

**TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

**II. Medizinische Klinik**

**Klinikum rechts der Isar**

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

**Prospektive randomisierte Studie zur Prophylaxe der Kontrastmittelnephropathie**

–

**Hydrierung mit Natriumbicarbonat oder Natriumchlorid**

Sebastian Schmid

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

Die Dissertation wurde am 01.12.2008 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 29.04.2009 angenommen.

*Meinen Eltern*

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>7</b>
<b>I. EINLEITUNG</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Kontrastmittel</b> .....	<b>8</b>
1.1 Verwendung von Kontrastmitteln bei bildgebenden Verfahren.....	8
1.2 Arten von Kontrastmittel .....	8
1.3 Pharmakodynamik und -kinetik .....	9
1.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	10
1.4.1 Allergische Reaktionen.....	10
1.4.2 Schilddrüsenfunktionsstörungen .....	11
1.4.3 Kontrastmittelnephropathie.....	11
1.4.4 Wechselwirkungen .....	12
1.4.5 Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	12
<b>2. Kontrastmittelnephropathie</b> .....	<b>12</b>
2.1 Definition .....	12
2.2 Inzidenz.....	14
2.3 Relevanz und Prognose.....	14
2.4 Risikofaktoren .....	15
2.4.1 Niereninsuffizienz .....	16
2.4.2 Diabetes mellitus .....	16
2.4.3 Kontrastmitteldosis und Art der Applikation.....	16
2.4.4 Diuretika.....	17
2.4.5 Nephrotoxische Begleitmedikation .....	18
2.4.6 Hohes Alter .....	18
2.4.7 Nierentransplantation.....	18
2.4.8 Herzinsuffizienz und Hypertonus.....	18
2.4.9 Plasmozytom .....	19
2.4.10 Sonstige Risikofaktoren.....	19
2.4.11 Zusammenfassung und Bewertung der Risikofaktoren.....	19
2.5 Differentialdiagnosen.....	20
2.6 Pathophysiologie .....	21
2.6.1 Direkte Tubuluszellschädigung.....	23
2.6.2 Missverhältnis von Vasokonstriktion und Vasodilatation .....	23

2.6.3 Flüssigkeits- und Antioxidantien-Haushalt.....	25
2.7 Therapie .....	26
2.8 Prophylaxe.....	26
<b>II. FRAGESTELLUNG.....</b>	<b>27</b>
<b>III. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>28</b>
<b>1. Studienart .....</b>	<b>28</b>
<b>2. Population .....</b>	<b>28</b>
2.1 Patienten.....	28
2.2 Einschlusskriterien.....	28
2.3 Ausschlusskriterien.....	29
2.4 Ausschluss aus der Auswertung .....	29
<b>3. Studienablauf.....</b>	<b>30</b>
3.1 Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien .....	30
3.2 Aufklärung und Einwilligung des Patienten .....	30
3.3 Basisuntersuchung und Anlegen eines Patientenprotokolls.....	30
3.4 Erfassung von Vorerkrankungen, Risikofaktoren und Medikation.....	30
3.5 Studienmedikation und Randomisierung.....	31
3.6 Applikation der Studienmedikation.....	31
3.7 Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen .....	32
3.8 Laboruntersuchungen und Follow-up.....	32
3.9 Nachverfolgung der Patienten mit Kontrastmittelneuropathie.....	34
<b>4. Auswertung.....</b>	<b>34</b>
4.1 Primärer und sekundärer Endpunkt .....	34
4.2 Statistische Analyse .....	34
<b>IV. ERGEBNISSE .....</b>	<b>36</b>
<b>1. Ausgangssituation.....</b>	<b>36</b>
1.1 Ausgeschlossene Fälle .....	36
1.2 Patientenkollektiv .....	37
1.3 Untersuchungsart .....	38
1.4 Kontrastmittel.....	39
1.5 Vergleichbarkeit der beiden Gruppen.....	39
1.6 Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.....	41

<b>2. Primärer Endpunkt</b> .....	<b>41</b>
2.1 Inzidenz der Kontrastmittelneuropathie.....	41
2.2 Inzidenz der KMN nach Barrett.....	42
<b>3. Sekundäre Endpunkte</b> .....	<b>43</b>
3.1 Verlauf der Retentionsparameter.....	43
3.1.1 Kreatinin.....	43
3.1.2 Glomeruläre Filtrationsrate.....	45
3.1.3 Harnstoff.....	46
3.2 Einfluss der Prophylaxe auf Blut und Urin des Patienten.....	47
3.2.1 pH-Wert.....	47
3.2.2 Kalium.....	48
3.2.3 Natrium.....	48
3.2.4 Bicarbonat.....	48
3.2.5 Urin-pH.....	49
3.2.6 Kalium, Natrium und Kreatinin im Urin.....	50
3.3 Einfluss der Prophylaxe auf die Notwendigkeit einer Dialysebehandlung... 51	
3.4 Subgruppenanalyse.....	51
3.5 Multiple Regressionsanalyse.....	52
<b>4. Patienten mit Kontrastmittelneuropathie</b> .....	<b>53</b>
4.1 Charakteristika.....	53
4.2 Univariate Analyse der Patienten mit KMN.....	54
4.3 Verlauf der Retentionsparameter und Outcome.....	55
<b>V. DISKUSSION</b> .....	<b>57</b>
<b>1. Prophylaxe der KMN</b> .....	<b>57</b>
1.1 Inzidenz der KMN.....	57
1.2 Vergleich der beiden Gruppen.....	59
1.3 Verlauf der Retentionsparameter.....	59
1.4 Einfluss auf Blut und Urin.....	60
1.5 Einfluss auf die Dialysehäufigkeit.....	61
1.6 Risikofaktoren.....	61
1.7 Bewertung der Patienten mit KMN.....	62
1.8 Zusammenfassung.....	63
<b>2. Untersuchte Prophylaxen</b> .....	<b>63</b>

2.1 Theophyllin .....	64
2.1.1 Wirkungsmechanismus .....	64
2.1.2 Dosierung und Zeitpunkt der Gabe .....	65
2.1.3 Bisherige Studien.....	66
2.2 Hydrierung mit Natriumchlorid.....	67
2.2.1 Wirkungsmechanismus .....	68
2.2.2 Art, Dauer und Zeitpunkt der Hydrierung .....	68
2.2.3 Bisherige Studien.....	69
2.3 Hydrierung mit Natriumbicarbonat .....	70
2.3.1 Wirkungsmechanismus .....	70
2.3.2 Art und Dauer der Hydrierung .....	71
2.3.3 Bisherige Studien.....	71
<b>3. Weitere Prophylaxen .....</b>	<b>73</b>
3.1 Acetylcystein .....	73
3.2 Alternative Kontrastmittel.....	75
3.3 Prophylaktische Hämofiltration und Dialyse .....	77
3.4 Andere Prophylaxen .....	78
<b>4. Zusammenfassende Beurteilung der Prophylaxe der KMN .....</b>	<b>82</b>
<b>5. Magnetresonanztomographie als alternative Untersuchungstechnik.....</b>	<b>84</b>
5.1 Einsatz des MRT .....	84
5.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Gadolinium-Kontrastmitteln....	84
5.2.1 Gd-KM induzierte Nephropathie.....	85
5.2.2 Nephrogene systemische Fibrose .....	85
<b>6. Ausblick .....</b>	<b>87</b>
<b>7. Evidenzbasierte Prophylaxe der Kontrastmittelneuropathie .....</b>	<b>87</b>
<b>VI. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>91</b>
<b>VII. ANHANG .....</b>	<b>93</b>
<b>1. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>93</b>
<b>2. Danksagung .....</b>	<b>115</b>

## **ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

ACC	Acetylcystein
ANP	atriales natriuretisches Peptid
BE	Base excess
BGA	Blutgasanalyse
CT	Computertomographie
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
EPO	Erythropoetin
FDA	United States Food and Drug Administration
Gd	Gadolinium
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
KMN	Kontrastmittelnephropathie
Krea	Kreatinin
MRT	Magnetresonanztomographie
NaBic	Natriumbicarbonat
NaCl	Natriumchlorid
NSAID	nicht-steroidale antiinflammatorische Medikamente
NSF	Nephrogene systemische Fibrose
OR	odds ratio
RPF	renaler Plasmafluss
TIPSS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

# **I. EINLEITUNG**

## **1. Kontrastmittel**

### **1.1 Verwendung von Kontrastmitteln bei bildgebenden Verfahren**

Mit der Einführung von Kontrastmitteln (KM) in die radiologische Diagnostik im Jahre 1919 (69) konnte die Aussagekraft der durchgeführten Untersuchungen erhöht und das Spektrum für die Anwendung von Röntgendiagnostik entscheidend erweitert werden. KM werden in den radiologischen Abteilungen aller Krankenhäuser, aber auch in den Praxen niedergelassener Ärzte für eine Vielzahl von Untersuchungen genutzt. Die Diagnostik von Organen wie die der Leber ist ohne eine entsprechende Kontrastierung nur eingeschränkt möglich. Auch in der kardiologischen Untersuchung von Patienten werden KM in vielen Bereichen eingesetzt. Die Durchführung eines Herzkatheters wäre ohne KM nicht möglich. Die Verwendung von Kontrastmitteln in der Radiologie hat in den letzten Jahren sehr zugenommen. Im Jahre 1994 wurden in den USA 18 Millionen Patienten mit KM untersucht. (186)

### **1.2 Arten von Kontrastmittel**

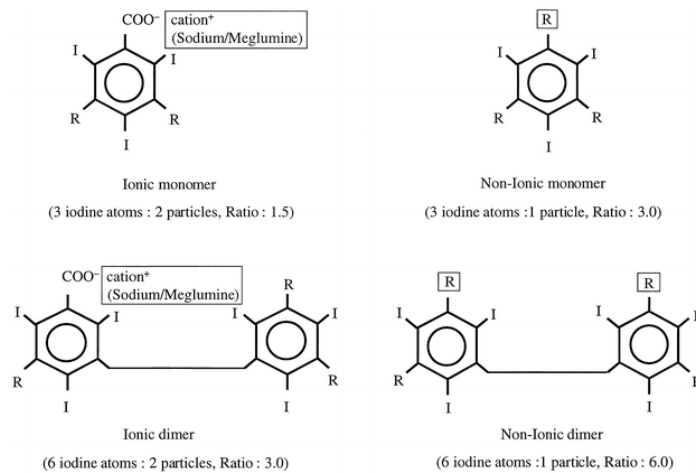
Generell werden Kontrastmittel, die in der täglichen Röntgendiagnostik verwendet werden, in wasserlösliche und nicht-wasserlösliche unterteilt.

Das klassische Beispiel für nicht-wasserlösliche KM ist das Barium-Sulfat. Es wird mit Wasser und verschiedenen anderen Substanzen zu einer weißlichen Emulsion vermischt. Diese Lösung wird für die orale Kontrastierung der Patienten verwendet. Auch bei diesen Medikamenten können unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie eine allergische Reaktion, Appendizitis oder Obstipation auftreten. Eine klare Kontraindikation für die Verwendung von Barium-Sulfat stellt der Verdacht auf eine Perforation dar. Da die nicht-wasserlöslichen KM nicht intravasal appliziert werden und kein Jod enthalten spielen sie in der Entstehung der Kontrastmittelneuropathie (KMN) keine Rolle.

Im Gegensatz dazu sind die bei Computertomographie und Herzkathetern zur Injektion in die Gefäße verwendeten KM wasserlöslich. Sie sind Derivate der Triiodbenzoesäure und somit iodhaltig. Generell können sie in ionisch und nicht ionisch unterteilt werden. Die Osmolarität der ionischen KM ist um den Faktor 5 bis 8 höher als die des Blutes,



weshalb sie in der heutigen radiologischen Diagnostik nicht mehr verwendet werden. Im Gegensatz dazu ist die Osmolarität der nicht-ionischen KM deutlich niedriger. Sie liegt für die heute verwendeten Substanzen im Bereich von 600 bis 900 mosmol/kg. Als Weiterentwicklung sind Iodixanol und Iotrolan blut- und liquoriston, weshalb für diese KM eine niedrigere Inzidenz der KMN postuliert wird. (3) Auf diesen Aspekt wird in Kapitel 3.2 der Diskussion noch näher eingegangen.



**Abbildung 1:** Einteilung der jodhaltigen Kontrastmittel; aus (128)

### 1.3 Pharmakodynamik und -kinetik

Alle nicht-ionischen wasserlöslichen jodhaltigen KM werden fast ausschließlich renal eliminiert. Sie werden durch die Bowman-Membran glomerulär filtriert und im Tubulussystem nicht rückresorbiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt in etwa ein bis zwei Stunden und wird von der Nierenfunktion des Patienten beeinflusst (136). Ein Teil der Ausscheidung erfolgt auch biliär über den Darm. Dies gilt im Besonderen für Iotroxinsäure. Trotz der festen Bindung des Jods am Benzol-Ring wird ein Teil dieser Atome im Körper von der Ringstruktur abgespalten. Außerdem enthalten alle KM herstellungsbedingt einen gewissen Anteil an Jod. Somit entwickeln KM ihre unerwünschten Wirkungen vor allem an der Niere und interferieren mit dem Metabolismus der Schilddrüse (94).

## 1.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

### 1.4.1 Allergische Reaktionen

Obwohl es gewisse Risikofaktoren, wie z.B. frühere Allergien, für das Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion auf KM gibt, ist die Reaktion des Patienten im Allgemeinen nicht vorhersehbar. Die allergische Reaktion wird, entgegen früherer Meinung, nicht durch das enthaltene Jod verursacht. Vielmehr spielen die KM-Moleküle selbst eine entscheidende Rolle in der immer noch weitgehend unverstandenen Pathophysiologie. Bei den meisten Reaktionen handelt es sich um eine Pseudoallergie, die nicht von spezifischen Antikörpern vermittelt wird. Beide Substanzgruppen, sowohl die ionischen als auch die nicht-ionischen KM können eine Anaphylaxie auslösen. Für die Gruppe der nicht-ionischen Dimere ist dieses Risiko am höchsten. Die Inzidenz von anaphylaktischen Reaktionen betrug in zwei deutschen Studien 2,5% (152) bzw. 2,1% (173). In der zweiten Studie hatte über die Hälfte der Patienten mit Nebenwirkungen ein erhöhtes Risiko in Form von anaphylaktischen Reaktionen in der Vorgeschichte.

Die Symptomatik einer allergischen Reaktion ist vielfältig. Von Geschmacksstörungen oder Hauterscheinungen mit leichtem Juckreiz bis hin zum reanimationspflichtigen anaphylaktischen Schock kann das ganze Spektrum einer Allergie auftreten. Die Einteilung erfolgt anhand der Symptome in vier Grade, die zu unterschiedlichen therapeutischen Optionen führen. Eine medikamentöse Prophylaxe mit H1-Antagonisten oder Cortison ist umstritten. Neben der Akutsymptomatik kann es auch zu Spätreaktionen auf das KM kommen. Diese treten meist nach 2 bis 3 Tagen auf und umfassen makulopapulöse Exantheme mit Juckreiz und Kopfschmerzen. (86)

<b>Grad</b>	<b>Haut</b>	<b>Abdomen</b>	<b>Atmung</b>	<b>Kreislauf</b>
I	Pruritus, Flush, Urticaria, Gefäßödem			
II	Pruritus, Flush, Urticaria, Gefäßödem (nicht erforderlich)	Schwindel, Krämpfe	Rhinorrhoe, Heiserkeit, Dyspnoe	Tachykardie, RR-Abfall, Arrhythmie
III	Pruritus, Flush, Urticaria, Gefäßödem (nicht erforderlich)	Übelkeit, Stuhlgang, Durchfall	Larynxödem, Brochospasmus, Zyanose	Schock
IV	Pruritus, Flush, Urticaria, Gefäßödem (nicht erforderlich)	Übelkeit, Stuhlgang, Durchfall	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

**Tabelle 1:** Einteilung der Anaphylaktischen Reaktion nach Symptomen; aus (86)

### **1.4.2 Schilddrüsenfunktionsstörungen**

Das in den Kontrastmitteln enthaltene Jod kann sowohl eine Hypo- als auch eine Hyperthyreose auslösen. Die Häufigkeit einer solchen Reaktion ist aufgrund der unzureichenden Studienlage nur schwer abzuschätzen. Lederbogen fand in seiner Studie bei etwa 5 Millionen KM-Untersuchungen in Deutschland etwa 100 Hyperthyreose. Das entspricht einer Häufigkeit von 0,00076%. (86) Das in den KM enthaltene Jod liegt zum einen in freier Form vor, zum anderen wird es aber auch aus den Molekülen abgespalten. 100 ml des bei den CT-Untersuchungen zum Teil verwendeten Imeron®300 mit dem Wirkstoff Iomeprol enthalten 30g Jod, wovon 232µg als freies anorganisches Jodid vorliegen. Zusätzlich dazu treten durch Verstoffwechslung Jodidbelastungen von 5 bis 6 mg pro Tag für den Patienten auf, was die physiologisch aufgenommene Jodidmenge bei weitem überschreitet. Vor allem bei Patienten mit einer gestörten Autoregulation oder einem nicht diagnostizierten autonomen Adenom können diese hohen Mengen an Jod zu einer ungehemmten Aufnahme in die Schilddrüse und einer unkontrollierten Produktion von Schilddrüsenhormonen führen. Risikofaktoren für die Entstehung einer Schilddrüsenfunktionsstörung sind Schweregrad des Jodmangels vor Jodexposition, Ausmaß der Jodexposition, Häufigkeit funktionell autonomer Zellen in der Schilddrüse und das Alter der Patienten. Obwohl die jodinduzierte Hyperthyreose ein relativ seltenes Krankheitsbild darstellt, wurden Verläufe bis hin zu einer thyreotoxischen Krise beschrieben die mit einer Letalität von bis zu 30% einhergeht. (158)

Aus diesem Grund empfiehlt sich bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren die Bestimmung des basalen TSH-Spiegels vor der Durchführung einer Kontrastmitteluntersuchung (158). Die Indikation für eine Prophylaxe mit Thyreostatika sollte jedoch sehr streng gestellt werden. Die Wirksamkeit ist nicht eindeutig bewiesen, obwohl in einer neueren Studie der Jod stabilisierende Effekt von Perchlorat nach KM-Gabe bei gesunden Probanden nachgewiesen werden konnte (171).

### **1.4.3 Kontrastmittelnephropathie**

Da das KM fast ausschließlich über die Niere ausgeschieden wird, ist dieses Organ von unerwünschten Arzneimittelwirkungen am stärksten betroffen. Bereits in den 50er Jahren wurden erste Fälle von akutem Nierenversagen nach Applikation von KM beschrieben (150). Diese Erkrankung stellt auch heute noch die wichtigste Nebenwirkung von

Kontrastmitteln dar und wird als Kontrastmittelneuropathie bezeichnet. Dieses Krankheitsbild wird im folgenden Kapitel 2 detailliert behandelt.

#### **1.4.4 Wechselwirkungen**

Biguanide, wie das für die Therapie des Typ 2 Diabetes eingesetzte Metformin werden ausschließlich über die Niere ausgeschieden. Ist die Ausscheidung vermindert kann dies zur Ausbildung einer Ketoazidose bis hin zum ketoazidotischen Koma führen. In einem Review von publizierten Fällen von Ketoazidosen waren 8% mit einer Kontrastmittelneuropathie vergesellschaftet (179). Aus diesem Grund sollten Biguanide 48 Stunden vor der Gabe eines KM abgesetzt werden. Mit dem erneuten Beginn der Medikation sollte nach der Entwicklung einer Kontrastmittelneuropathie bis zur Normalisierung des Serum-Kreatinins gewartet werden.

Bei mit Interleukin-2 behandelten Patienten ist das Risiko für das Auftreten einer pseudoallergischen Reaktion nach Applikation von KM wesentlich erhöht (3).

#### **1.4.5 Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Die Darstellung peripherer Arterien, die Haut und Muskeln versorgen, ist häufig mit Hitzeempfinden und Schmerzen während der Injektion verbunden (3). Außerdem kann die KM-Applikation Schwindelgefühl, Übelkeit und Kopfschmerzen auslösen. Über noch ungeklärte Mechanismen können KM auch zu Angioödem und Schwellungen des Larynx führen. Es wurden Reaktionen von leichtem Blutdruckabfall bis hin zu Herzrhythmusstörungen, Schock und Herz-Kreislaufstillstand beobachtet. Ein Teil dieser Symptome trat erst Tage nach der KM-Gabe auf. Die Inzidenz dieser Krankheitsbilder ist jedoch äußerst gering, zum Teil konnte ein kausaler Zusammenhang nicht eindeutig nachgewiesen werden. (128)

## **2. Kontrastmittelneuropathie**

### **2.1 Definition**

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

Die Diskussion wie diese Verschlechterung der Nierenfunktion anhand klinischer Parameter gemessen werden kann hat zu unterschiedlichen Definitionen geführt. Das Auftreten der KMN wird bei den verschiedenen Autoren entweder über einen Anstieg des Serum-Kreatinins oder einen Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ermittelt. Dabei orientieren sich die unterschiedlichen Studien sowohl an der absoluten Differenz, als auch an der prozentualen Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert. Zum Teil wird die KMN jedoch anhand völlig anderer Parameter definiert (55). Auch der Beobachtungszeitraum der einzelnen Studien variiert stark. Während einige Autoren die Patienten nur für 24 Stunden überwachen, definieren andere keinen genauen Zeitraum in dem der Anstieg bzw. Abfall erfolgen muss, um die Kriterien für eine KMN zu erfüllen. Zum Teil werden auch verschiedene Kriterien wie Kreatinin-Anstieg und GFR-Abfall miteinander kombiniert (90), wobei jeweils nur eines der beiden Kriterien erfüllt sein muss.

<b>Differenz Serum-Kreatinin zum Ausgangswert</b>	<b>Beobachtungszeitraum</b>	<b>Beispiele</b>
≥ 0,3 mg/dl	7 Tage	Lautin 1991 (107)
≥ 0,5 mg/dl	48 Stunden	Barrett 1993 (13) Briguori 2004 (27) Huber 2001 (82) Huber 2002 (80) Huber 2003 (83) Huber 2006 (79)
≥ 1 mg/dl	unbegrenzt	Hall 1992 (63)
≥ 2 mg/dl und min. 2x Baseline-Krea	unbegrenzt	ACC (NCDR) 2001 (28)
≥ 25%	48 Stunden 48 bis 96 Stunden unbegrenzt	Abizaid 1999 (1) Merten 2004 (124) Baker 2003 (12) Shammas 2001 (177)
≥ 40%	unbegrenzt	Gare 1999 (56)
<b>Abfall der GFR</b>	<b>Beobachtungszeitraum</b>	<b>Beispiele</b>
≥ 25%	unbegrenzt	Kapoor 2002 (90)
≥ 50%	48 Stunden	Bader 2004 (10)

**Tabelle 2:** Verschiedene Definitionen der Kontrastmittelnephropathie

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist wurden in den letzten Jahren am häufigsten ein Kreatinin-Anstieg um 0,5 mg/dl oder ein Anstieg um 25% verwendet.

## 2.2 Inzidenz

Aufgrund der unterschiedlichen Definitionen der KMN, der Menge des applizierten KM und der in den Populationen vorhandenen Risikofaktoren, variieren die in den Studien angegebenen Inzidenzen. So liegt diese bei Patienten ohne Prophylaxe zwischen 3,4% (49) und 41% (198). In der Untergruppe der niereninsuffizienten Diabetiker beträgt sie sogar bis zu 64% (198). Bei Nierengesunden ohne jegliche Risikofaktoren liegt die Erkrankungswahrscheinlichkeit vermutlich unter 1%.

Risikofaktor	Inzidenz
Milde bis moderate Niereninsuffizienz (Krea 1,5 bis 4,0 mg/dl)	4 bis 11% (16)(147)(166)(174)
Milde bis moderate Niereninsuffizienz (Krea 1,35 bis 4,0 mg/dl) und Diabetes mellitus	9 bis 43% (16)(147)(204)
schwere Niereninsuffizienz (Krea 4,0 bis 5,0 mg/dl)	über 50% (15)(107)(111)
Koronarangiografie (Krea $\leq$ 2,0 mg/dl)	3,3% (161)
Koronarangiografie (Krea $>$ 2,0 mg/dl)	25% (161)

**Tabelle 3:** Inzidenzen in verschiedenen Risikogruppen

## 2.3 Relevanz und Prognose

Die akute Kontrastmittelnephropathie ist die dritthäufigste Ursache für neu aufgetretenes akutes Nierenversagen bei hospitalisierten Patienten. (78) Auch wenn der Ausfall der Nierenfunktion in den meisten Fällen eher gering ist und sich innerhalb von 3 bis 5 Tagen wieder zurückbildet, haben einige Patienten einen enormen Anstieg des Serum-Kreatinins von über 5 mg/dl. Dies führt in manchen Fällen sogar zur Dialysepflichtigkeit.

In seinen Untersuchungen an über 3500 Herzkatheterpatienten beobachtete McCullough eine Inzidenz des ANV von 14,5%. (121) 0,8% der Patienten benötigten nach der KM-Gabe eine Dialysebehandlung, um das Nierenversagen in den Griff zu bekommen. Besonders auffällig war die sehr geringe 2-Jahres-Überlebensrate von 18,8% bei der Untergruppe mit dem dialysepflichtigen Nierenversagen. Eine weitere Studie an 16000 Patienten nach Koronarangiografie bestätigte diese Zahlen. Auch hier trat das dialysepflichtige ANV mit einer Inzidenz von 0,44% auf und die Mortalität betrug 34%. (52) Aufgrund der Gefahr der Entwicklung eines Nierenversagens mit unter Umständen nötiger Dialyse ist die KMN mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden. Dies wird unter anderem durch die mit der Dialysebehandlung assoziierten Risiken, wie In-

fektionen, oder eine zusätzliche Belastung des Herz-Kreislauf Systems verursacht. Patienten mit einem Anstieg des Serum-Kreatinins nach KM Gabe müssen bis zur Normalisierung der Laborwerte stationär beobachtet werden. Dies führt neben den Kosten für die Therapie und Überwachung zu einer erhöhten Krankenhausaufenthaltsdauer (121), die weder im Interesse des Patienten noch des, nach dem DRG-System abrechnenden Krankenhauses sein kann.

## 2.4 Risikofaktoren

In den verschiedenen Studien zur KMN haben sich unterschiedliche Risikofaktoren für das Auftreten der Erkrankung herauskristallisiert. Einige wurden durch mehrere doppelblinde randomisierte Studien im Sinne der evidence based medicine nachgewiesen, andere werden immer noch kontrovers diskutiert.

In ihrer Arbeit aus dem Jahr 2004 untersuchten Mehran et al. eine Vielzahl von Risikofaktoren an einem Kollektiv von über 8000 Patienten und entwickelten einen Risikoscore, mit dessen Hilfe sowohl die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer KMN, als auch das absolute Risiko der Notwendigkeit einer Dialysebehandlung für den Patienten bestimmt werden kann.

<b>Risikofaktor</b>	<b>Punkte</b>	
RR systolisch < 80mmHg für >1h und positiv inotrope Medikamente oder IABP innerhalb von 24h nach der Untersuchung	5	
Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) Lungenödem	5	
Alter >75a	4	
Hämatokrit <39% (Männer) oder <36% (Frauen)	3	
Diabetes	3	
KM-Menge	1 pro 100 ml	
Serum Kreatinin >1.5 mg/dl oder GFR (geschätzt) <60 ml/min	4 2 bei GFR 40 bis <60 ml/min 4 bei GFR 20 bis 39 ml/min 6 bei GFR <20 ml/min	
<b>Punkte</b>	<b>KMN-Risiko (Kreatinin-Anstieg &gt;0,5mg/dl)</b>	<b>Dialyserisiko</b>
≤5	7.5%	0.04%
6 bis 10	14.0%	0.12%
11 bis 15	26.1%	1.09%
≥16	57.3%	12.6%

**Tabelle 4:** Mehran-Score für die Berechnung des Risikos einer KMN bzw. einer Dialysebehandlung; nach (122)

### **2.4.1 Niereninsuffizienz**

Viele Studien zeigen, dass eine bereits vor der Untersuchung eingeschränkte Nierenfunktion den bedeutendsten Risikofaktor für die Entstehung einer KMN darstellt. (38)(39)(40)(107)(127)(147)(160)

Auch wenn viele Autoren erst ab einem Serum-Kreatinin  $\leq 1,5$  mg/dl bzw. einer GFR  $< 60$  ml/min von einem erhöhten Risiko sprechen, konnten Moore et al. einen linearen Zusammenhang zwischen der Einschränkung der Nierenfunktion vor der KM-Gabe und der Entwicklung einer KMN nachweisen. (127)

In seinen Untersuchungen fanden Mehran et al. in der Untergruppe der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von 30%. (122)

### **2.4.2 Diabetes mellitus**

Einen weiteren wichtigen Risikofaktor stellt der Diabetes mellitus dar. Besonders im Zusammenhang mit einer Niereninsuffizienz zeigt sich eine deutlich erhöhte Inzidenz der KMN. (38)(40)(107)(121)(127)(147)(160)

Dabei wird der Diabetes in den meisten Studien als so genannter „additiver Risikofaktor“ gesehen. Inwieweit er alleine, ohne eine begleitende Niereninsuffizienz, das Risiko für eine KMN erhöht ist umstritten. Insulinpflichtige Diabetiker scheinen einem besonders hohen Risiko ausgesetzt zu sein. (107)(127)

Davidson sieht in seinem Review von 31 Studien kein erhöhtes Risiko bei Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zum Normalkollektiv, während die Inzidenz bei den niereninsuffizienten Diabetikern die der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bei weitem übersteigt. (38)

### **2.4.3 Kontrastmitteldosis und Art der Applikation**

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass sich das Risiko für eine KMN ab einer bestimmten KM-Menge deutlich erhöht. (31)(38)(111)(121)(122)(160) Ab welchem Volumen die Inzidenz signifikant ansteigt wird kontrovers diskutiert und ist sicherlich auch von der Art der KM-Untersuchung abhängig. Die meisten Studien sehen jedoch ab einer KM-Menge von 100 bis 150 ml ein erhöhtes Risiko für den Patienten (5)(38)(121)(190). Auch in dem eingangs dieses Kapitels erwähnten Risiko-Score von Mehran erhält der Patient für je 100 ml KM einen zusätzlichen Punkt (122).



Cigarroa versuchte mit der folgenden Formel für jeden Patienten individuell die maximale KM-Dosis zu bestimmen (31):

$$\text{Maximale KM-Dosis} = \frac{5\text{ml} \times \text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Serum-Kreatinin [mg/dl]}}$$

Es ist jedoch fraglich, ob es in der Praxis möglich ist, sich bei Untersuchungen an dieses Maximalvolumen zu halten, da ein Herzkatheter zum Beispiel ja nicht bei Überschreiten einer bestimmten Kontrastmittelmenge abgebrochen werden kann. Aus diesem Grund ist es sinnvoller einen Cigarroa-Quotienten zu berechnen (31):

$$\text{Cigarroa-Quotient} = \frac{\text{Kontrastmittelmenge [ml]} \times \text{Serum-Kreatinin [mg/dl]}}{\text{Körpergewicht [kg]}}$$

Mit Hilfe dieses Quotienten kann nach der Untersuchung ermittelt werden, inwieweit für den Patienten ein erhöhtes Risiko besteht. In der Originalarbeit stieg die Inzidenz der KMN ab einem Quotienten  $> 5$  von 2% auf 21% signifikant an (31). Auch bei einer Untersuchung an 100 Herzkatheter-Patienten bestätigte sich der prädiktive Wert dieser Formel (83).

Des Weiteren wird diskutiert, ob bei einer intraarteriellen Injektion ein erhöhtes Risiko gegenüber einer intravenösen Injektion besteht. Einige Studien zeigen bei arterieller Applikation eine erhöhte Nephrotoxizität des KM (16)(38)(127). Dies kann durch die erhöhte Konzentration in den Nierenarterien erklärt werden, die bei intravenöser Gabe durch die Verdünnung im systemischen Kreislauf geringer ausfällt.

Ob eine Herzkatheteruntersuchung als eigenständiger Risikofaktor angesehen werden muss ist ebenfalls umstritten, da die höhere Inzidenz der KMN auch durch die Komorbidität der Patienten erklärt werden kann (121).

Obwohl ab einer KM-Menge von etwa 100ml das Risiko für eine KMN signifikant ansteigt, gibt es keine minimale KM Menge unterhalb der das Entstehen einer KMN sicher ausgeschlossen werden kann (38). Manske et al. berichten in ihrer Studie von einer Inzidenz von 21% bei Gabe von KM-Mengen  $< 30\text{ml}$  bei niereninsuffizienten Diabetikern (111).

#### **2.4.4 Diuretika**

Einen weiteren eigenständigen Risikofaktor stellt die Gabe von Diuretika vor einer KM-Untersuchung dar (180)(202). Besonders bei der Diuretika-Dauertherapie besteht ein erhöhtes Risiko. Dabei ist die Erklärung in der Dehydrierung des Patienten zu sehen,

was einen Angriffspunkt für viele Prophylaxen darstellt. Da Diuretika in der Behandlung der Herzinsuffizienz einen sehr hohen Stellenwert einnehmen ist diese Medikamentenklasse vor allem bei den an einer koronaren Herzkrankheit (KHK) leidenden Patienten bei Koronarangiografien weit verbreitet.

