

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

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

**Theophyllin vs. Placebo:
Eine randomisierte, prospektive doppelblinde
Studie zur Prophylaxe der Kontrastmittel-Nephropathie**

Chrysantha Bernadette Maria Schipek

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

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

**Theophyllin vs. Placebo:
Eine randomisierte, prospektive doppelblinde
Studie zur Prophylaxe der Kontrastmittel-Nephropathie**

Chrysantha Bernadette Maria Schipek

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 07.05.2008 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.03.2009 angenommen.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
- 1.1 Kontrastmittel
 - 1.1.1 Bedeutung von Kontrastmitteln bei bildgebenden Verfahren
 - 1.1.2 Kontrastmittelarten
 - 1.1.2.1 Allgemeines
 - 1.1.2.2 Jodhaltige, wasserlösliche Kontrastmittel
 - 1.1.2.2.1 Hyperosmolare Kontrastmittel
 - 1.1.2.2.2 Niederosmolare Kontrastmittel
 - 1.1.2.2.3 Isoosmolare Kontrastmittel
 - 1.1.3 Risiken und Nebenwirkungen von Kontrastmitteluntersuchungen
 - 1.1.3.1 Kontrastmittelallergie
 - 1.1.3.2 Kontrastmittelinduziertes akutes Nierenversagen
 - 1.1.3.3 Schilddrüsenfunktionsstörungen
 - 1.1.3.4 Metformininduzierte Laktatazidose
 - 1.2 Kontrastmittelnephropathie
 - 1.2.1 Definition
 - 1.2.2 Inzidenz
 - 1.2.3 Pathophysiologie
 - 1.2.3.1 Allgemeines
 - 1.2.3.2 Renale Ischämie
 - 1.2.3.2.1 Pathomechanismus
 - 1.2.3.2.2 Vasoaktive Substanzen
 - 1.2.3.2.2.1 Katecholamine
 - 1.2.3.2.2.2 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
 - 1.2.3.2.2.3 Endothelin
 - 1.2.3.2.2.4 Adenosin
 - 1.2.3.2.2.5 Prostaglandine und Stickstoffmonoxid
 - 1.2.3.2.3 Endothelin
 - 1.2.3.2.4 Adenosin
 - 1.2.3.2.5 Prostaglandine und Stickstoffmonoxid
 - 1.2.3.3 Direkte tubuläre Toxizität
 - 1.2.4 Risikofaktoren
 - 1.2.4.1 Allgemeines
 - 1.2.4.2 Niereninsuffizienz
 - 1.2.4.3 Diabetes mellitus
 - 1.2.4.4 Dehydratation

- 1.2.4.5 Applizierte Kontrastmittelmenge
- 1.2.4.6 Art der Applikation
- 1.2.4.7 Paraproteinurie und Plasmozytom
- 1.2.4.8 Nephrotoxische Begleitmedikation
- 1.2.5 Auswirkungen der Kontrastmittelneuropathie und klinische Relevanz
- 1.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit

2. Patienten, Material und Methoden

- 2.1 Studiendesign und -ziel
- 2.2 Studien- und Fallzahlplanung
- 2.3 Population
 - 2.3.1 Patientengut
 - 2.3.2 Einschlusskriterien
 - 2.3.3 Ausschlusskriterien
- 2.4 Studienablauf
 - 2.4.1 Patientenaufklärung
 - 2.4.2 Basisuntersuchung und Patientenprotokoll
 - 2.4.3 Randomisierung
 - 2.4.4 Kontrolluntersuchung der Nierenfunktion
- 2.5 Laboruntersuchungsmethoden
- 2.6 Erfassung von Nebenwirkungen
- 2.7 Follow-up-Protokoll
- 2.8 Kontrastmitteluntersuchung
 - 2.8.1 Untersuchungsart
 - 2.8.2 Kontrastmittel
- 2.9 Statistik
 - 2.9.1 Definition der Kontrastmittelneuropathie
 - 2.9.2 Primärer und sekundärer Endpunkt der Studie
 - 2.9.3 Statistische Auswertung

3. Ergebnisse

- 3.1 Demographische Daten und Risikofaktoren der Patienten
 - 3.1.1 Ausgangssituation
 - 3.1.2 Patientengut
 - 3.1.3 Vergleichbarkeit der Placebo- und Theophyllingruppe

- 3.1.3.1 Verteilung der Ausgangs-Kreatininwerte
- 3.1.3.2 Verteilung der applizierten Kontrastmittelmengen
- 3.1.4 Unerwünschte Wirkungen von Kontrastmittel und Theophyllin
- 3.2 Endpunkte
 - 3.2.1 Primärer Endpunkt
 - 3.2.2 Sekundäre Endpunkte
 - 3.2.2.1 Verlauf der Retentionsparameter
 - 3.2.2.1.1 Veränderung der Kreatininwerte im Serum nach KM-Applikation
 - 3.2.2.1.2 Veränderung der Harnstoffwerte im Serum nach KM-Applikation
 - 3.2.2.2 Verlauf der Proteinurie-Parameter
- 3.3 Patienten mit Kontrastmittelneuropathie
 - 3.3.1 Klinische Charakteristika und Risikoprofil
 - 3.3.2 Verlauf der Kontrastmittelneuropathie
 - 3.3.3 Bewertung des Risikoprofils der KMN-Patienten
 - 3.3.3.1 Signifikante Risikofaktoren
 - 3.3.3.2 Signifikante prädiktive Parameter
 - 3.3.4 Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

4. Diskussion

- 4.1 Klinische Relevanz der KMN
- 4.2 Schlüsselrolle von Adenosin in der Pathogenese der KMN
- 4.3 Der Adenosinantagonist Theophyllin als Prophylaxe der KMN
 - 4.3.1 Anwendungsgebiet und Pharmakokinetik
 - 4.3.2 Wirkmechanismus
 - 4.3.3 Analyse der bisherigen klinischen Daten
 - 4.3.4 Metaanalysen zur KMN-Prophylaxe mit Theophyllin
 - 4.3.5 Bewertung der Ergebnisse unserer Studie
 - 4.3.5.1 Patientengut
 - 4.3.5.2 Signifikante Risikofaktoren und positiv prädiktive Parameter einer KMN
 - 4.3.5.3 Proteinurie
 - 4.3.5.4 Verlauf der KMN
 - 4.3.5.5 Kritikpunkte
- 4.4 Weitere Möglichkeiten zur Prophylaxe der KMN
 - 4.4.1 Allgemeine prophylaktische Maßnahmen

4.4.2 Spezielle prophylaktische Maßnahmen

4.4.2.1 Hydratation und Diurese

4.4.2.2 Postexpositionelle Hämodialyse

4.4.2.3 Vasoaktive Substanzen

4.4.2.3.1 Calciumantagonisten

4.4.2.3.2 Atriales natriuretisches Peptid

4.4.2.3.3 Dopamin

4.4.2.3.4 Fenoldopam

4.4.2.4 Natriumbikarbonat

4.4.2.5 N-Acetylcystein

4.4.2.5.1 Anwendungsgebiet und Pharmakokinetik

4.4.2.5.2 Wirkmechanismus bei der KMN

4.4.2.5.3 Analyse der bisherigen klinischen Daten zur KMN- Prophylaxe mit ACC

4.4.2.5.4 Metaanalysen zur KMN-Prophylaxe mit ACC

4.4.2.6 Kombination aus ACC und Theophyllin

4.4.3 Zusammenfassende Beurteilung der prophylaktischen Maßnahmen

4.4.4 GRADE-System als Bewertungsgrundlage für klinische Studien zur KMN-Prophylaxe mit Adenosinantagonisten (Theophyllin) und ACC

4.4.4.1 Ist die Prophylaxe mit Theophyllin evidenzbasiert?

4.4.4.2 Ist die Prophylaxe mit ACC evidenzbasiert?

4.4.4.3 Interpretation der Ergebnisse anhand des GRADE-Systems

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

7. Abkürzungsverzeichnis

8. Danksagung

1. Einleitung

1.1 Kontrastmittel

1.1.1 Bedeutung von Kontrastmitteln bei bildgebenden Verfahren

Kontrastmittel dienen der Kontrastierung von Gefäßen, Hohlorganen und Körperhöhlen. Aufgrund dieser Eigenschaft werden sie mit großer Häufigkeit in der bildgebenden Diagnostik eingesetzt, mit dem Ziel, deren Aussagekraft zu erhöhen. Besonders im konventionellen Röntgenbild sind Kontrastmittel sehr hilfreich, da dort die einzelnen Organe bzw. Organanteile auf Grund ihrer geringen Dichteunterschiede nur schwierig oder gar nicht zu differenzieren sind. Weitere Untersuchungsarten, bei denen Kontrastmittel häufig eingesetzt werden, sind neben der Computertomographie die Magnetresonanztomographie, die Angiographie und die Sonographie.

1.1.2 Kontrastmittelarten

1.1.2.1 Allgemeines

Seit Einführung der Röntgenkontrastmittel in den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts sind jodhaltige Kontrastmittel ein fester Bestandteil in der radiologischen Diagnostik (Osborne 1983). Die heutzutage meistverwendeten Kontrastmittel sind jodhaltige, wasserlösliche. Der Jodgehalt, der in mg/ml angegeben wird, bestimmt die Röntgenstrahlenabsorption. Jodatome weisen eine hohe Massenzahl auf und sorgen damit für den Dichteunterschied von Kontrastmitteln gegenüber Wasser, was im Röntgenbild anhand der unterschiedlichen Kontrastgebung sichtbar wird und damit diagnostisch genutzt werden kann. Die jodhaltigen Kontrastmittel leiten sich in der Regel von der Trijodbenzoesäure ab und werden nach parenteraler Gabe über die Niere bzw. in geringerem Maße auch über die Galle ausgeschieden. Die wasserlöslichen Kontrastmittel können oral, intrarteriell und intravenös verabreicht werden.

Das am häufigsten verwendete wasserunlösliche Kontrastmittel ist das Bariumsulfat, das ausschließlich in der Röntgendiagnostik des Gastrointestinaltrakts eingesetzt wird. Es kann nur oral oder rektal, nicht jedoch intravasal appliziert werden. Die wässrige Bariumsulfat-Suspension wird entweder zur Prallfüllung oder zur Doppelkontrastdarstellung verwendet. Bei letzterer wird lediglich ein Schleimhautbeschlag mit Bariumsulfat unter der Zugabe von Luft hergestellt. Bei dem Verdacht auf eine Perforation des Magen-Darm-Traktes ist die Gabe von

Bariumsulfat wegen der Gefahr einer Peritonitis kontraindiziert. Hier werden in der Regel wasserlösliche, hyperosmolare, ionische Kontrastmittel verwendet.

Bei den bisher genannten Kontrastmitteln handelt es sich um positive Kontrastmittel. Diese erhöhen die Dichte des darzustellenden Organs, führen so zu einer sogenannten Verschattung und enthalten Jod oder Barium.

Daneben gibt es negative Kontrastmittel, welche Röntgenstrahlen weniger als das umliegende Gewebe absorbieren und damit eine Aufhellung in der Bildgebung herbeiführen. Zu diesen negativen Kontrastmitteln gehören Luft und CO₂. Zusammen mit Bariumsulfat werden sie bei der erwähnten Doppelkontrasttechnik eingesetzt.

1.1.2.2 Jodhaltige, wasserlösliche Kontrastmittel

1.1.2.2.1 Hyperosmolare Kontrastmittel

Je nach chemischer Verbindung kann man jodhaltige, wasserlösliche Kontrastmittel weiter in ionische und nichtionische Kontrastmittel unterteilen. Ionische Kontrastmittel dissoziieren in Wasser in ein jodtragendes Anion und ein kontrastfreies Kation und sind daher hyperosmolar mit einer Osmolarität von etwa 1600 mosm/kgH₂O. Sie sind aufgrund der hohen Osmolarität insgesamt schlechter verträglich, jedoch billiger in der Herstellung.

Vor knapp 40 Jahren nun beobachtete man, dass die hohe Osmolarität dieser ionischen Kontrastmittel in Zusammenhang mit einer hohen Kontrastmitteltoxizität steht, die drastisch vermindert werden könnte, wenn deren Osmolarität gesenkt würde (Almen 1985). Daraufhin wurden die nichtionischen Kontrastmittel entwickelt.

1.1.2.2.2 Niederosmolare Kontrastmittel

Ein wichtiger Vertreter dieser Gruppe ist das Iohexol. Die nichtionischen KM dissoziieren nicht in Wasser und weisen daher eine geringere Osmolarität von 500-700 mosmol/kgH₂O auf. Das kommt in etwa einer Halbierung der Osmolarität hyperosmolarer KM gleich. Nichtionische KM sind gegenüber dem Blutplasma jedoch immer noch um ein Vielfaches hyperosmolar. Trotz ihres deutlich höheren Preises im Vergleich zu den hochosmolaren werden sie aufgrund ihres günstigeren Nebenwirkungsprofils heutzutage vornehmlich eingesetzt. Dazu zählt auch ein deutlich geringerer Prozentsatz an Unverträglichkeitsreaktionen (Katayama 1990).

Ob die neueren niederosmolaren Kontrastmittel auch eine geringere Nephrotoxizität aufweisen, war lange Zeit umstritten. In einer Metaanalyse, die Anfang der neunziger

Jahre durchgeführt wurde, wurden 45 Studien verglichen, von denen 31 verwendbare Daten aufwiesen. Dabei kam man zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einer vorbestehenden Niereninsuffizienz von der Anwendung eines nieder- im Vergleich zu einem hochosmolaren Kontrastmittel profitierten (Barrett 1993). Diese Beobachtung wurde ebenfalls in einer klinischen Studie gemacht, die eine sehr große Zahl an Patienten (n=1196) untersuchte (Rudnick 1995). Ein Vorteil der Anwendung eines nieder- (in dieser Studie Iohexol) im Vergleich zu einem hochosmolaren Kontrastmittel bei Patienten ohne vorbestehende Niereninsuffizienz konnte allerdings nicht gezeigt werden.

1.1.2.2.3 Isoosmolare Kontrastmittel

Durch Dimerisieren von zwei Atomen dieser nicht-ionischen Kontrastmittel konnte deren Osmolarität sogar auf annähernd blutisotone Werte gesenkt werden. Pro Dimermolekül sind nämlich doppelt so viele Jodatome enthalten, womit die erforderliche Jodmenge pro Milliliter erreicht werden kann bei gleichzeitig geringerer Osmolarität gegenüber den niederosmolaren Kontrastmitteln und Isoosmolarität zum Blutplasma. Der erste Vertreter dieser Gruppe ist das Iodixanol, das deutlich teurer als die bisher verwendeten niederosmolaren Kontrastmittel ist. Ob es klinisch so viele Vorteile bringt, dass der Einsatz trotzdem gerechtfertigt ist, muss anhand klinischer Studien noch überprüft werden.

Zusammenfassend kann man nun sagen, dass die am häufigsten verwendeten Kontrastmittel die wasserlöslichen, jodhaltigen sind, wobei deren nicht-ionische Vertreter eine geringere Osmolarität als die ionischen aufweisen, und damit zu weniger Nebenwirkungen führen. In der Röntgendiagnostik stehen derzeit vier Gruppen wasserlöslicher Kontrastmittel zur Verfügung, die sich in Osmolarität und elektrischer Ladung voneinander unterscheiden (Morris 1993). Dazu gehören die konventionellen ionischen, die ionischen dimeren, die nicht-ionischen monomeren, sowie die nicht-ionischen dimeren Kontrastmittel.

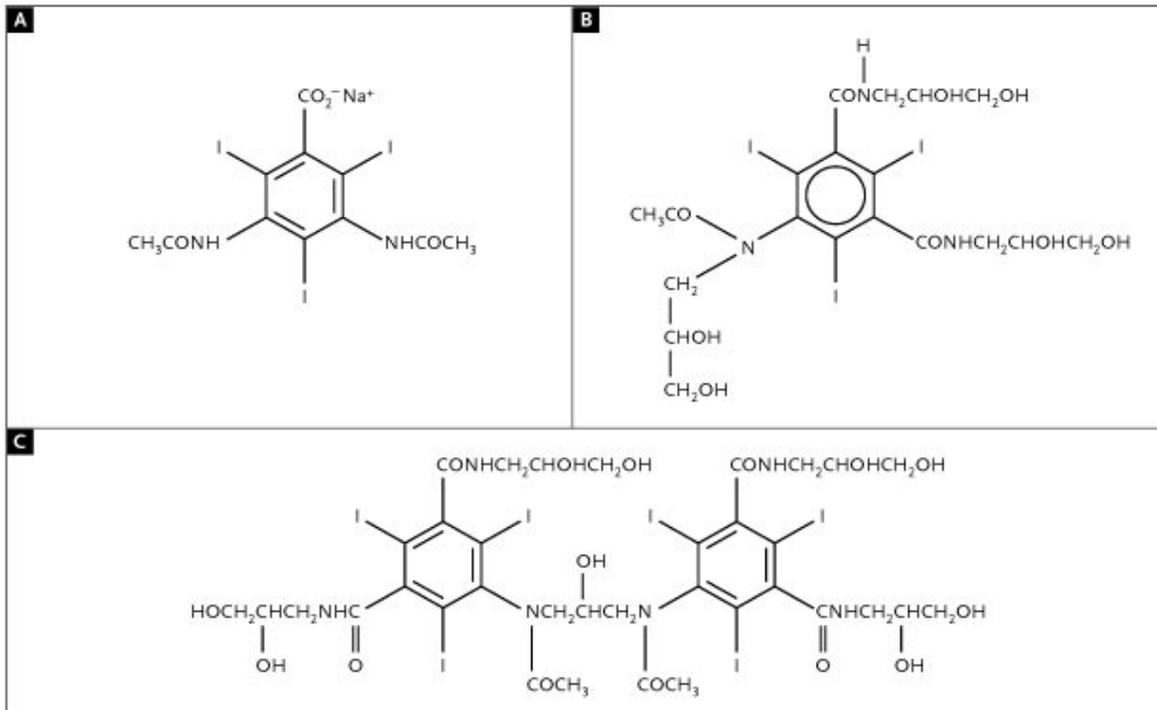


Abb. 1: Strukturformeln von HOKM (ionisch monomere KM (A)), MOKM (nichtionisch monomere KM (B)) und IOKM (nichtionisch dimere KM (C)) (nach Aspelin 2003);

1.1.3 Risiken und Nebenwirkungen von Kontrastmitteluntersuchungen

Kontrastmittelbedingte Nebenwirkungen, die sehr häufig auftreten, sind Schmerz und Hitzegefühl bei intravasaler, besonders intraarterieller Injektion und bedürfen meist keiner Therapie. Die intravasale Applikation von Kontrastmitteln bringt jedoch auch eine Reihe systemischer Risiken mit sich, die den Patienten dauerhaft schädigen können. Diese systemischen Reaktionen sind selten, jedoch typisch für Kontrastmittel und können nach verschiedenen Prodromi (z.B. Hitzegefühl, Brennen an den Fußsohlen), aber auch ohne jede Vorwarnung auftreten. Eine Vortestung sollte jedoch wegen der erwiesenen Gefahr einer Sensibilisierung (Boostereffekt) vermieden werden.

Die wichtigsten Nebenwirkungen jodhaltiger Kontrastmittel betreffen die Niere und die Schilddrüse, aber auch allergische Reaktionen verschiedener Schweregrade werden beobachtet.

1.1.3.2 Kontrastmittelallergie

Bei der Kontrastmittelallergie handelt sich um eine anaphylaktoide oder pseudoallergische Reaktion, die durch die Freisetzung von Mediatoren (v.a. Histamin und Kallikrein) aus Zellen des Immunsystems ausgelöst wird (Almen 1994). Derartige anaphylaktoide Reaktionen gleichen in zeitlichem Ablauf und Symptomatik den allergischen Reaktionen, scheinen jedoch nicht immunologisch durch Antigen-Antikörper-Reaktionen verursacht zu sein (Almen 1994). Vielmehr dürfte es sich hierbei um eine direkte Ausschüttung von Histamin aus Mastzellen und basophilen Granulozyten handeln. Darüber hinaus spielen andere Mediatorsubstanzen eine Rolle. Kontrastmittel können auch eine Komplementaktivierung verursachen, die eine direkte Wirkung auf das Gerinnungs-, das fibrinolytische und das Kallikrein-Kinin-System hat (Moreau 1988). Der genaue Mechanismus der anaphylaktoiden Kontrastmittelreaktion ist allerdings bislang nicht aufgeklärt. Im Gegensatz zu allen anderen kontrastmittelbedingten Nebenwirkungen besteht auch keine echte Dosis-Wirkungs-Beziehung, was bedeutet, dass der Schweregrad der anaphylaktoiden Reaktion unabhängig von der applizierten Kontrastmittelmenge ist. Atopiker und Patienten mit anamnestischer Kontrastmittelallergie gelten als besonders gefährdet (Katayama 1990, Thomsen 1998). Bei zuletzt genannter Gruppe von Patienten wird die prophylaktische Kortikosteroidgabe empfohlen (Lasser 1997, Thomsen 1998), Beweise für einen protektiven Effekt von Antihistaminika konnten bislang noch nicht erbracht werden (Morcos 2001). Die Symptome der anaphylaktoiden Kontrastmittelreaktion reichen von Hautveränderungen, über Übelkeit und Erbrechen bis hin zu Atem- und Herz-Kreislaufstillstand. Die Schwere der Reaktion wird in vier Stadien eingeteilt (Tab. 1):

Stadium	körperliche Reaktionen
Stadium I	Hautreaktion mit Auftreten eines Exanthems und leichten Allgemeinbeschwerden
Stadium II	gastrointestinale Symptome und schwere Kreislaufreaktionen
Stadium III	ausgeprägter anaphylaktischer Schock
Stadium IV	Herz-Kreislauf-Stillstand

Tab. 1: Stadien der Unverträglichkeit von KM nach Schweregrad (nach Kauffmann 2001);

Die Inzidenz anaphylaktoider Kontrastmittelreaktionen liegt bei ionischen hochosmolaren Kontrastmitteln durchschnittlich bei 5-8% (leichte Reaktionen bei etwa 15%, schwere bei circa 0,2%), bei nicht-ionischen niederosmolaren Kontrastmitteln ist sie etwa um den Faktor 5 geringer (leichte Reaktionen bei ca. 3 %, schwere bei etwa 0,04 %) (Katayama 1990, Thomsen 1998).

1.1.3.3 Kontrastmittelinduziertes akutes Nierenversagen

Parenteral applizierte jodhaltige Kontrastmittel werden in der Regel unverändert über die Niere ausgeschieden. Dies geschieht mittels glomerulärer Filtration. Nur ein geringer Anteil wird extrarenal, zum Beispiel über die Gallenwege, eliminiert. Die Niere stellt deshalb auch das Organ dar, welches durch eine Kontrastmittelapplikation am stärksten in Mitleidenschaft gezogen wird. Daher sind vor allem Patienten mit präexistenter Nierenerkrankung gefährdet.

Schon in den fünfziger Jahren wurde von Fällen akuten Nierenversagens nach Kontrastmittelapplikation bei der Ausscheidungsurographie oder Aortographie berichtet (Miller 1954, Pendergrass 1955). Diese sogenannte Kontrastmittelnephropathie spielt auch heute – trotz Einführung neuer Kontrastmittel – noch eine wichtige klinische Rolle.

1.1.3.4 Schilddrüsenfunktionsstörungen

Bei Untersuchungsarten, die die intravasale Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel erfordern, wird dem Körper Jod in unphysiologisch großer Menge zugeführt. Dies bleibt für die gesunde Schilddrüse folgenlos, da sie über Regulationsmechanismen verfügt, die eine vermehrte Produktion von Schilddrüsenhormon verhindern. Wird allerdings einem latent oder manifest hyperthyreotem Patienten Jod in großer Menge in Form von Röntgenkontrastmitteln verabreicht, so produzieren die vom Regelkreis abgekoppelten Zellen vermehrt Schilddrüsenhormon. Dies ist vor allem in Jodmangelgebieten der Fall, wo die Prävalenz von Schilddrüsenautonomien deutlich höher ist als in Gebieten mit einer ausreichenden Jodversorgung (Rendl 2001).

In welchem Umfang diese vom Autoregulationsmechanismus abgekoppelte Schilddrüsenhormonproduktion geschieht, hängt von der Menge autonomen Schilddrüsengewebes, der Krankheitsaktivität und der Menge des zugeführten freien Jodids ab. Letzteres ist auch in modernen Röntgenkontrastmitteln herstellungsbedingt in Mengen von etwa 50 ppm vorhanden. Dementsprechend kann

es zu mehr oder weniger symptomatischen Hyperthyreosen bis hin zur thyreotoxischen Krise kommen. Die Wahrscheinlichkeit einer jodinduzierten Hyperthyreose nach einmaliger Kontrastmittelapplikation ist jedoch vergleichsweise gering. Dennoch wird aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes die prophylaktische Gabe von Thyreostatika bei Risikopatienten empfohlen (Rendl 2001).

Zu den häufigsten Ursachen einer KM-induzierten Hyperthyreose zählt – wie bereits oben erwähnt - die Jodmangelstruma, die immer kleine autonome Bezirke enthält.

Krankheitsbilder, die ein hohes Risiko mit sich bringen, sind das autonome Schilddrüsenadenom und der Morbus Basedow.

Die thyreotoxische Krise stellt ein schweres Krankheitsbild dar, das trotz massiver intensivmedizinischer Maßnahmen in 20-30% der Fälle letal verläuft. In der Regel tritt die kontrastmittelinduzierte Hyperthyreose nach einer Latenzzeit von mehreren Wochen bis Monaten auf (Steidle 1989).

1.1.3.5 Metformininduzierte Laktatazidose

Das orale Antidiabetikum Metformin aus der Gruppe der Biguanide wird - ebenso wie die handelsüblichen Kontrastmittel – fast ausschließlich renal eliminiert. Bei eingeschränkter Nierenfunktion wird Metformin nur unzureichend ausgeschieden und kann im Nierengewebe akkumulieren. Dadurch erhöht sich die Gefahr einer sogenannten metformininduzierten Laktatazidose.

Auch Kontrastmittel können ihrerseits im Rahmen einer Kontrastmittelnephropathie eine vorbestehende Niereninsuffizienz verstärken. In solchen Fällen ist die Kombination aus Kontrastmittelapplikation und Einnahme eines metforminhaltigen Medikaments besonders gefährlich, eine Laktatazidose zu erleiden. Diese wurde vornehmlich bei Typ II - Diabetikern mit präexistenter Nierenfunktionseinschränkung beobachtet.

Es wird jedoch generell empfohlen, metforminhaltige Medikamente mindestens 48 Stunden vor Kontrastmittelgabe abzusetzen und erst nach Kontrolle der Retentionsparameter mit der Therapie fortzufahren (Morcos 2001).

1.2 Kontrastmittelnephropathie

1.2.1 Definition

Das Krankheitsbild der Kontrastmittelnephropathie (KMN) beschreibt den Zusammenhang zwischen einer intravasalen Gabe von Kontrastmitteln und einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion nach Ausschluß anderer Ursachen.

Diese Assoziation ist bereits durch Fallbeschreibungen vor mehr als 60 Jahren dokumentiert worden (Pendergrass 1942).

Das Krankheitsbild der KMN ist bis heute nicht einheitlich durch Bestimmung einzelner klinisch-chemischer Parameter definiert (Lautin 1991):

Einige Autoren gingen bei einem Kreatininanstieg von > 1 mg/dl (Cigarroa 1989, D'Elia 1982, Rudnick 1995, VanZee 1978) bzw. > 2 mg/dl (Byrd 1979, Levy 1996) innerhalb von 2 bis 5 Tagen nach Kontrastmittelgabe von einer KMN aus.

Andere Arbeitsgruppen halten dagegen bereits geringere Unterschiede für relevant und sprechen ab einem Kreatininanstieg von 0,3 mg/dl (Cochran 1983, Lautin 1991)

bzw. 0,5 mg/dl (Allaqaband 2002, Baker 2003, Barrett 1993, Barrett 1994,

Boccolandro 2003, Briguori 2002, Diaz-Sandoval 2002, Durham 2002, Erley 1999,

Fung 2004, Goldenberg 2004, Gupta 1999, Hans 1998, Huber 2001, Huber 2002,

Kapoor 2002, Kay 2003, Kumar 1981, Rich 1990, Rihal 2002, Schwab 1989, Shyu

2002, Solomon 1994, Tepel 2000, Vallero 2002) 2 bis 7 Tage nach Gabe von

Kontrastmittel von einer KMN. Wieder andere gehen bei einem Abfall der

glomerulären Filtrationsrate (GFR) um mehr als 20 % (Lautin 1991) bzw. 25 % des

Ausgangswertes (Abizaid 1999, Bettmann 1991, Briguori 2002, Fung 2004, Kay 2003

Manske 1990, Weisberg 1994) oder aber erst bei 50 % (Parfrey 1989) – gemessen

als Inulin – oder Kreatinin - Clearance – von einer KMN aus. Die unterschiedlichen

Definitionen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Neben den Veränderungen der

glomerulären Filtrationsrate (GFR) gilt die vermehrte Ausscheidung von tubulären

Enzymen und Proteinen mit dem Urin unabhängig von den Veränderungen der GFR

als Indikator einer KMN (Bettmann 1991, Cavaliere 1987, Donadio 1998, Hunter

1992). Die bei weitem am häufigsten angewandte Definition der KMN ist die nach

Barrett (Barrett 1993), definiert als

Serum-Kreatinin-Anstieg von $\geq 0,5$ mg/dl binnen 48h nach Kontrastmittelgabe

Auch im Rahmen der hier vorliegenden klinischen Studie war diese Definition die Bewertungsgrundlage.

1. Anstieg des Serum-Kreatinins:		
Anstieg um	Zeitraum (Tage)	Autor
≥25%	5	Shafi
>0,3mg/dl und >20%	5	Lautin, Cochran
≥1,0mg/dl	7	D'Elia, Cigarroa, Rudnick, VanZee
≥2,0mg/dl	2	Byrd, Levy
≥1,0mg/dl	5	Harkonen
≥1,0mg/dl	3	D'Elia
≥0,5mg/dl	2	u. a. Barrett, Tepel, Erley, Hans, Gupta, Wang, Huber, Shyu, Kay, Diaz-S., Briguori, Durham, Allaqaband, Bocolandro, Vallerio, Baker, Fung, Goldenberg, Kapoor, Kumar, Schwab, Rich, Solomon, Durham, Rihal;
>50%	2	Parfrey
>25%	2	Manske
2. Dialysepflichtiges Nierenversagen		McCullough, Manske
3. Clearance-Methoden:		
a. Rückgang der Kreatinin-Clearance um 25%		
b. Rückgang der GFR (Inulin-CI.) um >25% bzw. 50 %		Manske, Bettmann, Weisberg, Abizaid, Briguori, Kay, Fung Parfrey
c. Rückgang des RPF (PAH-Clearance)		
4. Vermehrte Ausscheidung von Enzymen im Urin: Cavaliere, Bettmann, Hunter, Donadio		
a. Bürstensaum-Enzyme des Tubulus: AAP ; γ-GT; ALP; α-Glucosidase		
b. Lysosomale Enzyme: β-NAG		
c. Cytoplasmatische Enzyme: LDH		
d. Proteine: β ₂ -Mikroglobulin; β ₁ -Mikroglobulin		
[GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; RPF: Renaler Plasma-Fluß]		

Tab. 2: Definitionen der Kontrastmittelnephropathie

Die oben genannten Definitionen berücksichtigen allerdings nicht, dass das applizierte Kontrastmittel nicht als einzige Ursache für das Auftreten einer akuten Nephropathie gewertet werden kann. Es muss eher als beitragender Faktor oder

Auslöser betrachtet werden, da vor allem die Patienten davon betroffen sind, die an einer vorbestehenden Nierenerkrankung leiden oder andere Risikofaktoren mit sich bringen (Barrett 1994). Die Folgen einer solchen KMN sind neben einem längeren Krankenhausaufenthalt (Abizaid 1999) in einer erhöhten Dialysepflichtigkeit und Mortalitätsrate zu sehen (Freeman 2002, Levy 1996, McCullough 1997). Bei der Menge der oben genannten Definitionen wird auch verständlich, warum sich die Angaben zur Inzidenz der KMN in den verschiedenen Studien zum Teil stark voneinander unterscheiden:

1.2.2 Inzidenz

Die Inzidenz der KMN wird in der Literatur zwischen 3% und mehr als 50% angegeben (Byrd 1979, Parfrey 1989, Schwab 1989) und hängt – wie oben bereits erwähnt – stark von der Anzahl vorhandener Risikofaktoren ab (Manske 1990).

