ)

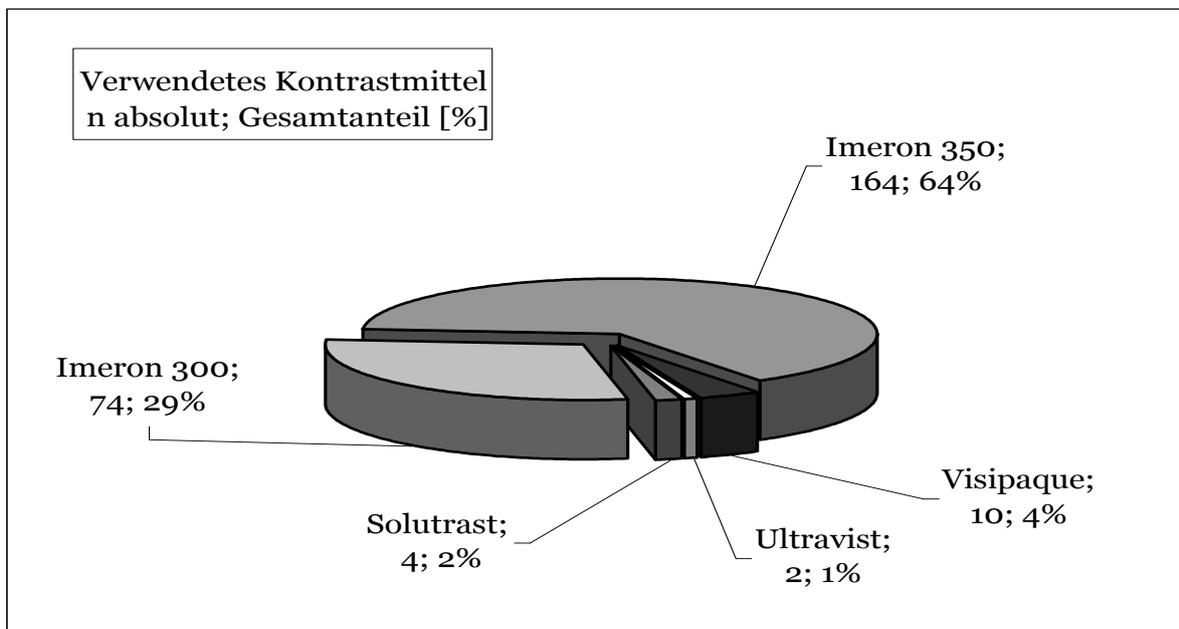


Es zeigte sich zwangsläufig, dass im Deutschen Herzzentrum fast ausschließlich Herzkatheter (97,9%) durchgeführt wurden, mit Ausnahme von einer CT (1,1%) und einer Angiographie peripherer Gefäße (1,1%). Im Klinikum Rechts der Isar waren letztere Untersuchungen mit 17,2% (CT) und 16,6% (Angiographien) deutlich häufiger vertreten, zusätzlich waren auch 7 TIPSS (4,5%) notwendig. Den größten Anteil stellten jedoch auch hier die Herzkatheter (61,8%) zur Darstellung der Herzkranzgefäße mit eventueller Stent-Einlage.

4.1.7.2 *Verwendete Kontrastmittel*

Das am meisten verwendete KM war Imeron 350 (NOKM), welches sein Einsatzgebiet hauptsächlich bei Herzkathetern fand. Imeron 300 (NOKM) war das KM der Wahl bei Angiographien, TIPSS und CT. In den restlichen Untersuchungen kamen Visipaque (IOKM), Ultravist (NOKM) und Solutrast (NOKM) zum Einsatz (siehe auch Abbildungen 4-3 bis 4-5).

Abbildung 4-6: Verwendete Kontrastmittel



Da für Visipaque (IOKM) eine Reduktion der KMN-Inzidenz postuliert wird, findet sich in der folgenden Tabelle 4-2 eine Charakterisierung der 10 Patienten, die dieses KM erhalten hatten.

Tabelle 4-2: Charakterisierung der Patienten mit isoosmolarem KM (Visipaque)

Gruppe	Geschlecht	Alter [Jahre]	Klinik (1=RDI, 2=DHZ)	Diabetes mellitus	Hypertonie	Anzahl nephrotoxischer Medikamente	KM-Menge [ml]	vorherige KM-Untersuchung	Cigarroa-Quotient [ml x mg x dl-1 x kg-1]	oh-Kreatinin [mg/dl]	oh-BUN-Wert [mg/dl]	prozentualer Anstieg	KMN	NSAID	Diuretika
„ACC+Theophyllin“	Mann	79	2	nein	ja	3	60	nein	1,6	1,8	60	11%	nein	ja	ja
„ACC+Theophyllin“	Frau	76	1	IDDM	ja	0	90	nein	2,2	2,4	39	17%	nein	nein	nein
„ACC+Theophyllin“	Frau	44	1	IDDM	ja	3	80	nein	2,4	2,6	23	8%	nein	ja	ja
„ACC+Theophyllin“	Mann	75	1	nein	ja	2	50	ja	0,9	1,7	48	12%	nein	ja	ja
„ACC+Theophyllin“	Mann	81	1	nein	ja	4	310	nein	6,6	1,6	25	0%	nein	ja	ja
„ACC“	Mann	70	2	nein	ja	3	80	nein	2,3	2,2	152	9%	nein	ja	ja
„ACC“	Frau	77	1	NIDDM	ja	5	105	nein	2,8	1,5	37	7%	nein	ja	ja
„Theophyllin“	Mann	55	1	nein	ja	1	175	nein	3,5	1,6	67	-6%	nein	nein	ja
„Placebo“	Mann	56	2	nein	ja	5	400	nein	11,9	1,9	81	0%	nein	ja	ja
„Placebo“	Mann	64	1	nein	ja	3	150	nein	11,0	5	123	14%	ja	ja	ja

4.1.7.3 Kontrastmittelmenge

Für die Entwicklung einer KMN ist die gegebene KM-Menge von besonderer Bedeutung. So steigt bei Überschreitung der nach Cigarroa berechneten Höchstmenge das Risiko für eine Nierenschädigung überproportional. Durchschnittlich wurden 216,1±129,7ml KM gespritzt, bei 29,1% der Studienteilnehmer mehr, als die mit der Cigarroa-Formel berechnete individuelle Höchstmenge.

$$KM - Menge_{\max} = \frac{KM - Menge[ml] \times KG[kg]}{Serum - Kreatinin[mg/dl]} \times 5$$

In 84,6% der Fälle mussten sich die Patienten innerhalb von zwei Wochen einmal einer KM-Untersuchung unterziehen. In 15,4% wurden mehrfach KM-Untersuchungen durchgeführt.

Bei Patienten mit Herzkathetern kamen die größten Volumina zum Einsatz: Maximal 730ml bei einer durchschnittlichen Dosis von 239,1±129,7ml. Die breite Spanne von 680ml lässt sich durch die unterschiedlichen individuellen Therapiemaßnahmen (Stent-Einlagen) erklären, die teilweise höhere und wiederholte KM-Gaben in gleicher Sitzung nötig machten. Auch erhielten sie signifikant höhere KM-Dosen als Personen mit Angiographien peripherer Gefäße (144,4±130,1ml; p=0.001) oder CT-Untersuchungen (p<0.001). Mit einer Spanne von 80ml und einer durchschnittlichen KM-Menge von 130,4±128,1ml war die Verteilung bei letzteren weitaus eingeschränkter. Die folgenden zwei Grafiken zeigen die benötigte KM-Menge bei den unterschiedlichen Untersuchungen mit Maximal- und Durchschnittswerten, sowie die Verteilung der applizierten KM-Mengen auf die Studienpopulation:

Abbildung 4-7: Applizierte KM-Mengen in den Untersuchungen

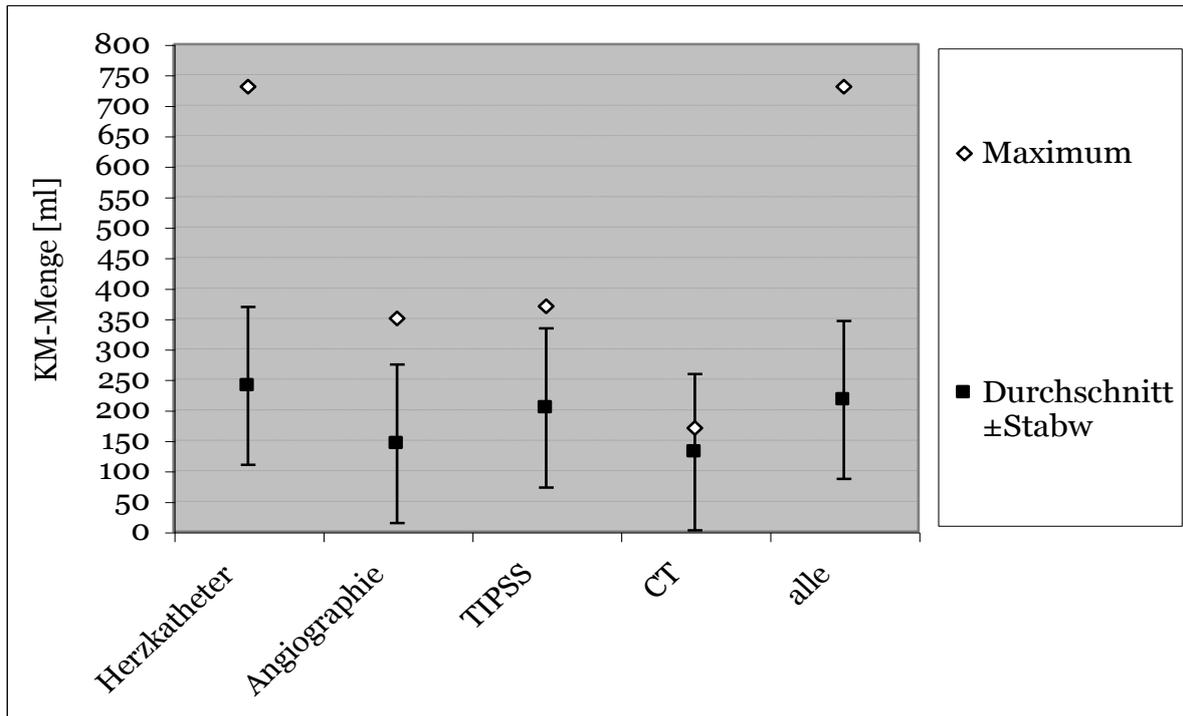
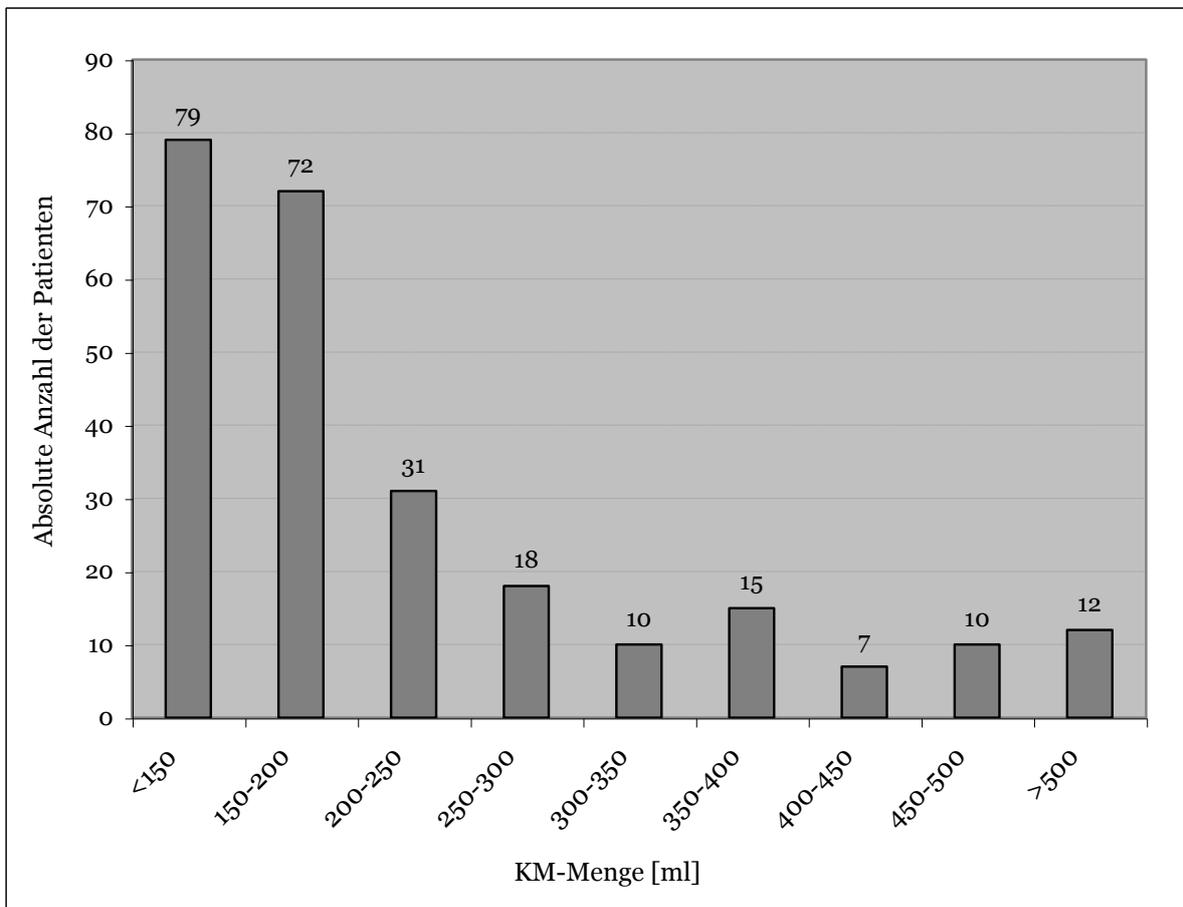


Abbildung 4-8: Verteilung der gegebenen KM-Mengen



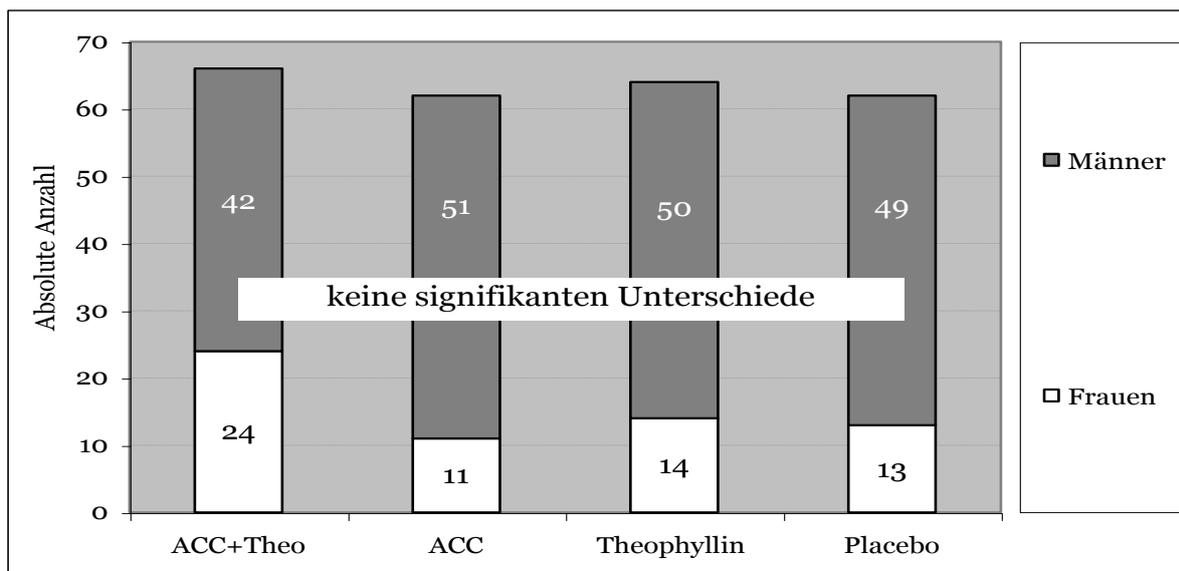
4.2 Vergleichbarkeit der Studiengruppen

Wichtig für die Aussagekraft einer klinischen Studie ist die Vergleichbarkeit der einzelnen Studiengruppen. Die Ausgangssituation sowie einzelne Risikofaktoren sollten sich nicht signifikant voneinander unterscheiden, um systematische Fehler zu vermeiden.

4.2.1 Kliniken, Gruppengröße und Geschlechterverteilung

Mittels Randomisierung wurden zufällig 66 Patienten der „ACC+Theophyllin-Gruppe“ zugeteilt, 62 bekamen nur ACC, 64 nur Theophyllin und 62 lediglich Placebo. Die Gruppengröße sowie die Verteilung von Männern und Frauen unterschied sich nicht signifikant (Anteil der Frauen: 36,4% [„ACC+Theophyllin“] vs. 17,7% [„ACC“] vs. 21,9% [„Theophyllin“] vs. 21% [„Placebo“]; $p=0.065$). Eine gleichmäßige Aufteilung zeigte sich auch zwischen den Kliniken ($p=0.105$).

Abbildung 4-9: Geschlechterverteilung und Gruppenstärke



4.2.2 Übersicht über die Risikofaktoren in den Studiengruppen

Im Rahmen des doppelt-blinden Studienaufbaus waren Alter, Geschlecht, durchschnittliches Ausgangs-Serum-Kreatinin und -Harnstoff, KM-Menge, Cigarroa-Quotient, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie, sowie die Gabe zusätzlicher nephrotoxischer Medikamente gleichmäßig auf die vier Untersuchungsgruppen verteilt ($p \geq 0,05 = n.s.$). Eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Prophylaxen wurde somit ermöglicht. Lediglich in der „Theophyllin-Gruppe“ war die Häufigkeit einer Hyperlipidämie knapp signifikant ($p=0.049$) seltener als in den anderen Gruppen. Folgende Tabelle zeigt demographische Daten und Häufigkeiten von Risikofaktoren innerhalb der Gruppen:

Tabelle 4-3: Risikofaktoren und demographische Daten der Studiengruppen (Mittelwert±Stabw, absolute Anzahl, Gruppenprozent)

	„ACC+Theophyllin-Gruppe“	„ACC-Gruppe“	„Theophyllin-Gruppe“	„Placebo-Gruppe“	insgesamt	p-Wert ($p \geq 0.05 = \text{n.s.}$)
Gruppengröße	66	62	64	62	254	n.s.
Männer	42 (64%)	51 (82%)	50 (78%)	49 (79%)	192 (76%)	n.s.
Frauen	24 (36%)	11 (18%)	14 (22%)	13 (21%)	62 (24%)	n.s.
Alter (Jahre)	69,6 ± 10,3	69,6 ± 8,9	68,1 ± 12,2	67,4 ± 10,6	68,7 ± 10,5	n.s.
oh-Kreatinin (mg/dl)	1,57 ± 0,40	1,49 ± 0,43	1,53 ± 0,56	1,69 ± 0,77	1,57 ± 0,56	n.s.
oh-BUN (mg/dl)	44,36 ± 23,51	45,10 ± 26,69	37,61 ± 23,03	41,19 ± 23,78	42,07 ± 24,31	n.s.
KM-Menge (ml)	222,7 ± 141,9	192,5 ± 104,3	240,2 ± 149,9	207,6 ± 113,6	216,1 ± 129,7	n.s.
Cigarroa #	4,45 ± 3,09	3,56 ± 2,06	4,51 ± 2,66	4,32 ± 2,43	4,22 ± 2,61	n.s.
Cigarroa > 5 #	19/66 (28,8%)	13/62 (21,0%)	21/64 (32,8%)	21/62 (33,9%)	74/254 (29,1%)	n.s.
Intraarterielle KM-Gabe (nein/ja)	9/57 (14%/86%)	6/56 (10%/90%)	7/57 (11%/89%)	6/56 (10%/90%)	28/226 (11%/89%)	n.s.
Vorherige KM-Gaben (nein/ja)	50/16 (75,8%/24,2%)	57/5 (91,9%/8,1%)	54/10 (84,4%/15,6%)	54/8 (87,1%/12,9%)	215/39 (84,6%/15,4%)	n.s.
Diabetes mellitus (nein/ja)	38/28 (61%/39%)	38/24 (61%/39%)	48/16 (75%/25%)	46/16 (74%/26%)	170/84 (66,9%/33,1%)	n.s.
Hypertonus (nein/ja)	11/55 (17%/83%)	8/54 (13%/87%)	11/53 (17%/83%)	7/55 (11%/89%)	37/217 (15%/85%)	n.s.
Hyperlipidämie (nein/ja)	10/55 (15%/85%)	7/55 (11%/89%)	19/45 (30%/70%)	14/48 (23%/77%)	50/203 (20%/80%)	p=0.049
Hyperurikämie (nein/ja)	54/11 (83%/17%)	44/18 (71%/29%)	53/11 (83%/17%)	50/12 (81%/19%)	201/52 (79%/21%)	n.s.
Herzinsuffizienz EF≤50% (nein/ja)	38/28 (57,6%/42,4%)	41/21 (66,1%/33,9%)	37/27 (57,8%/42,2%)	38/24 (61,3%/38,7%)	148/106 (58,3%/41,7%)	n.s.
≥2 nephrotox. Medikamente (nein/ja) *	23/43 (35%/65%)	22/40 (35%/65%)	25/39 (39%/61%)	23/39 (37%/63%)	33/221 (13%/87%)	n.s.
NSAID, COX-Inhibitoren (nein/ja) **	9/57 (14%/86%)	11/51 (18%/82%)	19/45 (30%/70%)	16/46 (26%/74%)	55/199 (22%/78%)	n.s.
AT-II-Antagonisten (nein/ja) °	58/8 (88%/12%)	57/5 (92%/8%)	60/4 (94%/6%)	55/7 (89%/11%)	230/24 (91%/9%)	n.s.
ACE-Hemmer (nein/ja) °	21/45 (32%/68%)	15/47 (24%/76%)	21/43 (33%/67%)	16/46 (26%/74%)	73/181 (29%/81%)	n.s.
Ca-Antagonisten (nein/ja) °	55/11 (83%/17%)	56/6 (90%/10%)	56/8 (87%/13%)	52/10 (84%/16%)	219/35 (86%/14%)	n.s.
Diuretika (nein/ja) °	15/51 (23%/77%)	17/45 (27%/73%)	19/45 (30%/70%)	20/42 (32%/68%)	71/183 (28%/72%)	n.s.
Aldosteron-Antagonisten (nein/ja) °	49/17 (74%/26%)	44/18 (71%/29%)	49/15 (77%/23%)	54/8 (87%/13%)	196/58 (77%/23%)	n.s.

Legende zu vorangegangener Tabelle 4-3:

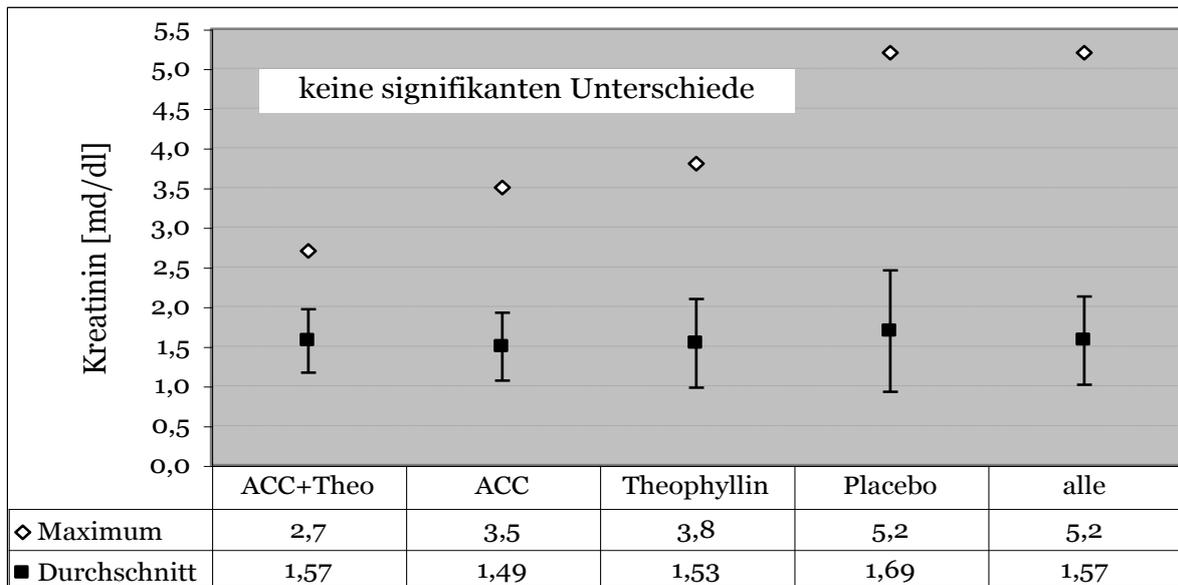
- # $ml \times mg \times dl^{-1} \times kg^{-1}$
- * NSAID, nephrotoxische Antibiotika (Aminoglykoside, Amphotericin B, Cyclosporin A), ACE-Hemmer, Diuretika während der Studienperiode gegeben oder neu angesetzt (Untersuchung \pm 48h)
- ** Weniger als drei Tage vor KM und während der Studienperiode (Untersuchung + 48h)
- ° Während der Studienperiode (Untersuchung \pm 48h)

4.2.3 Retentionsparameter

Wie bereits in früheren Studien bewiesen, zählt das Ausgangs-Serum-Kreatinin zu den prädiktivsten Risikofaktoren. Patienten dieser Studie hatten eine vorbestehende Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention mit durchschnittlich $1,6 \pm 0,6$ mg/dl. Die Verteilung der Mittelwerte auf die Studiengruppen war homogen und es konnten keine signifikanten Unterschiede errechnet werden.

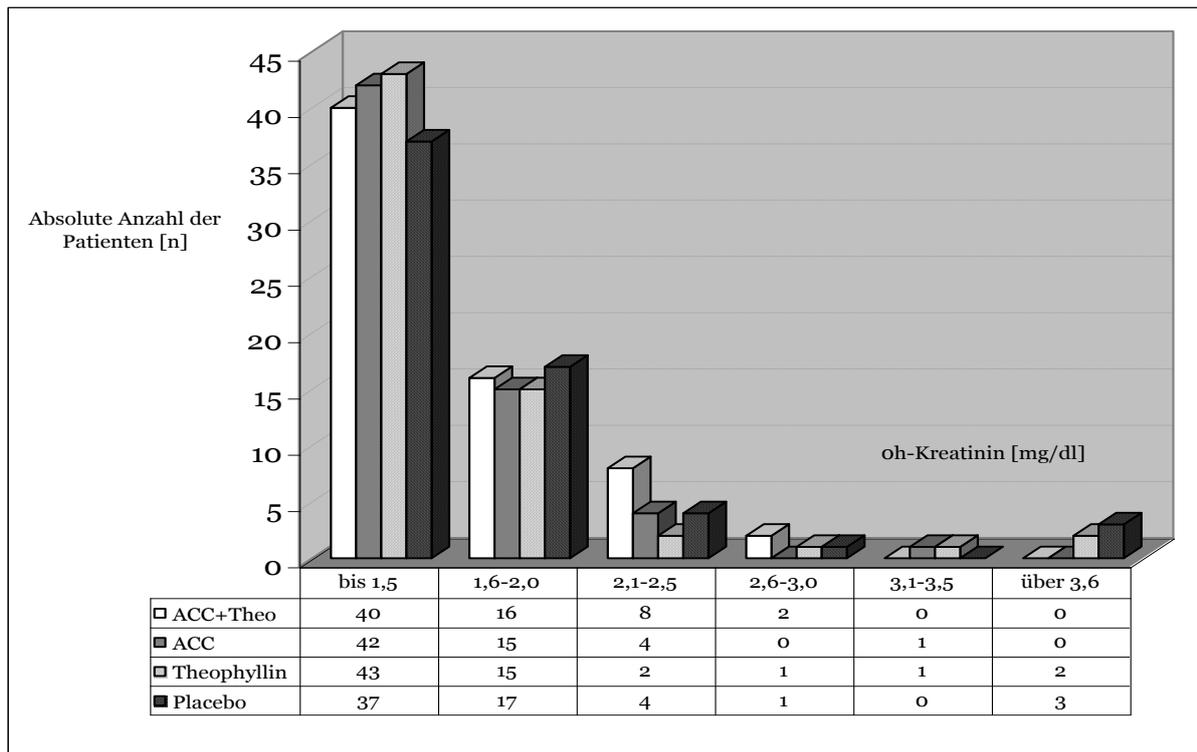
Der durchschnittliche Ausgangs-BUN-Wert aller Patienten lag bei $42,1 \pm 24,3$ mg/dl. Signifikante Abweichungen zwischen den Gruppen waren auch hier nicht ersichtlich und somit eine Vergleichbarkeit gewährleistet.

Abbildung 4-10: Vergleich der oh-Serum-Kreatinin-Werte



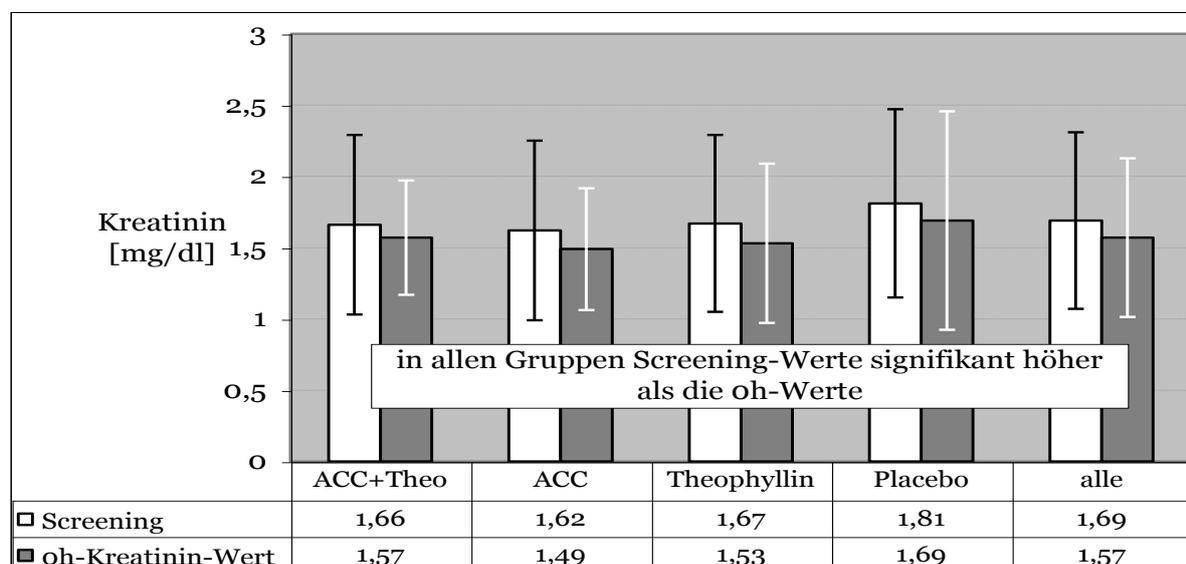
Unter Berücksichtigung aller Studienteilnehmer lagen die oh-Werte bei 88,6% zwischen 1,3 und 2,0mg/dl. In der „ACC+Theophyllin-Gruppe“ war dies in 84,8% (Minimum), in der „ACC-Gruppe“ in 91,9% (Maximum) der Fall. Kreatinin-Werte über 3,5mg/dl hatten nur fünf Personen, die sich auf die „Theophyllin-“ (zwei) und die „Placebo-Gruppe“ (drei) verteilten.

Abbildung 4-11: Verteilung der mittleren oh-Serum-Kreatinin-Werte auf die Studiengruppen



Der mittlere Serum-Kreatinin-Screening-Wert unterschied sich in den vier Gruppen hochsignifikant zu dem zugehörigen oh-Wert. Er betrug bei allen Studienteilnehmern durchschnittlich $1,69 \pm 0,62 \text{ mg/dl}$ im Vergleich zum Ausgangs-oh-Wert unmittelbar vor KM-Gabe mit $1,57 \pm 0,56 \text{ mg/dl}$ ($p < 0,001$). Mögliche Ursache hierfür könnte ein Verdünnungseffekt im Rahmen einer neu angesetzten Hydrierung vor KM-Gabe sein, die bei allen Patienten gleichermaßen zum Tragen kam. Somit kann postuliert werden, dass bezüglich des Einschlusskriteriums Serum-Kreatinin keine Gruppe kränker war als die anderen und somit einem höheren KMN-Risiko ausgesetzt gewesen wäre.

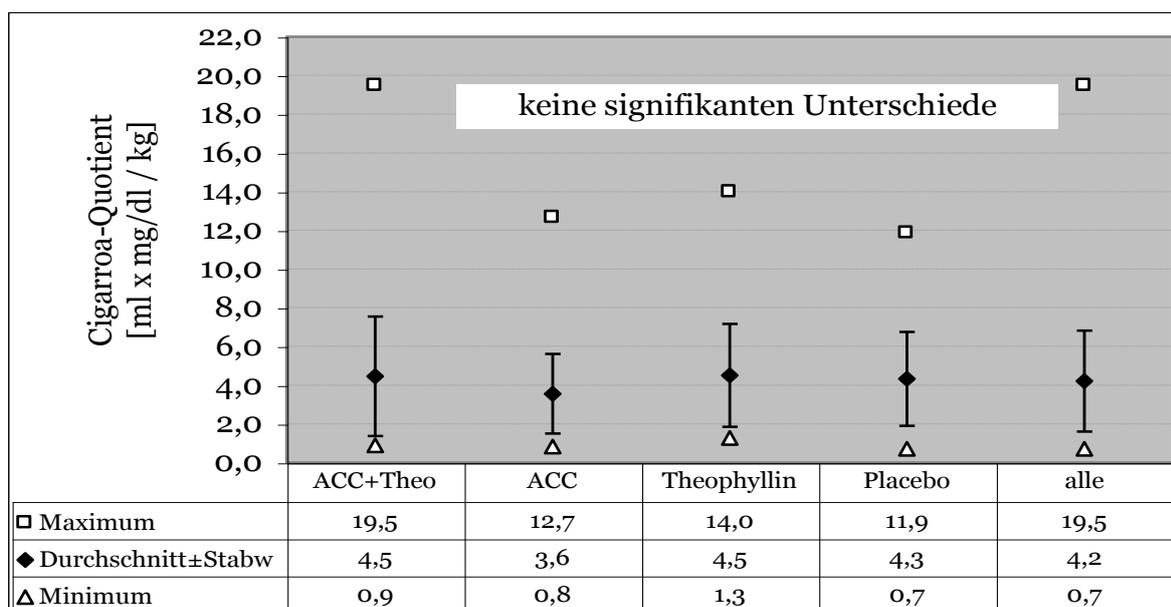
Abbildung 4-12: Vergleich der Screening- mit den oh-Serum-Kreatinin-Werten



4.2.4 Cigarroa-Quotient

Der mittlere Cigarroa-Quotient in unserer Studie lag bei $4,22 \pm 2,61$ ($ml \times mg \times dl^{-1} \times kg^{-1}$). Ein ähnlicher Cigarroa-Quotient in den Untersuchungsgruppen spiegelt eine gleichmäßige KM-Belastung bei gleichem Risikopotential wider und signalisiert eine homogene Verteilung der Risikofaktoren KM-Menge pro kg/KG und Ausgangs-Serum-Kreatinin. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen.

Abbildung 4-13: Cigarroa-Quotient in den Studiengruppen



4.2.5 Kontrastmitteluntersuchungen

Die verschiedenen Typen der KM-Untersuchungen könnten einen Einfluss auf den Verlauf der Nierenfunktion haben. Deshalb ist es unerlässlich, dass einerseits die Art, andererseits die Belastungen durch die Untersuchungen an sich (KM-Menge, Weg der KM-Gabe [intraarteriell vs. intravenös], wiederholte KM-Gaben) gleichmäßig auf die einzelnen Studiengruppen verteilt sind.

4.2.5.1 Untersuchungsart

Die unterschiedlichen bildgebenden Verfahren waren zu gleichen Anteilen in den vier Studiengruppen vertreten, so dass sich keine signifikanten Unterschiede ergaben.

Viel wichtiger für die Auswertung ist die Art der KM-Gabe. Die mit einem größeren Risiko behaftete intraarterielle Darreichung verteilte sich ausgeglichen auf die vier Studiengruppen. Signifikante Unterschiede errechneten sich nicht.