#### **2.4.5 Nephrotoxische Begleitmedikation**

Auch Medikamente wie Vancomycin, Aminoglykoside, Amphotericin B, Immunsuppressiva und Prostaglandin-Synthese-Hemmer wie COX-Inhibitoren oder NSAIDs tragen zur Entstehung der KMN bei. (29)(61)(70)(72)(178) Letztere werden vor allem bei Patienten mit KHK oder Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis in großem Umfang eingesetzt.

#### **2.4.6 Hohes Alter**

Die Autoren einiger Reviews postulieren ein Alter über 75 Jahren als unabhängigen Risikofaktor. (122)(161) Dies muss aufgrund neuerer Untersuchungen hinterfragt werden. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2007 begründen Deterenis et al. das, im Alter erhöhte Risiko an einer KMN zu erkranken, mit der Komorbidität der alten Patienten und der eingeschränkten Nierenfunktion. Laut ihren Ausführungen nimmt ab dem 40. Lebensjahr die GFR um 1ml/min pro Jahr ab. (42)

#### **2.4.7 Nierentransplantation**

In einer retrospektiven Untersuchung von 44 nierentransplantierten Patienten beträgt die Inzidenz der KMN 21%. (2) Gründe für dieses erhöhte Risiko sind die eingeschränkte Nierenfunktion dieser Patienten und deren erhöhte Komorbidität. So litten 40% an Diabetes mellitus und weitere 26% hatten chronische Abstoßungsreaktionen. Auch das Immunsuppressivum Cyclosporin A schädigt die Niere und führt zu einer erhöhten Anzahl von KMN-Fällen.

#### **2.4.8 Herzinsuffizienz und Hypertonus**

Leidet ein Patient an Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III oder IV erhält er in Mehrrisikofaktoren-Risiko-Score einen Punktwert von 5. In der Originalarbeit litten 6,0% der Patienten an einer chronischen Herzinsuffizienz. In dieser Untergruppe betrug die Inzidenz der

KMN 38,5%. Es war der höchste Wert aller Subgruppen. Die Herzinsuffizienz als eigenständiger Risikofaktor ist bei anderen Autoren jedoch umstritten. (39)(116) Herzinsuffiziente Patienten weisen, ähnlich den geriatrischen Patienten, meist verschiedene Komorbiditäten auf. Ein weiterer Grund für die hohe Inzidenz der KMN bei diesem Patientenkollektiv kann in der Dauertherapie mit Diuretika gesehen werden, die zur symptomatischen Therapie bei einer hohen Zahl von Patienten mit Herzinsuffizienz eingesetzt werden. Außerdem geht die Erkrankung mit einem verminderten renalen Plasmafluss einher.

Auch die Hypertonie wird von einigen Autoren als eigenständiger Risikofaktor angesehen. (85)(135)

#### **2.4.9 Plasmozytom**

Nach einigen Fällen von akutem Nierenversagen nach KM-Gabe bei Patienten mit Plasmozytom galt diese Erkrankung lange als Kontraindikation für jegliche KM-Untersuchungen. 1992 konnten McCarthy et al. in einer Metaanalyse von 476 Fällen jedoch zeigen, dass das Risiko bei Patienten mit Multiplen Myelom nicht wesentlich über dem des Normalkollektivs liegt. (118)

#### **2.4.10 Sonstige Risikofaktoren**

Auffällig sind außerdem die in vielen Studien wesentlich höheren Inzidenzen der KMN bei Frauen. Dieses Phänomen wurde von Müller et al. in einer eigenen Studie untersucht. (131) Die Autoren sehen die Gründe für das scheinbar höhere Risiko in der schlechteren Nierenfunktion und der höheren Inzidenz der Hypertonie in dem im Allgemeinen älteren Kollektiv der weiblichen Patienten.

Als weitere Risikofaktoren gelten Hyponatriämie und Proteinurie. Auch bei Patienten mit katecholaminpflichtiger Hypotonie sowie Erkrankungen die den Einsatz einer intra-aortalen Ballonpumpe (IABP) erforderlich machen wurden höhere Inzidenzen der KMN beobachtet.

#### **2.4.11 Zusammenfassung und Bewertung der Risikofaktoren**

Die oben genannten Risikofaktoren sind in folgender Tabelle zusammengefasst. Die Bewertung der klinischen Relevanz erfolgte im Sinne der Evidence Based Medicine anhand von Anzahl und Kongruenz der Daten aus klinischen Studien.

<b>Risikofaktor</b>	<b>EBM-Bewertung</b>
Niereninsuffizienz	1a
Diabetes mellitus	1a
Kontrastmitteldosis	1b
Diuretika	1b
intraarterielle KM-Applikation	1c
nephrotoxische Begleitmedikation (Vancomycin, Aminoglykoside, Amphotericin B, Immunsuppressiva, NSAIDs, COX-Inhibitoren)	1c
hohes Alter	2b
Kreislaufunterstützung (Katecholamine oder IABP)	2b
Nierentransplantation	2c
Herzinsuffizienz und Hypertonus	2c
weibliches Geschlecht	3b
Plasmozytom	4
Hyponatriämie	5
Proteinurie	5

**Tabelle 5:** Risikofaktoren der KMN

Für die Beurteilung des Evidenzgrades wurden die Kriterien des „Oxford Centre of Evidence-Based Medicine“ verwendet, die in der folgenden Tabelle dargestellt sind:

<b>Evidenz</b>	<b>Beschreibung</b>
1a	Metaanalysen von randomisierten, kontrollierten Studien
1b	Individuelle randomisierte, kontrollierte Studien (enges Konfidenzintervall)
1c	Andere randomisierte, kontrollierte Studien
2a	Metaanalysen von Kohortenstudien
2b	Individuelle Kohortenstudien oder randomisierte, kontrollierte Studien mit follow-up < 80%
2c	„Outcome“-Studien oder Ökologische Studien
3a	Metaanalysen von Fall-Kontroll-Studien
3b	Individuelle Fall-Kontroll-Studien
4	Fallserie
5	Expertenmeinung

**Tabelle 6:** Evidenzgrade des „Oxford Centre of Evidence-Based Medicine“ (145)

## 2.5 Differentialdiagnosen

Da die Kontrastmittelneuropathie eine Ausschlussdiagnose darstellt muss der behandelnde Arzt immer auch an mögliche Differentialdiagnosen denken.

Neben einer akuten ischämischen tubulären Nekrose kann auch eine akute interstitielle Nephritis ein der KMN ähnliches Krankheitsbild hervorrufen. Diese Erkrankungen ge-

hen jedoch meist mit einem Schockzustand oder einer Sepsis einher und können dadurch abgegrenzt werden.

Schwieriger ist dies bei der Nierenarterienembolie. (165) Besonders bei Personen mit einer diffusen Atherosklerose, die angiographisch untersucht werden, ist die Differentialdiagnose schwierig. Charakteristisch für eine Nierenarterienembolie sind:

- Auftreten von weiteren embolischen Läsionen (periphere arterielle Verschlusskrankheit)
- vorübergehende Eosinophilie und Fehlen von Komplementfaktoren
- Verzögerter Beginn des Nierenversagens (Tage oder Wochen nach KM-Gabe)
- Fortschreitender Verlauf mit fehlender oder nur geringer Erholung der Nierenfunktion

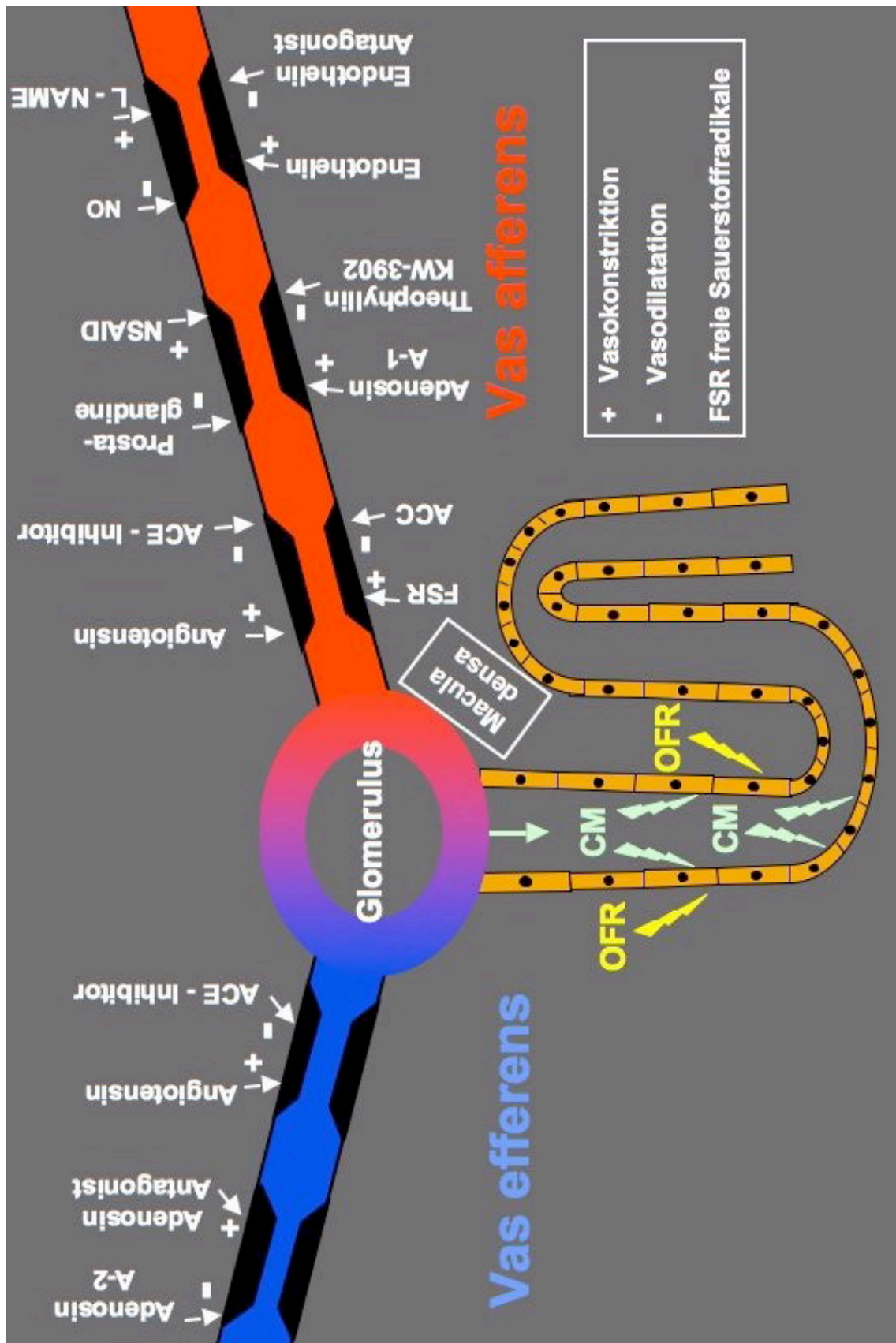
## **2.6 Pathophysiologie**

Die Pathophysiologie der Kontrastmittelnephropathie ist komplex und bis heute nur zum Teil verstanden. Die folgenden drei Faktoren tragen entscheidend zur Entstehung dieser Erkrankung bei:

- Direkte Tubuluszellschädigung
- Missverhältnis von Vasokonstriktion und Vasodilatation
- Flüssigkeits- und Antioxidantien-Haushalt

Alle diese Mechanismen führen zu einer akuten tubulären Nekrose die sich im Allgemeinen nach wenigen Tagen wieder zurückbildet. Bei einer Nekrose anderer Ursache erfolgt die Regeneration in einem wesentlich längeren Zeitraum von mehreren Wochen. Die Ursache für die schnelle Rückbildung ist unklar. Eine mögliche Erklärung ist die geringe Ausprägung und Schwere der Nekrose bei der KMN im Vergleich zu anderen Erkrankungen. Eine weitere Ursache für die schnellere Erholung ist eine Umverteilung von Membrantransportproteinen, die nach der durch das KM hervorgerufenen toxischen Phase auftritt. (126)

Die folgende Grafik verdeutlicht die wichtigsten Mechanismen in der Entstehung dieser Erkrankung und zeigt zugleich Ansätze auf, wie durch spezifische Prophylaxen in die Pathogenese eingegriffen werden kann.



**Abbildung 2:** Pathophysiologie der KMN und prophylaktische Ansätze; aus (84)

### **2.6.1 Direkte Tubuluszellschädigung**

Die direkte Zellschädigung konnte in vitro an Nierenzellkulturen nachgewiesen werden. Jodhaltige Kontrastmittel induzierten die Apoptose von Nieren-Epithelzellen, störten den Energie- und Calcium-Stoffwechsel der Zellen und veränderten die Polarität von Tubuluszellen. (64)(74)(75) Außerdem konnten Dobrota et al. nachweisen, dass KM von den Tubuluszellen aktiv aufgenommen wird. Die dabei entstehenden Vakuolen verursachen intrazelluläre strukturelle Veränderungen. (44) Des Weiteren führt das KM durch seine hohe Osmolarität zu einer Schädigung der Nierenzellen. Moreau konnte an 211 Patienten, die innerhalb einer Woche nach KM-Gabe einer Nierenbiopsie unterzogen wurden, histopathologische Veränderungen nachweisen die er auf den Einfluss der hoch-osmolaren KM zurückführte. (129)

### **2.6.2 Missverhältnis von Vasokonstriktion und Vasodilatation**

Neben der direkten Zytotoxizität spielt vor allem das Ungleichgewicht zwischen Vasokonstriktion und Vasodilatation eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der KMN. Beide Mechanismen werden durch unterschiedliche Mediatoren vermittelt, die zum Teil auch Ansätze für eine Prophylaxe darstellen.

Auch bei einem nierengesunden Patienten wirkt sich die Gabe von jodhaltigem KM auf den renalen Plasmafluss (RPF) aus. Die hämodynamische Reaktion der Niere ist biphasisch. Nach einem anfänglichen kurzzeitigen Anstieg des RPF für etwa eine Minute, folgt ein Abfall des RPF um bis zu 30% der für mehrere Minuten anhalten kann und auch zu einer Reduktion der GFR führt. (7)(24)(62)(107) Bei Dehydrierung sind diese Effekte wesentlich ausgeprägter und können bis zu 72 Stunden anhalten. (207)

Dieser Mechanismus wird durch eine Reihe von vasoaktiven Substanzen vermittelt, die noch nicht alle bekannt sind und deren Rolle in der Entstehung der KMN noch aufgeklärt werden muss.

#### **Endothelin**

Ein für die Vasokonstriktion verantwortlicher Mediator ist Endothelin. Eine vermehrte Freisetzung dieses von den Endothelzellen gebildeten 21-Aminosäuren-Peptids nach KM-Applikation konnte sowohl an Zellkulturen (71), als auch am Menschen nachgewiesen werden (32)(100). Die höchsten Endothelin-Plasma-Konzentrationen wurden dabei in der Phase der Vasokonstriktion wenige Minuten nach KM-Gabe gemessen.

Eine Endothelin-Ausschüttung erfolgte in der Studie von Clark et al. jedoch erst bei einer KM-Menge von über 150ml. Außerdem fand sich keine Korrelation zwischen dem Endothelin-Spiegel und der Nierenfunktion der Patienten. Ein weiteres Indiz für die noch nicht vollständig aufgeklärte Bedeutung ist die Tatsache, dass alle Prophylaxeveruche mit Endothelin-Antagonisten bis jetzt entweder scheiterten oder widersprüchliche Ergebnisse lieferten. (139)(167)

### **Adenosin**

Herrscht in einem Gewebe Sauerstoffmangel und die ATP-Hydrolyse übersteigt die ATP-Synthese wird Adenosin freigesetzt. Diese vasoaktive Substanz entsteht aus 5'-AMP und interagiert mit den Adenosinrezeptoren A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub>. In den meisten Organsystemen des Körpers führt Adenosin zu einer Vasodilatation. Lediglich an den Nierengefäßen führt es zu einer Vasokonstriktion mit einer Verminderung von RPF und GFR. (142)(143) In diesem Zusammenhang kommt dem A<sub>1</sub>-Rezeptor eine besondere Bedeutung zu, da dieser im Gegensatz zum A<sub>2</sub>-Rezeptor die vasokonstriktorische Wirkung vermittelt. Das Verhältnis der Rezeptoren ist bei eingeschränkter Nierenfunktion zugunsten des A<sub>1</sub>-Rezeptors verschoben. (87) Dies erklärt unter anderem das höhere KMN-Risiko von niereninsuffizienten Patienten. Auch die erfolgreiche Prophylaxe mit Theophyllin, einem Adenosin-Antagonisten, spricht für eine entscheidende Rolle des Adenosin in der Pathophysiologie der KMN. (79)(82)(83)

### **Prostaglandine**

Eine vasodilatatorische Wirkung an den Nierengefäßen wird unter anderem von Prostaglandinen vermittelt. Die KM-Gabe bewirkt neben der Ausschüttung von Vasokonstriktoren auch eine Freisetzung von Prostaglandinen. (148) Ist deren Synthese durch eine Behandlung mit NSAIDs vermindert, führt dies zu einer verlängerten Vasokonstriktion (29) mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer KMN. Auch in der experimentellen Forschung haben die Prostaglandine eine große Bedeutung. Das mit NSAIDs vorbehandelte Versuchstier ist ein weit verbreitetes Tiermodell für die Erforschung der KMN.

### **Stickstoffmonoxid (NO)**

Ein weiterer Mediator der Vasodilatation ist Stickstoffmonoxid. Diese Substanz spielt nicht nur bei der Regulation der Nierendurchblutung eine Rolle, sondern ist an den Pa-



thomechanismen einer Reihe von Erkrankungen wie der KHK oder der Angina pectoris beteiligt. Bei in vitro Experimenten führte die KM-Applikation bei glatten Muskelzellen zu einer Verminderten Produktion von NO. (159) Ebenso wurde die initiale Vasodilatation nach KM-Gabe durch die Vorbehandlung mit einem NO-Synthase-Inhibitor unterbunden (25), was mit einem erhöhten KMN-Risiko einherging. (51) Auch die erhöhte Inzidenz der KMN bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus ist unter anderem auf eine verringerte NO-Produktion zurückzuführen.

Ein entscheidender Mechanismus in der Pathophysiologie ist somit ein Überwiegen von schädigenden, vasokonstriktorisches Substanzen bei gleichzeitig verringerter Ausschüttung von nephroprotektiven Mediatoren, die eine Vasodilatation vermitteln.

### **2.6.3 Flüssigkeits- und Antioxidantien-Haushalt**

Auch der Flüssigkeits-Haushalt spielt eine wichtige Rolle in der Entstehung der KMN. In zahlreichen Studien konnte der protektive Effekt einer Hydrierung gezeigt werden. (124)(130)(196) Eine Dehydrierung wirkt sich negativ auf die Inzidenz der KMN aus. (202) Auch die Behandlung mit Diuretika vor einer KM-Untersuchung führte zu einem Anstieg der Erkrankungswahrscheinlichkeit. (180)(202) Neben einer Senkung der hohen Osmolarität der Kontrastmittel führt eine ausreichende Hydrierung des Patienten auch zu einer besseren Durchblutung der Niere.

Dies hat unter anderem auch einen positiven Einfluss auf den Antioxidantien-Haushalt. Neben der oben beschriebenen direkten Zytotoxizität führt die Gabe von KM auch zu einer Freisetzung von Sauerstoffradikalen. Diese entstehen aufgrund von Vasokonstriktion und der darauf folgenden Minderperfusion vor allem im proximalen Tubulus. Dieser Effekt konnte von Sandhu et al. mit Hilfe des Verhältnisses von Malondialdehyd zu Kreatinin im Urin als Marker für den oxidativen Stress nachgewiesen werden. (170) Vor allem bei der Reperfusion von hypoxischem Gewebe produziert die Xanthinoxidase aus dem wieder vorhandenen Sauerstoff freie Radikale, die zu einer Schädigung der Niere führen. (58)(205) Das „Abfangen“ dieser Radikale mit Substanzen wie Acetylcystein (ACC) oder Natriumbicarbonat (NaBic) ist Ziel unterschiedlicher Prophylaxen, die im Folgenden genauer diskutiert werden. (79)(124)

## **2.7 Therapie**

Es existiert keine kausale Therapie der KMN. Das therapeutische Vorgehen entspricht dem des akuten Nierenversagens im Allgemeinen. Der Elektrolyt-, Säure-Basen- und Flüssigkeitshaushalt des Patienten muss stationär überwacht werden. Eine genaue Bilanzierung ist von entscheidender Bedeutung. Ein Teil der Patienten benötigt im Verlauf der Erkrankung eine Dialysebehandlung. Die Entscheidung muss anhand von klinischen Parametern individuell gefällt werden.

## **2.8 Prophylaxe**

Die beste Therapie der Kontrastmittelneuropathie ist somit die Prophylaxe. In den vergangenen Jahren wurden unterschiedlichste Ansätze untersucht und zum Teil bereits wieder verworfen.

Grundsätzlich muss bei jedem Patienten die Indikation für eine KM-Untersuchung genau geprüft und mögliche Risikofaktoren für eine KMN ermittelt werden. Ein Ausweichen auf andere Untersuchungsmethoden ohne jodhaltiges KM, wie Sonographie, Magnetresonanztomographie oder andere nuklearmedizinische Verfahren sollte erwogen werden.

Ist eine KM-Untersuchung bei einem Hochrisiko-Patienten unumgänglich sollte eine nephrotoxische Begleitmedikation, wenn klinisch vertretbar, pausiert werden. Eine Beschränkung der Kontrastmittelmenge wird in den meisten Kliniken routinemäßig durchgeführt.

Neben einer medikamentösen Prophylaxe ist vor allem auf eine ausreichende Hydrierung des Patienten zu achten. Bei den verschiedenen medikamentösen Ansätzen hat sich in den vergangenen Jahren der Adenosin-Antagonist Theophyllin als wirksam erwiesen. (49)(80)(83)(90) Merten et al. konnten in einer Studie aus dem Jahr 2004 zeigen, dass die Hydrierung mit NaBic einer Gabe von 0,9% Kochsalz überlegen ist. (124) Eine Kombination beider Verfahren wurde bis jetzt nicht untersucht.

## II. FRAGESTELLUNG

Die Kontrastmittelnephropathie führt vor allem bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion zu einer weiteren Beeinträchtigung der Niere und kann bis zur Dialysepflichtigkeit führen.

Der prophylaktische Effekt einer medikamentösen Beeinflussung der Vasokonstriktion durch Theophyllin konnte in mehreren Studien gezeigt werden. (79)(80)(83)(84)(90) Auch eine kontrollierte Hydrierung der Patienten führt zu einer verringerten Inzidenz der KMN (196), wobei die Verwendung von antioxidativ wirkendem Bicarbonat einer NaCl-Gabe überlegen ist (124). Eine Kombination beider Verfahren verspricht eine Ergänzung der pathophysiologischen Wirkprinzipien und wurde bis jetzt in keiner klinischen Studie untersucht.

Diese Arbeit soll klären, ob bei der Prophylaxe der KMN zusätzlich zur Applikation von Theophyllin eine Hydrierung mit Natriumbicarbonat der Gabe von 0,9% NaCl überlegen ist. Dies wurde anhand einer prospektiven, placebokontrollierten Doppelblind-Studie an Patienten mit einem erhöhten KMN-Risiko untersucht. Außerdem wurde evaluiert, wie sich die beiden Verfahren auf den Verlauf der Retentionsparameter auswirken und die Zusammensetzung von Blut und Urin der Patienten verändern. Ein weiterer sekundärer Endpunkt war die Notwendigkeit einer Dialysebehandlung innerhalb von 30 Tagen nach KM-Gabe.

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

#### **1. Studienart**

Um die neben einer Gabe von Theophyllin zusätzliche prophylaktische Wirkung der Hydrierung durch eine Bicarbonat-Lösung mit der einer NaCl-Lösung zu vergleichen wurde eine prospektive, randomisierte Doppelblindstudie durchgeführt. Die Studie wurde der Ethik-Kommission des Klinikums Rechts der Isar zur Beurteilung vorgelegt und von dieser genehmigt. Die Untersuchung fand monozentrisch im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München statt. Die Studie wurde finanziell nicht unterstützt.

#### **2. Population**

##### **2.1 Patienten**

Alle Patienten stammen von den Stationen 2/3, 2/4 und 2/5 sowie der internistischen Intensivstation 2/11 der II. Medizinischen Klinik und der Station 1/11 der Abteilung Transplantationsmedizin der Chirurgischen Klinik im Klinikum Rechts der Isar. Sie wurden vom 18.07.2005 bis zum 22.03.2008 in die Untersuchung eingeschlossen.

##### **2.2 Einschlusskriterien**

Die Patienten mussten für die Aufnahme in die Studie folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Die bei dem Patienten durchgeführte Untersuchung beinhaltet die intravenöse oder intraarterielle Gabe von nieder-osmolarem Kontrastmittel
- Der Serum Kreatinin-Spiegel lag über 1,0 mg/dl
- Oder das Serum Kreatinin betrug mehr als 0,7 mg/dl und der Patient wies einen der folgenden Risikofaktoren auf:
  - Diabetes mellitus
  - früheres Nierenversagen
  - Nephrotoxische Medikation (Aminoglykoside, Vancomycin, Amphotericin)
  - Dauertherapie mit Diuretika

- Um die Stabilität des Kreatinin-Wertes vor der KM-Gabe zu garantieren, durften ein Vorwert 1 bis 3 Tage und der Wert direkt vor der Untersuchung keine Differenz größer 0,5 mg/dl aufweisen.
- Das Alter des Patienten war mindestens 18 Jahre.
- Eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten oder eines zum Betreuer bestellten Angehörigen lag vor.

### **2.3 Ausschlusskriterien**

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss aus der Studie:

- Vorliegen einer dialysepflichtigen terminalen Niereninsuffizienz
- Kontraindikationen für Theophyllin:
  - Tachykarde Herzrhythmusstörungen ( $\geq$  Lown-Klassifikation IVa)
  - Zuvor aufgetretene allergische Reaktionen auf Theophyllin
  - Schwangerschaft
- Kontraindikationen für Natriumbicarbonat:
  - Alkalose
  - Hypokaliämie
- Interventionen aufgrund derer die Nierenfunktion und damit der Kreatinin-Wert des Patienten beeinflusst wird.
- Einschluss in die Studie innerhalb der letzten 48 Stunden.

### **2.4 Ausschluss aus der Auswertung**

Aus der Studiauswertung ausgeschlossen wurden Personen mit folgenden Kriterien:

- Tod innerhalb des Beobachtungszeitraumes der nicht mit der KM-Gabe oder der Prophylaxe assoziiert war. Der Erkrankungsverlauf und die Todesursache wurden dokumentiert und analysiert.
- Ein Follow-up war aus logistischen Gründen nicht möglich, zum Beispiel nach der Verlegung in ein anderes Krankenhaus.
- Ausführliche interventionelle oder operative Eingriffe innerhalb des Beobachtungszeitraumes die zu einer Veränderung der Nierenfunktion führen.
- Der Kreatinin-Anstieg war auf eine andere Ursache zurückzuführen. Die entsprechenden Fälle wurden vor der Entblindung mit dem Studienleiter diskutiert und nach Durchsicht der Akten aus der Auswertung ausgeschlossen.

### **3. Studienablauf**

#### **3.1 Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien**

Patienten die für eine Teilnahme an der Studie infrage kamen wurden von den zuständigen Stationsärzten gemeldet. Nach einer eingehenden Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde das weitere Vorgehen entschieden.

#### **3.2 Aufklärung und Einwilligung des Patienten**

Die Patienten oder deren bestellte Betreuer wurden vor Durchführung der Studie ausführlich aufgeklärt und alle Fragen hinreichend beantwortet. Außerdem erhielten sie ein zweiseitiges schriftliches Informationsblatt. Anschließend erklärten Sie durch Unterzeichnen einer vorgefertigten Einverständniserklärung ihre Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie.

#### **3.3 Basisuntersuchung und Anlegen eines Patientenprotokolls**

Der Einwilligung folgte eine Basisuntersuchung. Anschließend wurde ein Patientenprotokoll angelegt, das neben Name und Geburtsdatum auch das Gewicht des Patienten enthielt um die spätere Berechnung der Dosierung zu erleichtern. In dieses Protokoll wurden in der Folge alle ermittelten Laborwerte sowie die Untersuchungsdaten (Art der Untersuchung, Name und Menge des KM) eingetragen.

#### **3.4 Erfassung von Vorerkrankungen, Risikofaktoren und Medikation**

Anschließend erfolgte in einem weiteren Fragebogen anhand der Angaben des Patienten, der Patientenakte und der Kurven der Normal- oder Intensivstation die Erfassung folgender Parameter:

- Haupt- und Nebendiagnosen
- Vorerkrankungen und Risikofaktoren:
  - Diabetes
  - Hypertonus
  - Schock
  - frühere Nierenerkrankungen
  - akutes Nierenversagen

- Sepsis
- Kreislaufversagen
- Multiorganversagen
- Medikation:
  - Aminoglykoside (mit Arzneimittelspiegel)
  - Vancomycin (mit Arzneimittelspiegel)
  - Amphotericin
  - Diuretika
  - NSAIDs
  - Calcium-Antagonisten
  - ACE-Hemmer
  - Acetylcystein

### **3.5 Studienmedikation und Randomisierung**

Die Randomisierung der Studienmedikation erfolgte über das Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München. Von der Apotheke des Klinikums Rechts der Isar wurde die Medikation gemäß der Randomisierungsliste erstellt und mit einer Nummer versehen. Die Infusionsflaschen enthielten entweder 1,0 l physiologische 0,9% Kochsalzlösung oder 1,0 l einer 0,154 molaren Bicarbonat-Lösung. Es war nicht möglich die beiden Infusionslösungen vom äußeren Erscheinungsbild her zu unterscheiden. Die Randomisierung erfolgte in 5 Gruppen von jeweils 60 Flaschen, um eine Beteiligung von anderen Zentren zu ermöglichen.

### **3.6 Applikation der Studienmedikation**

Jeder Patient erhielt eine Stunde vor Applikation des Kontrastmittels 3 ml/kgKG der randomisierten Studienmedikation über einen Zeitraum von einer Stunde. Diese Infusion wurde nach der Untersuchung mit 1 ml/kgKG für weitere sechs Stunden fortgesetzt. Patienten mit einem Körpergewicht von über 110 kg erhielten vor der Untersuchung 330 ml über eine Stunde und anschließend 110 ml/h für weitere 6 Stunden. Außerdem wurden den Patienten 30 Minuten vor Beginn der KM-Gabe 200mg Theophyllin intravenös verabreicht. Die Applikation erfolgte als Kurzinfusion um unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie tachykarde Herzrhythmusstörungen zu minimieren.

### 3.7 Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Die Studienteilnehmer wurden während der Applikation der Studienmedikation klinisch überwacht und zu Nebenwirkungen der Medikamente befragt. Aufgetretene Symptome wurden mit Zeitpunkt und Dauer erfasst und der Zusammenhang mit der Gabe der Medikamente untersucht. Das EKG von Intensivpatienten, die ein erhöhtes Risiko von Herzrhythmusstörungen aufwiesen oder sich aufgrund der Erkrankung oder Beatmung nicht zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen äußern konnten, wurde durch das Monitor-System der Station überwacht.

### 3.8 Laboruntersuchungen und Follow-up

Folgende Parameter wurden bei den Patienten zu den entsprechenden Zeitpunkten erfasst:

Zeitpunkt in Bezug auf die KM-Gabe	72-12h vor	1h vor	direkt nach	6h nach	24h nach	48h nach
<u>Serum:</u>						
Kreatinin	X	X			X	X
Harnstoff		X			X	X
<u>Urin:</u>						
Kreatinin		X		X	X	X
Natrium		X		X	X	X
Kalium		X		X	X	X
pH		X		X	X	X
<u>Blutgasanalyse:</u>						
pH		X	X	X	X	X
Bicarbonat		X	X	X	X	X
BE		X	X	X	X	X
Natrium		X	X	X	X	X
Kalium		X	X	X	X	X
<u>Vitalparameter:</u>						
Blutdruck	X	X			X	X
Herzfrequenz	X	X			X	X

**Tabelle 7:** In Blut und Urin gemessene Laborparameter



Zusätzlich wurde vor der Auswertung für eine genaue Berechnung des Mehran-Scores retrospektiv von allen Patienten der Hämatokrit vor der Untersuchung ermittelt.

Um den Patienten eine zu große Anzahl von Blutentnahmen zu ersparen sowie aus logistischen Gründen wurde bei den meisten Patienten der Normalstation auf die Untersuchungen direkt und 6 Stunden nach dem KM-Applikation verzichtet. Die Abnahmen wurden soweit möglich mit den täglichen Routineabnahmen durchgeführt um Doppelbestimmungen zu vermeiden und die Belastung für den Patienten zu minimieren.

Alle Laborbestimmungen erfolgten im Institut für Klinische Chemie des Klinikums Rechts der Isar. Die jeweiligen Bestimmungsmethoden und die zugehörigen Einheiten und Normalwerte sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Laborparameter	Verwendeter Test	Normalwerte	Einheit
Kreatinin (Serum)	Creatinin PAP® – enzymatisch	0,7 – 1,3	mg/dl
Harnstoff (Serum)	Urea® / BUN®	7 – 8	mg/dl
Natrium (Serum)	Indirekte Potentiometrie	135 – 145	mmol/l
Kalium (Serum)	Indirekte Potentiometrie	3,5 – 5,0	mmol/l
Kreatinin (Urin)	Creatinin PAP® – enzymatisch		mg/dl
Natrium (Urin)	Indirekte Potentiometrie		mmol/l
Kalium (Urin)	Indirekte Potentiometrie		mmol/l
pH (Urin)	STIX Combi 10®	5 – 7	

**Tabelle 8:** Methoden zur Bestimmung der Laborparameter mit Normalwerten; alle Tests wurden von der Firma Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland hergestellt.