Die bisher nicht einheitliche gehandhabte Definition der KMN, die Heterogenität des untersuchten Patientenguts und die unterschiedliche Art der Kontrastmittelapplikation (Anwendung möglicher prophylaktischer Maßnahmen, Art, Dosis und Applikationsweise von Kontrastmitteln) sind die Ursachen für diese starke Varianz der Inzidenz in den einzelnen Studien. Das macht es schwierig, einen Patienten vor einer geplanten Kontrastmitteluntersuchung davon zu unterrichten, mit welchem individuellen Risiko einer KMN er zu rechnen hat (Barrett 1994).

Nierengesunder ohne Risikofaktor	≤1%
Diabetes und Serum Kreatinin >1,7 mg/dl; NOKM/HOKM (Parfrey)	9%
Diabetes und Kreatinin ≥1,35; NOKM (Barrett)	13%
Serum Kreatinin ≥1,5mg/dl; NOKM (Lautin)	18%
Serum Kreatinin ≥ 1,2; 75ml NOKM (Tepel)	21%
Patienten mit Cigarroa-Quotient > 5; HOKM (Cigarroa)	21%
Serum-Kreatinin 2,3 mg/dl; NOKM; Herzkatheter (Abizaid)	30%
Diabetes und Serum Kreatinin von 2,6 mg/dl; HOKM (Weisberg)	43%
Diabetes und Serum Kreatinin von 5,9 mg/dl; NOKM (Manske)	51%

[NOKM: niedrig-osmolares, nicht-ionisches Kontrastmittel; HOKM: hoch-osmolares Kontrastmittel]

Tab.3: Häufigkeit der KMN (Definition nach Barrett) in Abhängigkeit von begleitenden Risikofaktoren

Trotz der Einführung niederosmolarer Kontrastmittel musste im Laufe der letzten Jahre vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Tab. 3) eine steigende Inzidenz an kontrastmittelbedingtem Nierenversagen verzeichnet werden. Das resultiert vermutlich aus einer Zunahme an kontrastmittelunterstützten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen (Rudnick 1996), zum Beispiel bei kardiologischen Patienten durch die steigende Zahl an Koronarangiographien. Speziell auf dieses Patientengut ist auch das Augenmerk der hier vorliegenden klinischen Studie gerichtet.

1.2.3 Pathophysiologie

1.2.3.1 Allgemeines

Die Pathogenese des KM-induzierten Nierenversagens beim Menschen ist trotz zahlreicher experimenteller Daten noch nicht vollständig geklärt.

Das mag wohl daran liegen, dass es bislang keinen spezifischen diagnostischen Test zur Erfassung einer KMN gibt. Lange Zeit lieferten auch diesbezügliche Untersuchungen am Tiermodell enttäuschende Ergebnisse, da es schwierig war, ein kontrastmittelbedingtes Nierenversagen bei den untersuchten Tierarten zu erzeugen (Katzberg 1983). Es ist daher wohl eher anzunehmen, dass Kontrastmittel per se eine nur begrenzte Nephrotoxizität aufweisen und Menschen mit normaler Nierenfunktion nur in seltenen Fällen eine toxische Nierenschädigung durch KM erleiden.

Das Zusammenspiel von zwei pathogenetischen Mechanismen wird für die Kontrastmittelnephrotoxizität verantwortlich gemacht (Byrd 1979, Mudge 1980). Dies sind v.a. hämodynamische Veränderungen, die eine hypoxische Situation v.a. im äußeren Nierenmark hervorrufen, sowie direkte tubulotoxische Effekte. Darüber hinaus wurde auch das Auftreten einer tubulären Obstruktion nach Kontrastmittelapplikation beschrieben, wobei diese als sehr fraglich angesehen werden muss. Daneben sind Veränderungen in der Mikrozirkulation und immunologische Reaktionen zu nennen (Byrd 1979).

1.2.3.2 Renale Ischämie

1.2.3.2.1 Pathomechanismus

Kontrastmittel führen an der Niere zu einer Vasokonstriktion mit Abnahme des renalen Blutflusses und Verringerung der GFR, ganz im Gegensatz zu anderen Organen, wo sie eher eine Durchblutungssteigerung hervorrufen (Porter 1971).

Die Abnahme der renalen Durchblutung, v.a. der Medulla, erfolgt dabei nach einer kurzen Phase des verstärkten renalen Blutflusses, verursacht durch glomeruläre Vasodilatation (Brezis 1991, Norby 1975, Nygren 1988, Porter 1971, Porter 1990, Weisberg 1992) (Abb. 2).

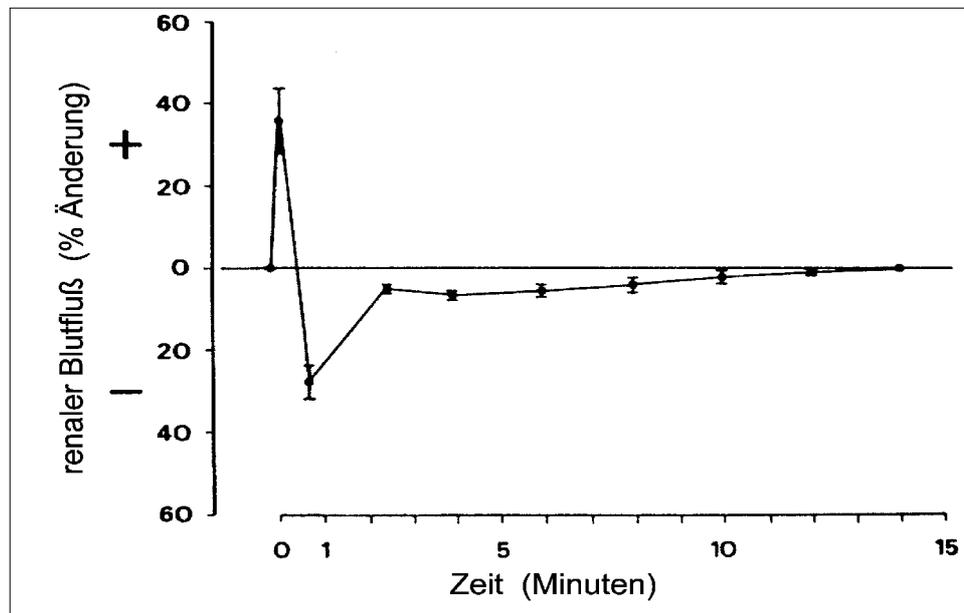


Abb.2: Biphasische Reaktion der renalen Hämodynamik nach KM-Applikation (Barrett 1993);

Angesichts dieser Befunde geht man von einer Vasokonstriktion des Vas afferens sowie einer Beeinflussung der mesangialen Kontraktion durch Röntgenkontrastmittel mit einer anhaltenden Reduktion der GFR aus (Arend 1987, Bohle 1990, Brezis 1991, Caldicott 1970, Larson 1983). Diese hämodynamischen Veränderungen treten bei Dehydrierung noch deutlicher in Erscheinung und können bis zu 24 Stunden andauern (Yoshikawa 1992). Gleichzeitig kommt es zu einer Umverteilung der renalen Durchblutung von kortikalen zu tiefer gelegenen Nephronen (Heyman 1991, Liss 1996).

Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass mit dieser Reduktion der renalen Durchblutung auch der interstitielle Sauerstoffpartialdruck nach Kontrastmittelapplikation signifikant absinkt, was sich besonders in der Medulla bemerkbar macht, wo bereits unter normalen Perfusionsbedingungen eine grenzwertig hypoxische Sauerstoffsituation vorliegt. Ischämische Schäden treten daher im Nierenmark zuerst auf (Heyman 1991). Es konnte aber nur dann ein Nierenversagen ausgelöst werden, wenn bereits zuvor eine manifeste renale

Hypoxie bestand (Brezis 1991, Deray 1990, Heymann 1988, Margulies 1990). Dies wurde im Tiermodell durch Applikation vasokonstringierender Substanzen erreicht (Arend 1987, Brezis 1991, Cantley 1993, Erley 1996, Heyman 1992).

Man nimmt an, dass eine Reihe vasoaktiver Substanzen für die Abnahme des renalen Blutflusses verantwortlich sind, z.B. Angiotensin II, Endothelin, Adenosin, Stickstoffmonoxid (NO) oder Prostaglandine.

Dies konnte beim Menschen noch nicht bestätigt werden, da es nicht möglich ist, die Wirkung der genannten vasoaktiven Substanzen getrennt voneinander unter kontrollierten Bedingungen zu untersuchen.

Man geht jedoch davon aus, dass autokrine Mechanismen, die in der gesunden Niere eine Sauerstoffminderversorgung verhindern, bei vorgeschädigter Niere in Mitleidenschaft gezogen sind. Somit sind sie nicht mehr in der Lage, einer renalen Ischämie entgegen zu wirken (Heymann 1994).

1.2.3.2.2 Vasoaktive Substanzen

1.2.3.2.2.1 Katecholamine

Das sympathische Nervensystem scheint in der Pathogenese der KMN nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. Es wurde nämlich keine Katecholamincerhöhung im Blut nach Kontrastmittelapplikation gesehen (Caldicott 1970).

1.2.3.2.2.2 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Caldicott et al wiesen vor etwa 35 Jahren im Tiermodell nach, dass intravenös verabreichtes Angiotensin II zu einer Verstärkung der Vasokonstriktion und damit zur renalen Ischämie nach Kontrastmittelgabe führen kann, wohingegen eine Blockade der Angiotensin II-Rezeptoren den gegenteiligen Effekt hat (Caldicott 1970). Eine Erhöhung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems im Blut nach Kontrastmittelapplikation konnte allerdings nicht nachgewiesen werden (Workman 1983). Daraus ergibt sich, dass ACE-Hemmer kein Schutz vor der nephrotoxischen Wirkung von Kontrastmitteln sein können.

Es mangelt jedoch an klinischen Studien, die die Bedeutung einer Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems weitergehend untersuchen.

1.2.3.2.2.3 Endothelin

Endothelin ist ein starker Vasokonstriktor und wird in den Endothelzellen des Körpers gebildet. Interessanterweise wurde nach Gabe von Kontrastmitteln ein erhöhter

Endothelin Spiegel im Blut gemessen (Heyman 1992), der solange erhöht war, wie die renale Ischämie anhielt (Cavaliere 1987, Margulies 1991, Russo 1995). Daneben wiesen Endothelinantagonisten tierexperimentell eine deutliche Nephroprotektion auf (Oldroyd 1995). Damit kommt diesem Vasokonstriktor vermutlich eine Rolle bei der hämodynamischen Antwort der Niere auf Röntgenkontrastmittel zu. Es fehlt allerdings auch hier bislang an einer Studie, die dieses Phänomen genauer untersucht. Erwiesen ist, dass Endothelin bei Gefäßerkrankungen vermehrt aus dem Endothel der betroffenen Gefäße freigesetzt wird und zu einer protrahierten Vasokonstriktion führt (Cantley 1993).

Dies würde auch die Beobachtung erklären, warum eine KMN vor allem bei den Patienten auftritt, die unter chronischen mikro- und makrovaskulären Veränderungen leiden. Das sind vor allem Patienten mit Diabetes mellitus, arteriellem Hypertonus oder einer chronischen Niereninsuffizienz.

1.2.3.2.2.4 Adenosin

Aufgrund der osmotischen Belastung der Niere nach Kontrastmittelgabe kommt es zu einem Anstieg der tubulären Aktivität mit Aktivierung der ATP-Hydrolyse und Adenosinausschüttung (Arend 1987). Es wird postuliert, dass ein Teil der hämodynamischen Veränderungen nach Kontrastmittelapplikation durch Adenosin und dessen vasokonstringierende Wirkung an der Niere hervorgerufen wird (Osswald 1993). An den meisten anderen Organen zeigt Adenosin hingegen eine vasodilatierende Wirkung (Osswald 1995).

Experimentelle und klinische Studien zur Prävention der kontrastmittelinduzierten Nephropathie mit Adenosinantagonisten, wie z.B. Theophyllin, unterstützen diese Hypothese, was auch Inhalt der vorliegenden klinischen Untersuchung ist.

1.2.3.2.2.5 Prostaglandine und Stickstoffmonoxid

Sowohl Prostaglandinen als auch Stickstoffmonoxid kommt bei der KMN ein protektiver Effekt aufgrund ihrer Eigenschaft als Vasodilatoren zu. Damit wirken sie der gefürchteten renalen Ischämie entgegen (Cantley 1993, Agmon 1994, Pflueger 1999).

Dieser protektiv wirkende vasodilatatorische Effekt scheint bei chronischen vaskulären Erkrankungen (z.B. arterieller Hypertonus oder Angiopathie bei Diabetes mellitus) gestört zu sein. Grund dafür ist eine endotheliale Dysfunktion im Rahmen chronischer Gefäßerkrankungen. Diese führt auch zu einer vermehrten Ausschüttung

des vasokonstringierenden Adenosin und Endothelin, wie bereits erwähnt wurde (Cantley 1993).

Neben Erkrankungen des Gefäßsystems spielen auch das Alter des Patienten und die Einnahme bestimmter Medikamente, v.a. NSAID, eine wichtige Rolle in der Abnahme der Prostaglandinsynthese. NSAID hemmen das Enzym Cyclooxygenase, welches eine Schlüsselrolle in der Prostaglandinsynthese einnimmt. Eine direkt schädigender Effekt von Kontrastmitteln auf die Prostaglandin- oder Stickstoffmonoxid (NO)-Synthese ist allerdings nicht bekannt (Morcos 1997).

1.2.3.3 Direkte tubuläre Toxizität

Die tubulären Wirkungen der Röntgenkontrastmittel beinhalten neben Reabsorptionsstörungen mit der daraus resultierenden Zunahme der Proteinurie auch eine vermehrte Harnsäure- und Oxalatausscheidung.

Histologisch kommt es am Tubulus durch das direkt toxisch wirkende Kontrastmittel zu einer Vakuolisierung (Moreau 1975), die auch als „osmotische Vakuolisierung“ bezeichnet wird. Viele Studien haben gezeigt, dass sich verschiedenste Proteine und Enzyme nach Kontrastmittelgabe im Urin nachweisen lassen (Carraro 1993, Cavaliere 1987, Nicot 1984, Parvez 1990, Stacul 1987). Das sind insbesondere oberflächlich Enzyme aus dem Bürstensaum der Tubuluszellen wie die Alaninaminopeptidase (AAP), die schneller freigesetzt wird als z.B. die stärker in der Membran verankerte Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT) oder die lysosomal lokalisierte N-Acetyl- β -D-Glukosaminidase (NAG) (Hunter 1992).

Das Muster der Enzymausscheidung lässt in einigen Studien auch den Schluß zu, daß vor allem das proximale Tubulusepithel betroffen ist (Nicot 1984, Stacul 1987).

Diese Enzyme sind als unspezifische Indikatoren eines tubulären Schadens zu werten und spiegeln keinen spezifischen Mechanismus einer Zellschädigung wider (Ludwin 1991). Im Tiermodell bei Studien an Hunden und Kaninchen mit KMN konnte überhaupt kein morphologisches Substrat für einen tubulären Schaden gefunden werden (Vari 1988, Katzberg 1986), ein komplexes Rattenmodell hingegen zeigte pathologische Veränderungen v.a. in den medullären Segmenten des Tubulus (Heyman 1991).

Weiterhin besteht auch keine direkte Korrelation zwischen dem Ausmaß der tubulären Veränderungen mit Nachweis bestimmter Stoffe im Urin einerseits und Einschränkung der GFR im Sinne einer KMN andererseits (Donadio 1988, Hunter 1992). Daher kann eine Protein- oder Enzymurie nicht als Screeningverfahren oder

Verlaufskontrolle bei Risikopatienten herangezogen werden. Es ist insgesamt schwierig, die direkten Effekte von Kontrastmitteln auf tubuläre Zellen von den Effekten, die durch Ischämie ausgelöst werden, in vivo zu unterscheiden (Humes 1987). Eine Studie hat auch die Auswirkung unterschiedlicher Konzentrationen und Arten von Kontrastmitteln auf die renalen Tubuluszellen untersucht (Andersen 1994). Diese lieferten den Beweis eines irreversiblen Schadens bei höheren und eines reversiblen Schadens bei niedrigeren Kontrastmittelkonzentrationen. Zusätzlich zeigte sich eine weniger gravierender Schaden bei Anwendung von neueren Kontrastmitteln, wie den nieder- oder isoosmolaren. Die vorliegenden Daten lassen also den Schluß zu, dass auch direkt tubulotoxische Effekte bei der Entstehung einer KMN von Bedeutung sind. Das wiederum heißt, dass nicht nur die Osmolarität der KM, sondern auch deren Toxizität Einfluß auf die Entstehung einer KMN nimmt. Medikamente wie Calciumantagonisten, die auch die Tubulusfunktion beeinflussen, zeigen neben ihrer Wirkung auf die renale Hämodynamik auch eine Verringerung der tubulären Enzymurie (Neumayer 1989). Auch für den Adenosin antagonist Theophyllin konnte eine Reduktion der Enzymurie nach Kontrastmittelgabe nachgewiesen werden (Erley 1996). Diese Beobachtung sollte im Rahmen der vorliegenden Studie verifiziert werden.

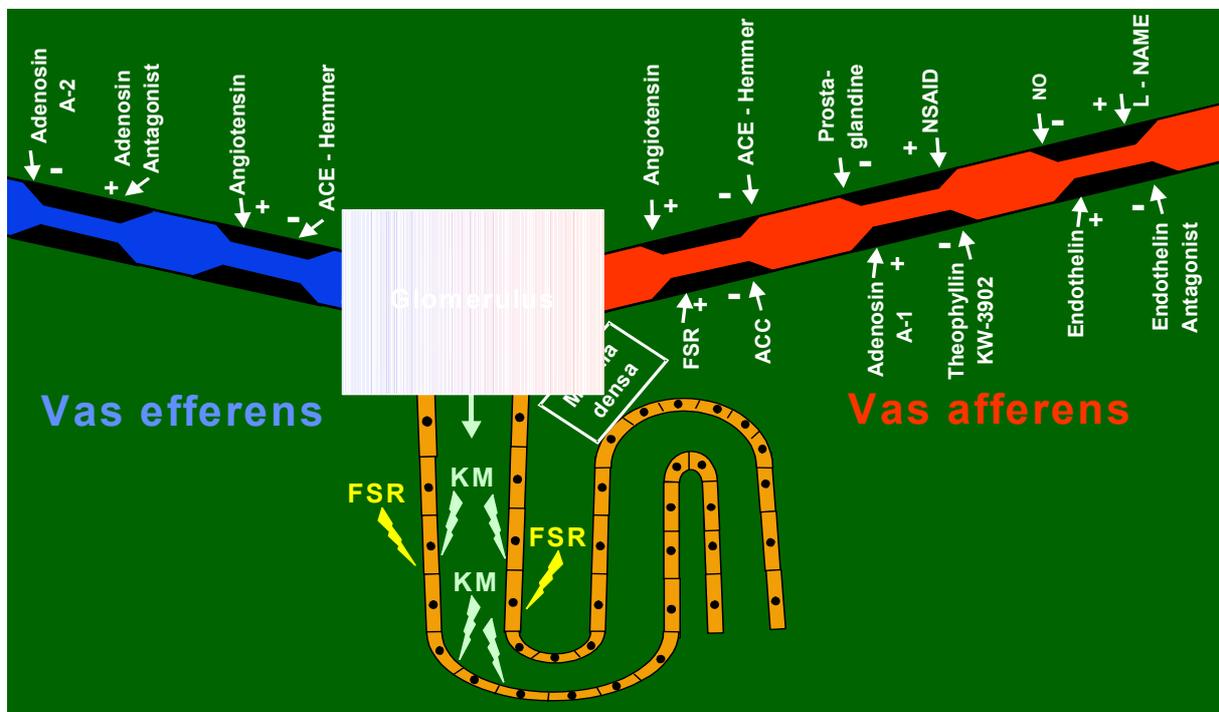


Abb. 3: Pathophysiologie der KMN und mögliche prophylaktische Ansätze (Huber 2004)

1.2.4 Risikofaktoren

1.2.4.1 Allgemeines

In tierexperimentellen Studien konnte eine intravasale Kontrastmittelgabe nur dann ein Nierenversagen auslösen, wenn bereits zuvor ein renaler Sauerstoffmangel bestanden hatte (Brezis 1991, Deray 1990, Heyman 1988, Margulies 1990). Entsprechend diesen Beobachtungen tritt eine KMN vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren auf, wie z.B. einem Diabetes mellitus, einem arteriellen Hypertonus, einer Arteriosklerose, einer Herzinsuffizienz oder einer vorbestehenden Niereninsuffizienz. Die Häufigkeit der KMN (Tab. 3) hängt zudem stark von der Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren ab (Tab. 4) (Rich 1990). Im schlimmsten Fall tritt sie bei >50% der Patienten auf (Abizaid 1999, Barrett 1994, Cigarroa 1989, Levy 1996, Manske 1990, Marenzi 2003, McCullough 1997, Rich 1990, Stevens 1999, Tepel 2000). Rich hat herausgefunden, daß 60 bis 100 % der Patienten mit drei oder mehr Risikofaktoren nach Kontrastmittelgabe ein akutes Nierenversagen entwickelten (Rich 1990). Ein Großteil der bereits existierenden Literatur über die KMN beschäftigt sich mit den Faktoren, die eine Hochrisikopopulation definieren (Parfrey 1989, Weisberg 1994). Kontrovers ist allerdings dabei die Gewichtung einzelner Risikofaktoren, was zum Teil an einem unzureichenden Studiendesign und Analyseverfahren liegt (Barrett 1994). Diese und andere Studien veranschaulichen die Schwierigkeit der Einschätzung des Risikos einer KMN bei einem bestimmten Patienten. Dabei zeigt sich auch die Nutzlosigkeit, eine einzelne, „wahre“ Häufigkeit einer KMN bei solchen Patienten ermitteln zu wollen.

An Risikofaktoren gelten folgende als wahrscheinlich für das Auftreten einer KMN:

- **eingeschränkte Nierenfunktion:** Kreatinin >1,3mg/dl;
- **hohe Kontrastmitteldosis** > 2 ml Kontrastmittel/kg KG;
- **hoher Cigarroa-Quotient** >5 (CQ>5):
Kontrastmittel [ml] x Kreatinin [mg/dl]/kg KG > 5 (Cigarroa 1989)
(Taliercio 1986, Manske 1990, Rich 1990, McCullough 1997, Freeman 2002);
- **Diabetes mellitus**
- **Dehydrierung**
- **nierenschädigende Begleitmedikation:**
Aminoglycosid, Vancomycin, Amphotericin B, Cyclosporin A,
Diuretika, NSAID, Chemotherapeutika
(Shusterman 1987, Gurkowski 1995, Heyman 1997, Cantley 1993, Cunha 2002);
- **intraarterielle Kontrastmittelgabe**
- **arterieller Hypertonus** (VanZee 1978, Cochran 1983, Rich 1990);
- **Herzinsuffizienz \geq Grad III** (Ejektionsfraktion < 50 %)
(Taliercio 1986, Manske 1990, Rich 1990, Moore 1992),
andere Organversagen (Leber, Lunge);
- **hohes Alter** (> 70 Jahre) (Davidson 1989, Rich 1990, Iakovou 2003);
- **wiederholte Kontrastmittel-Applikation** (Taliercio 1986);
- **Hyponatriämie**
- **Hypomagnesiämie**
- **Eiweißausscheidung im Urin** > 2-fach positiv
- **Plasmozytom** (Cochran 1983), **Paraproteinurie**;

Tab. 4: Risikofaktoren für eine Kontrastmittelnephropathie

1.2.4.2 Niereninsuffizienz

Eine bereits bestehende Niereninsuffizienz wurde in den meisten der vorliegenden Studien als Risikofaktor angesehen (Davidson 1989, D'Elia 1982, Lautin 1991, Moore 1992, Parfrey 1989, Rich 1990, Teruel 1981), eine Studie erkannte keinen Zusammenhang (Miller 1988), eine andere schrieb ihr sogar einen protektiven Effekt zu (Moore 1989). Es darf jedoch mittlerweile als gesichert gelten, dass eine vor

Untersuchung bestehende Niereninsuffizienz als Risikofaktor, wenn nicht sogar als der wichtigste, zu werten ist. Dabei besteht wohl ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der bestehenden Niereninsuffizienz und der Schwere der folgenden KMN (Davidson 1989, Moore 1992).

Daten von Moore et al. zeigen eine lineare Beziehung zwischen dem Serumkreatinin-Wert vor und nach Untersuchung, geben jedoch keinen Wert an, bei dessen Überschreitung das Risiko für eine KMN zu steigen beginnt. Das Risiko einer KMN nimmt dabei proportional zum Ausmaß der Nierenschädigung zu (Moore 1992).

Davidson et al. hingegen geben einen Grenzwert des Serumkreatinin an, bei dem die Wahrscheinlichkeit für eine KMN exponentiell ansteigt: er liegt bei $> 1,2$ mg/dl vor Untersuchungsbeginn (Davidson 1989).

1.2.4.3 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus in Kombination mit einer eingeschränkten Nierenfunktion wird in den meisten der vorliegenden Studien als ein Risikofaktor genannt (D'Elia 1982, Iakovou 2003, Lautin 1991, Moore 1989 und 1992, Parfrey 1989, Rich 1990, Teruel 1981). Zwei Studien konnten keinen Zusammenhang herstellen (Davidson 1989, Miller 1988) und Mason et al kamen sogar zu dem Schluß, dass von dieser Kombination ein reduziertes Risiko für eine KMN ausgeht (Mason 1985).

Eine diabetische Nephropathie, vor allem im fortgeschrittenem Stadium, ist jedoch trotz der uneinheitlichen Datenlage als einer der Hauptrisikofaktoren für eine klinisch relevante KMN zu sehen (Barrett 1994). In einer prospektiven Studie untersuchten Manske et al 59 gut vorgewässerte Patienten mit einer fortgeschrittenen diabetischen Nephropathie, die sich einer Koronarangiographie mit nichtionischen Kontrastmitteln unterziehen mussten. Bei 50 % dieser Patienten stieg das Serumkreatinin um mindestens 25 % innerhalb 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe an. Im Gegensatz dazu ließ sich dieser Anstieg bei keinem der 24 Patienten feststellen, die kein Kontrastmittel erhalten hatte. Darüber hinaus wurden 12 % der Patienten, die Kontrastmittel erhalten hatten, sogar dialysepflichtig (Manske 1990).

Über die Bedeutung von Diabetes ohne zusätzliche Niereninsuffizienz als Risikofaktor herrscht eine gewisse Uneinigkeit: einige Studien sehen Diabetes mellitus allein als Risikofaktor an (Rich 1990, Moore 1989 und 1992), die meisten anderen jedoch schreiben nierengesunden Diabetikern ein ähnlich niedriges KMN-Risiko wie dem Normalkollektiv zu (VanZee 1978, Miller 1988, Parfrey 1989, Lautin 1991, Rudnick 1995).

Zusammenfassend kann man aber nach dem derzeitigem Wissensstand sagen, dass Diabetes mellitus ein Risikofaktor für eine KMN ist, der nur in Zusammenhang mit einer gleichzeitig bestehenden Niereninsuffizienz relevant ist. Er wird daher auch als sogenannter „additiver Risikofaktor“ bezeichnet.

1.2.4.4 Dehydratation

Die meisten der neueren Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen einer Dehydratation und dem Risiko einer KMN herstellen. Teruel et al haben gezeigt, daß die Dehydratation an sich vor einer intravenösen Pyelographie einen Anstieg des Serumkreatinins verursacht (Teruel 1981). Das erschwert die Interpretation der Ergebnisse dahingehend, dass zumindest geringere Veränderungen der Nierenfunktion nach KM-Gabe von einer zusätzlich bestehenden Dehydratation überdeckt werden.

1.2.4.5 Applizierte Kontrastmittelmenge

Einige Studien (Cigarroa 1989, Manske 1990, McCullough 1997, Rich 1990, Taliercio 1986), jedoch nicht alle (Davidson 1989, Lautin 1991 und Miller 1988) konnten einen Zusammenhang zwischen der Menge an Kontrastmittel und dem Risiko für das Auftreten von nephrotoxischen Nebenwirkungen herstellen. Viele dieser Studien haben die applizierte Kontrastmitteldosis jedoch nicht als eigenständigen Risikofaktor untersucht.

Diejenigen Studien, welche die Dosis untersucht haben, haben zum Teil eine Maximaldosis ermittelt, bei deren Überschreitung es zu einer signifikanten Zunahme der Inzidenz einer KMN kommt. Diese Grenze liegt bei 125 ml (Taliercio 1986) bzw. 100 ml (McCullough 1997). Cigarroa et al berücksichtigten nicht nur diesen Grenzwert, sondern auch den Serumkreatininwert und das Körpergewicht und entwickelten daraus folgende Formel:

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

Dabei liegt die Grenze des Cigarroquotienten bei 5: liegt der Wert darüber, so ist das Risiko eine KMN zu erleiden um das Zehnfache (2% vs. 22%) höher als bei einem Wert < 5 (Cigarroa 1989). Setzt man den Cigarroquotienten gleich 5, so kann man durch Umstellen der Formel individuell die Kontrastmittelmenge berechnen, bei der das Risiko einer KMN drastisch ansteigt:

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

Diese empirisch ermittelte Formel wurde bei einer sehr großen Fallzahl an Patienten angewandt (n=16600) und bestätigte deren Aussage, nämlich ein signifikant ($p < 0,001$) höheres Risiko für eine KMN bei einer applizierten Kontrastmittelmenge über dem errechneten Grenzwert (Freeman 2002).

Im Umkehrschluss bedeutet jedoch die Anwendung einer geringeren Menge an Kontrastmittel nicht, dass eine KMN ausgeschlossen werden kann. Sie kann das Risiko also nur mindern, nicht jedoch gänzlich beseitigen.

1.2.4.6 Art der Applikation

Ein Anstieg des Serumkreatinins scheint häufiger nach intraarterieller Kontrastmittelapplikation aufzutreten (z.B. Koronarangiographie) als nach intravenöser (z.B. Computertomographie). Nur wenige neuere Studien haben bisher die Applikationsform allein als Auslöser für eine KMN untersucht (Moore 1992, Barrett 1992). Einzig eine Studie fand dabei ein statistisch höheres Risiko bei intraarterieller Anwendung heraus (Moore 1992). Es sollte allerdings an dieser Stelle erwähnt werden, dass die höhere Frequenz eines Nierenversagens nach Koronarangiographie auch damit zusammenhängen kann, dass bei dieser Untersuchungsform in der Regel deutlich größere Mengen an Kontrastmittel appliziert werden als zum Beispiel bei einer Computertomographie. Außerdem ist die höhere Inzidenz an KMN auch auf ein erhöhtes Risiko für atheroembolische Komplikationen nach Herkatheteruntersuchungen zurückzuführen.