Abbildung 4-14: Prozentualer Anteil der Untersuchungen in den Studiengruppen

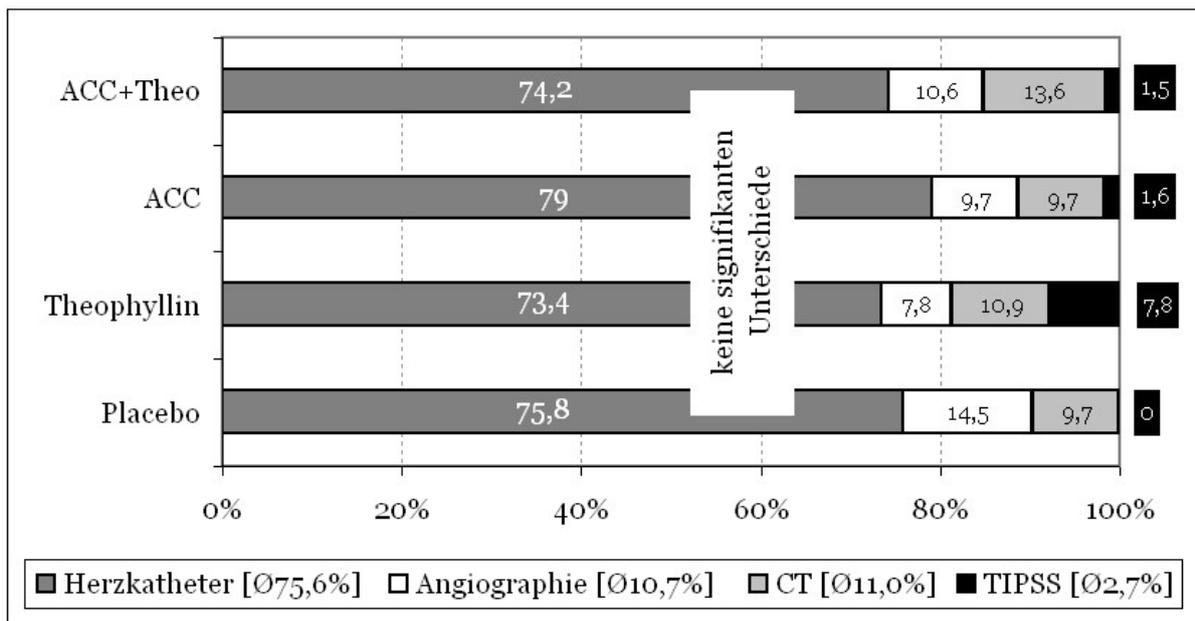
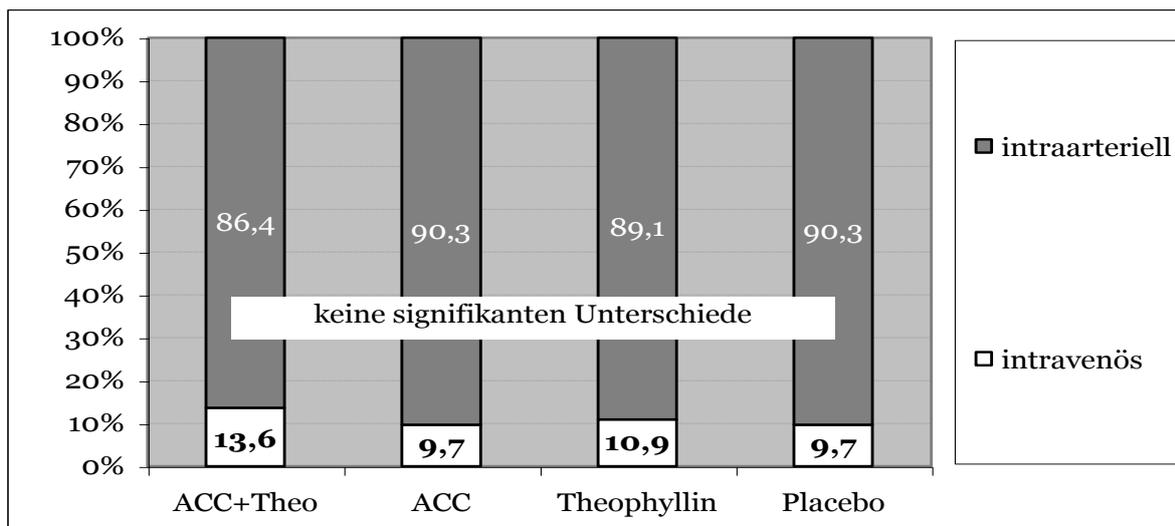


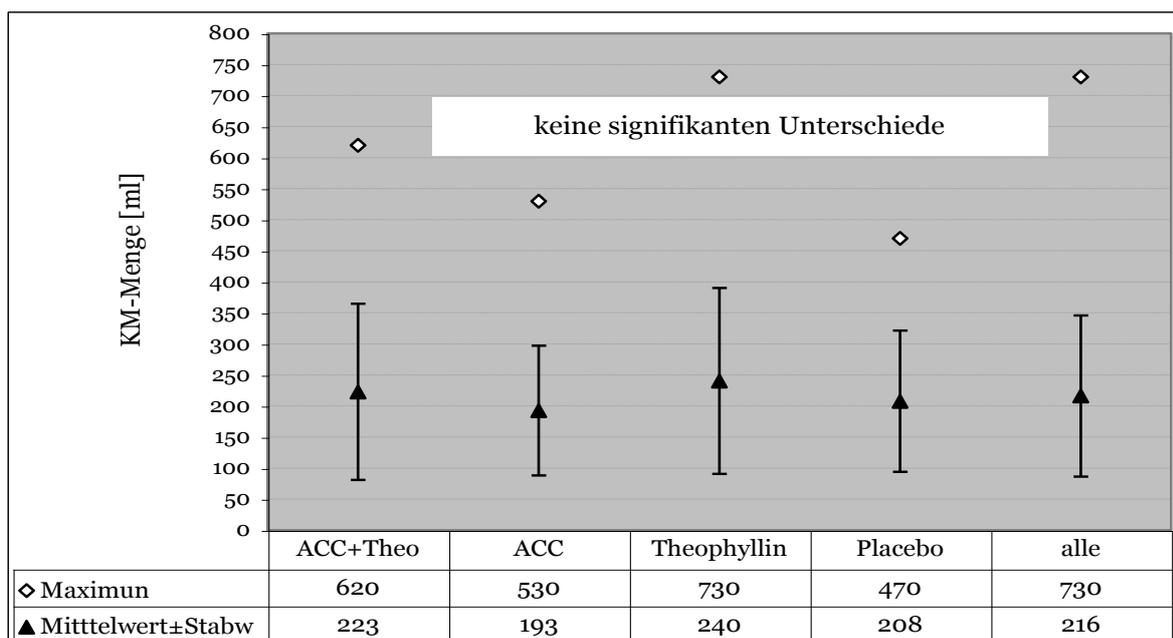
Abbildung 4-15: KM-Applikation in den Studiengruppen



4.2.5.2 Kontrastmittelmenge

Im Mittel wurden alle Patienten mit $216 \pm 129,7$ ml Kontrastmittel belastet. In der „Theophyllin-Gruppe“ applizierte man durchschnittlich die höchsten KM-Mengen (240,2ml). Auch die Maximaldosis von 730ml findet sich hier wieder. Bei Personen mit der ACC-Prophylaxe reichten durchschnittlich 192,5ml. Die gegebenen KM-Mengen zeigten in den vier Studiengruppen keine signifikanten Unterschiede.

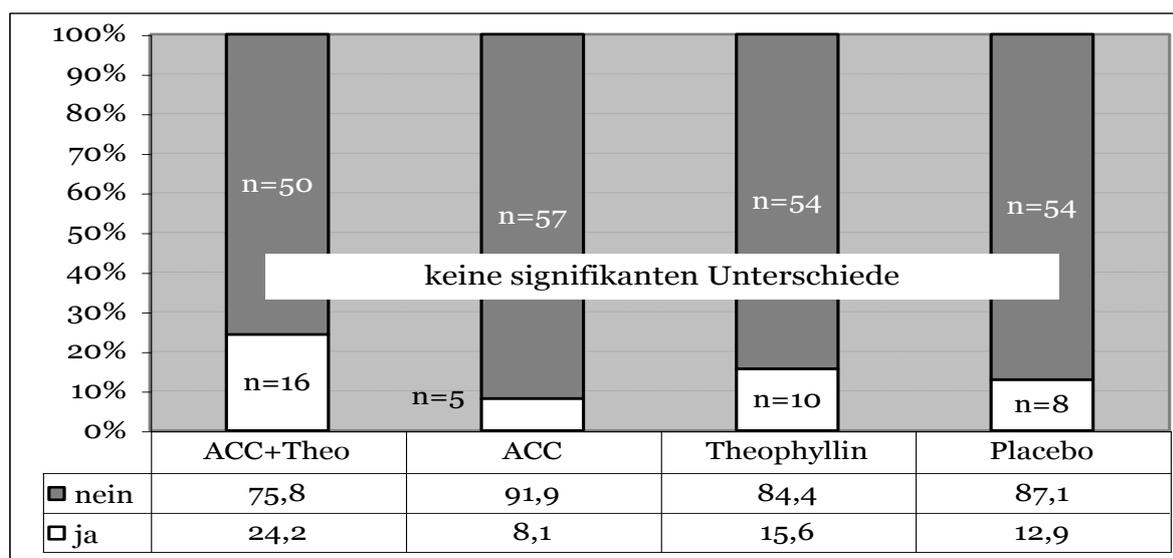
Abbildung 4-16: Applizierte KM-Mengen in den Studiengruppen



4.2.5.3 Mehrfache Kontrastmittelgaben

In unserem Studienprotokoll registrierten wir ebenfalls, ob Studienteilnehmer innerhalb von 14 Tagen mehrfach Kontrastmittel bekommen hatten. Dieses erhöhte Risiko ließ sich bei insgesamt 39 Patienten feststellen (15,4%). Der größte Anteil hiervon war in der „ACC-Theophyllin-Gruppe“ vertreten, wo er 24,2% ausmachte. In 8,1% der Fälle hatte man Patienten der „ACC-Gruppe“ doppelt mit KM belastet. Signifikante Unterschiede bestanden nicht.

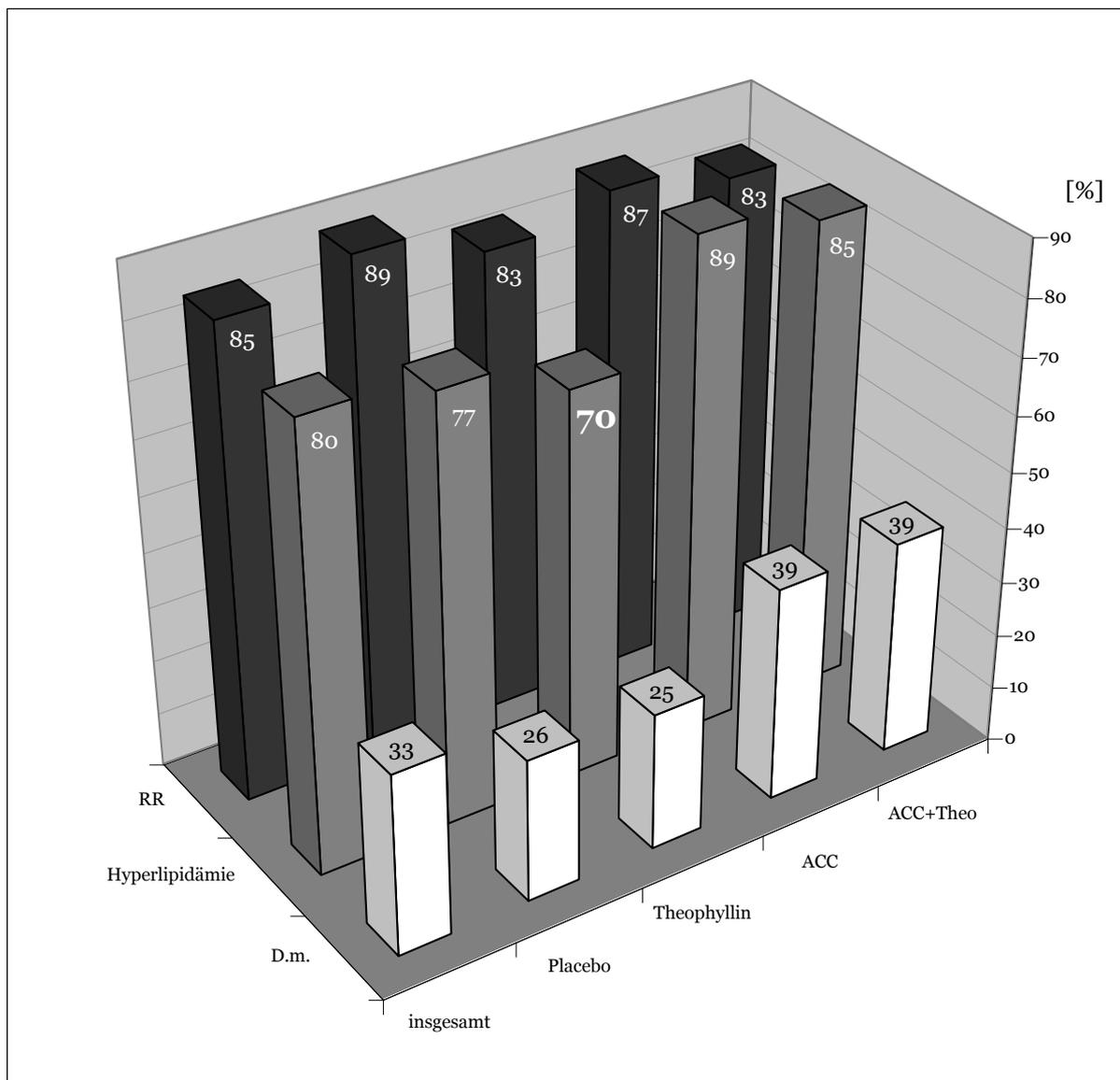
Abbildung 4-17: Mehrfache KM-Gaben



4.2.6 Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie

Diabetes mellitus kam mit jeweils 39% tendenziell häufiger in den Gruppen „ACC“ und „ACC+Theophyllin“ vor, konnte sich jedoch nicht signifikant abheben. Die arterielle Hypertonie als häufigste Ursache einer vorbestehenden Niereninsuffizienz, war gleichmäßig auf alle Gruppen verteilt und durchschnittlich mit 85% vertreten. Lediglich die Hyperlipidämie war signifikant weniger in der „Theophyllin-Gruppe“ präsent (p=0.049).

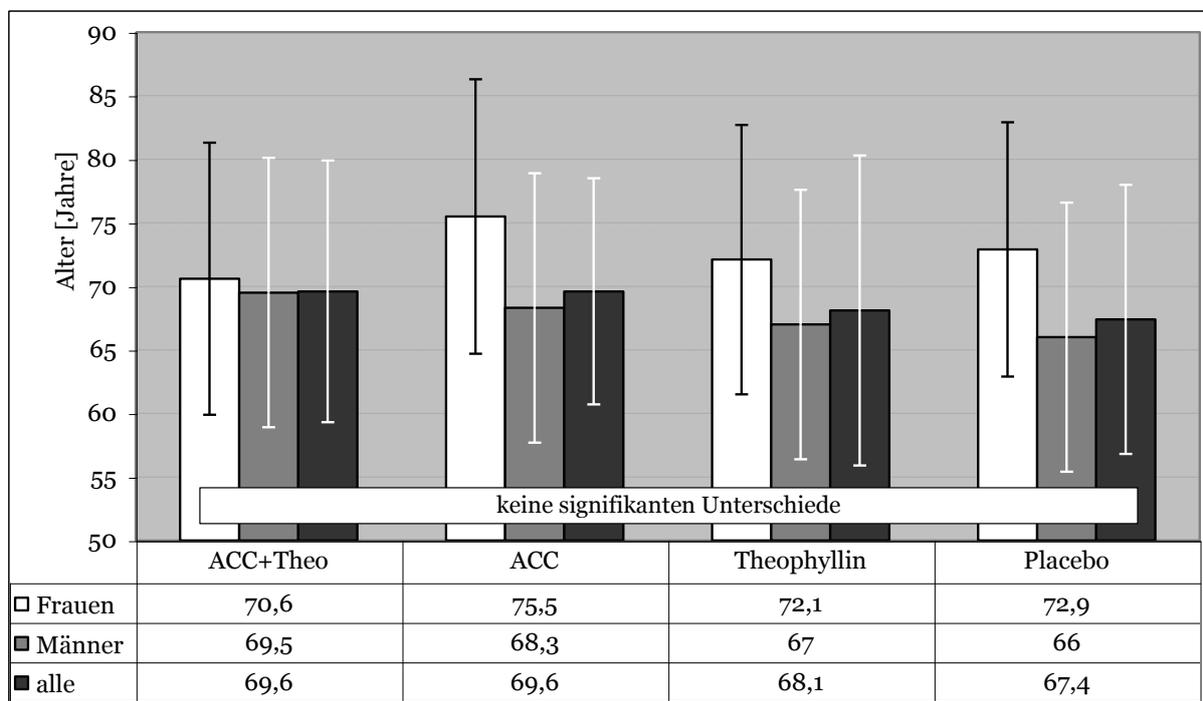
Abbildung 4-18: Verteilung von D.m., arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie auf die Studiengruppen



4.2.7 Alter

Bezüglich des Alters konnten frühere Veröffentlichungen zeigen, dass Patienten über 70 Jahre einem erhöhten KMN-Risiko ausgesetzt waren (50,85,90,99,163,187). In unserer Studie betrug das mittlere Alter $68,9 \pm 10,5$ Jahre. Frauen waren mit 72,3 Jahren im Schnitt 4,8 Jahre älter als die Männer (67,5 Jahre). Das Durchschnittsalter in den vier Studiengruppen zeigte keine signifikanten Unterschiede, auch die Altersverteilung bezüglich des Geschlechtes wies keine größeren Auffälligkeiten auf. Die älteste Person in unserer Studie war weiblich, 93 Jahre alt und zusammen mit dem ältesten Mann (89 Jahre) in der „Theophyllin-Gruppe“ vertreten. Der jüngste Teilnehmer war 30 Jahre und der „Placebo-Gruppe“ zugeteilt.

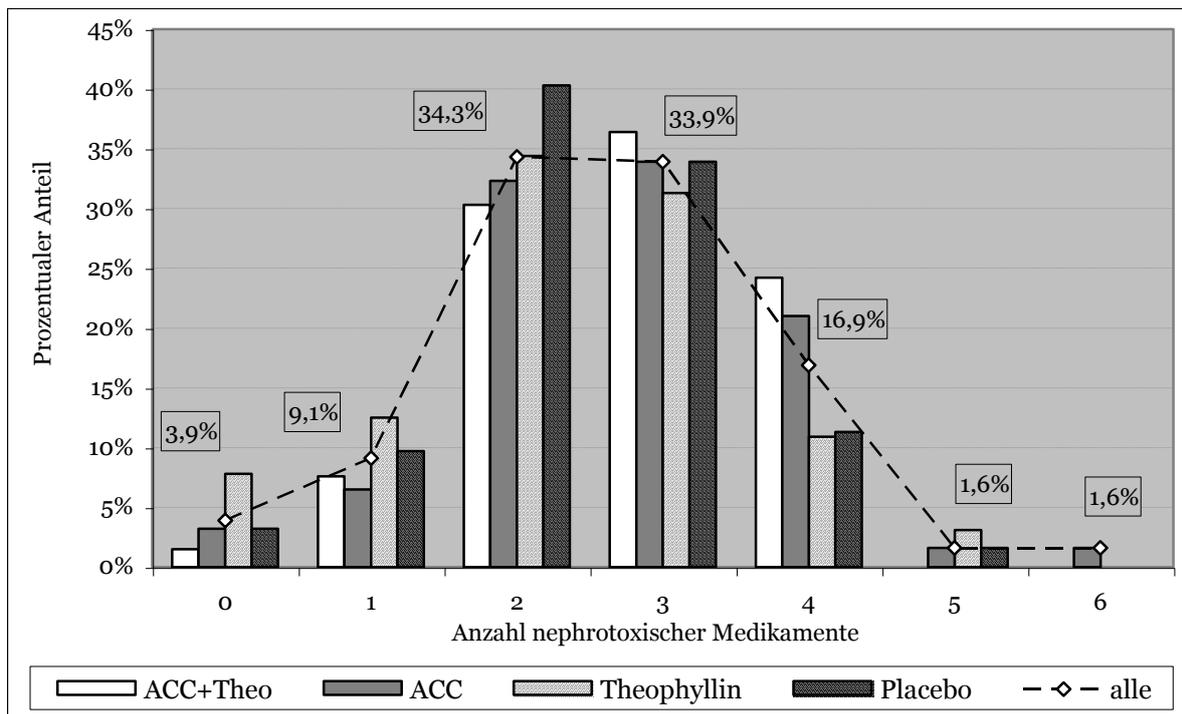
Abbildung 4-19: Geschlechterspezifisches Durchschnittsalter in den Studiengruppen



4.2.8 Nephrotoxische Begleitmedikation

Als nephrotoxische Begleitmedikation wurden jegliche Art von Diuretikum (Furosemid, Spironolacton, Thiazide, etc.), NSAID (ASS, Diclofenac), Aminoglykoside, Amphotericin B oder Cyclosporin A gewertet. Die Anzahl der einzelnen Pharmakotypen, die der Patient 48h vor bis 48h nach KM-Gabe eingenommen hatte, aufsummiert ergab die Gesamtsumme nephrotoxischer Medikamente, die in folgender Grafik veranschaulicht ist.

Abbildung 4-20: Nephrotoxische Begleitmedikation in den Studiengruppen



Wichtig für die Vergleichbarkeit der Studiengruppen ist es, dass die jeweilige Anzahl nephrotoxischer Medikamente gleichmäßig auf die Gruppen verteilt ist. Abbildung 4-20 veranschaulicht diesen Sachverhalt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede errechnet werden. 87% der Patienten erhielten zwei oder mehr, 20% sogar vier oder mehr potentiell KMN-fördernde Medikamente. Durchschnittlich bekamen alle Teilnehmer parallel zur Studie drei (Durchschnitt 2,6) nephrotoxische Medikamente.

4.3 Auswertung der Studienendpunkte

Im Rahmen des „Follow-up“ vor Entblindung (siehe Verifizierung einer KMN, Tabelle 3-2) konnte bei allen potentiellen Patienten die Kontrastmittelnephropathie als Ursache der akuten Verschlechterung der Nierenfunktion bestätigt werden.

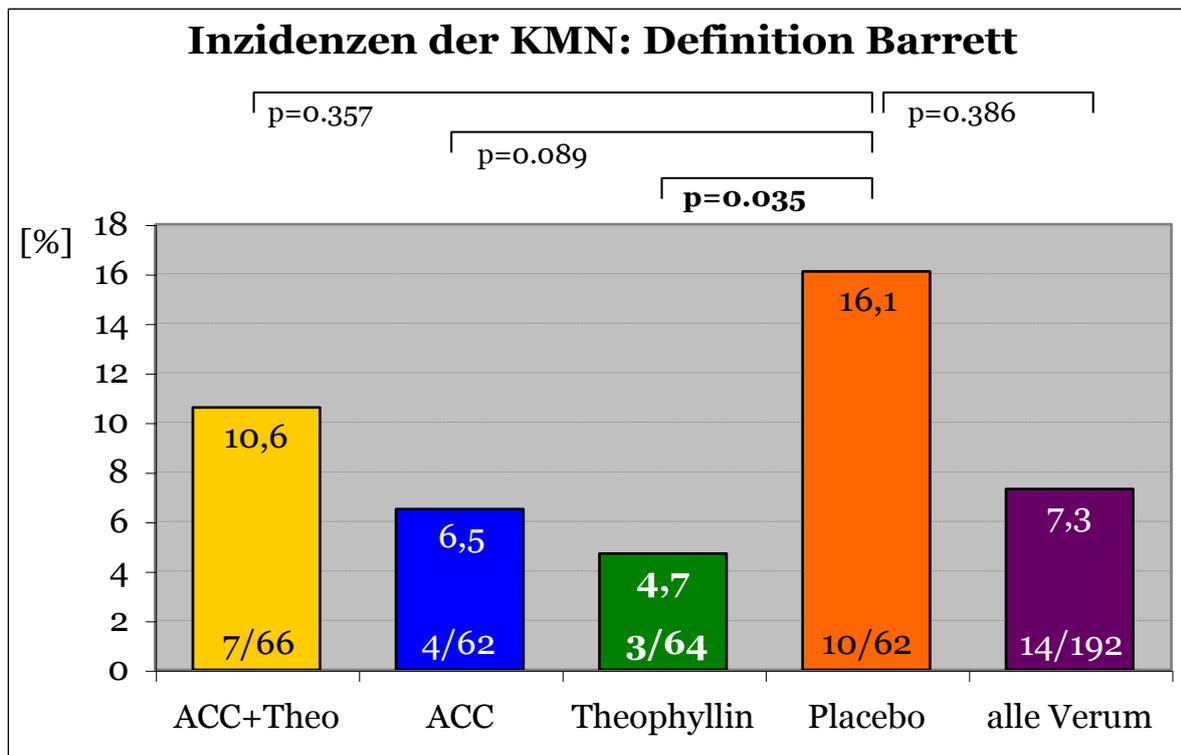
4.3.1 Primäre Endpunkte

4.3.1.1 Inzidenzen: Definition Barrett

In unserer Studie kam es unabhängig von etwaigen prophylaktischen Medikamentengaben in 9,4% der Fälle zu einer Kontrastmittelnephropathie. Einzig unter **Theophyllin** fiel die KMN mit 4,7% (3/64) signifikant niedriger aus als unter Placebo (16,1%; 10/62: **p=0.035**). ACC konnte in 6,5% (4/62) eine KMN nicht verhindern und so unterschied sich die KMN-Inzidenz nicht signifikant von der der „Placebo-Gruppe“ (p=0.089). Die gemeinsame Dosierung von ACC und Theophyllin konnte nicht überzeugen und wies bei 10,6% (7/66) der Patienten eine Verschlechterung der Nierenfunktion nach Barrett auf (Signifikanz gegenüber Placebo: p=0.357).

Vergleicht man die Patienten, die jedwede medikamentöse Prophylaxe bekommen hatten mit denen der Placebo-Gruppe, so wird ersichtlich, dass zwar die Inzidenz gesenkt werden kann (7,3%; 14/192), sich diese jedoch nicht signifikant von Placebo unterscheidet (p=0.386).

Abbildung 4-21: Inzidenzen KMN: Definition Barrett

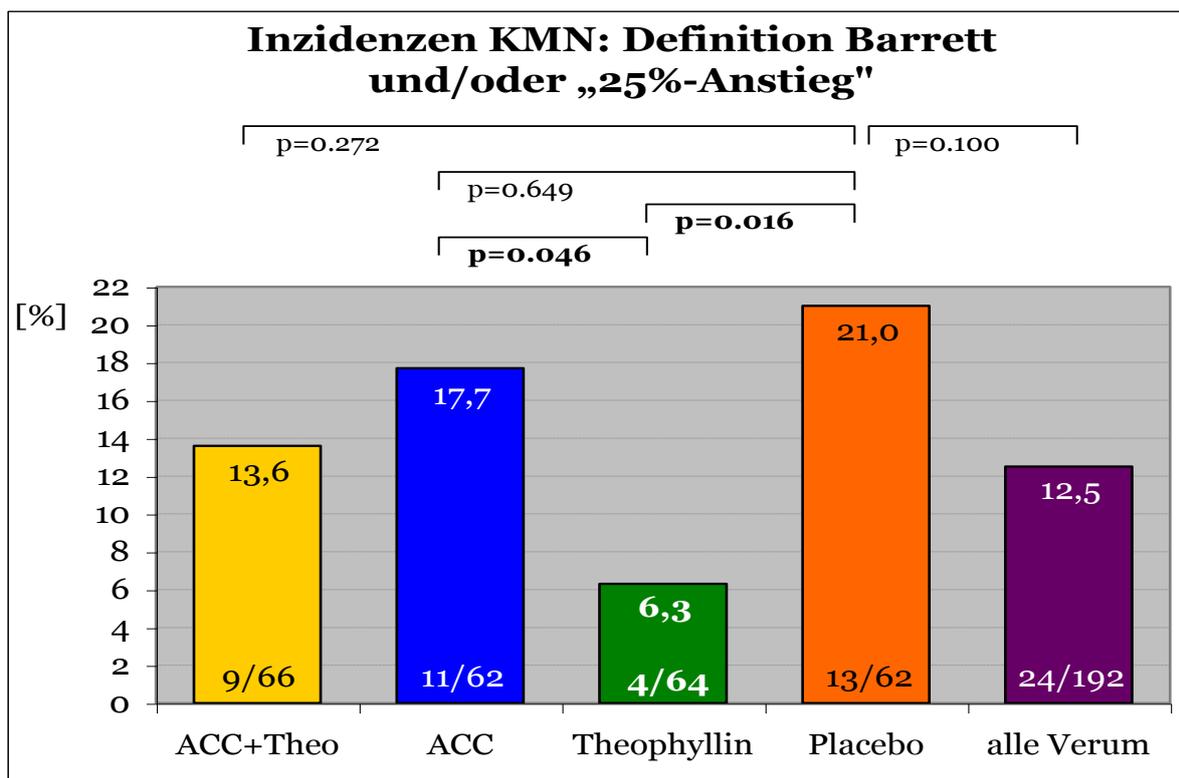


4.3.1.2 Inzidenzen: Kombination Barrett und/oder „Serum-Kreatinin-Anstieg um 25% binnen 48h“

Die Analyse der Kontrastmittelnephropathie mit der Kombination der Definitionen Barrett und/oder „25%-Serum-Kreatinin-Anstieg“ verdeutlicht die obigen Ergebnisse. Erneut erwies sich **Theophyllin** als die beste Prophylaxe und senkte die Inzidenz von 21% in der Placebo-Gruppe (13/62) auf 6,3% (4/64, **p=0.016**). Sowohl Acetylcystein als auch die Kombinations-Gabe „ACC+Theophyllin“ waren Placebo nicht signifikant überlegen. Unter ACC erkrankten 17,7% (11/62; p=0.649), unter „ACC+Theophyllin“ 13,6% (9/66; p=0.272) der Patienten. Personen, die eine medikamentöse Prophylaxe erhalten hatten, erkrankten im Vergleich zu Placebo tendenziell seltener (12,5%; 24/192), ein signifikanter Unterschied zeigte sich jedoch nicht (p=0.100).

Bei einem direkten Vergleich der Prophylaxen war Theophyllin den Gaben von ACC signifikant überlegen (p=0.046). Da es sich bei dieser Auswertung jedoch nicht um einen „a priori“-Endpunkt handelte, ist die statistische Aussagekraft eingeschränkt und es kann keine Aussage zu einer generell besseren Prophylaxe getroffen werden.

Abbildung 4-22: Inzidenzen KMN: Definition Barrett und/oder „Serum-Kreatinin-Anstieg um 25% binnen 48h“

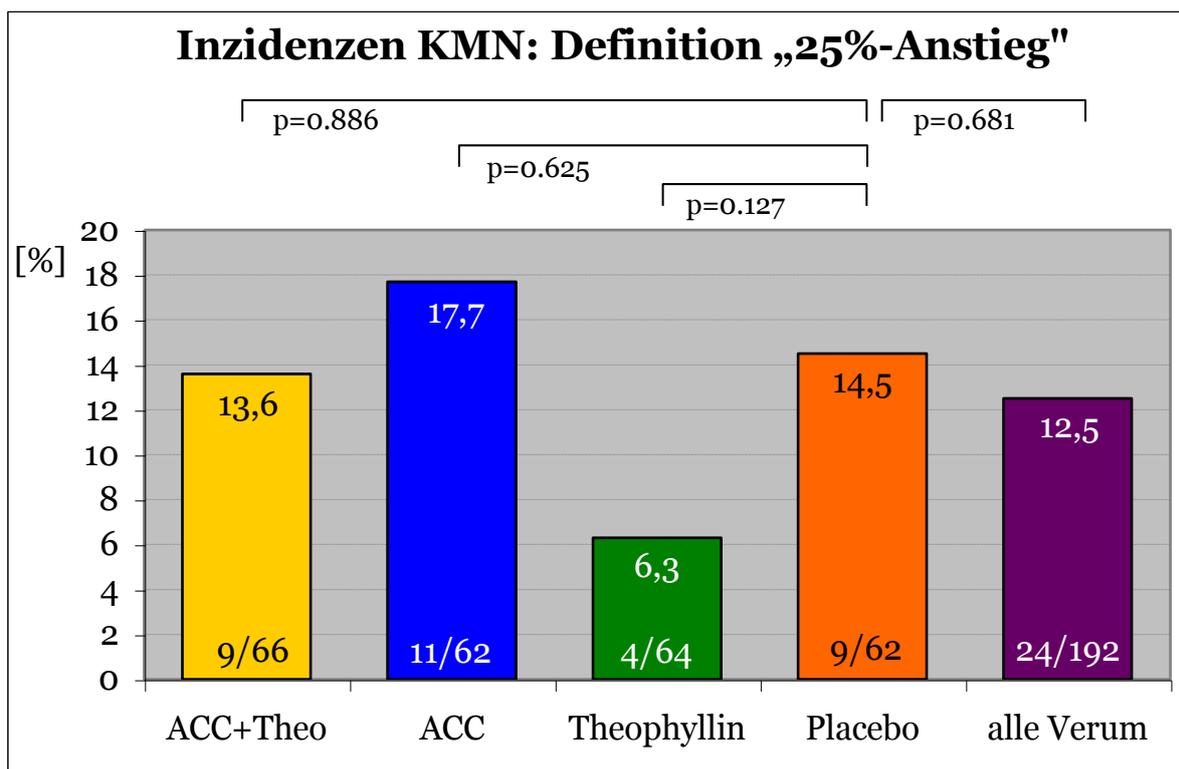


4.3.1.3 Inzidenzen: Definition „Serum-Kreatinin-Anstieg um 25% binnen 48h“

Betrachtet man nur Patienten, die nach der Definition eines „25%-Serum-Kreatinin-Anstieges“ erkrankt waren, so lassen sich keine signifikanten Unterschiede der Prophylaxen gegenüber Placebo errechnen. Theophyllin senkte die Inzidenz am deutlichsten, dieses Mal aber nicht mehr signifikant (Theophyllin 6,3% vs. Placebo 14,5%, $p=0.127$). ACC und die Kombination beider Medikamente scheiterten erneut an der 5%-Irrtumswahrscheinlichkeit (ACC 17,7% vs. Placebo 14,5%, $p=0.625$; „ACC+Theophyllin“ 13,6% vs. Placebo 14,5%, $p=0.886$). Auch eine generelle medikamentöse Prophylaxe konnte die Inzidenz nicht signifikant senken (13% vs. Placebo 14,5%, $p=0.100$).

Es bleibt fraglich, ob diese Definition die Kontrastmittelnephropathie adäquat abbildet. Hoch-Risiko-Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz erreichen unter Umständen trotz eines Kreatinin-Anstieges von über 0,5mg/dl keine 125% ihres Ausgangswertes und werden somit nicht erfasst.

Abbildung 4-23: Inzidenzen KMN: Definition „Serum-Kreatinin-Anstieg um 25% binnen 48h“



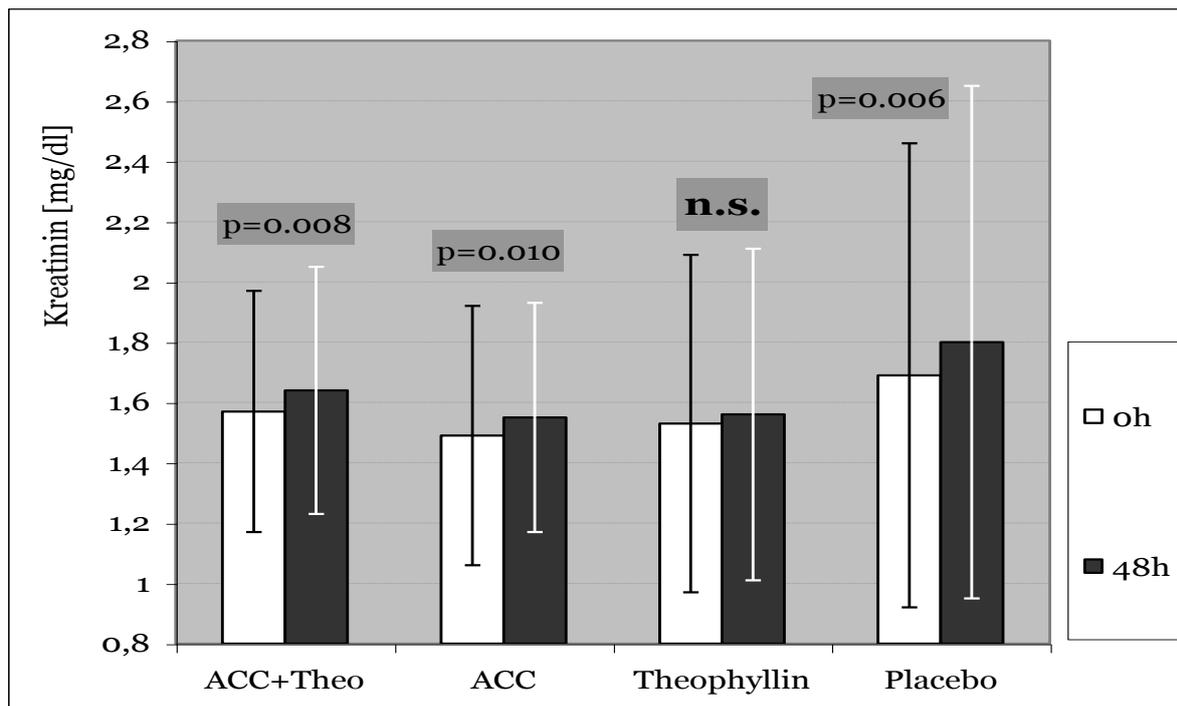
4.3.2 Sekundäre Endpunkte

Anhand der Auswertungen der sekundären Studienendpunkte sind weitere Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Prophylaxen sowie Risikofaktoren einer Kontrastmittelnephropathie möglich.

4.3.2.1 Vergleich der 48h- mit den Ausgangs-Serum-Kreatinin-Werten in den Studiengruppen

Entscheidend im Hinblick auf eine dauerhafte Einschränkung der Nierenfunktion, und somit relevantester Endpunkt der Serum-Kreatinin-Kinetik, ist der Vergleich der 48h vs. oh-Werte. Alleine **Theophyllin konnte einen dauerhaften Kreatinin-Anstieg verhindern** und so war nach 48h kein signifikanter Unterschied mehr zum durchschnittlichen oh-Wert ersichtlich ($p=0.190$). In der „ACC-“ ($p=0.010$), „ACC+Theophyllin-“ ($p=0.008$) sowie der „Placebo-Gruppe“ ($p=0.006$) lag das durchschnittliche Serum-Kreatinin nach 48h weiterhin signifikant erhöht.

Abbildung 4-24: Vergleich der durchschnittlichen Serum-Kreatinin-Werte in den Studiengruppen: 48h- vs. oh-Wert

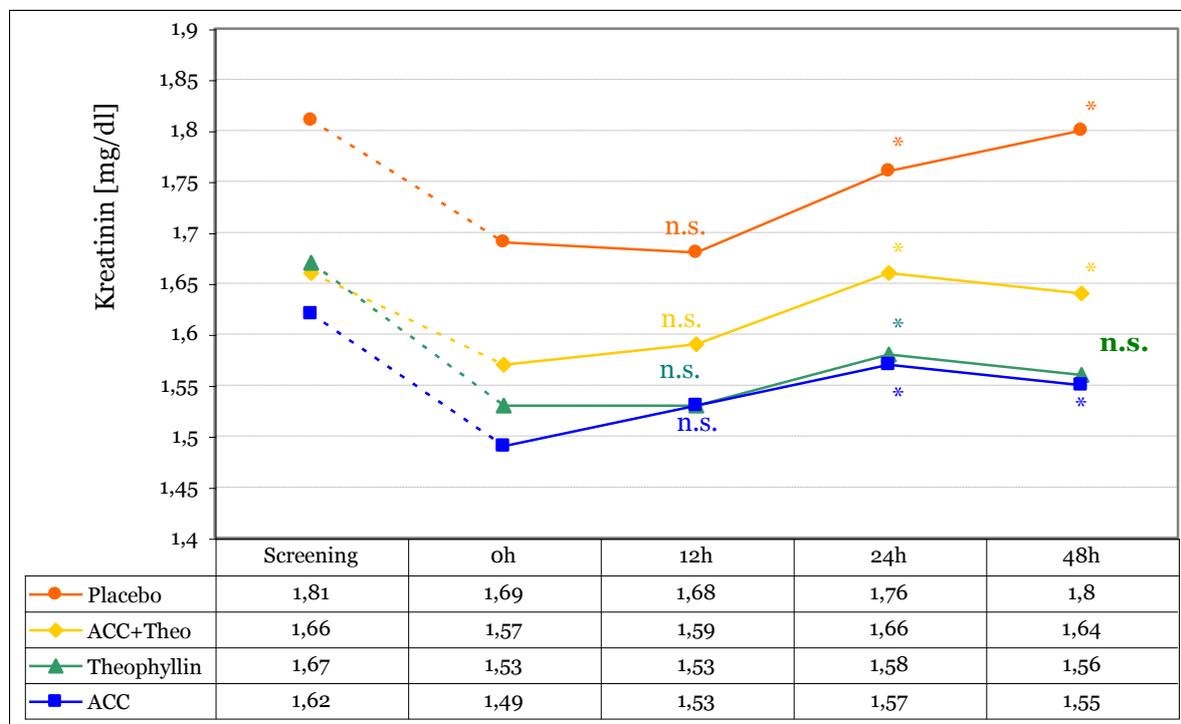


4.3.2.2 Verläufe der durchschnittlichen Serum-Kreatinin-Werte in den Studiengruppen

Der Verlauf des durchschnittlichen Serum-Kreatinins zeigt bei allen Prophylaxen eine ähnliche Entwicklung. 12h nach KM-Gabe war noch kein signifikanter Anstieg ersichtlich, wohingegen nach 24h in jeder Studiengruppe die Kreatinin-Werte signifikant erhöht waren. Unter medikamentöser Prophylaxe (ACC, Theophyllin oder beides) ließ sich nach 48h, im Gegensatz zur Placebo-Gruppe, ein leichter Rückgang

des Retentionsmarkers erkennen (siehe oben 4.3.2.1). Wie oben bereits geschildert, war ausschließlich in der „Theophyllin-Gruppe“ nach 48h kein signifikanter Unterschied mehr zum oh-Wert ersichtlich.