Die Blutgasanalysen wurden zum überwiegenden Teil mit dem Blutgas-Analysegerät Rapidpoint® 400 der Firma Bayer direkt auf der Intensivstation 2/11 durchgeführt. Die Entnahme erfolgte bei den Intensivpatienten über liegende arterielle Katheter. Bei den Patienten der Normalstationen wurde eine venöse Blutgasanalyse (BGA) durchgeführt. Nach der Abnahme in ein heparinisiertes Röhrchen wurde das Blut ohne größere Verzögerungen weiterverarbeitet um vor allem eine Beeinflussung der pH- und Bicarbonat-Werte zu minimieren. Für die Bestimmung von pH, Natrium und Kalium wird im Gerät die Potentiometrie (ISE-Technologie) verwendet. Bicarbonat und Base excess werden

nach einer Bestimmung des pCO<sub>2</sub> durch modifizierte Potentiometrie (Severinghaus-Elektrode) berechnet.

Außerdem wurden die Patienten 30 Tage nachbeobachtet und ermittelt ob in diesem Zeitraum eine Dialysebehandlung nötig war.

### **3.9 Nachverfolgung der Patienten mit Kontrastmittelnephropathie**

Alle Patienten mit einem Kreatinin-Anstieg >0,5 mg/dl oder >25% im Sinne einer KMN wurden erfasst und anhand der Patientenakte bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder ihrem Tod nachverfolgt. Das Hauptaugenmerk lag auf dem Verlauf der Retentionsparameter und der Nierenfunktion.

## **4. Auswertung**

### **4.1 Primärer und sekundärer Endpunkt**

Der bereits vorab festgelegte primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten einer Kontrastmittelnephropathie. Dabei wurde sowohl ein Anstieg des Kreatinin um 25%, als auch die Definition nach Barrett (13) (Serum-Kreatinin Anstieg  $\geq 0,5$  mg/dl) berücksichtigt. Beide Veränderungen mussten innerhalb von 48 Stunden auftreten. Als KMN wurde nur ein Anstieg in den pathologischen Bereich von Kreatinin >1,3 mg/dl gewertet.

Sekundärer Endpunkt der Untersuchung war der Verlauf der Retentionsparameter Kreatinin, GFR und Harnstoff nach der Kontrastmittelgabe. Außerdem wurde der Einfluss der Prophylaxe auf verschiedene Parameter wie pH-Wert, Bicarbonat oder Natrium und Kalium in Blut und Urin des Patienten sowie die Notwendigkeit einer Dialysebehandlung untersucht. Eine multiple Regressionsanalyse diente der Ermittlung von unabhängigen Risikofaktoren. Patienten mit einer KMN wurden nachverfolgt.

### **4.2 Statistische Analyse**

Die Analyse der gesammelten Daten erfolgte mit Hilfe des statistischen Programms SPSS (Version 16).

Sowohl für die Berechnung der Inzidenzen der KMN, als auch für den Vergleich von dichotomen, qualitativen Parametern, wie Risikofaktoren oder Geschlecht, kam der Vierfeldertest (chi<sup>2</sup>-Test) zum Einsatz. Um quantitative Merkmale, wie Alter, Gewicht

oder Kreatinin, zwischen den beiden Gruppen zu vergleichen wurde der Man-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Für die Berechnung von signifikanten Unterschieden zum Beispiel zwischen den -1 und 24 Stunden Werten diente der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben. Um potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung einer KMN aufzudecken wurde außerdem eine multiple Regressionsanalyse (Backward-Selection) durchgeführt.

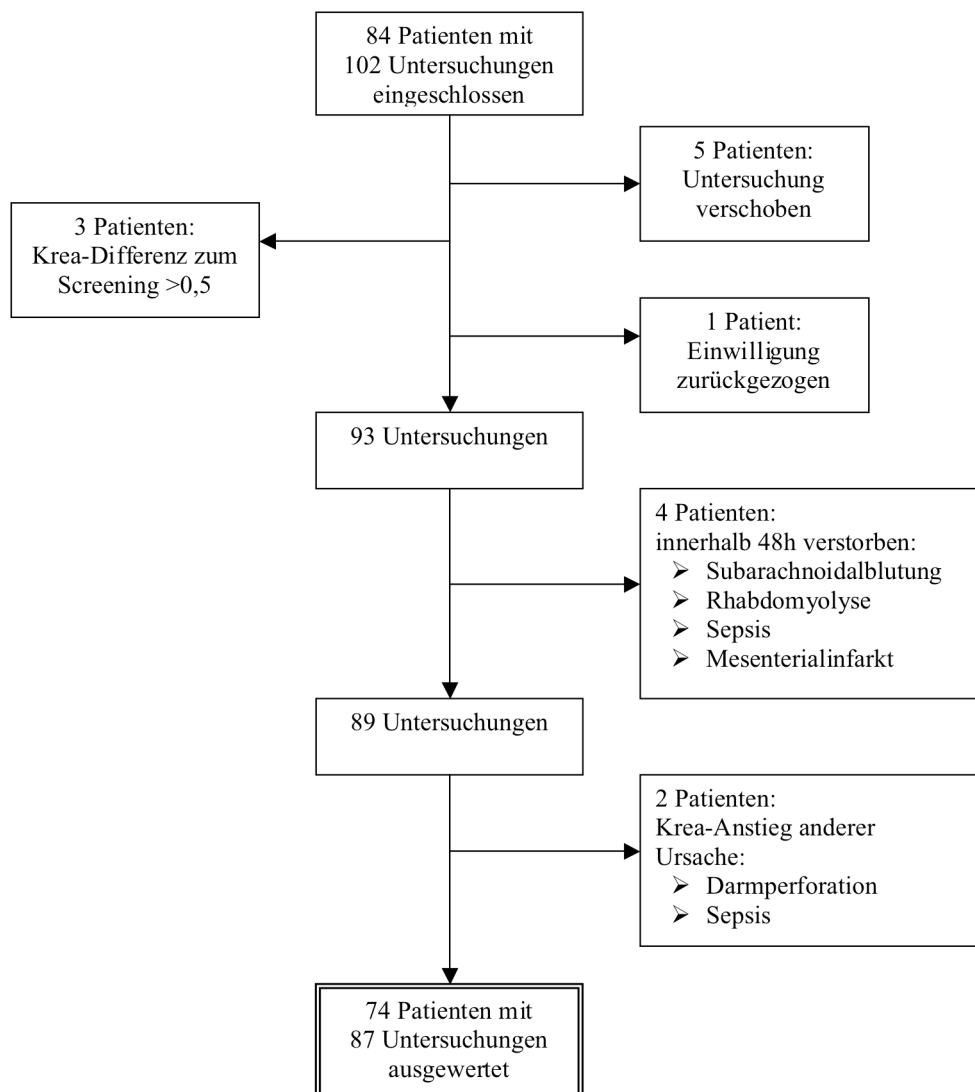
Bei allen Berechnungen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5% ( $p \leq 0,05$ ) galt das Ergebnis als statistisch signifikant.

## IV. ERGEBNISSE

### 1. Ausgangssituation

#### 1.1 Ausgeschlossene Fälle

Im gesamten Untersuchungszeitraum erfüllten 88 Patienten mit 102 KM-Untersuchungen die Einschlusskriterien der Studie. 15 Fälle wurden wegen folgender Gründe in der Auswertung nicht berücksichtigt:



**Abbildung 3:** Flow-Chart der ausgeschlossenen Untersuchungen

Bei 5 Patienten wurde die Untersuchung verschoben oder nicht durchgeführt, nachdem bereits mit der Infusion der Studienmedikation begonnen wurde. In diesen Fällen wurde die Infusion gestoppt. Neben logistischen Gründen, war ein Patient nicht ausreichend

auf die Untersuchung vorbereitet, ein anderer hatte am Abend zuvor Metformin eingenommen. Zwei dieser Patienten wurden dann beim neuen Termin in die Studie eingeschlossen. Ein Teilnehmer verweigerte nachdem die Medikation angehängt war eine weitere Teilnahme an der Studie. Der Patient war zu diesem Zeitpunkt delirant. Bei 3 Studienteilnehmern zeigte sich nach der KM-Gabe im Labor ein im Vergleich zum Screening um mehr als 0,5 mg/dl erhöhter Kreatinin-Wert vor der Untersuchung.

4 Patienten verstarben innerhalb des Untersuchungszeitraumes von 48h. Keiner dieser Todesfälle stand in einem Zusammenhang zur Kontrastmittelgabe oder der Studienmedikation.

In zwei Fällen war der beobachtete Kreatinin-Anstieg auf eine andere Ursache zurückzuführen. Diese Fälle wurden ausführlich mit den zuständigen Ärzten und dem Oberarzt diskutiert. Der Ausschluss aus der Auswertung erfolgte vor der Entblindung.

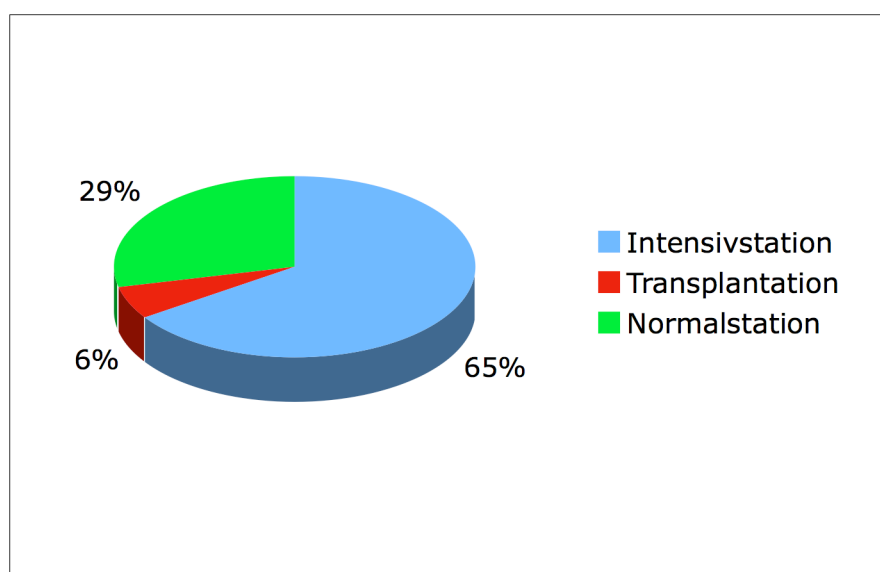
8 der ausgeschlossenen Patienten erhielten NaCl, 7 Natriumbicarbonat.

## 1.2 Patientenkollektiv

Nach Berücksichtigung dieser ausgeschlossenen Fälle wurden auf den verschiedenen Stationen insgesamt 74 Patienten mit 87 Untersuchungen in die Studie eingeschlossen.

Davon waren 57 zum Zeitpunkt der Untersuchung aus verschiedensten Gründen überwachungspflichtig und befanden sich auf der internistischen Intensivstation.

Außerdem waren 5 aus der Abteilung für Transplantationschirurgie. Diese Patienten waren alle nierentransplantiert und hatten somit ein erhöhtes Risiko eine KMN zu entwickeln.



**Abbildung 4:** Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Stationen

44 Patienten (50,6%) erhielten eine Prophylaxe mit 0,9% Natriumchlorid (Gruppe N). Bei 43 Patienten (49,4%) enthielt die Studienmedikation 0,154 molares Natriumbicarbonat (Gruppe B).

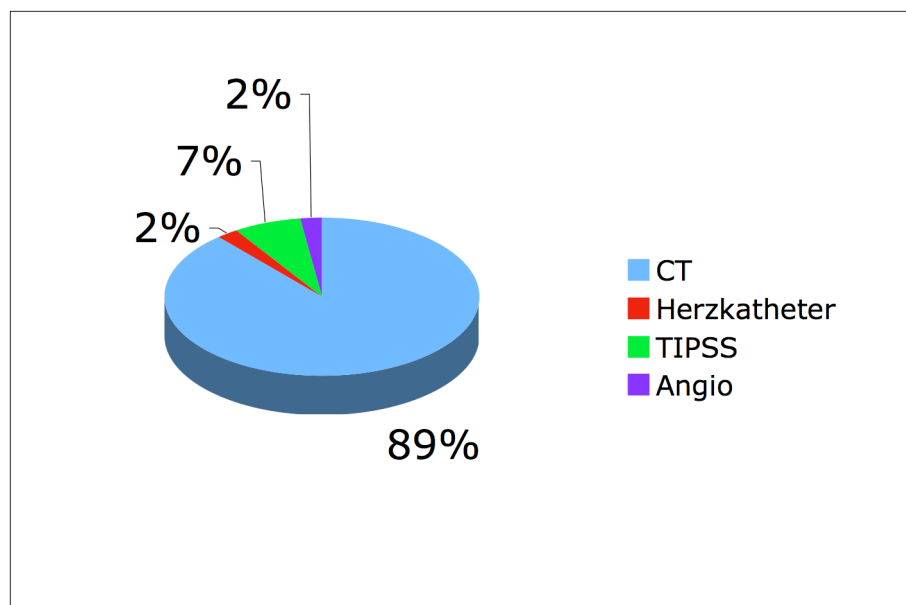
Im Studienverlauf zeigten sich keine besonderen Auffälligkeiten. Da Fehler im Ablauf jedoch nie vollständig ausgeschlossen werden können, wurden die Daten nach dem „intention to treat“-Prinzip ausgewertet.

### 1.3 Untersuchungsart

6 Patienten wurden zweimal, ein Patient dreimal, eine Patientin sechsmal in die Studie eingeschlossen, wobei zwischen den einzelnen KM-Gaben ein Zeitraum von mindestens 48 Stunden lag.

Den größten Anteil dieser Untersuchungen nahmen mit 89% Computertomographien ein. Bei 6 Patienten war die Anlage eines transjugularen intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPSS) Grund für die KM-Gabe. Außerdem wurden 2 Koronarangiographien und 2 Angiographien durchgeführt.

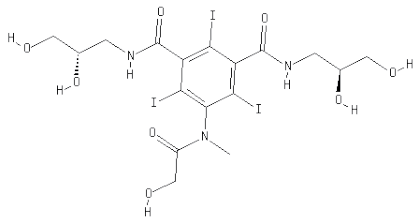
Im überwiegenden Teil (95%) war die Kontrastmittelapplikation venös, in 5 Prozent der Untersuchungen intraarteriell.



**Abbildung 5:** Untersuchungsarten

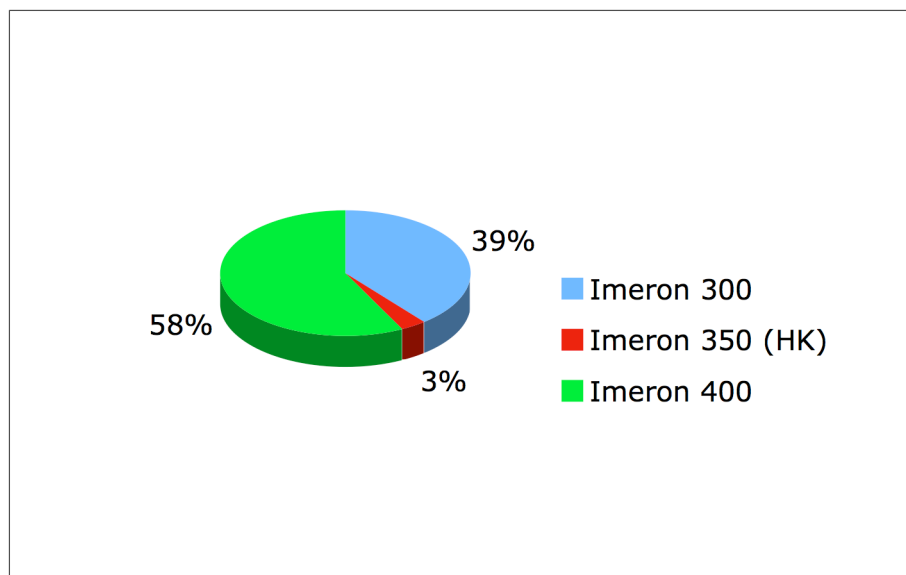
## 1.4 Kontrastmittel

Als Kontrastmittel wurde das nicht-ionische monomere niederosmolare Iomeprol (Imeron®) mit Jodkonzentrationen von 300, 350 oder 400 mg/ml verwendet.



**Abbildung 6:** Iomeprol (Imeron®)

Bei den beiden Koronarangiographien wurde Imeron®350 appliziert. In den anderen Untersuchungen wurde nach Anweisung des Radiologen Imeron®300 (39%) oder Imeron®400 (58%) verwendet.



**Abbildung 7:** Verwendete Kontrastmittel

## 1.5 Vergleichbarkeit der beiden Gruppen

Um die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen zu beurteilen wurden folgende Baseline-Charakteristika ermittelt:

	<b>Gruppe N</b>	<b>Gruppe B</b>	<b>p-Wert</b>
Anzahl	44	43	
Alter	64,1±15,1	61,5±17,0	0,552
Frauen	17 (39%)	22 (51%)	0,240
Intensivstation	28 (64%)	29 (76%)	0,884
Körpergewicht	80,5±20,5	75,8±14,0	0,380
Baseline-Krea	1,27±0,62	1,03±0,47	0,072
<i>Krea &gt;1,3mg/dl</i>	<i>16 (36%)</i>	<i>10 (23%)</i>	<i>0,182</i>
Baseline-GFR	75,5±41,4	93,8±61,5	0,225
<i>GFR &lt;60</i>	<i>18 (41%)</i>	<i>16 (37%)</i>	<i>0,125</i>
Screening-Krea	1,34±0,66	1,11±0,58	0,095
Baseline-BUN	33,7±19,5	29,3±19,5	0,242
Baseline-Natrium	135±20,4	138±7,6	0,168
Baseline-Kalium	3,88±0,47	3,82±0,45	0,769
KM Menge	115±63,5	103±48,3	0,290
<i>Anzahl KM-Menge &gt; 150ml</i>	<i>5 (11%)</i>	<i>3 (7%)</i>	<i>0,479</i>
Cigarroa	2,05±2,30	1,42±1,10	0,086
<i>Cigarroa &gt;5</i>	<i>4 (9%)</i>	<i>2 (5%)</i>	<i>0,414</i>
Mehran-Score	8,1±3,5	8,2±4,7	0,633
<i>Mehran-Score &gt;5</i>	<i>30 (68%)</i>	<i>26 (61%)</i>	<i>0,452</i>
<i>Mehran-Score &gt;10</i>	<i>15 (34%)</i>	<i>14 (33%)</i>	<i>0,879</i>
Diabetes	8 (18%)	10 (23%)	0,559
Hypertonus	29 (66%)	22 (51%)	0,163
Vorbestehende Nierenerkrankung	13 (30%)	14 (33%)	0,761
Sepsis	13 (30%)	16 (37%)	0,448
Multorganversagen	13 (30%)	10 (23%)	0,506
Katecholamine	12 (27%)	12 (28%)	0,947
Diuretika	24 (55%)	27 (63%)	0,435
Aminoglykoside	1 (2%)	1 (2%)	0,987
Amphotericin B	0	1 (2%)	0,309
Vancomycin	10 (23%)	8 (19%)	0,635
ASS 100	9 (21%)	6 (14%)	0,512
NSAID (höhere Dosis)	5 (11%)	3 (7%)	0,510
Nephrotox. Med. ≥ 1	36 (82%)	32 (74%)	0,404

**Tabelle 9:** Baseline-Charakteristika; Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Anzahl (prozentualer Anteil)



Sowohl bei den in der Tabelle aufgeführten Werten, als auch bei allen anderen vor der KM-Gabe ermittelten Laborparametern in Blut und Urin zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

## **1.6 Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen**

Insbesondere die nicht monitorüberwachten Patienten der Normal- und Transplantationsstation wurden während der Gabe der Theophyllin-Kurzinfusion von Pflegepersonal und Ärzten engmaschig kontrolliert um mögliche Nebenwirkungen wie Tachykardien frühzeitig erkennen und behandeln zu können. Im Rahmen der Untersuchung traten in dieser Hinsicht keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf. Ein Patient klagte etwa vier Stunden nach dem CT und der Gabe von Theophyllin während der Infusion der Studienmedikation über Kopfschmerzen und Hitzegefühl. Dies ist jedoch wahrscheinlich als Nebenwirkung des Kontrastmittels zu sehen. Nach einer ausführlichen Untersuchung des Patienten durch den Stationsarzt normalisierte sich dessen Zustand und die Infusion der Studienmedikation konnte fortgeführt werden.

## **2. Primärer Endpunkt**

### **2.1 Inzidenz der Kontrastmittelneuropathie**

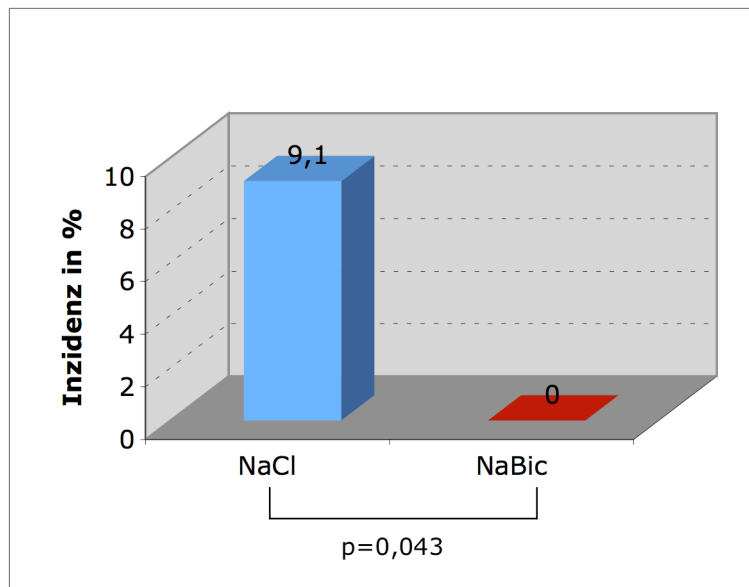
Der primäre Endpunkt der Studie war die Inzidenz der KMN. Berücksichtigt wurden hierbei sowohl die Definition über einen Kreatinin-Anstieg von >25% innerhalb von 48 Stunden nach KM-Gabe, als auch die Barrett-Definition mit einem Anstieg von 0,5 mg/dl innerhalb von 48 Stunden. Aufgrund des zum Teil geringen Ausgangs-Kreatinins einzelner Patienten musste der Anstieg auf einen Kreatinin-Wert im pathologischen Bereich ( $\text{Krea} \geq 1,4 \text{ mg/dl}$ ) erfolgen.

Zwei Patienten erfüllten die Definition nach Barrett. Zwei weitere Studienteilnehmer hatten einen Kreatinin-Anstieg >25%, wobei der Endwert jeweils bei 1,4 mg/dl lag.

Andere Patienten stiegen ebenfalls um mehr als 25% an. Bei ihnen war der höchste Kreatinin-Wert mit 1,3 mg/dl jedoch noch im Normbereich. Sie wurden bei der Bestimmung der Inzidenz der KMN nicht berücksichtigt.

Insgesamt erfüllten somit 4 von 87 Patienten die Kriterien einer KMN (4,6%).

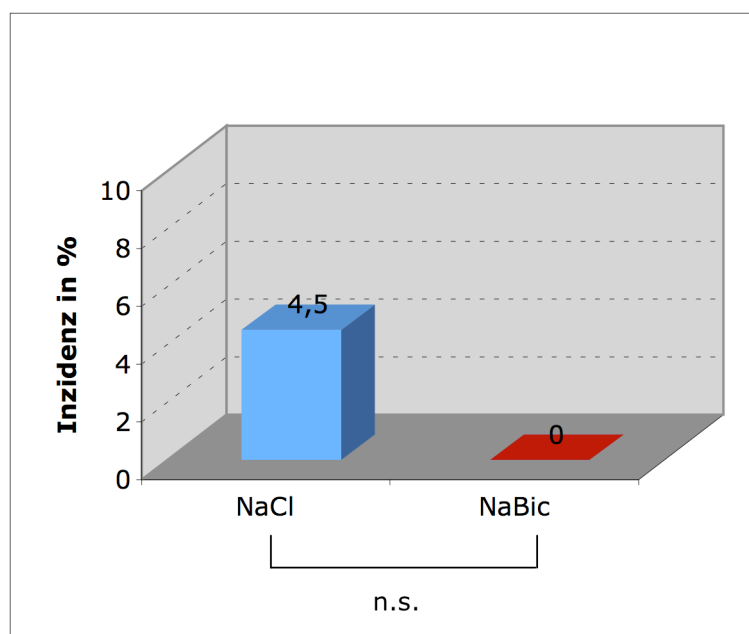
Vergleicht man die beiden Prophylaxen so erkrankten in der NaCl-Gruppe 4 von 44 Patienten (9,1%), während in der Bicarbonat-Gruppe keine KMN auftrat. Dieser Unterschied ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,043 statistisch signifikant.



**Abbildung 8:** Inzidenz der KMN

## 2.2 Inzidenz der KMN nach Barrett

Berücksichtigt man nur die Patienten mit einer KMN nach der Barrett-Definition liegt die Inzidenz in Gruppe N bei 4,5%. Auch hier erkrankte kein Patient in Gruppe B. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht signifikant ( $p=0,157$ ).



**Abbildung 9:** Inzidenz der KMN nach der Barrett-Definition

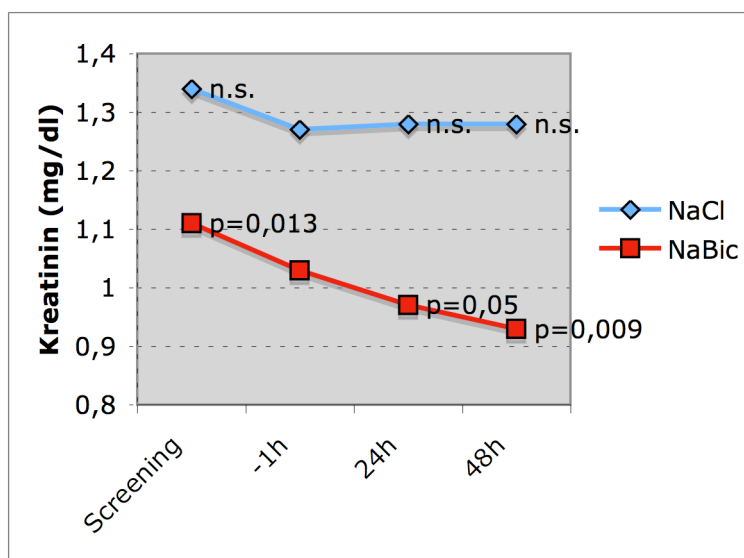
### 3. Sekundäre Endpunkte

#### 3.1 Verlauf der Retentionsparameter

Um den Zusammenhang zwischen den beiden Prophylaxen und ihren Einfluss auf die Inzidenz der KMN genauer zu untersuchen wurde auch der Verlauf der Retentionsparameter ausgewertet. Die Werte von Kreatinin und Harnstoff lagen bei allen Patienten vor.

##### 3.1.1 Kreatinin

Der Verlauf des Kreatinin ist in der folgenden Grafik dargestellt:



**Abbildung 10:** Kreatinin-Verlauf in den beiden Gruppen; angegeben ist die Signifikanz in Bezug auf den -1h-Wert

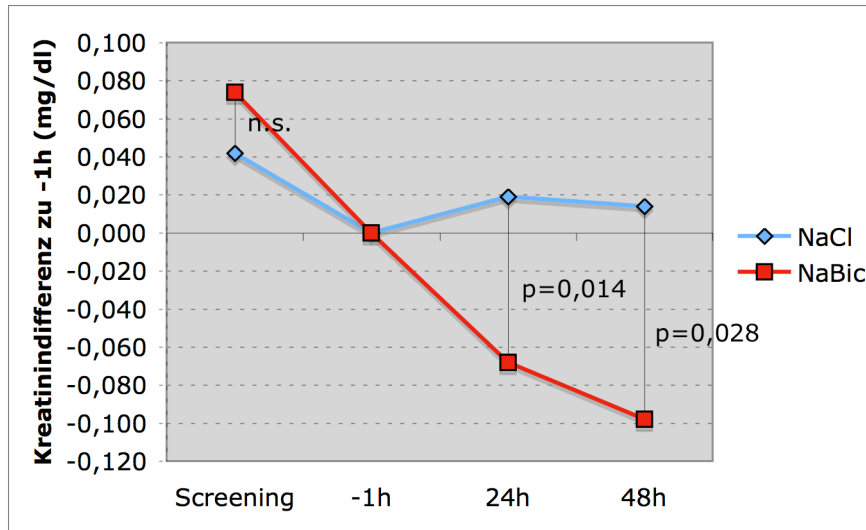
Kreatinin	Screening	-1h	24h	48h
Gruppe N	1,34±0,66	1,27±0,62	1,28±0,67	1,28±0,68
Gruppe B	1,11±0,58	1,03±0,47	0,97±0,43	0,93±0,42
p-Wert	n.s. (0,095)	n.s. (0,072)	0,021	0,008

**Tabelle 10:** Kreatinin in den beiden Gruppen ± Standardabweichung; Signifikanz zwischen den beiden Gruppen

Im Gegensatz zu den Werten vor der KM-Gabe liegt der Kreatinin-Wert in Gruppe B mit 0,97±0,43 (p=0,021) nach 24 und 0,93±0,42 (p=0,008) nach 48 Stunden unter dem

der Gruppe N. Auch im Vergleich zum Wert eine Stunde vor der KM-Applikation ist ein statistisch signifikanter Unterschied zu erkennen.

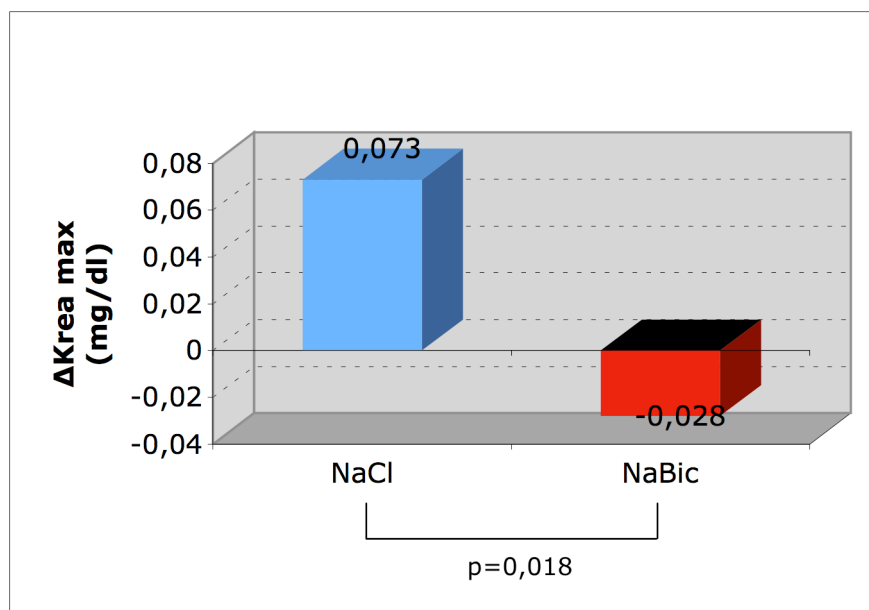
Dies wird besonders deutlich, wenn man die Differenzen der einzelnen Werte zum -1h-Wert betrachtet:



**Abbildung 11:** Kreatinindifferenz zu -1h; Signifikanz zwischen den beiden Gruppen

Auch in dieser Grafik zeigt sich, dass die Kreatinin-Werte in Gruppe B nach KM-Gabe signifikant niedriger sind als in Gruppe N.

Dies lässt sich auch bei Betrachtung von  $\Delta Krea_{max}$  verdeutlichen. Als  $\Delta Krea_{max}$  wird der maximale Anstieg des Kreatinin nach 24 oder 48 Stunden bezeichnet. Dieser Parameter wird unter anderem für die multiple Regressionsanalyse verwendet.



**Abbildung 12:**  $\Delta Krea_{max}$  in den beiden Gruppen

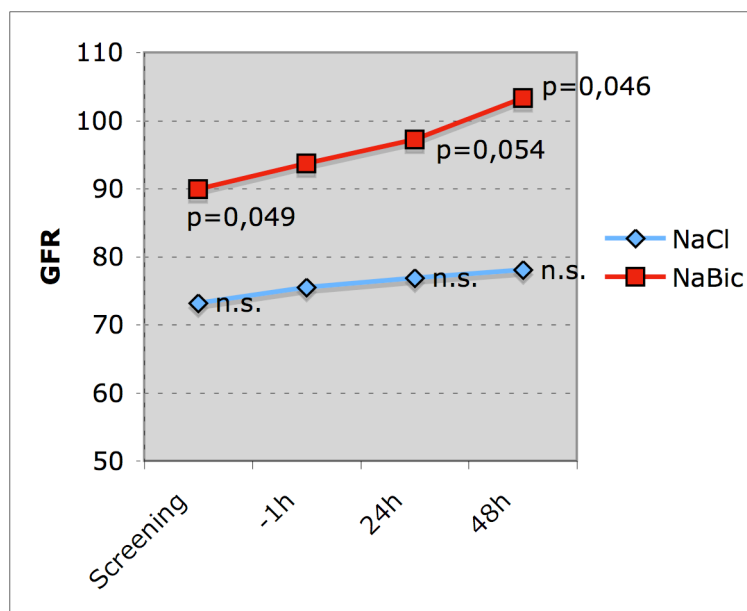
Auch in diesem Wert zeigt sich ein signifikanter ( $p=0,018$ ) Unterschied zwischen den beiden Prophylaxen. Während es in Gruppe N zu einem durchschnittlichen Anstieg des Kreatinin um 0,073 mg/dl kam, zeigte sich in Gruppe B sogar ein Abfall um 0,028 mg/dl.