Darüber hinaus muss auch berücksichtigt werden, dass Patienten, die sich einer Koronarangiographie unterziehen müssen, in der Regel eine größere Komorbidität mit sich bringen und damit in höherem Maße gefährdet sind, eine KMN zu erleiden (McCullough 1997).

1.2.4.7 Paraproteinurie und Plasmozytom

Vor mehr als 40 Jahren beobachtete man das vermehrte Auftreten von akutem Nierenversagen nach Kontrastmittelapplikation bei Patienten mit Plasmozytom. Diese Beobachtung führte dazu, daß Kontrastmitteluntersuchungen in dieser Situation lange Zeit als kontraindiziert galten (Leucutia 1961).

Eine bestehende Dehydratation führt wohl zu einem verstärkten Ausfällen von glomerulär filtrierten Leichtketten bei Plasmozytompatienten. Kontrastmittel verstärken diesen Effekt (Holland 1985).

Bei Vermeiden eines Volumenmangels und einer unkontrollierten Hyperkalzämie wurde nur in den seltensten Fällen eine KMN beobachtet (McCarthy 1992), was gegen eine strenge Kontraindikation von Kontrastmitteln beim multiplen Myelom spricht.

1.2.4.8 Nephrotoxische Begleitmedikation

Erwiesenermaßen erhöht die Einnahme bestimmter Medikamente das Risiko, eine KMN zu erleiden. Dazu gehören Aminoglykoside, Amphotericin B, Cyclooxygenase-Inhibitoren, Immunsuppressiva und Schleifendiuretika (Cantley 1993, Gurkowski 1995, Heyman 1997, Shusterman 1987).

Das Risiko der Diuretika besteht vor allem in der Dehydrierung (Shusterman 1987).

1.2.5 Auswirkungen der Kontrastmittelnephropathie und klinische Relevanz

Die Folgen einer solchen KMN, die laut Barrett definiert ist als ein Anstieg des Serum-Kreatinins um $\geq 0,5$ mg/dl innerhalb 48 Stunden nach Kontrastmittelapplikation (Barrett 1993), sind zum einen in einer längeren Krankenhausverweildauer (Abizaid 1999) und zum anderen in einer erhöhten Dialysepflichtigkeit und Mortalitätsrate (Freeman 2002, Levy 1996, McCullough 1997) zu sehen. Die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes bei Patienten mit dialysepflichtiger KMN kann bis zu 36% betragen (McCullough 1997).

Aus diesem Grund kommt der Prophylaxe einer KMN entscheidende Bedeutung zu. Eine große Zahl an prophylaktischen Maßnahmen wurde bereits untersucht, auf die später genauer eingegangen wird.

1.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die intravasale Kontrastmittelgabe bringt ein erhöhtes Risiko für eine KMN mit sich, vor allem bei Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion. Eine

derartige Nierenschädigung kann schwerwiegende Folgen haben und sogar bis zum Tod führen. Daher kommt einer entsprechenden Prävention große Bedeutung zu, zumal keine geeigneten therapeutischen Optionen zur Verfügung stehen. Eine Studie konnte den prophylaktischen Nutzen des Antioxidans Acetylcystein an Patienten zeigen, denen geringe Mengen Kontrastmittel (75 ml) intravenös verabreicht wurden (Tepel 2000). Die Daten von Patienten, die sich einer koronaren Angiographie unterzogen, sind jedoch konträr (Briguori 2002, Diaz-Sandoval 2002, Shyu 2002).

Adenosin ist der Schlüssel-Mediator der KMN und wirkt an höher gelegener Stelle als freie Sauerstoffradikale und Antioxidantien (Erley 1994, Erley 1999, Oldroyd 2000). Mehrere klinische Studien haben den kompetitiven Adenosin-Antagonisten Theophyllin als Prophylaxe untersucht (Abizaid 1999, Erley 1994, Erley 1999, Katholi 1995, Kolonko 1998, Shammas 2001). Bislang konnten in einigen Studien vielversprechende Ergebnisse erzielt werden, die auf einen positiven Effekt von Theophyllin hindeuten. Allerdings wiesen fast alle bislang veröffentlichten Studien gewisse Mängel auf, wie zum Beispiel kleinen Fallzahlen (Abizaid 1999, Shammas 2001), zu geringe applizierte Kontrastmittelmengen (Kolonko 1998) oder ein fehlendes Vergleichskollektiv. Daneben wurden häufig Patienten mit schlechter Nierenfunktion, schwerer Herzinsuffizienz (Erley 1999) oder nephrotoxischer Begleitmedikation (Erley 1994) ausgeschlossen - ein Patientengut, das von einer Theophyllinprophylaxe wahrscheinlich besonders hätte profitieren können. In fast allen bisherigen Studien war die Kontrolle einer erfolgreichen Theophyllinprophylaxe nur mit Hilfe sehr sensitiver Maßnahmen wie Clearance-Bestimmung oder Proteinurie-Diagnostik möglich. Im Rahmen einer kürzlich veröffentlichten Studie konnte nun auch ein Benefit durch Theophyllin mit weniger sensitiven Methoden (Bestimmung des Kreatininwertes im Serum) nachgewiesen werden (Huber 2002). Dabei wurden 100 Hochrisiko-Patienten untersucht, die sich unterschiedlichen diagnostischen und therapeutischen kontrastmittelverstärkten Verfahren, wie zum Beispiel der Computertomographie oder Koronar-/Angiographie, unterzogen. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden nun 100 Patienten betrachtet, die sich ausschließlich einer Koronarangiographie unterziehen mussten, eine Untersuchungsmethode, bei der relativ große Mengen an Kontrastmittel (≥ 100 ml) zum Einsatz kommen. Unser Anliegen war es nun herauszufinden, ob dieses Patientenkollektiv, das durch eine kardiale Vorerkrankung und eine hohe

Kontrastmittelexposition in besonderem Maße gefährdet ist, an einer KMN zu erkranken, durch die prophylaktische Theophyllingabe geschützt werden kann.

Neben der Bewertung der Theophyllin-Prophylaxe wurde auch der zeitliche Verlauf von 5 Proteinurie-Markern und der prädiktive Wert mehrerer kardialer Parameter untersucht, mit dem Ziel, im Vorfeld der Untersuchung das individuelle Risiko besser abschätzen zu können.

2. Patienten, Material und Methoden

2.1 Studiendesign und -ziel

Um die Wirksamkeit von Theophyllin in der Prophylaxe der KMN bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu untersuchen, wurde eine randomisierte, prospektive, placebokontrollierte, doppelblinde Studie durchgeführt.

Nach einer Pilotstudie an 150 Intensivpatienten (Huber 2004) und einer randomisierten, placebokontrollierten Studie an 100 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Huber 2002) sollte nun die Theophyllin-Prophylaxe an einem speziellen Hochrisiko-Kollektiv unter kontrollierten Bedingungen untersucht werden.

Die bisherigen Daten waren an einem heterogenen Patientengut erhoben worden, das sich zum Teil weniger gefährlichen intravenösen KM-Untersuchungen (z.B. Computertomographien), zum Teil aber auch stärker nephrotoxischen, intraarteriellen KM-Applikationen, z.B. im Rahmen von Herzkatheter-Untersuchungen, unterzogen hatte.

Ziel dieser Studie war es nun, die Wirksamkeit der Theophyllin-Prophylaxe ausschließlich an Hochrisiko-Patienten im Rahmen von Herzkatheter-Untersuchungen zu ermitteln. Es wurden dabei nur Patienten mit einer vorbestehenden eingeschränkten Nierenfunktion eingeschlossen, ein Patientengut, das ein besonders hohes Risiko für eine KMN mit sich bringt.

Eine Regressionsanalyse sollte außerdem Risikofaktoren für eine KMN ermitteln, die speziell kardiologische Patienten betreffen. Es wurden daher zusätzlich kardiale Parameter, z.B. der Troponin T – Wert, in die Analyse miteinbezogen.

2.2 Studien- und Fallzahlplanung

Die klinischen Untersuchungen wurden im Einklang mit der Deklaration von Helsinki und nach Genehmigung durch die Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar im Zeitraum von 09/1999 bis 02/2001 monozentrisch am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt. Von allen Patienten wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die Studie wurde finanziell nicht unterstützt.

Die Fallzahlplanung legte aufgrund der Ergebnisse der beiden vorangegangenen Studien (Huber 2002 und 2004) eine Inzidenz der KMN von 2% in der Behandlungsgruppe sowie von 24 % in der Placebo-Gruppe zugrunde. Bei einer statistischen Power von 80% war dafür eine Fallzahl von n=50 pro Gruppe erforderlich.

2.3 Population

2.3.1 Patientengut

Das Patientengut bestand aus 96 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, an denen im Zeitraum von 09/1999 bis 02/2001 insgesamt 100 Kontrastmitteluntersuchungen vorgenommen wurden. Es wurden 15 weibliche und 81 männliche Patienten im Alter zwischen 41 und 90 Jahren untersucht. Das Patientenkollektiv stammte aus den stationären Aufnahmen der Abteilungen für Angiologie, Kardiologie und kardiologische Intensivmedizin der I. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München.

2.3.2 Einschlusskriterien

Folgende Voraussetzungen mussten die Patienten mitbringen, um in die Studie aufgenommen zu werden:

- Alter zwischen 18 und 95 Jahren
- Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten
- Eingeschränkte Nierenfunktion, definiert als Serumkreatinin-Wert von $\geq 1,3$ mg/dl am Tag der geplanten Kontrastmitteluntersuchung
- Stabil erhöhter Serumkreatininwert: dieser wurde durch den Vergleich des Baseline-Kreatinin-Wertes (direkt vor Kontrastmitteluntersuchung) mit mindestens einem Screening-Wert (innerhalb 48 Stunden vor Kontrastmitteluntersuchung) ermittelt; die Differenz durfte höchstens 0,3 mg/dl betragen
- Applikation einer Mindestmenge von 100 ml eines jodhaltigen Kontrastmittels ausschließlich im Rahmen einer Herzkatheter-Untersuchung

2.3.3 Ausschlusskriterien

Bei Vorliegen folgender Kriterien wurden Patienten von der Studie ausgeschlossen:

- Alter unter 18 Jahren
- Instabiler Serumkreatininwert, definiert als Differenz des Baseline-Wertes (direkt vor Kontrastmitteluntersuchung) mit einem Screening-Wert (innerhalb 48 Stunden vor Kontrastmitteluntersuchung) $> 0,3$ mg/dl
- Patienten mit einem akuten Nierenversagen bereits vor der KM-Untersuchung, definiert als Anstieg des Serum-Kreatinin-Wertes von $\geq 0,5$ mg/dl innerhalb 48 Stunden

- Einschluss in die Studie innerhalb der vorausgegangenen Woche aufgrund möglicher gegenseitiger Beeinflussung der Untersuchungsabläufe und der verabreichten Studienmedikation mit Konsequenz der insuffizienten Beurteilung
- KM-Untersuchungen mit Interventionen, die Einfluß auf die Nierenfunktion haben, wie z.B. eine Tumorembolisation
- Bestehende Kontraindikationen für Theophyllin:
 - tachykarde Herzrhythmusstörungen (Lown-Klassifikation \geq St. IVa)
 - zerebrales Krampfleiden
 - bekannte Allergie gegen Theophyllin
 - Schwangerschaft
- Patienten mit Theophyllin-Dauertherapie aufgrund einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung
- Chronische Dialysepflicht bei terminaler Niereninsuffizienz
- Patienten, bei denen eine postexpositionelle Dialyse nach Kontrastmittelgabe geplant war
- Patienten mit bekannter Unverträglichkeit oder Kontraindikation für eines der eingesetzten Kontrastmittel

2.4 Studienablauf

2.4.1 Patientenaufklärung

Nach Überprüfung der oben genannten Ein- bzw. Ausschlusskriterien wurden die in Frage kommenden Patienten - soweit möglich - am Tag vor der geplanten Kontrastmitteluntersuchung über die Durchführung der Studie aufgeklärt. Sie erhielten ferner eine schriftliche Patienteninformation, nach dessen Lektüre sie ihr Einverständnis erklärten.

2.4.2 Basisuntersuchung und Patientenprotokoll

Anschließend wurde ein Patientenprotokoll angelegt. Dieses umfasste neben der Dokumentation von Alter, Geschlecht und Körpergewicht auch den Anlass für die Aufnahme in die Klinik und die Hauptdiagnosen des Patienten. Ebenso wurde die aktuelle Medikation des Patienten aufgeführt. Um das Risikoprofil des Patienten bezüglich des Auftretens einer KMN zu erstellen, wurde überprüft, ob etwaige Risikofaktoren gemäß Tabelle 4 bestanden. Wenn ja, so wurden diese ebenfalls ins Patientenprotokoll aufgenommen.

Die Basisuntersuchung beinhaltete außerdem eine orientierende internistische Untersuchung und die Bestimmung weiterer klinisch-chemischer Parameter (siehe Tabelle 6). Bei Diabetikern wurde außerdem der prozentuelle Anteil des glykolisierten Hämoglobins (HbA1c) als Kontrolle der Diabeteseinstellung innerhalb der letzten 4 bis 8 Wochen bestimmt. Ferner wurde bei allen Patienten vor der Kontrastmitteluntersuchung der Urinstatus bestimmt und bei pathologischem Befund eine zusätzliche mikroskopische Analyse des Urin-Sediments. Um eine Verschlechterung der Nierenfunktion durch begleitende nephrotoxische Medikamente auszuschließen, wurden die Plasmaspiegel von Aminoglykosiden, Vancomycin oder Ciclosporin im Falle der Einnahme eines oder mehrerer Medikamente täglich kontrolliert. Das Ergebnis musste stets im therapeutischen Bereich liegen.

Für andere Medikamente wie Diuretika und Acetylsalicylsäure bestand keine Einnahmebeschränkung.

Im Rahmen der Studie wurde keine Vorwässerung nach einem festen Schema durchgeführt. Es wurde eine Flüssigkeitszufuhr von mindestens zwei Litern pro Tag empfohlen. Eine Bilanzierung erfolgte aufgrund von klinischen Befunden, Grunderkrankung, Röntgen-Thorax und/oder zentralem Venendruck.

2.4.3 Randomisierung

Die Patienten (n=100) wurden doppelblind der Verum- bzw. der Placebogruppe zugeteilt, so dass sich zwei gleich große Gruppen mit je 50 Patienten bildeten. Den Patienten der Theophyllingruppe (n=50) wurde 200 mg Theophyllin (Bronchoparat®) in 100 ml 0,9%-iger NaCl-Lösung intravenös verabreicht. Dem Vergleichskollektiv (n=50) dienten 100 ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung als Placebo-Medikation. In beiden Gruppen erfolgte die Applikation intravenös als Kurzinfusion ca. 30 Minuten vor Beginn der koronaren Angiographie. Diese wurde dann in üblicher Vorgehensweise durchgeführt.

2.4.4 Kontrolluntersuchungen der Nierenfunktion

Als Material zur Kontrolle der Nierenfunktion wurden in festgesetzten Abständen zum Untersuchungszeitpunkt 9 ml Venenblut und 10 ml Spontanurin abgenommen. Diese wurden im Institut für Klinische Chemie des Klinikums rechts der Isar auf folgende Werte hin untersucht: im Patientenserum wurden die Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff (BUN), sowie das Troponin T und das herzmuskelspezifische

Isoenzym der Creatinkinase (CK-MB) bestimmt, im Urin wurde eine Proteinuriediagnostik durchgeführt. Die jeweiligen Basiswerte wurden bis zu 12 Stunden vor Kontrastmittelapplikation ermittelt. Nach der Untersuchung erfolgten die Verlaufskontrollen in Intervallen von 4 h, 12 h, 24 h und 48 h. Aus praktischen Gründen bestand für die Zeitpunkte der Blut- und Urinabnahmen jeweils ein Spielraum von ± 2 h. Um den Plasmaspiegel von Theophyllin zu bestimmen, wurde zum Zeitpunkt der Kontrastmitteluntersuchung oder 2-6 Stunden nach Applikation von Theophyllin 9 ml Venenblut entnommen. Im Rahmen der Proteinuriediagnostik wurden Gesamtprotein [mg/dl], Kreatinin [mg/dl], Albumin [mg/l], α 1-Mikro-Globulin [mg/l] und β -NAG [U/l] quantitativ bestimmt (Abb. 4 und Tabelle 7). Dabei wurden Schwankungen der Harnkonzentration durch Bezug der Werte auf das Urin-Kreatinin ausgeglichen.

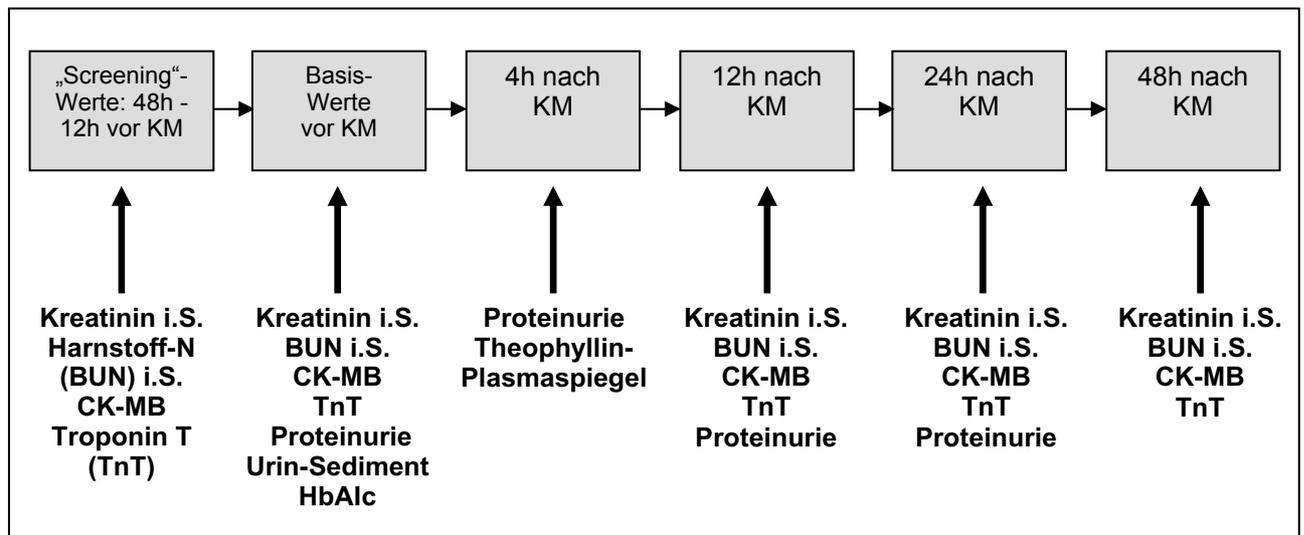


Abb. 4: Flussdiagramm der bestimmten Laborparameter im zeitlichen Verlauf

2.5 Laboruntersuchungsmethoden

Die Bestimmung der Laborwerte erfolgte im Institut für Klinische Chemie des Klinikums rechts der Isar / München nach den dort üblichen Standardmethoden. Zur quantitativen Analyse der Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff (BUN) im Serum dienten enzymatische In-vitro-Tests. Für die Kreatinin-Werte wurde der enzymatische Farbttest CREA plus (Boehringer Mannheim, Deutschland), für die Harnstoffwerte der kinetische UV-Test UREA / BUN (Boehringer Mannheim, Deutschland) verwendet. Für die Bestimmung der Troponin T - Werte wurde ein

Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay (Elecsys) (Roche Pharma, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) verwendet, für die Bestimmung der Creatinkinase (Isoenzym MB) ein photometrischer Test (Trockenchemie) (Johnson & Johnson, New Brunswick, New Jersey, USA).

Für die Bestimmung des Urinstatus wurde der Neunfach-Teststreifen Combur-Test® M (Boehringer Mannheim, Deutschland) angewandt, der zum Nachweis von Bilirubin, Blut, Glucose, Keton, Leukozyten, Nitrit, Protein und Urobilinogen im Urin sowie zur pH-Wert-Bestimmung dient. Die Auswertung erfolgte am Reflexionsphotometer Mditron®M. Bei pathologischem Urinstatus wurde zusätzlich eine mikroskopische Analyse des Urin-Sediments durchgeführt. Die Quantifizierung des Hämoglobin Alc im Blut erfolgte mittels des immunologischen Tests Tina-quant® HbA1C II (Boehringer Mannheim, Deutschland).

Der Theophyllin-Plasmaspiegel wurde mit Hilfe des AxSYM® Theophyllin II Assays (ABBOTT Diagnostika, Wiesbaden-Delkenheim, Deutschland) nach dem Prinzip des Fluoreszenz–Polarisations–Immunoassays gemessen.

Im Rahmen der Proteinuriediagnostik wurden folgende Verfahren angewandt:

- Kreatinin im Urin: kinetischer Farbttest nach der Jaffé-Methode (CREA, Boehringer Mannheim, Deutschland)
- Albumin im Urin: immunochemische Einzelprotein-Bestimmung mit Antiserum gegen Humanalbumin mittels Behring-Nephelometer (Behring Diagnostika, Marburg, Deutschland)
- α 1-Mikroglobulin: immunochemische Einzelproteinbestimmung mit N-Antiserum gegen Human- α 1-Mikroglobulin mittels Behring Nephelometer (Behring Diagnostika, Marburg, Deutschland)
- β -NAG: Farbttest zur Bestimmung von N-Acetyl- β -D-glucosaminidase im Urin (Boehringer Mannheim, Deutschland);

2.6 Erfassung von Nebenwirkungen

Die Patienten wurden angehalten, dem Untersucher das Auftreten von unerwünschten Begleiterscheinungen während oder nach Infusion der Studienmedikation mitzuteilen. Es war geplant, auftretende Nebenwirkungen nach Art der Symptome, Zeitpunkt und Dauer des Auftretens zu dokumentieren sowie auf ihren Zusammenhang mit der Gabe des Medikaments hin zu beurteilen.

Allerdings berichtete kein Patient, weder unter Gabe von Theophyllin noch unter Placebo-Medikation mit NaCl-Lösung, über etwaige Nebenwirkungen, weshalb in keinem Fall die Infusion abgebrochen werden musste.

Dies mag auch daran liegen, dass bei einer Einzeldosis von 200 mg Theophyllin der Serumspiegel eine Konzentration von 100 µg/ml praktisch nicht überschreiten kann (Davidson 1989). Bei Werten von ≤ 100 µg/ml ist eine signifikante Toxizität als sehr unwahrscheinlich anzusehen.

2.7 Follow-up-Protokoll

Bei denjenigen Patienten, bei denen ein signifikanter Anstieg der Retentionsparameter aufgetreten war, wurde ein sogenanntes Follow-up-Protokoll erstellt. Hierzu wurde der Verlauf der KMN mit Hilfe der Patientenakten verfolgt und in einem Protokoll festgehalten. Dabei wurden die Maßnahmen festgehalten, die zur Überwachung und Verbesserung der Nierenfunktion ergriffen wurden. Außerdem erhielt das Protokoll den Verlauf der Retentionsparameter für die Zeit der kontrastmittelinduzierten Nierenfunktionsstörung und bei Entlassung des Patienten. Eine wichtige Aufgabe dieser Nachuntersuchung war es, das Risikoprofil des Patienten genau zu analysieren und andere Ursachen für das akute Nierenversagen auszuschließen. Auch die Dauer des Krankenhausaufenthalts wurde dokumentiert.

2.8 Kontrastmitteluntersuchung

2.8.1 Untersuchungsart

Die Koronarangiographien wurden ausschließlich im Herzkatheter-Labor des Klinikums rechts der Isar / München durchgeführt. Die Gründe für die Untersuchung waren zum einen akute Ursachen im Rahmen eines Notfall-Herzkatheters bei akutem Myokardinfarkt, zum anderen handelte es sich um Rekoronarangiographien 14 Tage bzw. 6 Monate nach akutem Myokardinfarkt oder bei Restenosen einer bestehenden koronaren Gefäßerkrankung.

Von den einhundert in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde bei 7 eine Notfall-Herzkatheteruntersuchung bei akutem Myokardinfarkt durchgeführt, bei 17 Patienten handelte es sich um ein 14 Tage Follow-up-Koronarangiographie nach akutem Myokardinfarkt. 76 Patienten unterzogen sich einer Rekoronarangiographie bei KHK mit oder ohne stattgehabten Myokardinfarkt.

2.8.2 Kontrastmittel

Alle Herzkatheteruntersuchungen wurden mit dem niederosmolaren Kontrastmittel Iomeprol (Imeron 350®, ALTANA Pharma Deutschland) mit einer Jodkonzentration von 350 mg/ml und einer Osmolarität von 618 mosmol/kgH₂O (Gallotti 1994) durchgeführt.

2.9 Statistik

2.9.1 Definition der Kontrastmittelnephropathie

Als KMN wurde ein Anstieg des Serum-Kreatinins um $\geq 0,5$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden nach Kontrastmittelapplikation festgelegt gemäß der Definition von Barrett (Barrett 1994). Dabei mussten andere Ursachen für die Nierenfunktionsverschlechterung ausgeschlossen werden.

2.9.2 Primärer und sekundärer Endpunkt der Studie

Primärer Endpunkt der Studie war die Inzidenz der KMN nach der Definition von Barrett unter Prophylaxe mit Theophyllin im Vergleich zur Placebo-Medikation.

Als sekundäre Endpunkte dienten die Kinetik von Serumkreatinin und -harnstoff sowie verschiedener Markerproteine im Urin.

Des Weiteren wurde eine sogenannte Regressionsanalyse zur Charakterisierung der Risikofaktoren für die Entwicklung einer KMN bei kardiologischen Patienten durchgeführt.

2.9.3 Statistische Auswertung

Alle statistischen Analysen einschließlich Fallzahl-Planung wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität / München mit dem Statistikprogramm SAS (Version 6.12) durchgeführt.

Um die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen zu überprüfen, wurde für dichotome, d.h. qualitative Merkmale wie Geschlecht und Vorhandensein bestimmter Risikofaktoren der χ^2 -Test (Vierfelder-Test) angewandt. Er diente auch zum Ermitteln von Unterschieden in der Inzidenz der KMN zwischen den beiden Gruppen. Für die Auswertung der quantitativen Merkmale wurde der Man-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben angewandt.

Der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben wurde verwendet, um die zeitlich aufeinander folgenden Werte von Serumkreatinin, Serumharnstoff und

Proteinurieparametern vergleichen zu können. Ein nicht-parametrischer Test wurde deshalb gewählt, da den jeweiligen Werten keine Normalverteilung zugrunde liegt.

Für die Analyse der Risikofaktoren einer KMN und deren prädiktiven Wert wurden die Inzidenzen der einzelnen Risikofaktoren bei den Patienten mit und ohne KMN verglichen sowie eine explorative Datenanalyse mit Hilfe der multiplen Regressionsanalyse (Rückwärtsselektion, backward variable selection) durchgeführt. Dabei war y = maximaler Anstieg des Serumkreatinins im Vergleich zum Ausgangswert innerhalb von 48 Stunden. Als Regressionsvariable wurden gewählt: die kontinuierlichen Parameter wie Ausgangs-Serumkreatininwert und Ausgangs-Serumharnstoffwert, applizierte KM-Menge, Cigarroa-Quotient vor Untersuchung, Alter und Gewicht, sowie die dichotomen Parameter wie Art der Prophylaxe (Theophyllin ja/nein), Vorhandensein von Proteinurie, Diabetes mellitus, arteriellem Hypertonus, eingeschränkter kardialer Pumpfunktion, Erhöhung der Creatinkinase und des Troponin T, Notfall-Angiographie und nephrotoxische Begleitmedikation.

Unterschiede in den Ergebnissen und Merkmalen wurden dann als statistisch signifikant gewertet, wenn die errechnete Irrtumswahrscheinlichkeit unterhalb der 5%-Grenze ($p < 0,05$) lag. Lag jedoch die Irrtumswahrscheinlichkeit $> 5\%$, so waren die Unterschiede als zufällig zu bewerten.

Für die deskriptive Analyse wurden Box- und Whisker-Plots verwendet. Ein Boxplot ist die schematische Darstellung einer Datenverteilung, wobei die horizontalen Linien in der Box die 25., 50. und die 75. Perzentile der Daten angeben. Die 50. Perzentile wird auch Median genannt. Die Linien („Whiskers“) geben die äußersten Daten an, die nicht mehr als 1,5 IQR (interquartile-range = Abstand zwischen den Quartilen) über den Quartilen liegen. Die kleinen Kreise markieren die Ausreißer, die nicht mehr als 3 IQR über den Quartilen liegen.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten und Risikofaktoren der Patienten

3.1.1 Ausgangssituation

Voraussetzung für den Einschluss eines Patienten in die Studie war das Vorhandensein einer eingeschränkten Nierenfunktion, definiert als Serumkreatinin von $\geq 1,3$ mg/dl, sowie ein stabiler Verlauf des Serumkreatinins vor der Kontrastmittelgabe, definiert als Schwankung $< 0,4$ mg/dl innerhalb 48 Stunden vor Untersuchungsbeginn. Die häufigsten Ursachen für eine chronische Niereninsuffizienz waren ein arterieller Hypertonus (62 %) oder Diabetes mellitus (28 %). Bei gleichzeitigem Vorliegen von Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus wurde der Diabetes mellitus als Hauptursache der Niereninsuffizienz gewertet. Zwei Patienten litten unter einer medikamentös-toxischen Nephropathie, verursacht durch Cisplatin bzw. Foscarnet. Bei einer Patientin, die unter arteriellem Hypertonus litt und auch zu dieser Gruppe gezählt wurde, war ein Jahr vor Kontrastmitteluntersuchung eine Nierentransplantation vorgenommen worden. Sie war seither mit einer immunsuppressiven Therapie mit Tacrolimus behandelt. Acht Patienten litten unter einer chronischen Niereninsuffizienz unbekanntem Ursprungs.

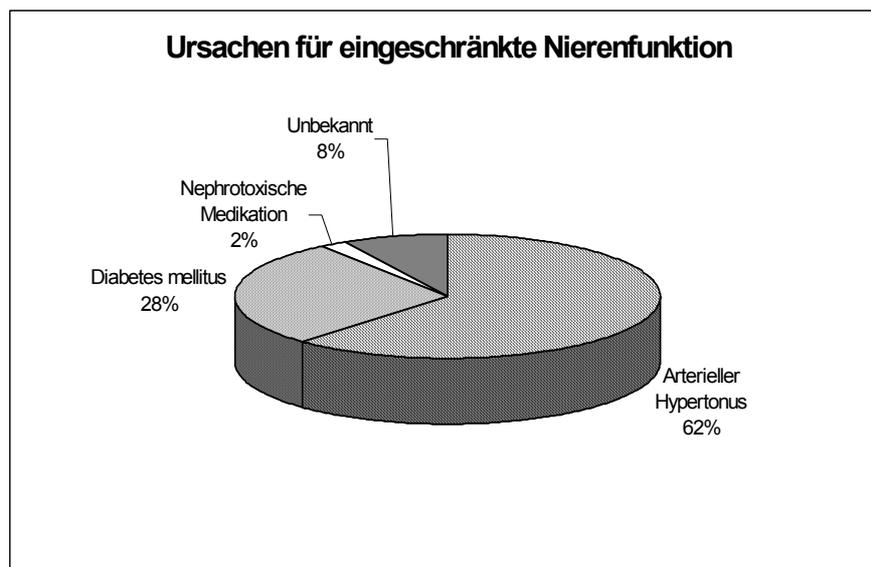


Abb 5: Ursachen für die eingeschränkte Nierenfunktion der einzelnen Patienten

3.1.2 Patientengut

Alle Patienten waren kaukasischer Rasse und hatten ein mittleres Alter von $68,8 \pm 11,1$ Jahren.