Abbildung 4-25: Verläufe des durchschnittlichen Serum-Kreatinins in den Studiengruppen



* Signifikanter Wert gegenüber zugehörigem oh-Wert

Tabelle 4-4: Signifikanzen der Serum-Kreatinin-Verläufe

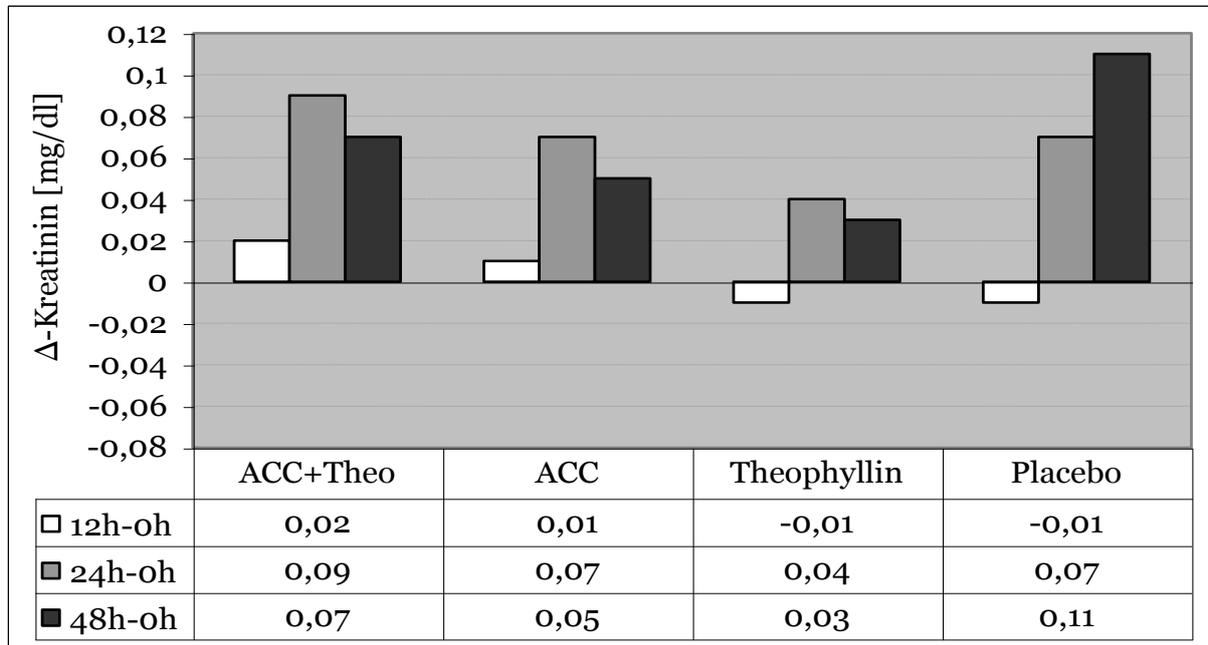
	12h vs. oh	24h vs. oh	48h vs. oh
Placebo	p=0.850 n.s.	p=0.005	p=0.006
ACC+Theophyllin	p=0.704 n.s.	p=0.002	p=0.008
Theophyllin	p=0.665 n.s.	p=0.048	p=0.190 n.s.
ACC	p=0.124 n.s.	p=0.006	p=0.010

4.3.2.3 Differenz der durchschnittlichen Serum-Kreatinin-Werte 12h, 24h, 48h nach KM-Gabe vs. oh-Wert: Vergleich der Studiengruppen

Zur Verdeutlichung der in Kapitel 4.3.2.2 beschriebenen Ergebnisse, zeigt die Abbildung 4-26 die Analyse des Delta-Serum-Kreatinin nach 12h, 24h und 48h zum Ausgangs-Wert. Unter ACC, Theophyllin und deren Kombinationsgabe waren die Maximal-Werte bereits nach 24h erreicht, hingegen in der Placebo-Gruppe erst nach 48h (Δ -Kreatinin= $0,11 \pm 0,30$ mg/dl). Der größte Anstieg nach 24h konnte in der „ACC+Theophyllin-Gruppe“ beobachtet werden (Δ -Kreatinin= $0,09 \pm 0,22$ mg/dl), gefolgt von der „ACC-Gruppe“ (Δ -Kreatinin= $0,07 \pm 0,20$ mg/dl) und der „Theophyllin-Gruppe“ (Δ -Kreatinin= $0,04 \pm 0,32$ mg/dl), die auch unter diesem Gesichtspunkt das beste Resultat erzielte. Medikamentöse Prophylaxen (ACC und/oder Theophyllin)

erreichten einen tendenziell früheren Scheitelpunkt im Serum-Kreatinin-Verlauf als Placebo

Abbildung 4-26: Delta-Serum-Kreatinin ([12h-/24h-/48h-Wert] - oh-Wert): Vergleich der Studiengruppen



4.3.2.4 Multiple Regressionsanalyse

Im Rahmen der multiplen Regressionsanalyse („backward-selection“) versuchten wir Risikofaktoren zu identifizieren, die einen signifikanten Einfluss auf den maximalen Kreatinin-Anstieg binnen 48h nach KM-Gabe hatten. Hierzu wurden die Variablen aus der folgenden Tabelle 4-5 analysiert, von denen letzten Endes zwei Signifikanz erlangten:

Je älter die Patienten (**p=0.009**) und je höher die gegebene **Kontrastmittelmenge** (**p=0.026**), desto ausgeprägter war der Serum-Kreatinin-Anstieg binnen 48h nach der KM-Untersuchung.

In diesem statistischen Modell konnte mit keiner der Prophylaxen eine Verschlechterung der Nierenfunktion verhindert werden. Lediglich in der „Theophyllin-Gruppe“ (p=0.062) war ein leichter, wenn auch nicht signifikanter, Trend zu einem geringeren Kreatinin-Anstieg post-KM ersichtlich, wohingegen die „ACC-“ (p=0.353) und die „ACC+Theophyllin-Gruppe“ (p=0.576) deutlich am Signifikanzniveau scheiterten.

Tabelle 4-5: Multiple Regressionsanalyse

RISIKOFAKTOR	AUSSAGE	SIGNIFIKANZ
Alter	Steigendes Risiko für Kreatinin-Anstieg, je älter der Patient	p=0.009
KM-Menge	Steigendes Risiko für Kreatinin-Anstieg, je höher die gegebene KM-Mengen	p=0.026
Zugehörigkeit „ACC+Theo-Gruppe“	Erhöhtes Risiko für Kreatinin-Anstieg bei Zugehörigkeit zur „ACC+Theo-Gruppe“	n.s.
Zugehörigkeit „ACC-Gruppe“	Erhöhtes Risiko für Kreatinin-Anstieg bei Zugehörigkeit zur „ACC-Gruppe“	n.s.
Zugehörigkeit „Theophyllin-Gruppe“	Erhöhtes Risiko für Kreatinin-Anstieg bei Zugehörigkeit zur „Theophyllin-Gruppe“	n.s.
Zugehörigkeit „Placebo-Gruppe“	Erhöhtes Risiko für Kreatinin-Anstieg bei Zugehörigkeit zur „Placebo-Gruppe“	n.s.
Ausgangs-Serum-Kreatinin-Wert	Der Kreatinin-Anstieg ist umso ausgeprägter, je höher der Ausgangs-Serum-Kreatinin-Wert	n.s.
Ausgangs-Serum-Harnstoff-Wert	Der Kreatinin-Anstieg ist umso ausgeprägter, je höher der Ausgangs-Serum-Harnstoff-Wert	n.s.
Intraarterielle KM-Applikation	Steigendes Risiko für Kreatinin-Anstieg bei intraarterieller Gabe von Kontrastmitteln	n.s.
Cigarroa-Quotient	Steigendes Risiko für Kreatinin-Anstieg, je höher der Cigarroa-Quotient	n.s.
Arterielle Hypertonie	Erhöhtes Risiko für Kreatinin-Anstieg bei Vorhandensein einer art. Hypertonie	n.s.
Diabetes mellitus	Erhöhtes Risiko für Kreatinin-Anstieg bei Vorhandensein eines Diabetes mellitus	n.s.
Nephrotoxische Begleitmedikation	Erhöhtes Risiko für Kreatinin-Anstieg bei Vorhandensein einer nephrotoxischen Begleitmedikation	n.s.
Männliches Geschlecht	Steigendes Risiko für Kreatinin-Anstieg bei Zugehörigkeit zum männlichen Geschlecht	n.s.

4.3.2.5 Univariate Analyse der KMN-Patienten

4.3.2.5.1 Risikoprofil der KMN-Patienten vs. Nicht-Erkrankte

24 Studienteilnehmer konnten letzten Endes als KMN-Patienten (Definition nach Barrett) identifiziert werden, deren Risikoprofil in der Tabelle 4-6 zusammengefasst ist.

Tabelle 4-6: Risikofaktoren und demographische Daten von Patienten mit und ohne KMN (Definition Barrett)

Patienten...	mit KMN	ohne KMN	gesamt	Signifikanz
	[n=24]	[n=230]	[n=254]	„mit“ vs. „ohne“
Männer	19 (79,2%)	173 (75,2%)	192 (76%)	n.s.
Frauen	5 (20,8%)	57 (24,8%)	62 (24%)	n.s.
Alter (Jahre)	72,3±6,8	68,3±10,8	68,7±10,5	p=0.037
KM-Menge (ml)	266,9±159,7	210,8±125,4	216,1±129,7	p=0.038
Cigarroa-Quotient #	5,39±3,07	4,09±2,53	4,22±2,61	n.s.
Cigarroa größer "Fünf"	14 (58,3%)	61 (26,5%)	74 (29,1%)	p=0.005
Serum-Kreatinin oh (mg/dl)	1,78±1,1	1,55±0,46	1,57±0,56	n.s.
Serum-BUN oh (mg/dl)	46,5±27,1	41,6±24,01	42,07±24,31	n.s.
Intraarterielle KM-Gabe	24 (100%)	202 (87,8%)	226 (89%)	n.s.
Vorherige KM-Gaben	3 (12,5%)	36 (15,7%)	39 (15,4%)	n.s.
Diabetes mellitus	9 (37,5%)	75 (32,6%)	84 (33,1%)	n.s.
Hypertonus	21 (87,5%)	196 (85,2%)	217 (85%)	n.s.
Hyperlipidämie	20 (83,3%)	183 (79,6%)	203 (80%)	n.s.
Hyperurikämie	8 (33,3%)	44 (19,1%)	52 (21%)	n.s.
Anzahl nephrotoxischer Medikamente > 1 *	22 (90,9%)	199 (86,5%)	221 (87%)	n.s.
NSAID, COX-Inhibitoren **	22 (90,9%)	177 (77%)	199 (78%)	n.s.
AT-II-Antagonisten °	6 (25%)	18 (7,8%)	24 (9%)	p=0.006
ACE-Hemmer °	16 (66,7%)	165 (71,7%)	181 (81%)	n.s.
Ca-Antagonisten °	3 (12,5%)	32 (13,9%)	35 (14%)	n.s.
Diuretika °	18 (75%)	165 (71,7%)	183 (72%)	n.s.

Legende zu Tabelle 4-6:# $ml \times mg \times dl^{-1} \times kg^{-1}$

* NSAID, nephrotoxische Antibiotika (Aminoglykoside, Amphotericin B, Cyclosporin A), ACE-Hemmer, Diuretika während der Studienperiode gegeben oder neu angesetzt (Untersuchung ± 48h)

** Weniger als drei Tage vor KM und während der Studienperiode (Untersuchung + 48h)

° Während der Studienperiode (Untersuchung ± 48h)

Das Durchschnittsalter erkrankter Personen lag bei 72,3±6,8 Jahren und war somit signifikant höher als im Vergleichskollektiv gesund gebliebener Personen (68,3±10,8 Jahre; p=0.037). Die jüngste Person erlitt mit 57 Jahren (männlich), die älteste mit 84 Jahre (männlich) eine Kontrastmittelnephropathie. 17 Patienten (70,8%) hatten bereits das 70. Lebensjahr überschritten.

Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus (9/24; 37,5%, davon 44,4% [4/9] insulinbedürftig), arterielle Hypertonie (87,5%), Hyperlipidämie (83,3%) oder Hyperurikämie (33,3%) konnten bei KMN-Patienten nicht signifikant öfter beobachtet werden.

Häufigste Ursache einer vorbestehenden Niereninsuffizienz war auch hier die arterielle Hypertonie (54,2%), gefolgt von Diabetes mellitus (37,5%). Da beide

zugleich als Arteriosklerosefaktoren fungieren, verwundert nicht, dass 83,3% (20/24) der KMN-Patienten an einer KHK mit teils eingeschränkter LV-Funktion (45,8%) und 33,3% (8/24) an einer pAVK erkrankt waren. Bei zwei Patienten konnte die Ursache der eingeschränkten Nierenfunktion nicht genauer bestimmt werden. Der eine litt an einer vordiagnostizierten KHK/pAVK, die erhöhten Retentionsparameter waren allerdings noch nicht weiter abgeklärt, der andere hatte eine einseitige Nierenarterienstenose. Beiden Probanden war das Kontrastmittel im Rahmen von Herzkatheteruntersuchungen gegeben worden, jedoch mit extrem unterschiedlichen KM-Mengen. Mit applizierten 620ml und einem Cigarroa-Quotienten von 13,6 war die Erkrankung bei ersterem fast zu erwarten, wohingegen dem zweiten mit Cigarroa 1,1 und gegebenen 60ml bei Studienbeginn kein erhöhtes Erkrankungsrisiko zugeschrieben werden konnte.

In der Gruppe der KMN-Patienten lagen Ausgangs-Serum-Kreatinin ($1,78 \pm 1,1 \text{ mg/dl}$; n.s.) und -Harnstoff ($46,5 \pm 27,1 \text{ mg/dl}$; n.s.), durchschnittlich gegebene KM-Menge ($266,9 \pm 159,7 \text{ ml}$, $p=0.038$) und folglich auch der Cigarroa-Quotient ($5,39 \pm 3,07$; n.s.) deutlich, teils signifikant, höher als im Vergleichskollektiv Gesunder. Alle Erkrankten hatten intraarterielle KM-Gaben erhalten. Eine Begleitmedikation mit NSAID war in der KMN-Subgruppe tendenziell häufiger zu beobachten (90,9% vs. 77%; n.s.).

Die oh-Serum-Kreatinin-Werte schwankten zwischen 0,8mg/dl und 5,2mg/dl, die KM-Mengen zwischen 50 und 620ml. Niedrigster Cigarroa-Quotient war 0,7, höchster 13,6, wobei 58,3% (14/24) einen Quotienten über fünf und 12,5% (3/24; $p=0.005$) sogar über zehn aufwiesen. Patienten mit einer begleitenden AT-II-Antagonisten-Therapie erkrankten signifikant häufiger an einer KMN als diese ohne ($p=0.006$). Alle weiteren Medikamente (Diuretika, ACE-Hemmer, Calcium-Antagonisten, NSAID) hatten keinen zusätzlichen Einfluss auf die Erkrankungshäufigkeit.

In der folgenden Tabelle 4-7 sind die charakteristischen Eigenschaften aller 24 KMN-Patienten einzeln aufgeführt.

Legende zu folgender Tabelle 4-7:

- * 0 = nein
1 = Diabetes mellitus Typ 1
2 = Diabetes mellitus Typ 2 (non Insulin dependent D.m., NIDDM)
3 = Diabetes mellitus Typ 2 (Insulin dependent D.m., IDDM)
- ** NSAID, nephrotoxische Antibiotika (Aminoglykoside, Amphotericin B, Cyclosporin A), ACE-Hemmer, Diuretika während der Studienperiode gegeben oder neu angesetzt (Untersuchung \pm 48h)
- # 0 = nein
1 = ja
- $\text{ml} \times \text{mg} \times \text{dl}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$

Tabelle 4-7: Charakteristika der KMN-Patienten

KMN-Patienten [Def. Barrett]	Prophylaxe-Gruppe	Geschlecht (1=Frau; 2=Mann)	Alter	Diabetes mellitus *	Arterielle Hypertonie	Anzahl nephrotox. Medikamente **	KM-Applikation	KM-Menge [ml]	KM vorher #	Verwendetes KM	Cigarroa-Quotient °	Cigarroa >5 °	Ausgangs-Serum-Kreatinin [mg/dl]	Maximaler S-Kreatinin-Anstieg [mg/dl]	Prozentualer Serum-Kreatinin-Anstieg	Ausgangs-BUN [mg/dl]	Untersuchung	Diuretika #	Angiotensin-II-Antagonisten #	NSAID #
1	ACC+Theo	1	73	3	1	3	i.a.	570	1	Imeron 350	6,0	1	0,8	0,8	100%	21	HK	1	0	1
2	ACC+Theo	2	76	0	0	3	i.a.	620	0	Imeron 350	13,6	1	1,4	0,6	43%	40	HK	1	0	1
3	ACC+Theo	2	75	2	1	3	i.a.	200	0	Imeron 350	4,0	0	1,9	0,5	26%	46	HK	1	1	1
4	ACC+Theo	2	66	3	1	4	i.a.	480	0	Imeron 350	5,1	1	1,1	0,5	45%	22	HK	1	0	1
5	ACC+Theo	2	63	0	1	1	i.a.	250	0	Imeron 350	3,5	0	1,4	0,5	36%	40	HK	1	1	1
6	ACC+Theo	1	67	0	1	3	i.a.	230	0	Imeron 350	4,3	0	1,3	0,5	38%	54	HK	1	0	1
7	ACC+Theo	2	57	0	1	4	i.a.	140	0	Imeron 350	2,2	0	1,2	0,5	42%	38	HK	1	0	1
8	ACC	1	76	0	1	2	i.a.	270	0	Imeron 350	6,4	1	1,4	0,6	43%	26	HK	1	1	1
9	ACC	2	75	0	1	3	i.a.	200	0	Imeron 350	3,3	0	1,4	0,8	57%	53	HK	0	0	1
10	ACC	2	74	2	1	3	i.a.	450	0	Imeron 350	6,8	1	1,3	0,5	38%	60	HK	1	0	1
11	ACC	2	75	0	0	1	i.a.	60	0	Imeron 350	1,1	0	1,3	0,7	54%	17	HK	1	0	1
12	Theophyllin	2	78	2	1	2	i.a.	190	0	Imeron 350	5,2	1	2,3	1,5	65%	74	HK	0	0	1
13	Theophyllin	2	75	0	1	3	i.a.	350	0	Imeron 350	6,3	1	1,3	0,5	38%	32	HK	1	0	1
14	Theophyllin	2	84	3	1	3	i.a.	360	1	Imeron 300	6,5	1	1,6	0,9	56%	73	Angio	0	1	1
15	Placebo	2	79	0	1	2	i.a.	100	0	Imeron 350	2,8	0	2,3	0,5	22%	37	HK	1	1	1
16	Placebo	2	75	0	1	2	i.a.	220	0	Imeron 350	5,2	1	1,7	0,5	29%	38	HK	1	0	1
17	Placebo	2	59	2	1	3	i.a.	80	0	Imeron 350	2,8	0	2,4	0,5	21%	86	HK	1	0	0
18	Placebo	1	81	0	1	2	i.a.	330	0	Imeron 350	5,0	0	0,9	0,5	56%	52	HK	1	0	1
19	Placebo	2	70	3	0	2	i.a.	130	0	Imeron 300	10,5	1	5,2	0,6	12%	95	HK	1	1	1
20	Placebo	1	75	2	1	2	i.a.	390	0	Solutrast	5,7	1	1,3	1,2	92%	24	HK	0	0	1
21	Placebo	2	79	0	1	2	i.a.	160	0	Visipaque	3,4	0	1,5	0,5	33%	24	HK	1	0	1
22	Placebo	2	64	0	1	3	i.a.	150	0	Imeron 350	11,0	1	5	0,7	14%	123	HK	1	0	1
23	Placebo	2	69	0	1	3	i.a.	425	1	Imeron 350	8,0	1	1,4	0,8	57%	20	HK	0	0	1
24	Placebo	2	71	0	1	2	i.a.	50	0	Imeron 300	0,7	0	1,2	0,8	67%	22	Angio	0	0	0

4.3.2.5.2 Analyse des Serum-Kreatinins

Wie bereits in den vorangegangenen Kapiteln erläutert, korreliert das Serum-Kreatinin gut mit der Nierenfunktion und es können Rückschlüsse auf die Wirksamkeit einzelner Prophylaxen gezogen werden.

Im direkten Vergleich von KMN-Patienten (n=24; 9,4%) mit der gesund gebliebenen Restpopulation (n=230; 90,6%) lassen sich eindrücklich die Effekte von Kontrastmittelgaben auf die Niere aufzeigen. Während sich bei letzteren die Nierenfunktion kaum ändert (maximales Δ -Kreatinin nach 24h: 0,03mg/dl), kommt es bei den Erkrankten zu einem deutlichen Anstieg des Serum-Kreatinins von ursprünglich 1,78mg/dl auf durchschnittlich 2,35mg/dl mit einem Maximum nach 48h. Zu diesem Zeitpunkt waren die Werte sowohl bei den Gesunden, als auch bei den KMN-Patienten signifikant höher als die Referenzen vor KM-Gabe (Δ -Kreatinin nach 48h bei Patienten mit KMN: 0,55 mg/dl, p=0.004; bei Patienten ohne KMN: 0,02mg/dl, p=0.012). Trotz grafisch und rechnerisch höherer oh-, bzw. 48h-Werte in der KMN-Subgruppe, war kein signifikanter Unterschied zu den Nicht-Erkrankten errechenbar (oh: p=0.998; 48h: p=0.733).

Abbildung 4-27: Vergleich der durchschnittlichen Serum-Kreatinin-Werte von KMN-Patienten und Patienten ohne KMN

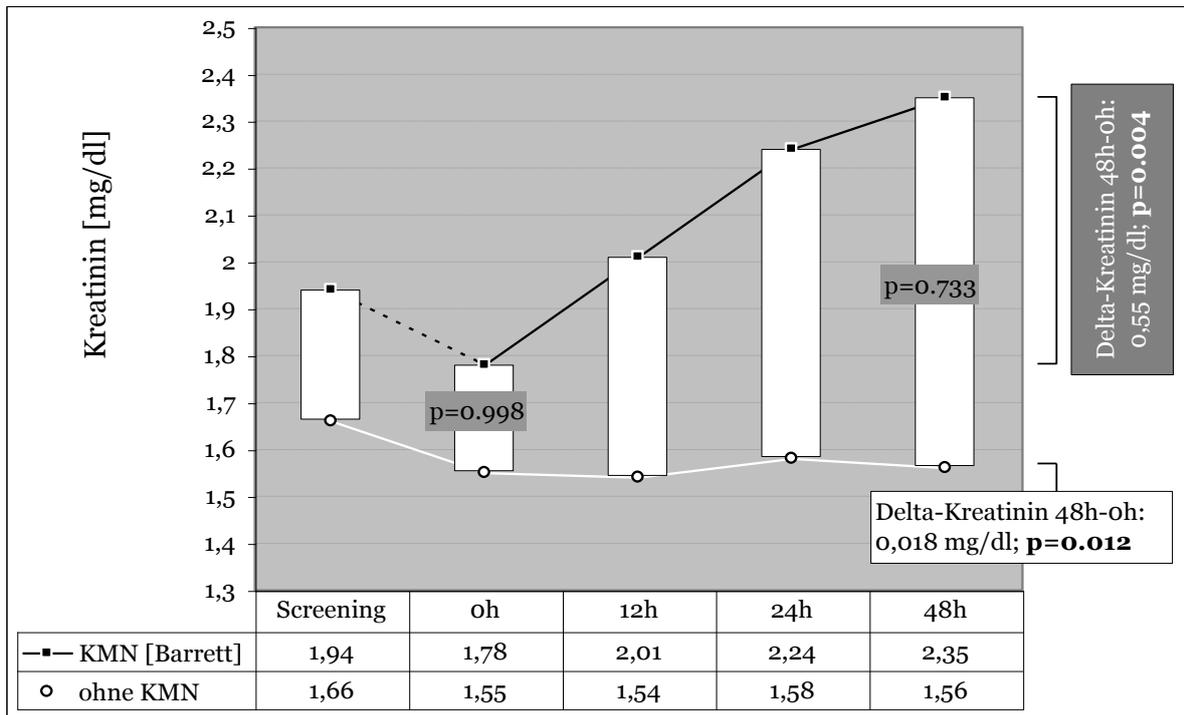
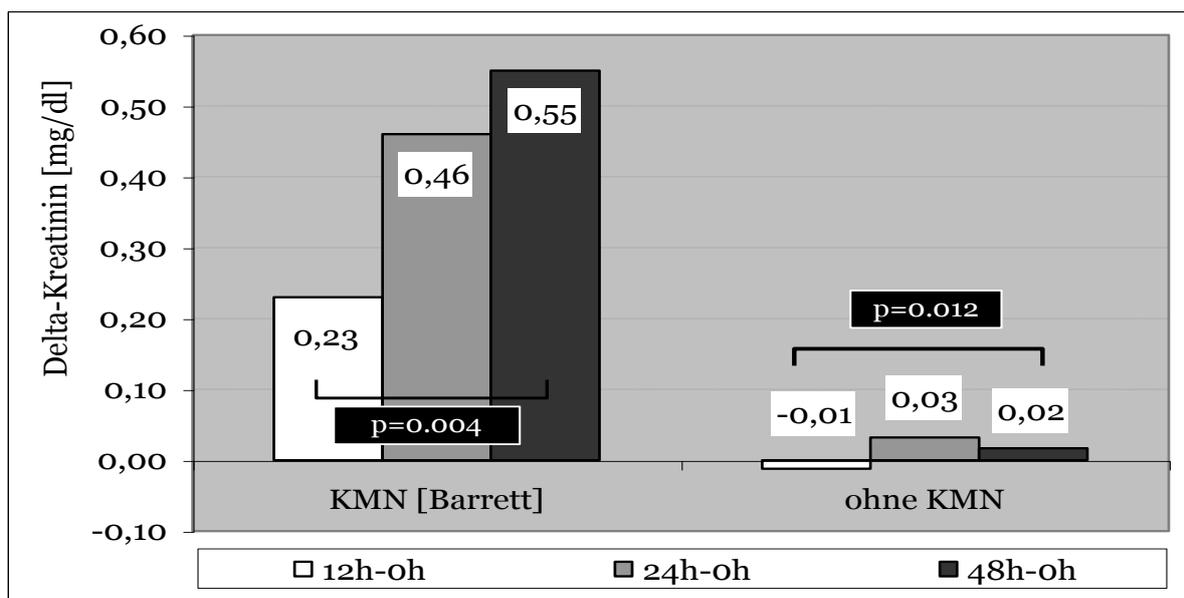


Abbildung 4-28 verdeutlicht noch einmal den Verlauf der maximalen Kreatinin-Anstiege. Durchschnittlich erzielten die 24 KMN-Patienten ihre Höchstwerte nach 48h. Betrachtet man allerdings die gesamte Studienpopulation, so war dies bei 41,7% bereits nach 24h der Fall. Zwei Patienten erreichten ihr Maximum sogar schon nach 12h.

Abbildung 4-28: Delta-Serum-Kreatinin ([12h-/24h-/48h-Wert]-oh-Wert): Vergleich der KMN-Patienten mit Nicht-Erkrankten

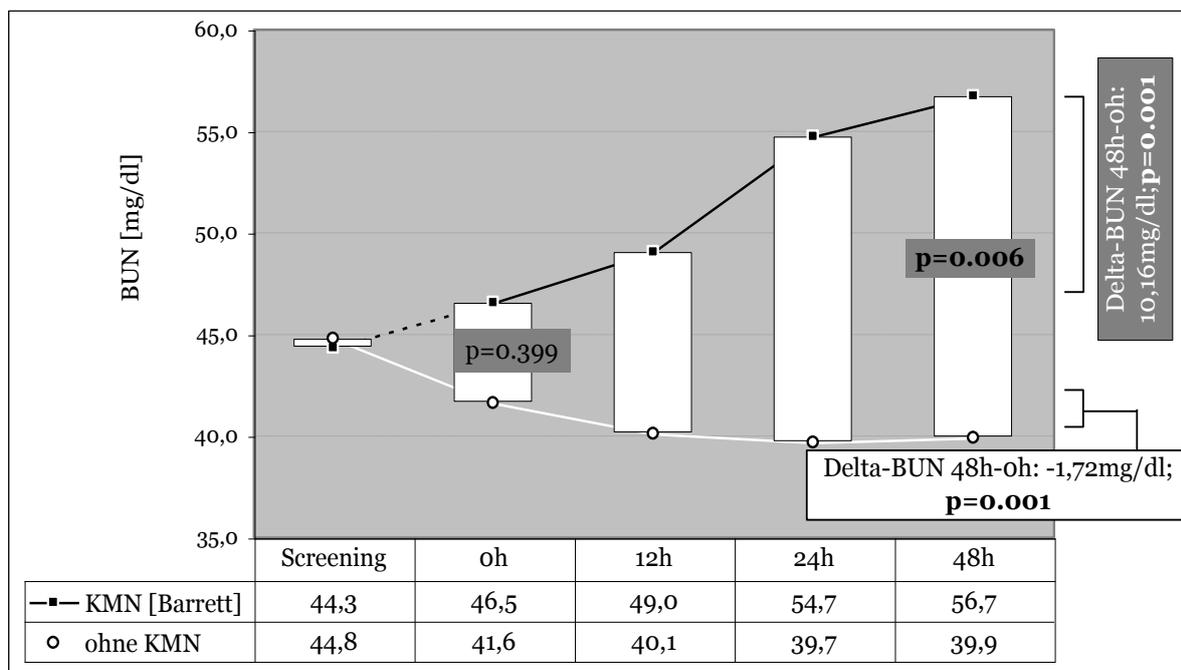


4.3.2.5.3 Analyse des Serum-Harnstoffs

Im Gegensatz zur BUN-Analyse der einzelnen Studiengruppen (siehe Kapitel 4.3.3.1), kann im direkten Serum-Harnstoff-Vergleich von „KMN-“ mit „Nicht-KMN-Patienten“ ein deutlicher Unterschied erkannt werden.

Die Ausgangs-BUN-Werte der KMN-Patienten unterschieden sich nicht signifikant von denen der Gesund-Geblienenen, lagen aber um durchschnittlich 4,94 mg/dl tendenziell höher (p=0.399). Während es bei den Nicht-Erkrankten im Verlauf von 48h zu einem signifikanten Rückgang des Serum-Harnstoffs kam (Δ -BUN 48h-oh [ohne KMN]= -1,72mg/dl; p=0.001), stieg dieser bei Personen mit Kontrastmittelnephropathie signifikant an und erreichte, wie auch die Serum-Kreatinin-Werte (siehe Abbildung 4-28), sein Maximum 48h nach der KM-Untersuchung (Δ -BUN 48h-oh [KMN]: 10,16mg/dl; p=0.001). Zu diesem Untersuchungszeitpunkt war das Serum-BUN Erkrankter signifikant höher als bei Nicht-Erkrankten (p=0.006).

Abbildung 4-29: Vergleich der durchschnittlichen BUN-Werte von KMN-Patienten und Patienten ohne KMN



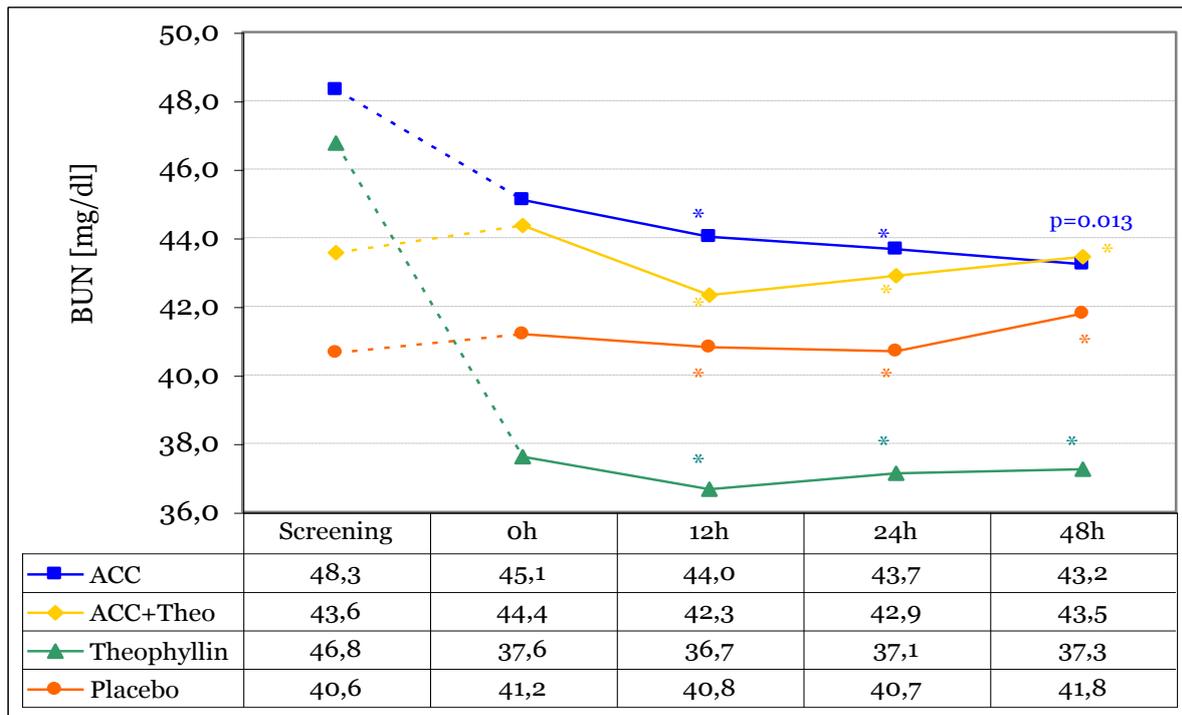
4.3.3 Weitere nachrangige Endpunkte

4.3.3.1 Serum-Harnstoff

Neben Serum-Kreatinin spiegelt auch Serum-Harnstoff (BUN) in begrenztem Maße die Nierenfunktion wider und kann als Kontrollmarker eingesetzt werden. In früheren Studien erwies er sich jedoch als wenig sensitiv und spezifisch zur Erkennung einer Kontrastmittel-induzierten Nierenschädigung. Der Vollständigkeit halber und zur besseren Vergleichbarkeit mit Vorgängerstudien sei in diesem Kapitel kurz auf den Verlauf dieses Nierenparameters nach KM-Gabe eingegangen.

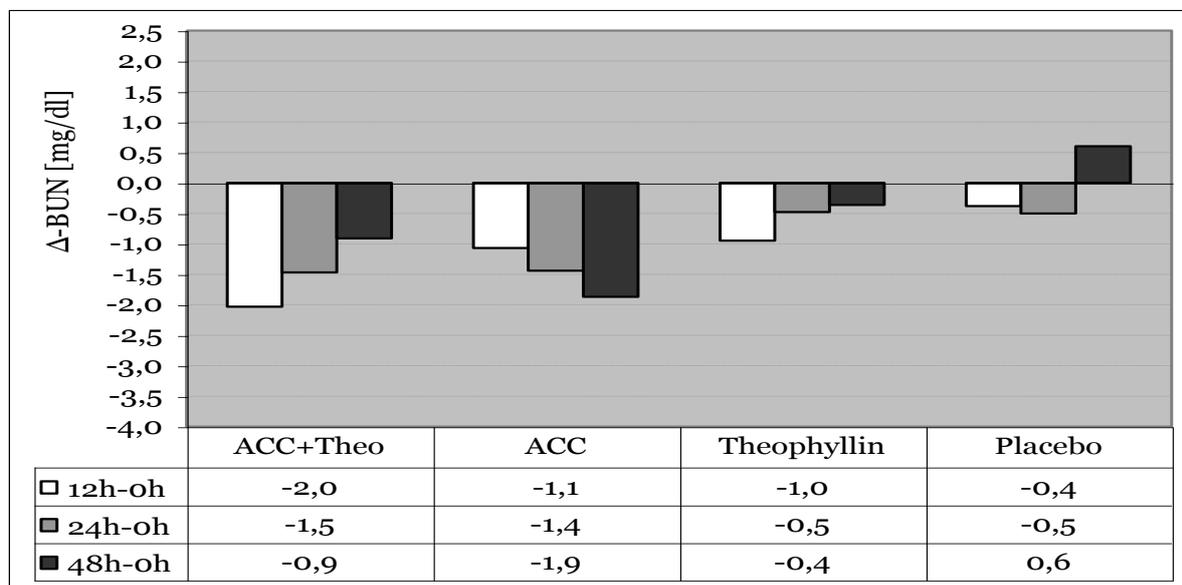
Bei Betrachtung des BUN-Verlaufs innerhalb der Prophylaxegruppen ließ sich nach 12h und 24h ein leichter Trend zu niedrigeren BUN-Werten erkennen. **Nach 48h** war in der „ACC-Gruppe“ ein **signifikanter Rückgang des Serum-Harnstoffs** ersichtlich (48h vs. oh: 43,2±28,5mg/dl vs. 45,1±26,7mg/dl, p=0.013). Unter Theophyllin (37,3±24,5mg/dl vs. 37,6±23,0mg/dl, p=0.345), „ACC+Theophyllin“ (43,5±21,7mg/dl vs. 44,4±23,5mg/dl, p=0.530) sowie Placebo (41,8±24,3mg/dl vs. 41,2±23,8mg/dl, p=0.854) waren keine signifikanten Unterschiede auffällig.

Abbildung 4-30: Verläufe der durchschnittlichen BUN-Werte in den Studiengruppen



* Kein signifikanter Unterschied der BUN-Werte (12h, 24h, 48h) zum jeweiligen oh-Wert

Abbildung 4-31: Delta-BUN ([12h-/24h-/48h-Wert]-oh-Wert): Vergleich der Studiengruppen



4.3.3.2 *Proteinuriediagnostik*

Um eine möglichst korrekte Aussage mittels Proteinurie treffen zu können, berechneten wir alle Parameter in Bezug auf das Urin-Kreatinin. Hiermit ließen sich Konzentrationsunterschiede aufgrund unterschiedlicher Diureseleistung nivellieren und eine Vergleichbarkeit der Prophylaxegruppen konnte gewährleistet werden. Trotz hoher Sensitivität ist der klinische Stellenwert der Proteinuriediagnostik eher gering. So diente sie weniger dem direkten Vergleich von ACC und/oder Theophyllin, als viel mehr der Verifizierung einer KMN (siehe auch Kapitel 3.5) und der Analyse abgelaufener Nierenzellschäden.

Beste Aussagen können unter Berücksichtigung aller **254 Patienten** getroffen werden. Hier zeigte sich nach 12h ein vorübergehend **signifikanter Rückgang des Urin-Kreatinins** (71,91 mg/dl vs. 55,59 mg/dl; $p < 0.001$), was mit einem Verdünnungseffekt durch die osmotische Diurese und zum Teil auch mit der leichten diuretischen Wirkung von Theophyllin in Zusammenhang gebracht werden kann. Da es nach 12h zu einer **signifikanten Abnahme der Gesamt-Protein-Menge** im Urin kam ($p = 0.013$), ist auch ein Rückgang der Filtrationsrate denkbar. Aussagen zu einer möglichen Beeinflussung der Kreatinin-Synthese oder renalen Kreatinin-Sekretion können nicht getroffen werden. Der verwendete oh-Wert lag bereits im Zeitraum der Studienmedikation und eine Beeinflussung dieses Wertes, z.B. durch ACC, kann somit nicht ausgeschlossen werden. Als einen Marker für die Integrität tubulo-zellulärer Funktionen ist der Anstieg von α 1-Mikroglobulin gleichbedeutend mit einer verminderten renalen Reabsorptionsleistung und somit Zeichen eines stattgehabten Zellschadens. Darüber hinaus gibt β -NAG Aufschluss über einen zusätzlichen renalen Zelluntergang, da seine Konzentration im Urin nach dem Tod von Tubuluszellen ansteigt. Während der Studiendauer war sowohl in der „Placebo-Gruppe“ als auch bei der Gesamtheit aller Patienten eine **signifikante Zunahme von α 1-Mikroglobulin und β -NAG** zu verzeichnen (β -NAG: nach 12h: [alle Patienten] $p = 0.003$; nach 48h: [alle Patienten] $p = 0.006$; nach 48h: [Placebo] $p = 0.047$).