### 3.1.2 Glomeruläre Filtrationsrate

Die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde mit Hilfe der Cockcroft-Gault-Formel berechnet (33):

$$\text{GFR} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht}}{72 \times \text{Kreatinin (Serum)}} \quad (\times 0,85 \text{ falls weiblich})$$

Die Einheit ist ml/min. Ihr Verlauf ist der folgenden Grafik dargestellt:



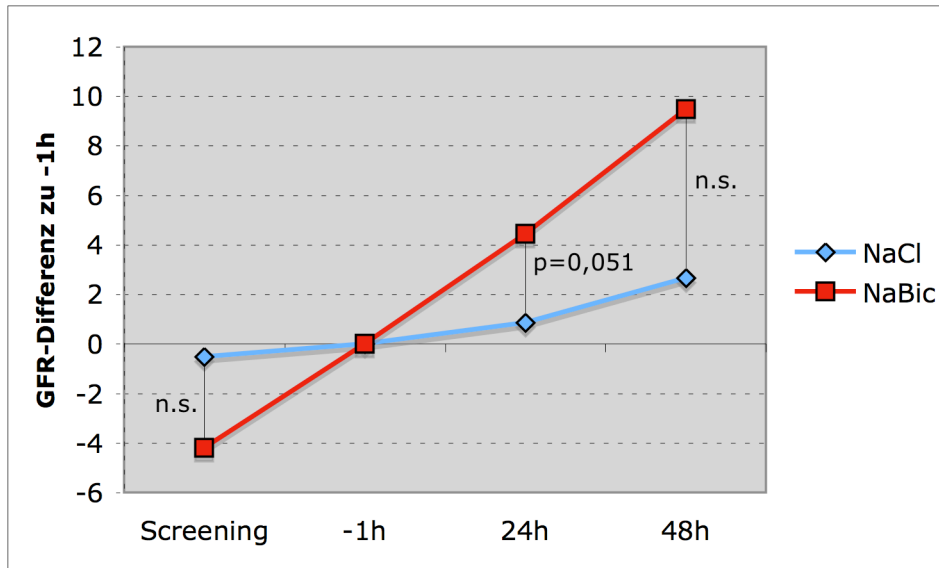
**Abbildung 13:** GFR-Verlauf in den beiden Gruppen; angegeben ist die Signifikanz in Bezug auf den -1h-Wert

GFR	Screening	-1h	24h	48h
Gruppe N	73,2±46,8	75,5±41,1	76,9±46,5	78,1±47,8
Gruppe B	89,8±60,4	93,7±61,5	97,2±59,7	103,3±68,4
p-Wert	n.s.	n.s.	n.s.	0,046

**Tabelle 11:** GFR in den beiden Gruppen ± Standardabweichung; Signifikanz zwischen den beiden Gruppen

Hier zeigt sich in beiden Gruppen eine Zunahme der GFR nach Gabe des KM. Diese ist jedoch nur in der Bicarbonat-Gruppe statistisch signifikant. Nach 48 Stunden lässt sich außerdem eine im Vergleich zu Gruppe N signifikante Zunahme der GFR in Gruppe B erkennen ( $p=0,046$ ).

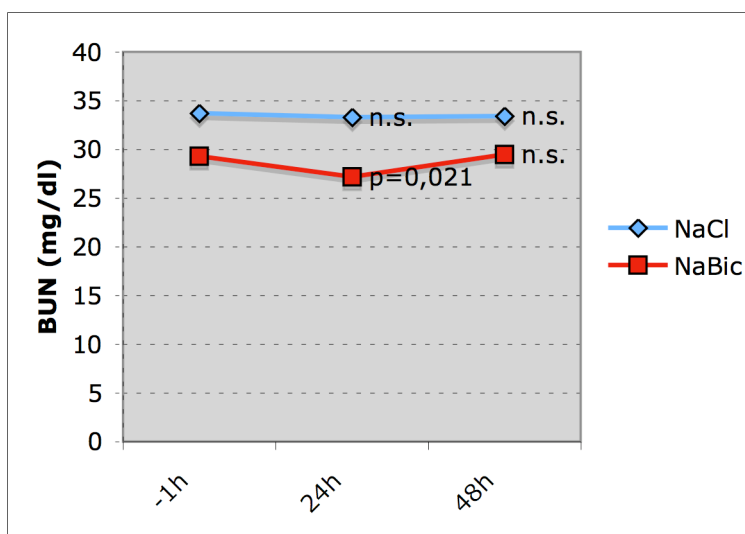
Auch dieser Zusammenhang lässt sich besser verdeutlichen, wenn man die GFR-Differenz zum Wert vor der KM-Gabe betrachtet:



**Abbildung 14:** GFR-Differenz zu -1h; Signifikanz zwischen den beiden Gruppen

Hier scheidet der Unterschied zwischen beiden Gruppen nach 24 Stunden mit  $p=0,051$  nur knapp am Signifikanzniveau.

### 3.1.3 Harnstoff



**Abbildung 15:** BUN in den beiden Gruppen; Signifikanz in Bezug auf den -1h-Wert

BUN	-1h	24h	48h
Gruppe N	33,7±19,5	33,3±20,3	33,4±21,2
Gruppe B	29,3±19,5	27,2±18,1	29,5±20,8
p-Wert	n.s.	n.s.	n.s.

**Tabelle 12:** BUN in den beiden Gruppen ± Standardabweichung; Signifikanz zwischen den beiden Gruppen

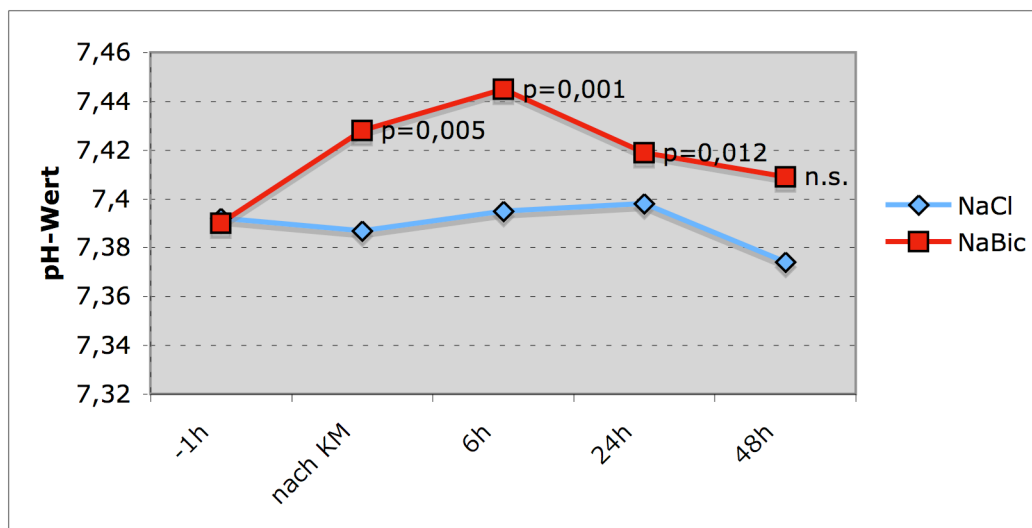
Die Harnstoff-Werte sind in beiden Gruppen vergleichbar. In Gruppe B zeigt sich zwar nach 24 Stunden ein signifikanter Abfall, nach 48 Stunden haben jedoch beide Gruppen wieder den Ausgangswert erreicht.

### 3.2 Einfluss der Prophylaxe auf Blut und Urin des Patienten

Neben den Retentionsparametern wurden weitere Laborwerte in Blut und Urin untersucht.

#### 3.2.1 pH-Wert

Die Bestimmung der pH-Werte war in über 60% der Untersuchungen vollständig. Bei 24 und 48 Stunden lag der Wert bei über 80% der Patienten vor. Der pH-Verlauf ist in folgender Grafik dargestellt:



**Abbildung 16:** Verlauf der pH-Werte in den beiden Gruppen; angegeben ist die Signifikanz in Bezug auf den -1h-Wert

Vor Applikation der Studienmedikation besteht kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Sowohl direkt nach KM-Gabe ( $p=0,047$ ), als auch bei der Abnahme nach 6 Stunden ( $p=0,007$ ) zeigt sich ein im Vergleich mit Gruppe N signifikant höherer pH-Wert in Gruppe B. Auch der pH-Verlauf ist in Bezug zum Ausgangswert statistisch signifikant.

### 3.2.2 Kalium

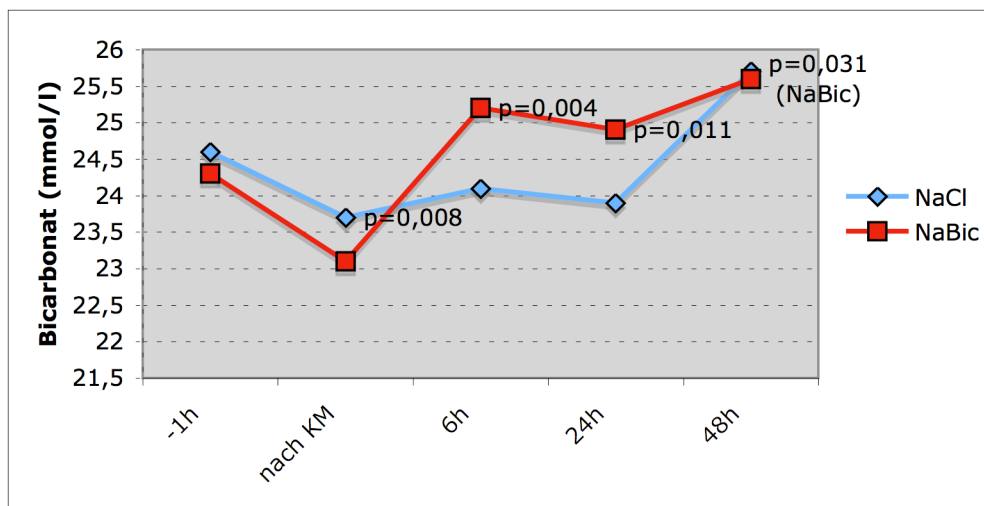
Betrachtet man den Kalium-Verlauf im Untersuchungszeitraum, dessen Bestimmung vor allem bei den 24 und 48 Stunden-Werten vollständig ist, zeigen sich keine signifikanten Veränderungen. Die beiden Prophylaxe-Gruppen unterscheiden sich nicht.

### 3.2.3 Natrium

Auch der Verlauf des Serum-Natrium und die Werte in den beiden Gruppen weisen keine signifikanten Unterschiede auf.

### 3.2.4 Bicarbonat

Der Verlauf von Bicarbonat im Serum ist in der folgenden Grafik dargestellt:



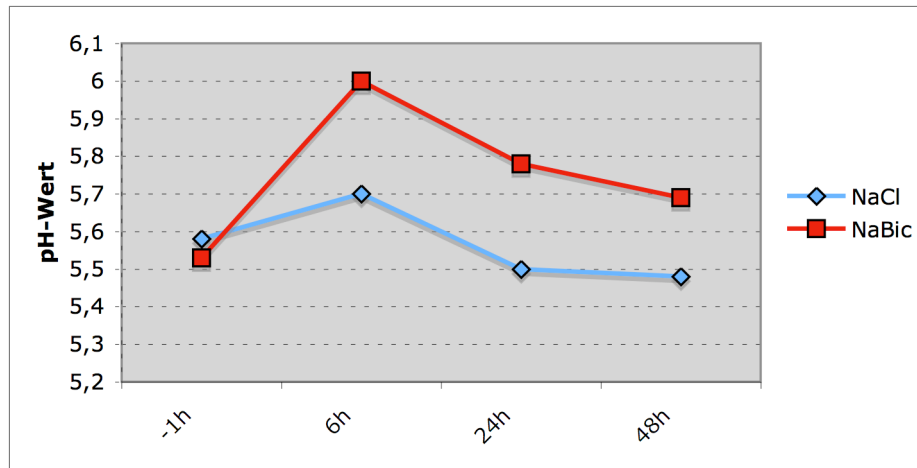
**Abbildung 17:** Bicarbonat-Verlauf in den beiden Gruppen; angegeben ist die Signifikanz in Bezug auf den -1h-Wert (Rest: n.s.)

In Gruppe B lässt sich ein signifikanter Anstieg von Bicarbonat 6, 24 und 48 Stunden nach KM-Gabe erkennen.



### 3.2.5 Urin-pH

Da es aus logistischen Gründen nicht immer möglich war eine Urinprobe der Patienten zu erhalten ist die Bestimmung der Urin-Werte nur bei 69% der Untersuchungen vollständig.

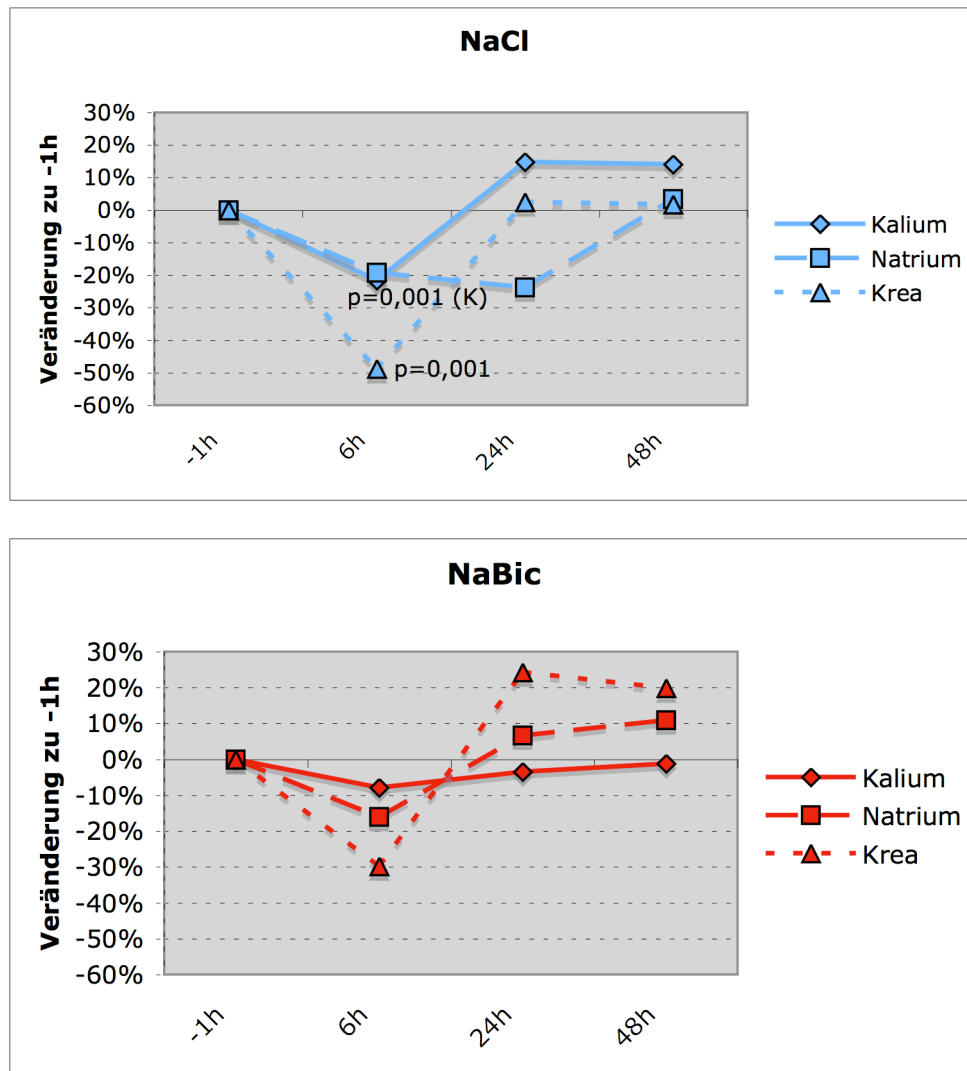


**Abbildung 18:** Urin-pH in den beiden Gruppen

Sowohl zwischen den beiden Gruppen, als auch im Verlauf des Urin-pH zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Aus der Grafik lässt sich jedoch eine Tendenz (6h:  $p=0,150$ ) zu einer vermehrten Alkalisierung des Urin in der Bicarbonat-Gruppe nach Applikation der Studienmedikation erkennen.

### 3.2.6 Kalium, Natrium und Kreatinin im Urin

Der Verlauf von Kalium, Natrium und Kreatinin im Urin ist in folgender Grafik dargestellt. Angegeben ist jeweils die prozentuale Veränderung zum Wert 1 Stunde vor der KM-Gabe.



**Abbildung 19:** Relativer Verlauf von Kalium, Natrium und Kreatinin im Urin; angegeben ist die Signifikanz in Bezug auf den -1h-Wert (Rest: n.s.)

Im direkten Vergleich der beiden Gruppen lassen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen. In der NaCl-Gruppe zeigt sich sowohl beim Kalium als auch beim Kreatinin ein im Vergleich zum Vorwert statistisch signifikanter Abfall 6 Stunden nach KM-Gabe, der bei Gruppe B nicht so ausgeprägt ist.

### 3.3 Einfluss der Prophylaxe auf die Notwendigkeit einer Dialysebehandlung

In der 30-tägigen Nachbeobachtungsphase wurde die Dialysehäufigkeit in beiden Gruppen ermittelt.

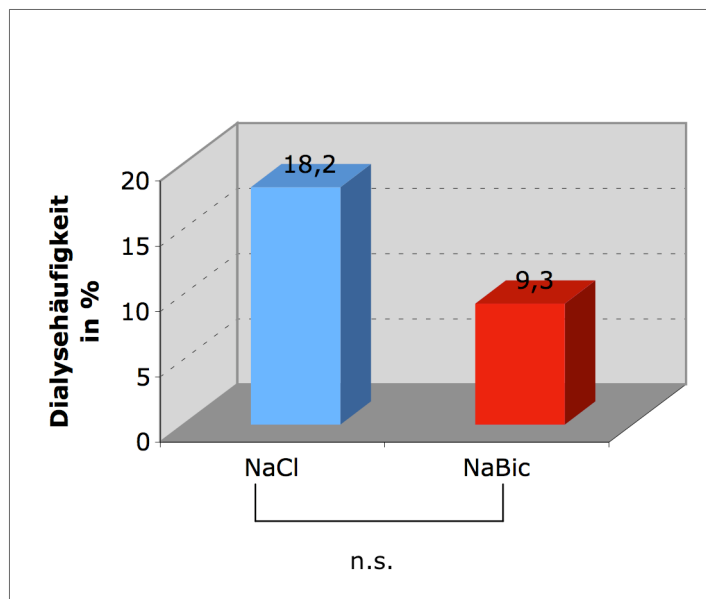


Abbildung 20: Dialysehäufigkeit in beiden Gruppen

Die relative Risikoreduktion durch die Prophylaxe in Gruppe B beträgt 48,9%, dabei handelt es sich statistisch jedoch nur um einen Trend ( $p=0,230$ ). Außerdem ergibt sich eine absolute Risikoreduktion von 8,9%. Dies entspricht einer „number needed to treat“ von 11,2.

### 3.4 Subgruppenanalyse

In der Subgruppenanalyse wurde die Inzidenz der KMN in verschiedenen Gruppen mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Es zeigte sich weder bei einem Kreatinin  $\geq 1,4$  mg/dl noch bei einer GFR  $\leq 60$  ein signifikantes Ergebnis.

In der Subgruppe der Patienten mit Kreatinin  $\geq 0,8$  mg/dl zeigte sich mit einem p-Wert von 0,056 ein nahezu signifikanter Unterschied in den Inzidenzen beider Gruppen.

Betrachtet man alle Patienten mit Baseline-Kreatinin  $\geq 1,0$  mg/dl so steigt die Inzidenz in Gruppe N auf 13,3% (Barrett: 6,7%) an. Aufgrund der geringeren Fallzahl ( $n=51$ ) liefert die statistische Analyse jedoch nur einen Trend ( $p=0,081$ ).

### 3.5 Multiple Regressionsanalyse

In einer multiplen Regressionsanalyse wurde der Einfluss verschiedener Faktoren auf den maximalen Kreatinin-Anstieg ( $\Delta Krea_{max}$ ) untersucht.

Mit einem R von 0,617 und einem korrigierten  $R^2$  von 0,284 zeigte sich die beste Aussagekraft in folgendem Modell:

Faktor	Korrelation	p-Wert
Prophylaxe	Höherer Kreatinin-Anstieg in Gruppe N	p=0,014
Alter	Höherer Kreatinin-Anstieg bei höherem Alter	p=0,017
Geschlecht	Höherer Kreatinin-Anstieg bei Frauen	p=0,001
Herzfrequenz	Höherer Kreatinin-Anstieg bei niedriger HF	p=0,016
Baseline-GFR	Höherer Kreatinin-Anstieg bei höherer GFR	p=0,026
Katecholamine	Höherer Kreatinin-Anstieg bei <b>Fehlen</b> von Katecholaminen.	p=0,004
$\geq 1$ nephrotox. Med.	Höherer Kreatinin-Anstieg bei $\geq 1$ nephrotox. Med.	p=0,003
frühere Nierenerkr.	keine	n.s.
Ciagroa	keine	n.s.
Baseline-BUN	keine	n.s.
Gewicht	keine	n.s.

**Tabelle 13:** Multiple Regression verschiedener Parameter in Bezug auf  $\Delta Krea_{max}$  innerhalb von 48 Stunden

Neben diesen Parametern wurden die Faktoren Diuretika, KM-Menge, Diabetes, Sepsis, Hämatokrit, Mehran-Score, Baseline-Kreatinin, Hypertonus und Multiorganversagen ebenfalls getestet und aufgrund einer schlechten Korrelation in der Backward-Selection aus dem Modell ausgeschlossen. Die multiple Regression zeigt eine signifikante Abhängigkeit des maximalen Kreatinin-Anstiegs von Prophylaxe, Alter, Geschlecht, Herzfrequenz, GFR, Katecholaminen und „ $\geq 1$  nephrotoxische Medikation“.

## 4. Patienten mit Kontrastmittelnephropathie

### 4.1 Charakteristika

Vier Patienten entwickelten eine Kontrastmittelnephropathie. Diese sollen im Folgenden ausführlicher charakterisiert werden:

Patient	1	2	3	4
Gruppe (N=NaCl)	N	N	N	N
Alter	53	62	67	66
Geschlecht (W=weiblich; M=männlich)	M	M	W	M
Station (I=Intensivstation)	I	I	I	I
Untersuchung	TIPSS	CT	CT	TIPSS
KM-Menge	350	100	70	200
Screening-Krea	2,7	2,5	0,9	1,0
Baseline-Krea	2,5	2,5	1,0	1,1
Baseline-BUN	72	49	45	20
Krea 24h	3,0	3,0	1,2	1,2
Krea 48h	3,2	3,1	1,4	1,4
$\Delta$ Krea max	0,7	0,6	0,4	0,3
Cigarroa	13,1	2,7	1,2	2,4
Mehran-Score	11	8	8	8
Diabetes				+
Hypertonus		+		+
Vorbestehende Nierenerkrankung				
Sepsis			+	
Multiorganversagen			+	
Katecholamine			+	
Diuretika		+		+
Vancomycin			+	
Tacrolimus	+			
KMN nach Barrett	+	+		
KMN (25%-Anstieg)	+		+	+

**Tabelle 14:** Charakteristika der Patienten mit KMN

## 4.2 Univariate Analyse der Patienten mit KMN

In der univariaten Analyse wurden verschiedene Parameter in den Gruppen der Patienten mit und ohne KMN verglichen. Die Ergebnisse sind in folgender Grafik dargestellt:

	Pat. mit KMN	Pat. ohne KMN	p-Wert
Anzahl	4	83	
Alter	62,3±6,2	62,8±17,8	0,703
Frauen	1 (25%)	38 (46%)	0,414
Intensivstation	4 (100%)	53 (64%)	0,332
Körpergewicht	77,3±16,2	78,2±17,8	0,977
Baseline-Krea	1,76±0,84	1,12±0,54	0,100
<i>Krea &gt; 1,3mg/dl</i>	2 (50%)	24 (29%)	0,368
Baseline-GFR	51,8±22,9	86,1±53,2	0,124
<i>GFR &lt; 60</i>	3 (75%)	31 (37%)	0,132
Screening-Krea	1,78±0,96	1,19±0,60	0,191
Baseline-BUN	46,5±21,3	30,8±19,3	0,125
KM Menge	180±126,2	106±50,0	0,281
<i>Anzahl KM-Menge &gt; 150ml</i>	2 (50%)	6 (7%)	0,041*
Dialysehäufigkeit	3 (75%)	9 (10,8%)	0,008*
Cigarroa	4,85±5,52	1,59±1,38	0,025
<i>Cigarroa &gt; 5</i>	1 (25%)	5 (6%)	0,143
Mehran-Score	10,0±2,4	8,1±4,2	0,564
<i>Mehran-Score &gt; 5</i>	4 (100%)	52 (63%)	0,128
<i>Mehran-Score &gt; 10</i>	2 (50%)	28 (34%)	0,504
Diabetes	1 (25%)	17 (21%)	0,828
Hypertonus	2 (50%)	49 (59%)	0,720
Vorbestehende Nierenerkrankung	0	27 (33%)	0,170
Sepsis	1 (25%)	28 (34%)	0,717
Multorganversagen	1 (25%)	22 (27%)	0,947
Katecholamine	1 (25%)	23 (28%)	0,906
Diuretika	2 (50%)	49 (59%)	0,720
Aminoglykoside	0	2 (2%)	0,753
Amphotericin B	0	1 (1%)	0,825
Vancomycin	1 (25%)	17 (21%)	0,828
Nephrotox. Med. ≥ 1	4 (100%)	65 (78%)	0,296

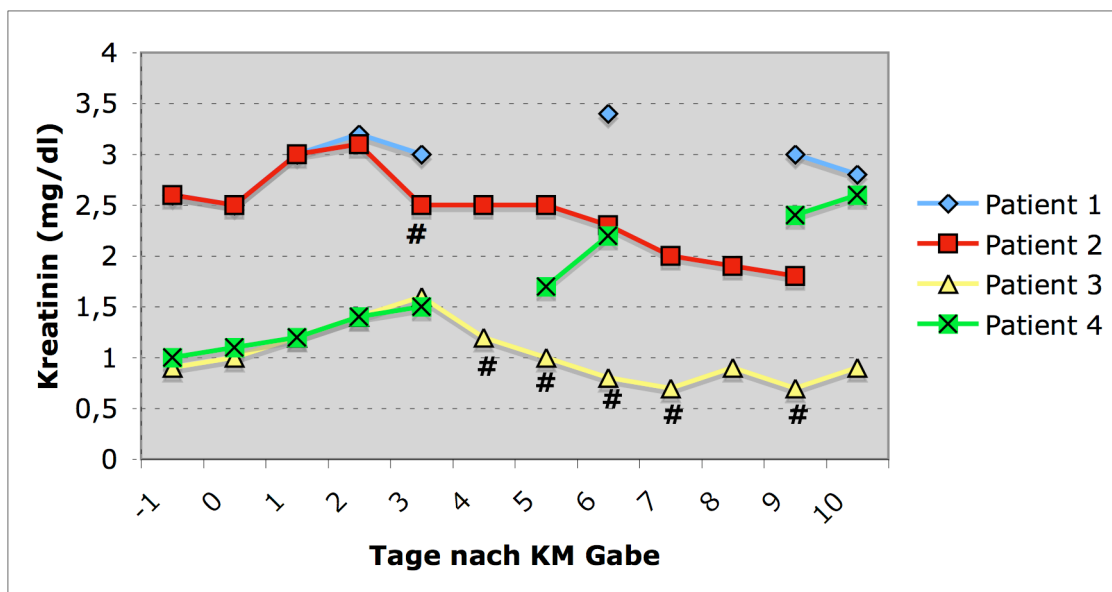
**Tabelle 15:** Vergleich von Patienten mit und ohne KMN; Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Anzahl (prozentualer Anteil); \* fishers exact test

Vergleicht man die Mittelwerte und Risikofaktoren der Patienten mit KMN mit denen anderen Studienteilnehmern so zeigen sich lediglich zwei signifikante Unterschiede: Der Mittelwert des Cigarroa-Quotienten beträgt bei den Patienten mit KMN 4,85 im Gegensatz zu 1,59 bei den Patienten ohne KMN ( $p=0,025$ ). Außerdem ist in der KMN-Gruppe die Anzahl der Patienten mit einer KM-Menge über 150 ml signifikant erhöht ( $p=0,004$ ).

Ebenso musste in der Gruppe mit KMN innerhalb von 30 Tagen nach Kontrastmittelgabe signifikant häufiger ( $p=0,008$ ) eine Dialysebehandlung durchgeführt werden. Aufgrund der geringen Personenzahl von 4 in der KMN-Gruppe wurde der p-Wert mit Hilfe von „fishers exact test“ berechnet.

### 4.3 Verlauf der Retentionsparameter und Outcome

Die Patienten mit KMN wurden bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder bis zum Tod nachbeobachtet. Der Verlauf des Serum-Kreatinins ist in folgender Grafik dargestellt:



**Abbildung 21:** Verlauf von Serum-Kreatinin bei Patienten mit KMN; # Werte nach Dialyse

Bei Patient 1 wurde das Kontrastmittel im Rahmen einer erfolglosen TIPSS-Anlage verabreicht. 8 Tage später wurde die Anlage einer TIPSS erfolgreich durchgeführt. Um die Untersuchungsergebnisse nicht zu verfälschen wurde der Patient bei dieser zweiten Untersuchung nicht mehr in die Studie eingeschlossen. In den folgenden Tagen entwi-

ckelte der Patient im Rahmen eines hepatorenen Syndroms ein akutes Nierenversagen und musste aufgrund dessen 23 Tage nach der KM-Gabe dialysiert werden. Im Verlauf zeigte sich außerdem eine Colitis durch *clostridium difficile* sowie ein zunehmendes akut auf chronisches Leberversagen. Der Patient verstarb 1 Monat nach KM-Gabe im septischen Multiorganversagen.

Patient 2 wurde 40 Stunden nach der KM-Gabe im Rahmen einer Computertomographie einmalig dialysiert um eine Verbesserung der pulmonalen Situation zu erreichen. Eine Woche nach KM-Gabe war die Nierenfunktion mit einem Kreatinin von 1,3 mg/dl wieder im Normbereich. Im Rahmen des folgenden viermonatigen stationären Aufenthaltes kam es zum Auftreten eines hepatorenen Syndroms mit einem Kreatinin-Anstieg auf 2,8 mg/dl bei Entlassung.

Bei Patient 3 wurde ebenfalls eine CT-Untersuchung durchgeführt. Im weiteren Verlauf entwickelte sich ein akutes Nierenversagen bei schwerer Herzinsuffizienz. Der Einfluss der KMN auf dieses Nierenversagen kann nicht endgültig beurteilt werden. 3 Tage nach KM-Gabe wurde eine dauerhafte Dialysebehandlung begonnen. Der Patient verstarb 44 Tage nach der CT-Untersuchung im septischen Kreislaufversagen.

Patient 4 erhielt das KM im Rahmen einer TIPSS-Anlage bei kryptogener Leberzirrhose und therapierrefraktärem Aszites. Die TIPSS musste 12 Tage nach Anlage bei einem Verschluss revidiert werden. Die Nierenfunktion stabilisierte sich im weiteren Verlauf mit Kreatinin-Werten zwischen 2 und 3 mg/dl. Eine Dialyse war nicht nötig. Der Patient erhielt 2 Monate später eine Lebertransplantation und konnte nach insgesamt 5 Monaten stationärem Aufenthalt mit einer stabilen Nierenfunktion und einem Kreatinin von 1,5 mg/dl entlassen werden.