Insgesamt wurden 100 Kontrastmitteluntersuchungen an 96 Patienten durchgeführt, von denen 50 in die Placebo- und 50 in die Theophyllingruppe randomisiert wurden.

Bei den durchgeführten Untersuchungen handelte es sich ausschließlich um Herzkatheteruntersuchungen.

Die klinischen Charakteristika und das Risikoprofil der Patienten sind in Tabelle 5 dargestellt.

3.1.3 Vergleichbarkeit der Placebo- und Theophyllingruppe

Beide Gruppen, sowohl die Placebo- als auch die Theophyllingruppe, waren vergleichbar bezüglich der Basis-Charakteristika wie Alter ($68,9 \pm 10,4$ Jahre in der Placebo-, $68,8 \pm 12,0$ Jahre in der Theophyllingruppe, $p=0,76$), Geschlecht (Frauen/Männer 11/39 (22/78 %) bzw. 6/44 (12/88%), $p= 0,06$), Körpergewicht ($80,3 \pm 14,8$ kg bzw. $80,2 \pm 12,8$ kg, $p=0,92$), sowie dem Ausgangs-Kreatinin-Wert ($1,72 \pm 0,69$ mg/dl in der Placebogruppe und $1,65 \pm 0,41$ mg/dl in der Theophyllingruppe, $p = 0,41$) und Ausgangs-Harnstoff-Wert ($27,1 \pm 11,2$ mg/dl vs. $27,1 \pm 13,5$ mg/dl, $p = 0,23$).

Patienten, die Theophyllin erhalten hatten und die Kontrollgruppe waren ebenso vergleichbar bezüglich der Risikofaktoren für eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie, wie dem Screening – Serumkreatininwert ($1,67 \pm 0,42$ vs. $1,75 \pm 0,71$ mg/dl, $p=0,41$), der applizierten Kontrastmittelmenge ($216,6 \pm 95,0$ vs. $196,5 \pm 84,1$ ml, $p = 0,24$), der Häufigkeit eines manifesten Diabetes (17 (34 %) vs. 14 (28 %), $p = 0,51$) oder eines erhöhten HbA1c – Wertes (14 (28 %) vs. 11 (22 %), $p = 0,16$).

Der mittlere Ausgangs-Kreatinin-Wert und der Screening-Kreatinin-Wert waren weder für das gesamte Patientengut signifikant unterschiedlich ($1,71 \pm 0,58$ vs. $1,68 \pm 0,57$ mg/dl, $p = 0,13$) noch für die Untergruppen, die Placebo ($p=0,29$) oder Theophyllin ($p=0,32$) erhielten.

Es zeigten sich auch keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der übrigen Risikofaktoren, wie dem Vorhandensein eines arteriellen Hypertonus (47 (9 %) vs. 48 (96 %), $p=0,56$), einer Proteinurie (definiert als Ausscheidung ≥ 150 mg Gesamteiweiß/mg Kreatinin im Urin) (28/46 (61 %) vs. 23/47 (49 %), $p=0,25$) oder einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion (30 % vs. 32 %, $p = 0,72$).

Darüber hinaus wurde in beiden Gruppen der Creatinkinase (CK-MB)- und der Troponin T (TnT)-Wert vor Untersuchungsbeginn bestimmt, um einen etwaigen Zusammenhang zwischen einem akuten koronaren Ereignis und der Inzidenz einer KMN herzustellen. Auch diesen beiden Parameter unterschieden sich nicht signifikant voneinander, erhöhte CK-MB-Werte lagen bei 6 Patienten (12%) in der Placebogruppe, bei 3 (6%) in der Theophyllin-Gruppe vor ($p=0,29$), die Verteilung erhöhter TnT-Werte lag bei 4 (8%) bzw. 3 (6%) ($p=0,70$). Eine Notfallangiographie wurde bei 3 Patienten (6 %) in der Theophyllin- und bei 5 (10 %) in der Placebogruppe durchgeführt ($p = 0,48$).

In beiden Gruppen wurden 40 bzw. 32 Patienten ($p = 0,07$) mit Diuretika und 9 bzw. 7 Patienten ($p = 0,59$) mit Calciumantagonisten behandelt. N-Acetylcystein erhielten in einer mukolytischen Dosierung von 600 – 900 mg/d jeweils 2 Patienten (4%), ACC in nephroprotektiver Dosierung (≥ 1200 mg/d, beginnend 24 Stunden vor Untersuchungsbeginn) erhielt kein Patient.

	Placebo (n=50)	Theophyllin (n=50)	p - Wert
Alter (Jahre)	68,9 ± 10,4	68,8 ± 12,0	0,76
Geschlecht (weiblich:männlich)	11:39(22:78%)	6:44 (12:88%)	0,06
Körpergewicht (kg)	80,3 ± 14,8	80,2 ± 12,8	0,92
Ausgangs-Kreatinin (mg/dl)	1,72 ± 0,69	1,65 ± 0,41	0,41
Ausgangs-BUN (mg/dl)	27,1 ± 11,2	27,1 ± 13,5	0,23
Kontrastmittelmenge (ml) (Minimum-Maximum)	216,6 ± 95,0 (100 – 530)	196,5 ± 84,1 (100 – 500)	0,24
Diuretika	32 (64%)	40 (80%)	0,07
Proteinurie (>150 mg/g Kreatinin)	28 (56%)	23 (46%)	0,25
Arterieller Hypertonus	47 (94%)	48 (96%)	0,56
Diabetes mellitus	17 (34%)	14 (28%)	0,51
Pumpfunktion - normal (>55%) - leicht eingeschränkt (35-55%) - stark eingeschränkt (< 35 %)	13 (26%) 23 (46%) 9 (18%)	13 (26%) 28 (56%) 7 (14%)	0,72
Kalziumantagonist	9 (18%)	7 (14%)	0,59
Creatinkinase erhöht	6 (12%)	3 (6%)	0,29
Troponin T erhöht	4 (8%)	3 (6%)	0,7
glykolysiertes Hämoglobin (HbA1c) erhöht	14 (28%)	11 (22%)	0,16
Notfallangiographie	5 (10%)	3 (6%)	0,48
Acetylcystein > 1200 mg / d	0	0	n.s.
Acetylcystein 600 - 900 mg / d	2 (4%)	2 (4%)	n.s.
Fälle von KMN	10 (20%)	2 (4%)	0,0138

Tab. 5: Demographische Daten und Risikofaktoren der Patienten

3.1.3.1 Verteilung der Ausgangs-Kreatininwerte

Der Ausgangs-Serumkreatininwert vor Beginn der Herzkatheteruntersuchung diente als Parameter zur Beurteilung einer bestehenden Niereninsuffizienz und somit auch zur Abschätzung des Risikos für eine mögliche KMN. Die Verteilung der Kreatininwerte im Serum vor KM-Applikation ist für die Theophyllin-Gruppe in Abbildung 5 a), für die Placebogruppe in Abbildung 5 b) angegeben.

Der durchschnittliche Ausgangs-Kreatininwert betrug in der Theophyllin-Gruppe $1,7 \pm 0,4$ mg/dl, wobei sich die Einzelwerte zwischen minimal 1,3 mg/dl und maximal 3,4 mg/dl bewegten. 46 (92 %) der Patienten besaßen Ausgangswerte im Bereich zwischen 1,3 mg/dl und 2,0 mg/dl. Die Werte der übrigen 4 Patienten (8 %) verteilten sich zwischen 2,1 g/dl und 3,4 mg/dl.

In der Placebo-Gruppe lag der durchschnittliche Ausgangswert des Kreatinin im Serum ebenfalls bei $1,7 \pm 0,7$ mg/dl. Die Einzelwerte reichten dabei von 1,3 mg/dl bis zu 6,1 mg/dl. Die Verteilung der Ausgangswerte in der Placebo-Gruppe setzte sich wie folgt zusammen: 46 (92 %) Patienten, und damit eine gleich große Anzahl wie in der Theophyllin-Gruppe, besaßen Ausgangswerte im Bereich zwischen 1,3 mg/dl und 2,0 mg/dl. 4 Patienten (8%) hatten Werte zwischen 2,1 mg/dl und 6,1 mg/dl.

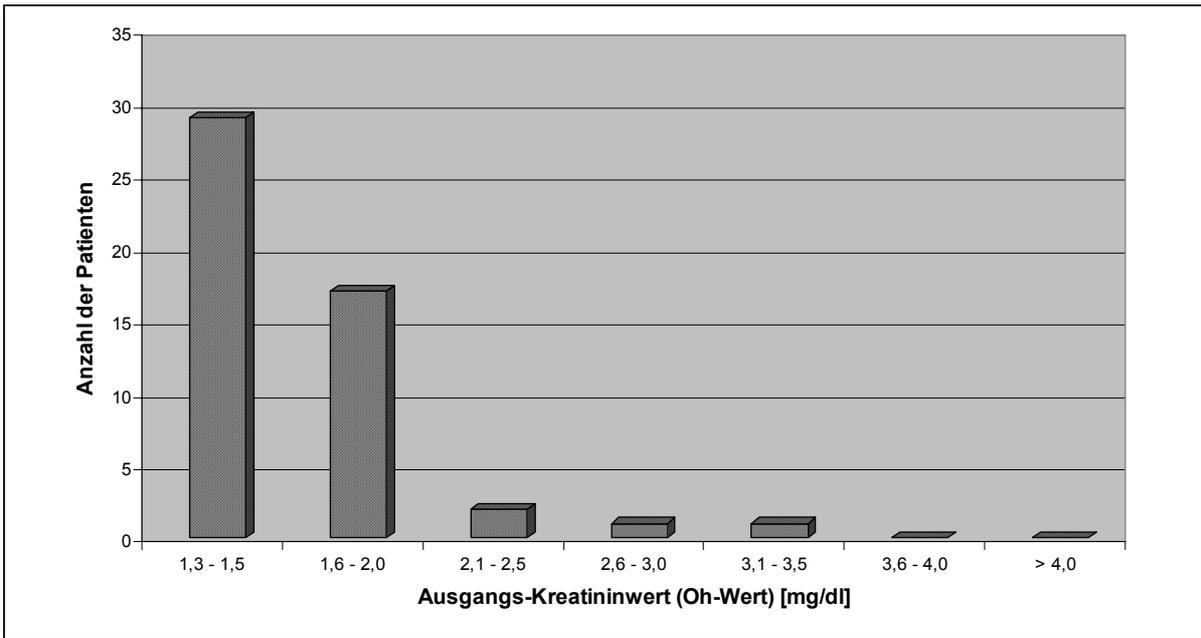


Abb. 6 a: Verteilung der Kreatininwerte vor der Koronarangiographie in der Theophyllingruppe;

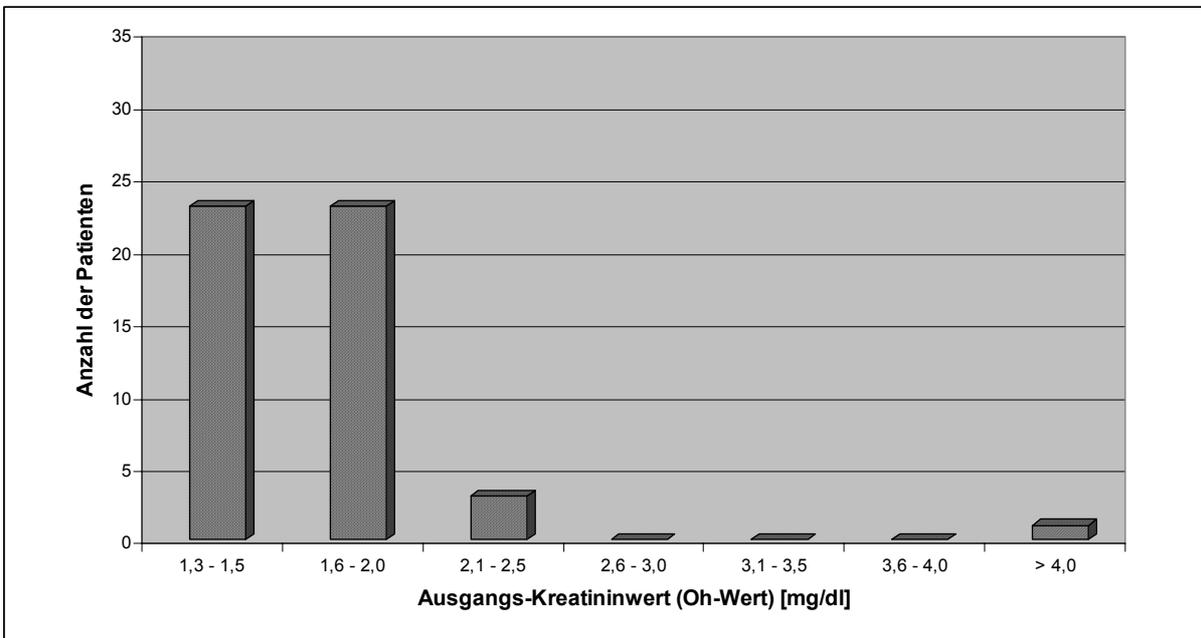


Abb. 6 b: Verteilung der Kreatininwerte vor der Koronarangiographie in der Placebogruppe;

3.1.3.2 Verteilung der applizierten Kontrastmittelmengen

Das bei den Koronarangiographien verwendete Röntgenkontrastmittel war stets Iomeprol, ein niederosmolares, nicht-ionisches, monomeres Kontrastmittel, mit einer Jodkonzentration von 350 mg/ml (Imeron 350®, ALTANA Pharma Deutschland). Die applizierte Mindestmenge betrug 100 ml.

In der Theophyllin – Gruppe betrug die durchschnittlich applizierte KM-Menge $196,5 \pm 84$ ml und variierte dabei zwischen 100 und 500 ml. Die Verteilung der KM-Mengen ist in Abbildung 6 a) für die Theophyllin-Gruppe dargestellt. Der größte Teil der Patienten (42%) erhielt dabei Kontrastmittelmengen zwischen 100 und 199 ml, knapp gefolgt von Mengen zwischen 200 und 299 ml bei 18 Patienten (36%). 7 Patienten (14%) erhielten eine Menge, die zwischen 300 und 399 ml lag, und 3 Patienten (6%) wurden zwischen 400 und 499 ml KM appliziert. Ein Patient (2%) erhielt sogar 500 ml Kontrastmittel.

In der Placebo-Gruppe war die Verteilung der applizierten KM-Mengen vergleichbar mit der Theophyllin-Gruppe. Hier lag die mittlere KM-Dosis bei $216,6 \pm 95$ ml, wobei die einzelnen applizierten KM-Mengen zwischen 100 und 530 ml schwankten. Dabei wurden sowohl bei 18 Patienten (36%) Kontrastmittelmengen zwischen 100 und 199 ml, als auch zwischen 200 und 299 ml appliziert. 11 Patienten (22%) erhielten zwischen 300 und 399 ml KM, 2 Patienten (4%) Mengen zwischen 400 und 499 ml und ein Patient (2%) erhielt ≥ 500 ml Kontrastmittel (Abbildung 6 b).

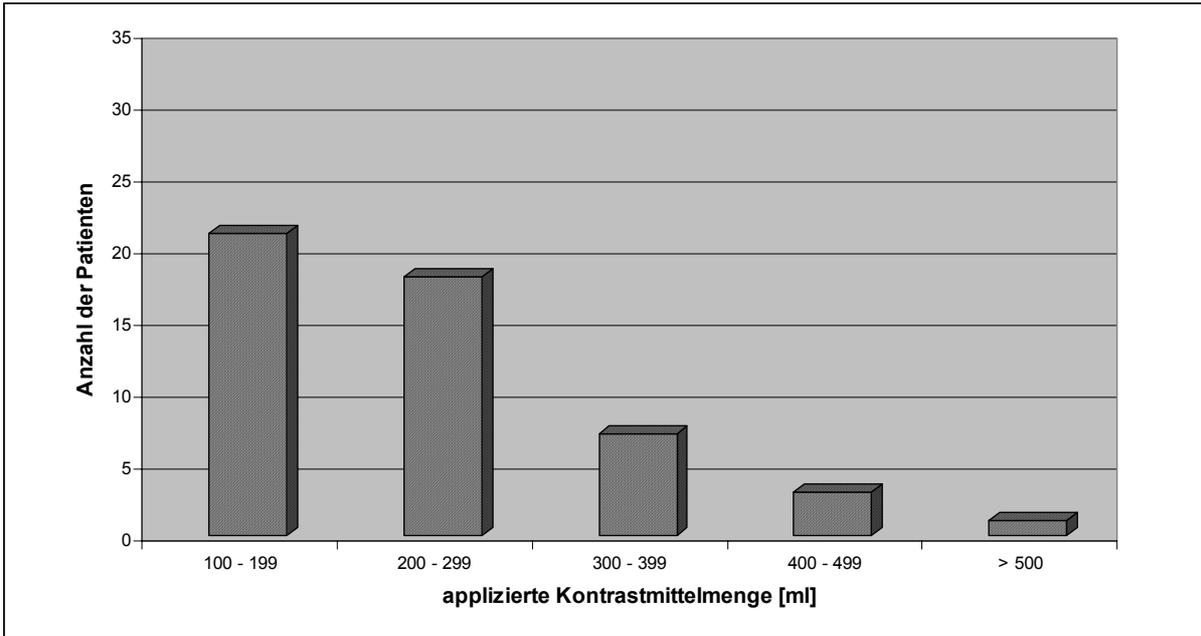


Abb 7 a: Verteilung der applizierten Kontrastmittelmengen in der Theophyllingruppe;

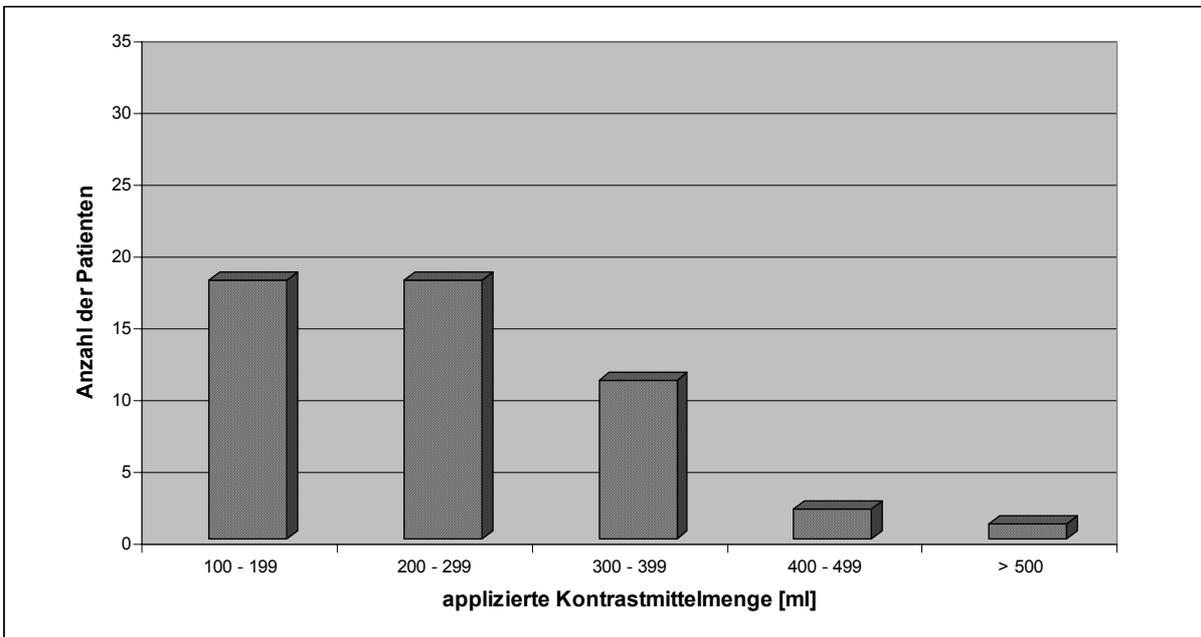


Abb 7 b: Verteilung der applizierten Kontrastmittelmengen in der Placebogruppe;

3.1.4 Unerwünschte Wirkungen von Kontrastmittel und Theophyllin

Es wurden keine Reaktionen beobachtet, die in direkten Zusammenhang mit der Applikation des Kontrastmittels Iomeprol (Imeron 350®) oder der Infusion von Theophyllin (Bronchoparat®) stehen könnten. Es traten insbesondere keine allergischen Reaktionen im Rahmen der Kontrastmittelapplikation auf, ebenso keine schweren Arrhythmien nach Theophyllingabe.

3.2 Endpunkte

3.2.1 Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt der Studie war die Inzidenz einer KMN nach der Definition von Barrett.

Eine KMN, definiert als Anstieg des Kreatininwertes um $\geq 0,5$ mg/dl innerhalb 48 Stunden nach KM-Applikation, wurde bei 12 von 100 untersuchten Patienten (12%) beobachtet. Die Inzidenz nahm dabei ab von 10 Patienten, die ein Placebo erhalten hatten, zu 2 Patienten, denen eine Theophyllinprophylaxe verabreicht worden war.

Somit konnte die Inzidenz der KMN durch Prophylaxe mit Theophyllin signifikant von 20 % bei Patienten mit Placebomedikation auf 4 % gesenkt werden ($p = 0,0138$) (Abb. 7).

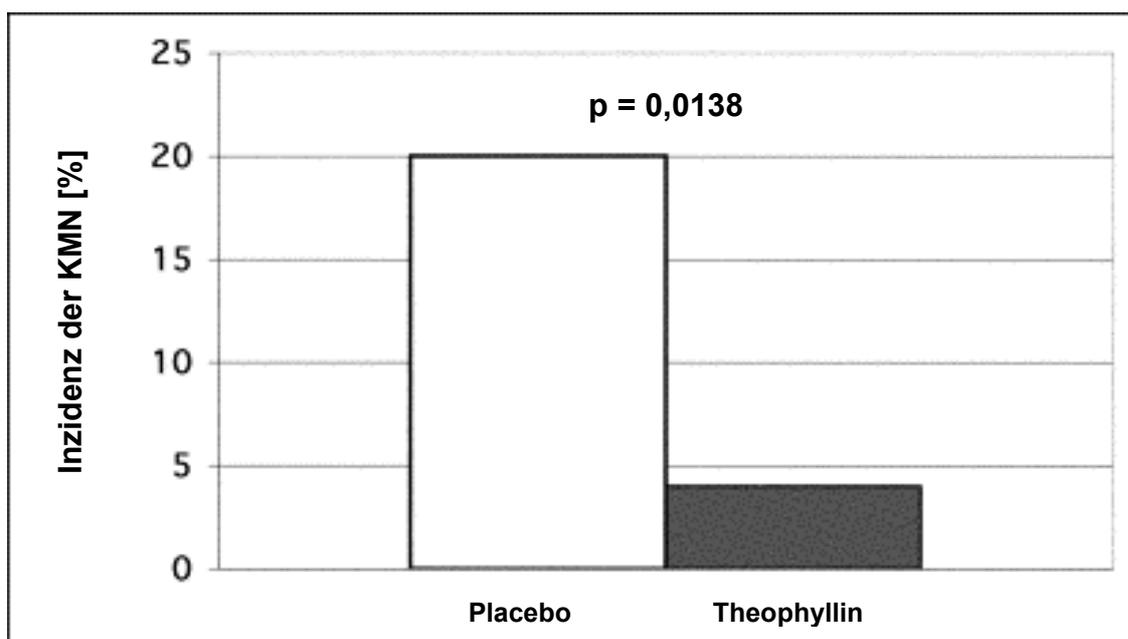


Abb. 8: Inzidenz der KMN in der Placebo – und der Theophyllingruppe;

3.2.2 Sekundäre Endpunkte

Neben dem primären Endpunkt, dem Auftreten einer klinisch relevanten KMN, wurden als sekundäre Endpunkte die Retentionsparameter (Serum-Kreatinin und -Harnstoff) und die Proteinurienmarker in beiden Patientengruppen genauer beobachtet.

3.2.2.1 Verlauf der Retentionsparameter

Als einer der sekundären Endpunkte wurde der zeitliche Verlauf von Kreatinin und Harnstoff im Serum zu den in Tabelle 7 genannten Zeitpunkten bestimmt.

	„Screening“- Werte: 48h- 12h vor KM	Basis-Werte vor KM	4h nach KM	12h nach KM	24h nach KM	48h nach KM
Kreatinin und Harnstoff- N im Serum	+	+		+	+	+
Proteinurie		+	+	+	+	
Urin-Sediment		+				

Tab. 6: Bestimmung der Retentionsparameter

3.2.2.1.1 Veränderung der Kreatininwerte im Serum nach KM-Applikation

Um KM-induzierte Veränderungen der Nierenfunktion festzustellen, wurden sowohl in der Theophyllin- als auch in der Placebo-Gruppe die Kreatininwerte nach KM-Applikation mit den Ausgangs-Kreatininwerten verglichen. Hierfür wurden die Ausgangswerte vor der Koronarangiographie von den jeweiligen Kreatininwerten im Serum 12, 24 und 48 Stunden nach KM-Applikation subtrahiert.

Dementsprechend bedeuten positive Werte einen Anstieg und negative Werte einen Abfall der Kreatininwerte im Serum gegenüber dem Ausgangswert.

Verglichen mit dem Ausgangs-Kreatinin-Wert vor Kontrastmittelapplikation ($1,72 \pm 0,69$ mg/dl) stieg der mittlere Serum-Kreatininwert in der Patientengruppe, die ein Placebo erhalten hatte, signifikant an.

Dies war 12 Stunden ($1,82 \pm 0,79$ mg/dl, $p = 0,0057$), 24 Stunden ($1,90 \pm 0,86$ mg/dl, $p < 0,0001$) und 48 Stunden ($1,90 \pm 0,89$ mg/dl, $p = 0,0007$) nach

Kontrastmittelapplikation der Fall. Das zeigt, dass es zu allen gemessenen Zeitpunkten zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion unter Placebo-Medikation gekommen ist.

Unter Theophyllinprophylaxe waren die mittleren Serumkreatininwerte stabil, sowohl 12 ($1,65 \pm 0,43$ mg/dl, $p = 0,99$) als auch 48 Stunden ($1,65 \pm 0,41$ mg/dl, $p = 0,99$) nach Kontrastmittelapplikation verglichen mit den Ausgangswerten ($1,65 \pm 0,41$ mg/dl).

Die mittleren Serumkreatinin-Werte lagen nur 24 Stunden ($1,70 \pm 0,40$ mg/dl, $p = 0,029$) nach Kontrastmittelapplikation signifikant höher (Abbildung 8).

Das bedeutet nun, dass nur 24 Stunden nach KM-Applikation eine Verschlechterung der Nierenfunktion unter Theophyllinprophylaxe beobachtet wurde. Sowohl 12, als auch 48 Stunden nach Koronarangiographie hingegen konnte ein nephroprotektiver Effekt von Theophyllin gegenüber der Placebo-Medikation verzeichnet werden.

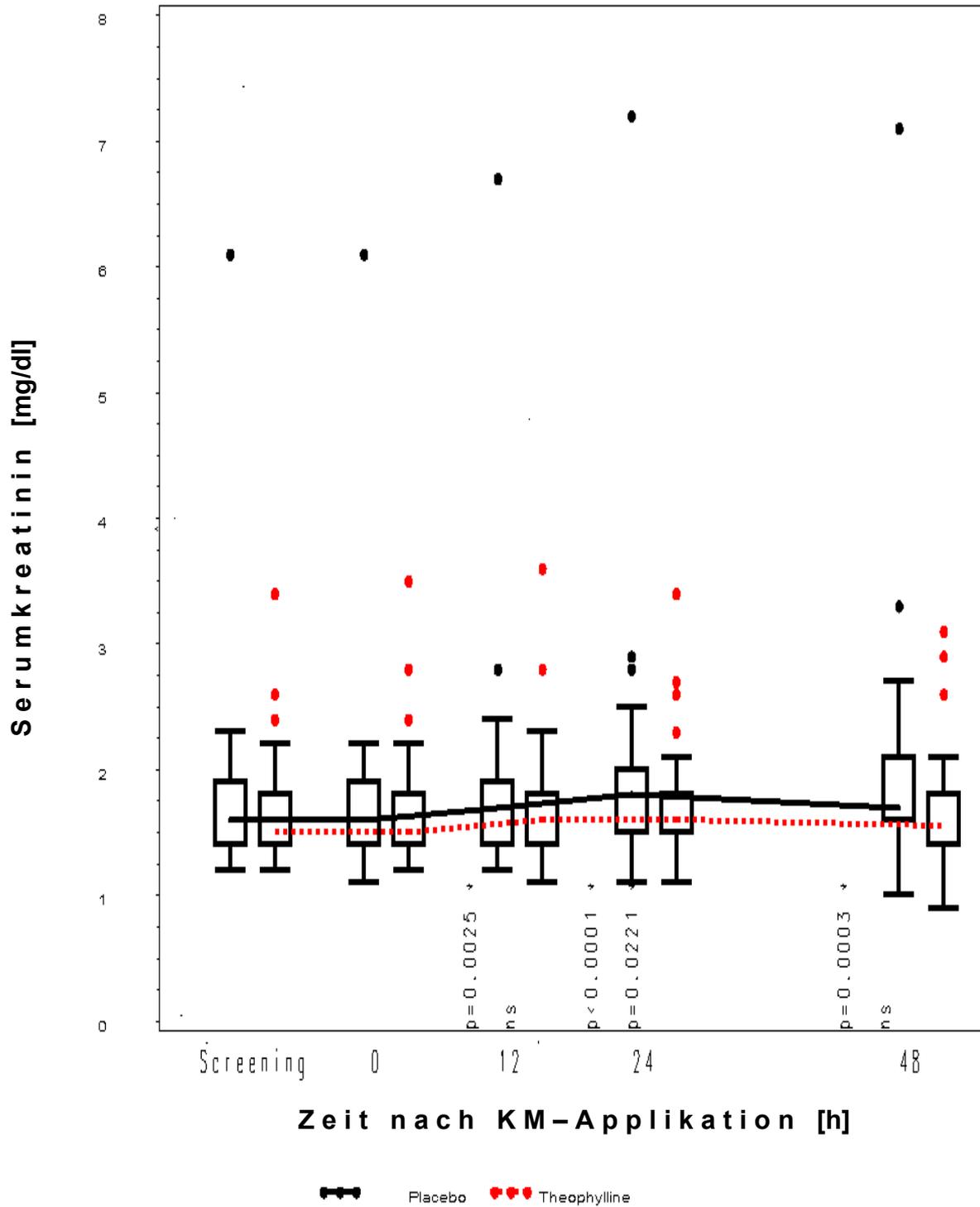


Abb. 9: Zeitverlauf der Serumkreatininkonzentrationen unter Placebo und Theophyllin

3.2.2.1.2 Veränderung der Harnstoffwerte im Serum nach KM-Applikation

Als weiterer Parameter zur Überwachung der Nierenfunktion dient die Harnstoffkonzentration im Serum. Analog zu den Kreatininkonzentrationen wurden die Harnstoffwerte 12, 24 und 48 Stunden nach KM-Applikation mit den Ausgangswerten vor Untersuchungsbeginn verglichen.

Die Harnstoffwerte in der Placebo-Gruppe lagen anfangs durchschnittlich bei 27,1 mg/dl, nach 12 Stunden bei 26,2 mg/dl, nach 24 Stunden bei 27,0 mg/dl und nach 48 Stunden bei 26,9 mg/dl. Damit fand zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Veränderung der Harnstoffkonzentrationen im Serum statt.