Bei Betrachtung der medikamentösen Prophylaxen kommt man zu folgendem Ergebnis:

In der „**Theophyllin-Gruppe**“ ließen sich eine frühzeitige Reduktion der renalen Reabsorptionsleistung, sowie ein kurzfristiger Untergang von Tubuluszellen beobachten. 12h nach der KM-Untersuchung kam es zu einem signifikanten Anstieg von α 1-Mikroglobulin ($p = 0.010$) und β -NAG ($p = 0.019$). Die 48h-Werte unterschieden sich bereits nicht mehr signifikant vom Ausgangs-Wert und ein *Dauerschaden* war somit *nicht nachweisbar*.

Unter Verwendung von **Acetylcystein** war während des Beobachtungszeitraumes von 48h kein signifikanter Anstieg von β -NAG im Urin messbar und so erscheint ein *renaler Zelluntergang effektiv verhindert*. Hierfür könnte die Eliminierung von Sauerstoffradikalen durch das Antioxidanz verantwortlich sein, ein Effekt, der unter Theophyllin-Gaben (lediglich renale Vasodilatation) nicht zu beobachten war. Dem gegenüber steht eine *länger andauernde Einschränkung der tubulären Reabsorption*, die sich in signifikant erhöhten α 1-Mikroglobulin-Werten 24h und 48h post-KM widerspiegelt (24h: $p = 0.003$; 48h: $p = 0.014$).

Im Rahmen der Proteinuriediagnostik konnte erstmals ein Vorteil der **Kombinationsgabe von ACC und Theophyllin** belegt werden. So kam es zu *keinem Zeitpunkt zu signifikanten Veränderungen der α 1-Mikroglobulin- oder β -*

NAG-Konzentration im Urin. Folglich kann ein additiver Effekt beider Medikamente vermutet werden, der die Nierenfunktion auf der Ebene tubulärer Zellschäden effektiv stabilisiert.

Tabelle 4-8: Zeitverlauf der Proteinurienmarker

Parameter	alle		ACC+Theo		ACC		Theophyllin		Placebo	
Kreatinin [mg/dl]										
0h	71,91 ± 44,62		71,01 ± 40,15		77,73 ± 50,76		78,99 ± 50,13		55,21 ± 29,71	
12h	55,59 ± 41,24	p=0.000	44,22 ± 16,88	n.s.	57,15 ± 44,04	n.s.	54,89 ± 46,50	p=0.015	59,35 ± 37,91	n.s.
24h	89,56 ± 55,49	n.s.	70,23 ± 29,37	n.s.	96,29 ± 37,76	n.s.	100,43 ± 70,84	n.s.	81,91 ± 51,19	n.s.
48h	87,22 ± 71,43	n.s.	72,37 ± 44,67	n.s.	89,78 ± 67,93	n.s.	104,08 ± 89,26	n.s.	71,44 ± 60,00	n.s.
Gesamt-Protein [mg/g Kreatinin]										
0h	575,22 ± 1482,33		732,61 ± 2316,56		631,17 ± 1620,57		412,30 ± 471,92		614,63 ± 1307,80	
12h	421,36 ± 617,03	p=0.013	443,87 ± 515,17	n.s.	339,83 ± 333,98	n.s.	424,59 ± 506,64	n.s.	492,08 ± 1105,00	n.s.
24h	440,03 ± 1010,83	n.s.	249,95 ± 221,25	n.s.	753,19 ± 2084,53	n.s.	445,67 ± 636,47	n.s.	405,56 ± 820,45	p=0.036
48h	664,84 ± 1909,42	n.s.	758,24 ± 2509,05	n.s.	1017,81 ± 3037,60	n.s.	409,69 ± 692,71	n.s.	697,53 ± 1285,35	n.s.
Gesamt_Albumin [mg/g Kreatinin]										
0h	299,09 ± 943,54		480,23 ± 1599,87		281,65 ± 701,78		142,91 ± 255,27		367,59 ± 865,47	
12h	152,97 ± 372,39	n.s.	172,20 ± 310,89	n.s.	186,88 ± 276,73	p=0.050	103,78 ± 191,70	n.s.	242,81 ± 735,55	n.s.
24h	163,05 ± 473,96	n.s.	73,55 ± 105,38	p=0.016	314,24 ± 853,66	n.s.	149,98 ± 312,93	n.s.	182,06 ± 584,96	n.s.
48h	318,43 ± 1087,85	n.s.	430,44 ± 1695,67	n.s.	480,11 ± 1352,21	n.s.	124,89 ± 285,93	n.s.	392,20 ± 834,79	n.s.
α1-M Mikroglobulin [mg/g Kreatinin]										
0h	43,58 ± 74,24		40,07 ± 48,02		31,69 ± 58,02		50,30 ± 96,01		47,43 ± 74,36	
12h	41,22 ± 70,17	p=0.005	32,65 ± 33,04	n.s.	23,36 ± 15,22	n.s.	54,16 ± 101,72	p=0.010	36,78 ± 27,89	n.s.
24h	40,06 ± 64,55	p=0.039	29,37 ± 27,40	n.s.	41,54 ± 68,15	p=0.003	49,11 ± 88,88	n.s.	35,43 ± 30,41	p=0.023
48h	40,45 ± 68,80	n.s.	45,08 ± 37,23	n.s.	39,31 ± 67,11	p=0.014	37,51 ± 83,48	n.s.	53,72 ± 73,82	n.s.
β-NAG [U/g Kreatinin]										
0h	14,72 ± 13,34		15,08 ± 8,63		10,12 ± 5,39		18,25 ± 19,93		12,52 ± 6,00	
12h	19,21 ± 19,95	p=0.003	14,79 ± 6,01	n.s.	16,64 ± 10,82	n.s.	24,04 ± 28,40	p=0.019	14,98 ± 8,00	n.s.
24h	17,27 ± 20,87	p=0.025	16,50 ± 11,85	n.s.	10,98 ± 5,39	n.s.	23,75 ± 30,89	n.s.	11,39 ± 5,12	n.s.
48h	15,61 ± 15,44	p=0.006	16,36 ± 10,20	n.s.	11,38 ± 5,78	n.s.	17,66 ± 22,98	n.s.	14,84 ± 7,33	p=0.047

(Signifikanzen im Vergleich zum jeweiligen oh-Wert)

4.3.3.3 Subgruppenanalyse

Mittels Subgruppenanalyse können die einzelnen Prophylaxen in ihrer Wirkung weiter untersucht werden. Da Fallzahl und Patientenkollektiv jedoch nicht auf diese Zielsetzung hin ausgerichtet waren, sind die Ergebnisse unter Vorbehalt zu bewerten und, im Hinblick auf zukünftige Forschungsprojekte, lediglich als Trend zu verstehen.

Vorgängerstudien fanden eine unterschiedliche Effizienz bei **Diabetikern**, verschieden ausgeprägter **Niereninsuffizienz** und in Abhängigkeit von der gegebenen **KM-Menge**. Die Verwendung des **Cigarroa-Quotienten** erweist sich bei der Risikostratifizierung als sehr hilfreich und gibt Aufschluss über die potentielle Erkrankungswahrscheinlichkeit eines Patienten. Diese vier Kriterien etwas genauer zu beleuchten, ist Teil der folgenden Kapitel.

4.3.3.3.1 Cigarroa-Quotient unter/über „Fünf“

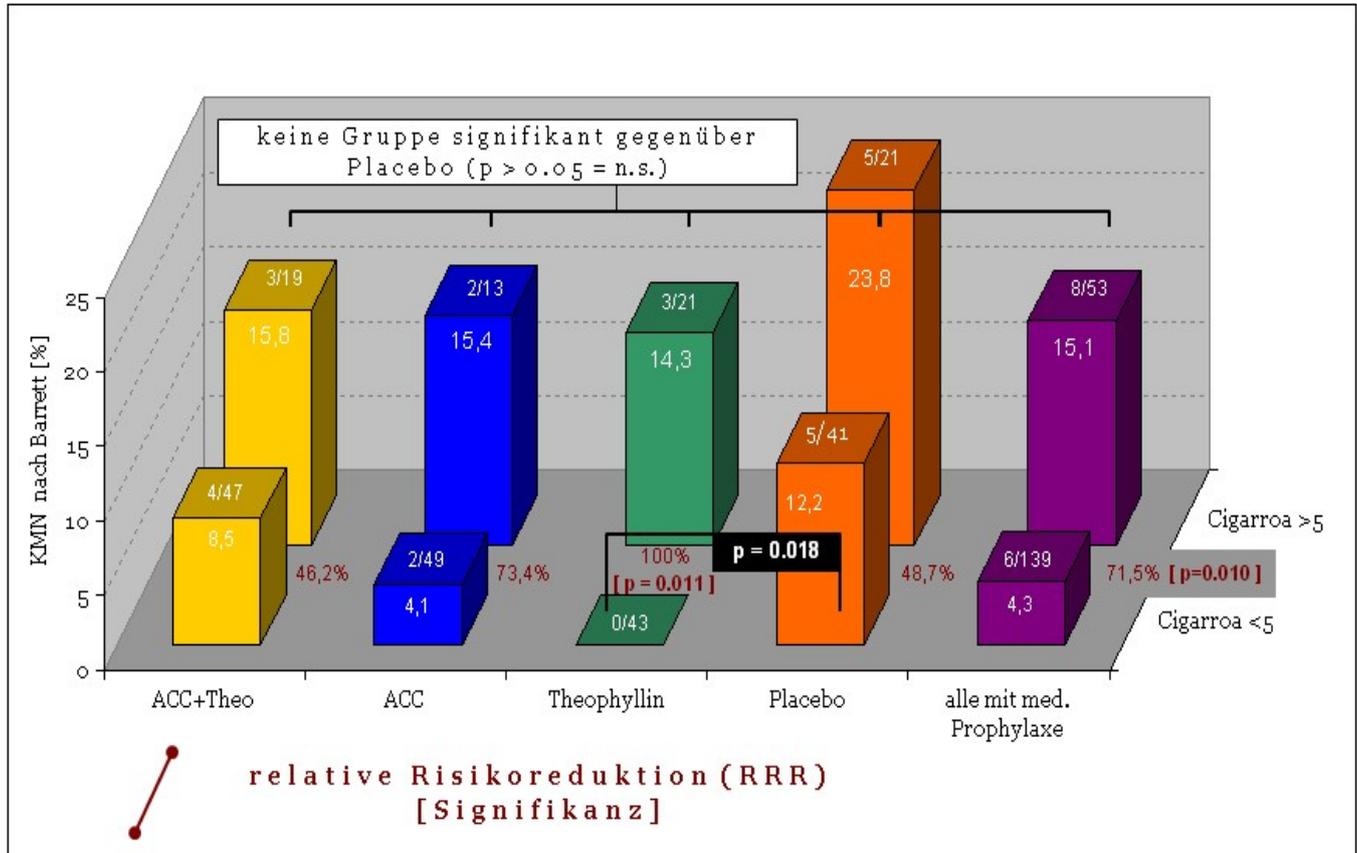
Der **Richtwert „Fünf“** scheint sich in Bezug auf die Risikostratifizierung zu bewahrheiten. **Patienten, die diesen überschritten hatten, erkrankten signifikant häufiger, als solche mit einem Quotienten darunter** (94,9% vs. 5,1%; $p=0.005$; RRR 94,6%). Durch Einhalten des Grenzwertes „Fünf“ zeigte sich, selbst ohne medikamentöse Prophylaxe, eine Tendenz zu einer relativen Risikoreduktion (RRR) von mindestens 46,2% („ACC+Theophyllin“: 46,2% $p=0.385$; „ACC“: 73,4% $p=0.140$; Placebo: 48,7% $p=0.239$), unter der Gabe von **Theophyllin** erlangte diese sogar Signifikanz (**RRR 100%; $p=0.011$**).

Kein Patient, der Theophyllin erhalten und gleichzeitig weniger als seine maximale KM-Menge (nach Cigarroa) verabreicht bekommen hatte, erkrankte an einer KMN.

Auch die generelle Prophylaxe mit einem der Medikamente senkte die KMN-Wahrscheinlichkeit signifikant und minderte das Erkrankungsrisiko um 71,5% ($p=0.010$).

Betrachtet man die Subgruppe der Patienten mit einem Cigarroa-Quotienten unter „Fünf“, so erniedrigte Theophyllin die Inzidenz gegenüber Placebo signifikant von 12,2% auf 0% ($p=0.018$), ACC und „ACC+Theophyllin“ hingegen unterschieden sich nicht signifikant. Bei einem Quotienten über „Fünf“ glichen sich die Prophylaxewirkungen an und kein Medikament konnte mehr einen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo verbuchen.

Abbildung 4-32: Subgruppenanalyse: Cigarroa-Quotient (Richtwert „Fünf“; Definition Barrett)



4.3.3.3.2 Chronische Niereninsuffizienz mit Ausgangs-Serum-Kreatinin $\geq 1,6\text{mg/dl}$

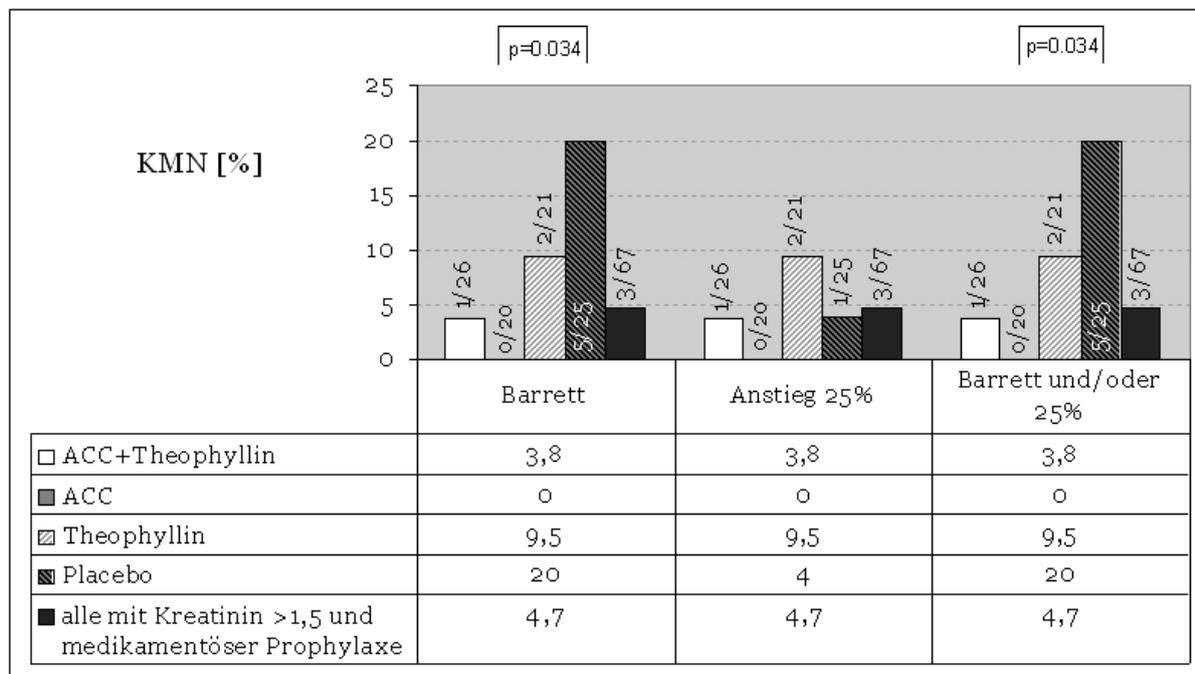
Nachdem sich der Cigarroa-Quotient als aussagekräftig erwiesen hatte und dieser gleichzeitig zwei weitere wichtige Risikofaktoren miteinbezieht, erscheint es von besonderer Bedeutung, die Wirksamkeit der Prophylaxen bei Patienten mit hohem Ausgangs-Serum-Kreatinin ($\geq 1,6\text{mg/dl}$) und hohen KM-Mengen ($>200\text{ml}$; siehe unten) genauer zu betrachten.

Es gilt der Grundsatz: Ergebnisse sind aufgrund der geringen Fallzahl und einer anderen Studienzielsetzung unter Vorbehalt zu verstehen.

Die KMN-Inzidenz nach Barrett stieg bei diesen Hoch-Risiko-Patienten erwartungsgemäß steil an und lag in der Placebo-Gruppe bei 20% (5/25). Die Barrett-Definition erwies sich bei dieser Fragestellung als das sensitivere Kriterium, da Kreatinin-Anstiege mit über 25% bei sehr hohen Ausgangswerten schwerer erreicht werden können. Deshalb auch die wesentlich geringere Inzidenz mit 4% (1/25). Dies verdeutlicht auch, warum bei Hoch-Risiko-Patienten die Verwendung des „25%-Serum-Kreatinin-Anstieges“ als einziges KMN-Kriterium fragwürdig ist.

Acetylcystein und tendenziell auch die Kombinationsgabe „ACC+Theophyllin“, konnten bei Patienten mit Ausgangs-Kreatinin-Werten $\geq 1,6\text{mg/dl}$ die KMN-Inzidenz nach Barrett signifikant senken („ACC“: 0/20, $p=0.034$; „ACC+Theophyllin“: 1/26, $p=0.073$). Patienten der „Theophyllin-Gruppe“ erkrankten nicht seltener als jene mit Placebo.

Abbildung 4-33: Subgruppenanalyse: Ausgangs-Serum-Kreatinin $\geq 1,6\text{ mg/dl}$



4.3.3.3.3 Kontrastmittelmenge unter/über 200ml

Wurden Patienten, gleich welchem Risikos, mit **KM-Mengen unter 200ml** belastet, so erwiesen sich **ACC** und die Kombinationsgabe von „**ACC+Theophyllin**“ den Placebo-Gaben signifikant überlegen. Sie senkten die KMN-Inzidenz nach Barrett von 15,8% („Placebo“) auf jeweils unter 3% („ACC+Theophyllin“ 2,6%, **p=0.047**; „ACC“ 2,6%, **p=0.044**). Die Gabe von Theophyllin zeigte einen deutlichen Trend zu einer verminderten Erkrankungsrate („Theophyllin“ 2,8%, p=0.056). Bei 113 Patienten, die ACC und/oder Theophyllin erhalten hatten, lag die KMN-Inzidenz ebenfalls niedriger als in der „Placebo-Gruppe“ (p=0.003).

Bei **KM-Mengen über 200ml** veränderte sich die Effizienz der Prophylaxen deutlich. Unter Verwendung von Theophyllin zeigte sich ein Trend zu einer niedrigeren KMN-Inzidenz (KMN „Theophyllin“ 7,1% vs. „Placebo“ 16,7%; p=0.284), wohingegen bei ACC und deren Kombinationsgabe keine Unterschiede mehr zu Placebo zu erkennen waren. Insgesamt konnten keine signifikanten Auffälligkeiten errechnet werden.

Abbildung 4-34: Subgruppenanalyse: KM-Mengen <200ml

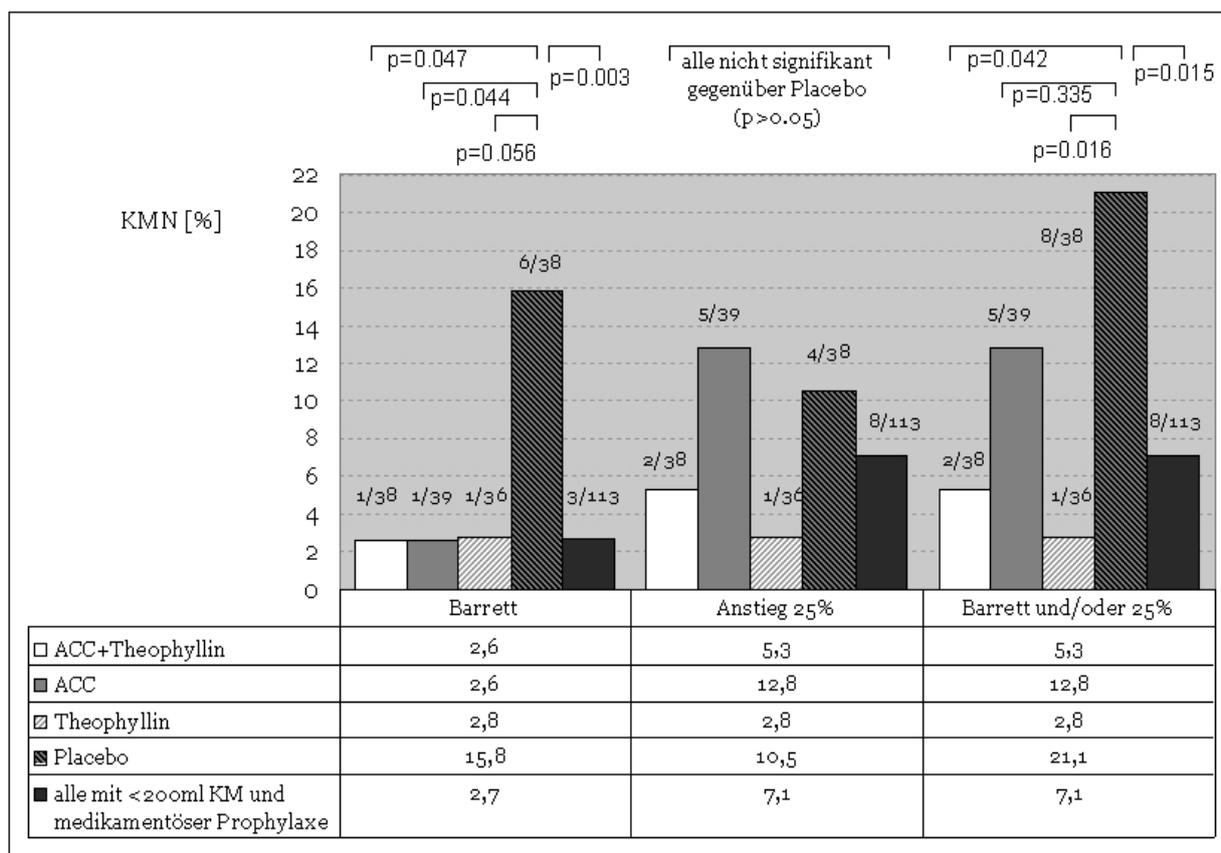
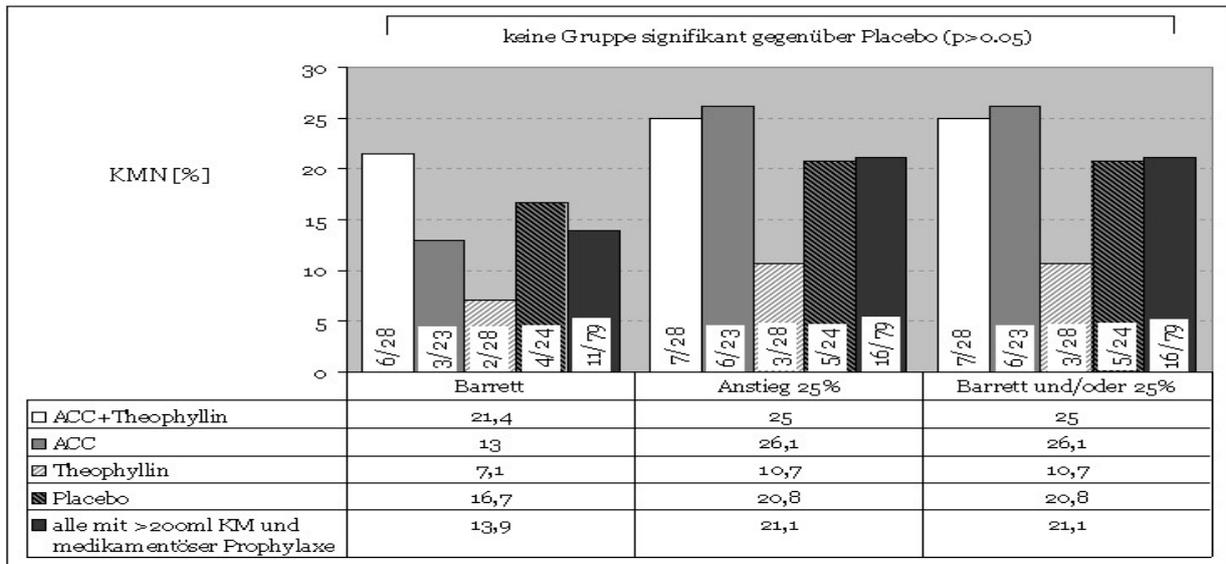


Abbildung 4-35: Subgruppenanalyse: KM-Menge $\geq 200\text{ml}$

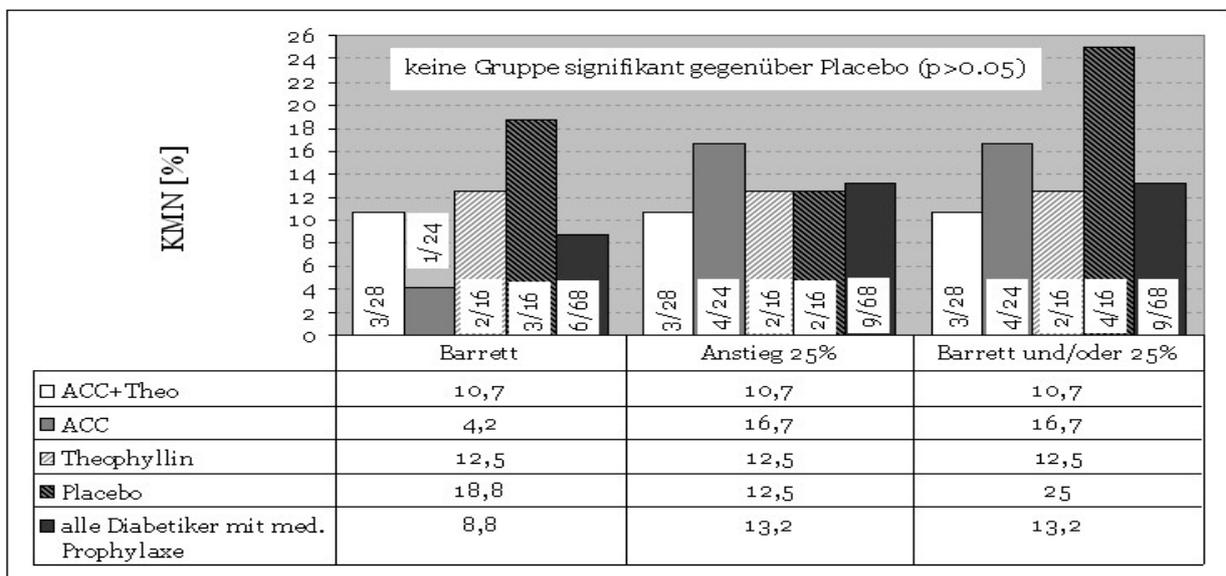


Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass durch Einhalten des Cigarroa-Richtwertes „Fünf“ und gleichzeitiger Gabe von Theophyllin eine sichere Prophylaxe gewährleistet werden kann. Bei Hoch-Risiko-Patienten mit deutlich erhöhten Serum-Kreatinin-Werten $\geq 1,6\text{mg/dl}$ und KM-Gaben über 200ml kann eine zusätzliche, bzw. bei Kontraindikationen gegen Theophyllin die alleinige, Gabe von ACC in Erwägung gezogen werden.

4.3.3.3.4 Diabetiker

Betrachtet man die Subgruppe aller Diabetiker, so lässt sich eine von Grund her erhöhte KMN-Inzidenz nach Barrett feststellen. 18,8% der Patienten mit Placebo im Gegensatz zu 8,8% derer, die eine medikamentöse Prophylaxe erhalten hatten, erkrankten an einer Kontrastmittelnephropathie ($p=0.248$). Aufgrund der geringen Fallzahl von lediglich 84 Personen, lassen sich keine statistisch sicheren Aussagen zu der Effektivität von ACC, Theophyllin oder beidem treffen. Keines der Medikamente unterschied sich signifikant von Placebo.

Abbildung 4-36: Subgruppenanalyse: Diabetiker



5 Diskussion

Dank der rapiden Fortschritte in der Medizin werden immer mehr Menschen mit zunehmend komplexeren Begleiterkrankungen Diagnostiken zugeführt. Diese fordern eine sorgfältige Risikoabschätzung und gezielte prophylaktische Maßnahmen, damit für Patient und Klinik bei geringen Kosten ein möglichst günstiges Risiko-Nutzen-Verhältnis gewährleistet werden kann.

Bezüglich der Vorbeugung einer Kontrastmittelnephropathie sind im Verlauf der letzten Jahre eine Reihe medikamentöser und nicht-medikamentöser Verfahren untersucht worden. Trotz **Limitierung der applizierten KM-Menge**, Verwendung **niederosmolarer Kontrastmittel** sowie der intensiven **Hydrisierung** vor der KM-Untersuchung, lagen die Inzidenzen weiterhin zwischen 10 und 40%. Die Effizienz dieser Möglichkeiten scheint somit ausgeschöpft. Zur Diskussion steht folglich, ob und vor allem welche medikamentöse Prophylaxe die Erkrankungshäufigkeit weiter senken kann!

In zahlreichen klinischen Studien wurde versucht, die Erfolge aus tierexperimentellen Arbeiten in vivo zu wiederholen. Es zeigte sich, dass, auch nicht mit noch so ausgefeilten Tiermodellen, der menschliche Organismus als multifaktorielles Objekt klinischer Studien ersetzt werden kann. So waren beispielsweise die vielversprechenden Ergebnisse mit *Endothelin-Antagonisten* an Ratten in der Klinik nicht nachvollziehbar und Negativergebnisse überschatteten die anfängliche Euphorie. Auch die Verwendung von *Dopamin-Antagonisten* etablierte sich aufgrund ähnlicher Studienverläufe nicht.

Nach bisherigen Erkenntnissen können nur ACC und Theophyllin in ihrer Funktion als Antioxidanz und renaler Vasodilatator die Inzidenz der KMN auf unter 10% senken. **Acetylcystein** kam in mindestens 31 randomisiert kontrollierten Studien (RCT) zum Einsatz und wies in 11 Arbeiten Vorteile bezüglich Serum-Kreatinin-Verlauf und/oder Inzidenz nach Barrett auf. Obwohl die Datenlage sehr inhomogen und ein „Publication bias“ nachweisbar sind, postulieren Metaanalysen eine Risikoreduktion von knapp 50%. Eine mögliche Beeinflussung des Kreatinin-Stoffwechsels darf nicht unbeachtet bleiben und hat durchaus Auswirkungen auf zukünftige Therapieempfehlungen basierend auf den Leitlinien der „Evidence based medicine“ (GRADE quality assessment criteria (168)).

Besser schneidet **Theophyllin** ab: Die Gesamtdatenlage ist geringer, allerdings erwies sich das Medikament sowohl in Metaanalysen als auch in Einzelstudien Placebogaben signifikant überlegen. Mindestens sieben von 10 RCT demonstrierten mittels sensitiver Methoden wie GFR, Clearance und Proteinurie, später auch mit der Definition nach Barrett, einen Benefit und es kam zu Risikoreduktionen von 60-70%.

Der Grundgedanke einer möglichen **synergistischen Wirkung** von ACC und Theophyllin begründet sich in der Annahme, dass sich die unterschiedlichen Angriffspunkte in der Pathogenese ergänzen und in einer besseren Prophylaxe münden könnten. Auch hier liegen positive tierexperimentelle Ergebnisse vor, denen jedoch erst in einer veröffentlichten klinischen Arbeit weiter nachgegangen wurde.

Es bleibt festzustellen, welches der beiden Medikamente, oder möglicherweise die Kombination von ACC und Theophyllin, der Niere den effektiveren Schutz vor KM-Untersuchungen bietet.

5.1 Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse

Unter diesen Gesichtspunkten wurde unsere prospektive, randomisierte und Placebo-kontrollierte Doppel-blind-Studie entworfen, die zu folgenden Ergebnissen führte:

5.1.1 Auswertung der Studienendpunkte

Bezüglich der **primären Endpunkte** konnte *Theophyllin in zweifacher Hinsicht einen signifikanten Benefit* erlangen. Unter Verwendung der Definitionen „Barrett“ (Kreatinin-Anstieg um 0,5mg/dl binnen 48h) und „Barrett und/oder Serum-Kreatinin-Anstieg um 25%“, lagen die KMN-Inzidenzen bei 4,7% (vs. Placebo 16,1%, $p=0.035$) und 6,3% (vs. Placebo 21%, $p=0.016$) und somit signifikant niedriger als in der „Placebo-Gruppe“. Alleinige ACC-Gaben zeigten nur in der Auswertung mit der „Barrett-Definition“ einen Trend zu einer niedrigeren KMN-Inzidenz (6,5% vs. Placebo 16,1%, $p=0.089$). Die Kombination beider Medikamente erbrachte keine signifikanten Vorteile gegenüber Placebo. In einem „ex post“-Direktvergleich der Prophylaxen Theophyllin und Acetylcystein, war ersteres dem Antioxidanz knapp signifikant überlegen ($p=0.046$, Definition „Barrett und/oder 25%-Serum-Kreatinin-Anstieg“).

Auch bei der Auswertung der **sekundären Studienendpunkte** konnte die „Theophyllin-Gruppe“ mit den besten Ergebnissen aufweisen. Unabhängig von der medikamentösen Prophylaxe (ACC, Theophyllin oder beides) kam es 24h nach der KM-Belastung zu einem signifikanten Serum-Kreatinin-Anstieg. **Nach 48h** war alleine *Theophyllin* in der Lage, die Nierenfunktion soweit zu stabilisieren, dass sich **keine signifikanten Unterschiede mehr zum Ausgangs-Kreatinin-Wert** erkennen ließen ($p=0.190$). In den Gruppen „ACC“, „ACC+Theophyllin“ und „Placebo“ lag das Serum-Kreatinin zwei Tage nach der KM-Untersuchung weiterhin signifikant erhöht. Bei der Analyse der maximalen Kreatinin-Anstiege fiel das ausgeprägteste Delta-Kreatinin in der „ACC+Theophyllin-Gruppe“ auf (Δ -Kreatinin= $0,09\pm 0,22$ mg/dl). Unter Acetylcystein lag dieser bei $0,07\pm 0,2$ mg/dl, in der „Theophyllin-Gruppe“ waren die Schwankungen am niedrigsten (Δ -Kreatinin= $0,04\pm 0,32$ mg/dl).

In der **Regressionsanalyse** konnten „Alter“ und „KM-Menge“ als potentielle Risikofaktoren für eine KMN identifiziert werden.

Die Auswertung **weiterer nachrangiger Studienendpunkte** erbrachte den einzigen Vorteil für die Kombinationsgruppe. So konnte in der Proteinuriediagnostik ein Trend zu Gunsten von „ACC+Theophyllin“ erkannt werden, da zu keinem Zeitpunkt signifikante Anstiege von α_1 -Mikroglobulin und β -NAG im Urin auffällig waren. ACC senkte 48h nach KM-Gabe den Serum-Harnstoff signifikant unter die Ausgangswerte ($p=0.013$). Bei Patienten mit einem Cigarroa-Quotienten unter „Fünf“ konnte Theophyllin effektiv jegliches Auftreten einer KMN verhindern.

Am dritten Tag nach einer Koronarangiographie war bei einem Patienten vorübergehend einer Dialyse-Behandlung notwendig. Leider verstarb er am vierten Tag post-KM an einem akuten Myocard-Infarkt. Bei eingeschränkter Fallzahl konnten im Rahmen des „Follow-up“ keine signifikanten Unterschiede bzgl. Mortalität und renaler Langzeitschäden ermittelt werden.

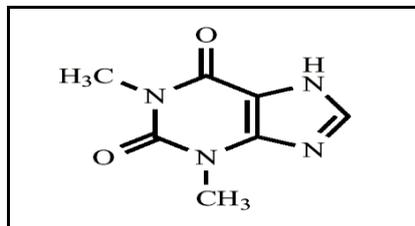
5.1.2 Demographische Daten

Gemäß der Einschlusskriterien war das Patientengut folgendermaßen charakterisiert: Signifikante Unterschiede bzgl. der Wirksamkeit von ACC, Theophyllin sowie deren Kombinationsgabe fanden sich bei **älteren Patienten** (Durchschnittsalter $68,7 \pm 10,5$ Jahre) mit **mäßig eingeschränkter Nierenfunktion** (durchschnittliches Kreatinin $1,57 \pm 0,56$ mg/dl) und **hoher folgender intraarterieller oder intravenöser KM-Belastungen** (durchschnittlich $216,1 \pm 129,7$ ml). Der mittlere Cigarroa-Quotienten von $4,22 \pm 2,61$ ($ml \times mg \times dl^{-1} \times kg^{-1}$) lag höher als in vergleichbaren Studien (53,59,63,90,103,113,172). Patienten wiesen in 33,1% der Fälle einen Diabetes mellitus, in 85% eine arterielle Hypertonie und in 41,7% eine eingeschränkte LV-Funktion auf und waren während der Studiendauer zusätzlich durch begleitende nephrotoxische Medikamente belastet. 78% benötigten nichtsteroidale Antirheumatika, 72% waren mit einer diuretischen Dauertherapie behandelt.

5.2 Theophyllin

Theophyllin war in seiner Anwendung bisher auf pulmonale Erkrankungen beschränkt und kam in der Therapie chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen (Asthma bronchiale, COPD) und des Apnoesyndroms Neugeborener zum Einsatz. Durch die Verwendung im Rahmen von Kontrastmittelgaben ergibt sich eine völlig neue Indikation.

Abbildung 5-1: Strukturformel von Theophyllin



Als Vertreter der Methylxanthine wird es zu 90% durch das mikrosomale Cytochrom-P-450-Enzymsystem hepatisch metabolisiert und anschließend nahezu unverändert renal ausgeschieden. Seine Plasma-Halbwertszeit nach intravenöser Gabe beträgt rund sieben Stunden und ist somit länger als die von KM bei Patienten mit normaler bis leicht eingeschränkter Nierenfunktion (94). Nach oralen Gaben wird das Medikament im Intestinaltrakt nur schlecht resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten „First-pass“-Effekt. Intravenöse Infusionen erzielen deshalb höhere Serumspiegel. Nicht nur aus diesem Grund, auch wegen der starken interindividuellen Schwankungen seiner Verstoffwechslung, erscheint es ratsam, diesen bei wiederholten Gaben von Theophyllin regelmäßig zu kontrollieren. Während einer Dauer-Therapie sollte der therapeutische Bereich von $8-20 \mu\text{g/ml}$ ($40-110 \mu\text{mol/l}$) nicht überschritten werden, um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden.

Im Rahmen einer KMN-Prophylaxe orientiert sich die Dosierung an den Bolus-Gaben bei Therapie eines akuten Asthmaanfalls, bei der $4-5 \text{ mg/kgKG}$ binnen 20-30min i.v. gespritzt werden. So erzielten frühere Studien mit einer intravenösen Applikation von

Theophyllin 200mg mittels Kurzinfusion Serumspiegel von $5,9\mu\text{mol/ml}$, $7,7\mu\text{mol/ml}$ und nach viermaliger Gabe per os $13,9\mu\text{g/ml}$ (63,64,105). Auch die kurzfristigen Spitzen-Werte lagen deutlich unter der toxischen Maximalkonzentration von $100\mu\text{g/ml}$. Dennoch ist die Konzentration ausreichend, um vasodilatative Effekte an den renalen Adenosin-Rezeptoren auszulösen. Eine zusätzliche Hemmung der Phosphodiesterase bedarf höherer Pegel, weshalb **unerwünschte Begleiterscheinungen unwahrscheinlich** sind (105). Erst ab $15\mu\text{g/ml}$ ist zunehmend mit gastrointestinalen (Übelkeit, Erbrechen) und kardiovaskulären (Tachykardie, tachykarde Herzrhythmusstörungen, Blutdruckabfall), über $40\mu\text{g/ml}$ schließlich mit zentralnervösen Symptomen (ausgeprägte Exzitation, Seh- und Hörstörung, Krampfanfälle) zu rechnen. Um die Löslichkeit des Medikamentes zu verbessern, werden teilweise Komplexverbindungen des Wirkstoffs verwendet (z.B. Theo-Ethylendiamin/Aminophyllin), die anaphylaktische/allergische Reaktionen im Körper auslösen können (104). Bei Beachtung der Kontraindikationen (akuter Myocardinfarkt, Tachyarrhythmie, zerebrales Krampfleiden, Magen-Darm-Ulcera) sind Nebenwirkungen diesen Ausmaßes allerdings äußerst selten (89,93,94).