## V. DISKUSSION

### 1. Prophylaxe der KMN

Ziel dieser Arbeit war es die Prophylaxe der KMN zu untersuchen. Dabei zeigte die bisher in keiner Studie verwendete Kombination von Natriumbicarbonat und Theophyllin in Gruppe B einen deutlichen Benefit anhand folgender Kriterien:

- Inzidenz der KMN
- Verlauf der Retentionsparameter
- Einfluss auf Blut und Urin
- Dialysehäufigkeit

#### 1.1 Inzidenz der KMN

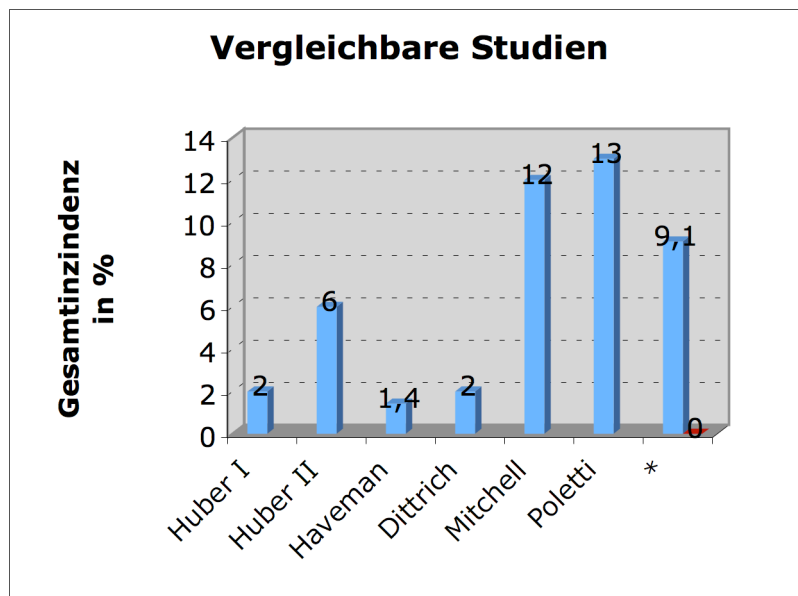
Der härtestet und damit der primäre Endpunkt ist die Inzidenz der KMN. Diese lag bei 9,1% in Gruppe N und 0% in Gruppe B. Damit konnte in der vorliegenden Studie ein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit der beiden Prophylaxen gezeigt werden. Dieser Vorteil ist jedoch nicht mehr signifikant, wenn man nur die KMN nach der Barrett-Definition (Kreatinin-Anstieg  $>0,5$  mg/dl) betrachtet (4,5% vs. 0%).

In einer aktuellen Untersuchung von Harjai et al. wurden die beiden unterschiedlichen Definitionen gegenübergestellt. Bei den Patienten mit einem Anstieg um 25% zeigt sich im Vergleich zu den Patienten mit einem Anstieg von  $>0,5$  mg/dl eine signifikant niedrigere Mortalität (10,2% vs. 40,9%;  $p < 0,0001$ ) und Inzidenz schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (12,4% vs 40,9%;  $p = 0,003$ ). (67)

Betrachtet man jedoch die absoluten Zahlen so liegt die Mortalität mit 10,2% auch in der Gruppe mit einem 25% Anstieg in einem gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöhten Bereich. Diese Zahlen konnten auch in anderen Untersuchungen bestätigt werden und rechtfertigen eine Verwendung dieser Definition. (59)(85)(109)

Da in der vorliegenden Studie auch Intensivpatienten mit normalen Kreatinin-Werten eingeschlossen wurden ist eine Modifikation der 25%-Definition nötig. Ein Kreatinin-Anstieg von 0,4 auf 0,5 mg/dl würde sonst auch als KMN gewertet werden. Aus diesem Grund wurden nur die Patienten als Ansteiger gezählt, deren höchster Kreatinin-Wert über 1,3mg/dl und damit im pathologischen Bereich lag. In der Realität würde man diese Personen sicherlich weiter abklären, was mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt und höheren Kosten verbunden wäre.

Für eine weitere Einordnung der Ergebnisse werden die Daten in der folgenden Grafik mit Studien an ähnlichen Patientenkollektiven verglichen.



**Abbildung 22:** Gesamtinzidenzen von Studien mit vergleichbarem Risikoprofil (siehe Tabelle)

Studie	n	CT	Basel. Krea	Prophylaxe	Inzidenz
Huber I (82)	150	86%	1,47	Theophyllin	2%
Huber II (79)	151	86%	1,25	Theophyllin oder ACC	6% §
Haveman (68)	486	100%	1,0	Zum Teil ACC	1,4% §
Dittrich (43)	162	100%	k.A.	keine	2% §
Mitchell (125)	354	100%	k.A.	Acetylcystein	12% §
Poletti (153)	87	100%	k.A.	Acetylcystein oder NaCl	13% #
* vorl. Studie	87	89%	1,15	Theophyllin und NaCl/NaBic	9,1%/0% #

**Tabelle 16:** Studien mit vergleichbarem Risikoprofil (# KMN-Definition: Kreatinin-Anstieg >25%; § KMN-Definition: Kreatinin-Anstieg 0,5 mg/dl)

Die in dieser Tabelle zusammengestellten Studien weisen ein ähnliches Profil auf wie die vorliegende Arbeit. Im Gegensatz zu vielen anderen Untersuchungen sind die überwiegende Zahl der KM-Gaben Computertomographien. Die Daten von Huber et al. wurden in den Jahren 1999 bis 2002 ebenfalls im Klinikum Rechts der Isar erhoben, weshalb ein sehr ähnliches Patientenkollektiv vorliegt. Die anderen Studien wurden von 2007 bis 2008 veröffentlicht. Die durchgeführten CT-Untersuchungen entsprechen somit dem aktuellen technischen Stand und wurden mit ähnlich geringen KM-Mengen durchgeführt.

Es zeigt sich, dass die Inzidenz in Gruppe N mit 9,1% bzw. 4,5% nach der Barrett-Definition in etwa in dem Bereich der anderen Studien liegt. Das Baseline-Kreatinin ist mit 1,15 mg/dl zwar etwas niedriger, die Patienten weisen jedoch ein hohes Risikoprofil auf. 65% befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung auf einer Intensivstation, 29% waren katecholaminpflichtig. Außerdem hatten 31% bereits eine Nierenerkrankung, 78% nahmen ein oder mehrere nephrotoxische Medikamente wie Vancomycin, Diuretika oder NSAIDs ein.

Sowohl im Vergleich zu Gruppe N, als auch zu den anderen Studien kam es in der Bicarbonat-Gruppe zu keiner Kontrastmittelneuropathie. Berücksichtigt man beide Definitionen ist dieser Unterschied mit  $p=0,043$  statistisch signifikant. Es zeigt sich somit ein deutlicher Vorteil für diese Form der Prophylaxe.

## **1.2 Vergleich der beiden Gruppen**

Um diese Aussage treffen zu können, muss die Vergleichbarkeit beider Gruppen gewährleistet sein. Bei Betrachtung der Baseline-Charakteristika zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Zwar liegt sowohl das Screening-Kreatinin als auch der Wert eine Stunde vor KM-Gabe mit  $1,27\pm 0,62$  bzw.  $1,34\pm 0,66$  mg/dl in Gruppe N höher als in Gruppe B ( $1,03\pm 0,47$  bzw.  $1,11\pm 0,58$  mg/dl), die Differenz ist mit einem  $p>0,05$  jedoch als zufällig zu werten.

## **1.3 Verlauf der Retentionsparameter**

Neben der Inzidenz als primärem Endpunkt zeigt sich ein Vorteil der Prophylaxe mit Theophyllin und Bicarbonat vor allem bei der Betrachtung der Retentionsparameter im Untersuchungszeitraum. Der im Gegensatz zu Gruppe N signifikante Abfall des Kreatinin in Gruppe B weist auf eine Verbesserung der Nierenfunktion hin. Außerdem vergrößert sich die Differenz zwischen den beiden Gruppen auf signifikante Werte bei 24 und 48 Stunden. Auch bei der geschätzten GFR zeigt sich verglichen mit dem Wert vor KM-Gabe und mit Gruppe N in der Bicarbonat-Gruppe eine signifikante Zunahme, die für eine verbesserte Nierenfunktion spricht. Am deutlichsten wird der Vorteil der Gruppe B im maximalen Kreatinin-Anstieg. Im Harnstoff-Verlauf lässt sich eine verbesserte Funktion der Nieren in der Bicarbonat-Gruppe nur beim 24-Stunden Wert nachweisen. Zusammenfassend kann man sagen, dass praktisch alle Retentionsparameter auf eine verbesserte Nierenfunktion in Gruppe B hinweisen. Dies erklärt die geringere Inzidenz

der Kontrastmittelnephropathie und weist auf einen Vorteil dieser Form der Prophylaxe hin.

#### **1.4 Einfluss auf Blut und Urin**

Dieser zeigt sich auch bei Betrachtung der anderen in Blut und Urin gemessenen Parameter. Die erwartete Alkalisierung durch die Gabe von Bicarbonat lässt sich am erhöhten pH-Wert des Blutes direkt und 6 Stunden nach KM-Gabe erkennen. Dieser Effekt ist ausschließlich auf die Wirkung von NaBic zurückzuführen. In Gruppe N zeigt sich keine metabolische Azidose durch die NaCl-Gabe, was bei einer maximalen Menge von einem Liter auch nicht zu erwarten war.

Auch der signifikante Anstieg von Bicarbonat nach 6, 24 und 48 Stunden ist auf die Applikation der Studienmedikation zurückzuführen.

Ein Kalium-Abfall als unerwünschte Arzneimittelwirkung von Natriumbicarbonat trat in der vorliegenden Studie nicht auf. Es handelt sich jedoch zu 65% um Intensivpatienten, bei denen der Kalium-Wert in BGAs regelmäßig kontrolliert wird. Im Falle einer Hypokaliämie wird Kalium über einen Perfusor substituiert. Da die Applikationsraten dieser Perfusoren bei der Abnahme der BGAs nicht notiert wurden kann somit das Auftreten einer Hypokaliämie als unerwünschte Arzneimittelwirkung von Bicarbonat nicht abschließend beurteilt werden. Eine Analyse der 30 Patienten, die sich nicht auf einer Intensivstation befanden, zeigt zwar ebenfalls keine Unterschiede in den Kalium-Werten, ist aber aufgrund der geringen Zahl nur bedingt verwertbar.

Die erwünschte Alkalisierung ist in Gruppe B auch im Urin-pH zu erkennen. Der Anstieg ist im Vergleich zu den Werten vor der KM-Gabe jedoch nicht signifikant. Dieser Effekt zeigte sich auch in den Arbeiten von Briguori (26) und Merten (124), wobei letzterer auf eine Bestimmung des Urin-pH vor Applikation der Studienmedikation verzichtete.

In beiden Gruppen kommt es 6 Stunden nach der KM-Applikation zu einem Abfall von Kreatinin, Kalium und Natrium im Urin. Dies weist auf eine verringerte GFR aber auch auf eine osmotische Diurese hin. Die Reduktion ist nur in Gruppe N statistisch signifikant. Dieser Zusammenhang kann als Abnahme der GFR und damit ein weiteres Indiz für eine schlechtere Nierenfunktion in der NaCl-Gruppe gesehen werden. Man könnte den Abfall aber auch als eine Verringerung der osmotischen Diurese und damit eine

Verbesserung der Nierenfunktion in Gruppe N sehen. Eine endgültige Beurteilung wäre nur bei Vorliegen des Urin-Gesamtvolumens möglich.

Somit belegen die gemessenen Parameter vor allem den alkalisierenden Effekt in Blut und Urin der Patienten und sind damit ein weiteres Indiz für die Wirksamkeit dieser Prophylaxe.

### **1.5 Einfluss auf die Dialysehäufigkeit**

Der prophylaktische Effekt zeigt sich auch im sekundären Endpunkt der Dialysehäufigkeit. Diese ist in Gruppe B mit 9,3% deutlich niedriger als in Gruppe N (18,2%). Allerdings ist die erzielte Risikoreduktion von 48,9% aufgrund der statistischen Analyse nur als Trend zu werten. Da dieser Endpunkt bei der Fallzahlplanung jedoch nicht berücksichtigt wurde könnte der Unterschied bei einer höheren Fallzahl statistisch signifikant ausfallen.

### **1.6 Risikofaktoren**

In der multiplen Regression konnten mit Hilfe der vorliegenden Daten mehrere Risikofaktoren der KMN ausgemacht werden. Wie in anderen Untersuchungen (122)(161) war ein höheres Alter mit einem erhöhten  $\Delta$ Krea max assoziiert. Dieser Effekt ist durch die im fortgeschrittenen Alter vermehrt vorliegenden Risikofaktoren einer KMN zu erklären, die nicht alle im Rahmen der multiplen Regression erfasst wurden.

Auch bei weiblichen Studienteilnehmern zeigte sich ein erhöhter Kreatinin-Anstieg, was ebenfalls frühere Daten bestätigt. Die Erklärung hierfür könnte nach Müller et al in einem höheren Alter der weiblichen Patienten und einer höheren Prävalenz von Diabetes und Hypertonus liegen. (131) Eine Häufung dieser Faktoren konnten im vorliegenden weiblichen Patientengut jedoch nicht beobachtet werden.

Eine erniedrigte Herzfrequenz als Risikofaktor einer KMN ist nur schwer einzuordnen. Auch das zunehmende Risiko bei einer höheren GFR widerspricht den bisherigen Erkenntnissen. Beide Faktoren sind mit einem Koeffizienten von -0,003 bzw. 0,002 jedoch nur sehr schwach korreliert. Eine mögliche Erklärung könnte in der geringeren Wirksamkeit von Theophyllin bei nierengesunden Patienten liegen. Diese exprimieren am vas afferens eine geringere Anzahl von A1-Rezeptoren mit vasokonstriktiver Wirkung, die den zentralen Angriffspunkt der Theophyllin-Prophylaxe bilden. (6)

Ein Grund für das erhöhte Erkrankungsrisiko beim Fehlen von Katecholaminen könnte in der verbesserten Nierendurchblutung bei der kreislaufunterstützenden Therapie liegen. Außerdem werden diese Patienten auf einer Intensivstation behandelt, wo aufgrund von invasiver Diagnostik ein besseres Management des Volumenhaushaltes erreicht wird. Ein höherer Kreatinin-Anstieg bei Vorliegen einer nephrotoxischen Medikation, wie Vancomycin, Diuretika oder NSAIDs, bestätigt ebenfalls die Erkenntnisse vorheriger Studien. (29)(61)(70)(72)(178)

Die Zugehörigkeit zu Gruppe N als unabhängiger Risikofaktor einer KMN (Koeffizient: 0,132;  $p=0,014$ ) ist ein weiterer Beweis für die Wirksamkeit der Prophylaxe mit Bicarbonat.

Bei der Bewertung von Cigarroa-Quotient (31) und Mehran-Score (122) zeigt sich ein deutlicher prädiktiver Vorteil für den Cigarroa-Quotienten. Patient 1 hatte bei dem größten Cigarroa-Quotienten von 13,1 auch den höchsten maximalen Kreatinin-Anstieg. Außerdem war der Cigarroa-Mittelwert bei den Patienten mit KMN signifikant erhöht (4,85 vs. 1,59;  $p=0,025$ ). In der multiplen Regression zeigt sich keine Korrelation des Mehran-Scores mit  $\Delta Krea_{max}$ . Außerdem weisen die KMN-Patienten mit 8 und 11 Punkten eher niedrige Werte auf. Dieses Punktesystem wurde von Mehran für die Abschätzung des Risikos bei Koronarangiographien entwickelt. Es ist somit für Patienten mit kardialen Erkrankungen konzipiert und kann nur schlecht auf ein gastroenterologisches Patientengut übertragen werden.

### **1.7 Bewertung der Patienten mit KMN**

Für einen Vergleich der beiden Prophylaxeformen muss man auch die an einer KMN erkrankten Patienten betrachten. Die KMN trat in der vorliegenden Studie erst bei einem Kreatinin  $\geq 1,0$  mg/dl auf. In der Subgruppenanalyse zeigt sich in diesem Patientekollektiv zwar eine erhöhte Inzidenz von 13,3% in Gruppe N, das Ergebnis war jedoch aufgrund der niedrigeren Fallzahl nicht mehr statistisch signifikant. Alle Patienten mit KMN hatten zum Zeitpunkt der KM-Gabe eine nephrotoxische Medikation einen unabhängigen Risikofaktor für eine KMN. Die Menge an Kontrastmittel war tendenziell höher als bei den übrigen Studienteilnehmern. Besonders die Anzahl der Patienten mit einer KM-Menge  $>150$ ml war in der KMN-Gruppe signifikant erhöht. Auch in anderen Studien zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Inzidenz ab 100 bis 150ml KM. (5)(38)(121)(190)

Bei drei Patienten mit KMN (75%) war im weiteren Verlauf eine Dialysebehandlung nötig. Im restlichen Patientengut mussten nur 9 von 83 Studienteilnehmern (10,8%) mit einem Nierenersatzverfahren behandelt werden. Diese starke Verschlechterung der Nierenfunktion ist bei den Patienten mit KMN signifikant häufiger aufgetreten ( $p=0,008$ ). Bei keinem der vier Patienten erholte sich die Nierenfunktion im Verlauf vollständig. Zwei mussten über einen längeren Zeitraum dialysiert werden und verstarben schließlich im septischen Multiorganversagen. Damit beträgt die Mortalität in der Gruppe der Patienten mit KMN 50%.

Diese Tatsachen sprechen für eine klinische Relevanz der KMN. Außerdem zeigt sich, dass die KMN-Definition eines Kreatinin-Anstiegs von 25% innerhalb von 48 Stunden mit einem schlechteren klinischen Outcome korreliert.

### **1.8 Zusammenfassung**

Bereits in der Einleitung wurde erwähnt, dass es kaum ausreichende Möglichkeiten zur Behandlung der KMN gibt. Somit kommt der Prophylaxe eine entscheidende Bedeutung zu. In der vorliegenden Studie zeigte sich anhand folgender Endpunkte ein Vorteil für eine Prophylaxe mit Theophyllin und Bicarbonat:

- Inzidenz (25% Kreatinin-Anstieg)
- Verlauf von Kreatinin und GFR
- Maximaler Kreatinin-Anstieg
- Gruppe N als RF in der Multiplen Regression

Der Unterschied ist statistisch signifikant. Die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen ist gewährleistet.

### **2. Untersuchte Prophylaxen**

Dieser Effekt ist auch durch die pathophysiologischen Vorgänge bei der Entstehung der KMN zu erklären. In den beiden untersuchten Prophylaxen werden drei unterschiedliche Prinzipien kombiniert:

- Theophyllin
- Hydrierung mit Natriumchlorid
- Hydrierung mit Natriumbicarbonat

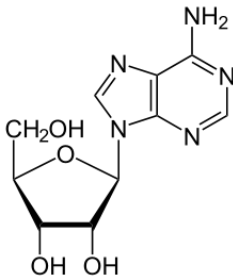
Diese sind, wie in vielen Studien gezeigt wurde, auch einzeln wirksam und werden im Folgenden näher erläutert.

## 2.1 Theophyllin

Der Adenosin-Antagonist Theophyllin wird dabei in beiden Gruppen verwendet.

### 2.1.1 Wirkungsmechanismus

Dessen Wirkmechanismus verdeutlicht sich bei Betrachtung der komplexen Pathophysiologie der KMN, die bereits in einem der vorherigen Kapitel ausführlich behandelt wurde. Eine zentrale Rolle spielt dabei das Adenosin.



**Abbildung 23:** Adenosin

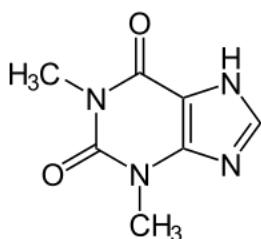
Adenosin besteht aus der Base Adenin und dem Zucker D-Ribose. Es ist Hauptbestandteil der energiereichen Verbindungen ADP und ATP. Außerdem ist es ein Baustein der DNA. An den meisten Organen führt Adenosin durch Interaktion an den Adenosinrezeptoren A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> zu einer Vasodilatation, an der Niere wirkt es vasokonstriktorisch. (141) Die Gabe von Adenosin im Tierexperiment führt zu einer Verringerung des renalen Blutflusses für ein bis zwei Minuten. Außerdem senkt es signifikant die GFR und die Natriumexkretion. (189) Die Effekte von Adenosin werden durch Natriumrestriktion oder die Gabe des Adenosin-Reuptake-Inhibitors Dipyridamol verstärkt und durch Calciumantagonisten vermindert. (7)(41)

Tierexperimentell konnten nach der Applikation von KM erhöhte Konzentrationen von Adenosin in der Niere nachgewiesen werden. (7)(144) Dieser Effekt wurde von Katholi auch am Menschen gezeigt. (92) In seiner Studie führte die Gabe eines Kontrastmittels zur Verdopplung der Adenosin-Ausscheidung im Urin. Die erhöhten Konzentrationen von Adenosin führen zu einer Reduktion der GFR und zu einer Schädigung der Niere. Diese Untersuchungen unterstreichen die zentrale Rolle von Adenosin in der Entstehung der KMN.

Aus diesem Grund liegt es nahe im Rahmen einer Prophylaxe auf den Wirkmechanismus von Adenosin Einfluss zu nehmen. Bereits 1992 postulierten Gandhi et al. einen möglichen prophylaktischen Effekt des Adenosin-Antagonisten Theophyllin, konnten



diesen in ihrer Studie mit einer sehr geringen Fallzahl von 21 Patienten jedoch nicht nachweisen. (55)



**Abbildung 24:** Theophyllin

Theophyllin ist ein vom Xanthin abgeleitetes Alkaloid. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 7 bis 9 Stunden. In der Therapie des schweren Asthma bronchiale wird Theophyllin seit über 100 Jahren eingesetzt. Über die Blockade des eine Bronchokonstriktion vermittelnden A<sub>1</sub>-Rezeptors wirkt es bronchospasmolytisch. Auch die Hemmung der Phosphodiesterase führt in diesem Zusammenhang zu einer Erschlaffung der glatten Muskulatur an den Bronchien. (4)

An der Niere besetzt Theophyllin unselektiv sowohl den A<sub>1</sub> als auch den A<sub>2</sub>-Rezeptor und blockiert diesen. (140) Das Adenosin kann seine volle Wirkung nicht mehr entfalten. Sowohl in tierexperimentellen (8), als auch in klinischen Studien (49)(50) (90)(92)(102) konnte Theophyllin den Abfall von GFR und RPF vermindern oder vollständig unterbinden.

### 2.1.2 Dosierung und Zeitpunkt der Gabe

In der Therapie des schweren Asthma bronchiale werden Theophyllin-Konzentrationen von 5 bis 15 µg/ml im Serum angestrebt. Aufgrund der interindividuell sehr unterschiedlichen Elimination und Resorption ist eine suffiziente Einstellung bei oraler Gabe sehr schwierig und nur mit der mehrmaligen Kontrolle von Plasmaspiegeln möglich.

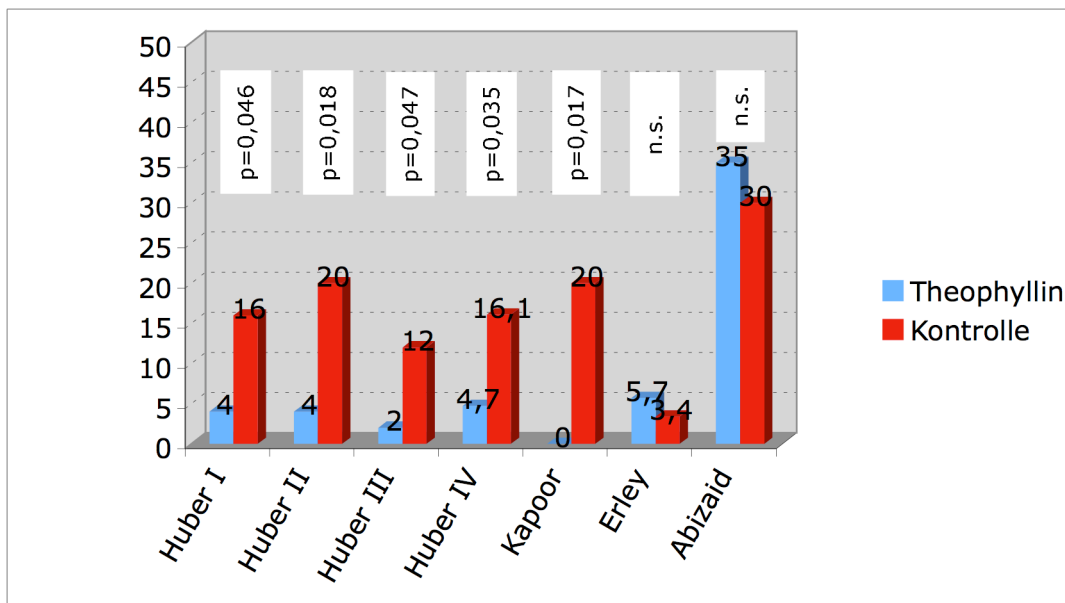
Durch die intravenöse Gabe von 200mg Theophyllin werden Plasmaspiegel von weniger als 5 µg/ml erreicht. Diese Dosierung ist zwar ausreichend, eine Wirkung von Adenosin an den A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub>-Rezeptoren zu verhindern, führt aber zu keiner schädlichen Verringerung des cAMP im Nierenkortex. (185) Außerdem ist das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen geringer. Die intravenöse Applikation führt unabhängig von der interindividuell unterschiedlichen Resorptionsrate zu einem schnellen Anfluten von Theophyllin im Plasma. Durch die Gabe 30 min vor der Untersuchung werden ausrei-

chend hohe Spiegel erreicht, die aufgrund der Plasmahalbwertszeit von 7 bis 9 Stunden bis zur KM-Gabe in etwa konstant bleiben.

Diese Art der Applikation bietet außerdem weitere Vorteile. Die einmalige Gabe als Kurzinfusion führt zu einer besseren Compliance des Patienten. Eine orale Gabe wäre vor allem bei den Intensivpatienten oft nur schwer möglich. Aufgrund der kurzen Vorlaufzeit kann die intravenöse Prophylaxe mit Theophyllin auch bei Notfalluntersuchungen genutzt werden.

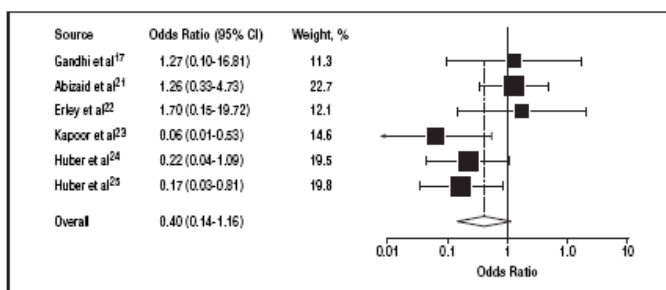
### 2.1.3 Bisherige Studien

Seit der ersten Arbeit von Gandhi im Jahr 1992 haben sich viele Studien mit der Prophylaxe der KMN durch Theophyllin beschäftigt. Neben den in der Grafik dargestellten Studien gab es auch eine retrospektive Untersuchung von Shammans an einem eher kleinen Patientenkollektiv (n=54), die keinen Vorteil für die Prophylaxe mit Aminophyllin zeigte. (177) Aminophyllin ist ein Derivat des Theophyllin und weist einen ähnlichen Wirkungsmechanismus auf. Außerdem führten Huber et al. eine prospektive Case-Control-Studie an 150 Patienten durch. Die Inzidenz der KMN lag mit 2% im Bereich der Placebo-kontrollierten Untersuchungen.



**Abbildung 25:** Randomisierte, kontrollierte Studien zur Prophylaxe der KMN mit Theophyllin (Huber I (80); Huber II (83); Huber III (79) (Kontrolle: ACC); Huber IV (84); Kapoor (90); Erley (49); Abizaïd (1))

Die in der Grafik dargestellten Studien entsprechen den Kriterien der Evidence-Based-Medicine, die bei der Beurteilung der Wirkung einer Medikation herangezogen werden. Sie sind prospektiv, randomisiert und Placebo-kontrolliert. Der primäre Endpunkt ist die Definition der KMN nach Barrett. Die beiden Gruppen sind jeweils bezüglich der Baseline-Charakteristika vergleichbar. 5 dieser 7 Studien zeigen einen signifikanten Vorteil der Theophyllin-Prophylaxe. In den nicht signifikanten Untersuchungen von Abizaid und Erley sind die Fallzahlen mit n=40 bzw. n=64 eher gering. Die Tendenz eines Vorteils der Kontrollgruppen müsste in weiteren Untersuchungen erhärtet werden. Zusammenfassend zeigen die Studien einen klaren prophylaktischen Effekt von Theophyllin vor einer KM-Gabe. Die Risikoreduktion in den von Bagshaw und Ix durchgeführten Metaanalysen beträgt etwa 60%. (11)(87)



**Abbildung 26:** Metaanalyse zur Prophylaxe mit Theophyllin von Bagshaw aus (11)

Die Einordnung der hier behandelten Studie ist nicht ohne weiteres möglich. Aufgrund ethischer Bedenken gab es keine Placebo-Gruppe ohne Therapie. Die Inzidenz nach Barrett in Gruppe N liegt bei 4,5% und damit in etwa in dem Bereich der genannten Untersuchungen. Verglichen mit den Kontrollgruppen spricht dieses Ergebnis für eine Reduktion des Erkrankungsrisikos durch die Gabe von Theophyllin.

## 2.2 Hydrierung mit Natriumchlorid

Diese Prophylaxe mit Theophyllin war in Gruppe N mit einer Hydrierung durch Natriumchlorid kombiniert. Der Wirkungsmechanismus dieser allgemein anerkannten Form der Prophylaxe wird im Folgenden erläutert.

### **2.2.1 Wirkungsmechanismus**

Die Gabe von Kontrastmitteln führt über unterschiedliche Mechanismen zu einer Reduktion von GFR und RPF. (24)(62) Neben dem bereits erwähnten Adenosin spielen zahlreiche weitere Faktoren eine Rolle, wie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System oder ein ausgeglichener Natrium-Haushalt. (107) Auch eine vor allem durch dimere hoch- und iso-osmolare KM erhöhte Viskosität bewirkt eine Reduktion des RPF. (151)(175)

Die Hydrierung der Patienten mit NaCl wirkt diesen Mechanismen entgegen und wird flächendeckend eingesetzt. Sie gilt als einzige allgemein anerkannte Methode zur Prophylaxe der KMN. Durch eine ausreichende Hydrierung kann die Erhöhung der Viskosität durch KM verringert werden, die vor allem in den langen Gefäßen der Vasa recta, die einen geringen Durchmesser aufweisen, zu einer Minderdurchblutung führt. (151) Die Gabe von 0,9% NaCl bewirkt eine bessere Versorgung des distalen Nephron mit Natrium-Ionen. Dies führt über die Macula Densa zu einer verringerten Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems. Durch die reduzierte Renin-Ausschüttung kann eine ausreichende Nierendurchblutung aufrechterhalten werden. (187) Auch die Tatsache, dass bei dehydrierten Patienten besonders negative Auswirkungen von KM auf die GFR beobachtet werden, spricht für einen nephroprotektiven Effekt einer guten Hydrierung. (202)

### **2.2.2 Art, Dauer und Zeitpunkt der Hydrierung**

Art und Dauer der Hydrierung wurde in diversen Studien untersucht. Bis zum Jahr 2002 wurde vor allem die Hydrierung mit 0,45 % NaCl empfohlen. (1)(17)(180)(191) Müller konnte jedoch in einer großen (n=1620) prospektiven, randomisierten Studie zeigen, dass die Hydrierung mit isotonischer 0,9 % NaCl-Lösung der mit halbisotoner NaCl-Lösung überlegen ist. (130)

Dauer und Zeitpunkt der Hydrierung werden weiterhin kontrovers diskutiert. Müller hydriert seine Patienten über 24 Stunden beginnend am Tag der KM-Gabe. Bader und Krasuski sehen in ihren Daten einen Vorteil für eine bereits am Vorabend beginnende Hydrierung. Allerdings sind die Fallzahlen sehr gering (n=39 bzw. n=63) und die Hydrierung während der KM-Gabe in der Kontrollgruppe von Bader ist für einen protektiven Effekt sicherlich zu spät. (10)(103) Taylor hingegen zeigt in seiner Untersuchung einen Vorteil der Hydrierung unmittelbar vor KM-Gabe. (191)

Die Gabe von 3ml pro kg Körpergewicht über 1 Stunde vor der KM-Applikation und 1 ml pro kg Körpergewicht danach ist ausreichend eine adäquate Hydrierung des Patienten sicherzustellen. Diese oder eine ähnliche Dosierung wird in fast allen aktuellen Studien verwendet. (124)(146) Die kurze Vorlaufzeit von einer Stunde bietet den Vorteil, dass die Prophylaxe auch bei Notfalluntersuchungen verwendet werden kann. Die Laufzeit der Infusion von insgesamt 7 Stunden führt zu einer nur geringfügigen Einschränkung des Patienten. Im Gegensatz zu einer oralen Hydrierung ist dieses Verfahren auch bei Intensivpatienten ohne Probleme anwendbar und nicht von der Compliance des Patienten abhängig.

### 2.2.3 Bisherige Studien

Die einzige Studie, die ein intravenöses Hydrierungsschema direkt mit einer Kontrollgruppe ohne Hydrierung vergleicht, wurde von Trivedi durchgeführt. Die signifikant niedrigere Inzidenz in der Gruppe mit NaCl-Gabe (3,7 % vs. 34,6 %;  $p=0,005$ ) verdeutlicht den protektiven Effekt der Hydrierung. (196) Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 89%.

In vielen anderen Studien wird eine ausreichende Hydrierung routinemäßig bei allen Patienten durchgeführt. Oftmals erfolgt die Hydrierung in den Kontrollgruppen mit NaCl.