Ebenso verhielt es sich in der Theophyllin-Gruppe: dort lag der Ausgangs-Harnstoffwert bei durchschnittlich 27,1 mg/dl. Nach 12 Stunden lag der Durchschnittswert des Harnstoff im Serum bei 26,6 mg/dl, nach 24 Stunden bei 28,1 mg/dl und nach 48 Stunden bei 25,7 mg/dl.

3.2.2.2 Verlauf der Proteinurie-Parameter

Die komplette und zeitgerechte Proteinuriediagnostik konnte bei insgesamt 66 Patienten durchgeführt werden (31 aus der Theophyllin-, 35 aus der Placebogruppe).

Die Ausgangswerte der fünf Proteinurie-Marker (Gesamtprotein [mg/dl], Kreatinin [mg/dl], Albumin [mg/l], α 1-Mikro-Globulin [mg/l] und β -NAG [U/l]) waren in beiden Gruppen vergleichbar. Tabelle 8 gibt einen Überblick über die beteiligten Proteinurienmarker.

	<u>Charakterisierung</u>	<u>Pathomechanismus</u>
Kreatinin im Urin	Ausscheidungsprodukt des Serum-Kreatinin	Rückschlüsse über Diureseleistung der Niere und GFR möglich
Gesamt-Protein	gesamte Proteinmenge (u.a. Albumin, IgG, Mikro-Globuline, Bence-Jones-Proteine)	Vergleich mit den Einzelproteinkonzentrationen zur Bestätigung einer bestehenden Nephropathie; Aussage über Filterfunktion des Glomerulum möglich
Albumin	mittelgroßes anionisches Protein	Anstieg bei Störung der glomerulären Filtration
α1-Mikroglobulin	niedermolekulares Protein	Anstieg bei Störung der tubulären Resorption
β-N-Acetylglucosaminidase (β-NAG)	lysosomales Tubulusz enzym	Anstieg bei tubulotoxischem Zellschaden

Tab. 7: Proteinurie-Parameter

Bei der Berechnung der Werte im Verlauf wurden die Proteinurienmarker im Verhältnis zum Kreatinin im Urin berechnet, um den durch osmotische Diurese nach Kontrastmittel bedingten Verdünnungseffekt auszugleichen.

Tabelle 9 zeigt den Zeitverlauf der verschiedenen Proteine aller Patienten sowie der beiden Subgruppen (Theophyllin bzw. Placebo).

Protein	Zeit	Placebo (n=35)	p vs. 0h	Theophyllin (n=31)	p vs. 0h	Alle Patienten (n=66)	p vs. 0h
Gesamt-Eiweiß (mg/dl)	0h	343,6 _± 643,7		244 _± 580,0		297,0 _± 611,9	
	4h	352,5 _± 679,8	p=0,88	285,0 _± 808,6	p=0,54	321,9 _± 735,7	p=0,64
	12h	483,5 _± 930,3	p=0,35	316,6 _± 765,9	p=0,77	405,1 _± 854,7	p=0,33
	24h	324,8 _± 440,7	p=0,72	355,6 _± 827,0	p=0,08	339,3 _± 646,1	p=0,13
Kreatinin (mg/dl)	0h	82,3 _± 48,3		119,9 _± 70,1		99,9 _± 62,0	
	4h	41,0 _± 22,8	p<0,0001*	46,7 _± 43,5	p<0,0001*	43,6 _± 33,6	p<0,0001*
	12h	52,5 _± 36,5	p=0,0005*	69,3 _± 54,5	p<0,0001*	60,4 _± 46,3	p<0,0001*
	24h	80,9 _± 45,0	p=0,99	105,2 _± 83,0	p=0,25	92,3 _± 16,5	p=0,36
Albumin (mg/l)	0h	219,9 _± 503,1		138,4 _± 421,2		181,6 _± 464,7	
	4h	223,1 _± 479,1	p=0,51	188,1 _± 557,6	p=0,54	207,2 _± 512,2	p=0,35
	12h	282,9 _± 661,6	p=0,74	165,3 _± 485,9	p=0,83	227,7 _± 584,3	p=0,72
	24h	183,1 _± 303,0	p=1,0	184,5 _± 585,1	p=0,06	183,8 _± 453,9	p=0,26
β-NAG (U/l)	0h	7,8 _± 22,7		9,2 _± 20,0		8,5 _± 21,3	
	4h	10,9 _± 22,5	p=0,34	29,7 _± 54,0	p=0,0456*	19,4 _± 40,7	p=0,0219*
	12h	19,3 _± 45,9	p=0,07	14,9 _± 36,3	p=0,71	17,2 _± 41,4	p=0,11
	24h	12,5 _± 35,1	p=0,22	20,3 _± 30,9	p=0,09	16,2 _± 33,2	p=0,0329*
α1-Mikroglobulin (mg/l)	0h	19,4 _± 23,0		19,9 _± 18,5		19,7 _± 20,8	
	4h	17,8 _± 21,8	p=0,70	30,0 _± 36,3	p=0,15	23,4 _± 29,6	p=0,44
	12h	20,2 _± 21,9	p=0,68	28,6 _± 38,0	p=0,17	24,1 _± 30,6	p=0,24
	24h	25,6 _± 20,9	p=0,0042*	30,4 _± 40,3	p=0,0178*	27,9 _± 31,3	p=0,0002*

* signifikante Abweichung vom Ausgangs-Wert (0h)

Tab. 8: Zeitverlauf der Proteinurie-Marker

Insgesamt kann man sagen, dass sich die Kinetik der Proteinurie-Marker innerhalb beider Untergruppen nicht voneinander unterschied. Der einzige Unterschied war ein geringgradig signifikanter Anstieg der β -NAG-Ausscheidung nach 4 Stunden in der Theophyllin-Gruppe ($p=0,046$), der in der Placebo-Gruppe nicht beobachtet wurde. Beim gesamten Patientengut ($n=66$) konnte ein signifikanter Anstieg in der β -NAG-Ausscheidung 4 ($p=0,022$) und 24 Stunden ($p=0,033$) Stunden nach Applikation des Kontrastmittels beobachtet werden verglichen mit den Ausgangswerten. Die Kreatininkonzentration im Urin hingegen sank signifikant nach 4 ($p<0,0001$ für beide Gruppen) und 12 Stunden nach Verabreichung des Kontrastmittels. Die Ausscheidung von α -1-Mikroglobulin stieg signifikant 24 Stunden nach Kontrastmittelapplikation in beiden Gruppen an ($p=0,004$ unter Placebo; $p=0,018$ unter Theophyllin; $p = 0,00023$ für alle Patienten). Die Ausscheidung von Gesamt-Eiweiß und Albumin im Urin veränderte sich in keiner der beiden Gruppen nach 4, 12 und 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe signifikant.

3.3 Patienten mit Kontrastmittelnephropathie

3.3.1 Klinische Charakteristika und Risikoprofil

Die klinischen Charakteristika und das Risikoprofil der 12 Patienten, bei denen nach KM-Applikation eine KMN auftrat, zeigt Tabelle 10.

Insgesamt handelt es sich um 12 Patienten im Alter von 41 bis 89 Jahren, deren chronische Niereninsuffizienz bei 8 Patienten auf hypertensive Gefäßveränderungen, bei 3 Patienten auf eine diabetische Nephropathie und bei einem Patienten auf einen medikamentös-toxischen Nierenschaden durch eine Chemotherapie mit Cisplatin zurückgeführt werden konnte. Bei einer Patientin, die an einem arteriellen Hypertonus litt, war etwa ein Jahr vor Untersuchung eine Nierentransplantation durchgeführt worden. Seither nahm sie das Immunsuppressivum Tacrolimus ein, das ebenfalls nephrotoxische Wirkung besitzt.

Die Ausgangskreatininwerte dieser Patienten variierten zwischen 1,3 mg/dl und 6,1 mg/dl und lagen im Mittel bei 2,13 mg/dl.

Der maximale Kreatinin-Anstieg in der Placebogruppe lag zwischen 0,5 mg/dl und 1,5 mg/dl, im Mittel bei 0,76 mg/dl. Bei den beiden Patienten, die trotz Theophyllinprophylaxe eine KMN erlitten hatten, lag der maximale Kreatinin-Anstieg jeweils bei 0,50 mg/dl, damit auch im Mittel bei 0,50 mg/dl. Der mittlere maximale

Kreatinin-Anstieg war also bei den Theophyllinpatienten mit KMN um 0,26 mg/dl geringer als bei den Patienten mit KMN, die eine Placebo-Medikation erhalten hatten. Unter den Patienten mit KMN befanden sich drei Diabetiker, keiner davon jedoch mit einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Die HbA1c-Werte waren bei zwei Patienten erhöht mit Werten von 6,3 % bzw. 7,4%, bei einem Patienten war der HbA1c-Wert nicht bestimmt worden (in der Tabelle gekennzeichnet mit „n.d.“ für „nicht durchgeführt“).

Die applizierte KM-Menge variierte im Bereich zwischen 160 und 530 ml mit einem mittleren Wert von 296,3 ml, der damit um etwa 90 ml höher lag als im Gesamtkollektiv (206,6 ml).

Der Cigarroa-Quotient lag bei 10 Patienten über 5, was für ein hohes Risiko für eine KMN aufgrund von Ausgangs-Kreatininwert und KM-Menge spricht (Cigarroa 1989). Patientin 6 hatte einen Cigarroa-Quotienten von 17,0, Patient 4 sogar von 32,6 und somit ein extrem erhöhtes KMN-Risiko.

Ein ebenfalls wichtiger Risikofaktor, der bei 9 Patienten vorhanden war, war die eingeschränkte Pumpfunktion des Herzens. Die Pumpfunktion wurde bei 6 Patienten als leicht, bei 3 Patienten (Patient 6, 8 und 10) jedoch als stark eingeschränkt eingestuft. Patientin 6, die unter einer koronaren 1-Gefäßerkrankung mit erheblich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion litt, war wegen eines subakuten Vorderwandinfarktes stationär aufgenommen worden. Nach erfolgreicher Rekanalisation und PTCA kam es zu einer ausgeprägten Dissektion im PTCA-Bereich einhergehend mit einem kardiogenen Schock. Es musste eine intraaortale Ballonpumpe gelegt werden. Patient 8, der unter einer koronaren 3-Gefäßerkrankung mit schwer eingeschränkter Pumpfunktion litt, war wegen instabiler Angina pectoris mit Troponin-Erhöpfung aufgenommen worden. Patientin 10 schließlich war wegen zunehmender Belastungsdyspnoe bei bekannter koronarer 3-Gefäßerkrankung mit erheblich eingeschränkter Pumpfunktion und Z.n. aortokoronarer Bypassoperation stationär aufgenommen worden. Bei ihr handelte es sich um einen elektiven Eingriff, bei Patientin 6 und Patient 8 um eine Notfallkoronarangiographie.

Insgesamt lag bei 8 der 12 Patienten mit KMN ein elektiver Eingriff vor, 4 Patienten mussten sich einer Notfallkoronarangiographie unterziehen.

Patient 3 wies sowohl ein erhöhtes Isoenzym MB der Creatinkinase (CK-MB), als auch einen erhöhten Troponin T-Wert (TnT) im Rahmen eines akuten Hinterwandinfarktes auf. Patientin 6 zeigte im Rahmen des subakuten

Vorderwandinfarktes ebenfalls erhöhte CK-MB- und TnT-Werte. Bei Patient 8, der wegen einer instabilen Angina pectoris stationär aufgenommen worden war, war nur ein erhöhter Troponin-Wert aufgefallen, bei Patient 9, der unter stabiler Angina pectoris litt, nur ein erhöhter CK-Wert.

Bei vier Patienten waren weder der CK-MB- noch der Troponin-Wert bestimmt worden (in der Tabelle gekennzeichnet mit „n.d.“ für „nicht durchgeführt“).

Cyclooxygenase-Hemmer und Diuretika wurden von 11 der 12 betroffenen Patienten eingenommen, ACE-Hemmer von insgesamt 10 Patienten. Einen

Calciumantagonisten nahm nur Patient 9, einen AT II-Rezeptorantagonisten nur Patient 7.

Eine Proteinurie, definiert als Ausscheidung von > 150 mg/g Kreatinin im Urin, konnte bei 6 der 10 Patienten, bei denen eine Proteinuriediagnostik vorlag, nachgewiesen werden. Zwei Patienten (Patient 4 und 11) waren diesbezüglich nicht untersucht worden (in der Tabelle gekennzeichnet mit „n.d.“ für „nicht durchgeführt“). 5 der 8 untersuchten Patienten wiesen einen pathologischen Urinstatus auf, dabei waren v.a. Leukozyten, Erythrozyten, Eiweiß, Urobilinogen und Plattenepithelien im Harn nachweisbar. Von vier Patienten lagen keine Urinbefunde vor (in der Tabelle gekennzeichnet mit „n.d.“ für „nicht durchgeführt“).

Patient	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	Häufigkeit/ Mittelwert+SD P1-P12 Patienten mit KMN	Häufigkeit/ Mittelwert+SD Patienten ohne KMN	Vergleich von Patienten mit und ohne KMN
KMN (+/-)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
Theophyllin (+/-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	2/12 (17%)	48/88 (55%)	p=0,014
Alter	66	79	83	42	75	41	71	56	79	65	64	89	67,5+15,2	69,0+10,6	p=0,97
Kreatinin 0h (mg/dl)	1,3	1,9	2,2	6,1	2,0	1,3	2,0	1,8	1,8	1,3	2,4	1,5	2,13+1,3	1,62+0,34	p=0,089
BUN 0h (mg/dl)	21	22	26	77	38	19	30	27	38	32	24	26	30,8+16,1	26,6+11,8	p=0,3
Kreatinin max (mg/dl)	0,5	0,6	0,6	1,1	0,8	0,6	0,7	1,5	0,6	0,6	0,5	0,5	0,72+0,30	0,13+0,15	p<0,0001
Kreatinin bei Entlassung (+/-mg/dl)	0,1	-0,1	0,1	-0,4	0,8	0,4	0,4	1,0	0,2	0,5	0,4	0,3	0,31+0,38	n,d,	n,d,
Menge Kontrastmittel (ml)	330	200	220	310	230	1030	160	450	315	180	350	280	337,9+233	235,7+86	p=0,0474
Kontrastmittel >300ml	+	-	-	+	-	+	-	+	+	-	+	-	6/12 (50%)	15/88 (17%)	p=0,009
Cigarroa-Quotient*	8,6	5,5	8,1	33	5,3	17	4,3	10,8	7,3	3,5	11,2	6,1	9,88+8,04	4,43+1,99	p=0,0002
Cigarroa-Quotient>5	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	10/12 (83%)	28/88 (32%)	p=0,0006
Diabetes (+/-)	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-	4/12 (33%)	28/88 (32%)	p=0,92
Insulin-pflichtig (+/-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/12 (0%)	6/88 (7%)	p=0,35
Hypertonus (+/-)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	12/12 (100%)	83/88 (94%)	p=0,4
Eingeschränkte Herzfunktion (+/-)	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	10/12 (83%)	56/88 (64%)	p=0,18
Proteinurie (+/-)	+	+	-	-	+	+	+		+	+	+	+	10/12 (83%)	20/88 (23%)	p<0,0001
ASS (+/-)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	12/12 (100%)	85/88 (94%)	p=0,52
Diuretika (+/-)	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/12 (83%)	57/88 (65%)	p=0,2
Notfall-Herzkatheter (+/-)	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	4/12 (33%)	4/88 (5%)	p=0,0006
Erhöhte CK (+/-)	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	3/8** (38%)	6/76** (8%)	p=0,01
Erhöhtes TNT (+/-)	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	3/8** (38%)	4/66 ** (6%)	p=0,0041

Tab.9: Vergleich von Patienten mit und ohne Kontrastmittelneuropathie

3.3.2 Verlauf der Kontrastmittelnephropathie

Den zeitlichen Verlauf der Kreatininkonzentrationen bei den Patienten mit KMN zeigt Abbildung 9. Ein signifikanter Kreatininanstieg von $\geq 0,5$ mg/dl bereits nach 12 Stunden trat nur bei 2 Patienten (Patient 4 und 5) (17%) auf, nach 24 Stunden bei 6 Patienten (50%) und bei den übrigen 4 Patienten innerhalb von 48 Stunden (33%), darunter beide KMN – Patienten aus der Theophyllingruppe.

Nur 2 der 12 Patienten mit kontrastmittelinduzierter Nephropathie wurden mit einem Kreatininwert entlassen, der genauso niedrig oder noch niedriger lag als vor der Kontrastmittelapplikation (Abb. 9).

Verglichen mit den Werten vor Kontrastmittelapplikation zeigte sich der mittlere Serumkreatininwert der 12 Patienten mit kontrastmittelinduzierter Nephropathie bei Entlassung signifikant erhöht ($2,44 \pm 1,1$ vs. $2,13 \pm 1,3$ mg/dl, $p = 0,0207$). Aufgrund dieser Tatsache muss eine kontrastmittelinduzierte Niereninsuffizienz für einen längeren Zeitraum angenommen werden.

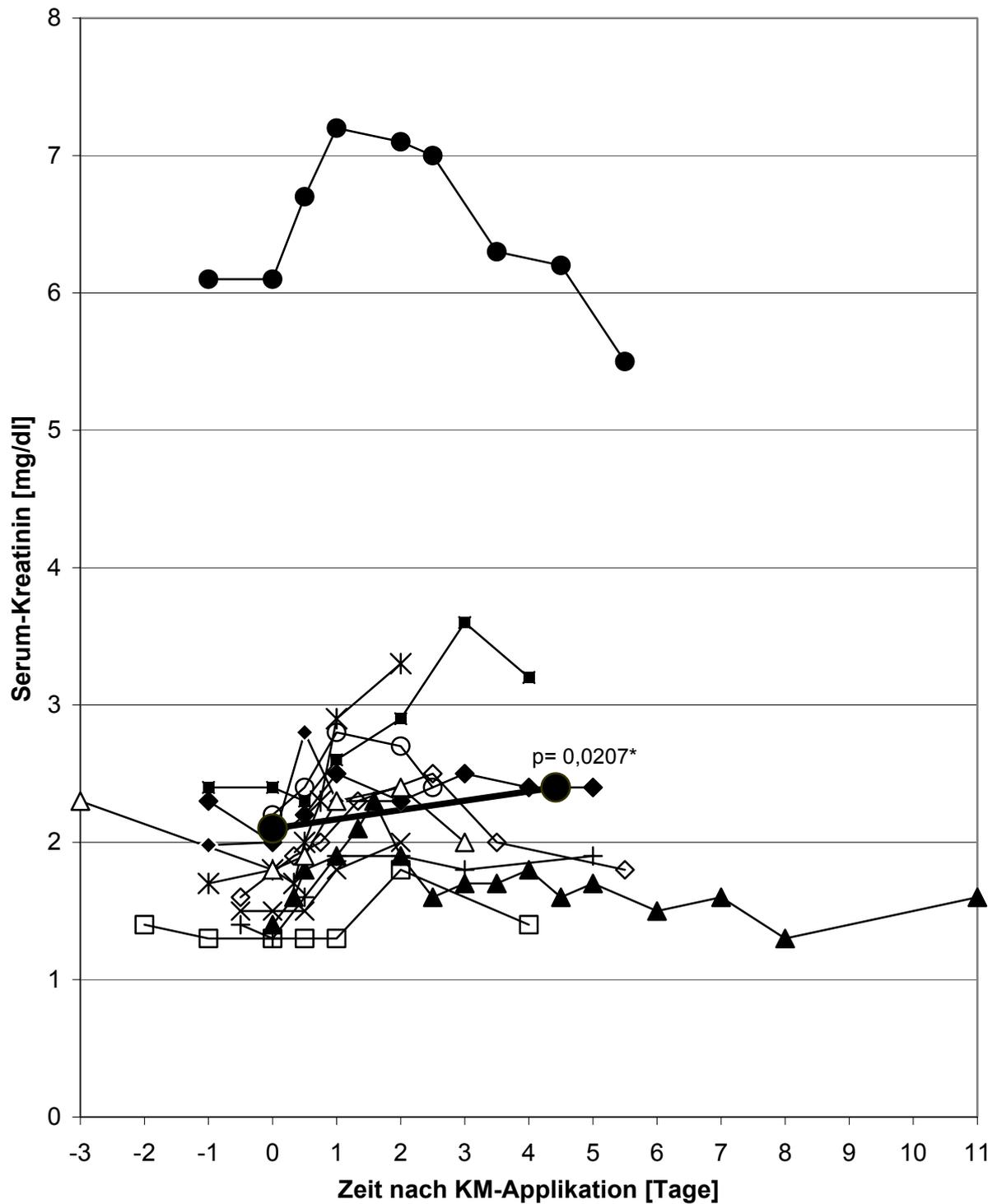


Abb. 10: Zeitverlauf der Serum-Kreatinin-Werte der Patienten mit KMN

3.3.3 Bewertung des Risikoprofils der KMN-Patienten

3.3.3.1 Signifikante Risikofaktoren

Unter den 12 Patienten mit Kontrastmittelneuropathie waren signifikant mehr Patienten, die sich einer Notfallangiographie unterziehen mussten (33 % vs. 5 %, $p = 0,0006$), die erhöhte Ausgangswerte von Troponin T (28 % vs. 6 %, $p=0,0041$) und Creatinkinase (38 % vs. 8 %, $p=0,01$) aufwiesen, die Kontrastmittelmengen von mehr als 300 ml erhielten (50 % vs. 17 %, $p=0,009$), und die einen Cigarroa Quotienten von mehr als 5 hatten (83 % vs. 32 %, $p=0,0006$). Außerdem hatten die Patienten, die unter einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie litten, insgesamt signifikant mehr Kontrastmittel erhalten (338 ± 233 vs. 236 ± 86 ml, $p = 0,0474$) und hatten einen insgesamt signifikant höheren Cigarroa Quotienten ($9,9 \pm 8,0$ vs. $4,4 \pm 2,0$, $p=0,002$).

3.3.3.2 Signifikante prädiktive Parameter

Die multiple Regressionsanalyse des maximalen Anstiegs vom Serumkreatinin-Wert innerhalb von 48 Stunden nach Kontrastmittelapplikation zeigte, dass der Erhalt eines Placebos anstelle von Theophyllin einen signifikanter prädiktiver Faktor für eine KMN darstellt ($p=0,0055$). Dies ist ein weiterer Beleg für die prophylaktische Wirksamkeit von Theophyllin. Weitere signifikante Prädiktoren einer KMN waren der Cigarroa Quotient ($p<0,0001$) und der erhöhte Ausgangswert von Troponin T ($p=0,018$).

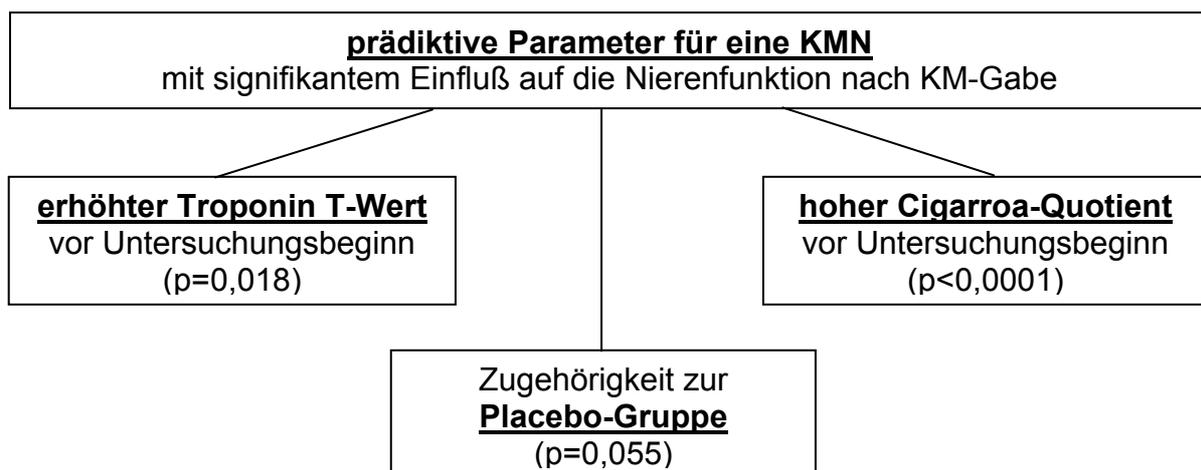


Abb. 11: Prädiktive Parameter

3.3.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

In dieser an 100 niereninsuffizienten Patienten durchgeführten Untersuchung mit ausschließlich intraarterieller KM-Applikation und hoher Anzahl an begleitenden Risikofaktoren konnte die **prophylaktische Wirkung von Theophyllin in dreierlei Hinsicht** nachgewiesen werden:

1. **Reduktion der Inzidenz der KMN um 80 % gegenüber der Placebo-Gruppe**
2. **Verhinderung eines Anstiegs der durchschnittlichen Serumkreatinin Werte nach 12 und 48 Stunden**
3. **Signifikant niedrigerer maximaler Kreatinin-Anstieg in der Regressionsanalyse**

Darüber hinaus war die Häufigkeit folgender **Risikofaktoren für eine KMN** signifikant höher in der Gruppe der KMN-Patienten als bei den übrigen untersuchten Patienten:

- **erhöhtes Ausgangs-Troponin T ($p=0,0041$)**
- **erhöhte Ausgangs-Creatinkinase ($p=0,01$)**
- **Notfall-Untersuchung ($p=0,0006$)**
- **Kontrastmittel-Menge > 300ml ($p=0,009$)**
- **Cigarroa-Quotient > 5 ($p=0,0006$);**

Drei Parameter wurden in der **Regressionsanalyse** als **prädiktive Parameter** für das Auftreten einer KMN identifiziert (siehe Abb. 9):

- **Zugehörigkeit zur Placebo-Gruppe ($p=0,0055$)**
- **Cigarroa-Quotient ($p<0,0001$)**
- **erhöhter Ausgangs-Troponin T-Wert ($p=0,018$);**

Die Proteinuriediagnostik zeigt unabhängig von der Prophylaxe Zeichen der tubulozellulären Schädigung mit Anstieg von β -NAG bereits nach 4 Stunden und gestörter tubulärer Reabsorption mit Anstieg von α -1-Mikroglobulin nach 24 Stunden. Dies spricht aus pathophysiologischer Sicht für eine initial tubuläre Schädigung,

während eine glomeruläre Funktionseinschränkung im 24-stündigen Beobachtungszeitraum nicht auftrat. Vermutlich tritt diese Art der Schädigung nur bei einem Teil der Patienten (messbar auch am Anstieg des Serum-Kreatinins) und erst im Laufe des zweiten Tages nach KM-Applikation auf. Zu diesem Zeitpunkt wurden die Proteinurie-Parameter in unserer Studie allerdings nicht mehr untersucht, folgende Studien sollten daher die Proteinurie-Diagnostik auf diesen Zeitraum ausdehnen.

4. Diskussion

4.1 Klinische Relevanz der KMN

Die KMN steht an dritter Stelle der Hauptursachen für ein akutes Nierenversagen und stellt damit im klinischen Alltag ein großes Problem dar (Hou 1983). Darauf konnte auch die Einführung nieder- und isoosmolarer Kontrastmittel nur begrenzt Einfluss nehmen.

Das Auftreten einer KMN ist verbunden mit einer deutlich längeren Krankenhausverweildauer (Abizaid 1999) und einer signifikant höheren Mortalität (Levy 1996, Rihal 2002). Bei KMN-Patienten, die aufgrund der Kontrastmittelschädigung dialysepflichtig werden, wurde eine Krankenhausmortalität von 36 % ermittelt (McCullough 1997).

Die Inzidenz der KMN ist abhängig von verschiedenen Risikofaktoren, die bereits vielfach untersucht worden sind. Auch die Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren scheint dabei einen Einfluss auf die Inzidenz zu nehmen. Zu den am besten untersuchten und als gesichert geltenden Risikofaktoren gehören: ein hohes Alter des Patienten (>70 Jahre) (Davidson 1989, Rich 1990, Iakovou 2003), eine vorbestehende Niereninsuffizienz (Serumkreatinin $\geq 1,3$ mg/dl, verminderte Kreatininclearance), das Vorhandensein von Diabetes mellitus (D'Elia 1982, Lautin 1991, Moore 1992, Parfrey 1989, Rich 1990) und arteriellem Hypertonus (Cochran 1983, Rich 1990, VanZee 1978), Herzinsuffizienz (NYHA \geq III, Ejektionsfraktion < 50 %) (Manske 1990, Moore 1992, Rich 1990, Taliercio 1986), eine nephrotoxische Begleitmedikation (NSAIDs, Aminoglykoside, Vancomycin, Amphotericin B, Ciclosporin A) (Cantley 1993, Cunha 2002, Gurkowski 1995, Heyman 1997, Shusterman 1987) oder Diuretikatherapie, sowie eine bestehende Dehydratation (Moore 1992, Solomon 1994, Weinstein 1992), die wiederholte Kontrastmittelexposition (Taliercio 1986), Proteinurie (Cochran 1983), ein Cigarroa Quotient > 5 (Kontrastmittel [ml] x Kreatinin [mg/dl]/kg KG > 5) (Cigarroa 1989, Freeman 2002, Manske 1990, McCullough 1997, Rich 1990, Taliercio 1986) und das Vorhandensein eines Plasmozytoms bzw. einer Paraproteinurie (Leucutia 1961, McCarthy 1992).

Bei Hochrisikopatienten kommt es trotz sorgfältiger Bilanzierung und ausreichender Hydrierung in bis zu 50 % der Fälle zu einer KMN (Tepel 2000).

Bislang existiert jedoch keine kausale Therapie einer durch Kontrastmittel verursachten Nierenschädigung. Daher kommt der Prophylaxe eine entscheidende Bedeutung zu.

Wie im Abschnitt Pathophysiologie erläutert wurde, kommt Adenosin unter den renalen Vasokonstriktoren eine besonders große Bedeutung bei der Entstehung einer KMN zu.

Ziel der vorliegenden Studie war es nun, die nephroprotektive Bedeutung des kompetitiven Adenosinantagonisten Theophyllin zu belegen.

Dazu wurden einhundert Patienten untersucht, die sich einer Koronarangiographie mit Kontrastmittelmengen von mindestens 100 ml unterzogen. Neben der Bewertung der Theophyllin-Prophylaxe wurde auch der zeitliche Verlauf von 5 Proteinurie-Markern und der prädiktive Wert mehrerer kardialer Parameter und Risikofaktoren für eine KMN untersucht.

4.2 Schlüsselrolle von Adenosin in der Pathogenese der KMN

Es ist schwierig, die genaue Pathogenese des KM-induzierten Nierenversagens zu beschreiben, obwohl dazu schon viele experimentelle Daten erhoben worden sind.

Zwei pathogenetische Mechanismen scheinen für das Auftreten der Kontrastmittelnephrotoxizität verantwortlich zu sein (Byrd 1979, Mudge 1980). Dazu gehören neben der direkten tubulären Zelltoxizität auch hämodynamische Veränderungen im Sinne einer Ischämie mit konsekutiver Hypoxie, v.a. im äußeren Nierenmark. Die vormals angenommene tubuläre Obstruktion ist als fraglich anzusehen. Daneben sind Veränderungen in der Mikrozirkulation und immunologische Reaktionen zu nennen (Byrd 1979).

Folgende vasoaktive Substanzen werden als Mediatoren dieser renalen Vorgänge diskutiert: Adenosin (Osswald 1984), Endothelin (Bird 1996, Clark 1997, Heyman 1992, Oldroyd 1994), Stickstoffmonoxid (Agmon 1994), Prostaglandine (Cantley 1993, Agmon 1994, Gurkowski 1995), freie Sauerstoffradikale (Bakris 1990, Briguori 2002, Diaz-Sandoval 2002, Katholi 1995, Shyu 2002, Tepel 2000, Yoshioka 1992) und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (Caldicott 1970, Larson 1983).