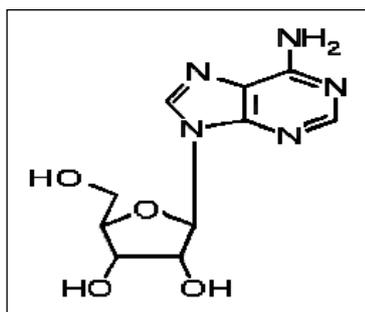
Warum vermutet man, eine prophylaktische Gabe von Adenosin-Antagonisten wie Theophyllin könnte das Auftreten einer KMN verhindern? Hierzu noch einmal eine kurze Betrachtung der Pathophysiologie:

5.2.1 Adenosin als Schlüsselmediator in der Pathogenese der KMN

Kontrastmittel können auf vielfältige Weise in die physiologischen Autoregulationsmechanismen der Niere eingreifen. Neben toxischen Schäden an Nierenzellen, entweder direkt durch KM oder entstehende Radikale ausgelöst, werden hämodynamische Effekte als Hauptursache für das Entstehen einer KMN diskutiert. Diese finden ihren Anstoß auf unterschiedlichsten Ebenen.

Im Rahmen von Kontrastmittelgaben kommt es zu einer übermäßigen Produktion von Vasokonstriktoren, einer Verminderung von Vasodilatoren und einem gesteigerten Umsatz von ATP (siehe Kapitel 1.7.1). Folge ist eine verschlechterte Durchblutung der Niere mit konsekutiv abfallender Filtrationsrate. **Äußerst sensibel auf hypoxische Zwischenfälle reagieren Zonen des äußeren Nierenmarks**, die aufgrund des Gegenstromprinzips mit begrenzten Sauerstoffreserven haushalten müssen. Eine übermäßige Beanspruchung von Energiereserven (z.B. osmotische Diurese, zelleigene Reparaturmechanismen) zwingt die Niere, ihre eigene Leistung zu reduzieren, um einem hypoxischen Schaden zu entgehen. Adenosin scheint bei dieser Regulation eine Schlüsselrolle einzunehmen und kann, je nach Ausgangssituation, sowohl im positiven als auch im negativen Sinne die Nierenfunktion beeinflussen.

Abbildung 5-2: Strukturformel von Adenosin



Durch das Enzym 5'-Nukleotidase im Rahmen vermehrten ATP-Abbaus gebildet, bewirkt Adenosin an der Macula densa einen **tubuloglomerulären „Feedback“** (201). Es konnten zwei Rezeptortypen identifiziert werden, die diese physiologische Autoregulation auslösen (3,8,146). A₁-Rezeptoren führen in der Niere hauptsächlich zu einer Vasokonstriktion der Vasa afferentia, A₂-Rezeptoren zu einer Vasodilatation der Vasa efferentia. Die Aktivierung beider mündet in einer Minderung des effektiven Filtrationsdrucks und einer energetischen Entlastung der Niere.

Personen mit stabiler, gesunder Nierenfunktion besitzen normalerweise ausreichend Möglichkeiten durch eine gesteigerte Produktion von Vasodilatoren, der durch Kontrastmittel induzierten Minderdurchblutung kritischer Zonen entgegenzuwirken.

In Tierversuchen wurde jedoch mittels Adenosin eine 30-fach stärkere Vasokonstriktion ausgelöst, wenn die Tiere an Diabetes mellitus erkrankt waren oder eine vorbestehende Niereninsuffizienz bestand (159). Als mögliche Ursachen hierfür werden eine **endotheliale Dysfunktion** im Rahmen der Arteriosklerose mit verminderter Produktion von Vasodilatoren (NO, Prostaglandine) (4,41,76,153) und eine **Umverteilung von Adenosin-Rezeptoren zu Gunsten konstringierender A₁-Rezeptoren** an den Vasa afferentia angesehen (8). Folge ist eine überschießende Vasokonstriktion nach Gabe von Röntgenkontrastmitteln, ausgelöst durch eine verstärkte Aktivierung des tubuloglomerulären „Feedbacks“.

Auf den Menschen umgemünzt, lassen sich folgende Schlüsse ableiten: **Risikopatienten** sind dadurch gekennzeichnet, dass sie entweder:

- an einer **chronischen Niereninsuffizienz** leiden,
- im Rahmen einer **Diabetes mellitus-** oder **Hypertonie-**Erkrankung prädisponiert sind für eine endotheliale Dysfunktion,
- oder eine verminderte Synthese von Vasodilatoren Folge einer **nephrotoxischen Begleitmedikation** (z.B. NSAID) ist.

Dass Adenosin im Teufelskreis der KMN-Pathophysiologie eine wichtige Rolle spielt, ist gesichert. Sein vermehrter Anfall zeigt sich auch in einer erhöhten Ausscheidung von Adenosin im Urin (105). In welchem Ausmaß ist jedoch noch unklar und bleibt Bestandteil weiterer Forschungen.

5.2.2 Wirkung von Theophyllin

Auf dieser Grundlage basierend, wurden mehrere tierexperimentelle Studien entworfen, die eine Wirksamkeit von Adenosin-Antagonisten zu überprüfen versuchten. In einem Tierversuch mit A₁-Rezeptor-Knockout-Mäusen verhinderte man die Entwicklung einer KMN, was die zentrale Stellung dieser Rezeptoren weiter untermauerte (120). Auch mittels **Theophyllin**, einem unspezifischen **Adenosin-Rezeptor-Antagonisten**, konnte der **tubuloglomeruläre „Feedback“ unterbunden** und ein Rückgang von GFR und RPF nach KM-Gaben verhindert werden (8). Weiter gefestigt wurden diese positiven Ergebnisse, indem man umgekehrt durch die Gabe von Dipyridamol eine Verschlechterung der GFR bewirkte (105). Dieses Pharmakon fungiert als Wiederaufnahme-Hemmer von Adenosin in die Zelle und erhöht somit dessen extrazelluläre Konzentration und Wirkung.

Ein weiterer Vorteil von Theophyllin ist die einfache intravenöse Gabe, die es ermöglicht, auch vor Notfall-KM-Untersuchungen kurzfristig eine Nierenprophylaxe zu gewährleisten. Mögliche Herzrhythmusstörungen sind aufgrund der niedrigen und einmaligen Dosierung äußerst selten zu beobachten.

Die durch den Adenosin-Antagonismus ausgelöste **Vasodilatation** bleibt wegen der Rezeptorenverteilung auf die Niere beschränkt und so sind Blutdruckabfälle nicht zu erwarten. Dies könnte der entscheidende Nachteil vergleichbarer Prophylaxemöglichkeiten sein. Calcium-Antagonisten, Prostaglandine, Endothelin-Antagonisten, Fenoldopam [Dopamin-Antagonist] und ACE-Hemmer führen zu einer systemischen Gefäßerweiterung und bewirken womöglich über einen verringerten mittleren Blutdruck auch eine Minderperfusion der Niere (179,193). Wie in Kapitel 5.6.3 genauer erörtert, ist die Datenlage zu diesen Vasodilatoren sehr widersprüchlich und Negativergebnisse von KMN-Prophylaxestudien könnten ihre Ursache hierin begründet finden.

Darüber hinaus kann Theophyllin in vivo auch als **Radikalfänger** fungieren. Zwar scheint diese Wirkung eher zweitrangig, zumal Ergebnisse widersprüchlich ausfallen (39,118), dennoch kann auch sie ihren Teil zur effektiven Prophylaxe beisteuern.

5.2.3 Frühere Studien zu Theophyllin

Somit gab es ausreichend Grund zu der Annahme, Theophyllin könnte, neben seinem pulmonalen Einsatzgebiet, auch im Rahmen einer KMN-Prophylaxe wirksam sein. Bis dato kam das Medikament in mindestens 15 klinischen Studien zum Einsatz und kann mit überzeugenden Ergebnissen aufwarten.

Tabelle 5-1: Publikationen zu Theophyllin

Autor	Jahr	RCT #	Patientenzahl [n]	Inzidenz KMN: Theophyllin vs. Placebo (Hydrierung) [%]	Barrett-Definition verwendet?	Signifikant besser als Placebo?	p-Wert	Ausgangskreatinin [mg/dl]	durchschnittliche KM-Menge [ml]	Durchgeführte Untersuchungen	Dosierung der Studienmedikation
Abizaid (1)	1999	ja	60	35 vs. 50 [Dopamin] vs. 30	nein	nein	.114	2,1	190	HK	4 mg/kg KG i.v. als Bolus, danach 0,4mg/kg/h
Bader (11)	2001	nein	19	21 *	nein	*		2,1	>60	HK, Angio, CT	5mg/kg KG i.v. vor KM
Dussol (59)	2006	ja	312	7,5 vs. 15,2 [Furosemid] vs. 6,6 [Hydrierung oral] vs. 5,2 [Hydrierung i.v.]	ja	nein **	.554	2,3	124	HK, Angio, CT	5mg/kg KG oral 1h vor KM
Erley I (64)	1994	ja	39	Inzidenz nicht Studienendpunkt	nein	ja ***	^	GFR 82ml/min	100	?	5mg/kg KG i.v. vor KM
Erley II (63)	1999	ja	64	5,7 vs. 3,4	ja	nein °	.669	1,8	125	Angio, CT	oral 270mg morgens und 540mg abends, 2d vor KM bis 3d nach KM
Gandhi (68)	1992	nein	21	15 vs. 13	?	nein	>.05		?		125mg oral bd., 24h vor und 48h nach KM
Huber I (93)	2001	nein	150	2	ja	ja °°	<.0001	1,5	169	HK, Angio, CT	200mg i.v. 30min vor KM
Huber II (91)	2002	ja	100	4 vs 16	ja	ja	.046	2	207	HK, Angio, CT	200mg i.v. 30min vor KM
Huber III (94)	2003	ja	100	4 vs 20	ja	ja	.014	1,7	207	HK	200mg i.v. 30min vor KM
Huber IV (90)	2006	ja	150	2 vs. 4 (ACC+Theophyllin) vs. 12 (ACC)	ja	ja °°°	.047 °°°	1,3	157	HK, Angio, CT	200mg i.v. 30min vor KM
Kapoor (103)	2002	ja	70	0 vs. 14,3	ja	ja	.02	1,2	79	Angio	200mg oral bd, 24h vor bis 48h nach KM
Katholi (105)	1995	ja	93	Inzidenz nicht Studienendpunkt	nein	ja ^		1,3	111	HK	2,88 mg/kg KG oral bd, vor und nach KM
Kolonko (113)	1998	ja	58	Inzidenz nicht Studienendpunkt	nein	ja ^^		1	40	HK, Angio, CT	165mg i.v. vor KM
Shammas (170)	2001	nein	26	?	nein	nein ^^			?		200mg i.v. 30min vor KM

Legende zu vorangegangener Tabelle 5-1:

?	Keine genaueren Angaben
#	„Randomized controlled trial“
*	Definition KMN = GFR-Abfall um 50% vom Ausgangswert binnen 48h; Kein signifikanter Abfall der GFR nach 48h: $8,0 \pm 18,4$ ml/min/1,73sqm; $p=.07$
**	Furosemid signifikant schlechter als i.v. Hydrierung; $p=0.042$
***	Endpunkt GFR 48h- vs. 0h-Wert: +4% $p>.05$ [Theophyllin] vs. -14% $p<.01$ [Placebo]
°	Endpunkt β -NAG-Ausscheidung 48h- vs. 0h-Wert: Theophyllin den Placebo-Gaben signifikant überlegen; $p<.05$
°°	Theophyllin vs. Placebo-Gruppen von 5 Vorgängerstudien (14%) signifikant besser; $p<.0001$
°°°	Signifikant besser als ACC
^	Endpunkt GFR: $\pm 0\%$ n.s. [Theophyllin+NOKM] vs. -18% $p<.05$ [Placebo+NOKM]; -24% $p<.05$ [Theophyllin+HOKM] vs. -46% $p<.01$ [Placebo+HOKM]
^^	Endpunkt Serum-Kreatinin-Verlauf: Δ -Kreatinin 48h- vs. 0h-Wert: ± 0 mg/dl [Theophyllin] vs. +0,28mg/dl $p<.001$ [Placebo]
^^^	Kein signifikanter Unterschied bzgl. Kreatinin-Verlauf und maximalem Kreatinin-Anstieg im Vergleich mit 26 Vergleichspersonen ähnlichen Risikos

5.2.3.1 Einzelstudien

Mehrere randomisierte Doppel-Blind-Studien konnten mit verschiedenen Endpunkten einen Benefit für Theophyllin erarbeiten. Mehrere Untersuchungen an Hoch-Risiko-Patienten mit hohem Cigarroa-Quotienten wiesen **signifikante Vorteile** sowohl unter Berücksichtigung der **Barrett-Definition** als auch mittels **Proteinuriediagnostik** auf (89,90,94,103,105). Somit konnte der Trend anfänglicher kleiner Studien (64,113), in denen mittels sensitivster Methoden (**GFR, RPF, Kreatinin-Clearance**) Vorteile nachweisbar waren, mit klinisch relevanten Endpunkten bestätigt werden. An Intensivpatienten, Herzkatheterpatienten und Diabetikern war jeweils eine Risikominderung von 83,3% (90), 80% (94) und 100% (103) erzielt worden. Durchgehend verhinderte Theophyllin einen Abfall der glomerulären Filtrationsrate und stabilisierte die Nierenfunktion, was in einem unveränderten Serum-Kreatinin-Spiegel nach KM-Gabe zum Ausdruck kam (64,89,90,94,103,105,113). Trotz fehlender Benefits bezüglich ihrer primären Studienendpunkte zeigen zwei weitere Studien Teilerfolge bei Patienten, die vor einer Kontrastmitteluntersuchung nicht ausreichend hydriert werden können (11,63).

Auch mittels Regressionsanalyse des maximalen Delta-Serum-Kreatinin ließ sich eine signifikant bessere Prophylaxe nachweisen als mit Placebo (89,94). Im Rahmen von Proteinuriediagnostiken kamen α 1- und β 2-Mikroglobulin, β -NAG, Albumin und Tamm-Horsfall-Protein zum Einsatz, die renale Schädigungen in unterschiedlichen glomerulo-tubulären Abschnitten anzeigten (94,113). Aminophylline senkten an proximalem und distalem Tubulus die toxischen Einflüsse von Kontrastmitteln, ersichtlich in einer deutlich reduzierten oder gar verhinderten Ausscheidung von β 2-Mikroglobulin und β -NAG (63,89,113).

Negativergebnisse zu Theophyllin finden sich mehrmals unter der Konstellation sehr kleiner Studien mit der Auswahl eines Patientengutes niedrigen Risikos. Bei gesunder Nierenfunktion, KM-Mengen unter 100ml und somit einer von Grund her sehr niedrigen KMN-Wahrscheinlichkeit, erscheinen manche Ergebnisse von nicht randomisierten und unverblindeten Studien fragwürdig (11,170). Aussagekräftiger sind hingegen zwei Negativstudien, die an Patienten mit moderater Niereninsuffizienz anhand ihrer primären Endpunkte keinen signifikanten Vorteil

gegenüber Placebo finden konnten. Trotzdem blieben die Inzidenzen der KMN verhältnismäßig niedrig (7,5% (59); 5,7% (63)) und lassen im Vergleich mit Placebo-Gaben weiterer Studien (Durchschnitt 15,4%) (89,90,94,103,115) zumindest einen Trend zur prophylaktischen Wirksamkeit erkennen. Einzig eine Arbeit mit lediglich 40 Hochrisikopatienten (mittlerer Cigarroa-Quotient >5,3) demonstrierte mit sehr hohen Inzidenzen (35% vs. 30%) eine Schwäche von Aminophyllinen (1). Parallel hierzu erwies sich Theophyllin in unserer Studie v.a. bei Patienten mit niedrigerem Cigarroa-Quotienten (<5) und KM-Mengen unter 200ml als besonders effektiv.

Ein großer Vorteil von intravenösem Theophyllin ist das einfache und sichere Erreichen hoher Wirkspiegel unmittelbar vor der Untersuchung. Die **orale Gabe** mit längerer Vorlaufzeit ist deshalb weniger praktikabel, wengleich auch hierunter positive Studienergebnisse zu finden sind (103,105). Katholi verwendete vier Dosen per os, die er den Patienten gewichtsadaptiert mit 2,88mg/kgKG je zwei Mal am Tag vor und nach der Untersuchung gab. Unter Applikation von nicht-ionischen und ionischen KM war ein GFR-Abfall komplett bzw. teilweise (Reduktion von 42% auf 24%) zu verhindern. Aufgrund der schwankenden interindividuellen intestinalen Absorption (beispielsweise bei Intensivpatienten durch Ileus oder kardiale Stauung stark vermindert) und des hohen „**First-pass**“-**Effektes** kann allerdings kein gleichmäßig hoher Wirkspiegel gewährleistet werden. Kurzfristige und einmalige orale Gaben führten nicht zu dem gewünschten Erfolg (59), wohingegen längerfristige Gaben per os in höherer Dosierung (ca. 300mg mindestens zwei mal pro Tag) zu ähnlichen Ergebnissen wie intravenöse Kurzinfusionen kamen (63,103,105).

Mit einer intravenösen Darreichung war Theophyllin in unserer Studie erfolgreich und in lediglich drei von weiteren neun publizierten Arbeiten konnte kein signifikanter Benefit mit einer Kurzinfusion unmittelbar vor der KM-Untersuchung erzielt werden (1,63,170).

5.2.3.2 Metastudien

Im Vergleich zu ACC, finden sich zu Theophyllin weniger Metaanalysen (14,97,155). Dies mag mit der geringeren Anzahl an Einzelstudien, aber auch mit den einheitlicheren Ergebnissen derselben zusammenhängen. Als Fazit lässt sich bis dato festhalten:

Theophyllin konnte als Kurzinfusion (200mg, 30min vor KM) eine KMN wirksam verhindern, indem es die Inzidenzen nach Barrett signifikant senkte, den maximalen Serum-Kreatinin-Anstieg abschwächte und zu einer früheren Regeneration der Nierenfunktion führte. Im Vergleich der 48h- mit den Screening-Werten vor der KM-Untersuchung lag das Serum-Kreatinin in den Placebo-Gruppen um 0,17mg/dl (14) bzw. 0,13mg/dl signifikant höher als unter Darreichung von Aminophyllinen (97).

Bei einer Subgruppen-Analyse erwies sich **Theophyllin bei Verwendung toxischer ionischer KM, bei Diabetikern und Patienten mit ungenügender Hydrierung als vorteilhaft**. Sogar unter Berücksichtigung eventueller nicht publizierter negativer Arbeiten, waren diese gefundenen Vorteile relativ robust.

Trotzdem darf noch keine generalisierte Prophylaxeempfehlung ausgesprochen werden. Zwar zeigte sich **kein „Publication bias“** (Begg-Test $p=0.85$; Egger-Test Koeffizient 0.81) (14,97), dennoch kam es aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns, Dosierungsprotokolle und Definitionen der KMN zu einer leichten Heterogenität

innerhalb der Ergebnisse (χ^2 -Test=9,77; $p=0.08$). Des Weiteren postulierte Bagshaw, dass Studien niedrigerer Qualität einen größeren Benefit von Theophyllin bewiesen hatten, als solche mit hohem Jadad-Score (98).

5.2.4 Fragen, die durch unsere Studie zu klären sind

5.2.4.1 *Ist Theophyllin als Einzel-Prophylaxe wirksam?*

Im Gegensatz zu Acetylcystein war **Theophyllin 200mg**, als Kurzinfusion unmittelbar vor KM-Applikation gegeben, unter drei Gesichtspunkten **als KMN-Prophylaxe wirksam**.

Sowohl anhand von zwei primären Studienendpunkten (KMN-Inzidenzen nach Barrett sowie „Barrett und/oder Serum-Kreatinin-Anstieg um 25%“), als auch im direkten Vergleich der 48h- vs. 0h-Serum-Kreatinin-Werte (sekundärer Studienendpunkt) war Theophyllin den Placebo-Gaben signifikant überlegen. Mit 4,7% (Definition Barrett) und 6,3% (Definition „Barrett und/oder 25%-Kreatinin-Anstieg“) lagen die Inzidenzen signifikant unter denen der Vergleichsgruppe (Inzidenz „Placebo“ 16,1%; $p=0.035$ bzw. $p=0.016$). Trotz höchster durchschnittlich gegebener KM-Mengen in der „Theophyllin-Gruppe“ (240,2ml) blieb die Nierenfunktion verhältnismäßig stabil und die Kreatinin-Spiegel stiegen maximal um $0,04 \pm 0,32$ mg/dl. 48h post-KM waren bereits keine signifikanten Unterschiede mehr zum Ausgangs-Kreatinin zu erkennen. Die Analyse der Proteinuriediagnostik ist statistisch weniger aussagekräftig, belegt aber dennoch leichte Vorteile bezüglich möglicher Langzeitschäden. Die temporäre Nierenfunktionseinschränkung (signifikant erhöhtes α_1 -Mikroglobulin und β -NAG nach 12h) war bereits nach 24h nicht mehr sichtbar. Vor allem bei Patienten mit einem Cigarroa-Quotienten unter „Fünf“ scheint Theophyllin besonders wirksam zu sein. So konnte das Methylxanthin jegliches Auftreten einer KMN verhindern und führte zu einer relativen Risikoreduktion von 100% ($p=0.011$).

Es sei noch einmal abschließend erwähnt, dass, im Gegensatz zu ACC, bei der Gesamtheit der Theophyllin-Studien kein „Publication-bias“ nachweisbar war. Auch konnten positive Ergebnisse an uneingeschränkten Patientenkollektiven mit einer Vielzahl verschiedener Nierenparameter nachgewiesen werden. Dies unterstreicht die Effektivität von Theophyllin und mündet letztlich in der **höchsten relativen Risikoreduktion** aller bisher überprüfter KMN-Prophylaxen (durchschnittliche **RRR 60%**; OR 0,40 [95% CI, 0,14-1,16; $p=0.09$]) (14). Da zusätzlich keine Störgrößen für eine mögliche Verfälschung der Studienergebnisse bekannt sind, erreicht Theophyllin den höchsten Score in der **GRADE-Klassifikation** und kann vorerst als Prophylaxe erster Wahl angesehen werden (169).

5.2.4.2 *Was ergibt sich aus der Subgruppenanalyse?*

Mehrere Studien postulierten eine Wirksamkeit von Theophyllin bei Hochrisikopatienten mit Diabetes mellitus, hohen KM-Mengen und stärker eingeschränkter Nierenfunktion (89,94,103,105). Aus den Ergebnissen unserer Arbeit ließen sich für Diabetiker keine weiteren Vorteile ableiten, wenngleich dies Katholi und Kapoor eindrücklich beschrieben hatten (103,105). Bei Patienten mit Serum-Kreatinin-Werten $\geq 1,6$ mg/dl blieb die Prophylaxe mit Theophyllin weiterhin

stabil und es kam zu keinem übermäßigen Anstieg der KMN-Inzidenz. Dies festigt die Thesen von fünf Vorgängerstudien, die eine Indikation bei moderater Niereninsuffizienz sehen (89,90,94,103,113). Für zusätzliche Aussagen zu einer möglichen Wirksamkeit bei Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz, war das Patientengut dieser Studie, mit einem durchschnittlichen Serum-Kreatinin von 1,57mg/dl, zu „gesund“. Eine Effektivität kann aus der bisherigen Datenlage noch nicht sicher abgeleitet werden (1,11,59,63).

Lediglich eine Studie bezog sich auf die gegebenen KM-Mengen und berichtete von einem Benefit bei niedrigen Dosen (103). Die Ergebnisse unserer Studie deuten in die gleiche Richtung. Theophyllin war bei unter 200ml gut wirksam (vs. Placebo $p=0.056$) und hielt als einziges Medikament auch bei höheren KM-Mengen die KMN-Inzidenz niedrig (7,1% vs. 16,7% [Placebo]; n.s.). Insgesamt bestätigte sich der kritische Schwellenwert „Fünf“ des Cigarroa-Quotienten. Patienten erkrankten signifikant häufiger bei Überschreiten dieses Richtwertes. *Theophyllin konnte sogar jegliches Auftreten einer KMN verhindern, wenn nicht mehr als die höchstzulässige KM-Menge nach Cigarroa verabreicht worden war ($p=0.018$).*

5.2.4.3 Sind unsere Inzidenzen mit Vorgängerstudien vergleichbar?

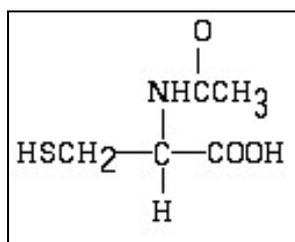
Ja. Zeigen Vorgängerstudien einen Benefit, so ordnen sie Theophyllin Inzidenzen unter 5% zu (durchschnittlich 2,8%) (93,94,103), während Negativ-Studien eine KMN in 5,7% bis hin zu 35% der Fälle beobachten (1,63). Der überwiegende Teil liegt jedoch auch hier unter 10% (59,63,115).

Unter Theophyllin-Prophylaxe erkrankten lediglich 4,7% unserer Patienten und das trotz hohem Cigarroa-Quotienten ($4,22 \pm 2,61 \text{ ml} \times \text{mg} \times \text{dl}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$), ausgeprägter Niereninsuffizienz (Ausgangs-Kreatinin 1,6mg/dl) und hohen KM-Dosen (216,1ml)! Dies kam nicht ganz unerwartet, schließlich berichteten etliche Publikationen von ähnlichen Ergebnissen, die uns auch als Grundlage für die „Power calculation“ dienten (89,90,93,94,103,105).

5.3 Acetylcystein (ACC)

Als Mukolytikum und Antidot bei Paracetamol-Intoxikationen ist Acetylcystein weit verbreitet. Geringe Kosten bei insgesamt guter Verträglichkeit und seltenen Nebenwirkungen machen es zu einem wünschenswerten Medikament.

Abbildung 5-3: Strukturformel von Acetylcystein



Freies ACC ist im Körper nur sehr kurz wirksam. Nach i.v. Injektion liegt die Halbwertszeit bei 6-40min, oral gegeben ist ein ausgeprägter „First-pass“-Effekt in Dünndarm und Leber zu beobachten. Folglich liegt die Bioverfügbarkeit lediglich bei 5-10% (66). Die maximale Serumkonzentration nach oraler Gabe wird bereits innerhalb der ersten Stunde erreicht und die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 2-3h (28).

5.3.1 Bedeutung in der Pathophysiologie der KMN

Wie in Kapitel 1.7.3 ausführlich erläutert, spielt die Entstehung von Sauerstoffradikalen in der Pathogenese einer KMN eine entscheidende Rolle. Direkt durch den Benzolring von KM ausgelöst (siehe Abbildungen 3-1) oder durch die Verstoffwechslung von Adenosin via Xanthin und Hypoxanthin gebildet (200), führen hochreaktive Sauerstoffradikale zu einer Reihe von gravierenden Veränderungen in der Niere:

- Der hämodynamische Teufelskreis nach KM-Gabe mit „Down-Regulation“ der Nierenfunktion und verminderter Sauerstoffzufuhr bei gleichzeitig übermäßiger Beanspruchung von O₂-Reserven wird durch Radikale verstärkt.
- Die Zelltoxizität von Radikalen führt zu gesteigerter Apoptoserate, erhöhtem Bedarf enzymatischer Reparaturmechanismen, Verlust der Leistungsfähigkeit von Endothelzellen und schließlich auch der Niere.

Unabhängig davon wird die Niere nach KM-Gaben durch eine verminderte antioxidative Kapazität zunehmend anfällig für radikal-toxische Schäden (17,19,203).

5.3.2 Wirkung von Acetylcystein

Die Fähigkeit von Acetylcystein mit Hilfe einer hochreaktiven Thiol-Gruppe (S-H) Disulfidbrücken zu spalten, wird in der KMN-Prophylaxe ausgenutzt. Als potentiell **Reduktionsmittel** kann es **Radikale im Körper neutralisieren** und somit der Entstehung von Zellschäden Einhalt gebieten.

Des Weiteren ist es in seiner Struktur der Aminosäure Cystein sehr ähnlich. So verwundert nicht, dass diese bei der Verstoffwechslung des Medikaments vermehrt entsteht und weiter zu Glutathion umgebaut wird. Auch dieses spielt in der Pathogenese der KMN eine entscheidende Rolle (35). Nach Gabe von ionischen, hochosmolaren KM, sowie im Rahmen von Ischämie-Reperfusion-Ereignissen in der Niere, nimmt die Konzentration des intrazellulären **Antioxidanz Glutathion** signifikant ab (120). Folge sind vermehrt tubuläre Epithelschäden, die in Tierexperimenten histologisch nachweisbar waren (17,19,203). Durch den Abbau von Acetylcystein und der Entstehung von Glutathion kann somit die Wahrscheinlichkeit eines ischämischen Nierenversagens vermindert werden (55,84,108,167).

Neben seinen antioxidativen Effekten wird auch eine mögliche **Hemmung der Plättchenaggregation** diskutiert (7,184). So konnte ACC mit der Größe von Infarktfolgen bei Herzinfarktpatienten in Zusammenhang gebracht werden, die unter dieser Therapie signifikant kleiner ausfielen. Möglich für eine verbesserte Nierenfunktion erscheinen hierbei auch hämodynamische Auswirkungen, die dank

besserer Pumpfunktion des Herzens eine stärkere Nierenperfusion zur Folge haben und die KMN-Inzidenz senken (129,184).

Darüber hinaus postulieren neuere Studien renoprotektive Effekte durch eine Reaktion von ACC mit NO (66,183,205). Hieraus resultierend entsteht S-Nitrosothiol, ein wesentlich stabilerer **Vasodilatator** als NO alleine, der den hämodynamischen Effekten im Rahmen einer KM-Gabe entgegen wirken kann.

Spekulativ bleibt eine direkte Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE), die eine weitere Vasodilatation zur Folge hat (27). Da diese allerdings generalisiert zu einem systemischen Blutdruckabfall führen kann, sind negative Auswirkungen auf die Nierenfunktion nicht auszuschließen.

Unter pathophysiologischen Gesichtspunkten scheint ACC seine prophylaktische Wirkung erst im späteren Verlauf der KM-Nierenschädigung voll zu entfalten. In erster Instanz wird durch die Kontrastmittelgabe der renale Energieverbrauch erhöht und autoregulatorische Mechanismen führen zu einer verminderten Nierendurchblutung. Zentraler Dreh- und Angelpunkt scheint eine multifaktorielle Aktivierung des tubuloglomerulären „Feedback“ zu sein, insbesondere die Aktivierung von Adenosin-A₁-Rezeptoren („upstream“). Die Entstehung und die Toxizität von Radikalen folgen später, hauptsächlich im Rahmen der renalen Reperfusion („downstream“). Somit wirkt ACC womöglich erst in zweiter Instanz und folglich weniger ursächlich als vielmehr abschwächend. Hierin könnten die teils inhomogenen Studienergebnisse der vergangenen Jahre und die bessere Wirksamkeit von Adenosin-Antagonisten mitbegründet sein.

5.3.3 Frühere Studien zu ACC

Seit dem Jahre 2000 wurden zur KMN-Prophylaxe mit Acetylcystein mindestens 38 Publikationen veröffentlicht.

Diese kommen zu teils widersprüchlichen Ergebnissen und unterscheiden sich in Studiengestaltung, Einschlusskriterien und Definition einer KMN. Eine Vergleichbarkeit wird somit erschwert und ein Konsens konnte bisher nicht erzielt werden.

Legende zu folgender Tabelle 5-2:

#	"Randomized controlled trial"
?	Keine genaueren Angaben
TP	Tepel-Schema (oral 600mg bd, 2d)
^	ACC vs. Fenoldopam 15,7% (0,1µg/kgKG/min) p=0.81
^^	vs. Fenoldopam als Vergleichsgruppe (0,1 µg/kgKG/min)
^^^	Studie überprüfte nur die Signifikanzen unter verschiedenen ACC-Dosierungen (keine Placebo-Gruppe)
(-)	Inzidenz unter ACC signifikant schlechter als Placebo
*	Signifikant schlechter als Theophyllin (p=.047)
**	Inzidenzen binnen 30 Tagen; nach 48h in alle 3 Gruppen KMN 0%
***	Serum-Kreatinin-Verlauf nach 48h: [ACC] -0,1±0,3 vs. [Placebo] 0,2±0,6 mg/dl

Tabelle 5-2: Publikationen zu Acetylcystein

Autor	Jahr	RCT #	Patientenzahl	Inzidenz KMN: ACC vs. Placebo (Hydratierung) [%]	Barrett-Definition verwendet?	Signifikant besser als Placebo?	p-Wert	Ausgangskreatinin [mg/dl]	durchschnittliche KM-Menge [ml]	durchgeführte Untersuchungen	Dosierung der Studienmedikation
Adamian (2)	2002	ja	47	3 vs. 21	?	ja	.02	2,1	?	HK, Angio	600mg bd
Allaqaband (5)	2002	ja	85	17,7 vs. 15,3 ^	ja	nein	.73	2,1	125	HK	600mg bd, 2d (=TP)
Azmus (10)	2005	ja	397	7,1 vs. 8,4	nein	nein	.62	1,3	125	HK	600mg bd, 2d
Baker (16)	2003	ja	80	5 vs. 21	nein	ja	.045	1,8	230	HK	i.v. 150ml/kg KG 30min vor KM, 50mg/kg KG 4h post
Balderramo (18)	2004	ja	61	3 vs. 7,1	ja	nein	.59	1,4	?	Angio	1200mg 3h vor, 3h nach KM
Boccalandro (25)	2003	nein	179	13 vs. 12	ja	nein	.84	1,9	192	HK	TP
Briguori (32)	2002	ja	183	6,5 vs. 11	nein	nein	.22	1,5	197	HK, Angio	TP
Briguori (30)	2004	ja	192	4,1 vs. 13,7 ^^	ja	ja	.019	1,7	164	HK, Angio	1200mg bd, 2d
Briguori (31)	2004	ja	225	3,5 (ACC1200) vs. 11 (ACC600) ^^	?	ja ^^	.04	1,6	?	HK, Angio	TP
Carbonell (42)	2006	ja	216	10,3 vs. 10,1	ja	nein	.5	0,9	188	HK	i.v. 600mg bd., 2d
Coyle (49)	2006	ja	137	9,2 vs. 1,4	ja	nein (-)	.043	1,1	93	HK	TP
Diaz-Sandoval (53)	2002	ja	54	8 vs. 45	ja	ja	.005	1,6	184	HK	600mg 1x vor, 3x nach KM (td)
Durham (58)	2002	ja	79	26,3 vs. 22	ja	nein	.65	2,3	85	HK	1200mg bd, 1d
Efrati (60)	2003	ja	49	0 vs. 8	nein	nein	.157	1,5	140	HK	1000mg bd, 2d
El Mahmoud (62)	2003	nein	120	5 vs. 3,3	nein	nein	.648	1,9	245	HK	600mg 1x vor, 1x nach KM
Fung (67)	2004	ja	91	17,4 vs. 13,3	ja	nein	.8	>1,7	?	HK	400mg td, 2d
Goldenberg (70)	2004	ja	80	10 vs. 8	ja	nein	.52	2	116	HK	600mg td, 2d
Gomes (71)	2005	ja	156	10,4 vs. 10,1	ja	nein	1.0	1,3	103	HK	TP
Gulel (74)	2005	ja	50	12 vs. 8	ja	nein	>.05	1,7	?	HK	TP
Huber IV (90)	2006	nein	150	12 vs. 2 (Theophyllin) vs. 4 (ACC+Theo)	ja	nein *	.047 *	1,3	150	HK, Angio, CT	i.v. TP
Kahlon (102)	2002	ja	51	29 vs. 17,1	?	nein	.276	?	?	HK	TP
Kay (108)	2003	ja	200	4 vs. 12	nein	ja	.03	1,3	140	Hk	TP
Kefer (109)	2003	ja	108	3,8 vs. 5,9	nein	nein	.98	1,1	?	HK	i.v. 1200mg 1x vor, 1x nach KM
Kotlyar (114)	2005	ja	60	20 (ACC300) vs. 10 (ACC600) vs. 11	nein **	nein	.66	1,8	?	HK, Angio	i.v. 300mg oder 600mg 1x vor und nach KM
Loutrianakis (125)	2003	?	47	25 vs. 13	?	nein	.298	?	?	HK	TP
MacNeill (126)	2003	ja	43	4,8 vs. 32,2	nein	ja	.046	1,9	110	HK	600mg 1x vor, 4x nach KM
Marenzi (129)	2006	ja	354	15 (ACC 600) vs. 8 (ACC 1200) vs. 33	nein	ja	<.001	1	263,7	HK	i.v. 600mg oder 1200mg vor KM, 600mg oder 1200mg bd, 2d post-KM
Miner (137)	2004	ja	180	9,6 vs. 22,2	nein	ja	.04	1,5	347	HK, Angio	2000mg bd, 2-3x
Ng (149)	2006	ja	95	5 vs. 8 ^^	ja	nein	.4	1,5	172	HK	TP
Ochoa (150)	2004	ja	80	8 vs. 25	ja	nein	.051	1,9	135	HK	1000mg 1x vor, 1x 4h post-KM
Oldemeyer (151)	2003	ja	96	8,2 vs. 6,4	ja	nein	.15	1,6	130	HK	1500mg bd, 2d
Rashid (161)	2004	ja	94	6,5 vs. 6,3	ja	nein	1.0	1,3	143	Angio	i.v. 1000mg
Rezkalla (162)	2004	nein	131	Inzidenzen nicht Studienendpunkt	nein	ja ***	<.001	1,5	?	HK	600mg 1h vor KM und 600mg am Abend nach KM
Shyu (172)	2002	ja	121	3,3 vs. 24,6	ja	ja	<.001	2,8	118	HK	400mg bd, 2d
Tadros (180)	2003	nein	110	5 vs. 16	ja	ja	.02	1,9	144	HK	600mg 3x vor, 1x nach KM
Tepel (183)	2000	ja	83	2 vs. 21	ja	ja	<.001	2,4	75	CT	TP
Vallero (189)	2002	ja	100	5,7 vs. 8,8 16,6 vs. 0	ja	nein	.52	<1,2 >1,2	204	HK, Angio	TP
Webb (195)	2004	ja	487	23,3 vs. 20,7	nein	nein	.88	1,6	120	HK	i.v. 500mg 1x vor KM

5.3.3.1 Einzelstudien

Im Folgenden soll anhand einer Auswahl aktuell publizierter Studien die Inhomogenität näher beleuchtet und einzelne Studienergebnisse charakterisiert werden.

Im Jahre 2000 machte Tepel erstmals auf die Wirksamkeit von ACC bei CT-Untersuchungen aufmerksam (183). Bei niedrigen, intravenös applizierten KM-Mengen eines NOKM zeigte sich eine Risikoreduktion von 90% (Inzidenz KMN: ACC vs. Placebo 2% vs. 21%). Wirksam blieb die Prophylaxe auch bei einer Subgruppenanalyse von Patienten mit erheblich eingeschränkter Nierenfunktion (Serum-Kreatinin >2,5mg/dl), sowohl unter Berücksichtigung von Serum-Kreatinin, als auch von BUN. Auffällig war jedoch die Tatsache, dass sich unter ACC-Gabe die Nierenfunktion im Verlauf von 48h nach KM signifikant besserte. Diesen Effekt beobachteten auch weitere Studien mit positiven Ergebnissen (16,53,108,162,172), so dass die Möglichkeit einer Interaktion von ACC mit dem Kreatinin-Stoffwechsel nicht ausgeschlossen werden kann (siehe auch Kapitel 5.2.4.3).