Studie	n	NaCl	Verum	Inzidenz NaCl	Inzidenz Verum
Müller (130)	1620	0,9%	NaCl 0,45%	0,70%	2,00%
Merten (124)	119	0,9%	Natriumbicarbonat	13,60%	1,70%
Seyon (176)	40	0,9%	Acetylcystein	5%	2,5%
Baker (12)	80	0,9%	Acetylcystein	20,5%	4,9%
Hans (66)	60	0,9%	Dopamin	28,6%	7,1%
Boscheri (20)	173	0,9%	Vitamin C	4,3%	6,8%

**Tabelle 17:** Studien mit NaCl-Kontrollgruppen

Die Inzidenzen der verschiedenen Kontrollgruppen können nur schlecht miteinander verglichen werden. Die einzelnen Gruppen unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung. Die Einschlusskriterien, sowie die primären Endpunkte der einzelnen Untersuchungen sind sehr heterogen. Zusammenfassend kann man sagen, dass das Risiko für das Auftreten einer KMN verglichen mit den Verum-Gruppen in den meisten Studien erhöht ist. Eine Ausnahme bildet die bereits erwähnte Studie von Müller, in der iso- und

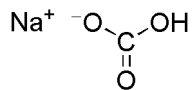
halb-osmolares NaCl verglichen werden. Eine Prophylaxe der KMN durch ausschließliche Hydrierung mit NaCl ist bei gefährdeten Patienten nicht ausreichend, weshalb in der vorliegenden Studie die Kombination mit Theophyllin erfolgte.

### 2.3 Hydrierung mit Natriumbicarbonat

Im Gegensatz zu der in Gruppe N verwendeten Form der Prophylaxe erfolgte in Gruppe B zusätzlich zu Theophyllin die Hydrierung mit Natriumbicarbonat. Diese bietet zusätzlich zu den oben erwähnten, bei der NaCl-Gabe auftretenden Effekten auch eine antioxidative Komponente.

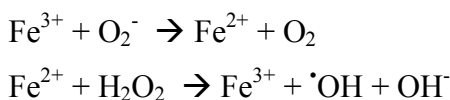
#### 2.3.1 Wirkungsmechanismus

Wie bereits erwähnt führt die Applikation von Kontrastmitteln über unterschiedliche Mechanismen zu einer Freisetzung von Sauerstoffradikalen vor allem im proximalen Tubulus. (58)(93)(170)(205) Aus diesem Grund wurden diverse „Radikalfänger“ für die Prophylaxe der KMN getestet. Der prominenteste ist wohl das Acetylcystein auf das im nächsten Kapitel ausführlicher eingegangen wird. Merten nutzte 2004 in einer Studie als erster erfolgreich eine Hydrierung mit Natriumbicarbonat um die Inzidenz der KMN zu senken. (124)



**Abbildung 27:** Natriumbicarbonat

Die in hypoxischem Gewebe zur Bildung von freien Sauerstoffradikalen führenden Haber-Weiß-Reaktion wird von Eisen-Ionen katalysiert und läuft in saurem Milieu am schnellsten ab (pKs = 4,9). (65)



**Abbildung 28:** Haber-Weiß-Reaktion

Bei neutralem pH werden die Eisenionen durch Hydroxidionen gebunden und fallen aus. Dies führt zu einer Reduktion der Bildung von schädlichen Hydroxyl-Radikalen. (34) Die Alkalisierung des pH im Nierenparenchym durch Natriumbicarbonat verlang-

samt die Haber-Weiß-Reaktion und schützt somit die Niere vor Sauerstoffradikalen. Außerdem unterbindet es weitere oxidative Mechanismen der Nierenschädigung, indem es unter anderem die Bildung von Peroxynitrit verhindert. (154) Für einen protektiven Effekt der Alkalisierung des Urin spricht auch, dass der absteigende Teil der Henle'schen Schleife in dem unter physiologischen Bedingungen ein pH von 7,4 herrscht von der Nierenschädigung durch Kontrastmittel nicht betroffen ist.

### **2.3.2 Art und Dauer der Hydrierung**

Eine 8,4% Bicarbonatlösung wird zur Pufferung eines sauren pH zum Beispiel nach einer Reanimation eingesetzt. Diese hochkonzentrierte Lösung führt zu vielen unerwünschten Arzneimittelreaktionen. Gefäßreizungen können auftreten, weshalb außer im Notfall eine Infusion immer über einen zentralvenösen Zugang erfolgen sollte. Eine weitere Nebenwirkung des Natriumbicarbonat ist die Verschiebung von Kalium in den Intrazellulärraum und eine damit verbundene Hypokaliämie. Diese wird durch eine vermehrte renale Kalium-Ausscheidung weiter verstärkt.

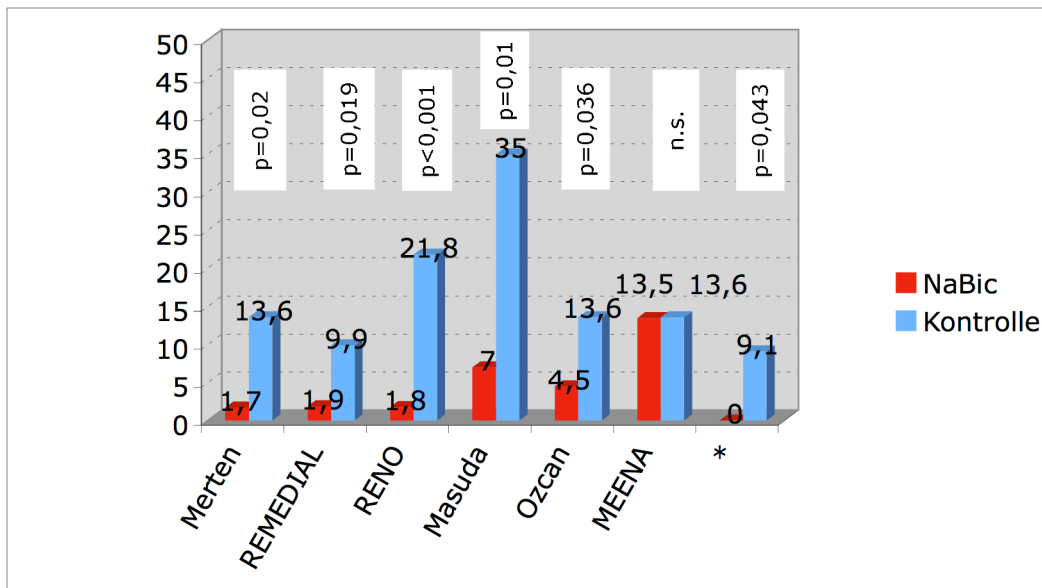
Wegen diesen unerwünschten Arzneimittelwirkungen verwendet Merten in seiner Studie eine Lösung von 154 ml einer 8,4% Bicarbonatlösung mit einer Konzentration von 1mol/l aufgefüllt auf 1 l mit 5% Glucose. Diese Lösung kann periphervenös verabreicht werden. Er erreicht damit eine signifikante Alkalisierung des Urins auf durchschnittlich pH 6,5 (Kontrollgruppe pH 5,6;  $p=0,002$ ). (124)

Die Dosierung von 3ml/kgKG für eine Stunde vor der KM-Gabe und 1ml/kgKG für 6 Stunden danach entspricht den oben erwähnten Hydrierungsschemata. Die 5% Glucose Lösung wurde wegen der besseren Haltbarkeit in der vorliegenden Studie durch Aqua ad ersetzt.

In dem untersuchten Patientengut zeigte sich auch eine ausreichende Alkalisierung von Blut und Urin direkt und 6 Stunden nach KM-Gabe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Ein signifikanter Kalium-Abfall im Serum in Sinne einer UAW konnte nicht nachgewiesen werden.

### **2.3.3 Bisherige Studien**

Nach der von Merten im Jahr 2004 publizierten Studie wurde die Prophylaxe durch Hydrierung mit Natriumbicarbonat in vielen weiteren Studien untersucht und meist mit einer Hydrierung mit Kochsalz verglichen.



**Abbildung 29:** Randomisierte, kontrollierte Studien zur Prophylaxe der KMN mit Natriumbicarbonat (Merten (124); REMEDIAL (26); RENO (155); Masuda (117); Ozcan (146); MEENA (22); \* vorliegende Studie)

Die größte Untersuchung (n=326) in diesem Zusammenhang ist die REMEDIAL-Studie von Briguori et al. (26) In drei Gruppen vergleicht er Natriumbicarbonat und ACC mit NaCl und ACC sowie NaCl, ACC und Ascorbinsäure. Mit einer Inzidenz von 1,9% in der NaBic-Gruppe ist diese Prophylaxe den beiden anderen Gruppen mit 9,9% bzw. 10,3% signifikant überlegen. Auch die RENO-Studie (n=111) zeigt einen signifikanten (p<0,001) Vorteil der Prophylaxe mit NaBic und ACC (Inzidenz 1,9%) gegenüber der mit NaCl und ACC (Inzidenz 21,8%) bei Notfallherzkathetern. (155) Jedoch erfolgte in der NaCl-Gruppe die Hydrierung erst nach KM-Gabe, was nicht den aktuellen Prophylaxe-Empfehlungen entspricht. Bei der MEENA-Studie von Brar et al. handelt es sich lediglich um einen Abstract im Rahmen des American College of Cardiology. (22) Auch eine retrospektive Studie von Schmidt et al. an 96 Herzkatheter-Patienten zeigte keinen Effekt einer Hydrierung mit Bicarbonat gegenüber einer Standardhydrierung mit NaCl (14,9% vs. 12,2%). (172) In einer weiteren retrospektiven Analyse von Patienten im Herzkatheterlabor der Mayo Klinik wurde sogar ein schlechteres Outcome Patienten mit Natriumbicarbonat-Prophylaxe gezeigt. (53) Allerdings erhielten von 11516 ausgewerteten Katheteruntersuchungen nur 268 eine Prophylaxe mit NaBic. Eigene Metaanalysen der Prophylaxe mit Natriumbicarbonat liegen noch nicht vor. In den bestehenden allgemeinen Reviews und Metaanalysen zur KMN werden die neuesten Natriumbicar-



bonat-Studien nicht berücksichtigt. Die Gabe von NaBic wird nicht als eigenständiges Verfahren untersucht sondern als Hydrierungsprophylaxe gesehen. (187)

Die oben aufgeführten randomisierten und kontrollierten Studien zeigen einen eindeutigen Vorteil für die Hydrierung mit Natriumbicarbonat gegenüber einer Hydrierung mit NaCl. Fasst man die Ergebnisse im Sinne einer Metaanalyse zusammen erkranken in der NaBic-Gruppe 30/533 (5,6%) und in der Gruppe mit anderen Prophylaxen 78/542 (14,4%) ( $p < 0,0001$ ). Die relative Risikoreduktion beträgt 61%. Meist zeigt sich auch ein additiver Effekt unterschiedlicher Prophylaxen. Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden. Mit einer Inzidenz von 0% in Gruppe B konnte das Risiko verglichen mit Gruppe N (9,1%) signifikant gesenkt werden ( $p = 0,043$ ).

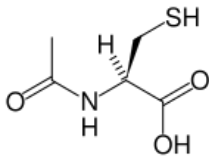
Ein nephroprotektiver Effekt von Bicarbonat konnte auch in verschiedenen Studien in anderem Zusammenhang gezeigt werden. So wird eine Alkalisierung des Urins durch Natriumbicarbonat unter anderem bei Patienten mit akuter Rhabdomyolyse angewandt. (164) Diese Empfehlung wird jedoch kontrovers diskutiert, da ein therapeutischer Effekt bis jetzt in keiner größeren randomisierten Studie nachgewiesen werden konnte. Bei niereninsuffizienten und dialysepflichtigen Patienten wird Bicarbonat außerdem für den Ausgleich der entstehenden metabolischen Azidose verwendet. Dies geschieht entweder über eine orale Applikation oder eine Erhöhung von NaBic im Dialysat. Ein protektiver Effekt konnte in drei Studien gezeigt werden, muss aber in größeren randomisierten Doppelblindstudien weiter verifiziert werden. (163)

### **3. Weitere Prophylaxen**

Neben diesen in der Studie untersuchten Prophylaxen wurde in den vergangenen Jahren eine Vielzahl von Alternativen getestet. Diese muss man bei einer abschließenden Beurteilung der Prophylaxe der KMN ebenfalls berücksichtigen und werden aus diesem Grund im Folgenden kurz behandelt.

#### **3.1 Acetylcystein**

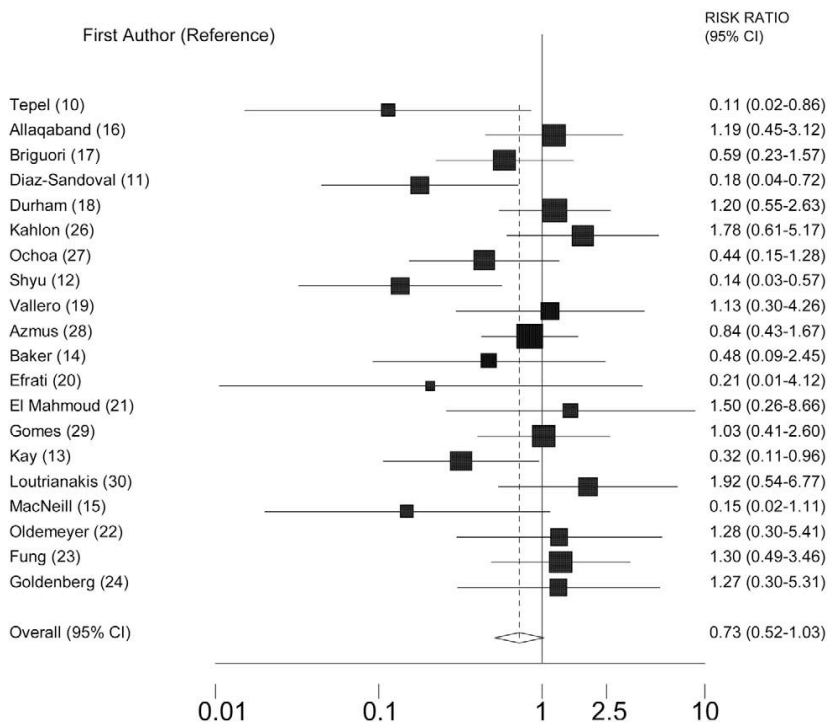
Die neben der Hydrierung am weitesten verbreitete Methode ist die Prophylaxe mit Acetylcystein.



**Abbildung 30:** Acetylcystein

Das Thiol ACC wirkt sowohl antioxidativ als auch vasodilatatorisch und greift damit in die wichtigsten Pathomechanismen der KMN ein. Die Wirksamkeit dieser Prophylaxe wurde in den vergangenen Jahren in vielen klinischen Studien und Metaanalysen untersucht. Die Ergebnisse sind sehr heterogen. Dies liegt unter anderem an verschiedenen Definitionen der KMN, unterschiedlich wirksamen Prophylaxen in den Placebo-Gruppen und nicht zuletzt in der Art der Applikation des ACC.

Als orale Standarddosis gilt die Gabe von 600 bis 1200 mg ACC zweimal täglich am Tag vor der Untersuchung und am Tag der KM-Gabe. Zwei Metaanalysen die auch die Heterogenität der einzelnen Untersuchungen berücksichtigen konnten in ihrer Analyse von 20 bzw. 13 randomisierten und kontrollierten Studien keinen signifikanten Vorteil der Prophylaxe mit ACC feststellen. Die odds-ratio betrug in der Metanalyse von Nallamotheu 0,73 (95% KI 0,52-1,0) und bei Zagler 0,68 (95% KI 0,46-1,02). (132)(208)



**Abbildung 31:** Metaanalyse zur Prophylaxe mit ACC von Nallamotheu aus (132)

Review: Acetylcysteine and CIN  
 Comparison: 01 NAC on CIN  
 Outcome: 01 CIN

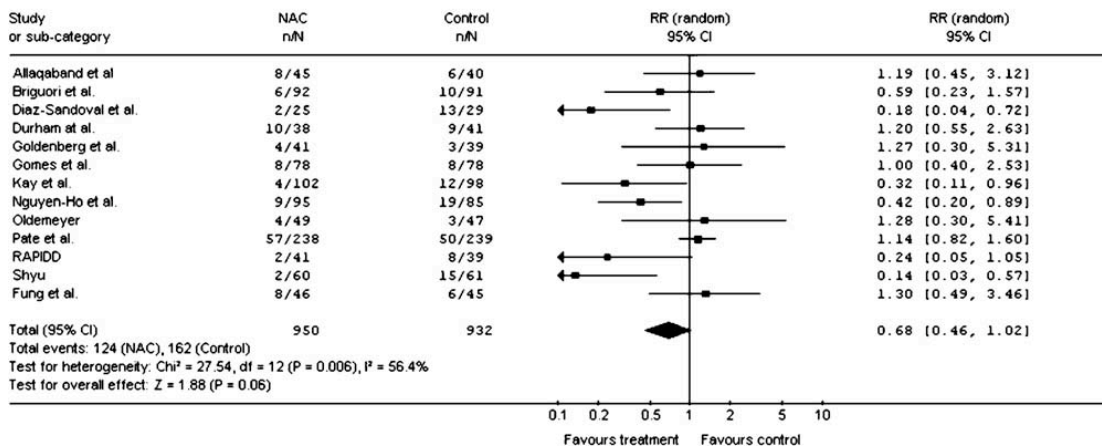


Abbildung 32: Metaanalyse zur Prophylaxe mit ACC von Zagler (208)

Für die intravenöse Applikation die vor allem bei Notfalluntersuchungen eingesetzt werden könnte, konnte in den meisten Studien kein positiver Effekt nachgewiesen werden. (79)(201) Nur zwei Untersuchungen zeigen einen Vorteil der intravenösen ACC Gabe. Bei der Studie von Baker führt die sehr hohe Dosierung von ACC (150 mg/kgKG) jedoch bei 7% der Patienten zu einer anaphylaktischen Reaktion. (12) Bei Marenzi et al. hatten viele der Patienten in der Kontrollgruppe schwerwiegende Komplikationen, die ein Nierenversagen ebenfalls erklären können. (112)

Außerdem konnte gezeigt werden, dass Acetylcystein mit der Krea-Bestimmung im Serum interagiert. Es verstärkt die tubuläre Sekretion von Kreatinin und erhöht die Aktivität der Kreatininkinase. Dies führt zu einer Erniedrigung der gemessenen Werte und somit zu einer systematischen Verfälschung der Inzidenzen der KMN. Dieser Effekt zeigt sich bei Bestimmung von Cystatin C als Marker der Nierenfunktion nicht. Die vorliegenden Daten zu ACC bei der Prophylaxe der KMN müssten somit anhand des Parameters Cystatin C verifiziert werden. (76)(162)

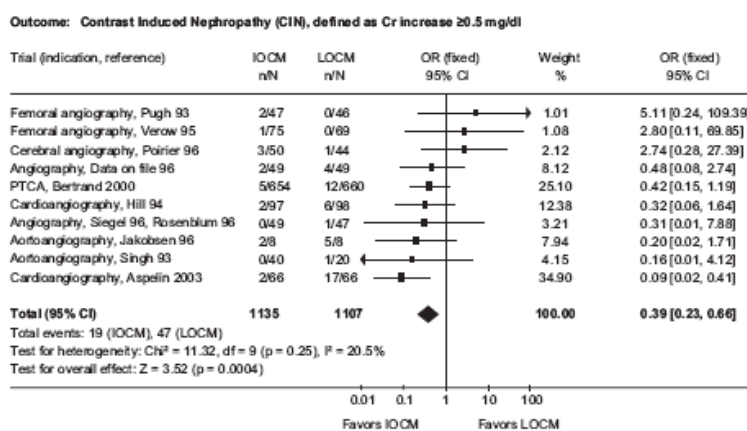
Zusammenfassend zeigt sich also kein prophylaktischer Effekt der Gabe von ACC weder oral noch intravenös.

### 3.2 Alternative Kontrastmittel

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, werden ionische Kontrastmittel aufgrund ihrer sehr hohen Osmolarität und der damit verbundenen erhöhten Inzidenz der KMN in der radiologischen Diagnostik nicht mehr verwendet. Der Vorteil von nicht-ionischen nieder-osmolaren KM gegenüber den veraltete ionischen KM konnte unter anderem in ei-

ner großen (n=1196) randomisierten Studie gezeigt werden (3% vs. 7%; p<0,002). Eine niedrigere Inzidenz der KMN zeigte sich vor allem bei den Patienten mit einem erhöhten Kreatinin-Wert (7,2% vs. 15,8%) und in der Gruppe der Diabetiker (11,8% vs. 27%). (166)

In der Annahme, dass durch eine weitere Reduktion der Osmolarität auch die Inzidenz der KMN gesenkt werden könnte wurde das iso-osmolare KM Iodixanol entwickelt. Mit 290 mosm/kg H<sub>2</sub>O weist es annähernd die gleiche Osmolarität wie Blut auf. Dadurch werden die zur KMN führenden pathophysiologischen Effekte der Vasokonstriktion und die negativen Einflüsse auf den Flüssigkeitshaushalt vermindert. Iodixanol wurde in mehreren klinischen Studien mit konventionellen nieder-osmolaren KM verglichen. Diese wurden von McCullough 2006 in einer Metaanalyse von 16 doppelblinden, kontrollierten Studien zusammengefasst. Von insgesamt 2727 Patienten entwickelten in der iso-osmolaren Gruppe 1,4% eine KMN, während die Inzidenz bei Gabe eines nieder-osmolaren KM 3,5% betrug (p<0,001). Auch hier zeigte sich ein besonderer Vorteil bei Patienten mit Niereninsuffizienz (2,8% vs. 8,4%; p=0,001) und niereninsuffizienten Diabetikern (3,5% vs. 15,5%; p=0,003). (119)



**Abbildung 33:** Metaanalyse iso-osmolares vs. nieder-osmolares KM aus (119)

Kritisch betrachtet fasst diese Metaanalyse zum Teil Studien zusammen, in denen die Vergleichsgruppe ein nieder-osmolares, ionisches KM bildet. Diese ionischen KM werden aufgrund ihrer hohen Nephrotoxizität wie oben erwähnt praktisch nicht mehr eingesetzt. Dieser Bias beeinflusst die Metaanalyse in Richtung Nullhypothese. (120)

Eine aktuellere Studie von Jo et al. (n=300) mit Ioxagalte einem nicht-ionischen, nieder-osmolaren KM in der Vergleichsgruppe konnte ebenfalls einen Vorteil des iso-osmolaren KM zeigen (7,9% vs. 17,0%; p=0,021). (89) Barrett (n=166) und Solomon

(n=414) hingegen sahen in ihren Untersuchungen keine erniedrigte Inzidenz in den Gruppen mit iso-osmolaren KM (0% vs. 2,6%; p=0,2 bzw. 5,1% vs. 13% p=0,11). (14)(181) Bei Thomsen et al. (n=148) war das Risiko der Patienten die ein CT-Abdomen mit iso-osmolaren KM erhalten haben erhöht (5,6% vs. 0%; p=0,025). (193) Aufgrund dieser aktuellen Daten die keinen eindeutigen Benefit für die iso-osmolaren KM zeigen sind weitere kontrollierte Studien und Metaanalysen nötig bis ein Vorteil bezüglich der Inzidenz der KMN sicher beurteilt werden kann.

In neueren Untersuchungen wird postuliert, dass eine Mischung von konventionellen jodhaltigen KM und Gadolinium-Kontrastmitteln zu einem geringeren KMN-Risiko führt. Dies konnte jedoch bis jetzt in keiner prospektiven Studie überzeugend bewiesen werden. Auch Reed et al. (n=169) konnten retrospektiv keinen Vorteil für die Gadolinium-Mischung zeigen. Aufgrund der Tatsache, dass die Endpunkte Dialyse und Tod ausschließlich in der Gadolinium-Gruppe auftraten (n=7 bzw. n=8), ist die verwendete KM-Mischung als bedenklich einzustufen. (156)

### **3.3 Prophylaktische Hämofiltration und Dialyse**

Die Gruppe um Marenzi untersuchte in zwei klinischen Studien (n=92 bzw. n=114) den Einfluss einer prophylaktischen Hämofiltration auf die Inzidenz der KMN. Das Verfahren wurde 4-8 Stunden vor KM-Gabe begonnen und nach der Applikation für 18-24 Stunden fortgeführt. Bezogen auf die Vergleichsgruppen, die mit NaCl hydriert wurden, bzw. in der zweiten Studie nur nach der KM-Untersuchung hämofiltriert wurden, zeigten sich eine signifikant niedrigere Inzidenz der KMN sowie eine geringere Mortalität. (113)(114) Es ist jedoch unklar inwieweit die Hämofiltration auch den Kreatinin-Wert im Serum und damit die Inzidenz der KMN beeinflusst. Außerdem wurden die Patienten der Hämofiltrationsgruppe auf einer Intensivstation überwacht was zu einer verringerten Mortalität führen könnte. Auffällig ist außerdem die hohe Gesamtmortalität der untersuchten Patienten.

Auch die Möglichkeit einer prophylaktischen Dialyse wurde in mehreren klinischen Studien untersucht. Ziel ist es eine möglichst große Menge des KM aus dem Blut des Patienten zu entfernen und somit den Pathomechanismus der KMN zu unterbrechen oder abzuschwächen. Cruz fasst 8 Untersuchungen in einer Metaanalyse zusammen. Die Inzidenz der KMN beträgt in der Dialyse-Gruppe 27,8% in der Vergleichsgruppe 35,2% (OR 0.97; 95% KI 0.44-2.14). Die hohen Inzidenzen sind durch die Einschluss-

kriterien der Studien zu erklären. Die prophylaktische Dialyse wurde nur bei Personen mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion angewandt. (37) Dies zeigt auch eine aktuelle Studie von Reinecke. Die prophylaktische Dialyse schneidet im Vergleich mit zwei Kontrollgruppen signifikant schlechter ab (15,9% vs. 6,1% bzw. 5,3%;  $p=0,008$ ). (157) Ebenso wie die Hämofiltration ist auch die Dialyse mit hohen Kosten verbunden. Außerdem birgt sie enorme Risiken für den Patienten. Eine nötige Antikoagulation kann zu Blutungen führen. Bei der Anlage eines Dialyse-Katheters können Infektionen bis hin zur Katheter-Sepsis auftreten. Da mit der Hydrierung durch NaCl oder Natriumbicarbonat und der Gabe von Theophyllin potente Prophylaxemöglichkeiten zur Verfügung stehen ist eine prophylaktische Hämofiltration oder Dialyse nicht sinnvoll.

### **3.4 Andere Prophylaxen**

Neben den ausführlicher behandelten Methoden gibt es weitere Ansätze zur Prophylaxe der KMN, die in den vergangenen Jahren untersucht wurden.

#### **Diuretika**

Aufgrund des protektiven Effekts einer Hydrierung mit NaCl wurde angenommen, dass eine forcierte Diurese durch Diuretika zu einer weiteren Absenkung der KMN-Inzidenz führt. Dieser Überlegung stehen zwei kontrollierte Studien gegenüber. Bei Solomon et al. ( $n=78$ ) führt die Gabe von Mannitol zu keinem zusätzlichen Benefit verglichen mit einer Hydrierung mit NaCl (11% vs. 28%). Unter Furosemid zeigte sich sogar ein erhöhtes KMN-Risiko (40%;  $p=0,05$ ). (180) Dies konnte in einer zweiten Untersuchung von Weisberg bestätigt werden, der ebenfalls eine erhöhte Inzidenz der KMN bei Gabe von Mannitol beobachtete. (204) Auch in der Studie von Dussol et al. schneidet die Gruppe mit Diuretika-Therapie im Vergleich zu anderen Verfahren schlechter ab, auch wenn das Ergebnis nicht signifikant ist. (46) Die Gabe von Diuretika ist somit nicht nur für eine Prophylaxe ungeeignet, sondern wie in 2.4.4 der Einleitung bereits erwähnt sogar mit einem erhöhten Risiko einer KMN verbunden.

Auch die Metaanalyse von Stacul et al. zeigt einen negativen Effekt der Behandlung mit Furosemid oder Mannitol. (187) Die Applikation von Diuretika bei Patienten mit erhöhtem KMN-Risiko muss somit im Rahmen einer Kontrastmitteluntersuchung unbedingt vermieden werden.

## **Dopamin**

Da Dopamin in niedriger Dosierung die Durchblutung der Niere steigert und die Diurese fördert, wurde es ebenfalls auf einen prophylaktischen Effekt untersucht. Dieser konnte in zwei älteren, kleineren Studien nachgewiesen werden. Da der Beobachtungszeitraum aber in einer Untersuchung nur 24h betrug und in der anderen der Effekt nach 4 Tagen nicht mehr nachweisbar war sind die Ergebnisse kritisch zu betrachten. Außerdem erhielten die jeweiligen Vergleichsgruppen keine Hydrierung. (66)(91)

Drei folgende Studien konnten keinen protektiven Effekt der Dopamin-Gabe zeigen. (1)(56)(203) Bei Patienten mit Diabetes führte die Applikation von Dopamin zu einer erhöhten Inzidenz der KMN. (204) Auch in der Therapie der KMN zeigt Dopamin keine Wirkung. Bei der Behandlung von 36 Patienten mit KMN zeigte sich im Vergleich zu einer Hydrierung mit NaCl eine signifikant erhöhte Anzahl von dialysepflichtigen Patienten (11% vs. 0%; p=0,04). (1)

## **ACE-Hemmer**

In Tierexperimenten zeigte sich ein protektiver Effekt von ACE-Hemmern. (102) Dieses Ergebnis konnte jedoch in einer klinischen Untersuchung an 214 Patienten nicht bestätigt werden. Neben Diabetes Mellitus war die Gabe von ACE-Hemmern mit einem signifikant höheren Risiko für eine KMN assoziiert. (133) Diesen Ergebnissen steht eine Studie an 71 Diabetikern gegenüber. In diesem Kollektiv konnte durch die Gabe von Captopril eine Risikoreduktion um 79% erreicht werden. (60) Aufgrund der Datenlage ist es nicht möglich eine Aussage zur Wirksamkeit von ACE-Hemmern bei der Prophylaxe der KMN zu machen. Es sind weitere kontrollierte klinische Studien nötig.

## **Ca-Antagonisten**

Die von Adenosin und den Kontrastmitteln induzierte Vasokonstriktion konnte in Tierversuchen durch Ca-Antagonisten verringert werden. (41) Aus diesem Grund wurden diese Substanzen in mehreren Studien auf ihren prophylaktischen Effekt untersucht. Eine Wirksamkeit zeigte sich nur in zwei Untersuchungen an einem kleinen Patientenkollektiv (n=35 bzw. n=30). (134)(168) Als primärerer Endpunkt wurde jedoch nicht die Barrett-Definition verwendet sondern der Clearance-Verlauf und die Proteinurie-Diagnostik. Diese Ergebnisse konnten in späteren, größeren Untersuchungen nicht bestätigt werden. (30)(96) In einer Studie von Patienten mit einem Kreatinin >1,5 mg/dl

kam es bei der Gabe von Ca-Antagonisten im Vergleich zur Placebo-Gruppe sogar zu einem signifikanten Anstieg der Kreatinin-Werte ( $p < 0,05$ ). (182)

Diese Substanzen sind somit für eine Prophylaxe der KMN nicht geeignet. Auch in der Therapie des Hypertonus werden die mit vielen unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Ödemen, Reflextachykardie oder Blutdruckabfällen assoziierten Ca-Antagonisten als Monotherapeutika nicht mehr verwendet.

### **Prostaglandine**

Wie in der Einleitung ausgeführt spielen Prostaglandine eine Rolle bei der Entstehung der KMN. Sie vermitteln eine Vasodilatation an den Nierengefäßen. Aus diesem Grund wurde ein protektiver Effekt von Prostaglandin-Analoga postuliert. Dieser konnte sowohl für Misoprostol, als auch für Prostaglandin E1 an 125 bzw. 130 Patienten nachgewiesen werden. (61)(101) Auch Spargias et al. konnten dies in einer neueren Studie mit Prostacyclin  $\text{PGI}_2$  an 45 Patienten zeigen. Eine KMN trat nur bei den Patienten der Placebo-Gruppe auf. ( $n=3$ ;  $p=0,032$ ). (183) Für eine abschließende Beurteilung der prophylaktischen Wirksamkeit von Prostaglandinen sind weitere kontrollierte, klinische Untersuchungen nötig.

### **Endothelin-Antagonisten**

Endothelin ist ein von Endothelzellen gebildeter potenter Vasokonstriktor. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte eine Verringerung des RPF und der GFR durch die Applikation von Endothelinrezeptor-Antagonisten abgeschwächt werden. (137)(138) Dieser protektive Effekt wird vor allem über den Endothelin-A-Rezeptor vermittelt. (18) Trotz dieser positiven Ergebnisse zeigte sich in einer klinischen Studie ( $n=158$ ) von Wang et al. sogar ein negativer Effekt des nichtselektiven Endothelinrezeptor-Antagonisten SB 290670. Die Inzidenz der KMN wurde durch die Gabe von SB 290670 signifikant erhöht. (56% vs. 29%;  $p=0,002$ ). (200)

### **ANP**

Bei der praktisch aufwändigen intraarteriellen Injektion von atrialem natriuretischen Peptid (ANP) im Tierexperiment konnte ein Abfall der GFR vermindert werden. (115) Auch diese experimentellen Kenntnisse konnten nicht erfolgreich auf den Menschen übertragen werden. Eine Studie an 247 Patienten zeigte keinen Vorteil einer ANP-Gabe



im Vergleich zu Mannitol. (104) Bei niereninsuffizienten Diabetikern führte die Applikation sogar zu einer Erhöhung der KMN-Inzidenz. (105)

### **Epo**

In experimentellen Untersuchungen an Ratten konnte durch die Gabe von Erythropoetin (EPO) die Verminderung des RPF nach KM-Gabe reduziert werden. (57) Auch eine weitere Studie von Yokomaku et al. zeigt einen prophylaktischen Effekt der Epo-Gabe. (206) Diese Ergebnisse müssen in kontrollierten, klinischen Studien evaluiert werden.