Diese Substanzen sind in erster Linie für die bereits oben beschriebene Abnahme des renalen Blutflusses mit folgender medullärer Hypoxie verantwortlich. Welcher dieser Mediatoren in welchem Maße daran beteiligt ist, ist damit auch für die effektive Prophylaxe der KMN von entscheidendem Interesse, um dem entsprechenden Pathomechanismus entgegenwirken zu können.

Adenosin scheint bei den hämodynamischen Veränderungen eine große Rolle zu spielen: es handelt sich dabei um eine vasoaktive Substanz, die in den meisten

Blutgefäßen des Körpers zu einer Vasodilatation, in der Niere jedoch zur Vasokonstriktion führt. Der Gehalt an Adenosin, die in der Niere normalerweise 5 nmol/g Nierengewebe beträgt, steigt unter besonderen Bedingungen stark an: das ist unter hypoxischen Bedingungen oder bei osmotischer Diurese mit Steigerung des aktiven NaCl-Rücktransportes der Fall. Dann nämlich übersteigt die ATP-Hydrolyse die ATP-Synthese und die Konzentration von Adenosin in der Niere nimmt stark zu. Das angefallene Adenosin wirkt nun vasokonstriktorisch auf die nierenversorgenden Blutgefäße und verursacht dadurch einen Abfall von GFR und RBF. Damit tritt der sogenannte „tubuloglomeruläre Feedbackmechanismus“ in Kraft, der durch Autoregulation dafür sorgt, dass unter erhöhter Adenosinkonzentration die Menge an filtrierten Molekülen und der renale Sauerstoffbedarf abnimmt (Osswald 1984). Es entsteht dadurch ein Kontrollmechanismus, der die Rate der glomerulären Filtration an die tubuläre Reabsorptionsfähigkeit anpasst und damit einer „Überlastung“ des Organs entgegenwirkt.

Die intravasale Applikation von KM führt zur osmotischen Diurese, damit zum Verbrauch von ATP und dadurch wiederum zum verstärktem Anfall von Adenosin, das in oben genannter Weise den tubuloglomerulären Feedbackmechanismus in Gang setzt. Damit lässt sich also der Zusammenhang zwischen der Gabe von KM und den hämodynamischen Veränderungen der Niere erklären.

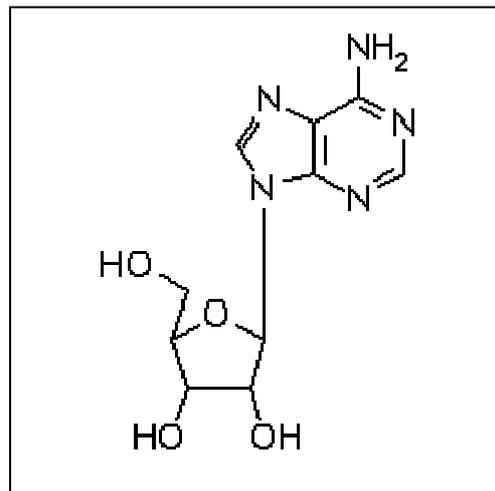


Abb. 12: Adenosin

4.3 Der Adenosinantagonist Theophyllin als Prophylaxe der KMN

4.3.1 Anwendungsgebiet und Pharmakokinetik

Theophyllin ist ein kompetitiver, unselektiver Adenosin-Antagonist und gehört zur Gruppe der Methylxanthine. Es wird heute hauptsächlich in der Langzeittherapie chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen sowie zur Behandlung des Asthma bronchiale und beim Status asthmaticus eingesetzt. Daneben findet es Anwendung beim Apnoesyndrom des unreifen Neugeborenen zur Stimulation des Atemzentrums. Die Metabolisierung erfolgt zu 90% über das Cytochrom P450 - Enzymsystem der Leber, die Ausscheidung in gering veränderter Form über die Niere. Die erheblichen individuellen Schwankungen der Elimination und die geringe therapeutische Breite machen regelmäßige Bestimmungen des Serumspiegels von Theophyllin unter Dauertherapie erforderlich. Der therapeutische Bereich liegt dabei bei 8-20 µg/ml. Bereits bei Konzentrationen von 15-20 µg/ml kann es zu gastrointestinalen (Übelkeit, Erbrechen) und kardiovaskulären (Tachykardie, Blutdruckabfall) Nebenwirkungen kommen, bei Serumspiegeln > 40 µg/ml stehen zentralnervöse Symptome (Exzitationen, Seh-/Hörstörungen, Krampfanfälle) im Vordergrund.

4.3.2 Wirkmechanismus

Als tierexperimentell bewiesen war, dass Adenosin eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der KMN einnimmt, versuchte man nun im Umkehrschluss zu prüfen, ob ein Adenosinrezeptorantagonist eine KMN verhindern oder zumindest abschwächen könnte.

Man erzeugte im Tiermodell ein akutes Nierenversagen, entweder durch Klippen der Arteria renalis (Gouyon 1988, Lin 1986, Lin 1988) oder durch Injektion nephrotoxischer Substanzen (Arend 1987, Bidani 1983, Bowmer 1988, Kellett 1988, Lin 1986). Anschließend wurde mit Theophyllin versucht, die GFR aufrecht zu erhalten. Das auch gelang auch. Der nephroprotektive Effekt des Adenosin-Rezeptor-Antagonisten Theophyllin beruht hauptsächlich auf seinem glomerulären Adenosinantagonismus. Es blockiert dabei unselektiv sowohl die α 1- als auch die α 2-Rezeptoren, an denen Adenosin renal wirksam ist (Osswald 1995).

Mittlerweile gibt es in tierexperimentellen Studien auch vielversprechende Ergebnisse zu spezifischen A1-Rezeptor-Blockern, z.B. KW-3902 (Lee 2006, Yao 2001). Klinische Studien sind abzuwarten.

Kontrastmittel schädigen durch ihre osmotische Wirkung Tubuluszellen. Das wiederum resultiert in einem erhöhten Verbrauch von Adenosintriphosphat und der daraus folgenden Freisetzung von Adenosin (Osswald 1995, Katholi 1995).

Im Gegensatz zu anderen Geweben, in denen Adenosin zu einer Hyperämie führt, bewirkt es in der Niere eine Vasokonstriktion des Vas afferens über den Adenosin-1-Rezeptor (Arakawa 1996, Oldroyd 2000, Deray 1990, Spielman 1984, Spielman 1991, Tello 2003). Mit einer Zunahme der Niereninsuffizienz steigt auch der ATP – Verbrauch und schließlich auch die adenosinvermittelte Vasokonstriktion (Arakawa 1996, Pflueger 1995). Dies mag den geringer ausgeprägten protektiven Effekt von Theophyllin bei Patienten erklären, die unter einer leichteren Form der Niereninsuffizienz leiden. Die Bedeutung von Adenosin unter den anderen Mediatoren der kontrastmittelinduzierten Nephropathie wird noch weiter betont durch die Erkenntnis, dass das Verhindern der Adenosin-Wiederaufnahme durch Dipyridamol die kontrastmittelinduzierte Niereninsuffizienz-Rate signifikant erhöht (Arend 1987, Katholi 1995). Daneben führt es zu einem 70 %-igen Rückgang der totalen Nierendurchblutung (Tello 2003).

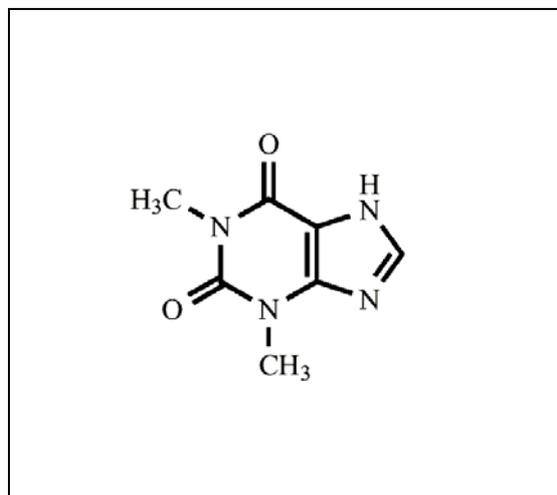


Abb.13: Theophyllin

4.3.3 Analyse der bisherigen klinischen Daten

Einen summarischen Überblick über die bisher publizierten Studien zur Prophylaxe mit Theophyllin gibt Tabelle 10.

Keine der bisher durchgeführten 15 Studien wies ein erhöhtes Risiko für eine KMN in der Behandlungsgruppe unter Theophyllin nach, was z.B. in einzelnen Studien zur Prophylaxe mit Endothelin-Antagonisten, Kalzium-Antagonisten, ACE-Hemmern und Dopamin der Fall ist (Diez 1999, Navis 1996, Spangberg-Viklund 1996, Wang 2000, Weisberg 1994). Die unseres Wissens erste Studie untersuchte 21 Patienten, die Kontrastmittel im Rahmen einer Koronarangiographie erhielten. Prophylaktisch wurden etwa 1,5 mg/kg KG Theophyllin verabreicht. Diese randomisierte placebokontrollierte Studie konnte keinen Vorteil von Theophyllin bezüglich des Abfall der Kreatininclearance nach KM-Gabe zeigen (Gandhi 1992). Es wurde dabei allerdings eine sehr kleine Patientenzahl (n=21) untersucht, die verhältnismäßig große Mengen an KM bei einer wiederum kleinen Theophyllindosis (etwa 125 mg) erhielt. Damit ist es als sehr fraglich anzusehen, ob der Theophyllinspiegel überhaupt im therapeutischen Bereich lag. Aus diesem Grund ging die genannte Studie auch nicht in die vorliegende Metaanalyse ein.

Insgesamt muss man feststellen, dass die Studienqualität der einzelnen Erhebungen stark variiert. Dabei kommen oftmals kleine Studien, die Patienten mit einem eher günstigen Nebenwirkungsprofil einschließen, zu einem negativen Ergebnis für Theophyllin (Gandhi 1992, Kramer 2002). Auch die retrospektive Case-Control-Studie von Shammas et al sowie die prospektive Placebo-kontrollierte Studie von Abizaid et al wiesen keinen Effekt der Theophyllin-Prophylaxe nach. Mit 26 bzw. 20 Patienten in der Theophyllin-Gruppe handelt es sich dabei ebenfalls um sehr kleine Behandlungsgruppen, so dass ein Fehler II. Art möglich erscheint (Abizaid 1999, Shammas 2001). Zudem lag bei Shammas keine randomisierte, sondern eine retrospektive Studie vor, was das negative Ergebnis noch fragwürdiger erscheinen lässt. In der Studie von Abizaid ergaben sich insgesamt sehr hohe Inzidenzen (30 bzw. 35 %) für eine KMN.

Ernster müssen hingegen zwei andere Studien zu Theophyllin genommen werden, die ebenfalls kein Benefit nachweisen konnten (Dussol 2006, Erley 1999). Dabei wurden jeweils Patienten mit mäßig ausgeprägter Niereninsuffizienz eingeschlossen. Insgesamt waren die Inzidenzen einer KMN mit 5,7 bzw. 7,5 % jedoch ziemlich niedrig und lassen im Vergleich zur durchschnittlichen KMN-Inzidenz von etwa 15 % in den Placebo-Gruppen vergleichbarer Studien (z.B. Huber

2002, Huber 2006) dennoch einen Trend zur Risikoreduktion erkennen. Außerdem ließ sich in der Studie von Erley ein Vorteil für Theophyllin bezüglich der Proteinurie nachweisen, die β -NAG Ausscheidung stieg nämlich nur in der Placebo-Gruppe signifikant an, nicht jedoch in der Theophyllin-Gruppe. Außerdem ergab sich ein Benefit für Patienten, die nicht ausreichend vorgewässert werden konnten (Erley 1999). Zur Studie von Dussol muss angemerkt werden, dass der Cigarroa-Quotient in der Theophyllin-Gruppe über dem der Placebo-Gruppen (NaCl oral oder intravenös) lag, eine Tatsache, die ihrerseits Einfluss auf das Risiko einer KMN hat, wie auch das Ergebnis unserer Regressionsanalyse gezeigt hat.

In einigen anfänglichen Studien mit geringer Fallzahl ließ sich der positive Einfluß von Theophyllin nur mit sehr sensitiven Methoden (GFR, RPF, Kreatinin-Clearance) nachweisen (Erley 1994, Kolonko 1998).

Dies wurde in großen, randomisierten, placebokontrollierten Studien bestätigt, die Hochrisiko-Patienten (Intensivpatienten, Diabetiker, Herzkatheterpatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) einschlossen und dabei in mehrerlei Hinsicht ein Benefit für Theophyllin nachweisen konnten (Huber 2002, Huber 2006, Kapoor 2002, Katholi 1995). Dies war bezüglich einer Stabilität von Kreatinin-Werten, der Nierenfunktion nach KM-Applikation sowie bezüglich der Verbesserung der Proteinurie der Fall. Theophyllin konnte dabei die KM-Toxizität am proximalen und distalen Tubulus senken, was sich anhand einer deutlich reduzierten Ausscheidung von β 2-Mikroglobulin und β -NAG quantifizieren ließ (Huber 2002).

Insgesamt ergaben diese Studien eine drastische Risikominderung des KMN-Risikos unter Theophyllin-Prophylaxe, bei Huber et al um mehr als 80 % bei einem gleichzeitigen Rückgang der Mortalitätsrate um 40 % an einem Hochrisikokollektiv von Intensivpatienten (Huber 2006).

Es stellt sich die Frage, in welcher Darreichungsform und Dosierung Theophyllin verabreicht werden sollte. Ein Vorteil zeigt sich dabei in einer intravenösen Verabreichung kurz vor Untersuchungsbeginn, da Theophyllin auf diesem Weg schneller anflutet und somit besser steuerbar ist als bei oraler Anwendung. Allerdings ließen sich auch unter oraler Gabe positive Studienergebnisse nachweisen (2,88 mg/kg KG alle 12 Stunden in vier Dosen bzw. 810 mg per os über 4 Tage) (Katholi 1995, Erley 1996). Dabei wurde Theophyllin mehrfach verabreicht, eine Einmaldosis konnte hingegen keinen positiven Effekt zeigen (Dussol 2006).

Die Effizienz einer einmaligen Kurzinfusion von Theophyllin hat sich neben unserer auch in mehreren anderen Studien bewährt, nur die Studie von Erley kam zu keinem

positiven Ergebnis (Erley 1999). Ob die Darreichungsform und Dosierung Einfluß auf das Maß an Reduktion des KMN-Risikos hat, ist aber noch nicht geklärt.

Zusammenfassend kann man nun sagen, dass eine einmalige intravenöse Kurzinfusion von Theophyllin bei Hochrisiko-Patienten, Diabetikern und nicht ausreichend hydrierten bzw. hydrierbaren Patienten das Risiko einer KMN senken kann.

Dennoch ist die Datenlage noch nicht eindeutig genug, um endgültige Schlüsse zu ziehen. Weitere Untersuchungen sind nötig, um die Bedeutung von Theophyllin in der Prophylaxe der KMN endgültig festlegen zu können.

Autor	Jahr	Patientenzahl [n]	Inzidenz KMN vs. Placebo (%)	Signifikanz	Ausgangskreatinin [mg/dl]	KM-Menge [ml]	Untersuchungen	Dosierung
Abizaid	1999	40	35 vs 30	nein	2,1	190	HK	4 mg/kg KG i.v. als Bolus, danach 0,4 mg/kg/h
Bader	2001	19	21	(nein)	2,1	>60	HK, Angio, CT	5mg/kg KG i.v. vor KM
Dussol	2006	157	7,5 vs. 5,2	nein	2,3	124	HK, Angio, CT	5mg/kg KG oral 1 h vor KM
Erley I	1994	39	GFR+4% vs. 14%	ja	GFR 82 ml/min	100	?	5mg/kg KG i.v. vor KM
Erley II	1999	64	5,7 vs. 3,4	(nein)	1,8	125	Angio, CT	oral 270 mg morgens und 540 mg abends, 2d vor bis 3 d nach KM
Gandhi	1992	21	15 vs. 13	nein	keine Angaben	keine Angaben	?	125 mg orals 2x/d, 24 h vor und 48 h nach KM
Huber I	2001	150	2	(ja)	1,5	169	HK, Angio, CT	200 mg i.v. vor KM
Huber II	2002	100	4 vs. 16	ja	2	207	HK, Angio, CT	200 mg i.v. vor KM
Huber III	2003	100	4 vs. 20	ja	1,7	207	HK	200 mg i.v. vor KM
Huber IV	2006	150	4 vs. 2 vs. 12	(ja)	1,3	157	HK, Angio, CT	200 mg i.v. vor KM
Kapoor	2002	70	0 vs. 14,3	ja	1,2	79	Angio	200 mg oral 2x/d, 24 vor bis 48 h nach KM
Katholi	1995	93	GFR ± 0 vs. 18 % (LOCM)	ja	1,3	111	HK	2,88 mg/kg KG oral 2x/d, vor und nach KM
Kolnko	1998	58	ΔKrea 48-0: 0 vs. 0,28 mg/dl	ja(Def GFR)	1	40	HK, Angio, CT	165 mg i.v. vor KM
Kramer	2002	56	3,6 vs. 7,1	nein	0,8	?	Bypass	Bolus 4 mg/kgKG iv zu Beginn Anästhesie, dann 0,25 mg/kgKG/h über 4 h
Shammas	2001	26	?	nein	?	?	?	200 mg i.v. 30 min vor KM

Tab. 10: Kontrollierte Studien zur KMN-Prophylaxe mit Theophyllin

4.3.4 Metaanalysen zur KMN-Prophylaxe mit Theophyllin

Zur KMN-Prophylaxe mit Theophyllin existieren bis dato nur wenige Metaanalysen (Bagshaw 2005, Ix 2004, Pannu 2006). Diese kommen alle zu einem ähnlichen Ergebnis:

Theophyllin zeigt eine deutliche Tendenz, das KMN-Risiko zu senken, was sich in einer Abschwächung des Kreatinin-Anstiegs und einer Stabilisierung der Nierenfunktion zeigt.

In die Metaanalyse von Bagshaw et al wurden 9 placebokontrollierte, randomisierte Studien eingeschlossen (n=585) (Abizaid 1999, Erley 1994, Erley 1999, Gandhi 1992, Huber 2002, Huber 2003 (=vorliegende Studie), Katholi 1995, Kapoor 2002, Kolonko 1998). Diese verglichen die KMN-Prophylaxe mit Theophyllin mit einem Placebo bei Patienten, die sich einer Angio- oder Computertomographie unterziehen mussten. Dabei zeigte sich bei 3 der genannten Studien ein positiver Effekt von Theophyllin (Huber 2002 und 2003, Kapoor 2002), bei weiteren dreien konnte dieser Effekt jedoch nicht nachgewiesen werden (Abizaid 1999, Erley 1999, Gandhi 1992). Wie bereits weiter oben erwähnt wurde, handelt es sich bei der Studie von Gandhi et al um eine sehr kleine Studie, bei der die Patienten relativ große Mengen an KM bei einer vergleichsweise geringen Menge an Theophyllin erhalten hatten. Dies hat mit großer Wahrscheinlichkeit zu einer negativen Beeinflussung des Gesamtergebnisses geführt. In der Studie von Erley et al (1999) zeigte sich trotz des fehlenden Benefits von Theophyllin in Bezug auf den Serumkreatininwert ein Vorteil bezüglich der Proteinurie.

Insgesamt kann man jedoch trotz großer Heterogenität im Studiendesign (z.B. Art und Applikationsweise des Kontrastmittels) der einzelnen eingeschlossenen Studien einen Trend zur Risikoreduktion bei KMN-Prophylaxe mit Theophyllin verzeichnen. Insgesamt konnte eine Risikoreduktion von 60% (OR 0,40 [95% CI, 0,14-1,16; p=0.09]) errechnet werden. Bei einer Subgruppen-Analyse erwies sich Theophyllin als günstig bei Verwendung toxischerer ionischer KM und ungenügend hydrierten Patienten.

In der Metaanalyse von Ix et al, die 7 der 9 von Bagshaw eingeschlossenen randomisierten, placebokontrollierte Studien gesondert untersucht hatte (Abizaid 1999, Erley 1994 und 1999, Huber 2003 (=vorliegende Studie), Kapoor 2002, Katholi 1995, Kolonko 1995, n=480), zeigte ebenfalls den Trend zur Reduzierung des KMN-Risikos unter Theophyllinprophylaxe (Ix 2004).

Im Vergleich der 48h- mit den Screening-Werten liegt der Serum-Kreatinin Wert unter Placebo 0,17 mg/dl (Bagshaw 2005) bzw. 0,13 mg/dl (Ix 2004) höher als unter Theophyllin-Gabe.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die derzeitige Studienlage dafür spricht, dass der nicht-selektive Adenosinantagonist Theophyllin einen positiven Einfluss auf die Veränderungen der renalen Hämodynamik nach Gabe von Röntgenkontrastmitteln hat. Ob die Prophylaxe mit Theophyllin tatsächlich evidenzbasiert ist und wie sie sich diesbezüglich im Vergleich zum zweiten der beiden meist diskutierten prophylaktischen Maßnahmen, dem Acetylcystein, verhält, soll zu einem späteren Zeitpunkt genauer betrachtet werden. Darüber hinaus soll geprüft werden, ob eine Kombination aus beiden anzustreben ist.

4.3.5 Bewertung der Ergebnisse unserer Studie

Ziel unserer placebokontrollierten Studie war es, den nephroprotektiven Effekt einer einzigen Kurzinfusion von 200 mg Theophyllin (Bronchoparat®) 30 Minuten vor Verabreichung von Kontrastmittel an einer großen Zahl von Patienten (n=100) zu überprüfen.

Dies konnte in dreierlei Hinsicht gezeigt werden:

Primärer Endpunkt der Studie war der Nachweis, dass Theophyllin die Inzidenz der KMN um 80 % im Vergleich zur Placebogruppe senken konnte (von 20% in der Placebo- auf 4% in der Theophyllin-Gruppe). Zum anderen konnte der Anstieg des mittleren Serum-Kreatinin-Wertes 12 und 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe im Gegensatz zur Placebogruppe verhindert werden. Schließlich wurde in einem Regressionsmodell zur Analyse der Risikofaktoren der KMN die Zugehörigkeit zur Theophyllin-Gruppe als protektiver Faktor bewertet.

Somit konnte in der vorliegenden Studie die Wirksamkeit und klinische Relevanz des Adenosinantagonisten Theophyllin in der Prophylaxe der KMN bestätigt werden.

4.3.5.1 Patientengut

In die vorliegende Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die mindestens zwei Risikofaktoren für eine KMN mitbrachten. Als essentielles Einschlusskriterium galt dabei die eingeschränkte Nierenfunktion, definiert als erhöhter Serumkreatininwert [mg/dl]. Dieser lag in der Placebogruppe im Mittel bei 1,72 mg/dl und in der Theophyllingruppe bei 1,65 mg/dl.

Daneben lagen weitere Risikofaktoren in unterschiedlicher Häufigkeit vor, wie ein arterieller Hypertonus bei 95%, ein manifester Diabetes mellitus bei 31% bzw. ein pathologischer HbA1c-Wert bei 25%, eine pathologische Proteinurie bei 55% und eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion bei 31% der Patienten. Darunter sind auch Patienten mit einer höhergradigen Herzinsuffizienz subsummiert, die bewusst in die Studie eingeschlossen wurden, um den Bedingungen im klinischen Alltag mehr gerecht zu werden als mit einem vorselektionierten und auf die KM-Untersuchung speziell vorbereiteten Patientengut.

Der extrem hohe prozentuale Anteil an Hypertonikern ist durch das kardiologische Patientengut zu erklären, da in der vorliegenden Studie ausschließlich kardiologische Patienten untersucht wurden, die sich einer Koronarangiographie unterziehen mussten. Als Mindestmenge an appliziertem Kontrastmittel wurden 100 ml festgesetzt. Die durchschnittliche Kontrastmittelmenge lag bei 248 ml und damit deutlich höher als in den vorangegangenen Studien von Kolonko et al. (etwa 40 ml) (Kolonko 1998), Katholi et al. (etwa 100 ml) (Katholi 1995), Erley et al. (etwa 125 ml) (Erley 1994) und etwas höher als bei Huber et al. (etwa 206 ml) (Huber 2002).

Kein Patient erhielt eine spezielle KMN-Prophylaxe abgesehen von Hydrierungsmaßnahmen.

Insgesamt kann man sagen, dass es sich dabei um ein Patientengut handelte, dass ein hohes Risiko mitbrachte, an einer KMN zu erkranken.

4.3.5.2 Signifikante Risikofaktoren und positiv prädiktive Parameter einer KMN

Zusätzlich zur medizinischen Prophylaxe und Wässerung bei Kontrastmittelapplikation ist das Erkennen von Risikopatienten und das Minimieren von Risikofaktoren essentiell für das Verhindern einer KMN.

Signifikante Risikofaktoren für das Auftreten einer KMN waren in unserer Studie

- **eine große Kontrastmittelmenge mit einem kritischen Wert bei 300 ml**
- **die Durchführung einer Notfall-Koronarangiographie**
- **ein erhöhtes Ausgangs-Troponin T**
- **eine erhöhte Ausgangs-Creatinkinase und**
- **ein hoher Cigarroa-Quotient (>5).**

Wir setzten dabei die gleiche kritische Schwelle des Cigarroa-Quotienten bei > 5 wie Cigarroa et al. (Cigarroa 1989).

In der Regressionsanalyse lieferten neben der Zugehörigkeit zur Placebo-Gruppe auch ein Cigarroa-Quotient > 5 und ein erhöhter Troponin T-Wert einen positiven Vorhersagewert sowohl bezüglich des maximalen Anstiegs des Kreatininwertes als auch des Auftretens einer KMN gemäß Barretts Definition (Barrett 1994).

Erhöhte Troponin T-Werte werden nicht nur bei myokardialen Schaden gefunden, sondern auch bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion.

Damit können die drei genannten Faktoren als positiv prädiktive Parameter des Auftretens einer KMN bei niereninsuffizienten Patienten herangezogen werden.

Unseres Wissens sind dies nun die ersten Daten, die einen positiv prädiktiven Wert dieser Parameter konstatieren.

Gerade die Creatinkinase und das Troponin T sind Laborwerte, die sehr häufig routinemäßig bei Patienten bestimmt werden, die sich einer Koronarangiographie unterziehen. Erhöhte CK-Werte waren interessanterweise nur aussagekräftig bezüglich des Auftretens einer KMN, nicht jedoch bezüglich des maximalen Kreatininwertes.

4.3.5.3 Proteinurie

Röntgenkontrastmittel weisen neben hämodynamischen Veränderungen auch direkt zytotoxische Effekte auf das Tubulusepithel auf (Andersen 1994, Haller 1997, Humes 1987).

Viele Studien haben gezeigt, dass sich verschiedenste Proteine und Enzyme nach Kontrastmittelgabe im Harn vermehrt nachweisen lassen (Carraro 1993, Cavaliere 1987, Nicot 1984, Parvez 1990, Stacul 1987).

Daher gilt die quantitative Bestimmung verschiedener tubulärer Enzyme im Urin als sensitive Methode zur Messung der tubulotoxischen Effekte von KM.

Das Muster der Enzymausscheidung lässt in einigen Studien auch den Schluß zu, daß vor allem das proximale Tubulusepithel betroffen ist (Nicot 1984, Stacul 1987).

Im Gegensatz zu Barretts Definition korrelierten die Veränderungen in der Proteinurie in unserer Studie nicht zwingend mit dem klinischen Outcome der Patienten. Die komplette Proteinuriediagnostik wurde in unserer Studie bei insgesamt 66 Patienten durchgeführt (31 aus der Theophyllin - , 35 aus der Placebogruppe). Dabei wurde die Proteinausscheidung im Urin vor und bis maximal 24 Stunden nach Gabe des Kontrastmittels untersucht. Ähnlich wie in früheren Studien (Carraro 1993, Erley 1999, Huber 2002, Hunter 1992, Jakobsen 1996, Murakami 1996) haben wir in beiden Gruppen einen Anstieg der β -NAG-Freisetzung 4 und 24 Stunden nach Kontrastmittelapplikation feststellen können.

Aufgrund der geringeren Anzahl an Patienten, die in den Proteinurie-Teil unserer Studie eingeschlossen wurden, wäre der Anstieg 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe allerdings nur dann signifikant, wenn wir alle Patienten diesbezüglich untersucht hätten.

Der grenzwertig signifikante Anstieg der β -NAG Ausscheidung 4 Stunden nach Kontrastmittelapplikation wurde nur bei den Patienten der Theophyllin-Gruppe beobachtet ($p=0,046$), nicht jedoch innerhalb der Kontrollgruppe. Das steht im Gegensatz zu zwei Studien, die zusätzlich zur Protektion des Glomerulum auch einen tubulären Schutz durch Gabe von Theophyllin nachweisen konnten (Erley 1999, Huber 2002). Eine dieser Studien zeigte, dass durch Theophyllin ein Anstieg der β -NAG Ausschüttung 48 und 72 Stunden nach Kontrastmittelapplikation verhindert werden kann (Erley 1999). Wir hingegen untersuchten die Proteinurie nicht länger als 24 Stunden nach KM-Gabe.

In der anderen Studie (Huber 2002) blieb der in der Placebo-Gruppe 24 Stunden nach KM-Applikation beobachtete Anstieg von β -NAG in der Theophyllin-Gruppe ebenfalls aus.

Neben dem Anstieg der β -NAG – Ausscheidung zeigte sich ein Anstieg in der α -1-Mikroglobulin-Ausschüttung in beiden Studiengruppen, der Hinweis auf einen tubulären Schaden unabhängig von der Theophyllinapplikation gibt.

Eine vermehrte Ausscheidung von α -1- oder β -2-Mikroglobulin wurde auch in mehreren anderen Studien beobachtet (Carraro 1993, Jakobsen 1994, Kolonko 1998, Stacul 1987).

Der Abfall der Urinkreatinin-Ausschüttung kann hauptsächlich durch den osmotisch-diuretischen Effekt des Kontrastmittels erklärt werden. Zudem könnte noch eine eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate zu diesem Phänomen beitragen.

Zwei zusätzliche Marker, die einen glomerulären Schaden anzeigen, nämlich das Gesamtprotein und das Albumin, ließen sich jedoch zu keinem Zeitpunkt in keiner der beiden Gruppen in erhöhter Konzentration im Urin nachweisen. Letzteres wird in der Niere glomerulär filtriert und nicht rückresorbiert.

Insgesamt muss man jedoch feststellen, dass die Proteinuriediagnostik aufgrund des großen diagnostischen Aufwands und der hohen Störanfälligkeit besonders bei niereninsuffizienten Patienten ungeeignet ist, klinisch relevante Veränderungen der Nierenfunktion zu erfassen.

4.3.5.4 Verlauf der KMN

Ein signifikanter Kreatininanstieg von $\geq 0,5$ mg/dl trat nach 12 Stunden bei 2 Patienten (17%) auf, nach 24 Stunden bei 50% (6 Patienten) und bei den übrigen 4 Patienten innerhalb von 48 Stunden (33%), darunter beide KMN – Patienten aus der Theophyllingruppe.

Nach Erreichen des Maximalwertes innerhalb von 72 Stunden sanken die Werte schließlich wieder in unterschiedlichem Maße ab. Dies entspricht typischerweise dem Verlauf der KMN. Anhand dieses zeitlichen Verlaufes kann die KMN von einem akuten Nierenversagen anderer Genese unterschieden werden.