Weitere Studien, inklusive unserer Ergebnisse, bestätigen eine **Wirksamkeit bei stärker eingeschränkter Nierenfunktion und niedrigen KM-Mengen** (32,172). Im Gegensatz dazu stehen jedoch Publikationen, die einerseits einen Vorteil für ACC belegen, dies aber bei **hohen KM-Gaben** und **niedrigem Ausgangs-Kreatinin** (129,58), oder unabhängig von den KM-Mengen keinen Benefit nachweisen konnten (49,62,161). Zu beachten ist allerdings, dass bei unter 100ml die KMN-Wahrscheinlichkeit fast vernachlässigbar gering wird (20) und unter diesen Voraussetzungen die Studienfallzahl mancher Studien vermutlich zu gering war, um einen Benefit nachzuweisen.

Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Effektivität und dem Vorhandensein bestimmter Risikofaktoren, beispielsweise **Diabetes mellitus**, terminale Niereninsuffizienz oder arterielle Hypertonie, konnte bislang noch nicht nachgewiesen werden. Mehrere Veröffentlichungen äußerten sich hierzu in statistisch untergeordneten Subgruppenanalysen kontrovers und so bleiben Zweifel, ob ACC auch bei Hochrisikopatienten sicher wirksam ist (49,103,108,137,189).

Bisher nur als fehlender prophylaktischer Effekt ohne gravierende Nebenwirkungen beschrieben, äußern sich zwei Studien auch zu einer möglichen Verschlechterung der Nierenfunktion durch ACC. Unter der Gabe von ACC 300mg als Kurzinfusion vor und zweimal oral nach der Untersuchung kam es sogar fast doppelt so häufig zu einer KMN (20% vs. 11%; n.s.) wie unter alleiniger Hydrierung mit 0,9% NaCl (200ml/h 2h vor bis 5h nach KM) (114). Eindeutiger formuliert diesen Sachverhalt die Studie von Coyle. Auch hier fand eine intensive Hydrierung statt (0,45% NaCl mit 300ml/h ab Untersuchungsbeginn), die bei lediglich 1,4% eine KMN nicht verhindern konnte. Unabhängig von der statistischen Auswertung waren Patienten unterschiedlichsten Risikos in der ACC-Gruppe signifikant häufiger an einer KMN erkrankt (9,2%, p=0.043) (49).

Neben der KM-Menge wurde eine **intraarterielle KM-Gabe** als Risikofaktor für eine KMN identifiziert (99,140). Im Rahmen intravenöser KM-Gaben (CT-Untersuchungen) werden normalerweise weniger als 150ml KM verwendet und vor Erreichen der Niere hat das KM die Möglichkeit sich im großen und kleinen Kreislauf zu verdünnen, was seine Toxizität erheblich mindert. So verwundert nicht, dass nach der Tepel-Veröffentlichung im Jahre 2000, nahezu alle weiteren Studien Patienten

mit intraarteriellen KM-Gaben untersuchten. Das **höchste Risiko haben Patienten mit intrarterieller suprarenaler Applikation**, beispielsweise im Rahmen von Herzkathetern und der Laevographie des linken Ventrikels. Ob ein Unterschied zwischen peripheren infrarenal-intraarteriellen (Angiographien bei pAVK) und venösen Gaben (CT) existiert, wurde bislang nicht untersucht, erscheint jedoch aus physiologischer Sicht unwahrscheinlich.

Bei genauerer Betrachtung der Dosierungsschemata wird deutlich, warum eine endgültige Bewertung der Ergebnisse mit Findung möglicher Richtlinien zum momentanen Zeitpunkt noch nicht möglich ist. So variierten die Medikamentengaben zwischen oral und intravenös, eintägig und mehrtägig mit mehr oder weniger langen Vorlaufzeiten vor der KM-Untersuchung. Auch der Verwendung unterschiedlichster Milligramm-Angaben waren keine Grenzen gesetzt. Längere Zeit galt das „**Tepel-Schema**“ ([TP] ACC 600mg **oral**, zwei Tbl. am Tag vor, zwei Tbl. am Tag nach der Untersuchung) als Methode der Wahl, da hiermit durchschlagende Erfolge erzielt worden waren (183). Variationen mit Gesamtmengen zwischen 2000mg und 8000mg aufgeteilt in zwei oder vier Einzeldosen und Vorlaufzeiten von einem Tag bis zu einer Stunde kamen ebenfalls zu positiven Ergebnissen (137,150). Nachteil der oralen Darreichung ist die längere Vorbereitungszeit von mindestens 24h vor der Untersuchung, die im Notfall nicht umgesetzt werden kann. Nicht unbeachtet bleiben sollte die geringere intestinale Absorptionsrate v.a. bei Schwerstkranken, die eine starke Variation der ACC-Serum-Spiegel zur Folge haben kann sowie die mangelnde Compliance einzelner Patienten. Nebenwirkungen von ACC wie Übelkeit und Erbrechen tragen ihren Teil dazu bei.

Hierauf basierend wurden mehrere Studien entworfen, die **intravenöse Gaben** mit unterschiedlichen Vorlaufzeiten und Dosierungen überprüften. Die vielfach zitierte „**RAPPID-Studie**“ (16) erbrachte mit gewichtsadaptierten Gaben (150mg/kg 30min vor und 50mg/kg 4h post-KM, aufgelöst in 0,9% NaCl) einen signifikanten Benefit für ACC (KMN-Inzidenz 5% vs. 21% bei Placebo). Als Studienpopulation dienten Herzkatheterpatienten mit moderater Niereninsuffizienz (durchschnittlich 1,8mg/dl) und hohen KM-Mengen (durchschnittlich 230ml). Trotz anderslautender „Power-calculation“ wurde während laufender Studie die Fallzahl von ursprünglich 160 halbiert, was die Aussagekraft der letztlich 80 Patienten schwächt. Die hohe Dosierung orientierte sich an den Mengen, die im Rahmen einer Paracetamol-Intoxikation gegeben werden und wurde in darauf folgenden Studien deutlich reduziert.

Marenzi schließlich kombinierte orale mit intravenösen Verfahren (129). Kurzfristig vor der Untersuchung bekamen die Patienten entweder ACC 600mg, ACC 1200mg i.v. oder eine alleinige Hydrierung. Danach wurde die Therapie mit der jeweiligen oralen ACC-Dosierung über 48h zweimal täglich fortgesetzt. Beste Ergebnisse kamen bei Verwendung von ACC 1200mg zu Tage. (KMN-Inzidenz: [ACC 600] 15% vs. [ACC 1200] 8% vs. [Placebo] 33%; $p < 0.001$). In einem Direktvergleich von ACC 600mg oral vs. ACC 1200mg oral an 225 Patienten war die höhere Dosierung signifikant besser ($p = 0.04$) (31)

Wie, wann und wie viel Acetylcystein als Prophylaxe gegeben werden soll, ist weiterhin unklar und bedarf zusätzlicher klinischer Studien (32,49,58,109,114,195). Momentan scheint eine **orale Applikation der intravenösen gleichwertig**, wobei Dosierungen zwischen 600mg und 1200mg zwei mal täglich gleichermaßen positive Ergebnisse erbrachten. Da vermutlich ein direkter Zusammenhang zwischen Wirkung und Häufigkeit der oralen Tagesgaben und somit auch der gegebenen

Gesamtmilligramm besteht, sollte die Darreichung mindestens in **vier Einzeldosen à 1200mg über zwei Tage verteilt** erfolgen (90).

Um die klinische Relevanz einer KMN zu evaluieren, kamen in den letzten Jahren etliche Variationen einer Nierenverlaufskontrolle zum Einsatz. Einzig die Definition nach Barrett (Kreatinin-Anstieg um 0,5mg/dl binnen 48h nach KM-Gabe) korreliert mit harten Studienendpunkten wie Mortalität, Nierenersatztherapie und Krankenhausliegezeit (20). Weitaus sensibler als die Analysen von Serum-Kreatinin und -Harnstoff sind Cystatin C, Clearance-Methoden, die Berechnung von GFR oder eine Proteinuriediagnostik. Diese sind teilweise aufwändig und kostspielig und können deshalb nicht als Standard für Screening und Verlaufskontrollen empfohlen werden.

Da jedoch Daten publiziert worden sind, die einen Einfluss von ACC auf die Kreatinin-Synthese, -Sekretion und/oder die Kreatinin-Messmethode für möglich halten (87), erscheint ihre Betrachtung von zunehmender Bedeutung. Mittels β -NAG und α 1-Mikroglobulin können Rückschlüsse auf renale Endothelschäden gezogen werden (95,100,160,199). Im Gegensatz zu tierexperimentellen Versuchen, konnte ACC bei Verwendung dieser Kriterien in klinischen Studien keinen signifikanten Benefit erzielen (32,164,202).

Trotz dieser Zweifel ist Acetylcystein in einer aktuellen Studie mit einer **verringerten Mortalitäts- und Komplikationsrate** in Zusammenhang gebracht worden (129).

5.3.3.2 Metastudien

Die Vielzahl von Studien zu ACC mit widersprüchlichen Ergebnissen und laufend neue Publikationen ohne grundlegende Änderungen in Studiendesign und Fallzahl, führten in den letzten vier Jahren zu mindestens 15 Metaanalysen. Wunschgedanke war vermutlich, ein Gesamt-Résumé ziehen und eine endgültige Therapieempfehlung erstellen zu können.

Tabelle 5-3: Metaanalysen zu Acetylcystein

Autor	Jahr	einbezogene Studien [n]	Patienten	Heterogenität	relatives Risiko [RR], Odds ratio [OR]	Benefit
Alonso (6)	2004	8	885	keine Angaben	RR, 0,41 (0,22-0,79)	ja
Bagshaw (13)	2004	14	1261	ja	OR, 0,54 (0,32-0,91)	unklar
Bagshaw (15)	2006	34 Einzel- und Metastudien		ja	keine Angaben	unklar
Birck (24)	2003	7	805	ja	RR, 0,44 (0,22-0,88)	ja
Duong (57)	2005	14	1584	ja	RR, 0,57 (0,37-0,84)	ja
Guru (77)	2004	11	1213	ja	OR, 0,46 (0,32-0,66)	ja
Isenbarger (96)	2003	7	805	ja	OR, 0,37 (0,16-0,84)	ja
Kshirsagar (116)	2004	16	1538	ja	keine Angaben	unklar
Liu (123)	2005	9	1028	ja	RR, 0,43 (0,24-0,75)	ja
Meine (134)	2004	7	805	ja	RR, 0,44 (0,22-0,88)	ja
Misra (138)	2004	5	643	ja	RR, 0,30 (0,11-0,82)	ja
Nallamothu (147)	2004	20	2195	ja	RR, 0,73 (0,52-1,0)	unklar
Pannu (155)	2006	15	1776	ja	RR, 0,65 (0,43-1,0)	unklar
Tepel (182)	2006	9 Metaanalysen		ja	keine Angaben	unklar
Zagler (204)	2006	13	1892	keine Angaben	RR, 0,68 (0,46-1,01)	unklar

Die neuesten und größten Metaanalysen errechneten einen knapp nicht-signifikanten Benefit zu Gunsten von ACC mit einer Risikoreduktion von durchschnittlich 43% (13,57,96,123,147,155,204). Diese Ergebnisse müssen allerdings unter Vorbehalt betrachtet werden. Sie entstanden unter der Voraussetzung einer homogenen Studienlage mit ähnlichen Patientenkollektiven und Auswertungen unter vergleichbaren Gesichtspunkten (Therapieschema, KMN-Definition). Dies hätte es erlaubt, gesammelte Daten zusammenzuwerfen und gemeinsam auszuwerten. Allerdings widerlegten mehrere Metaanalysen diesen Sachverhalt und distanzierten sich folglich auch von einer generellen Wirksamkeit des Medikaments. Zwar kann es aufgrund seines geringen Nebenwirkungsprofils, niedriger Kosten und einfacher Applikationsweise bei Kontraindikationen gegen Theophyllin gegeben werden, bis zu einer endgültigen Therapieempfehlung muss jedoch auf weitere groß angelegte randomisierte Doppel-blind-Studien verwiesen werden (13,15,116,147,155). In einer aktuellen Analyse der Metastudien zu Acetylcystein erörtert Pannu vier große Probleme aktueller Publikationen (155). Die **Inhomogenität** und folglich geringere Aussagekraft sei darin begründet, dass:

- verschiedene Definitionen einer KMN angewandt,
- unterschiedliche Dosierungen von ACC verwendet sowie Begleittherapien (z.B. Hydrierung) nicht vereinheitlicht wurden,
- bisher noch nicht eindeutig geklärt ist, welche Patienten einem Risikopatientengut zugeordnet werden müssen und
- die Fallzahl oftmals zu gering und nicht mittels „Power calculation“ geplant war.

Darüber hinaus ließ sich ein Mangel an kleinen, nicht publizierten Negativstudien feststellen, was zu einem nachweisbaren „**Publication bias**“ führte. Zu beachten sind auch die neueren Theorien zu einer möglichen Beeinflussung des Kreatininstoffwechsels, die positive Studienergebnisse verfälschen können (siehe auch Kapitel 5.2.4.3).

Bagshaw formulierte seine Kritik an der „Modeerscheinung“ Metaanalysen zu schreiben wie folgt: „Diese seien dazu da, die Datenlage zu bündeln, Hypothesen aufzustellen und Inhomogenitäten aufzudecken, um somit ein effektiveres Weiterforschen zu ermöglichen. Falsch wäre es, aufgrund von Inhomogenitäten Daten-Sammlungen zu erstellen und gemeinsam auszuwerten, um zu einem endgültigen Ergebnis zu gelangen“ ((15) S.162).

5.3.4 Fragen, die durch unsere Studie zu klären sind

Einem Teil der Kritikpunkte aus den zitierten Metaanalysen versuchten wir in dieser multizentrischen und randomisierten Doppel-blind-Studie gerecht zu werden. An einem repräsentativen *Patientengut erhöhten Risikos*, kamen hauptsächlich *intraarterielle KM-Untersuchungen* zum Einsatz. Um eine *lückenlose Nierenverlaufskontrolle* zu gewährleisten, wurden Serum-Kreatinin und -Harnstoff 12h, 24h und 48h post-KM gemessen. Einige Vorgängerstudien dürften mit einer erstmaligen Messung 48h nach der KM-Gabe kurzfristige „Kreatinin-Ansteiger“ nicht erfasst haben (16,49,53,172). 50% der KMN-Patienten unserer Studie entwickelten ihren maximalen Serum-Kreatinin-Anstieg innerhalb von 24h, später war die Nierenfunktionseinschränkung bereits wieder rückläufig.

Zusätzlich wurden zu gleichen Zeitpunkten im Rahmen einer *Proteinuriediagnostik* β -NAG und α 1-Mikroglobulin im Urin analysiert. Die Wirksamkeit von ACC konnte somit auch auf der Ebene tubulärer Schäden untersucht werden. Im Rahmen der „*Follow-up*“-Untersuchung konnten die KMN-Erkrankung weiter verifiziert und Rückschlüsse auf mögliche Langzeitschäden gezogen werden.

Die Auswertungen erfolgten differenziert anhand der *Definitionen nach Barrett und/oder des „25%-Serum-Kreatinin-Anstieges“*, was eine übergreifende Vergleichbarkeit ermöglichte. Die Fallzahlplanung hatte sich an großen, randomisierten und Placebo-kontrollierten klinischen Vorgängerstudien orientiert, so dass letzten Endes die viertgrößte bisher veröffentlichte Arbeit zu Acetylcystein und die größte zu Theophyllin entstand.

Welche Fragen können nun mit den Ergebnissen dieser Studie beantwortet werden?

5.3.4.1 Ist ACC als Einzel-Prophylaxe wirksam?

Gemäß den primären Endpunkten, ließ sich im vorliegenden Kollektiv mit ACC in der Dosierung nach Tepel **keine signifikant bessere Prophylaxe erzielen als mit Placebo** und Hydrierung mit 0,9% NaCl. Dies wurde in den Auswertungen der KMN-Inzidenzen, des Serum-Kreatinins nach 48h sowie der Regression ersichtlich.

Lediglich bei Verwendung der Barrett-Definition ließ sich ein Trend zu geringerer KMN-Inzidenz erkennen (6,5% [ACC] vs. 16,1% [Placebo]; $p=0.089$). Im Rahmen der Proteinuriediagnostik konnte ACC eine signifikant erhöhte Ausscheidung von β -NAG verhindern und mit einer Reduktion tubulärer Spätschäden in Zusammenhang gebracht werden. Nach 48h lag der durchschnittliche Serum-Harnstoff signifikant unter dem Referenz-Wert vor der KM-Gabe ($p=0.013$)

5.3.4.2 Was ergibt sich aus der Subgruppenanalyse?

Die Auswertungen der Subgruppen waren nicht primäres Ziel dieser Studie und sind demnach unter statistischen Gesichtspunkten mit Vorbehalt zu sehen. Insgesamt sollten sie als Trend verstanden und in den Kontext vorangegangener Arbeiten gesetzt werden. Diese postulierten eine bessere **Wirksamkeit von ACC** in der Subgruppe der **Diabetiker** (108,137). Die Ergebnisse dieser Studie deuten in die gleiche Richtung. Auch scheint nach unseren Erkenntnissen eine bessere Wirksamkeit bei **stärker eingeschränkter Nierenfunktion** gegeben, was die Funde von Shyu und Briguori bestärken würde (32,172). Ein Unterschied in der Effektivität der Prophylaxe in Abhängigkeit von den gegebenen **KM-Mengen** ließ sich für niedrige Dosen erkennen. **Unter 200ml** senkte ACC die Inzidenz signifikant, wohingegen sich die prophylaktischen Fähigkeiten bei über 200ml verminderten. Dies entspricht in etwa den Aussagen von Tepel und Briguori (32,183). Orientierend an der Risikoeinschätzung nach Cigarroa, erwies sich Acetylcystein weder bei hohem, noch bei niedrigem Quotienten als sicher wirksam.

Somit fügt sich die Gesamtheit unserer Ergebnisse gut in die Erkenntnisse der aktuellen Studienlage. Eine prophylaktische Wirkung, v.a. bei stärker eingeschränkter Nierenfunktion und niedrigen KM-Mengen, kann ACC nicht abgesprochen werden. Seine Effektivität bleibt jedoch grenzwertig und ist abschließend nicht sicher beurteilbar.

5.3.4.3 *Hat ACC Einfluss auf den Kreatinin-Stoffwechsel?*

Vorgängerstudien beschreiben, dass sich unter einer ACC-Prophylaxe die Serum-Kreatinin-Werte im Verlauf von 48h signifikant unter die Ausgangs-Werte vor KM-Gabe besserten (16,53,108,172,183). Somit gilt es folgende Hypothesen zu diskutieren:

- ACC in Kombination mit einer KM-Gabe verbessert die Nierenfunktion. Dies ist nach bisherigen Erkenntnissen eher unwahrscheinlich.
- Zufälliger Weise profitierten die Patienten, die ACC erhalten hatten, mehr von der Untersuchung, als die anderen. Dies könnte zu einer signifikanten Besserung der Nierenfunktion geführt haben. Da es sich aber laut Einschlusskriterien um chronisch Nierenkranke handelte, die Verteilung der Untersuchungen sowie der KM-Mengen auf die unterschiedlichen Studiengruppen ausgeglichen war und die Studien einem Randomisierungsschema unterlagen, erscheint auch diese Möglichkeit unwahrscheinlich.
- Auch könnten, trotz Kontrolle der Einschlusskriterien, Patienten erfasst worden sein, die nicht an einer chronischen Niereninsuffizienz litten, sondern nur vorübergehend erhöhte Retentionsparameter vorwiesen. Im Laufe des Krankenhausaufenthaltes wäre somit eine Besserung der Nierenfunktion ohne Zugabe von Medikamenten möglich gewesen. Diese Patienten müssten aber durch Randomisierung in allen Studiengruppen gleichermaßen vertreten sein. Nachdem fünf Vorgängerstudien zu ACC von den gleichen Beobachtungen in einem Zeitraum von 48h nach KM-Gabe berichten, erscheint ein „Mismatch“ dieses Ausmaßes wenig plausibel (16,53,108,172,183). Von besonderer Wichtigkeit erscheint unter diesem Gesichtspunkt auch die Kontrolle der Ausgangs-Kreatinin-Werte mit einem Screening-Wert vor Beginn der Studienmedikation, die den individuellen Verlauf der Nierenfunktion vor und nach der KM-Gabe nachvollziehbar macht.
- Bleibt ein Zusammenhang von ACC mit dem Kreatinin-Stoffwechsel oder eine Beeinflussung der Kreatinin-Messmethode. ACC könnte durch eine direkte Hemmung der Kreatinin-Synthese und/oder Stimulierung der tubulären Sekretion zu einem Abfall des Serum-Kreatinins führen (87). Letzteres sollte dann mit einem Anstieg des Urin-Kreatinins gekoppelt sein, der in unserer Studie im Verlauf von 48h nach KM nicht beobachtet werden konnte. Allerdings sei darauf hingewiesen, dass im Rahmen der Proteinuriediagnostik kein Screening-Wert vor Ansetzung der Studienmedikation erhoben worden war und demnach keine Referenz ohne gleichzeitige ACC-Gabe existierte. Folglich ist eine Aussage zur Kreatinin-Sekretion nicht möglich.

In einer nicht-randomisierten klinischen Studie erhielten gesunde Probanden ACC oral um Veränderungen des Serum-Kreatinins in Bezug zur realen Nierenfunktion zu beobachten. Nach 48h wurden Serum-Kreatinin und Cystatin C mit den jeweiligen oh-Werten verglichen. Hierbei zeigte sich, dass Cystatin C als sensitiverer Nierenmarker unverändert blieb, wohingegen das Serum-Kreatinin, trotz gesunder Nierenleistung, signifikant unter das Ausgangsniveau abfiel (87). Dies legt nahe, dass Acetylcystein den Serum-Kreatinin-Wert unspezifisch, d.h. unabhängig von der Nierenfunktion, erniedrigt, und ein Benefit einzelner ACC-Studien durch falsch-niedrige Kreatinin-Werte vorgetäuscht sein könnte. Bisherige Veröffentlichungen zu

ACC, die eine Wirksamkeit mittels Proteinurie beweisen wollten, erbrachten keine signifikanten Unterschiede zu Placebo (32,164).

Die oben genannte Publikation (87) stellt die Wirksamkeit von ACC grundlegend in Frage. Zukünftige Studien sollten dies berücksichtigen und größeren Wert auf sensitivere Methoden, wie Cystatin C, PAH- und Inulin-Clearance, sowie die Proteinuriediagnostik legen.

5.3.4.4 Sind die Inzidenzen dieser Studie mit Vorgängerstudien vergleichbar?

Besondere Aufmerksamkeit bei Vergleichen mit Vorgängerstudien sollte auf die zugrunde liegende Definition einer KMN gelegt werden. Hier zeigen sich große Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit von ACC. Mit der Definition nach **Barrett** werden Patienten egal welchen Ausgang-Kreatinins gleichmäßig erfasst. Ausschlaggebend ist die Verschlechterung der Nierenfunktion um 0,5mg/dl, die mit Krankenhausliegezeit und Mortalität korreliert. Die Inzidenzen sowohl der „ACC-“ als auch der „Placebo-Gruppe“ dieser Arbeit liegen zwischen denen mit gefundener positiver Prophylaxewirkung von ACC und jenen mit negativen Studienergebnissen (Referenzen siehe Tabelle 5-2). Eine übergreifende Vergleichbarkeit ist also unter diesem Aspekt gewährleistet.

Anders verhält es sich bei der Definition eines **25%-Serum-Kreatinin-Anstieges**. Patienten niedrigeren Risikos mit geringeren Ausgangs-Kreatinin-Werten werden verstärkt als KMN-Patienten identifiziert, da bei ihnen Anstiege um 25% wesentlich einfacher erreicht werden können. Unter Umständen reichen schon 0,3mg/dl für eine Zuordnung in die Gruppe der KMN-Erkrankten. Fraglich bleibt, ob solch geringe Schwankungen langfristige Auswirkungen auf die Gesundheit der Patienten haben. Umgekehrt werden Personen mit hohen Ausgangs-Kreatinin-Werten und demnach viel höherem Erkrankungsrisiko viel seltener oder gar nicht erfasst. Da aber gerade diese für die Analyse einer effektiven Prophylaxe von besonderer Bedeutung sind, spiegelt der „25%-Serum-Kreatinin-Anstieg“ die abgelaufene Nierenschädigung nur ungenügend wider. Bei ausschließlicher Verwendung dieser Definition könnten bei Hoch-Risiko-Patienten fälschlicher Weise niedrigere Inzidenzen für die verwendete Prophylaxe gefunden und eine gute Wirksamkeit postuliert werden. Am ehesten kann eine Kombination aus „Barrett und/oder 25%-Serum-Kreatinin-Anstieg“ zusätzliche Informationen bringen.

Aus diesem Grund erfolgten die Auswertungen dieser Studie anhand der drei Definitionen getrennt (Barrett, „25%-Kreatinin-Anstieg“, Barrett und/oder „25%-Kreatinin-Anstieg“), um in einem Gesamtbild Rückschlüsse ziehen und eine übergreifende Vergleichbarkeit gewährleisten zu können.

5.4 Kombination von ACC und Theophyllin

Nach bisherigen Daten sind ACC und vor allem Theophyllin in der Prophylaxe der KMN wirksam. So ergaben sich für Acetylcystein Vorteile bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion aber geringen KM-Mengen (108,129,172,183), wohingegen Theophyllin auch bei höheren Dosen und zusätzlich schlecht hydrierten Patienten wirksam war (11,63,89,103). Es bleibt abzuwarten, ob eine Kombination beider Medikamente noch effektiver eine Kontrastmittelnephropathie bei Hochrisiko-Patienten verhindern kann.

5.4.1 Erklärung der eventuellen synergistischen Wirkung

Auch unter pathophysiologischen Gesichtspunkten scheint eine gemeinsame Darreichung sinnvoll.

Theophyllin wirkt als Adenosin-Antagonist hämodynamischen Einflüssen von Kontrastmitteln entgegen. In einem ersten Schritt kann durch **Unterbindung des tubuloglomerulären „Feedback“** die Nierenperfusion erhalten und die Sauerstoffversorgung einigermaßen sichergestellt werden. Dessen ungeachtet kommt es im Rahmen eines gesteigerten ATP-Umsatzes zur Verstoffwechslung von Adenosin und dem Entstehen freier Sauerstoffradikale. Darüber hinaus induzieren Kontrastmittel selbst die Bildung toxischer Radikale, die auf vielfältige Weise die Nierenfunktion verschlechtern können. **Acetylcystein** kann als **Radikalfänger** in einem zweiten Schritt Zellschäden und Energie verbrauchende Prozesse mindern und auf seine Weise dem Erhalt einer konstanten Sauerstoffversorgung bei gesteigertem Sauerstoffverbrauch beisteuern.

Die getrennten Angriffspunkte und die gleichzeitige Verknüpfung beider Wirkungsbereiche in der Pathogenese der KMN machen einen synergistischen Effekt wahrscheinlich.

5.4.2 Einzelstudien mit Vergleich von ACC und Theophyllin

Erst wenige klinische Studien beschäftigten sich mit einem Vergleich von ACC und Theophyllin und überprüften einen eventuellen additiven Effekt beider Medikamente.

In einer sehr kleinen Untersuchung an 36 Patienten erwies sich Theophyllin i.v. in einer Gegenüberstellung mit Acetylcystein i.v. als die signifikant bessere Prophylaxe und verringerte die KMN-Inzidenz von 39% auf 28% ($p=0.045$) (12). Bei derart kleinen Kollektiven einen Unterschied zwischen zwei fast ebenbürtigen Prophylaxen zu entdecken, erscheint jedoch fragwürdig und so ist das Ergebnis aus statistischer Sicht kaum haltbar.

Huber et al. setzten sich in einer wesentlich größeren randomisiert kontrollierten Studie an 150 Patienten mit dieser Fragestellung auseinander (90). Sie testeten Theophyllin, Acetylcystein und beider Kombination gegeneinander und kamen zu ähnlichen Erkenntnissen. **Theophyllin** erwies sich alleinigen **ACC-Gaben signifikant überlegen** (KMN-Inzidenz 2% vs. 12%; $p=0.047$), vor allem in der Subgruppe von Patienten mit Kreatinin-Werten über 1,5mg/dl. Während bei den

Patienten, die Theophyllin erhalten hatten, die Serum-Kreatinin-Werte 48h nach KM-Gabe signifikant niedriger lagen als der oh-Wert ([Theophyllin] $p=0.034$; [„ACC+Theophyllin“] $p<0.001$), waren in der „ACC-Gruppe“ keine Veränderungen im Kreatinin-Verlauf erkennbar. **Vorteile für die Kombinatonsgabe** ließen sich bei Betrachtung des **Serum-Harnstoffs** erkennen, der 12h und 24h post-KM signifikant unter die Ausgangswerte fiel. Bei der weiteren Analyse der Proteinurie konnten lediglich die Einzelgaben (ACC, Theophyllin) einen leichten Vorteil vorweisen, indem sie im Verlauf von 48h jeglichen Anstieg der Bürstensaumenzyme im Urin verhinderten. „ACC+Theophyllin“ konnte nach 12h eine signifikant vermehrte Ausscheidung von α_1 -Mikroglobulin und β -NAG nicht verhindern. Aufgrund des Fehlens einer Placebo-Gruppe sind endgültige Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Prophylaxen nur bedingt möglich. Zu berücksichtigen bleibt auch das eher niedrige Gesamt-KMN-Risiko dieser Studie, durch die geringen, hauptsächlich intravenös applizierten, KM-Mengen (durchschnittlich 157ml) und mittleren Ausgangs-Kreatinin-Werte von 1,3mg/dl bedingt. Ein Fehler erster Art kann somit nicht ausgeschlossen werden.

Somit bleibt weiterhin fraglich, ob zusätzliche Gaben von ACC einen additiven Effekt auf die bereits nachgewiesenen prophylaktischen Fähigkeiten von Theophyllin bewirken.

5.4.3 Ist „ACC+Theophyllin“ als Prophylaxe wirksam?

Grundsätzlich ist festzustellen, dass sich die Vermutung, eine gemeinsame Darreichung von ACC und Theophyllin könnte durch **synergistische Effekte** zu einer besseren Prophylaxe führen, **nicht bestätigt** hat. Weder durch Inzidenzenvergleich, Analyse von Kreatinin- und BUN-Verläufen, der maximalen Kreatinin-Anstiege noch der Regression konnte diese Kombination überzeugen. Zwar war die Gabe nicht mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion assoziiert, dennoch lagen die Ergebnisse denen von Placebo, und somit **keiner effektiven Prophylaxe**, sehr nahe. Nach Barrett kam es bei 10,6% der Patienten zu einer KMN, unter Placebo war dies in 16,1% der Fall ($p=0.357$). Unter Verwendung des „25%-Serum-Kreatinin-Anstieges“ als Definition glichen sich die Erkrankungsraten sogar weiter an (13,6% vs. 14,5% Placebo; $p=0.886$).

Ein Trend zu Gunsten der „ACC+Theophyllin-Gruppe“ konnte bei Betrachtung der Retentionsparameter aufgedeckt werden. Nach 48h war das Serum-Kreatinin deutlich rückläufig, wohingegen Patienten der „Placebo-Gruppe“ ihren Spitzenwert noch nicht überschritten hatten. Als synergistischer Effekt kann dies aber nicht gewertet werden. ACC und Theophyllin als Einzeldosierungen erzielten gleiche Auswirkungen, unter Theophyllin unterschied sich sogar das Serum-Kreatinin nach 48h nicht mehr signifikant von den Vergleichswerten vor KM-Gabe.

Ein additiver Effekt konnte von Seiten der **Proteinurie** signifikant belegt werden. Während bei den getrennten Gaben von ACC und Theophyllin jeweils signifikante Anstiege von α_1 -Mikroglobulin und β -NAG im Urin erkennbar waren, blieben diese Marker in der Kombinationsgruppe über den kompletten Beobachtungszeitraum unverändert.

Die Subgruppenanalysen erbrachten keine weiteren Vorteile. Einzig bei KM-Mengen unter 200ml lagen die Inzidenzen der „ACC+Theophyllin-Gruppe“ signifikant niedriger als bei Placebo ($p=0.047$).

Folglich lässt sich für „ACC+Theophyllin“ nur eine **geringfügige Prophylaxewirkung** postulieren, was in etwa den Ergebnissen der oben genannten Studie von Huber et al. entspricht (90). Additive Effekte waren nur mittels Auswertung tertiärer Studienendpunkte (Proteinuriediagnostik, Inzidenzen bei KM-Gaben unter 200ml) nachzuweisen. Womöglich vermag Theophyllin durch seine Unterbindung des tubuloglomerulären „Feedback“ die Nierenfunktion so weit zu stabilisieren, dass erst gar keine oder zumindest viel weniger Radikale entstehen. ACC, als Radikalfänger, kann somit keine zusätzliche Wirkung entfalten und erscheint nach den Theophyllin-Gaben eher von zweitrangiger Bedeutung. Ob und in wie weit sich die gemeinsame Darreichung negativ beeinflussen kann, sollte Bestandteil zukünftiger Studien sein.

Die Kombinationsgabe erbrachte nicht den erwarteten Erfolg. Eine KMN-Prophylaxe sollte bevorzugt mit Theophyllin, bei Kontraindikationen gegen dieses mit ACC, durchgeführt werden. Im Rahmen klinischer Studien kann bei Hoch-Risiko-Patienten (Cigarroa-Quotient >5, Ausgangs-Serum-Kreatinin >1,6 mg/dl) die gemeinsame Darreichung von „ACC+Theophyllin“ in Erwägung gezogen werden.

5.5 Mögliche Einwände zu dieser Studie

Nicht alle Patienten haben die gleiche **Hydrrierung** vor KM-Untersuchungen bekommen.

- Die Empfehlung an alle Stationen mit 1ml/kgKG/h, Beginn 12h vor der KM-Gabe, mit 0,9%iger NaCl-Lösung zu wässern, war im klinischen Alltag nicht immer umsetzbar. So konnten einzelne Hochrisikopatienten aufgrund ihrer Nebenerkrankungen nicht zusätzlich mit hohen Volumina belastet werden oder kurzfristig angesetzte Untersuchungen ließen keine 12-stündige Vorlaufzeit zu. Somit kann rückwirkend keine Aussage über das Ausmaß einer Hydrrierung getroffen werden und eine Vergleichbarkeit zu Vorgängerstudien wird erschwert. Allerdings lag die KMN-Inzidenz unserer Placebo-Patienten im mittleren Bereich vergleichbarer Publikationen mit starren Hydrrierungsprotokollen. Im Rahmen der Randomisierung und der generellen Empfehlung für alle Patienten, sollten sich Abweichungen auf die vier Studiengruppen gleichmäßig verteilt haben. Eine explizite Überprüfung der Wässerung hatte nicht stattgefunden.

Patienten waren im Verlauf der Studie durch eine Vielzahl **nephrotoxischer Medikamente** zusätzlich belastet. Diese können im positiven wie im negativen Sinne die Nierenfunktion beeinflusst haben und verwässern die Aussagekraft gefundener Ergebnisse. Eine Zuordnung der Wirksamkeit einzelner Prophylaxen zu spezifischen Risikogruppen sowie die übergreifende Vergleichbarkeit zu Vorgängerstudien werden erschwert.

- Auch hier gilt das Kriterium der klinischen Umsetzbarkeit. Eine Prophylaxe muss an den Patienten wirken, die im Alltag am meisten betroffen sind. Ein Absetzen der Medikamente, bzw. die Ausgrenzung großer Patientengruppen im Sinne einer Vereinheitlichung der Studienpopulation, entspricht nicht dem Regelfall und erhöht nur theoretisch die experimentelle Aussagekraft. Da aber beispielsweise ACE-Hemmer und Ca-Antagonisten Bestandteil aktueller Forschung sind und ihre Wirksamkeit als KMN-Prophylaxe nicht vollständig geklärt ist, kann eine Beeinflussung unserer Ergebnisse nicht ausgeschlossen

werden. Die Datenlage zu deren Effektivität ist jedoch zweifelhaft (siehe auch Kapitel 5.6.3.4). In der Analyse des Risikoprofils waren keine signifikanten Unterschiede in Anzahl und Art der Begleitmedikamente zwischen den Studiengruppen ersichtlich, so dass eine Interferenz nicht anzunehmen ist.

Die **Ursache der vorbestehenden Niereninsuffizienz** hatte möglicher Weise Auswirkungen auf die unterschiedliche Ansprechbarkeit der Prophylaxen.

- Einschlusskriterium war eine stabile Niereninsuffizienz mit Serum-Kreatinin-Werten über 1,3mg/dl vor Studienbeginn. Die Ursache derselben war jedoch für die weitere Auswertung nebensächlich. Es ist deshalb möglich, dass man Patienten mit lediglich vorübergehend erhöhten Retentionsparametern untersucht hatte, deren unverändert stabile Nierenparameter nach KM-Gabe nicht Ausdruck einer effektiven Prophylaxe waren. Vielmehr könnte sich ein Benefit der Untersuchung bzw. die Therapie der Grunderkrankung bemerkbar gemacht haben. Dies zu objektivieren war allerdings im Sinne der klinischen Umsetzbarkeit nicht möglich. Anders verhält es sich bei tierexperimentellen Arbeiten, die sich mit dieser Problematik weniger auseinandersetzen müssen. Tiere profitieren nicht von einer Versuchsanordnung, für die sie vorher erst krank gemacht wurden.
- Auch könnte die Pathogenese der Niereninsuffizienz Einfluss auf die Ansprechbarkeit einzelner Prophylaxen haben. Es sei aber auch hier erwähnt, dass sich durch die Randomisierung alle Risikofaktoren gleichmäßig auf die Studiengruppen verteilten.

Die **Fallzahl** war zu gering, um signifikante Unterschiede zwischen Prophylaxen ähnlicher Potenz aufzudecken.

- Mit unserer Arbeit sollte jedoch lediglich eine Wirksamkeit gegenüber Placebo untersucht werden. Die zu Grunde liegende „Power calculation“ war mit dieser Zielsetzung entstanden, ein Vergleich der Verum-Gaben untereinander war nicht primärer Endpunkt dieser Auswertungen. Ergebnisse zu diesem Bereich sollten als Trend verstanden und in den Kontext vorangegangener Publikationen gesetzt werden. Zukünftige Studien, die sich einen Gruppenvergleich zwischen ACC und Theophyllin zum Ziel setzen, müssen eine wesentlich höhere Fallzahl anpeilen.

Der Einfluss verschieden osmolarer **Kontrastmittel** auf die Erkrankungshäufigkeit ist nicht berücksichtigt worden.

- Dies war jedoch nicht Ziel unserer Arbeit und so soll es genügen, dass sich NOKM und IOKM gleichmäßig auf alle Studiengruppen verteilten. Trotzdem können verschiedene Kontrastmittel auf den Verlauf der Nierenfunktion Einfluss genommen und Ergebnisse verfälscht haben. Letzten Endes muss aber eine effektive Prophylaxe den wechselnden klinischen Anforderungen gerecht werden, die auch die Verwendung unterschiedlicher KM miteinbezieht. Unsere Ergebnisse an einem vielseitigen Patientengut hohen Risikos entsprechen viel mehr der Realität und erzielen deshalb eine höhere Aussagekraft. Prophylaxe-Studien, die eine Minderung der KMN-Inzidenz durch die Verwendung unterschiedlich osmolarer KM untersuchen, haben eine völlig andere Zielsetzung.