### **Statine**

Statine verbessern über eine Endothelin-vermittelte Vasodilatation die renale Durchblutung. Außerdem verhindern sie oxidativen Stress und wirken entzündungshemmend. (188) In einer großen retrospektiven Analyse von 29409 Herzkatheteruntersuchungen zeigte sich eine geringere Inzidenz der KMN bei mit Statinen behandelten Patienten (4,4% vs. 5,9%;  $p < 0,0001$ ). (95) Diese Ergebnisse konnten in zwei weiteren retrospektiven Analysen bestätigt werden. (9)(209) Patti et al. konnten den protektiven Effekt von Statinen auch in einer prospektiven Untersuchung ( $n=279$ ) zeigen. Sie beobachteten nicht nur eine geringere Inzidenz der KMN (3% vs. 27%;  $p < 0,0001$ ) sondern auch ein deutlich besseres Outcome der mit Statinen behandelten Patienten ohne KMN nach 4 Jahren im Vergleich mit den anderen Gruppen. (149) Bei allen Untersuchungen waren die Patienten allerdings schon über einen Zeitraum von mehreren Monaten vor der KM-Gabe mit Statinen behandelt und haben diese auch weiterhin eingenommen. Statine müssen also wie auch bei der Therapie der KHK über einen langen Zeitraum gegeben werden. Für eine Prophylaxe unmittelbar vor der Untersuchung sind sie nicht geeignet. Dies zeigt auch eine placebo-kontrollierte Studie von Jo et al. an 247 Patienten die 12 Stunden vor und 12 Stunden nach einer KM-Untersuchung jeweils 40mg Simvastatin erhalten haben. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden (2,5% vs. 3,4%;  $p=1,0$ ). (88)

Somit ist es eher als Risikofaktor zu sehen, wenn sich ein nicht mit Statinen behandelter Patient einer KM-Untersuchung unterzieht. Dies müsste in weiteren Untersuchungen analysiert werden.

## **Fenoldopam**

Fenoldopam ist ein Dopamin A<sub>1</sub>-Rezeptor Antagonist und erhöht in der Theorie selektiv die Blutversorgung des Nierenmarks. Ein protektiver Effekt konnte in mehreren nicht-kontrollierten Studien von Kini et al. gezeigt werden, die als Vergleichsgruppe eine historische Kontrolle verwenden. (97)(98)(99) Drei Placebo kontrollierte Untersuchungen konnten jedoch keine prophylaktische Wirksamkeit nachweisen. Sowohl bei Allaqaband et al. (15,7% vs. 15,3%; n.s.), als auch bei Stone et al. (19,9% vs. 15,9%; n.s.) ist die Gabe von Fenoldopam einer Vergleichsgruppe ohne Medikation bzw. mit Placebo nicht überlegen. Briguori konnte in seiner Studie zeigen, dass die Prophylaxe mit dem Dopamin A<sub>1</sub>-Antagonist einer ACC-Vergleichsgruppe signifikant unterlegen ist (13,7% vs. 4,1%; p=0,019) Die Gabe von Fenoldopam ist somit für die Prophylaxe der KMN nicht geeignet.

## **Ascorbinsäure**

Ähnlich wie ACC wirkt auch Ascorbinsäure (Vitamin C) als Antioxidanz. Aufgrund dieser Eigenschaften kann es in experimentellen Modellen der Niere ischämische und toxische Schäden vermindern. (45)(110) Diese Erkenntnis nutzte Spargias in einer placebo-kontrollierten Studie (n=231) zur Prophylaxe der KMN mit Ascorbinsäure. Er beobachtete eine geringere Inzidenz in der mit Vitamin C behandelten Gruppe (9% vs. 20%; p=0,02). (184) Diese Daten konnten in aktuellen Untersuchungen jedoch nicht verifiziert werden. In der bereits erwähnten REMEDIAL-Studie führt die Gabe von Ascorbinsäure zusätzlich zu ACC zu keinem additiven Effekt. (26) Auch in einer randomisierten Doppelblindstudie von Boscheri führt die Applikation von 1g Vitamin C vor und nach der KM-Gabe zu keiner signifikanten Verringerung der Inzidenz der KMN (6,8% vs. 4,3%; n.s.). (20) Für eine ausreichende Bewertung der Prophylaxe mit Ascorbinsäure sind weitere klinische Studien nötig.

## **4. Zusammenfassende Beurteilung der Prophylaxe der KMN**

Betrachtet man alle vorliegenden Studien, wurden vor allem folgende Prophylaxen ausführlicher untersucht:

- Nieder- oder isoosmolare Kontrastmittel
- Hydrierung mit Natriumchlorid
- Acetylcystein

- Theophyllin
- Hydrierung mit Bicarbonat

Alle weiteren Methoden haben sich entweder als unwirksam erwiesen oder es liegen keine ausreichenden Ergebnisse vor, die eine Wirksamkeit beweisen.

Eine Reduktion der Inzidenz der KMN durch isoosmolare KM konnte in einigen Studien und einer größeren Metaanalyse gezeigt werden. Diese Ergebnisse konnten jedoch in neueren Untersuchungen nicht bestätigt werden. Somit ist unklar ob der Einsatz der wesentlich teureren isoosmolaren KM gerechtfertigt ist.

Eine alleinige Hydrierung mit NaCl führt wie oben ausgeführt zwar zu einem geringeren Erkrankungsrisiko ist als Monoprophylaxe jedoch nicht ausreichend.

Fasst man verschiedene Metaanalysen zusammen zeigt sich bei ACC eine Risikoreduktion von 30-35%, bei Theophyllin von 50-70% und bei Bicarbonat ebenfalls von 50-70%. Die Ergebnisse sind jeweils grenzwertig signifikant. Diese Daten weisen auf einen Vorteil für die beiden letzteren Prophylaxen hin.

Aufgrund der komplexen Pathophysiologie der KMN ist es sinnvoll für die Prophylaxe keine Monosubstanz zu verwenden sondern an verschiedenen Punkten in die Entstehung dieser Erkrankung einzugreifen. Dabei wird in einigen Untersuchungen die Kombination von ACC und Natriumbicarbonat verwendet. (26)(155) Ein additiver Effekt dieser Form der Kombination ist aus pathophysiologischer Sicht unwahrscheinlich. Beide Prophylaxeformen verhindern die Entstehung freier Sauerstoffradikale und greifen somit am selben Punkt in die Pathophysiologie der KMN ein. Dies müsste in weiteren Studien untersucht werden, die eine alleinige ACC- oder NaBic-Gabe mit der Kombination aus beiden Verfahren vergleicht. Die kombinierte Gabe von ACC und Theophyllin führte in zwei Untersuchungen von Huber et al zu keiner Risikoreduktion. (79)(84)

Eine Kombination von Theophyllin und NaCl bzw. Theophyllin und NaBic wurde in der vorliegenden Studie untersucht. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Applikation von Theophyllin bei gleichzeitiger Hydrierung mit Natriumbicarbonat.

Betrachtet man die Pathophysiologie greifen die beiden verwendeten Verfahren an unterschiedlichen Punkten in die Entstehung der KMN ein. Während Theophyllin die Vasokonstriktion durch KM verringert, reduziert Bicarbonat die Menge freier Sauerstoffradikale. Zwar verringert auch die Inhibition der Vasokonstriktion durch Theophyllin die Radikalbildung, dieser Effekt schient jedoch angesichts des additiven Effekts von Bicarbonat nicht ausreichend. Aufgrund der außerordentlich guten Wirksamkeit in vielen

Studien ist auch ein weiterer nephroprotektiver Effekt des Natriumbicarbonat möglich, der bis jetzt nicht entdeckt wurde.

Die beste Methode für die Prophylaxe der Kontrastmittelneuropathie stellt somit die Kombination von Theophyllin und Natriumbicarbonat dar.

## **5. Magnetresonanztomographie als alternative Untersuchungstechnik**

Eine weitere Form der Prophylaxe ist das Ausweichen auf eine andere Untersuchungsmethode. Dabei rückt die Magnetresonanztomographie mit Gadolinium als KM immer mehr in den Vordergrund.

### **5.1 Einsatz des MRT**

Mit der Weiterentwicklung der Technik haben sich die Einsatzmöglichkeiten der Magnetresonanztomographie (MRT) in den letzten Jahren deutlich erweitert. Sowohl in der Neurologie, als auch in der Gefäßchirurgie ist das MRT fester Bestandteil der diagnostischen Mittel. Eine OP-Planung z.B. in der Neurochirurgie wäre ohne MRT nicht möglich. Mit Hilfe von BrainLab® können die so gewonnenen Daten sogar für die intraoperative Navigation verwendet werden. Im Bereich der Gastroenterologie steht mit der MRCP ein Verfahren zur Verfügung, das in der Diagnostik alternativ zur ERCP eingesetzt werden kann, natürlich mit dem Nachteil einer fehlenden Interventionsmöglichkeit. Auch in der Diagnostik von Erkrankungen im Bereich des Thorax ist das MRT nicht mehr wegzudenken. (19)

Für eine hohe Qualität der Bilder oder bei der Beurteilung von Fluß-Phänomenen ist auch beim MRT der Einsatz von Kontrastmitteln nötig. Diese enthalten meist Gadolinium (Gd). Besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion neigen viele Ärzte aufgrund der KMN dazu das MRT als alternative Untersuchungstechnik zu wählen.

### **5.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Gadolinium-Kontrastmitteln**

Wird bei diesen Untersuchungen jedoch Gadolinium verwendet besteht das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen dieser KM.

### **5.2.1 Gd-KM induzierte Nephropathie**

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass geringe Mengen von MR-Kontrastmitteln auch bei niereninsuffizienten Patienten zu keiner weiteren Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen. (77)(195) Aufgrund dieser Daten wurde postuliert, dass das Auftreten einer KMN bei digitalen Subtraktionsangiographien (DSA) oder interventionellen Eingriffen durch die Verwendung von Gadolinium anstelle von jodhaltigen KM verhindert werden kann. In Tierexperimenten, case reports und klinischen Studien zeigte sich jedoch vor allem bei hohen Dosen ( $>0,3$  mmol/kgKG) ebenfalls eine ausgeprägte Nephrotoxizität. (47)(48)(192)(194) Diese ist unter anderem auf die ausgeprägte Hyperosmolarität zurückzuführen, die auch bei konventionellen KM zu einer erhöhten Inzidenz der KMN führt. Zwei Reviews von Thomsen (194) und Boyden (21) schätzen das nephrotoxische Potential von Gadolinium und jodhaltigen KM als gleichwertig ein. In einer DSA-Studie an 21 niereninsuffizienten Patienten von Erley et al. ist die Reduktion der GFR in der Gruppe mit Gd-KM ebenso hoch wie in der mit jodhaltigem KM (50% vs. 45%; n.s.). (48) Eine Mischung von beiden Kontrastmitteln wurde unter 3.2 bereits behandelt und führt ebenfalls zu keiner verringerten Inzidenz der KMN.

### **5.2.2 Nephrogene systemische Fibrose**

Neben der oben genannten Induktion einer KMN birgt die Applikation von Gd-haltigen KM vor allem bei Niereninsuffizienten noch eine weitere unerwünschte Arzneimittelreaktion. 2001 wurde von Cowper et al. zum ersten Mal das Krankheitsbild der Nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) beschrieben. (36) Die ersten Fälle traten zwischen 1997 und 2000 bei Dialysepatienten und Nierentransplantierten auf. Bis zum Jahr 2007 wurden beim International NSF Registry der Yale Universität über 215 Fälle gemeldet. Mehr als 95% dieser Patienten waren zwei oder drei Monate vor der Erkrankung gegenüber Gadolinium exponiert. (35) Dies konnte von der United States Food and Drug Administration (FDA) in einem Review von 75 Fällen bestätigt werden. Aufgrund dieser Ergebnisse liegt es nahe, dass ein direkter Zusammenhang zwischen der Administration von Gadolinium und der Erkrankung an NSF besteht. Dies veranlasste die FDA zu einer Warnung bezüglich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Gadolinium. (199)

Die Pathogenese der NSF ist weitgehend unklar. Sowohl die Aktivierung des TGF-beta-1 Pathway, als auch eine vermehrte Anzahl Fibrozyten scheinen eine Rolle zu spielen. In einigen Gewebeproben von NSF-Patienten konnte Gd nachgewiesen werden, das im Körper eine Verweildauer von 4 bis 11 Monaten aufweist. (73) Risikofaktoren für die NSF sind Dialysepflichtigkeit, eingeschränkte Nierenfunktion und Nieren- oder Lebertransplantation. Außerdem tritt die Erkrankung vermutlich gehäuft bei Patienten mit Erythropoetin-Therapie auf.

NSF befällt hauptsächlich die Haut. Es treten symmetrische, beidseitige fibrotisch induzierte Plaques oder subkutane Knötchen auf. Betroffen sind meist Füße und Hände. (54) In einigen Fällen tritt die Fibrose auch an anderen Organen wie Muskeln, Lunge, Pleura, Myo- oder Epikard und Dura Mater auf. Die Diagnose erfolgt über eine Biopsie der betroffenen Stelle.

Die Erkrankung zeigt einen chronischen Verlauf der in einer Studie in 28% der Fälle zum Tod führt. (123)

Es existiert bis jetzt keine effektive Therapie der NSF. Unterschiedliche Ansätze wie Nierentransplantation, extrakorporale Photopherese, UV-A Phototherapie oder Plasmapherese konnten keinen therapeutischen Erfolg erzielen. Aufgetretene Fälle sollten für eine weitere Untersuchung der Erkrankung beim International NSF Registry gemeldet werden. (35)

Ähnlich wie bei der KMN ist die Prophylaxe entscheidend. Laut FDA sind besonders Niereninsuffiziente mit einer GFR  $\leq 30$  ml/min oder Patienten in der Vorbereitung für eine Nierentransplantation gefährdet. Das Erkrankungsrisiko beträgt 2,5 bis 5%. (199) Die Gabe von Gd sollte unbedingt vermieden und auf andere Untersuchungsverfahren ausgewichen werden. Ist eine Gd-KM Untersuchung unumgänglich wird eine Hämodialyse unmittelbar nach Applikation und wenn möglich 24 Stunden später empfohlen. (169) Ein prophylaktischer Effekt dieser Maßnahmen konnte jedoch in klinischen Studien bis jetzt noch nicht bestätigt werden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die NSF mit einer Mortalität von 30% ein ernstzunehmendes Risiko der Gd-unterstützten MRT darstellt. Vor allem bei niereninsuffizienten Patienten ist es nicht sinnvoll wegen des Risikos einer KMN auf eine MRT-Untersuchung mit Gadolinium auszuweichen. Im Gegensatz zur NSF stehen für die KMN effektive Prophylaxemöglichkeiten wie die Kombination von Theophyllin und NaBic zur Verfügung.

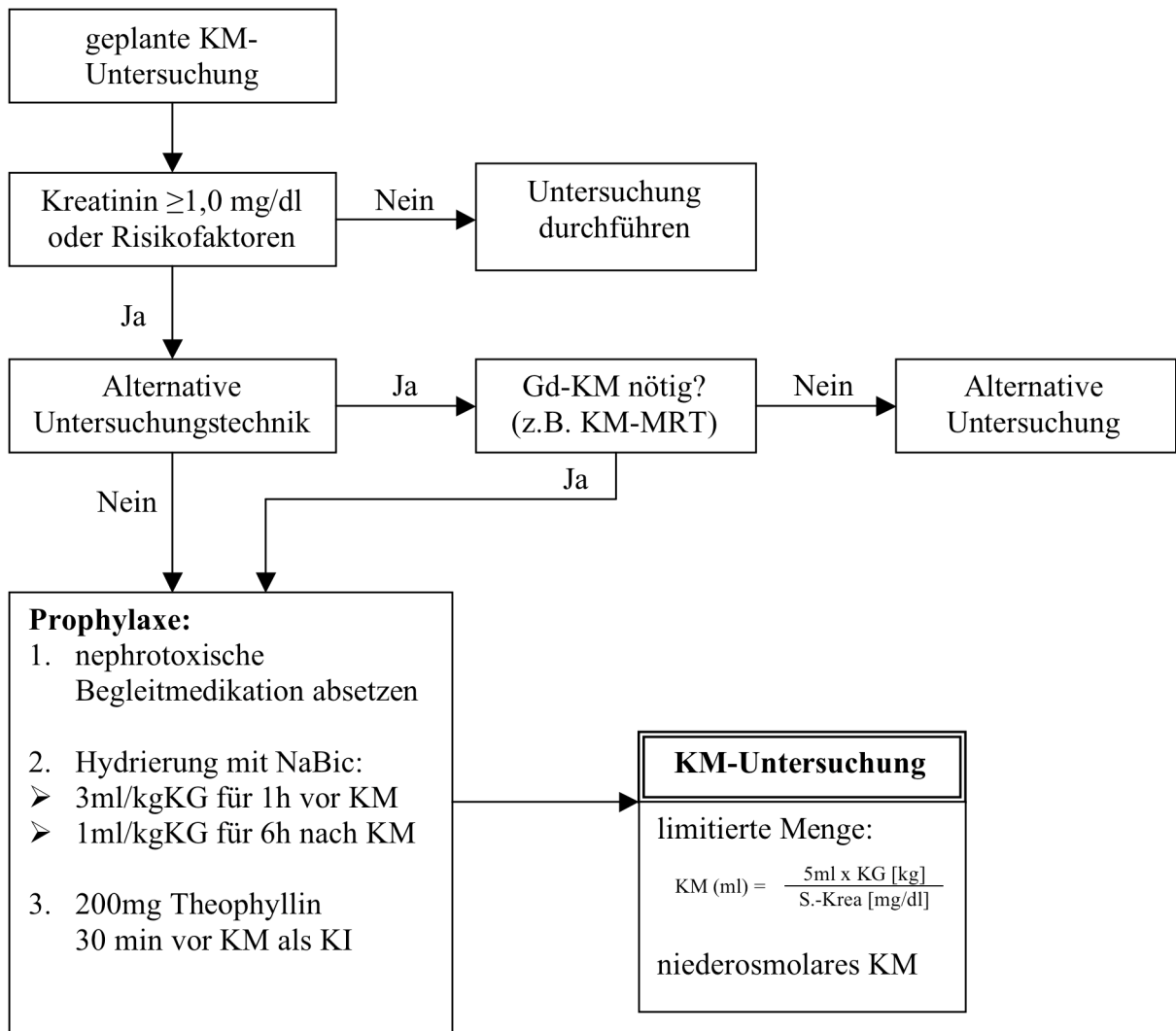
## **6. Ausblick**

Die vorliegende Studie zeigt in mehreren Endpunkten einen signifikanten Vorteil dieser Form der Prophylaxe. Allerdings ist die statistische Aussage für jeden einzelnen Endpunkt aufgrund der limitierten Fallzahl noch nicht ausreichend. Daher sollten diese Daten in weiteren Untersuchungen bestätigt werden. Um bei der vorliegenden Inzidenz der KMN nach der klinisch relevanteren Barrett-Definition von 4,5% in der NaCl und 0% in der NaBic-Gruppe einen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen erkennen zu können wären bei einer statistischen Power von 80% 135 Patienten pro Gruppe nötig. Unter Umständen könnte durch eine Anpassung der Einschlusskriterien und einer damit verbunden Erhöhung des individuellen Risikos bereits mit einem kleineren Kollektiv eine signifikante Aussage getroffen werden.

Eine Fortführung der Studie in den nächsten Monaten bis zu einer Fallzahl von etwa 200 bis 250 Patienten ist geplant. Dabei wäre es sinnvoll bei den Blutabnahmen zusätzlich die Substitution von Kalium und damit Hypokaliämien zu erfassen. Außerdem sollte bei den Intensivpatienten die Urin-Menge im Zeitraum 6, 24 und 48 Stunden nach KM-Gabe notiert werden um eine bessere Beurteilung der Messwerte im Urin zu ermöglichen.

## **7. Evidenzbasierte Prophylaxe der Kontrastmittelnephropathie**

Fasst man die in dieser Arbeit beschriebene Studien und Untersuchungen zusammen so lässt sich folgendes Schema einer evidenzbasierten Prophylaxe der Kontrastmittelnephropathie entwickeln:



**Abbildung 34:** Flow-Chart zur evidenzbasierten Prophylaxe der KMN

Ist bei einem Patienten eine Kontrastmitteluntersuchung geplant muss nach einer sorgfältigen Überprüfung der Indikation das Risiko des Patienten ermittelt werden. In der vorliegenden Studie trat eine KMN ab einem Kreatinin von 1,0 mg/dl auf. Als unabhängiger Risikofaktor wurde außerdem eine nephrotoxische Begleitmedikation ausgemacht. Bei einem Kreatinin-Wert  $\geq 1,0$  mg/dl sollten also alle Patienten eine entsprechende Prophylaxe erhalten. Unter 1,0 mg/dl ist eine prophylaktische Behandlung nur bei zusätzlichen Risikofaktoren wie Diabetes, Hypertonus, hohes Alter, hohe KM-Menge oder nephrotoxische Begleitmedikation nötig.

Existiert eine alternative Untersuchungsmethode mit ähnlicher Spezifität und Sensitivität, die ohne erhöhtes Risiko durchgeführt werden kann, sollte auf dies Verfahren ausgewichen werden. Besonders beim CT ist das Alternativverfahren oftmals die MRT. Ist für eine Beurteilung im MRT jedoch Gadolinium als Kontrastmittel nötig, sollte auf-



grund der Gd-induzierten KMN und der NSF von dieser Untersuchung Abstand genommen werden. Besonders für die NSF sind keine Prophylaxemethoden bekannt und die in den Guidelines empfohlene postexponentielle Dialyse ist nicht ausreichend auf ihre Wirksamkeit untersucht.

Vor der Durchführung der geplanten KM-Untersuchung sollten folgende bereits ausführlich behandelten nephrotoxischen Medikamente pausiert werden:

<b>Medikament</b>	<b>Hinweis</b>
Aminoglykoside Vancomycin Amphotericin Cyclosporin A	Wenn möglich 24h vor KM absetzen.
NSAID	Wenn möglich 24h vor KM absetzen.
Diuretika	Wenn möglich 24h vor KM absetzen.
Metformin	Muss möglichst 48h mindestens jedoch 24h vorher abgesetzt werden.

**Tabelle 18:** Nephrotoxische Medikamente

Bei den Aminoglykosid-Antibiotika (z.B. Gentamicin, Neomycin, Streptomycin) und Vancomycin, dem Antimykotikum Amphotericin und dem Immunsuppressivum Cyclosporin A muss beim Absetzen der mögliche Schaden durch eine unterbrochene oder verzögerte Therapie berücksichtigt werden. Gerade in der besonders gefährdeten Gruppe der Nierentransplantierten ist es nicht sinnvoll für die Prophylaxe einer möglichen KMN eine Abstoßungsreaktion in Kauf zu nehmen. Das Absetzen von Diuretika und NSAID 24h vor einer KM-Untersuchung sollte in den meisten Fällen möglich sein. Wegen der bereits erwähnten Gefahr einer Laktazidose muss Metformin möglichst 48 Stunden vor einer KM-Gabe abgesetzt werden. Nur bei einer Notfallindikation kann von dieser Maßgabe abgewichen werden. In diesen Fällen müssen die Patienten anschließend intensiv überwacht werden (Laktat im Serum und Blut-pH).

Eine nebenwirkungsarme Prophylaxe, die leicht umgesetzt werden kann, ist die Hydrierung des Patienten mit einer isoosmolaren Bicarbonat-Lösung vor und nach der Untersuchung. Dabei hat sich das auch in der vorliegenden Studie verwendete Schema von 3ml/kgKG eine Stunde vor und 1ml/kgKG für 6 Stunden nach der KM-Gabe in vielen Untersuchungen bewährt.

Diese Hydrierung erfolgt in Kombination mit der Gabe von Theophyllin. Unter Berücksichtigung der Kontraindikationen sollten eine halbe Stunde vor der Untersuchung

200mg aufgrund der besseren Verträglichkeit als Kurzinfusion verabreicht werden. Es ist nicht nötig die Dosis an das Körpergewicht zu adaptieren. Nach der Applikation muss vor allem bei bereits tachykarden Patienten die Herzfrequenz überwacht werden. Sowohl bei der Einschätzung des Risikos, als auch bei der Prophylaxe spielt die KM-Menge eine entscheidende Rolle. Eine Herzkatheteruntersuchung bei der im Falle einer Intervention 200ml und mehr verabreicht werden birgt ein höheres Risiko, als ein CT-Thorax mit durchschnittlich 70 bis 90ml KM. Aufgrund technischer Fortschritte in den vergangenen Jahren ist es möglich diese Kontrastmittelmengen zu reduzieren und besonders bei gefährdeten Patienten geringere Dosen zu verwenden. Dabei sollte folgende Formel für die Berechnung verwendet werden (31):

$$\text{Maximale KM-Dosis} = \frac{5\text{ml} \times \text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Serum-Kreatinin [mg/dl]}}$$

Aufgrund der aktuellen Studienlage sind niederosmolare KM zu verwenden, da für die wesentlich teureren iso-osmolaren KM kein eindeutiger Vorteil gezeigt werden konnte. Nach erfolgter Untersuchung muss die Nierenfunktion des Patienten überwacht werden. Eine Bestimmung von Natrium, Kalium, Kreatinin und Harnstoff im Serum nach 24 und 48 Stunden ist sinnvoll. Ein Nierenversagen kann dann schnell erkannt und entsprechend therapiert werden.

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass eine Prophylaxe mit Theophyllin die Inzidenz der Kontrastmittelnephropathie verringert. Außerdem war in weiteren Studien eine Hydrierung mit Bicarbonat der Gabe von 0,9% Natriumchlorid überlegen. Ein Vergleich beider Verfahren in Kombination jeweils mit Theophyllin wurde bis jetzt nicht durchgeführt.

### **Methode:**

An insgesamt 74 Patienten wurden 87 Kontrastmitteluntersuchungen durchgeführt. Die Teilnehmer erhielten randomisiert und doppelblind eine Stunde vor der Untersuchung 3 ml/kgKG einer Studieninfusion, die entweder 0,9% NaCl (Gruppe N) oder eine 0,154 molare Bicarbonat-Lösung (Gruppe B) enthielt. Nach der KM-Gabe wurde die Infusion mit 1 ml/kgKG für 6 Stunden fortgesetzt. Außerdem erhielten alle Patienten 30 Minuten vor der Untersuchung 200 mg Theophyllin als Kurzinfusion. Jeweils 1 Stunde vor sowie 6, 24 und 48h nach KM-Gabe wurden Blut und Urin untersucht.

### **Ergebnis:**

Die Patienten beider Gruppen waren hinsichtlich der Baseline-Charakteristika vergleichbar. Insbesondere zeigte sich kein signifikanter Unterschied in: Ausgangs-Kreatinin und Harnstoff, KM-Menge, Diabetes-Prävalenz, früheren Nierenerkrankungen und nephrotoxischer Begleitmedikation.

#### Primärer Endpunkt:

Die Inzidenz der KMN (Krea-Anstieg  $>0,5\text{md/dl}$  oder  $>25\%$  innerhalb 48 Stunden) lag in Gruppe N bei 4/44 (9,1%) und in Gruppe B bei 0/43 (0%). Somit konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren gezeigt werden ( $p=0,043$ ).

Nach der Barrett-Definition trat eine KMN bei 2/44 (4,5%) bzw. 0/43 (0%) auf. Hier zeigte das Ergebnis lediglich einen Trend ( $p=0,157$ ).

#### Sekundärer Endpunkt:

Sowohl im Verlauf des Serum-Kreatinin, als auch der geschätzten GFR konnte eine bessere Nierenfunktion nach KM in der Bicarbonat-Gruppe nachgewiesen werden. Dies zeigte sich auch in einem Vergleich zur NaCl-Gruppe signifikant niedrigerem maximalen Kreatinin Anstieg ( $-0,027$  vs.  $0,073$ ;  $p=0,018$ ). Die in Blut und Urin gemessenen

pH-Werte bestätigten eine ausreichende Alkalisierung durch die Gabe von Bicarbonat. Außerdem war in Gruppe N innerhalb von 30 Tagen tendenziell häufiger eine Dialysebehandlung nötig (18,2% vs. 9,3%;  $p=0,230$ ). Zu den mit Hilfe einer multiplen Regression ermittelten Faktoren für einen erhöhten maximalen Kreatinin-Anstieg zählen Alter, Geschlecht, Herzfrequenz, GFR, Katecholamine und „ $\geq 1$  nephrotoxische Medikation“. Außerdem war die Zugehörigkeit zu Gruppe N ein unabhängiger Risikofaktor.

### **Zusammenfassung:**

Das Risiko einer Kontrastmittelnephropathie kann durch die Gabe von Theophyllin bei gleichzeitiger Hydrierung mit einer 0,154 molaren Natriumbicarbonat-Lösung deutlich reduziert werden. Dieses Verfahren ist kostengünstig und bei Beachtung der Kontraindikationen von Theophyllin nicht mit unerwünschten Arzneimittelreaktionen verbunden. In weiteren Studien sollte untersucht werden, ob auch bei der Inzidenz der KMN nach der Barrett-Definition ein signifikanter Unterschied gefunden werden kann.

## VII. ANHANG

### 1. Literaturverzeichnis

- (1) Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, Dosa S, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Harvey M, Kent KM, Leon MB. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1999;83:260–263.
- (2) Ahuja TS, Niaz N, Agraharkar M. Contrast-induced nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Clin Nephrol* 2000; 54: 11-14.
- (3) Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 9., völlig überarb. Aufl.. - München ; Jena : Elsevier, Urban und Fischer, 2005;773-777.
- (4) Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 9., völlig überarb. Aufl.. - München ; Jena : Elsevier, Urban und Fischer, 2005;189-190
- (5) Albert SG, Shapiro MJ, Brown WW, Goodgold H, Zuckerman D, Durham R, Kern M, Fletcher J, Wolverson M, Plummer ES: Analysis of radiocontrast-induced nephropathy by dual-labeled radionuclide clearance. *Invest. Radiol.* 1994 (29): 618-623.
- (6) Arakawa K, Suzuki H, Naith M, et al. Role of adenosine in the renal responses to contrast medium. *Kidney Int* 1996; 49: 1199–1206.
- (7) Arend LJ, Bakris GL, Burnett JC, Megerian C, Spielman WS. Role for intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. *J Lab Clin Med.* 1987;110:406-411.
- (8) Arend LJ, Haramati C, Thompson I, Spielman WS: Adenosine-induced decrease in renin-release: dissociation from hemodynamic effects. *Am. J. Physiol.* 247; Renal Fluid Electrolyte Physiol.1984;16: F447-F452.
- (9) Attallah N, Yassine L, Musial J, Yee J, Fisher K. The potential role of statins in contrast nephropathy. *Clin Nephrol* 2004;62:273–278.

- (10) Bader BD, Berger ED, Heede MB, Silberbauer I, Duda S, Risler T, Erley CM. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol* 2004;6:1–7.
- (11) Bagshaw SM, Ghali WA. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005 May 23;165(10):1087-93.
- (12) Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2114 –2118.
- (13) Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188(1):171-178.
- (14) Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, Chen N, Sahani D, Soulez G, Heiken JP, Lepanto L, Ni ZH, Nelson R. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol. *Invest Radiol.* 2006 Nov;41(11):815-21.
- (15) Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, McDonald J, Kent G, Hefferton D, O'Dea F, Stone E, Reddy R, McManamon PJ. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992; 41(5):1274-1279.
- (16) Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, O'Dea F, Kent G, Stone E: A comparison of nonionic, low-osmolality radiocontrast agents with ionic, high-osmolality agents during cardiac catheterization. *N. Engl. J. Med.* 1992;326: 431-436.
- (17) Barrett BJ, Parfrey PS. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med.* 1994;331:1449-1450.
- (18) Bird JE, Giancarli MR, Megill JR, Durham SK. Effects of endothelin in radiocontrast-induced nephropathy in rats are mediated through endothelin-A receptors. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(8):1153-1157.
- (19) Bittner RC, Felix R. Magnetic resonance (MR) imaging of the chest: State-of-the-art. *Eur Respir J.* 1998;11:1392.

- (20) Boscheri A, Weinbrenner C, Botzek B, Reynen K, Kuhlisch E, Strasser RH. Failure of ascorbic acid to prevent contrast-media induced nephropathy in patients with renal dysfunction. *Clin Nephrol*. 2007 Nov;68(5):279-86.
- (21) Boyden TF, Gurm HS. Does gadolinium-based angiography protect against contrast-induced nephropathy?: A systematic review of the literature. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008 Apr 1;71(5):687-93.
- (22) Brar S. MEENA (A Randomized Controlled Trial for the Prevention of Contrast-induced Nephropathy with Sodium Bicarbonate in Persons Undergoing Coronary Angiography). *Clin Cardiol*. 2007 Aug;30(8):416.
- (23) Brezia M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla: its implications for disease. *N Engl J Med*. 1995; 332:647-655.
- (24) Brezis M, Greenfeld Z, Herman M, Meyer JJ, Heyman SN, Rosen S. Experimental nephrotoxicity of the radiocontrast agents iohexol, ioxaglate, and iothalmate. An in vitro and in vivo study. *Invest Radiol*. 1991;26:325-331.
- (25) Brezis M, Heyman SN, Dinour D, Epstein EH, Rosen S. Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation: studies in isolated and intact rat kidneys. *J Clin Invest*. 1991;88:390-395.
- (26) Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, Michev I, Montorfano M, Carlino M, Cosgrave J, Ricciardelli B, Colombo A. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation*. 2007 Mar 13;115(10):1211-7.
- (27) Briguori C, Colombo A, Airolidi F, Violante A, Castelli A, Balestrieri P, Paolo Elia P, Golia B, Lepore S, Riviezzo G, et al. N-Acetylcysteine versus fenoldopam mesylate to prevent contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:762–765.
- (28) Brindis RG, Fitzgerald S, Anderson HV, Shaw RE, Weintraub WS, Williams JF. The American College of Cardiology–National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR): building a national clinical data repository. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2240 –2245.