In der vorliegenden Studie zeigte sich der mittlere Serumkreatininwert der 12 Patienten mit kontrastmittelinduzierter Nephropathie bei Entlassung signifikant erhöht verglichen mit den Werten vor Kontrastmittelapplikation.

Nur 2 der 12 Patienten mit kontrastmittelinduzierter Nephropathie wurden mit einem Kreatininwert entlassen, der genauso niedrig oder noch niedriger lag als vor der Kontrastmittelapplikation.

Aufgrund dieser Tatsache muss eine kontrastmittelinduzierte Niereninsuffizienz für einen längeren Zeitraum angenommen werden.

4.3.5.5 Kritikpunkte

Ein Kritikpunkt unserer Studie ist sicherlich die Tatsache, dass Theophyllin nicht in einer gewichtsadaptierten Dosierung gewählt wurde. Es wurden 200 mg intravenös als Einmaldosis verabreicht – eine Menge, die größer ist als die minimal erforderliche Dosis, um die Adenosin-Rezeptoren in den Nierengefäßen zu blockieren (Deray 1990, Katholi 1995, Osswald 1995, Spielman 1984 und 1991). In früheren Studien zeigte sich Theophyllin als effizient in Dosen von 2,1 mg/kg KG i.v. (Kolonko 1998), 2,6 mg/kg KG i.v. (Huber 2002) und 2,88 mg/kg KG einmal täglich verabreicht (Katholi 1995). Wenn man von einer 90 %-igen gastrointestinalen Absorptionsrate ausgeht, so ist die Dosis von 2,88 mg/kg KG nahezu äquivalent zu der von uns gewählten Dosis von annähernd 2,5 mg/kg KG.

Nichtsdestotrotz sollte in Anbetracht der großen Spannweite des Körpergewichts (50 bis 130 kg) innerhalb des Patientenkollektivs in zukünftigen Studien eine gewichtsadaptierte Dosierung gewählt werden.

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion keine zweite Theophyllindosis verabreicht wurde. Bei diesen Patienten kann die Plasma-Halbwertszeit des Kontrastmittels nämlich länger sein als die von Theophyllin. Bei Patienten mit einer normalen oder nur gering eingeschränkten Nierenfunktion hingegen ist die Plasma-Halbwertszeit von Theophyllin mit etwa 7 Stunden länger als die des Kontrastmittels.

Ein weiterer Kritikpunkt ist in der Durchführung der Proteinuriediagnostik zu sehen: die komplette Proteinuriediagnostik wurde nur bei insgesamt 66 von 100 untersuchten Patienten durchgeführt, was die genannten Ergebnisse und deren Bewertung möglicherweise ungenau werden lässt. Darüber hinaus wurde die Proteinurie später als 24 Stunden nach Gabe des Kontrastmittels nicht mehr untersucht. Wenn man den Verlauf der Retentionsparameter nach

Kontrastmittelapplikation über 72 Stunden und darüber hinaus beobachtet, so wäre eine Proteinuriediagnostik über diesen Zeitraum ebenfalls von großem Interesse.

Eine Studie hat nämlich bereits gezeigt, dass durch Theophyllin ein Anstieg der β -NAG Ausschüttung 48 und 72 Stunden nach Kontrastmittelapplikation verhindert werden kann (Erley 1999). Das konnte aufgrund des zu eng gewählten Zeitfensters in unserer Studie also nicht bestätigt werden.

Ein weiterer möglicher Kritikpunkt ist das Fehlen eines festen Hydrierungsschemas wie in anderen vergleichbaren Studien (Abizaid 1999 (1 ml NaCl (0,45 %)/(kg x h) 12 h vor und nach KM), Erley 1999 (2-2,5l NaCl (0,45%) 24 h vor und nach KM), Kapoor 2002 (1 ml NaCl/(kg x h) 12 h vor und nach KM), Katholi 1995 (1,43 ml/(kg x h) per os)). Im Rahmen unserer Studie wurde lediglich eine Flüssigkeitszufuhr von mehr als 2 l täglich empfohlen.

Allerdings muß erwähnt werden, daß bei einer Studie mit ausreichender Hydrierung (Erley 1996) die zusätzliche Theophyllin-Gabe keine weitere Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate erbrachte.

Ein letzter Kritikpunkt kann in der Auswahl des Patientenguts gesehen werden: durch hohe KM-Mengen (kein Patient erhielt weniger als 100 ml KM) und die hohe Anzahl an Risikofaktoren dürften bei diesen Patienten die renalen Kompensationsmechanismen gegenüber der vasokonstriktorischen Adenosin-Wirkung nach kurzer Zeit erschöpft sein. Dadurch war die Wahrscheinlichkeit bei diesen Patienten um so größer, den protektiven Effekt eines Adenosin-Antagonisten nachzuweisen. Es kann aber nicht automatisch angenommen werden, daß eine Theophyllin-Prophylaxe auch bei Patienten mit nur wenig KM und ohne begleitende Risikofaktoren wirksam ist. Klinisch betrachtet ist jedoch eine kleine Gruppe an Hochrisiko-Patienten bedeutsamer als eine große Zahl an Patienten, die das applizierte KM für gewöhnlich auch ohne prophylaktische Maßnahmen gut toleriert. Durch dieses Argument kann eine mögliche Kritik am selektionierten Patientengut entkräftet werden, eine effiziente Prophylaxe zeichnet sich nämlich gerade dadurch aus, dass sie besonders gefährdeten Patienten Schutz bietet.

4.4 Weitere Möglichkeiten zur Prophylaxe der KMN

4.4.1 Allgemeine prophylaktische Maßnahmen

Der erste Schritt in der Prävention des Kontrastmittelinduzierten Nierenversagens sollte natürlich sein, die Indikation für eine Kontrastmitteluntersuchung streng zu stellen. Dabei ist eine Risiko-Nutzen-Abwägung bei gefährdeten Patienten (z.B.

Diabetikern) sehr wichtig. Bildgebende Verfahren, die kein Kontrastmittel einsetzen, wie z.B. der Ultraschall oder nuklearmedizinische Techniken, sollten bei diesem Patientengut verstärkt zum Einsatz kommen (Solomon 1998). In jedem Fall sollte darauf geachtet werden, dass nur so viel und so häufig Kontrastmittel zum Einsatz kommt wie unbedingt notwendig ist (Cigarroa 1989), und daß direkt aufeinanderfolgende Untersuchungen vermieden werden (Rich 1990). Die Auswirkungen der Menge und Häufigkeit der Applikation von Kontrastmittel sind allerdings nur für Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion belegt (Miller 1988). Dagegen konnte gezeigt werden, dass bei normaler Nierenfunktion selbst große Mengen von Röntgenkontrastmitteln (bis zu 800 ml) keine negativen Auswirkungen auf die Nierenfunktion haben (Rosovsky 1996).

Eine Metaanalyse (Barrett 1993) und eine Studie mit einer großen Fallzahl (1196 Patienten) (Rudnick 1995) zeigten, dass niereninsuffiziente Patienten von der Anwendung neuerer, niederosmolarer Kontrastmittel profitierten.

Eine weitere Verbesserung bezüglich Verträglichkeit und Senkung des KMN-Risikos stellt wohl die Einführung isoosmolarer, dimerer KM dar. Dies konnte im Rahmen einer ersten größeren Studie nachgewiesen werden (Aspelin 2003). Der breiten Anwendung dieser KM-Gruppe steht der bislang hohe Preis (etwa das Doppelte eines herkömmlichen KM) entgegen. Außerdem sollten die ersten Ergebnisse noch anhand größerer Studien bestätigt werden.

Gadolinium ist als gängiges KM in der Magnetresonanztomographie bekannt. Beim Einsatz anstelle von jodhaltigem KM bei peripheren Angiographien im Rahmen einer Studie konnte jedoch kein Vorteil bei vergleichbarer Menge nachgewiesen werden (Erley 2004). Kohlendioxid stellt als Negativkontrastmittel eine weitere Alternative dar. Die bisher vorliegenden Daten bezüglich der Reduktion des KMN-Risikos sind sehr vielversprechend (Seeger 1993, Hawkins 1994), allerdings muß die wesentlich schlechtere Kontrastierung berücksichtigt werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass eine KM-Untersuchung nur dann durchgeführt werden sollte, wenn sie wirklich indiziert ist. Ist dies der Fall, so sollte jede Anstrengung unternommen werden, alle Faktoren zu vermeiden, die eine zusätzliche Gefahr für die Niere darstellen (z.B. Dehydratation, Anwendung nichtsteroidaler antiinflammatorischer Substanzen, u.a.). Bei Hochrisiko-Patienten sollte außerdem vor, sowie 48 bis 72 Stunden nach Kontrastmittelapplikation der Serum-Kreatinin-Wert bestimmt werden.

4.4.2 Spezielle prophylaktische Maßnahmen

4.4.2.1 Hydratation und Diurese

Die Bedeutung einer ergänzenden Flüssigkeitsgabe vor Kontrastmittelapplikation konnte bereits in zahlreichen Studien belegt werden (Carraro 1993, Jakobsen 1995, Shieh 1982, Solomon 1994). Es fehlt allerdings hierzu eine große placebokontrollierte Studie. Außerdem existieren Unstimmigkeiten über die Art und Dauer der Flüssigkeitszufuhr. Bei den meisten der oben genannten Studien wurden den Patienten 8 Stunden vor Kontrastmittelgabe 0,5 %-ige Glucose- und 0,45 %-ige Kochsalzlösung infundiert bzw. natriumarmes Wasser oral appliziert.

Eine neuere große Studie (n=1620) verglich die Effektivität von hypotoner und isotoner NaCl – Lösung (Müller 2002). Dabei zeigte sich eine signifikant höhere Inzidenz einer KMN bei Hydrierung mit hypotoner Kochsalzlösung als bei Hydrierung mit isotoner NaCl-Lösung. Demnach sollte die prophylaktische Vorwässerung mit 0,9 %-iger NaCl-Lösung erfolgen und 6 bis 12 Stunden vor KM-Applikation begonnen werden.

Die zusätzliche Gabe von Diuretika zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Harnflusses ist in der Literatur wegen der möglichen Dehydratation im Falle einer unzureichenden Flüssigkeitszufuhr umstritten (Golman 1990, Heyman 1989). Sie kann das Risiko eines akuten Nierenversagens nach Kontrastmittelapplikation sogar verstärken (Weinstein 1992). In einer anderen Veröffentlichung schnitten Patienten, die ergänzend zur 0,45%-igen Kochsalzlösung Mannitol und Furosemid erhalten hatten, sogar schlechter ab (Solomon 1994). Diuretika sollten demnach bei geplanter Kontrastmittelgabe vorübergehend abgesetzt oder zumindest reduziert werden, um einer Dehydrierung und damit dem erhöhten Risiko für eine KMN entgegenzuwirken.

4.4.2.2 Postexpositionelle Hämodialyse

Ein häufig angewandtes Verfahren nach erfolgter Kontrastmittelgabe bei Patienten mit stark eingeschränkter, bislang nicht dialysepflichtiger Niereninsuffizienz stellt die prophylaktische Kontrastmittelentfernung mittels verschiedener Dialyseverfahren dar. Diverse klinische Studien zeigten aber, dass trotz erfolgreicher Kontrastmittelentfernung mittels Dialyse die Inzidenz einer KMN nicht reduziert werden konnte (Berger 2001, Lehnert 1995 und 1998, Vogt 2001). Eine weitere Studie bestätigte diese Beobachtung: bei 31 Patienten lag die Inzidenz einer KMN trotz jeweils 5-stündiger Dialysebehandlung nach KM-Gabe bei 61 %. Damit ist die

Inzidenz deutlich höher als bei Patienten mit gleichen Risikofaktoren ohne prophylaktische Dialyse (Huber 2002).

Eine einzige Studie zeigte einen Vorteil bei kontinuierlicher Dialyse nach KM-Gabe bei kardiologischen Patienten (Marenzi 2003). Dabei wurden jedoch alle Patienten unter intensivmedizinischen Bedingungen überwacht, was nicht den normalen klinischen Bedingungen entspricht.

Vom zeitlichen Ablauf ist eine Reduktion der Nierenschädigung durch die Dialyse auch nur bedingt zu erwarten, da der Abstand von der Kontrastmittelgabe bis zum Dialysebeginn meist ein bis zwei Stunden beträgt. Die kontrastmittelinduzierten hämodynamischen Veränderungen an der Niere treten jedoch sofort nach Kontrastmittelapplikation auf (Osswald 1984). Daher ist anzunehmen, dass zum Zeitpunkt der Dialyse bereits eine Nierenschädigung vorliegt.

Eine Hämodialyse könnte bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz dann einen Vorteil bringen, wenn z.B. eine Überwässerung droht oder bei oligurischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und zusätzlichen Risikofaktoren.

Bei bereits dialysepflichtigen Patienten sollte eine elektive KM-Untersuchung vor der geplanten Dialysebehandlung durchgeführt werden. Bei notfallmäßigen KM-Untersuchungen sollte eine Dialyse im Anschluss erfolgen. In diesem Fall scheint ein möglichst rascher Dialysebeginn nicht unbedingt erforderlich zu sein (Younathan 1994).

4.4.2.3 Vasoaktive Substanzen

4.4.2.3.1 Calciumantagonisten

Calciumantagonisten wurden aufgrund ihrer vasodilatierenden Eigenschaften auch in Hinblick auf eine prophylaktische Wirkung bei der KMN untersucht.

Tierexperimentell konnte bei vielen Formen des akuten Nierenversagens ein intrazellulärer Calcium-Anstieg nachgewiesen werden, der eine Kontraktion der Nierengefäße nach sich zieht. Das führt zu den bekannten hämodynamischen Veränderungen (Bakris 1985). Dabei ließ sich der Calcium-Einstrom vor allem bei geschädigten Zellen durch Calciumkanal-Blocker verhindern.

Im Rahmen von zwei kleineren Studien konnte gezeigt werden, dass Calciumantagonisten den Abfall der GFR nach KM-Gabe verhindern bzw. den Anstieg tubulärer Enzyme im Urin verringern können (Neumayer 1989, Russo 1990).

Diese viel versprechenden Resultate wurden dagegen in anderen Studien mit einer größeren Fallzahl nicht bestätigt (Carraro 1996, Khoury 1995, Spannberg-Viklund 1996).

Die Gabe von Calcium-Antagonisten zur Prävention der Kontrastmittelneuropathie scheint also nicht ausreichend belegt, wobei die Studien insbesondere in Hinblick auf die Dauer und Dosis der Applikation deutlich variieren.

4.4.2.3.2 Atriales natriuretisches Peptid

Das vasodilatierend wirkende Atriale Natriuretische Peptid (ANP) konnte nach intraarterieller Gabe im Tierexperiment einen KM-induzierten Abfall der GFR verhindern (Margulies 1990 und 1991). Es konnte auch eine positive Wirkung von ANP bei bereits eingetretenem akuten Nierenversagen unterschiedlicher Genese nachgewiesen werden (Rahman 1994). Dagegen zeigte eine multizentrische Studie bei Patienten mit Niereninsuffizienz keine Prävention einer KMN durch die intravenöse Gabe von ANP (Kurnik 1990 und 1998). In einer ähnlichen Studie konnte lediglich bei nicht diabetischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durch ANP-Gabe oder Dopamininfusion ein Abfall der GFR verhindert werden (Weisberg 1994), bei Diabetikern hingegen wurden die hämodynamischen Veränderungen eher noch verschlimmert. In einer weiteren Studie führte die Gabe von ANP bei bereits bestehendem Nierenversagen nach KM-Gabe nur bei oligurischen Patienten zu einer Reduktion der Dialysepflichtigkeit (Fenves 1995).

4.4.2.3.3 Dopamin

Die Gabe von Dopamin zur Prävention der KMN in Dosierungen, wie sie bekanntermaßen die Nierendurchblutung steigern, ist bisher nur in wenigen Studien untersucht worden. In einer vorliegenden Studie konnte durch die Infusion von 2 µg/kg/min Dopamin über zwei Stunden vor und nach Kontrastmittelgabe zwar - insbesondere bei diabetischen Patienten - der renale Blutfluss gesteigert, nicht aber der Abfall der GFR verhindert werden (Weisberg 1994). In einer weiteren Studie führte die Infusion von 3 µg/kg/min Dopamin (12 Stunden vor bis 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe) gegenüber der Gabe von Mannitol zu einer Prävention des Kreatininanstiegs (Hall 1992), wobei allerdings nicht gegen ein Placebo getestet wurde. Ähnliche Ergebnisse konnten bei einer Gruppe von Diabetikern durch die Infusion von 5 mg/kg/min Dopamin 30 Minuten vor bis 6 Stunden nach Koronarangiographie erzielt werden (Kapoor 1996). Somit ergibt sich insbesondere

für diabetische Patienten ein Hinweis auf eine Prävention durch die intravenöse Gabe von Dopamin. Erwähnenswert sind in diesem Zusammenhang Daten von knapp 500 Patienten mit akutem Nierenversagen, die bei prophylaktischer Gabe von Dopamin eine Erhöhung der Mortalität und der Dialysepflichtigkeit nachwiesen (Chertow 1995). Die Autoren führen ihre Beobachtung auf die proarrhythmogene Wirkung des Dopamins zurück.

Zusammenfassend kann man sagen, dass es für Dopamin derzeit keine Indikation außerhalb seiner Funktion als positiv inotrope Substanz gibt, insbesondere nicht bei der KMN.

4.4.2.3.4 Fenoldopam

Fenoldopam ist ein selektiver Dopamin-1-Rezeptorantagonist, der den RBF in der Nierenrinde und im äußeren Nierenmark erhöht. Dagegen nimmt der systemische Gefäßwiderstand ab. Diverse klinische Studien lieferten hierzu diskrepante Ergebnisse, während im Tiermodell die KM-induzierte Abnahme des RBF durch Fenoldopam verhindert werden konnte (Bakris 1999). Einige Studien zeigten zwar einen prophylaktischen Effekt des Dopamin-1-Rezeptorantagonisten (Kini 2001, Madyoon 2001, Tumlin 2002), andere Studien mit einer größeren Fallzahl konnten dies jedoch nicht bestätigen (Allaqaband 2002, Stone 2003).

4.4.2.4 Natriumbikarbonat

Eine Studie untersuchte die prophylaktische Wirkung von Natriumbikarbonat an 129 Patienten vor und nach Kontrastmittelgabe. Das Vergleichskollektiv erhielt Natriumchlorid. Die Zahl an Patienten, die eine KMN-Nephropathie erlitten, war in der Bikarbonatgruppe signifikant geringer (Merten 2004). Diese vielversprechenden Daten müssen allerdings noch in großen Studien bestätigt werden.

4.4.2.5 N-Acetylcystein

4.4.2.5.1 Anwendungsgebiet und Pharmakokinetik

N-Acetylcystein ist ein weit verbreitetes Medikament, das v.a. als Mukolytikum aber auch als Antidot bei Intoxikationen mit Paracetamol Anwendung findet. Es zeichnet sich durch eine große therapeutische Breite, einfache Anwendung und geringe Kosten aus.

Die Halbwertszeit von freiem ACC ist kurz, nach intravenöser Applikation liegt sie bei 6 – 40 min. Bei oraler Applikation zeigt sich ein ausgeprägter First-Pass-Effekt,

weshalb die Bioverfügbarkeit unter 5 % liegt (Fishbane 2004). ACC ist schnell wirksam, die maximale Serumkonzentration wird innerhalb der ersten Stunde erreicht, die Eliminationshalbwertszeit liegt bei ca. 2 – 3 h (Borgstrom 1986).

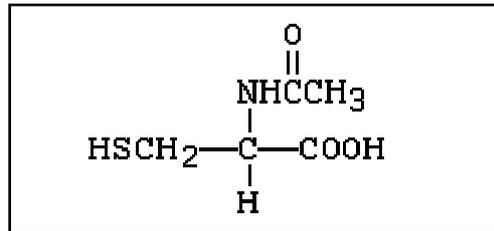


Abb. 14: Acetylcystein

4.4.2.5.2 Wirkmechanismus bei der KMN

Chemisch gesehen ist ACC eine Abwandlung der Aminosäure Cystein mit Ersatz des Stickstoffatoms durch eine Acetyl-Gruppe. Die Thiol-Gruppe (-SH) ist für die hohe Reaktivität von ACC verantwortlich. Das erklärt auch die kurze Halbwertszeit.

Der protektive Effekt bei der KMN-Prophylaxe ist daher wohl eher dem Hauptmetaboliten Cystein zuzuschreiben, der in der Leber zu Glutathion umgewandelt wird. Glutathion ist eine antioxidativ wirksame Substanz, deren Konzentration im Rahmen von Ischämie-Reperfusionen-Prozessen sowie nach Gabe von HOcm signifikant abnimmt (Lee 2006). Durch Applikation von Acetylcystein mit konsekutivem Abbau zu Glutathion kann somit das Risiko eines ischämischen Nierenversagens reduziert werden (Heyman 2003).

Ein weiterer potentiell nephroprotektiver Effekt von ACC ist dessen vasodilatatorische Eigenschaft, die durch eine Reaktion mit NO entsteht. Dabei wird S-Nitrosothiol gebildet, ein potenter Vasodilatator, der einer renalen Vasokonstriktion nach KM-Gabe entgegen wirken kann (Fishbane 2004, Heyman 2003). Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch noch nicht abschließend geklärt.

4.4.2.5.3 Analyse der bisherigen klinischen Studien zur KMN-Prophylaxe mit ACC

Der prophylaktische Effekt des schwefelhaltigen Antioxidans N-Acetylcystein in Kombination mit Hydratation nach intravenöser Applikation geringer Mengen Kontrastmittel (<140 ml) konnte erstmals im Jahr 2000 in einer kleinen (n=83) placebokontrollierten Studie gezeigt werden. In der Patientengruppe, die zweimal täglich 600 mg Acetylcystein jeweils am Vor- und am Untersuchungstag erhalten hatte, trat bei 2 % eine KMN auf, bei 21 % hingegen in der Kontrollgruppe, die ein Placebo erhalten hatte. Dies bedeutete eine Risikoreduktion einer KMN von 90%. Der Kreatininanstieg in der Placebogruppe war allerdings nicht signifikant (Tepel 2000).

Dieses Ergebnis bestätigte die Vermutung, dass freie Sauerstoffradikale eine wichtige Rolle in der Pathogenese der KMN spielen. Diese entstehen beim Abbau von Adenosin zu Xanthin und Hypoxanthin (Xia 1996), der genaue Mechanismus konnte jedoch bislang nicht vollständig geklärt werden.

Somit agieren freie Sauerstoffradikale als „second messenger“ von Adenosin bei der Pathogenese der KMN. Diese Beobachtung haben mehrere Studien bestätigt (Bakris 1990, Yoshioka 1992).

Daneben konnte tierexperimentell ein direkter Effekt von Acetylcystein auf die renale Durchblutung nachgewiesen werden: ACC verminderte dabei die renale Vasokonstriktion, die durch zuvor appliziertes Kontrastmittel ausgelöst worden war. Der genaue Pathomechanismus ist auch in diesem Fall nicht bekannt (Heyman 2003).

Die ersten positiven Resultate einer KMN-Prophylaxe mit ACC (Tepel 2000, Diaz-Sandoval 2002, Shyu 2002) gaben den Anlass zu einer Vielzahl an Folgestudien, die sowohl in Hinblick auf die Dosierung und Applikationsweise als auch in der Methodik und im Ergebnis zum Teil stark differierten.

Acetylcystein erwies sich als effektiv bei Patienten, die geringere Mengen an Kontrastmittel erhalten hatten (zwischen 75 und 117 ml) (Tepel 2000, Shyu 2002) oder bei Patienten mit einer diskret ausgeprägten Niereninsuffizienz (mittleres Serumkreatinin von 1,61 mg/dl) (Briguori 2002). Der mittlere Cigarroa Quotient bei diesen Studien lag bei 2,9, 3,9 und 4,1, damit unter der kritischen Grenze von 5 (Cigarroa 1989).

In einer neueren Studie, die 183 Patienten untersuchte, welche größere Mengen an Kontrastmittel erhalten hatten (durchschnittliche Kontrastmittelmenge von 197 ml,

mittlerer Cigarroa-Quotient von 4), konnte jedoch kein signifikanter Effekt einer Acetylcystein-Behandlung auf das Auftreten einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie gezeigt werden (Briguori 2002). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen weitere Studien (Allaqaband 2002, Bocalandro 2003, Coyle 2006, Durham 2002, El Mahmoud 2003, Fung 2004, Goldenberg 2004, Vallero 2002).

Betrachtet man dazu im Vergleich unsere Studie, so konnte hier ein prophylaktischer Effekt von Theophyllin bei einem Patientengut nachgewiesen werden, das einen höheren durchschnittlichen Cigarroa-Quotienten von 5,1 hatte und mehr KM erhielt (durchschnittlich 248 ml). Aufgrund der zu geringen Fallzahlen können die genannten Studien mit unserer jedoch nicht verglichen werden. Um herauszufinden, welche Prophylaxe oder ob eine Kombination aus beiden günstiger ist, sind speziell konzipierte Studien nötig.

Die bislang größte Studie zur KMN-Prophylaxe mit ACC bei Patienten mit KHK und Koronarangiographie wurde wegen Ineffektivität bei 487 Patienten abgebrochen (Webb 2004).

Eine kürzlich veröffentlichte, große Studie (n=354) zeigte allerdings einen dosisabhängigen Effekt von ACC bei Patienten, die sich einer Koronarangiographie unterzogen. Dabei erhielt etwa ein Drittel ACC in einer Standarddosierung (600 mg als Bolus intravenös vor Untersuchungsbeginn und jeweils 600 mg zweimal täglich innerhalb 48 Stunden nach KM-Gabe, Gesamtdosis 3000 mg), ein weiteres Drittel die doppelte Dosis in der gleichen Applikationsweise (1200 mg i.v., danach 1200 mg oral zweimal täglich über 48 Stunden, Gesamtdosis 6000 mg). Das letzte Drittel erhielt ein Placebo. Ein Kreatinin-Anstieg von mindestens 25 % konnte bei 33 % der Kontrollpatienten, nachgewiesen werden, bei 15 % der Patienten, die die Standarddosierung ACC erhalten hatten und bei nur 8 %, denen die doppelte ACC-Dosis verabreicht worden war (Marenzi 2006). Im Rahmen dieser Studie konnte nun auch ein protektiver Effekt von ACC bei Patienten gezeigt werden, die größere Mengen an Kontrastmittel erhalten hatten, allerdings bei einem niedrigen Ausgangskreatinin von durchschnittlich 1,03 mg/dl.

In einer Studie an Hochrisikopatienten mit starker Niereninsuffizienz konnte die Wirksamkeit von ACC hingegen nicht bestätigt werden (Durham 2002). Dieses Ergebnis ist umso erstaunlicher, da in dieser Studie im Mittel nur 85 ml Kontrastmittel zum Einsatz kam, eine Menge, bei der die KMN-Wahrscheinlichkeit fast vernachlässigbar gering ist (Barrett 1993). Wahrscheinlich war die Fallzahl zu gering, um einen Effekt nachweisen zu können.

Im Gegensatz zur KMN-Prophylaxe mit Theophyllin existieren zu ACC zwei Studien, die sogar einen schädigenden Einfluss von ACC auf die Nierenfunktion nachweisen konnten (Coyle 2006, Kotlyar 2005). In beiden Studien erlitten Patienten, die mit ACC behandelt wurden signifikant häufiger eine KMN als solche, die nur hydriert wurden (9,2 % vs. 1,4 % bzw. 20 % vs. 11%).

Beim Vergleich mehrerer Studien mit einem positiven Ergebnis für die ACC-Prophylaxe fällt auf, dass der Kreatininwert im Serum nach KM-Applikation nicht nur stabil blieb, sondern sogar signifikant rückläufig war (Baker 2003, Diaz-Sandoval 2002, Kay 2003, Shyu 2002, Tepel 2000). Die plausibelste Erklärung für dieses Phänomen ist in einer Verfälschung des Kreatinin-Wertes im Sinne einer Absenkens durch ACC zu sehen. Dies wurde anhand einer klinischen Studie bestätigt, die an 50 nierengesunden Patienten durchgeführt wurde. Dabei erhielt jeder Proband vier Dosen ACC von jeweils 600 mg per os im Abstand von 12 Stunden ohne jegliche KM-Applikation (Hoffmann 2004). Kreatinin und Harnstoff im Serum, die errechnete Kreatinin-Clearance und der Cystatin C-Wert wurden vor, 4 und 48 Stunden nach Verabreichung von ACC gemessen.

Dabei zeigte sich ein unveränderter Wert der Cystatin C-Konzentration. Der Serumkreatinin-Wert hingegen war 4 Stunden nach der letzten ACC-Dosis signifikant rückläufig, ebenso stieg die Kreatinin-Clearance signifikant an. Da Cystatin C als sensitiverer Parameter für die Nierenfunktion als Kreatinin gilt, ist es am wahrscheinlichsten, dass der Kreatininwert durch ACC auf andere Weise gesenkt wird, ohne tatsächlich die Nierenfunktion zu verbessern. Bis der genaue Mechanismus, der dieser Tatsache zugrunde liegt, bekannt ist, muss der renoprotektive Effekt von ACC in der KMN-Prophylaxe stark angezweifelt werden. Anzunehmen ist ein direkter Einfluß freier Radikale auf die Aktivität der Kreatinkinase, genauere Untersuchungen sind allerdings notwendig.

Einige Studien griffen vor diesem Hintergrund auf die Proteinuriediagnostik zur Messung der Nierenfunktion zurück, konnten damit jedoch keinen signifikanten Vorteil von ACC nachweisen (Briguori 2002).

Ein weiteres Problem in der Vergleichbarkeit der bisherigen Studien zur KMN-Prophylaxe mit ACC besteht in der großen Bandbreite an unterschiedlichen Dosierungsschemata. So variieren die Medikamentengaben in der Applikationsform (oral / intravenös), der -dauer (eintägig / mehrtägig) und der Dosis (2000 bis 8000 mg Gesamtdosis) stark mit mehr oder weniger langen Vorlaufzeiten vor der KM-Untersuchung. Marenzi schließlich kombinierte orale mit intravenösen mit einer

Dauer der ACC-Gabe über 48 Stunden (Marenzi 2006). Insgesamt war eine medikamentöse Prophylaxe unabhängig von der Dosierung den Placebo-Gaben überlegen, wobei die orale Gabe mit einer Einzeldosis von 600 mg am besten abschnitt (KMN-Inzidenz: ACC 600 15% vs. ACC 1200 8% vs. Placebo 33%).

Wie, wann und wie viel ACC prophylaktisch verabreicht werden soll, ist bislang unklar und bedarf zusätzlicher klinischer Studien (Briguori 2002, Coyle 2006, Durham 2002, Kotlyar 2005, Webb 2004). Momentan scheint eine orale Applikation der intravenösen gleichwertig, wobei Dosierungen zwischen 600mg und 1200mg zweimal täglich gleichermaßen positive Ergebnisse erbrachten. Da vermutlich ein direkter Zusammenhang zwischen Wirkung und Häufigkeit der oralen Tagesgaben besteht, sollte die Darreichung mindestens vier Mal auf zwei Tage verteilt erfolgen (Huber 2006).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Mehrzahl der Studien zu dem Ergebnis kommt, dass die Gabe von ACC zur Prävention der KMN zwar nicht eindeutig zu belegen ist, dass aber die große therapeutische Breite und die niedrigen Kosten den Einsatz rechtfertigen (Fishbane 2004).

Große kontrollierte Studien mit eindeutig definierten Messungen der GFR sind jedoch zukünftig noch notwendig.