5.6 Weitere Prophylaxemöglichkeiten

Endziel aller Bemühungen bleibt die Verhinderung einer Kontrastmittelnephropathie. Der Weg dorthin kann auf unterschiedlichste Weisen begangen werden. Messen muss er sich lediglich an objektiven Kriterien wie Effizienz, Effektivität und Kosten. Deshalb erscheint es umso wichtiger, alle möglichen Ressourcen auszuschöpfen, um in einer Symbiose verschiedenster vorbeugender Maßnahmen dem multifaktoriellen Entstehen einer KMN entgegen zu wirken.

Acetylcystein und vor allem Theophyllin zählen zu den potentesten Möglichkeiten die Nierenfunktion nach KM-Belastung zu stabilisieren, müssen ihren Stellenwert allerdings gegenüber einer Vielzahl anderer Medikamente und invasiver Methoden behaupten. Spezifische Maßnahmen alleine führen aber nicht unweigerlich zu einem besseren Endergebnis. Auch eine Reihe unspezifischer Methoden können das Erkrankungsrisiko auf einfache Weise senken.

5.6.1 Unspezifische Prophylaxen

5.6.1.1 Risikopatienten erkennen und KM-Untersuchungen meiden

Durch die Kenntnis möglicher Risikofaktoren können Hochrisikopatienten erkannt und auf alternative Untersuchungstechniken ausgewichen werden (siehe auch Tabelle 1-7). Der Verzicht auf eine KM-Gabe ist und bleibt der beste Schutz. Sonografie und MR können in Teilbereichen gleichwertig zur Diagnosefindung beitragen, ersetzen aber selbstverständlich nicht invasive therapeutische Eingriffe.

5.6.1.2 Limitierung der KM-Menge

Ist ein Ausweichen auf andere Methoden nicht möglich, gilt es, die KM-Toxizität zu verringern. Durch Limitierung der applizierten KM-Menge, möglichst unter die nach **Cigarroa** berechnete individuelle Maximal-Dosis, konnte das KMN-Risiko hochsignifikant gesenkt werden (2% vs. 21%, $p=0,001$) (47). Auch in unserer Studie war nach Auswertung der Regressionsanalyse die Höhe der Kontrastmittelmenge mit einer gesteigerten KMN-Inzidenz assoziiert. Patienten, die den Richtwert „Fünf“ des Cigarroa-Quotienten überschritten hatten, erkrankten zudem signifikant häufiger ($p=0.005$).

$$KM - Menge_{\max} = \frac{KM - Menge[ml] \times KG[kg]}{Serum - Kreatinin[mg / dl]} \times 5$$

$$Cigarroa - Quotient = \frac{KM - Menge[ml]}{KG[kg]} \times Serum - Kreatinin[mg / dl] \geq 5 \rightarrow \text{Gefahr!!}$$

5.6.1.3 *Wahl des Kontrastmittels*

Hochosmolare Kontrastmittel (>800 mosm/kgH₂O) werden in der heutigen Zeit kaum mehr verwendet. Durch Dissoziation des Moleküls in wässriger Lösung entsteht eine sehr hohe Osmolarität von bis zu 1600 mosm/kgH₂O, die eine Reihe von Nebenwirkungen mit sich bringt. Neben Schmerz- und Hitzegefühl, sowie anaphylaktischen, neurologischen und kardialen Symptomen, wird auch eine osmotische Diurese induziert, die bis heute als grundlegender Bestandteil der KMN-Pathogenese angesehen wird (36). *Von einem Gebrauch ist abzuraten.*

Durch den Einsatz **niederosmolarer Kontrastmittel** (300-800 mosm/kgH₂O) kann sowohl eine Abschwächung des Nebenwirkungsprofils als auch der KMN-Wahrscheinlichkeit erzielt werden. Mehrere tierexperimentelle und klinische Studien belegen diesen Sachverhalt (20,52,142,165,194). Im Vergleich zu Gaben von HOKM waren weniger zytotoxische Auswirkungen auffällig und es ließen sich signifikant niedrigere Serum-Kreatinin-Anstiege mit einer Reduktion der KMN-Inzidenz nachweisen. Trotz ihrer weiter bestehenden Hyperosmolarität sind sie **derzeit Kontrastmittel der ersten Wahl**.

Isoosmolare Kontrastmittel (<300 mosm/kgH₂O) können aufgrund widersprüchlicher Datenlage und vergleichsweise hoher Kosten *nur im Rahmen von klinischen Studien* empfohlen werden (21,43,45,73,101,145). Während gesunde Menschen von einer Gabe nicht zusätzlich profitieren (99,101), zeichnet sich gegenüber NOKM ein möglicher Vorteil bei Hochrisikopatienten ab (9).

5.6.1.4 *Hydrierung*

Vielfach wurde in der Literatur in den Placebo-Kontroll-Gruppen ein Hydrierungsschema mit NaCl verwendet. So erhoffte man sich hierdurch auf einfache und kostengünstige Art und Weise die antioxidativen Fähigkeiten der Niere erhalten und zusätzlich einer möglichen Dehydrierung entgegenwirken zu können. Vor allem bei älteren Patienten durch Nüchternheit und Komedikation mit Diuretika ausgelöst, gehört diese zu den häufigsten Risikofaktoren einer Kontrastmittelnephropathie. In qualitativ sehr unterschiedlichen Arbeiten konnte ein Rückgang der KMN-Inzidenz bei intravenös hydrierten Patienten gegenüber nicht hydrierten beobachtet werden (34,61,174,186). Dennoch befanden sich die Erkrankungshäufigkeiten zwischen 1,4% und 51,7%, so dass ein eindeutiger prophylaktischer Effekt dieser Maßnahme fragwürdig erscheint (49,53,112,164,172,183).

Positive Ergebnisse kamen insbesondere bei Patienten mit gering ausgeprägter Niereninsuffizienz zum Vorschein (144,186), wohingegen bei Hochrisikopatienten die Inzidenzen regelmäßig über 20% lagen (1,53,89,183,193,198).

Nachteil einer Wässerung ist die relativ lange Vorlaufzeit von mindestens 12h, die im Falle einer Notfalluntersuchung nicht gewährleistet werden kann. Auch unterliegt diese Methode starken **Einschränkungen** im Rahmen kardialer (eingeschränkte LV-Fkt.), pulmonaler (ARDS) oder hepatischer Vorerkrankungen (dekompensierte Leberzirrhose). Marenzi berichtete bei 11% seiner Probanden von einer Notfall-Dialyse, die durch ein akut einsetzendes Lungenödem notwendig wurde (130).

Die Frage, wie viel und welche Art von Flüssigkeit vor KM-Gaben nützlich ist, bleibt noch ungeklärt. Bei 1620 Patienten war 0,9% NaCl der Hydrierung mit NaCl 0,45% signifikant überlegen (KMN-Inzidenz 0,7% vs. 2%) (144). Unter Berücksichtigung der

Kontraindikationen und Kenntnisse seiner eingeschränkten prophylaktischen Fähigkeiten, wird heutzutage die Gabe von **intravenöser 0,9% NaCl-Lösung mit 1ml/kgKG/h, beginnend 12h vor bis 12h nach KM-Gabe**, empfohlen.

Neue Möglichkeiten ergeben sich aus den Erkenntnissen von Merten et al. (135). Sie untersuchten die Wirksamkeit einer Hydrierung mit **Bicarbonat** und kamen zu überraschenden Ergebnissen. So erhoffte man sich durch die zusätzliche Alkalisierung ein höheres Redoxpotential zu erreichen, um einer Radikalbildung entgegenwirken zu können. Letztlich zeigte sich ein signifikanter Benefit gegenüber 154mEq/l NaCl mit einem Rückgang der KMN-Inzidenz von 13,6% auf 1,7%. Zukünftige Studien werden diesen Sachverhalt sicherlich genauer untersuchen.

Es bleibt festzuhalten, dass die **Hydrierung eine unterstützende Maßnahme** bei der Verhinderung einer KMN bleibt, aber vor allem bei Hochrisikopatienten eine medikamentöse Prophylaxe nicht ersetzen kann.

5.6.2 Spezifische nicht-medikamentöse Prophylaxen

5.6.2.1 Dialyse

Die bisherige Annahme, man könnte die Niere durch eine parallele Dialysebehandlung vor der Entwicklung einer KMN bewahren, wurde in mehreren Studien nicht bestätigt (22,121,139,177). Kontrastmittel können zwar zu 80% durch eine sofortige Dialyse direkt nach der Untersuchung entfernt werden, dies ändert allerdings nichts an der auftretenden Nierenschädigung (177). Auch in den Studien von Huber (92) und Vogt (192) ließen sich keine Vorteile einer Dialyse beweisen, so dass diese bei großem invasiven Aufwand und Kosten, sowie fragwürdiger Effizienz, **nur im Rahmen großer klinischer Studien** zu empfehlen ist. Keinesfalls sollte sie aber zum Anlass für einen Flüssigkeitsentzug genutzt werden, da hierdurch die Nierenfunktion weiter verschlechtert werden kann.

5.6.2.2 Hämofiltration

Lediglich in Ausnahmefällen kann eine sehr aufwändige und teure Hämofiltration in Erwägung gezogen werden. Sie zeigte in einer Studie von Marenzi vier Stunden vor, während und nach KM-Gabe eine signifikante Senkung von Krankenhauszwischenfällen, dauerhafter Nierenersatztherapie, sowie Mortalität gegenüber einer alleinigen Hydrierung (130). Methodologisch blieben jedoch zahlreiche Unklarheiten offen, so dass bei bislang geringer Gesamtstudienlage keine generelle Empfehlung für dieses Verfahren ausgesprochen werden kann.

5.6.3 Spezifische medikamentöse Prophylaxen

Pharmakologisch gibt es eine Reihe von Ansätzen, mit denen man eine Herabsetzung der KMN-Inzidenz zu erzielen versuchte.

5.6.3.1 *Diuretika, Mannitol, ANP*

Diuretika, Mannitol und ANP haben negativen Einfluss auf die Nierenfunktion und erhöhen das Risiko an einer KMN zu erkranken. Zu diesem Ergebnis kamen eine Reihe von tierexperimentellen und klinischen Studien (59,174,196). *Diuretika* waren mehrfach einer Hydrierung mit NaCl signifikant *unterlegen* und eine generelle Verschlechterung der Nierenfunktion ließ sich beobachten. Auch *ANP* konnte bei 247 Patienten *keinen prophylaktischen Effekt* gegenüber einer Hydrierung mit 0,45% NaCl erzielen und es kam zu einer vergleichsweise hohen KMN-Inzidenz von 50% (117).

Nach bisherigem Stand der Kenntnisse sollten ***Diuretika vor KM-Gaben pausiert*** und von einer prophylaktischen ***ANP-Gabe abgesehen*** werden.

5.6.3.2 *Dopamin, Fenoldopam*

Dopamin zeigte mehrfach keinen Nutzen gegenüber alleinigen Hydrierungen, erhöhte vielmehr die KMN-Erkrankungshäufigkeit bei Diabetikern und verlängerte die Regenerationszeit einer verschlechterten Nierenfunktion nach KM-Gabe (1,54,69,197,198).

Am vielversprechendsten sind die Ergebnisse von *Fenoldopam*. Seine Wirkung an Dopamin-A1-Rezeptoren bewirkt eine renale Vasodilatation mit konsekutiv gesteigerter Durchblutung der äußeren Medulla und des Nieren-Cortex (65,111). Vorteile ergaben sich jedoch lediglich in nicht-randomisierten, kleinen Arbeiten (127), wohingegen randomisierte Doppel-blind-Studien keinen Benefit nachweisen konnten (1,179,188).

Die Gabe beider Pharmaka sollte ***nur in klinisch kontrollierten Studien*** Verwendung finden.

5.6.3.3 *Prostaglandine*

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie an 150 Patienten überprüften Koch et al. die Wirksamkeit von Prostaglandin E1 (PGE1) in drei verschiedenen intravenösen Dosierungen (112). Mit 20ng/kgKG/min konnte in dieser Versuchsanordnung eine renale Dysfunktion effektiv verhindert werden. Die statistischen Auswertungen erfolgten jedoch lediglich anhand des Serum-Kreatinin-Verlaufes, aussagekräftigere KMN-Inzidenzen fanden keine Verwendung. Diese tendenziell positiven Ergebnisse waren bislang in keiner weiteren Studie reproduzierbar. Der prophylaktische Einsatz von PGE1 ist somit bis auf weiteres ***nicht zu empfehlen*** und sollte ***klinischen Studien vorbehalten*** bleiben.

5.6.3.4 Weitere Vasodilatoren

Zwar konnte in Tierexperimenten gezeigt werden, dass der **Calcium-Antagonist** Diltiazem einen signifikanten Serum-Kreatinin-Anstieg nach KM-Gabe verhindern kann (194), an größeren Patientenkollektiven wurden allerdings nur **negative Ergebnisse** erzielt (44,110,175).

Das gleiche gilt für die Verwendung von **Endothelin-Antagonisten**. Endothelin spielt vermutlich eine Rolle in der Entwicklung einer KMN (80). Prophylaktische Effekte seiner Antagonisierung konnten allerdings nur im Rahmen von Tierstudien an Ratten belegt werden (153,154), wohingegen bei 158 Patienten der nichtselektive Endothelin-Rezeptor-Antagonisten SB 290670 mit einem signifikant **erhöhten KMN-Risiko** assoziiert war (56% vs. 29% in der Kontrollgruppe, $p=0.002$) (193).

ACE-Hemmer vermögen, wie die oben genannten Pharmaka, über eine generalisierte Vasodilatation, die Nierendurchblutung zu verbessern (113,176). Aus diesen pathophysiologischen Überlegungen erhoffte man sich eine Abnahme der KMN-Inzidenz, ohne zu berücksichtigen, dass durch einen **systemischen Blutdruckabfall** auch gleichermaßen der renale Blutfluß und Filtrationsdruck zurückgeht. Die Datenlage zu ACE-Hemmern ist bislang zu klein und uneinheitlich, als dass auf Therapieempfehlungen geschlossen werden könnte. Einer prophylaktischen Wirksamkeit, nachgewiesen in einer randomisierten, jedoch nicht Placebo-kontrollierten Studie (75), stehen nachteilige Auswirkungen auf die Nierenfunktion gegenüber (148).

Zusammenfassend ergibt sich für keine der oben genannten Pharmaka eine klinische Indikation. **Calcium- und Endothelin-Antagonisten sind nicht zu empfehlen, ACE-Hemmer** sollten bestenfalls **in klinischen Studien** verabreicht werden.

6 Zusammenfassung und EBM-Leitlinie zur KMN-Prophylaxe

In der Verhinderung der Kontrastmittelnephropathie ist noch lange nicht das letzte Wort gesprochen! Datenlagen zu unterschiedlichsten Prophylaxen sind viel zu unvollständig und widersprüchlich, als dass auf eine endgültige Therapieempfehlung geschlossen werden könnte. So müssen sich unspezifische und spezifische Maßnahmen ergänzen, um einer Verschlechterung der Nierenfunktion durch KM-Gaben Einhalt zu gebieten. **Vermeidung von KM-Untersuchungen** und **Minderung der applizierten KM-Menge** sollten hierbei oberste Prämissen darstellen. Als sehr hilfreich bei der Abschätzung der individuellen Maximal-Dosis erwies sich die Formel von Cigarroa, durch deren Umformung auch nach erfolgter Untersuchung auf das Erkrankungsrisiko geschlossen werden kann (erhöhtes Risiko bei **Cigarroa-Quotient ≥ 5**).

$$KM - Menge_{\max} = \frac{KM - Menge[ml] \times KG[kg]}{Serum - Kreatinin[mg/dl]} \times 5$$

$$Cigarroa - Quotient = \frac{KM - Menge[ml]}{KG[kg]} \times Serum - Kreatinin[mg/dl] \geq 5 \rightarrow \text{Gefahr!!}$$

Die Kenntnis von Risikofaktoren ermöglicht weiterhin ein gezieltes Vorgehen in der Vorbereitung unvermeidbarer KM-Eingriffe. Als prädikativster Wert kann das Ausmaß einer vorbestehenden Niereninsuffizienz angesehen werden. Bei **Serum-Kreatinin-Werten über 1,3mg/dl** ist mit einer erhöhten, über 2mg/dl mit einer sehr hohen KMN-Wahrscheinlichkeit zu rechnen. **Diuretika und NSAID** sind als **nachteilig** für den Verlauf einer Kontrastmittelnephropathie identifiziert und sollten rund um die Untersuchung ($\pm 24h$) pausiert werden.

Eine **Hydrisierung** kann weiterhin empfohlen werden (1ml/kgKG/h, Beginn 12h vor KM bis 12h nach KM), ist allerdings bei Hochrisikopatienten als alleinige Prophylaxe nicht ausreichend. Hier müssen zusätzlich Medikamente gegeben werden, um Patienten vor einer KMN zu schützen.

Die bisherige Datenlage belegt für Acetylcystein und Theophyllin Vorteile, was mit dieser Studie bestätigt werden konnte:

Ziel dieser Arbeit war es, eine grundlegende Wirksamkeit beider Medikamente gegenüber Placebo-Gaben nachzuweisen und einer eventuellen synergistischen Wirkung nachzugehen. Am besten schnitt **Theophyllin** ab, das nach den Kriterien der GRADE-Klassifikation als **Prophylaxe erster Wahl** angesehen werden kann (200mg als Kurzinfusion 30min vor KM-Gabe). Anhand von drei Studienendpunkten führte es unabhängig vom Grad der Niereninsuffizienz und Höhe der KM-Menge zu einer signifikanten Reduktion der KMN-Inzidenz. Kein Patient mit einem Cigarroa-Quotient < 5 und zusätzlicher Theophyllin-Prophylaxe erkrankte an einer KMN.

ACC konnte nach Auswertung der primären und sekundären Endpunkte keine signifikanten Vorteile vorweisen. Lediglich in statistisch untergeordneten Subgruppenanalysen war eine Tendenz zu guter Wirksamkeit ersichtlich (niedrige KM-Mengen und Ausgangs-Kreatinin $> 1,6mg/dl$). Folglich sollte **ACC nur bei Kontraindikationen gegen Theophyllin** in Erwägung gezogen werden.

Eine **Kombination von „ACC+Theophyllin“** erwies sich als **nicht sinnvoll**. Additive Effekte waren nicht nachweisbar, vielmehr wurden Stärken der Einzelgaben abgeschwächt und KMN-Inzidenzen näherten sich den Werten der Placebo-Gruppe an.

Weiterhin konnten die **Risikofaktoren Alter und KM-Menge** mittels multivariater Regressionsanalyse identifiziert werden.

Aktuelle Forschungen mit selektiven renalen Vasodilatoren werden sicherlich in naher Zukunft zu neuen Erkenntnissen führen. Auch mögliche genetische Dispositionen sind in der Pathogenese der Kontrastmittelneuropathie denkbar und eröffnen weitere Prophylaxemöglichkeiten.

Bis auf weiteres kann durch Abwägung der Erkenntnisse aus Literatur und eigenen Ergebnissen mit folgender EBM-Leitlinie eine Risikominderung erzielt werden:

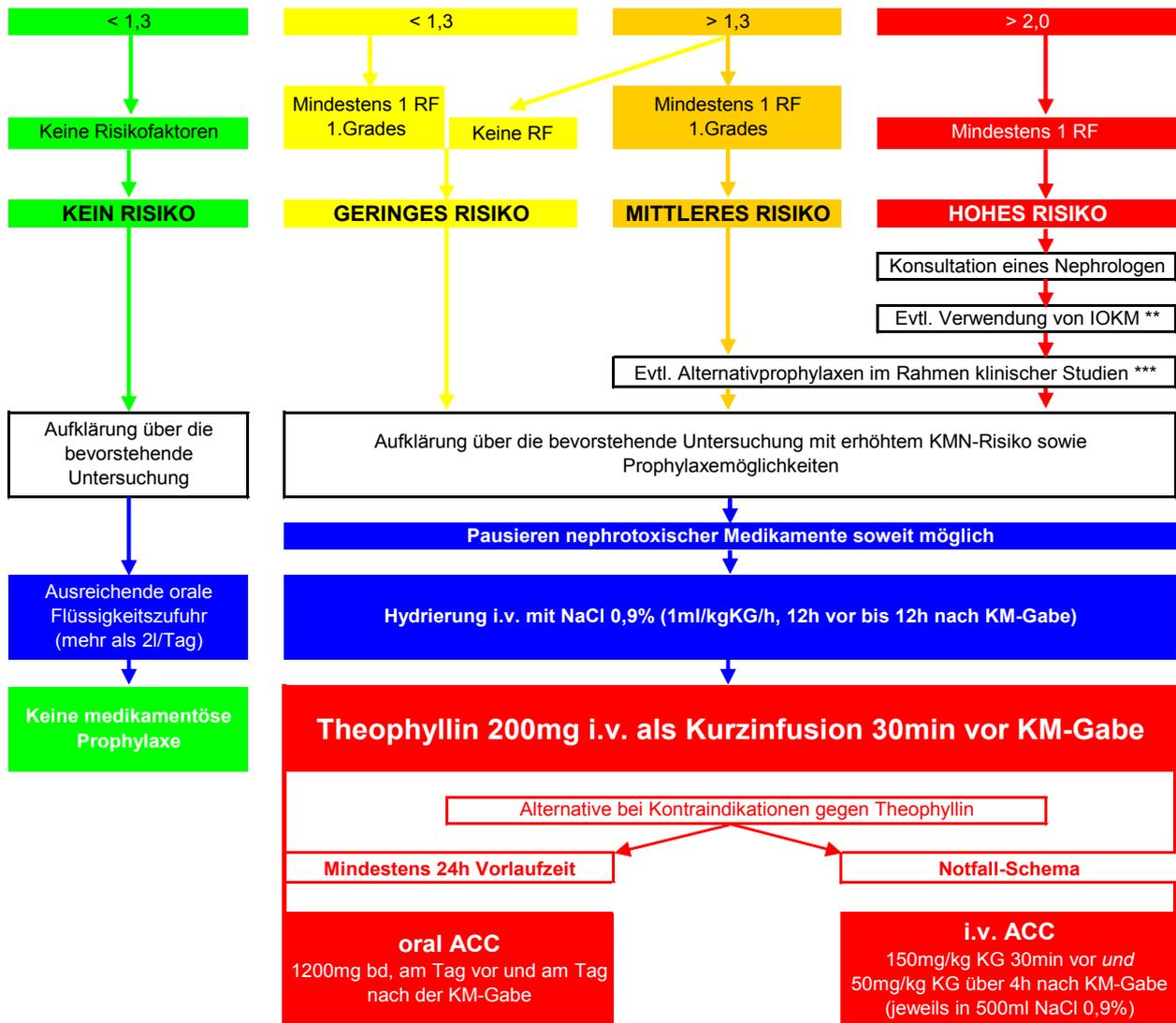
Abbildung 6-1: EBM-Leitlinie zur KMN-Prophylaxe

Leitlinie zur Prophylaxe einer KMN

Anamnese der Risikofaktoren (RF)

1.Grades	<ul style="list-style-type: none"> * Kardiovaskuläre RF (Diabetes, art. Hypertonie) * Nephrotoxische Begleitmedikation (z.B. Diuretika, NSAID, Aminoglykoside, Vancomycin, Chemotherapeutika) * Art der Untersuchung (intraarterielle KM-Gabe, hohe KM-Mengen*, Notfall-Eingriff, wiederholte KM-Gaben)
weitere RF	<ul style="list-style-type: none"> * Alter >70Jahre * Dehydrierung * Hyponatriämie, Hypomagnesiämie * Hypercholesterinämie, Hyperurikämie * Proteinurie * Plasmocytom * Multimorbidität (z.B. Herzinsuffizienz, Organversagen)

Erfassung des aktuellen Serum-Kreatinin-Wertes [mg/dl]



* Mehr als die individuelle Höchstmenge nach Cigarroa [ml]
 ** Möglichst im Rahmen klinischer Studien
 *** Z.B. Hydrierung mit Bicarbonat, selektive Adenosin A1-Antagonisten, ACE-Hemmer, Fenoldopam, Kombination von ACC und Theophyllin, Hämofiltration

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAP:	Alanin-Aminopeptidase
ACC:	N-Acetylcystein
AES:	Athero-Embolie-Syndrom
ALP:	Alkalische Phosphatase
AT-II:	Angiotensin II
α_1-MG:	α_1 -Mikroglobulin
ANP:	Atriales natriuretisches Peptid
ANV:	Akutes Nierenversagen
bd:	„bidial“ = zwei Gaben eines Medikaments/Tag
β-NAG:	N-Acetyl- β -D-Glukosaminidase
BUN:	„Blood urea nitrogen“ = Serum-Harnstoff
COX:	Cyclooxygenase
CT:	Computertomographie
DHZ:	Deutsches Herzzentrum München
DSA:	Digitale Subtraktionsangiographie
EF:	Ejektionsfraktion
GFR:	Glomeruläre Filtrationsrate
γ-GT:	γ -Glutamyltranspeptidase
HK:	Herzkatheter
HOKM:	Hochosmolares Kontrastmittel
IDDM:	„Insulin dependent Diabetes mellitus“
IOKM:	Isoosmolares Kontrastmittel
KG:	Körpergewicht
KHK:	Koronare Herzerkrankung
KM:	Kontrastmittel
KMN:	Kontrastmittelnephropathie
LDH:	Laktat-Dehydrogenase
NOKM:	Niederosmolares Kontrastmittel
LV-Fkt.:	Linksventrikuläre Funktion
NI:	Niereninsuffizienz
NO:	Stickstoffmonoxid
n.s.:	Nicht signifikant ($p \geq 0.05$)
NSAID:	Nichtsteroidale Antirheumatika
NTx:	Nierentransplantation
pAVK:	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTA:	Perkutane transluminale Angioplastie
RBF:	Renaler Blutfluß
RCT:	„Randomized controlled trial“
RDI:	Klinikum Rechts der Isar München
RRR:	Relative Risikoreduktion
Stabw:	Standardabweichung
Tbl.:	Tablette
td:	„thrice daily“ = drei Gaben eines Medikaments/Tag
TGF:	Tubuloglomerulärer „Feedback“
Theo:	Theophyllin
TIPSS:	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
ZVD:	Zentraler Venendruck

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1-1: Beziehung zwischen Sensitivität und klinischer Relevanz verwendeter Definitionen	7
Abbildung 1-2: Effekt des KM auf den renalen Blutfluss	15
Abbildung 1-3: Mechanismus der Bildung freier Sauerstoffradikale	19
Abbildungen 3-1: Strukturformeln von HOKM, NOKM und IOKM	25
Abbildung 4-1: Geschlechterverteilung	31
Abbildung 4-2: Begleiterkrankungen	33
Abbildung 4-3: KM-Arten und Untersuchungen im Klinikum Rechts der Isar und Deutschen Herzzentrum	35
Abbildung 4-4: KM-Arten und Untersuchungen im Klinikum Rechts der Isar	36
Abbildung 4-5: KM-Arten und Untersuchungen im Deutschen Herzzentrum	36
Abbildung 4-6: Verwendete Kontrastmittel	37
Abbildung 4-7: Applizierte KM-Mengen in den Untersuchungen	39
Abbildung 4-8: Verteilung der gegebenen KM-Mengen	39
Abbildung 4-9: Geschlechterverteilung und Gruppenstärke	40
Abbildung 4-10: Vergleich der oh-Serum-Kreatinin-Werte	42
Abbildung 4-11: Verteilung der mittleren oh-Serum-Kreatinin-Werte auf die Studiengruppen	43
Abbildung 4-12: Vergleich der Screening- mit den oh-Serum-Kreatinin-Werten ..	43
Abbildung 4-13: Cigarroa-Quotient in den Studiengruppen	44
Abbildung 4-14: Prozentualer Anteil der Untersuchungen in den Studiengruppen	45
Abbildung 4-15: KM-Applikation in den Studiengruppen	45
Abbildung 4-16: Applizierte KM-Mengen in den Studiengruppen	46
Abbildung 4-17: Mehrfache KM-Gaben	46
Abbildung 4-18: Verteilung von D.m., arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie auf die Studiengruppen	47
Abbildung 4-19: Geschlechterspezifisches Durchschnittsalter in den Studiengruppen	48
Abbildung 4-20: Nephrotoxische Begleitmedikation in den Studiengruppen	49
Abbildung 4-21: Inzidenzen KMN: Definition Barrett	50
Abbildung 4-22: Inzidenzen KMN: Definition Barrett und/oder „Serum-Kreatinin-Anstieg um 25% binnen 48h“	51
Abbildung 4-23: Inzidenzen KMN: Definition „Serum-Kreatinin-Anstieg um 25% binnen 48h“	52
Abbildung 4-24: Vergleich der durchschnittlichen Serum-Kreatinin-Werte in den Studiengruppen: 48h- vs. oh-Wert	53
Abbildung 4-25: Verläufe des durchschnittlichen Serum-Kreatinins in den Studiengruppen	54
Abbildung 4-26: Delta-Serum-Kreatinin ([12h-/24h-/48h-Wert] - oh-Wert): Vergleich der Studiengruppen	55
Abbildung 4-27: Vergleich der durchschnittlichen Serum-Kreatinin-Werte von KMN-Patienten und Patienten ohne KMN	60
Abbildung 4-28: Delta-Serum-Kreatinin ([12h-/24h-/48h-Wert]-oh-Wert): Vergleich der KMN-Patienten mit Nicht-Erkrankten	60
Abbildung 4-29: Vergleich der durchschnittlichen BUN-Werte von KMN-Patienten und Patienten ohne KMN	61
Abbildung 4-30: Verläufe der durchschnittlichen BUN-Werte in den Studiengruppen	62

Verzeichnisse

Abbildung 4-31: Delta-BUN ([12h-/24h-/48h-Wert]-oh-Wert): Vergleich der Studiengruppen.....	62
Abbildung 4-32: Subgruppenanalyse: Cigarroa-Quotient (Richtwert „Fünf“; Definition Barrett).....	65
Abbildung 4-33: Subgruppenanalyse: Ausgangs-Serum-Kreatinin $\geq 1,6$ mg/dl	66
Abbildung 4-34: Subgruppenanalyse: KM-Mengen < 200 ml	67
Abbildung 4-35: Subgruppenanalyse: KM-Menge ≥ 200 ml	68
Abbildung 4-36: Subgruppenanalyse: Diabetiker.....	68
Abbildung 5-1: Strukturformel von Theophyllin.....	71
Abbildung 5-2: Strukturformel von Adenosin.....	72
Abbildung 5-3: Strukturformel von Acetylcystein.....	78
Abbildung 6-1: EBM-Leitlinie zur KMN-Prophylaxe	100

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1-1: Definitionen der Kontrastmittelneuropathie	8
Tabelle 1-2: Abhängigkeit der KMN-Inzidenz von: Niereninsuffizienz.....	9
Tabelle 1-3: Abhängigkeit der KMN-Inzidenz von: Niereninsuffizienz und D.m.	9
Tabelle 1-4: Abhängigkeit der KMN-Inzidenz von: Anzahl an Risikofaktoren	9
Tabelle 1-5: Abhängigkeit der KMN-Inzidenz von: Definition	9
Tabelle 1-6: Abhängigkeit der KMN-Inzidenz von: Osmolarität des KM	9
Tabelle 1-7: Risikofaktoren	12
Tabelle 3-1: Ein- und Ausschlusskriterien	22
Tabelle 3-2: Verifizierung einer KMN im Rahmen des „Follow-up“	24
Tabelle 3-3: Informationen über die verwendeten Kontrastmittel	25
Tabelle 3-4: Proteinuriediagnostik.....	26
Tabelle 4-1: Prämedikation mit ACC und/oder Theophyllin.....	34
Tabelle 4-2: Charakterisierung der Patienten mit isoosmolarem KM (Visipaque)..	38
Tabelle 4-3: Risikofaktoren und demographische Daten der Studiengruppen.....	41
Tabelle 4-4: Signifikanzen der Serum-Kreatinin-Verläufe.....	54
Tabelle 4-5: Multiple Regressionsanalyse.....	56
Tabelle 4-6: Risikofaktoren und demographische Daten von Patienten mit und ohne KMN (Definition Barrett)	57
Tabelle 4-7: Charakteristika der KMN-Patienten	59
Tabelle 4-8: Zeitverlauf der Proteinuriemarker.....	64
Tabelle 5-1: Publikationen zu Theophyllin.....	74
Tabelle 5-2: Publikationen zu Acetylcystein	81
Tabelle 5-3: Metaanalysen zu Acetylcystein.....	84

LITERATURVERZEICHNIS

LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) Abizaid A. S., Clark C. E., Mintz G. S., Dosa S., Popma J. J., Pichard A. D., Satler L. F., Harvey M., Kent K. M., Leon M. B.
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: 260-3, A5.
- 2.) Adamian MG, Moussa I, Mehran R, Dangas G, Farkhou M, Adamian Y, Mohamed M, Negoita A, Reyes A, Losquadro M
The role of mycomyst administration prior to percutaneous interventions on renal function in patients with chronic renal failure [abstract]
J Am Coll Cardiol (2002) 39: 1A.
- 3.) Agmon Y., Dinour D., Brezis M.
Disparate effects of adenosine A1- and A2-receptor agonists on intrarenal blood flow
Am J Physiol (1993) 265: F802-6.
- 4.) 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: 1069-75.
- 5.) Allaqaband S., Tumuluri R., Malik A. M., Gupta A., Volkert P., Shalev Y., Bajwa T. K.
Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy
Catheter Cardiovasc Interv (2002) 57: 279-83.
- 6.) Alonso A., Lau J., Jaber B. L., Weintraub A., Sarnak M. J.
Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials
Am J Kidney Dis (2004) 43: 1-9.
- 7.) Anfossi G., Russo I., Massucco P., Mattiello L., Cavalot F., Trovati M.
N-acetyl-L-cysteine exerts direct anti-aggregating effect on human platelets
Eur J Clin Invest (2001) 31: 452-61.
- 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 media
Kidney Int (1996) 49: 1199-1206.
- 9.) Aspelin P., Aubry P., Fransson S. G., Strasser R., Willenbrock R., Berg K. J.
Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography
N Engl J Med (2003) 348: 491-9.
- 10.) Azmus A. D., Gottschall C., Manica A., Manica J., Duro K., Frey M., Bulcao L., Lima C.

LITERATURVERZEICHNIS

- Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy
J Invasive Cardiol (2005) 17: 80-4.
- 11.) Bader B, Berger E, Rossmann S, Risler T., Erley C. M.
Prevention of contrast media-induced acute renal failure by Theophylline in hyperhydrated patients with severe renal insufficiency
Poster Session: Radiocontrast, NSAID, rhabdomyolysis and other (2001)
Poster Board Number:T1-0436.
 - 12.) Bader B, Berger E, Rossmann T, Erley C. M.
Prevention of contrast media-induced acute renal failure in patients with severe impaired renal function-theophylline vs. N-acetylcysteine [abstract]
J Am Soc Nephrol (2002) 13: 447A.
 - 13.) Bagshaw S. M., Ghali W. A.
Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: a systematic review and meta-analysis
BMC Med (2004) 2: 38.
 - 14.) Bagshaw S. M., Ghali W. A.
Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis
Arch Intern Med (2005) 165: 1087-93.
 - 15.) Bagshaw S. M., McAlister F. A., Manns B. J., Ghali W. A.
Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: a case study of the pitfalls in the evolution of evidence
Arch Intern Med (2006) 166: 161-6.
 - 16.) Baker C. S., Wragg A., Kumar S., De Palma R., Baker L. R., Knight C. J.
A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study
J Am Coll Cardiol (2003) 41: 2114-8.
 - 17.) Bakris G. L., Lass N., Gaber A. O., Jones J. D., Burnett J. C., Jr.
Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals
Am J Physiol (1990) 258: F115-20.
 - 18.) Balderramo D. C., Verdu M. B., Ramacciotti C. F., Cremona L. S., Lemos P. A., Orias M., Eduardo M., Jr.
Renoprotective effect of high periprocedural doses of oral N-acetylcysteine in patients scheduled to undergo a same-day angiography
Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba (2004) 61: 13-9.
 - 19.) Baliga R., Ueda N., Walker P. D., Shah S. V.
Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure
Am J Kidney Dis (1997) 29: 465-77.
 - 20.) Barrett B. J., Carlisle E. J.
Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media

LITERATURVERZEICHNIS

- Radiology* (1993) 188: 171-8.
- 21.) Berg K. J.
Nephrotoxicity related to contrast media
Scand J Urol Nephrol (2000) 34: 317-22.
- 22.) Berger E. D., Bader B. D., Bosker J., Risler T., Erley C. M.
[Contrast media-induced kidney failure cannot be prevented by hemodialysis]
Dtsch Med Wochenschr (2001) 126: 162-6.
- 23.) Bettmann M. A.
Frequently asked questions: iodinated contrast agents
Radiographics (2004) 24 Suppl 1: S3-10.
- 24.) Birck R., Krzossok S., Markowetz F., Schnulle P., van der Woude F. J., Braun C.
Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis
Lancet (2003) 362: 598-603.
- 25.) Bocalandro F., Amhad M., Smalling R. W., Sdringola S.
Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast
Catheter Cardiovasc Interv (2003) 58: 336-41.
- 26.) Bocalandro F., Anderson H. V.
Contrast-induced nephropathy: back to basics
J Invasive Cardiol (2003) 15: 317-8.
- 27.) Boesgaard S, Aldershvile J, Poulsen HE, Christensen S, Dige-Petersen H, Giese J
N-Acetylcysteine inhibits angiotensin converting enzyme in vivo
J Pharmacol Exp Ther. (1993) 265: 1239-1244.
- 28.) Borgstrom L., Kagedal B., Paulsen O.
Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man
Eur J Clin Pharmacol (1986) 31: 217-22.
- 29.) Briguori C., Colombo A., Airoidi F., Morici N., Sangiorgi G. M., Violante A., Focaccio A., Montorfano M., Carlino M., Condorelli G., Ricciardelli B.
Nephrotoxicity of low-osmolality versus iso-osmolality contrast agents: impact of N-acetylcysteine
Kidney Int (2005) 68: 2250-5.
- 30.) Briguori C., Colombo A., Airoidi F., Violante A., Castelli A., Balestrieri P., Paolo Elia P., Golia B., Lepore S., Riviezzo G., Scarpato P., Librera M., Focaccio A., Ricciardelli B.
N-Acetylcysteine versus fenoldopam mesylate to prevent contrast agent-associated nephrotoxicity
J Am Coll Cardiol (2004) 44: 762-5.