- (29) Cantley LG, Spokes K, Clark B, McMahon EG, Carter J, Epstein FH. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int* 44 (1993) 1217-1223.
- (30) 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;11:444-448.
- (31) Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86(6 Pt 1):649-652.
- (32) Clark BA, Kim D, Epstein FH. Endothelin and atrial natriuretic peptide levels following radiocontrast exposure in humans. *Am J Kidney Dis* 1997;30:82–86.
- (33) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
- (34) Cohen G. The Fenton reaction. In: Greenwald RA, ed. *CRC Handbook of Methods for Oxygen Radical Research*. Boca Raton, Fla: CRC Press Inc; 1985:55-64.
- (35) Cowper SE, Nephrogenic Fibrosing Dermopathy [NFD/NSF Website]. 2001-2007. <http://www.icnfd.org>. Stand 15.03.2008
- (36) Cowper SE, Su LD, Bhawan J, Robin HS, LeBoit PE. Nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Dermatopathol* 2001;23:383–93.
- (37) Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, Corradi V, de Cal M, Kuang D, Ocampo C, Nalesso F, Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2006 Sep;48(3):361-71.
- (38) Davidson C, Stacul F, McCullough PA, Tumlin J, Adam A, Lameire N, Becker CR; CIN Consensus Working Panel. Contrast medium use. *Am J Cardiol*. 2006 Sep 18;98(6A):42K-58K.
- (39) Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, Pieper K, Skelton TN, Schwab SJ, Bashore, T.M.. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial. *Ann Intern Med* 1989; 110(2):119-124.



- (40) D'Elia JA, Gleason RE, Alday M, Malarick C, Godley K, Warram J, Kaldany, A.; Weinrauch, L.A. Nephrotoxicity from angiographic contrast material. A prospective study. *Am J Med* 1982; 72(5):719-725.
- (41) Deray G, Martinez F, Cacoub P, Baumelou B, Baumelou A, Jacobs C. A role for adenosine calcium and ischemia in radiocontrast-induced intrarenal vasoconstriction. *Am J Nephrol*. 1990; 10(4):316-322.
- (42) Detrenis S, Meschi M, Bertolini L, Savazzi G. Contrast medium administration in the elderly patient: is advancing age an independent risk factor for contrast nephropathy after angiographic procedures? *J Vasc Interv Radiol*. 2007 Feb;18(2):177-85
- (43) Dittrich R, Akdeniz S, Kloska SP, Fischer T, Ritter MA, Seidensticker P, Heindel W, Ringelstein EB, Nabavi DG. Low rate of contrast-induced Nephropathy after CT perfusion and CT angiography in acute stroke patients. *J Neurol*. 2007 Nov;254(11):1491-7.
- (44) Dobrota M, Powell CJ, Holtz E, Wallin A, Vik H. Biochemical and morphological effects of contrast media on the kidney. *Acta Radiol*. 1995;36:Supplement196-203.
- (45) Durak I, Ozbek H, Karaayvaz M, Ozturk HS. Cisplatin induces acute renal failure by impairing antioxidant system in guinea pig: effects of antioxidant supplementation on the cisplatin nephrotoxicity. *Drug Chem Toxicol*. 2002;25:1– 8.
- (46) 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 Aug;21(8):2120-6.
- (47) Ergün I, Keven K, Uruç I, Ekmekçi Y, Canbakan B, Erden I, Karatan O. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Mar;21(3):697-700.
- (48) Erley CM, Bader BD, Berger ED, Tuncel N, Winkler S, Tepe G, Risler T, Duda S. Gadolinium-based contrast media compared with iodinated media for digital subtraction angiography in azotaemic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Oct;19(10):2526-31.

- (49) Erley CM, Duda SH, Rehfuss D, Scholtes B, Bock J, Muller C, Osswald H, Risler T. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1146–1149.
- (50) Erley CM, Duda SH, Schlepckow S, Koehler J, Huppert PE, Strohmaier WL, Bohle A, Risler T, Osswald H: Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int.* 1994;45: 1425-1431.
- (51) Erley CM, Heyne N, Burgert K. Prevention of radiocontrast induced nephropathy by adenosine antagonists in rats with chronic nitric oxide deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:1125-1132.
- (52) Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL, DeFranco, A.C.; Eagle, K.A.; McGinnity, J.G.; Patel, K.; Maxwell-Eward, A. Bondie, D.; Moscucci, M.. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002; 90(10):1068-1073.
- (53) From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, Cha SS, Pflueger A, McDonald FS. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at mayo clinic. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Jan;3(1):10-8.
- (54) Galan A, Coper SE, Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy). *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:614
- (55) Gandhi MR, Brown P, Romanowski CA, Morcos SK, Campbell S, el Nahas AM, Gray TA. The use of theophylline, an adenosine antagonist in the prevention of contrast media induced nephrotoxicity [letter]. *Br J Radiol* 1992;65:838.
- (56) Gare M, Haviv YS, Ben-Yehuda A, Rubinger D, Bdolah-Abram T, Fuchs S, Gat O, Popovtzer MM, Gotsman MS, Mosseri M. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1682–1688.

- (57) Goldfarb M, Rosenberger C, Ahuva S, Rosen S, Heyman SN. A role for erythropoietin in the attenuation of radiocontrast-induced acute renal failure in rats. *Ren Fail.* 2006;28(4):345-50.
- (58) Granger DN, Höllwarth ME, Parks DA Ischemia-reperfusion injury: role for oxygen-derived free radicals. *Acta Physiol Scand.* 1986;126, Suppl. 548: 47-63.
- (59) Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Leon MB. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1542–1548.
- (60) Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, Sinha N, Sharma RK. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J.* 1999 Sep-Oct;51(5):521-6.
- (61) Gurkowski L, MacDougall M, Wiegmann T. Effects of misoprostol on contrast-induced renal dysfunction. *Am J Ther* 2 (1995) 837-842.
- (62) Hackstein N, Schneider C, Eichner G, Rau WS. Effect of i.v. injection of radiographic contrast on human renal blood flow. *Am J Roentgenol.* 2007 May;188(5): 1367-72
- (63) Hall KA, Wong RW, Hunter GC, Camazine BM, Rappaport WA, Smyth SH, Bull DA, McIntyre KE, Bernhard VM, Misiorowski RL. Contrast-induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy. *J Surg Res* 1992;53:317–320.
- (64) Haller C, Hizoh I. The cytotoxicity of iodinated radiocontrast agents on renal cells in vitro. *Invest Radiol* 2004;39:149 –154.
- (65) Halliwell B, Gutteridge JMC. Role of free radicals and catalytic metal ions in human diseases: an overview. *Methods Enzymol.* 1990;186:1-85.
- (66) Hans SS, Hans BA, Dhillon R, Dmuchowski C, Glover J. Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with preexisting renal insufficiency. *Am Surg* 1998;64:432– 436.
- (67) Harjai KJ, Raizada A, Shenoy C, Sattur S, Orshaw P, Yaeger K, Boura J, Aboufaires A, Sporn D, Stapleton D. A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention

and a proposal for a novel nephropathy grading system. *Am J Cardiol.* 2008 Mar 15;101(6):812-9.

- (68) Haveman JW, Gansevoort RT, Bongaerts AH, Nijsten MW. Low incidence of nephropathy in surgical ICU patients receiving intravenous contrast: a retrospective analysis. *Intensive Care Med.* 2006 Aug;32(8):1199-205.
- (69) Heuser C. Pieloradiografía con yoduro y las inyecciones intravenosas de yoduro potásico en radiografía. *Semin Med* 1919;26:424.
- (70) Heyman SN, Brezis M, Reubinoff CA, Greenfeld Z, Lechene C, Epstein FH, Rosen S. Acute renal failure with selective medullary injury in the rat. *J Clin Invest* 82 (1988) 401-412.
- (71) Heyman SN, Clark BA, Kaiser N, Spokes K, Rosen S, Brezis M, Epstein FH. Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol.* 1992; 3(1):58-65.
- (72) Heymann SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy. A role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 34 (1999) 685-691.
- (73) High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, Cowper SE. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:21-6.
- (74) Hizoh I, Haller C. Radiocontrast-induced renal tubular cell apoptosis: hypertonic versus oxidative stress. *Invest Radiol* 2002;37:428-434.
- (75) Hizoh I, Strater J, Schick CS, Kubler W, Haller C. Radiocontrast induce DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:911-918.
- (76) Hoffmann U, Fischereeder M, Krueger B, Drobnik W, Kraemer BK. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:407-410.
- (77) Hoffmann U, Fischereeder M, Reil A, Fischer M, Link J, Krämer BK. Renal effects of gadopentetate dimeglumine in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Med Res.* 2005 Apr 20;10(4):149-54.

- (78) Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med.* 1983;74:243–248.
- (79) 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 RM. Prophylaxis of contrast material-induced nephropathy in patients in intensive care: acetylcysteine, theophylline, or both? A randomized study. *Radiology.* 2006 Jun;239(3):793-804.
- (80) Huber W, Ilgmann K, Page M, Hennig M, Schweigart U, Jeschke B, Lutlisky L, Weiss W, Salmhofer H, Classen M. Effect of theophylline on contrast material nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology* 2002; 223(3):772-779.
- (81) Huber W, Jeschke B, Kreyman B, Hennig M, Page M, Salmhofer H, Eckel F, Schmidt U, Umgelter A, Schweigart U, Classen M. Haemodialysis for the prevention of contrast-induced nephropathy: outcome of 31 patients with severely impaired renal function, comparison with patients at similar risk and review. *Invest Radiol* 2002; 37(9):471-481.
- (82) Huber W, Jeschke B, Page M, Weiss W, Salmhofer H, Schweigart U, Ilgmann K, Reichenberger J, Neu B, Classen M. Reduced incidence of radiocontrast-induced nephropathy in ICU patients under theophylline prophylaxis: a prospective comparison to series of patients at similar risk. *Intensive Care Med* 2001; 27(7):1200-1209.
- (83) Huber W, Schipek C, Ilgmann K, Page M, Hennig M, Wacker A, Schweigart U, Lutlisky L, Valina C, Seyfarth M, Schoemig A, Classen M. Effectiveness of theophylline prophylaxis of renal impairment after coronary angiography in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol* 2003; 91(10):1157-1162.
- (84) Huber W. Untersuchungen zur Epidemiologie, Pathophysiologie und Prophylaxe der Kontrastmittel-Nephropathie. München, Techn. Univ. Habil.-Schr. 2004
- (85) Iakovou I, Dangas G, Mehran R, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2003;15:18-22.

- (86) Idee JM, Pines E, Prigent P, Corot C. Allergy-like reactions to iodinated contrast agents. A critical analysis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005 Jun;19(3):263-81
- (87) Ix JH, McCulloch CE, Chertow GM. Theophylline for the prevention of radio-contrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(11):2747-2753.
- (88) Jo SH, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, Kim YJ, Youn TJ, Chung WY, Chae IH, Choi DJ, Sohn DW, Oh BH, Park YB, Choi YS, Kim HS. Prevention of radiocontrast medium-induced nephropathy using short-term high-dose simvastatin in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography (PROMISS) trial--a randomized controlled study. *Am Heart J*. 2008 Mar;155(3):499.e1-8.
- (89) Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, Chung WY, Joo GW, Chae IH, Choi DJ, Oh BH, Lee MM, Park YB, Kim HS. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Sep 5;48(5):924-30.
- (90) Kapoor A, Kumar S, Gulati S, Gambhir S, Sethi RS, Sinha N. The role of theophylline in contrast-induced nephropathy: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1936 –1941.
- (91) Kapoor A, Sinha N, Sharma RK, Shrivastava S, Radhakrishnan S, Goel PK, Bajaj, R. Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure--a randomised study. *Int J Cardiol* 1996; 53(3):233-236.
- (92) Katholi R, Taylor GJ, McCann WP, Woods WT, Womack KA, McCoy CD, Katholi CR, Moses HW, Mishkel GJ, Lucore CL, Holloway RM, Miller BD, Woodruff RC, Dove JT, Mikell FL, Schneider JA: Nephrotoxicity from contrast media: Attenuation with theophylline. *Radiology*. 1995;195:17-22.
- (93) Katholi RE, Woods T Jr, Taylor GJ, et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:64-71.
- (94) Katzberg RW, Morris TW, Schulman G, Faillace RT, Boylan LM, Foley MJ, Spataro RF, Fischer HW. Reactions to intravenous contrast media. Part I: Severe and fatal cardiovascular reactions in a canine dehydration model. *Radiology* 1983;147(2):327-330.

- (95) Khanal S, Attallah N, Smith DE, Kline-Rogers E, Share D, O'Donnell MJ, Moscucci M. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med.* 2005 Aug;118(8):843-9.
- (96) Khoury Z, Schlicht JR, Como J, Karschner JK, Shapiro AP, Mook WJ, Weber RJ. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. *Pharmacotherapy.* 1995;15:59-65.
- (97) Kini AA, Sharma SK. Managing the high-risk patient: experience with fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, in prevention of radiocontrast nephropathy during percutaneous coronary intervention. *Rev Cardiovasc Med.* 2001;29(suppl 1):S19 –S25.
- (98) Kini AS, Mitre CA, Kamran M, Suleman J, Kim M, Duffy ME, Marmur JD, Sharma SK. Changing trends in incidence and predictors of radiographic contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention with use of fenoldopam. *Am J Cardiol.* 2002;89:999–1002
- (99) Kini AS, Mitre CA, Kim M, Kamran M, Reich D, Sharma SK. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;55:169–173.
- (100) Klause N, Arendt T, Lins M, Gronow G. Hypoxic renal tissue damage by endothelin-mediated arterial vasoconstriction during radioangiography in man. *Adv Exp Med Biol.* 1998;454:225–234.
- (101) Koch JA, Plum J, Grabensee B, Modder U. Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? PGE1 Study Group. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(1):43-49.
- (102) Kolonko A, Wiecek A, Kokot F. The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents. *J Nephrol* 1998; 11(3):151-156.
- (103) Krasuski RA, Beard BM, Geoghagan JD, Thompson CM, Guidera SA. Optimal timing of hydration to erase contrast-associated nephropathy: the OTHER CAN study. *J Invasive Cardiol* 2003;15:699–702.

- (104) Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31(4):674-680.
- (105) Kurnik BR, Weisberg LS, Cuttler IM, Kurnik PB. Effects of atrial natriuretic peptide versus mannitol on renal blood flow during radiocontrast infusion in chronic renal failure. *J Lab Clin Med.* 1990; 116(1):27-36.
- (106) Larson TS, Hudson K, Mertz JI, Romero JC, Knox FG. Renal vasoconstrictive response to contrast medium. The role of sodium balance and the renin-angiotensin system. *J Lab Clin Med.* 1983;101:385-391.
- (107) Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, Lautin JL, Braha S, Kadish EG, Sprayregen S. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157(1):49-58.
- (108) Lederbogen S, Reinwein D: Epidemiologische Daten zur thyreotoxischen Krise, eine retrospektive Untersuchung. *Akt Endokr Stoffw* 1992; 13: 82–84.
- (109) Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA.* 1996;275:1489 –1494.
- (110) Lloberas N, Torras J, Herrero-Fresnada I, Cruzado JM, Riera M, Ma Cruzado J, Ma Grinyo J. Postischemic renal oxidative stress induces inflammatory response through PAF and oxidized phospholipids: prevention by antioxidant treatment. *FASEB J.* 2002;16:908 –910.
- (111) Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med.* 1990 Nov;89(5):615-20.
- (112) Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, De Metrio M, Galli S, Fabbicchi F, Montorsi P, Veglia F, Bartorelli AL. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med.* 2006 Jun 29;354(26):2773-82.
- (113) Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, Marana I, Assanelli E, De Metrio M, Grazi M, Veglia F, Fabbicchi F, Montorsi P, Bartorelli AL. Comparison of two hemo-



filtration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med.* 2006 Feb;119(2):155-62.

- (114) Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, Trabattoni D, Fabbiochi F, Montorsi P, Bartorelli AL. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med.* 2003 Oct 2;349(14):1333-40.
- (115) Margulies KB, Hildebrand FL, Heublein DM, Burnett JC, Jr. Radiocontrast increases plasma and urinary endothelin. *J Am Soc Nephrol.* 1991;2(5):1041-1045.
- (116) Mason RA, Arbeit LA, Giron F. Renal dysfunction after arteriography. *JAMA* 1985; 253(7):1001-1004.
- (117) Masuda M, Yamada T, Mine T, Morita T, Tamaki S, Tsukamoto Y, Okuda K, Iwasaki Y, Hori M, Fukunami M. Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure. *Am J Cardiol.* 2007 Sep 1;100(5):781-6.
- (118) McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992; 183(2):519-521.
- (119) McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Aug 15;48(4):692-9.
- (120) McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. Reply. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Feb 14;49(8):922-923.
- (121) McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103(5):368-375.
- (122) Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393-9.
- (123) Mendoza FA, Artlett CM, Sandorfi N, Latinis K, Piera-Velazquez S, Jimenez SA. Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2006 Feb;35(4):238-49.

- (124) Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA III, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328–2334.
- (125) Mitchell AM, Kline JA. Contrast nephropathy following computed tomography angiography of the chest for pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Haemost.* 2007 Jan;5(1):50-4.
- (126) Molitoris BA, Dahl R, Geerdes A. Cytoskeleton disruption and apical redistribution of proximal tubule Na(+)-K(+)-ATPase during ischemia. *Am J Physiol.* 1992 Sep;263(3 Pt 2):F488-95.
- (127) Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, Brinker JA, Fishman EK, Graziano S, Gopalan, R.. Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology* 1992; 182(3):649-655.
- (128) Morcos SK, Thomsen HS. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2001; 11(7):1267-1275.
- (129) Moreau JF, Droz D, Noel LH, Leibowitch J, Jungers P, Michel JR. Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media. *Invest Radiol* 1980;15:S54 – S60.
- (130) Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med.* 2002;162:329–336.
- (131) Mueller C, Buerkle G, Perruchoud AP, Buettner HJ. Female sex and risk of contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol* 2004; 20(5):505-509.
- (132) Nallamothu BK, Shojania KG, Saint S, Hofer TP, Humes HD, Moscucci M, Bates ER. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med.* 2004 Dec 15;117(12):938-47.
- (133) Navis G, Faber HJ, de Zeeuw D, de Jong PE. ACE inhibitors and the kidney. A risk-benefit assessment. *Drug Saf.* 1996 Sep;15(3):200-11.

- (134) Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wening A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: A prospective randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 1989;4:1030-1036.
- (135) Nikolsky E, Aymong ED, Dangas G, Mehran R. Radiocontrast nephropathy: identifying the high-risk patient and the implications of exacerbating renal function. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4(suppl 1):S7-S14.
- (136) Nordby A, Tvedt KE, Halgunset J, Haugen OA. Intracellular penetration and accumulation of radiographic contrastmedia in the rat kidney. *Scanning Microsc* 1990; 4:651-666.
- (137) Oldroyd S, Slee SJ, Haylor J, Morcos SK, Wilson C. Role for endothelin in the renal responses to radiocontrast media in the rat. *Clin Sci (Lond)*. 1994; 87(4):427-434.
- (138) Oldroyd SD, Haylor JL, Morcos SK. Bosentan, an orally active endothelin antagonist: effect on the renal response to contrast media. *Radiology*. 1995;196(3):661-665.
- (139) Oldroyd SD, Haylor JL, Morcos SK. The acute effect of ioversol on kidney function: role of endothelin. *Eur J Radiol*. 1995;19:91-95.
- (140) Osswald H, Gleiter C, Muhlbauer B. Therapeutic use of theophylline to antagonize renal effects of adenosine. *Clin Nephrol*. 1995; 43 Suppl 1:33-37.
- (141) Osswald H, Gleiter C. [Renal effects of adenosine: possible consequences for kidney transplantation]. *Zentralbl Chir* 1993; 118(2):90-102.
- (142) Osswald H, Nabakowski G, Hermes H. Adenosine as a possible mediator of metabolic control of glomerular filtration rate. *Int J Biochem*. 1980;12:263-267.
- (143) Osswald H, Schmitz H-J, Heidenreich O. Adenosine response of the rat kidney after saline loading, sodium restriction and hemorrhagia. *Pflügers Arch*. 1975;357:323-333.
- (144) Osswald H, Spielman WS, Knox FG. Mechanism of adenosine-mediated decreases in glomerular filtration rate in dogs. *Circ Res*. 1978; 43(3):465-469.
- (145) Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. 2001.  
[http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp). Stand 19.11.2008

- (146) Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, Akyildiz IZ, Senaslan O, Baris N, Aslan O, Badak O. Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. *Am Heart J.* 2007 Sep;154(3):539-44.
- (147) Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, Farid N, McManamon PJ: Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N. Engl. J. Med.* 1989;320: 143-149.
- (148) Parvez Z, Marsan RE, Moncada R, Patel N. Effect of contrast media on prostaglandin synthesis in vivo. *Invest Radiol.* 1988;23Suppl 1:S178-S181.
- (149) Patti G, Nusca A, Chello M, Pasceri V, D'Ambrosio A, Vetrovec GW, Di Sciacio G. Usefulness of statin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy and to improve long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2008 Feb 1;101(3):279-85.
- (150) Pendergrass EP, Hodes PJ, Tondreau RL, Powelll CC, Burdick ED. Further consideration of deaths and unfavorable sequelae following the administration of contrast media in urography in the United States. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1955; 74(2):262-287.
- (151) Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium–induced nephropathy. *Kidney Int.* 2005;68,14–22.
- (152) Petersein J, Peters CR, Wolf M et al. Results of the safety and efficacy of iobitridol in more than 61,000 patients. *Eur Radiol* (2003) 13 2006–2011.
- (153) Poletti PA, Saudan P, Platon A, Mermillod B, Sautter AM, Vermeulen B, Sarasin FP, Becker CD, Martin PY. I.v. N-acetylcysteine and emergency CT: use of serum creatinine and cystatin C as markers of radiocontrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Sep;189(3):687-92.
- (154) Pryor WA, Squadrito GL. The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide. *Am J Physiol.* 1995;268:L699-L722.
- (155) Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cózar R, Méndez I, Banerjee D, Kaski JC, Cubero J, Cruz JM. The reno-protective effect of hydration with sodium bi-

carbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Mar 27;49(12):1283-8.

- (156) Reed PS, Dixon SR, Boura JA, O'Neill WW, Kahn JK. Comparison of the usefulness of gadodiamide and iodine mixture versus iodinated contrast alone for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol*. 2007 Oct 1;100(7):1090-3.
- (157) Reinecke H, Fobker M, Wellmann J, Becke B, Fleiter J, Heitmeyer C, Breithardt G, Hense HW, Schaefer RM. A randomized controlled trial comparing hydration therapy to additional hemodialysis or N-acetylcysteine for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: the Dialysis-versus-Diuresis (DVD) Trial. *Clin Res Cardiol*. 2007 Mar;96(3):130-9.
- (158) Rendl J, Saller B. Schilddrüse und Röntgenkontrastmittel. *Dt Arztebl* 2001; 98: 339–43.
- (159) Ribeiro L, de Assuncao e Silva F, Kurihara RS, Schor N, Mieko E, Higa S. Evaluation of the nitric oxide production in rat renal artery smooth muscle cells culture exposed to radiocontrast agents. *Kidney Int* 2004;65:589 –596.
- (160) Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med* 1990; 150(6):1237-1242.
- (161) Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Singh M, Bell MR, Barsness GW, Mathew V, Garratt KN, Holmes DR Jr. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002 May 14;105(19):2259-64.
- (162) Ritz E. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy. *N Engl J Med* 2006; 355: 1498–1499.
- (163) Roderick P, Willis NS, Blakeley S, Jones C, Tomson C. Correction of chronic metabolic acidosis for chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD001890.

- (164) Ron D, Taitelman U, Michaelson M, Bar-Joseph G, Bursztein S, Better O: Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1984, 144:277-280.
- (165) Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism—a critical review. *Am J Kidney Dis* 1994; 24(4):713-727.
- (166) Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill, J.A.; Winniford, M.; Cohen, M.B.; VanFossen, D.B.. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47(1):254-261.
- (167) Russo D, Minutello R, Cianciaruso B, Mernoli B, Conti G, De Nicola L. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6:1451-1458.
- (168) Russo D, Testa A, Della Volpe L, Sansone G. Randomised Study on Renal Effects of Two Different Contrast Media in Humans: Protective Role of a Calcium Channel Blocker. *Nephron.* 1990;55:254-257.
- (169) Saitoh T, Hayasaka K, Tanaka Y, Kuno T, Nagura Y. Dialyzability of gadodiamide in hemodialysis patients. *Radiat Med.* 2006 Jul;24(6):445-51.
- (170) Sandhu C, Newman DJ, Morgan R, Belli AM, Oliveira D. The role of oxygen free radicals in contrast induced nephrotoxicity. *Acad Radiol.* 2002;9:436–437.
- (171) Schaffhauser K, Hänscheid H, Rendl J, Grelle I, Reiners Chr. Intrathyroidal iodine concentration after application of non-ionic contrast media with and without prophylactic application of perchlorate. *Nuklearmedizin* 2005 44 4: 143-148.
- (172) Schmidt P, Pang D, Nykamp D, Knowlton G, Jia H. N-acetylcysteine and sodium bicarbonate versus N-acetylcysteine and standard hydration for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy following coronary angiography. *Ann Pharmacother.* 2007 Jan;41(1):46-50.
- (173) Schrott VKM, Behrends B, Clauss W et al. Iohexol in der Ausscheidungsurographie. *Ergebnisse des Drug-monitoring.* *Fortschr Med* (1986) 104 153–156.

- (174) Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN, Bas-hore, T.M.. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989; 320(3):149-153.
- (175) Seeliger E, Flemming B, Wronski T, Ladwig M, Arakelyan K, Godes M, Möckel M, Persson PB. Viscosity of contrast media perturbs renal hemodynamics. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Nov;18(11):2912-20.
- (176) Seyon RA, Jensen LA, Ferguson IA, Williams RG. Efficacy of N-acetylcysteine and hydration versus placebo and hydration in decreasing contrast-induced renal dysfunction in patients undergoing coronary angiography with or without concomitant percutaneous coronary intervention. *Heart Lung.* 2007 May-Jun;36(3):195-204.
- (177) Shammas NW, Kapalis MJ, Harris M, McKinney D, Coyne EP. Aminophylline does not protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures. *J Invasive Cardiol* 2001;13:738 –740.
- (178) Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL, Maislin G. Risk factors and outcome of hospital acquired acute renal failure. *Am J Med* 83 (1987) 65-71.
- (179) Sirtori CR, Pasik C. Re-evaluation of a biguanide, metformin: mechanism of action and tolerability. *Pharmacol Res* 1994;30: 187-228.
- (180) 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 radio-contrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331(21):1416-1420.
- (181) Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, Gelormini JL, Labinaz M, Moreyra AE; Investigators of the CARE Study. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation.* 2007 Jun 26;115(25):3189-96
- (182) 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;30:63-68.

- (183) Spargias K, Adreanides E, Giamouzis G, Karagiannis S, Gouziouta A, Manginas A, Voudris V, Pavlides G, Cokkinos DV. Iloprost for prevention of contrast-mediated nephropathy in high-risk patients undergoing a coronary procedure. Results of a randomized pilot study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006 Aug;62(8):589-95.
- (184) Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, Iokovis P, Iacovis P, Greenwood DC, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation*. 2004;110:2837-42.
- (185) Spielman WS. Antagonistic effect of theophylline on the adenosine-induced decreased in renin release. *Am J Physiol* 1984; 247(2 Pt 2):F246-F251.
- (186) Spring DB, Bettmann MA, Barkin HE. Nonfatal adverse reactions to iodinated contrast media: spontaneous reporting to the U.S. Food and Drug Administration, 1978-1994. *Radiology* 1997;204:325-32.
- (187) Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA, Tumlin J; CIN Consensus Working Panel. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol*. 2006 Sep 18;98(6A):59K-77K.
- (188) Sugiyama M, Ohashi M, Takase H, Sato K, Ueda R, Dohi Y. Effects of atorvastatin on inflammation and oxidative stress. *Heart Vessels*. 2005 Jul;20(4):133-6.
- (189) Tagawa H, Vander AJ. Effects of adenosine compounds on renal function and renin secretion in dogs. *Circ Res*. 1970; 26(3):327-338.
- (190) Taliercio CP, Vlietstra RE, Fisher LD, Burnett JC. Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med* 1986; 104(4):501-504.
- (191) Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, et al. Preparation for angiography in renal dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998;114:1570-4.
- (192) Thomsen HS, Almèn T, Morcos SK; Contrast Media Safety Committee Of The European Society Of Urogenital Radiology (ESUR). Gadolinium-containing



contrast media for radiographic examinations: a position paper. *Eur Radiol.* 2002 Oct;12(10):2600-5.

- (193) Thomsen HS, Morcos SK, Erley CM, Grazioli L, Bonomo L, Ni Z, Romano L. The ACTIVE Trial: Comparison of the Effects on Renal Function of Iomeprol-400 and Iodixanol-320 in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Abdominal Computed Tomography. *Invest Radiol.* 2008 Mar;43(3):170-178.
- (194) Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol.* 2003 Aug;76(908):513-8.
- (195) Tombach B, Bremer C, Reimer P, Kisters K, Schaefer RM, Geens V, Heindel W. Renal tolerance of a neutral gadolinium chelate (gadobutrol) in patients with chronic renal failure: results of a randomized study. *Radiology.* 2001Mar;218(3):651-7.
- (196) Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, Hewett J. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract.* 2003;93:C29–C34.
- (197) Tumlin J, Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA; CIN Consensus Working Panel. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006 Sep 18;98(6A):14K-20K.
- (198) Tumlin JA, Wang A, Murray PT, Mathur VS. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. *Am Heart J* 2002;143:894 –903.
- (199) United States Food and Drug Administration. 2007.  
<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/gcca/default.htm>. Stand 15.03.2008
- (200) Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, Freed MI, Miller D, Rudnick MR, Szerlip, H.; Thames, M.D.; Davidson, C.J.; Shusterman, N.; Schwab, S.J.. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int.* 2000;57(4):1675-1680.
- (201) Webb JG, Pate GE, Humphries KH, Buller CE, Shalansky S, Al Shamari A, Suttander A, Williams T, Fox RS, 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– 429.

- (202) Weinstein JM, Heyman S, Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron* 1992; 62(4):413-415.
- (203) Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BRC. Dopamine and renal blood flow in radiocontrast-induced nephropathy in humans. *Renal Failure*. 1993;15:61-68.
- (204) Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BRC: Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int*. 1994; 45: 259-265.
- (205) Weiss SJ. Oxygen, ischemia and inflammation. *Acta Physiol Scand*. 1986;126, Suppl. 548: 9-37.
- (206) Yokomaku Y, Sugimoto T, Kume S, Araki S, Isshiki K, Chin-Kanasaki M, Sakaguchi M, Nitta N, Haneda M, Koya D, Uzu T, Kashiwagi A. Asialoerythropoietin prevents contrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Feb;19(2):321-8.
- (207) Yoshioka T, Fogo A, Beckman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int*. 1992; 41(4):1008-1015.
- (208) Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens CH. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J*. 2006 Jan;151(1):140-5.
- (209) Zhao JL, Yang YJ, Zhang YH, You SJ, Wu YJ, Gao RL. Effect of statins on contrast-induced nephropathy in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Int J Cardiol*. 2008 Jun 6;126(3):435-6.

## **2. Danksagung**

Allen voran möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Wolfgang Huber für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung bedanken. Er unterstützte mich bei der Durchführung der Studie, der Auswertung der Daten und der Fertigstellung der Arbeit. Bei Problemen aller Art stand er jederzeit als Ansprechpartner zur Verfügung.

Außerdem danke ich allen Ärzten, Pflegern und Studenten auf den Stationen 1/11, 2/3, 2/4, 2/5 und 2/11 des Klinikums Rechts der Isar für die Akquirierung von Patienten, die Unterstützung beim An- oder Abhängen der Studienmedikation und die ein oder andere Blutabnahme. Ohne deren Bereitschaft zur Zusammenarbeit wäre ein reibungsloser Ablauf der Studie nicht möglich gewesen.

Im Besonderen möchte ich hier Dr. Michael Franzen, Dr. Christian Schmidt und Dr. Andres Weber nennen, die eine Vielzahl von Patienten in die Untersuchung eingeschlossen und mir in vielfältiger Weise geholfen haben.

Des Weiteren möchte ich Josefine für ihre Unterstützung und ihr Verständnis während der Durchführung der Studie und dem Schreiben dieser Arbeit danken.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern Ilse und Klaus, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht und mich unterstützt haben. Außerdem hatten sie immer ein offenes Ohr für die unterschiedlichsten Probleme und standen mir mit Rat und Tat zur Seite. Ihnen widme ich diese Arbeit.