LITERATURVERZEICHNIS

- 31.) Briguori C., Colombo A., Violante A., Balestrieri P., Manganelli F., Paolo Elia P., Golia B., Lepore S., Riviezzo G., Scarpato P., Focaccio A., Librera M., Bonizzoni E., Ricciardelli B.
Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity
Eur Heart J (2004) 25: 206-11.
- 32.) Briguori C., Manganelli F., Scarpato P., Elia P. P., 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: 298-303.
- 33.) Briguori C., Tavano D., Colombo A.
Contrast agent--associated nephrotoxicity
Prog Cardiovasc Dis (2003) 45: 493-503.
- 34.) Brown RS, Ransil B, Clark BA
Prehydration protects against contrast nephropathy in high risk patients undergoing cardiac catheterization (abstract)
J Am Soc Nephrol. (1990) 1: 330.
- 35.) Burgunder J. M., Varriale A., Lauterburg B. H.
Effect of N-acetylcysteine on plasma cysteine and glutathione following paracetamol administration
Eur J Clin Pharmacol (1989) 36: 127-31.
- 36.) Bush W. H., Swanson D. P.
Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition, and specific treatment
AJR Am J Roentgenol (1991) 157: 1153-61.
- 37.) Byrd L, Sherman RL
Radiocontrast-induced acute renal failure: a clinical and pathophysiological review
Medicine (1979) 58: 270-279.
- 38.) Caldicott W. J., Hollenberg N. K., Abrams H. L.
Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media. Evidence for vasoconstriction induced by renin-angiotensin system
Invest Radiol (1970) 5: 539-47.
- 39.) Calhoun W. J., Stevens C. A., Lambert S. B.
Modulation of superoxide production of alveolar macrophages and peripheral blood mononuclear cells by beta-agonists and theophylline
J Lab Clin Med (1991) 117: 514-22.
- 40.) Calver A., Collier J., Vallance P.
Inhibition and stimulation of nitric oxide synthesis in the human forearm arterial bed of patients with insulin-dependent diabetes
J Clin Invest (1992) 90: 2548-54.
- 41.) Cantley LG, Spokes K, Clark B, McMahon EG, Carter J, Epstein FH

LITERATURVERZEICHNIS

- Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction.
Kidney Int. (1993) 44: 1217-23.
- 42.) Carbonell N., Blasco M., Sanjuan R., Perez-Sancho E., Sanchis J., Insa L., Bodi V., Nunez J., Garcia-Ramon R., Miguel A.
Intravenous N-acetylcysteine for preventing contrast-induced nephropathy: A randomised trial
Int J Cardiol (2006).
- 43.) Carraro M, F Malalan, R Antonione, F Stacul, M Cova, S Petz, M Assante, B Grynne, T Haider, LD Palma, L Faccini
Effects of dimeric vs. monomeric non-ionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: double-blind, randomized clinical trial
Eur. Radiol. (1998) 8: 144-147.
- 44.) 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: 444-8.
- 45.) Chalmers N., Jackson R. W.
Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment
Br J Radiol (1999) 72: 701-3.
- 46.) Chertow G. M., Lazarus J. M., Christiansen C. L., Cook E. F., Hammermeister K. E., Grover F., Daley J.
Preoperative renal risk stratification
Circulation (1997) 95: 878-84.
- 47.) Cigarroa R. G., Lange R. A., Williams R. H., Hillis L. D.
Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease
Am J Med (1989) 86: 649-52.
- 48.) Cochran S. T., Wong W. S., Roe D. J.
Predicting angiography-induced acute renal function impairment: clinical risk model
AJR Am J Roentgenol (1983) 141: 1027-33.
- 49.) Coyle L. C., Rodriguez A., Jeschke R. E., Simon-Lee A., Abbott K. C., Taylor A. J.
Acetylcysteine In Diabetes (AID): a randomized study of acetylcysteine for the prevention of contrast nephropathy in diabetics
Am Heart J (2006) 151: 1032 e9-12.
- 50.) Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, Pieper K, Skelton TN, Schwab SJ, Bashore TM
Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial.
Ann Intern Med. (1989) 110: 119-24.

LITERATURVERZEICHNIS

- 51.) D'Elia JA, Gleason RE, Alda M, Malarick C, Godley K, Warram J, Kaldany A, Weinrauch LA
Nephrotoxicity from angiographic contrast material. A prospective study
Am J Med. (1982) 72: 719-725.
- 52.) Deray G., Dubois M., Martinez F., Baumelou B., Beaufils H., Bourbouze R., Baumelou A., Jacobs C.
Renal effects of radiocontrast agents in rats: a new model of acute renal failure
Am J Nephrol (1990) 10: 507-13.
- 53.) Diaz-Sandoval L. J., Kosowsky B. D., Losordo D. W.
Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial)
Am J Cardiol (2002) 89: 356-8.
- 54.) Diez T., Bagilet D., Ramos M., Jolly H., Diab M., Marcucci R., Rojo L.
[Evaluation of two methods to avoid the nephropathy associated with radiologic contrast]
Medicina (B Aires) (1999) 59: 55-8.
- 55.) DiMari J., Megyesi J., Udvarhelyi N., Price P., Davis R., Safirstein R.
N-acetyl cysteine ameliorates ischemic renal failure
Am J Physiol (1997) 272: F292-8.
- 56.) Donadio C., Lucchesi A., Tramonti G., Calderazzi A., Gibilisco G., Paolicchi A., Giordani R., Bianchi C.
Glomerular and tubular effects of contrast media diatrizoate and iopromide
Ren Fail (1996) 18: 657-66.
- 57.) Duong M. H., MacKenzie T. A., Malenka D. J.
N-acetylcysteine prophylaxis significantly reduces the risk of radiocontrast-induced nephropathy: comprehensive meta-analysis
Catheter Cardiovasc Interv (2005) 64: 471-9.
- 58.) Durham J. D., 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: 2202-7.
- 59.) Dussol B., Morange S., Loundoun A., Auquier P., Berland Y.
A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients
Nephrol Dial Transplant (2006) 21: 2120-6.
- 60.) Efrati S., Dishy V., Averbukh M., Blatt A., Krakover R., Weisgarten J., Morrow J. D., Stein M. C., Golik A.
The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography
Kidney Int (2003) 64: 2182-7.

LITERATURVERZEICHNIS

- 61.) Eisenberg R.L., Bank W.O., Hedgock M.W.
Renal failure after major angiography can be avoided with hydration
Am J Roentgenol (1981) 136: 859-861.
- 62.) El Mahmoud R., Le Feuvre C., Le Quan Sang K. H., Helft G., Beygui F., Batisse J. P., Metzger J. P.
Absence of nephro-protective effect of acetylcysteine in patients with chronic renal failure investigated by coronary angiography
Arch Mal Coeur Vaiss (2003) 96: 1157-61.
- 63.) Erley C. M., Duda S. H., 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: 1146-9.
- 64.) Erley C. M., Duda S. H., Schlepckow S., Koehler J., Huppert P. E., Strohmaier W. L., Bohle A., Risler T., Osswald H.
Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application
Kidney Int (1994) 45: 1425-31.
- 65.) Felder R. A., Felder C. C., Eisner G. M., Jose P. A.
The dopamine receptor in adult and maturing kidney
Am J Physiol (1989) 257: F315-27.
- 66.) Fishbane S., Durham J. H., Marzo K., Rudnick M.
N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy
J Am Soc Nephrol (2004) 15: 251-60.
- 67.) Fung J. W., Szeto C. C., Chan W. W., Kum L. C., Chan A. K., Wong J. T., 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: 801-8.
- 68.) Gandhi M. R., Brown P., Romanowski C. A., Morcos S. K., Campbell S., el Nahas A. M., Gray T. A.
The use of theophylline, an adenosine antagonist in the prevention of contrast media induced nephrotoxicity
Br J Radiol (1992) 65: 838.
- 69.) Gare M., Haviv Y. S., Ben-Yehuda A., Rubinger D., Bdolah-Abram T., Fuchs S., Gat O., Popovtzer M. M., Gotsman M. S., Mosseri M.
The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography
J Am Coll Cardiol (1999) 34: 1682-8.
- 70.) Goldenberg I., Shechter M., Matetzky S., Jonas M., Adam M., Pres H., Elian D., Agranat O., Schwammenthal E., Guetta V.

LITERATURVERZEICHNIS

- 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: 212-8.
- 71.) Gomes V. O., Poli de Figueredo C. E., Caramori P., Lasevitch R., Bodanese L. C., Araujo A., Roedel A. P., Caramori A. P., Brito F. S., Jr., Bezerra H. G., Nery P., Brizolara A.
N-acetylcysteine does not prevent contrast induced nephropathy after cardiac catheterisation with an ionic low osmolality contrast medium: a multicentre clinical trial
Heart (2005) 91: 774-8.
- 72.) Granger D. N., Hollwarth M. E., Parks D. A.
Ischemia-reperfusion injury: role of oxygen-derived free radicals
Acta Physiol Scand Suppl (1986) 548: 47-63.
- 73.) Grynne B. H., Nossen J. O., Bolstad B., Borch K. W.
Main results of the first comparative clinical studies on Visipaque
Acta Radiol Suppl (1995) 399: 265-70.
- 74.) Gulel O., Keles T., Eraslan H., Aydogdu S., Diker E., Ulusoy V.
Prophylactic acetylcysteine usage for prevention of contrast nephropathy after coronary angiography
J Cardiovasc Pharmacol (2005) 46: 464-7.
- 75.) Gupta R. K., Kapoor A., Tewari S., Sinha N., Sharma R. K.
Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study
Indian Heart J (1999) 51: 521-6.
- 76.) Gurkowski L., MacDougall M., Wiegmann T.
Effects of misoprostol on contrast-induced renal dysfunction
Am J Ther (1995) 2: 837-842.
- 77.) Guru V., Fremes S. E.
The role of N-acetylcysteine in preventing radiographic contrast-induced nephropathy
Clin Nephrol (2004) 62: 77-83.
- 78.) Haeussler U., Riedel M., Keller F.
Free reactive oxygen species and nephrotoxicity of contrast agents
Kidney Blood Press Res (2004) 27: 167-71.
- 79.) Harkonen S., Kjellstrand C.M.
Exacerbation of diabetic renal failure following intravenous pyelography
Am J Med (1977) 63: 939-943.
- 80.) Haylor J. L., Morcos S. K.
An oral ET(A)-selective endothelin receptor antagonist for contrast nephropathy?
Nephrol Dial Transplant (2001) 16: 1336-7.

LITERATURVERZEICHNIS

- 81.) Heyman S. N., Brezis M., Epstein F. H., Spokes K., Silva P., Rosen S.
Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin
Kidney Int (1991) 40: 632-42.
- 82.) Heyman S. N., Clark B. A., 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: 58-65.
- 83.) Heyman S. N., Rosen S., Brezis M.
Radiocontrast nephropathy: a paradigm for the synergism between toxic and hypoxic insults in the kidney
Exp Nephrol (1994) 2: 153-7.
- 84.) Heyman SN, Goldfarb M, Shina A, Karmeli F, Rosen S
N-acetylcystein ameliorates renal microcirculation: Studies in rats
Kidney Int. (2003) 63: 634-641.
- 85.) Heymann S.N., Reichman J., Brezis M.
Pathophysiology of radiocontrast nephropathy. A role for medullary hypoxia
Invest Radiol (1999) 34: 685-691.
- 86.) Hizoh I, Strater J, Schick CS, Kubler W, Haller C
Radiocontrast-induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity
Nephrol Dial Transplant. (1998) 13: 911-8.
- 87.) Hoffmann U., Fischereeder M., Kruger B., Drobnik W., Kramer B. K.
The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable
J Am Soc Nephrol (2004) 15: 407-10.
- 88.) Hou S. H., Bushinsky D. A., Wish J. B., Cohen J. J., Harrington J. T.
Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study
Am J Med (1983) 74: 243-8.
- 89.) Huber W, Ilgmann K, Page M, Hennig M, Schweigart U, Jeschke B, Lutlisky L, Weiss W, Salmhofer H, Classen M
The Effect of Theophylline on Contrast-Induced Nephropathy: A Controlled, Randomized, Double-Blind Study
Radiology (2002) 223: 772-779.
- 90.) Huber W., Eckel F., Hennig M., Rosenbrock H., Wacker A., Saur D., Sennefelder A., Hennico R., Schenk C., Meining A., Schmelz R., Fritsch R., Weiss W., Hamar P., Heemann U., Schmid R. M.
Prophylaxis of contrast material-induced nephropathy in patients in intensive care: acetylcysteine, theophylline, or both? A randomized study
Radiology (2006) 239: 793-804.
- 91.) Huber W., Ilgmann K., Page M., Hennig M., Schweigart U., Jeschke B., Lutlisky L., Weiss W., Salmhofer H., Classen M.

LITERATURVERZEICHNIS

- Effect of theophylline on contrast material-nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study
Radiology (2002) 223: 772-9.
- 92.) 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: 471-81.
- 93.) 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: 1200-9.
- 94.) Huber W., Schipek C., Ilgmann K., Page M., Hennig M., Wacker A., Schweigart U., Lutinsky 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: 1157-62.
- 95.) Hunter J. V., Kind P. R.
Nonionic iodinated contrast media: potential renal damage assessed with enzymuria
Radiology (1992) 183: 101-4.
- 96.) Isenbarger D. W., Kent S. M., O'Malley P. G.
Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy
Am J Cardiol (2003) 92: 1454-8.
- 97.) Ix J. H., McCulloch C. E., Chertow G. M.
Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis
Nephrol Dial Transplant (2004) 19: 2747-53.
- 98.) Jadad A. R., Moore R. A., Carroll D., Jenkinson C., Reynolds D. J., Gavaghan D. J., McQuay H. J.
Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?
Control Clin Trials (1996) 17: 1-12.
- 99.) Jakobsen J. A.
Renal effects of iodixanol in healthy volunteers and patients with severe renal failure
Acta Radiol Suppl (1995) 399: 191-5.
- 100.) Jakobsen J. A., Berg K. J., Brodahl U., Laake B., Moxness A.
Renal effects of nonionic contrast media after cardioangiography
Acta Radiol (1994) 35: 191-6.

LITERATURVERZEICHNIS

- 101.) Jakobsen J. A., Berg K. J., Kjaersgaard P., Kolmannskog F., Nordal K. P., Nossen J. O., Rootwelt K.
Angiography with nonionic X-ray contrast media in severe chronic renal failure: renal function and contrast retention
Nephron (1996) 73: 549-56.
- 102.) Kahlon JP, Moser L, Rosman H, al. et
Effectiveness of n-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy: is the jury still out?
Circulation (2002) 106: II-691.
- 103.) Kapoor A., Kumar S., Gulati S., Gambhir S., Sethi R. S., Sinha N.
The role of theophylline in contrast-induced nephropathy: a case-control study
Nephrol Dial Transplant (2002) 17: 1936-41.
- 104.) Karow Thomas, Lang-Roth Ruth.
Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie:
Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden. *Karow, Thomas*, (2004).
- 105.) Katholi R. E., Taylor G. J., McCann W. P., Woods W. T., Jr., Womack K. A., McCoy C. D., Katholi C. R., Moses H. W., Mishkel G. J., Lucore C. L., et al.
Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline
Radiology (1995) 195: 17-22.
- 106.) Katholi R. E., Woods W. T., Jr., Taylor G. J., Deitrick C. L., Womack K. A., Katholi C. R., McCann W. P.
Oxygen free radicals and contrast nephropathy
Am J Kidney Dis (1998) 32: 64-71.
- 107.) Katzberg R. W., Meggs L. G., Schulman G., Hollenberg N. K.
Contrast medium-induced renal vasoconstriction and endogenous vasoconstrictor hormones
Br J Radiol (1982) 55: 266-8.
- 108.) Kay J., Chow W. H., Chan T. M., Lo S. K., Kwok O. H., 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: 553-8.
- 109.) Kefer J. M., Hanet C. E., Boitte S., Wilmotte L., De Kock M.
Acetylcysteine, coronary procedure and prevention of contrast-induced worsening of renal function: which benefit for which patient?
Acta Cardiol (2003) 58: 555-60.
- 110.) Khoury Z., Schlicht J. R., Como J., Karschner J. K., Shapiro A. P., Mook W. J., Weber R. J.
The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media
Pharmacotherapy (1995) 15: 59-65.

LITERATURVERZEICHNIS

- 111.) Kien N. D., Moore P. G., Jaffe R. S.
Cardiovascular function during induced hypotension by fenoldopam or sodium nitroprusside in anesthetized dogs
Anesth Analg (1992) 74: 72-8.
- 112.) Koch J. A., 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: 43-9.
- 113.) Kolonko A., Wiecek A., Kokot F.
The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents
J Nephrol (1998) 11: 151-6.
- 114.) Kotlyar E., Keogh A. M., Thavapalachandran S., Allada C. S., Sharp J., Dias L., Muller D.
Prehydration alone is sufficient to prevent contrast-induced nephropathy after day-only angiography procedures--a randomised controlled trial
Heart Lung Circ (2005) 14: 245-51.
- 115.) Kramer B. K., Preuner J., Ebenburger A., Kaiser M., Bergner U., Eilles C., Kammerl M. C., Riegger G. A., Birnbaum D. E.
Lack of renoprotective effect of theophylline during aortocoronary bypass surgery
Nephrol Dial Transplant (2002) 17: 910-5.
- 116.) Kshirsagar A. V., Poole C., Mottl A., Shoham D., Franceschini N., Tudor G., Agrawal M., Denu-Ciocca C., Magnus Ohman E., Finn W. F.
N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials
J Am Soc Nephrol (2004) 15: 761-9.
- 117.) Kurnik B. R., Allgren R. L., Genter F. C., Solomon R. J., Bates E. R., Weisberg L. S.
Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy
Am J Kidney Dis (1998) 31: 674-80.
- 118.) Lapenna D., De Gioia S., Mezzetti A., Ciofani G., Festi D., Cuccurullo F.
Aminophylline: could it act as an antioxidant in vivo?
Eur J Clin Invest (1995) 25: 464-70.
- 119.) Lautin E. M., Freeman N. J., Schoenfeld A. H., Bakal C. W., Haramati N., Friedman A. C., Lautin J. L., Braha S., Kadish E. G., Sprayregen S., et al.
Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors
AJR Am J Roentgenol (1991) 157: 49-58.
- 120.) Lee H. C., Yen H. W., Sheu S. H.

LITERATURVERZEICHNIS

- Effects of different contrast media on glutathione peroxidase and superoxide dismutase activities in the heart and kidneys of normal and streptozotocin-induced diabetic rats
J Formos Med Assoc (2006) 105: 530-5.
- 121.) 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: 358-62.
- 122.) Levy E. M., Viscoli C. M., Horwitz R. I.
The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis
Jama (1996) 275: 1489-94.
- 123.) Liu R., Nair D., Ix J., Moore D. H., Bent S.
N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. A systematic review and meta-analysis
J Gen Intern Med (2005) 20: 193-200.
- 124.) Louis B.M., Hoch B.S., Hernandez C., Namboodiri N., Neiderman G., Nissenbaum A., Foti F.P., Magno A., Banayat G., Fata F., Manohar N.L., Lipner H.I.
Protection from the nephrotoxicity of contrast dye
Ren Fail (1996) 18: 639-646.
- 125.) Loutrianakis E, Stella D, Hussain A, al. et
Randomized comparison of fenoldopam and N-acetylcysteine to saline in the prevention of radio-contrast induced nephropathy
J Am Coll Cardiol (2003) 41(suppl): 327A.
- 126.) MacNeill BD, Harding SA, Bazari H, Patton KK, Colon-Hernandez P, DeJoseph D, IK Jang
Prophylaxis of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography
Catheter Cardiovasc Interv. (2003) 60: 458-61.
- 127.) Madyoon H., Croushore L., Weaver D., Mathur V.
Use of fenoldopam to prevent radiocontrast nephropathy in high-risk patients
Catheter Cardiovasc Interv (2001) 53: 341-5.
- 128.) Manske C. L., Sprafka J. M., Strony J. T., Wang Y.
Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography
Am J Med (1990) 89: 615-20.
- 129.) Marenzi G., Assanelli E., Marana I., Lauri G., Campodonico J., Grazi M., De Metrio M., Galli S., Fabbiochi F., Montorsi P., Veglia F., Bartorelli A. L.
N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty
N Engl J Med (2006) 354: 2773-82.
- 130.) Marenzi G., Marana I., Lauri G., Assanelli E., Grazi M., Campodonico J., Trabatttoni D., Fabbiochi F., Montorsi P., Bartorelli A. L.

LITERATURVERZEICHNIS

- The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration
N Engl J Med (2003) 349: 1333-40.
- 131.) Matzkies F. K., Tombach B., Kisters K., Schuhmann G., Hohage H., Schaefer R. M.
Clearance of iopromide during haemodialysis with high- and low-flux membranes
Acta Radiol (1999) 40: 220-3.
- 132.) McCarthy C.S., Becker J.
Multiple myeloma and contrast media
Radiology (1992) 183: 519-521.
- 133.) McCullough P.A., Wolyn R., Rocher L.L., Levin R.N., O'Neill W.W.
Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality
Am J Med (1997) 103: 368-375.
- 134.) Meine TJ, Washam JB
N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy
Am Heart J (2004) 147: 440-441.
- 135.) Merten G. J., Burgess W. P., Gray L. V., Holleman J. H., Roush T. S., Kowalchuk G. J., Bersin R. M., Van Moore A., Simonton C. A., 3rd, Rittase R. A., Norton H. J., Kennedy T. P.
Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial
Jama (2004) 291: 2328-34.
- 136.) Miller G.M., Wilie E.J., Hinman F.
Renal complications from aortography
Surgery (1954) 35: 885-887.
- 137.) Miner S. E., Dzavik V., Nguyen-Ho P., Richardson R., Mitchell J., Atchison D., Seidelin P., Daly P., Ross J., McLaughlin P. R., Ing D., Lewycky P., Barolet A., Schwartz L.
N-acetylcysteine reduces contrast-associated nephropathy but not clinical events during long-term follow-up
Am Heart J (2004) 148: 690-5.
- 138.) Misra D., Leibowitz K., Gowda R. M., Shapiro M., Khan I. A.
Role of N-acetylcysteine in prevention of contrast-induced nephropathy after cardiovascular procedures: a meta-analysis
Clin Cardiol (2004) 27: 607-10.
- 139.) Moon S. S., Back S. E., Kurkus J., Nilsson-Ehle P.
Hemodialysis for elimination of the nonionic contrast medium iohexol after angiography in patients with impaired renal function
Nephron (1995) 70: 430-7.
- 140.) Moore R. D., Steinberg E. P., Powe N. R., Brinker J. A., Fishman E. K., Graziano S., Gopalan R.

LITERATURVERZEICHNIS

- Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial
Radiology (1992) 182: 649-55.
- 141.) Morcos S. K.
Contrast media-induced nephrotoxicity--questions and answers
Br J Radiol (1998) 71: 357-65.
- 142.) Moreau J. F., Lesavre P., de Luca H., Hennessen U., Fischer A. M., Giwerc M.
General toxicity of water-soluble iodinated contrast media. Pathogenic concepts
Invest Radiol (1988) 23 Suppl 1: S75-8.
- 143.) Mudge G. H.
Nephrotoxicity of urographic radiocontrast drugs
Kidney Int (1980) 18: 540-52.
- 144.) Mueller C., Buerkle G., Buettner H. J., Petersen J., Perruchoud A. P., 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: 329-36.
- 145.) 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: 368-71.
- 146.) Murray RD , Churchill PC
Concentration dependency of the renal vascular and renin secretory responses to adenosine receptor agonists
J Pharm Experiment Ther. (1995) 232: 189-193.
- 147.) Nallamotheu B. K., Shojanian K. G., Saint S., Hofer T. P., Humes H. D., Moscucci M., Bates E. R.
Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis
Am J Med (2004) 117: 938-47.
- 148.) Navis G., Faber H. J., de Zeeuw D., de Jong P. E.
ACE inhibitors and the kidney. A risk-benefit assessment
Drug Saf (1996) 15: 200-11.
- 149.) Ng TM, Shurmur SW, Silver M, Nissen LR, O'Leary EL, Rigmaiden RS, Cieciorca M, Porter LL, Ineck BA, Kline ME, SE Puumala
Comparison of N-acetylcysteine and fenoldopam for preventing contrast-induced nephropathy (CAFCIN)
Int J Cardiol (2006) 109: 322-328.
- 150.) Ochoa A., Pellizzon G., Addala S., Grines C., Isayenko Y., Boura J., Rempinski D., O'Neill W., Kahn J.

LITERATURVERZEICHNIS

- Abbreviated dosing of N-acetylcysteine prevents contrast-induced nephropathy after elective and urgent coronary angiography and intervention
J Interv Cardiol (2004) 17: 159-65.
- 151.) Oldemeyer J. B., Biddle W. P., Wurdeman R. L., Mooss A. N., Cichowski E., Hilleman D. E.
Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography
Am Heart J (2003) 146: E23.
- 152.) Oldroyd S. D., Fang L., Haylor J. L., Yates M. S., El Nahas A. M., Morcos S. K.
Effects of adenosine receptor antagonists on the responses to contrast media in the isolated rat kidney
Clin Sci (Lond) (2000) 98: 303-11.
- 153.) Oldroyd S. D., Haylor J. L., Morcos S. K.
Bosentan, an orally active endothelin antagonist: effect on the renal response to contrast media
Radiology (1995) 196: 661-5.
- 154.) Oldroyd S., Slee S. J., Haylor J., Morcos S. K., Wilson C.
Role for endothelin in the renal responses to radiocontrast media in the rat
Clin Sci (Lond) (1994) 87: 427-34.
- 155.) Pannu N., Wiebe N., Tonelli M.
Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy
Jama (2006) 295: 2765-79.
- 156.) Parfrey P. S., Griffiths S. M., Barrett B. J., Paul M. D., 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: 143-9.
- 157.) Parvez, Zaheer
Contrast media, biologic effects and clinical application
CRC Press, Boca Raton, Florida (1987): S. 56.
- 158.) Pendergrass E.P., Hodes P.J., Trondreau R.J., Powell C.C., Burdick E.D.
Further consideration of deaths and unfavorable sequelae following administration of contrast media in urography in the United States
Am J Roentgenol (1955) 74: 262-287.
- 159.) Pflueger A. C., Schenk F., Osswald H.
Increased sensitivity of the renal vasculature to adenosine in streptozotocin-induced diabetes mellitus rats
Am J Physiol (1995) 269: F529-35.
- 160.) Price R. G.
Measurement of N-acetyl-beta-glucosaminidase and its isoenzymes in urine methods and clinical applications
Eur J Clin Chem Clin Biochem (1992) 30: 693-705.

LITERATURVERZEICHNIS

- 161.) Rashid S. T., Salman M., Myint F., Baker D. M., Agarwal S., Sweny P., Hamilton G.
Prevention of contrast-induced nephropathy in vascular patients undergoing angiography: a randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine
J Vasc Surg (2004) 40: 1136-41.
- 162.) Rezkalla S. H., Benz M.
Effectiveness of acetylcysteine on preventing renal dysfunction in patients undergoing coronary procedures
Wmj (2004) 103: 38-41.
- 163.) Rich M. W., Crecelius C. A.
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: 1237-42.
- 164.) Ristikankare A., Kuitunen T., Kuitunen A., Uotila L., Vento A., Suojaranta-Ylinen R., Salmenpera M., Poyhia R.
Lack of renoprotective effect of i.v. N-acetylcysteine in patients with chronic renal failure undergoing cardiac surgery
Br J Anaesth (2006).
- 165.) Rudnick M. R., Goldfarb S., Wexler L., Ludbrook P. A., Murphy M. J., Halpern E. F., 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: 254-61.
- 166.) 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: 713-727.
- 167.) Salom M. G., Ramirez P., Carbonell L. F., Lopez Conesa E., Cartagena J., Quesada T., Parrilla P., Fenoy F. J.
Protective effect of N-acetyl-L-cysteine on the renal failure induced by inferior vena cava occlusion
Transplantation (1998) 65: 1315-21.
- 168.) Schünemann H. J., Fretheim A., Oxman A. D.
Improving the use of research evidence in guideline development: 9. Grading evidence and recommendations
Health Research Policy and Systems (2006) 4:21.
- 169.) Schunemann H. J., Hill S. R., Kakad M., Bellamy R., Uyeki T. M., Hayden F. G., Yazdanpanah Y., Beigel J., Chotpitayasunondh T., Del Mar C., Farrar J., Tran T. H., Ozbay B., Sugaya N., Fukuda K., Shindo N., Stockman L., Vist G. E., Croisier A., Nagjdaliyev A., Roth C., Thomson G., Zucker H., Oxman A. D.
WHO Rapid Advice Guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus
Lancet Infect Dis (2007) 7: 21-31.

LITERATURVERZEICHNIS

- 170.) Shammass N. W., Kapalis M. J., Harris M., McKinney D., Coyne E. P.
Aminophylline does not protect against radiocontrast nephropathy in patients
undergoing percutaneous angiographic procedures
J Invasive Cardiol (2001) 13: 738-40.
- 171.) 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: 65-71.
- 172.) Shyu K. G., Cheng J. J., Kuan P.
Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal
renal function undergoing a coronary procedure
J Am Coll Cardiol (2002) 40: 1383-8.
- 173.) Solomon R.
Contrast-medium-induced acute renal failure
Kidney Int (1998) 53: 230-42.
- 174.) 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: 1416-20.
- 175.) Spangberg-Viklund B., Berglund J., Nikonoff T., Nyberg P., Skau T., Larsson
R.
Does prophylactic treatment with felodipine, a calcium antagonist, prevent
low-osmolar contrast-induced renal dysfunction in hydrated diabetic and
nondiabetic patients with normal or moderately reduced renal function?
Scand J Urol Nephrol (1996) 30: 63-8.
- 176.) Spielman W. S., Osswald H.
Blockade of postocclusive renal vasoconstriction by an angiotensin II
antagonists: evidence for an angiotensin-adenosine interaction
Am J Physiol (1979) 237: F463-7.
- 177.) Sterner G., Frennby B., Kurkus J., Nyman U.
Does post-angiographic hemodialysis reduce the risk of contrast-medium
nephropathy?
Scand J Urol Nephrol (2000) 34: 323-6.
- 178.) Stiles G. L.
Adenosine receptors
J Biol Chem (1992) 267: 6451-4.
- 179.) Stone G. W., McCullough P. A., Tumlin J. A., Lepor N. E., 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: 2284-91.

LITERATURVERZEICHNIS

- 180.) Tadros G. M., Mouhayar E. N., Akinwande A. O., Campbell B., Wood C., Blankenship J. A.
Prevention of radiocontrast-induced nephropathy with N-acetylcysteine in patients undergoing coronary angiography
J Invasive Cardiol (2003) 15: 311-4.
- 181.) Taliercio C.P., Vlietstra R.E., Fisher L.D., Burnett J.C.
Risks of renal dysfunction with cardiac angiography
Ann Intern Med (1986) 104: 501-504.
- 182.) Tepel M., Aspelin P., Lameire N.
Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach
Circulation (2006) 113: 1799-806.
- 183.) Tepel M., van der Giet M., 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: 180-4.
- 184.) Tepel M., van der Giet M., Statz M., Jankowski J., Zidek W.
The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized, controlled trial
Circulation (2003) 107: 992-5.
- 185.) Thadhani RI, Camargo CA, Xavier RJ, Fang LST, Bazari H
Atheroembolic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 histologically proven cases
Medicine (1995) 74: 350-358.
- 186.) Trivedi HL, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, Hewett J
A randomised prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephropathy.
Nephron Clin. Pract. (2003) 93: c29-34.
- 187.) Tublin M. E., Tessler F. N., McCauley T. R., Kesack C. D.
Effect of hydration status on renal medulla attenuation on unenhanced CT scans
AJR Am J Roentgenol (1997) 168: 257-9.
- 188.) Tumlin J. A., Wang A., Murray P. T., Mathur V. S.
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: 894-903.
- 189.) 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: 529-33.
- 190.) VanZee B. E., Hoy W. E., Talley T. E., Jaenike J. R.

LITERATURVERZEICHNIS

- Renal injury associated with intravenous pyelography in nondiabetic and diabetic patients
Ann Intern Med (1978) 89: 51-4.
- 191.) Vix V.A.
Intravenous pyelography in multiple myeloma. A review of 52 studies in 40 patients
Radiology (1966) 87: 896-902.
- 192.) Vogt B., Ferrari P., Schonholzer C., Marti H. P., 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: 692-8.
- 193.) Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, Freed MI, Miller D, Rudnick MR, Szerlip H, Thames MD, Davidson CJ, Shusterman N, Schwab SJ
Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism.
Kidney Int. (2000) 57: 1675-80.
- 194.) Wang Y. X., Jia Y. F., Chen K. M., Morcos S. K.
Radiographic contrast media induced nephropathy: experimental observations and the protective effect of calcium channel blockers
Br J Radiol (2001) 74: 1103-8.
- 195.) Webb J. G., Pate G. E., Humphries K. H., Buller C. E., Shalansky S., Al Shamari A., Sutander A., Williams T., Fox R. S., Levin A.
A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect
Am Heart J (2004) 148: 422-9.
- 196.) Weinstein J. M., Heyman S., Brezis M.
Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy
Nephron (1992) 62: 413-5.
- 197.) Weisberg L. S., Kurnik P. B., Kurnik B. R.
Dopamine and renal blood flow in radiocontrast-induced nephropathy in humans
Ren Fail (1993) 15: 61-8.
- 198.) Weisberg L. S., Kurnik P. B., Kurnik B. R.
Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus
Kidney Int (1994) 45: 259-65.
- 199.) Westhuyzen J., Cross D. B., Cox S. V., Frenneaux M. P., Fleming S. J.
Urinary protein excretion following coronary angiography using a non-ionic radiocontrast agent
Ann Clin Biochem (1996) 33 (Pt 4): 349-51.

LITERATURVERZEICHNIS

- 200.) Xia Y., Khatchikian G., Zweier J. L.
Adenosine deaminase inhibition prevents free radical-mediated injury in the postischemic heart
J Biol Chem (1996) 271: 10096-102.
- 201.) Yao K., Heyne N., Erley C. M., 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: 99-104.
- 202.) Yenicerioglu Y., Yilmaz O., Sarioglu S., Ormen M., Akan P., Celik A., Camsari T.
Effects of N-acetylcysteine on radiocontrast nephropathy in rats
Scand J Urol Nephrol (2006) 40: 63-9.
- 203.) Yoshioka T., Fogo A., Beckman J. K.
Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion
Kidney Int (1992) 41: 1008-15.
- 204.) Zagler A., Azadpour M., Mercado C., Hennekens C. H.
N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials
Am Heart J (2006) 151: 140-5.
- 205.) Zhang H., Spapen H., Nguyen D. N., Rogiers P., Bakker J., Vincent J. L.
Effects of N-acetyl-L-cysteine on regional blood flow during endotoxic shock
Eur Surg Res (1995) 27: 292-300.

ANHANG: Studienprotokoll

		Datum / Uhrzeit	Serum-Kreatinin [mg/dl]	Serum- Harnstoff [mg/dl]
Screening (max. -48h)				
0h	KM-Untersuchung			
	Datum / Uhrzeit			
12h				
24h				
48h				
Verlaufskontrolle (über 48h)				

Bemerkungen:

Patientenaufkleber

**II. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München**

Klinikum Rechts der Isar

Direktor: Prof. Dr. R. Schmid

81675 München

Ismaninger Str. 22

Telefon: (089) 4140-0

Durchwahl: 4140-_____

Telefax: (089) 4140-_____

Telegrammadresse: Isarklinik

Telex: 524 404 klire-d

Patienteninformation / Einverständniserklärung:

Klinische Studie zu Prophylaxemöglichkeiten einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Für eine aussagekräftige Qualität der bei Ihnen geplanten Röntgenuntersuchung, ist die Gabe eines Kontrastmittels (Injektion in ein Blutgefäß) erforderlich. In der großen Mehrzahl der Fälle wird dieses gut vertragen und über die Niere wieder ausgeschieden.

Bei einem Teil der Patienten kann es allerdings zu einer Nierenschädigung kommen. Gefährdet sind insbesondere Personen mit vorbestehenden Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, hohem Alter und einigen anderen Risikofaktoren.

Untersuchungen an ca. 200 Patienten zeigten, dass das Risiko einer Kontrastmittelbedingten Nierenschädigung durch die einmalige Gabe des Medikaments **Theophyllin** vor der Untersuchung oder durch die wiederholte Einnahme des Medikaments **Acetylcystein** (vier Mal binnen zwei Tagen) verringert werden kann. Welches der beiden Medikamente den besseren Schutz bietet, oder ob eine Kombination beider Präparate noch besser wirkt, wurde bisher nicht untersucht.

Um Ihnen und zukünftigen Patienten besser helfen zu können, bitten wir Sie um die Teilnahme an einer klinischen Studie. Mit gleicher Wahrscheinlichkeit wird hierbei jeweils ein Teil der Patienten Theophyllin, Acetylcystein, beide Medikamente oder Placebo als Nierenschutz bekommen. Welche Prophylaxe, wird durch ein, vor Untersuchungsbeginn festgelegtes, statistisches Zufallsverfahren bestimmt. Dieses bezeichnet man als „Randomisierung“ und ist ein, bei Arzneimittelprüfungen allgemein übliches, Verfahren, um eine möglichst hohe wissenschaftliche Aussagekraft zu erzielen.

Theophyllin wird seit Jahrzehnten in der Therapie von Asthma und chronischer Bronchitis eingesetzt. **Nebenwirkungen** sind insbesondere bei einmaliger und

ANHANG: Patienteninformation

niedrig dosierter Gabe selten und harmlos. Gelegentlich findet sich eine kurz andauernde Beschleunigung des Pulses.

Auch **Acetylcystein** wird seit Jahrzehnten als schleimlösendes Medikament eingesetzt und ist ausgesprochen arm an Nebenwirkungen. Selten kommt es zu leichten Magen-Darm-Beschwerden oder zu allergischen Reaktionen.

Die Teilnahme an der Studie beinhaltet für Sie, außer der viermaligen Abgabe einer geringen Menge Urin und zusätzlichen Blutentnahmen, keine weiteren Belastungen. Sollten Sie dennoch Fragen haben, wenden Sie sich bitte an einen Ihrer behandelnden Ärzte oder an den Studienleiter PD Dr. Wolfgang Huber (4140-2265).

Einverständniserklärung:

Hiermit erkläre ich mich mit der Teilnahme an der oben genannten Studie einverstanden. Allgemeine Fragen wurden beantwortet und ich bin informiert, dass ich dieses Einverständnis jederzeit, ohne Angabe von Gründen, widerrufen kann.

München, den

Patient/Patientin

Arzt/Ärztin

Danksagung

Die letzte Seite soll jenen Personen gewidmet sein, die in den vergangenen Jahren einen wertvollen Beitrag zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

An erster Stelle möchte ich PD Dr. med. Wolfgang Huber nennen, der mich mit seiner exzellenten Betreuung durch diese Doktorarbeit geführt hat. Sein enormes Wissen, die Erfahrung und die Bereitschaft, mich daran teilhaben zu lassen, waren mir Vorbild und zugleich richtungsweisend für den Einstieg in wissenschaftliches Arbeiten. Nicht nur in universitären, sondern auch in persönlichen Belangen stand er mir immer mit Rat und Tat zur Seite, wofür ich ihm sehr dankbar bin.

Ein besonderes Dankeschön sei auch den Ärzten, Schwestern und Pflegern der internistischen und angiologischen Stationen des Klinikums Rechts der Isar (Stationen 1/7, 2/3, 2/4, 2/5, 2/11, 3/2, 3/4, 3/10, 3/14) und Deutschen Herzzentrums München (DHZ) ausgesprochen. Das Screening von Patienten, die korrekte Gabe der Studienmedikation, die Proteinuriediagnostik, sowie die ein oder andere Blutabnahme wären ohne deren uneigennützig Mithilfe nicht möglich gewesen. Hervorheben möchte ich Herrn Dr. med. Rutz und Frau Dr. med. Annette Wacker, die einen großen Teil zur Vollständigkeit der gesammelten Daten aus dem DHZ beigetragen haben. Auch Frau Dr. med. Schneider gilt mein herzlicher Dank für ihre Hilfe, aus der immensen Datenbank aller Studienpatienten des Klinikums Rechts der Isar diejenigen rauszufiltern, die für die Proteinurieauswertung dieser Studie vorgesehen waren.

Herrn Dr. Michael Hennig vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) gilt meine besondere Anerkennung für die detaillierte statistische Auswertung der erhobenen Daten. Ähnliches gilt für Herrn Dr. med. Philipp Sämann, der mir in ausführlichen Gesprächen das Statistikprogramm SPSS erklärt hat.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie herzlichst bedanken, die mich über all die Jahre meines Studiums begleitet und finanziell getragen hat. Ihre Gedanken und Ratschläge haben mich motiviert und mir oftmals einen neuen Blickwinkel der Dinge eröffnet. Insbesondere meine Mutter hat durch ihre liebevolle Fürsorge und unermüdliche Unterstützung den Grundstein für den erfolgreichen Abschluss meiner Ausbildung und schließlich auch der Doktorarbeit gelegt. Ihr gilt mein größter Dank.