Autor	Referenz	Jahr	Patientenzahl	Inzidenz KMN vs. Placebo [%]	Signifikanz	Ausgangskreatinin [mg/dl]	KM-Menge [ml]	Untersuchungen	Dosierung
Adamian	2	2002	47	3 vs. 21	ja	2,1	?	HK, Angio	600mg 2x/d
Allaqaband	5	2002	85	17,7 vs. 15,3	nein	2,1	125	HK	600mg 2x/d, 2d
Azmus	10	2005	397	7,1 vs. 8,4	nein	1,3	125	HK	600mg 2x/d, 2d
Baker	16	2003	80	5 vs. 21	ja	1,8	230	HK	i.v. 150ml/kg KG 30min vor KM, 50mg/kg KG 4h post
Balderramo	18	2004	61	3 vs. 7,1	nein	1,4	?	Angio	1200mg 3h vor, 3h nach KM
Boccalandro	25	2003	179	13 vs. 12	nein	1,9	192	HK	600mg 2x/d, 2d
Briguori	29	2002	183	6,5 vs. 11	nein	1,5	197	HK, Angio	600mg 2x/d, 2d
Briguori	30	2004	192	4,1 unter ACC	ja	1,7	164	HK, Angio	1200mg 2x/d, 2d
Briguori	31	2005	225	3,1 unter ACC	nein	>1,5	166	HK, Angio	600mg 2x/d, 2d
Carbonell	41	2006	216	10,3 vs. 10,1%	nein	0,9	188	HK	i.v. 600mg 2x/d, 2d
Coyle	48	2006	137	9,2 vs. 1,4	nein	1,1	93	HK	600mg 2x/d, 2d
Diaz-Sandoval	52	2002	54	8 vs. 45	ja	1,6	184	HK	600mg 2x/d, 2d
Durham	57	2002	79	26 vs. 22	nein	2,3	85	HK	1200mg 2x/d, 1d
Efrati	59	2003	49	0 vs. 8	ja	1,5	140	HK	1000mg 2x/d, 2d
Fung	61	2004	91	17,4 vs. 13,3	nein	>1,7	?	HK	400mg 3x/d, 2d
Goldenberg	67	2004	80	10 vs. 8	nein	2	116	HK	600mg 3x/d, 2d
Gomes	70	2005	156	10,4 vs 10,1	nein	1,3	102	HK, Angio	600mg 2x/d, 2d
Gule	71	2005	50	12 vs. 8	nein	1,7	?	HK	600mg 2x/d, 2d
Huber IV	74	2006	150	12 unter ACC	nein	1,3	150	HK, Angio, CT	i.v. 600mg 2x/d, 2d
Kahlon	90	2002	51	29 vs. 17,1	nein	?	?	HK	600mg 2x/d, 2d
Kay	102	2003	200	4 vs. 12	ja	1,3	140	Hk	600mg 2x/d, 2d
Kefer	108	2003	108	3,8 vs. 5,9	nein	1,1	?	HK	i.v. 1200mg
Kotlyar	109	2005	60	20 (ACC300) vs. 10 (ACC600) vs. 11	nein	1,8	?	HK, Angio	i.v. 300mg oder 600mg 1x vor und nach KM
Loutrianakis	114	2003	47	33 vs. 13	nein	?	?	HK	600mg 2x/d, 2d
Mahmoud	126	2003	120	5 vs. 3,3	nein	1,9	245	HK	600mg 1x vor und nach KM
Marenzi	127	2006	354	15 (ACC 600) vs. 8 (ACC 1200) vs. 33	ja	1	263,7	HK	i.v. 600mg oder 1200mg vor KM, 600mg oder 1200mg 2x/d, 2d post-KM
McNeill	130	2003	43	4,8 vs. 32,2	ja	1,9	110	HK	600mg 1x vor und 4x nach KM
Miner	138	2004	180	9,6 vs. 22,2	ja	1,5	347	HK, Angio	2000mg 2x/d, 2-3x
Ng	150	2006	44	5	?	1,5	172	HK	600mg 2x/d, 2d
Ochoa	151	2004	80	8 vs. 25	nein	1,9	135	HK, Angio	1000mg 1x vor, 1x 4h post-KM
Oldemeyer	152	2003	96	8,2 vs. 6,4	nein	1,6	130	HK	1500mg 2x/d, 2d
Rashid	161	2004	94	6,5 vs. 6,3	nein	1,3	143	Angio	i.v. 1000mg
Rez kalla	162	2004	75	Kreatinin-Verlauf nach 48h -0,1±0,3 vs. 0,2±0,6 mg/dl	ja	1,5	? (w enig)	HK	600mg 1h vor KM und 600mg am Abend nach KM
Ristikankare	164	2006	80	42,1 vs. 48,7	nein	milde NI	?	Bypass OP	i.v. Bolus 150mg/kgKG bei Start Anästhesie, dann 50mg/kgKG über 4h, w eitere 16h 100mg/kgKG
Shyu	170	2002	121	3,3 vs. 24,6	ja	2,8	118	HK	400mg 2x/d, 2d
Tadros	178	2003	110	5 vs. 16	nein	?	144	HK	600mg 2x/d, 2d
Tepel	181	2000	83	2 vs. 21	ja	2,4	75	CT	600mg 2x/d, 2d
Vallero	187	2002	100	5,7 vs. 8,8 16,6 vs. 0	nein	<1,2 >1,2	204	HK, Angio	600mg 2x/d, 2d
Webb	193	2004	487	23,3 vs. 20,7	nein	1,6	120	HK, Angio	i.v. 500mg 1x vor KM

Tab. 11: Übersicht der klinischen Studien zur KMN-Prophylaxe mit ACC

4.4.2.5.4 Metaanalysen zur KMN-Prophylaxe mit ACC

Mittlerweile sind etwa 40 randomisierte Studien bzw. Abstracts zur Prophylaxe mit Acetylcystein mit den unterschiedlichsten Ergebnissen publiziert worden (s. Tab. 11). Darüber hinaus existieren einige Metaanalysen (Alonso 2004, Birck 2003, Isenbarger 2003, Kshirsagar 2004, Nallamothu 2004, Pannu 2004, Zagler 2005), wobei die Bewertung der schwer einzuordnenden Ergebnisse zur KMN-Prophylaxe mit ACC noch dahingehend erschwert wird, dass die genannten Metaanalysen zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen, obwohl ihnen zum Großteil die gleichen Studien zugrunde liegen. Zur Bewertung und zum Vergleich der bisherigen Daten zur ACC-Prophylaxe lag hier u.a. die Metaanalyse von Birck et al vor, die 7 Studien einschließt. Einige Studien mit einem negativen Ergebnis (Boccolandro 2003, Fung 2004, Goldenberg 2004, Stone 2003, Vallero 2002) blieben dabei ebenso unberücksichtigt wie zum Beispiel die Studie von Baker, die ein Benefit von ACC bezüglich der Reduktion einer KMN nachweisen konnte (Baker 2003). Andere Studien, wie die von Marenzi et al., die ebenfalls einen Vorteil von ACC zeigen konnten, lagen zum Zeitpunkt der Erhebung dieser Metaanalyse noch nicht vor (Marenzi 2003).

Insgesamt zeigten Birck et al. eine signifikante Reduktion des relativen Risikos einer KMN unter ACC-Prophylaxe um 25 % ($p=0,0086$) (Reduktion der KMN-Inzidenz von 17,8 auf 13,3 %).

Der Einschluß der ersten Studie zur KMN-Prophylaxe mit ACC (Tepel 2000) in die Metaanalyse erbrachte mittels zweier statistischer Verfahren eine signifikante Reduktion der Inzidenz einer KMN um 44 % bzw. sogar 56 %. Diese Studie schloß jedoch lediglich Patienten ein, denen eine geringe Kontrastmittelmenge (75 ml) intravenös appliziert worden war. Die intravenöse Applikation ist allerdings weniger toxisch als die intraarterielle und damit ist diese Studie nur bedingt mit den meisten Folgestudien vergleichbar, bei denen größere KM-Mengen intraarteriell verabreicht wurden. In einer zweiten Analyse zeigte nur noch ein statistisches Verfahren eine signifikante KMN-Reduktion unter ACC-Prophylaxe (Risiko-Reduktion um 40 %).

Die durchgeführte Funnel Plot Analyse ergab außerdem den Nachweis eines Publication Bias. Der kam dadurch zustande, dass die Ergebnisse kleinerer Studien, die keinen prophylaktischen Effekt von ACC nachweisen konnten, unberücksichtigt blieben.

Betrachtet man die genannten Kritikpunkte der Metaanalyse von Birck wie den sicheren Nutzen der ACC-Prophylaxe nur bei Einschluß der Studie von Tepel et al.,

den Einschluß von nur 7 der bis dato 15 vorhandenen Studien, sowie den genannten Publication Bias verursacht durch das fehlende Benefit von 6 der 7 nicht berücksichtigten Studien, so bestätigt sich der Zweifel an der Effizienz einer ACC-Prophylaxe.

Von den 13 randomisierten, kontrollierten Studien (n=1892), die in der Metaanalyse von Zagler et al untersucht wurden, konnten nur 4 eine statistisch signifikante Reduktion des KMN-Risikos zeigen (Zagler 2005). Primärer Endpunkt war das relative Risiko, eine KMN zu entwickeln, definiert als Kreatinin Anstieg von 0,5 mg/dl bzw. 25% 48 Stunden nach KM-Gabe. Dieses lag bei 0,68 (95% CI, 0,46 – 1,01). Die Reduktion des relativen Risikos unter ACC-Prophylaxe lag demnach bei 32 %, war statistisch jedoch nicht signifikant. Das absolute Risiko für jede Studie schwankte von einer Risikoreduktion von 37 % bis zu einem Anstieg von 1 %. Zwischen den Ergebnissen der einzelnen Studien zeigte sich eine statistisch signifikante Heterogenität (p=0,008), basierend auf den z.T. geringen Fallzahlen (n = 54 - 487). Insgesamt lässt sich anhand der Metaanalyse von Zagler et al ebenfalls kein Benefit von ACC in der Prophylaxe der KMN nachweisen.

Die bislang aktuellste Metaanalyse zur Prophylaxe mit ACC von Nallamothu et al, die 20 Studien mit insgesamt 2195 Patienten untersucht hatte, konnte keinen signifikanten Vorteil einer ACC ermitteln, sie wies nur einen nicht signifikanten Trend zum Benefit einer KMN-Prophylaxe mit ACC nach. Das relative Risiko lag hier bei 0,73 (p=0,08), was bedeutet, dass ACC das Risiko einer KMN um knapp 30 % senkt, ein Ergebnis, das gerade nicht signifikant ist (p=0,08).

Wie Tabelle 11 zeigt, konnte nur in 12 der 39 Studien eine signifikante Reduktion der KMN-Inzidenz nachgewiesen werden, 26 Studien zeigten weder bezüglich der KMN-Inzidenz noch bezüglich sekundärer Endpunkte (zeitlicher Verlauf von Serum-Kreatinin und -Harnstoff) einen Vorteil der Prophylaxe mit Acetylcystein. Dies unterstützt den Zweifel am Benefit einer ACC-Prophylaxe.

Wie sich eine KMN-Prophylaxe mit ACC bezogen auf den GRADE-Ansatz der WHO verhält, soll zu einem späteren Zeitpunkt noch genauer geklärt werden.

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

Tab. 12: bisherige Metaanalysen zur KMN-Prophylaxe mit ACC

4.4.2.6 Kombination aus N-Acetylcystein und Theophyllin

Unsere Studie zeigte eine Reduktion der Inzidenz einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie durch eine prophylaktische Theophyllingabe bei Patienten mit einem mittleren Cigarroa Quotienten von 5,1, die eine durchschnittliche Menge an Kontrastmittel von 248 ml erhalten hatten. Die Anzahl an Patienten aber, die in unsere Studie eingeschlossen wurden, sind zu klein, um die prophylaktische Effizienz von Theophyllin und Acetylcystein vergleichen zu können.

In einer kleinen klinischen Studie aus dem Jahr 2002 an 36 Patienten hatte sich die intravenöse Gabe von Theophyllin im Vergleich zu Acetylcystein intravenös als die signifikant bessere Prophylaxe mit einer Minderung der KMN-Inzidenz von 39% auf 28% ($p=0.045$) erwiesen (Bader 2002).

Ob die prophylaktische Gabe von Acetylcystein oder einer Kombination aus Acetylcystein und Theophyllin der alleinigen Theophyllingabe überlegen ist, wurde im Rahmen einer neuen klinischen Untersuchung geprüft (Huber 2006).

In dieser groß angelegten Studie ($n=254$) wurden Theophyllin, Acetylcystein und die Kombination aus beiden gegeneinander getestet. Hier war nun die Inzidenz einer KMN bei den Patienten, die nur Theophyllin bekommen hatten im Vergleich zu der Gruppe, die nur ACC bekommen hatte, signifikant niedriger (KMN-Inzidenz 2% vs. 12%; $p=0.047$), vor allem in der Subgruppe von Patienten mit Kreatinin-Werten über 1,5 mg/dl.

Es gab allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, die nur ACC oder nur Theophyllin erhalten hatten und der Kombinationsgruppe (Prophylaxe

mit ACC und Theophyllin), weshalb davon auszugehen ist, daß es keinen prognoseverbessernden additiven Effekt gibt.

Derzeit ist also weiterhin die alleinige Prophylaxe mit Theophyllin zu bevorzugen, bis weitere groß angelegte Untersuchungen den Sachverhalt genauer geklärt haben.

4.4.3 Zusammenfassende Beurteilung der prophylaktischen Maßnahmen

Fasst man die derzeitige Studienlage der diskutierten präventiven Maßnahmen zur Verringerung des KMN-Risikos zusammen, so ergibt sich folgendes Bild:

Generell sollte, wenn möglich, bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auf die Gabe größerer Mengen jodhaltigen KM verzichtet werden. Erste Ergebnisse mit isoosmolaren KM sind als positiv zu werten, bedürfen jedoch noch einer Bestätigung durch größere Studien. Gadolinium und Kohlendioxid zeigen aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften keinen eindeutigen Vorteil.

Die prophylaktische Gabe vasoaktiver Substanzen hat in klinischen Studien keine günstigen Effekte zeigen können. Natriumbikarbonat hingegen gilt als vielversprechende Substanz, ist jedoch noch nicht ausreichend untersucht. Die bisherigen Studienergebnisse zur prophylaktischen Hämodialysebehandlung nach KM-Applikation konnten keine überzeugenden Ergebnisse erbringen, eine Dialysebehandlung sollte nur bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz und drohender Überwässerung durchgeführt werden.

In jedem Fall bewährt hat sich eine ausreichende Hydratation. Ebenso als vorteilhaft zu werten ist die prophylaktische Gabe des Adenosinantagonisten Theophyllin, wie auch die Resultate der hier vorliegenden, relativ großen Studie gezeigt haben.

Der Radikalfänger N-ACC hingegen hat in den bisher durchgeführten Studien zu sehr konträren Ergebnissen geführt, eindeutige Empfehlungen können daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht gegeben werden.

Insgesamt kann man sagen, daß N-Acetylcystein und Theophyllin anhand der derzeitigen Studienlage zu den am besten untersuchten prophylaktischen Maßnahmen zählen. Es ist daher von großem Interesse, anhand der vorliegenden Studien und bestehenden Metaanalysen zu prüfen, ob die KMN-Prophylaxe mit diesen beiden Substanzen evidenzbasiert ist.

4.4.4 GRADE-System als Bewertungsgrundlage für klinische Studien zur KMN-Prophylaxe mit Adenosinantagonisten (Theophyllin) und Acetylcystein

Im Zuge der weltweiten Verbreitung des Vogelgrippe Virus H5N1 und der damit einhergehenden Bedrohung für den Menschen ergab sich für die WHO die dringende Notwendigkeit, eine allgemeingültige, evidenz-basierte Guideline zum pharmakologischen Vorgehen im Falle einer Infektion des Menschen sowie zu deren Prophylaxe zu erstellen.

Diese Empfehlung sollte sich durch ein hohes Maß an Verlässlichkeit auszeichnen, wobei das Maß der Verlässlichkeit von einer Vielzahl an Faktoren abhängt und einer sehr genauen Qualitätsprüfung durch die WHO bedarf.

Daraufhin wurde eine systematische, evidenz-basierte Guideline zur Prophylaxe und Therapie bei Infektion des Menschen mit dem H5N1 Virus von der WHO erstellt, auf der Basis des sogenannten „Grading Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)“- Ansatzes. Dieser Ansatz, der Aufschluß über die Qualität und das Maß an Empfehlung einer Erhebung geben kann, lässt sich auf alle möglichen Arten der Empfehlungen anwenden und wird mittlerweile international immer häufiger eingesetzt. Auch in dieser Studie wurde der GRADE-Ansatz auf die vorliegenden Metaanalysen zur KMN- Prophylaxe mit Theophyllin bzw. ACC angewendet, und so versucht herauszufinden, ob die Studien den internationalen Empfehlungen Genüge leisten können und daraus abgeleitet, ob die beiden Substanzen ein hohes Maß an Empfehlung in der KMN-Prophylaxe erfüllen. Daraus wiederum sollte sich die klinisch relevante Frage beantworten lassen, welche der beiden Substanzen zur KMN-Prophylaxe im klinischen Alltag vorgezogen werden sollte.

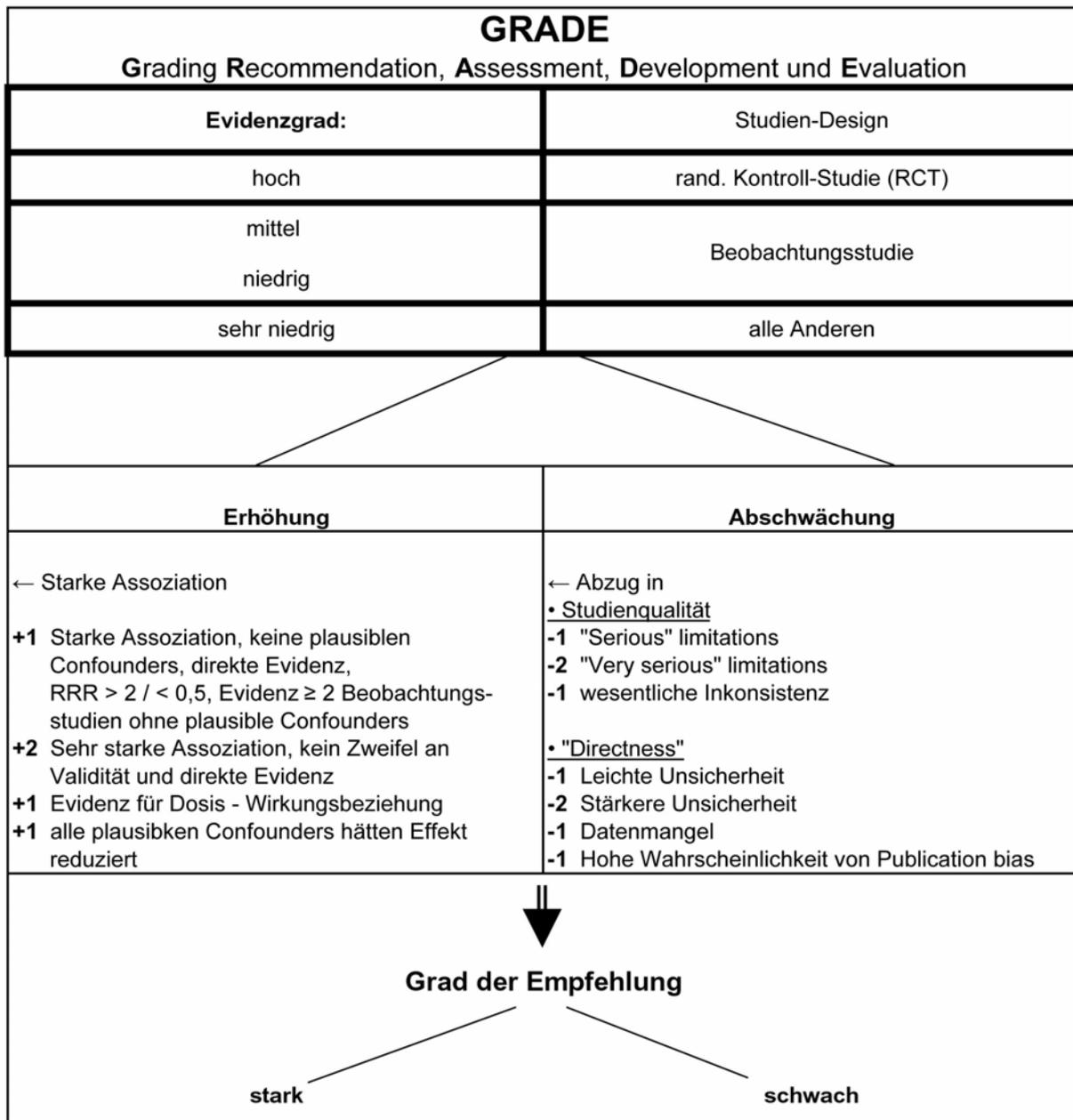


Abb. 15: Das GRADE-System (WHO)

4.4.4.1 Ist die Prophylaxe mit Theophyllin evidenzbasiert?

Um diese Frage zu beantworten, müssen die bestehenden Metaanalysen auf ihren Evidenzgrad hin untersucht und einander gegenübergestellt werden. Betrachtet man hierzu die Metaanalyse von Bagshaw (Bagshaw 2005), so zeigt sich bei Bewertung der 9 eingeschlossenen randomisierten, placebokontrollierten Studien, die auch die hier vorliegende Studie beinhaltet (Abizaid 1999, Erley 1994, Erley 1999, Gandhi 1992, Huber 2002, Huber 2003 (=vorliegende Studie), Katholi 1995, Kapoor 2002,

Kolonko 1998; n=585) eine gewisse Inkonsistenz der Ergebnisse der einzelnen Studien, wobei vier eine eindeutige (Huber 2002, Huber 2003, Huber 2006, Kapoor 2002), zwei dagegen keine Reduktion des KMN-Risikos unter Theophyllin nachweisen konnten (Abizaid 1999, Gandhi 1992). Mehrere Studien zeigten ein Benefit seitens sekundärer Endpunkte, wie z.B. der Proteinurie in der Studie von Erley et al (Erley 1999).

Insgesamt zeigte sich aber eine Tendenz zur Senkung des KMN-Risikos bei Prophylaxe mit Theophyllin, allerdings ohne statistische Signifikanz im Forest Plot. Der durchschnittliche Kreatininwert lag 48 h nach KM-Applikation in der Theophyllingruppe um 0,17 mg/dl bzw. 15,2 $\mu\text{mol/l}$ ($p = 0,002$) niedriger als im Vergleichskollektiv. Es ergab sich weiterhin kein Hinweis für einen Publication bias, was anhand einer relativen Symmetrie in der Beggschen Funnel Plot Analyse gezeigt werden konnte.

Der χ^2 -Test erbrachte den Nachweis von Heterogenität ($p=0,08$). Dieser lässt sich im Wesentlichen darauf zurückführen, dass unterschiedliche Applikationsregime und Dosierungen für Theophyllin in den einzelnen Studien verwendet wurden, ebenso unterschiedliche Definitionen für eine KMN. Auch neuere Studien (Huber 2002, Huber 2003, Kapoor 2002) waren mit einer signifikant höheren Risikoreduktion verbunden als ältere (z.B. Gandhi 1992) ($p=0,03$).

Darüber hinaus zeigte sich die Tendenz zu einem stärkeren Absenken der KMN-Rate in den Studien, die ionisches anstelle von nicht-ionischem KM verwendet hatten ($p=0,13$) (v.a. bei Kapoor 2002). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse zeigte eine große Stabilität der Ergebnisse gegenüber einer Hinzunahme potentieller Negativstudien.

Angewandt auf den GRADE-Ansatz zeigt diese Metaanalyse aus mehreren randomisierten, kontrollierten Studien einen hohen Evidenzgrad, bei der abgesehen vom erwähnten Heterogenitätsnachweis keine Abzüge hinsichtlich der Studienqualität gemacht werden müssen.

Eine weitere Metaanalyse, die 7 der 9 von Bagshaw eingeschlossenen randomisierten, placebokontrollierte Studien gesondert untersucht hatte (Abizaid 1999, Erley 1994 und 1999, Huber 2003 (=vorliegende Studie), Kapoor 2002, Katholi 1995, Kolonko 1995, n=480), zeigte ebenfalls den Trend zur Reduzierung des KMN-Risikos unter Theophyllinprophylaxe (Ix 2004). Dabei lag der Kreatinin-Anstieg in der Placebo-Gruppe um 11,5 $\mu\text{mol/l}$ höher als in der Theophyllin-Gruppe ($p=0,004$). Der protektive Effekt zeigte sich konstant, unabhängig vom Studiendesign, Art und

Menge des angewandten Kontrastmittels und dem Vorhandensein einer zusätzlichen intravenösen Hydrierung. Die Sensitivitätsanalyse ergab einen statistisch signifikanten protektiven Effekt unter Theophyllin. Die P-Werte für den Begg Test lagen zwischen 0,71 und 1,00, weshalb man davon ausgeht, dass kein Publication bias vorlag. Eine Funnel Plot Analyse konnte jedoch nicht erstellt werden. Angewandt auf den GRADE-Ansatz kann man aufgrund des Studien-Designs (Metaanalyse jeweils mehrerer randomisierter, kontrollierter Studien) von einem hohen Evidenzgrad ausgehen. Abzüge in puncto „Directness“ müssten aufgrund von Datenmangel und leichter Unsicherheit gegeben werden, da die Autoren der Metaanalyse nur unzureichenden Zugang zu den Primärdaten der eingeschlossenen Studien hatten. Daher konnte in einigen Fällen die Zahl der Patienten mit Kontrastmittelnephropathie nicht eindeutig identifiziert werden. Der Punktabzug für „leichte Unsicherheit“ kommt dadurch zustande, dass im Falle der Metaanalyse von Ix nur in 4 der eingeschlossenen 7 Studien die Patienten genannt wurden, die diskrete Kreatinin Anstiege zu verzeichnen hatten. Außerdem wurden unterschiedliche Definitionen für die KMN angewandt, was die Interpretation der einzelnen Studien als Kollektiv zusätzlich erschwert. Ein Publication bias lag mit hoher Wahrscheinlichkeit in keiner der beiden Metaanalysen vor.

4.4.4.2 Ist die Prophylaxe mit ACC evidenzbasiert?

Betrachtet man diverse Metaanalysen klinischer Studien zur KMN-Prophylaxe mit ACC (Alonso 2004, Birck 2003, Isenbarger 2003, Kshirsagar 2004, Nallamothu 2004, Pannu 2004, Zagler 2005), so zeigt sich, dass der Nutzen einer ACC-Prophylaxe zumindest zweifelhaft erscheint.

Das liegt unter anderem daran, dass die genannten Metaanalysen zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen, obwohl ihnen zum Großteil die gleichen Studien zugrunde liegen. Angewandt auf das GRADE-System bedeutet das einen Abzug aufgrund gravierender Inkonsistenz.

Zur Bewertung und zum Vergleich der bisherigen Daten zur ACC-Prophylaxe lag hier u.a. die Metaanalyse von Birck et al. vor, die nur 7 Studien von bis dato 15 existierenden Studien untersuchte. 6 der fehlenden Studien zeigten ein negatives Outcome für ACC (Boccolandro 2003, Vallero 2002, Fung 2004, Goldenberg 2004, Stone 2003) und blieben dabei unberücksichtigt, was sich in einem Publication bias

in der Funnel Plot Analyse widerspiegelt. Angewandt auf den GRADE-Ansatz bedeutet das einen Abzug in puncto „Directness“.

Der Einschluß der ersten Studie zur ACC-Prophylaxe von Tepel in die Metaanalyse von Birck et al. erbrachte zunächst eine signifikante Reduktion der Inzidenz einer KMN mittels zweier statistischer Verfahren (Tepel 2000). In einer zweiten Analyse zeigte nur noch ein statistisches Verfahren eine signifikante KMN-Reduktion. Diese Studie schloß jedoch lediglich Patienten ein, denen eine geringe Kontrastmittelmenge intravenös – also weniger toxisch als intraarteriell - appliziert worden war.

Bezüglich der Inzidenz einer KMN ergab sich in der Metaanalyse von Birck eine signifikante Reduktion des relativen Risikos um 25 % ($p=0,0086$) (Reduktion der Inzidenz von 17,8 auf 13,3 %), allerdings nur bei Einschluß der genannten Studie von Tepel et al.

Betrachtet man diesen und die weiteren Kritikpunkte der Metaanalyse, so bestätigt sich der Zweifel an einer Effizienz der ACC-Prophylaxe.

Von den 13 randomisierten, kontrollierten Studien ($n=1892$), die in der Metaanalyse von Zagler et al untersucht worden waren, konnten nur 4 eine statistisch signifikante Reduktion des KMN-Risikos zeigen (Zagler 2005). Als primärer Endpunkt galt das relative Risiko, eine KMN zu entwickeln, definiert als Kreatinin Anstieg von 0,5 mg/dl bzw. 25% 48 Stunden nach KM-Gabe. Dieses lag bei 0,68 (95% CI, 0,46 – 1,01). Die Reduktion des relativen Risikos unter ACC-Prophylaxe lag demnach bei 32 %, war statistisch jedoch nicht signifikant. Das absolute Risiko für jede Studie schwankte von einer Risikoreduktion von 37 % bis zu einem Anstieg von 1 %. Zwischen den Ergebnissen der einzelnen Studien zeigte sich eine statistisch signifikante Heterogenität ($p=0,008$), basierend auf den z.T. geringen Fallzahlen ($n = 54 - 487$). Dies muß – angewandt auf das GRADE-System – mit einem Punktabzug bewertet werden.

Insgesamt lässt sich anhand der Metaanalyse von Zagler et al ebenfalls kein Benefit von ACC in der Prophylaxe der KMN nachweisen.

Das Ergebnis der Metaanalyse von Nallamothu et al, die 20 Studien ($n= 2195$) untersucht hatten, zeigte, dass die Patienten, die ACC erhalten hatten, einen um durchschnittlich 0,09 mg/dl niedrigeren Serum-Kreatininwert aufwiesen als die Placebo-Gruppe (95% CI, -0,003 bis -0,18 mg/dl, $p=0,58$) (Nallamothu 2004).

Dies bedeutet einen nicht signifikanten Trend zum Benefit einer KMN-Prophylaxe mit ACC. Dieser Effekt variierte jedoch innerhalb der Studien stark, was zu einem

signifikanten Heterogenitätsnachweis im χ^2 -Test führte ($p=0,04$). Die vorhandene Heterogenität konnte durch Subgruppen-Analysen nicht geklärt werden. Es ist allerdings anzunehmen, dass die nicht konsequent verfolgte verblindete Randomisierung in die Verum- bzw. Placebo-Gruppe zu einem großen Teil dafür verantwortlich ist. Daneben spielt möglicherweise die stark differierende Fallzahl in den eingeschlossenen Studien und das unterschiedliche Studiendesign eine Rolle, wobei qualitativ hochwertigere Studien ein stärkeres Benefit für ACC nachweisen konnten. Diese Tatsache muss als Kriterium für Inkonsistenz in Bezug auf die Studienqualität gewertet werden, was einen Punktabzug im Evidenzgrad bedeutet. Daneben wurden mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, deren Ergebnisse im wesentlichen nicht vom Gesamtergebnis abwichen.

Der Egger Test für die Funnel Plot Asymmetrie ergab einen grenzwertigen Beweis für einen Publication bias ($p=0,06$). Angewandt auf das GRADE-System bedeutet das einen Abzug von -1 in puncto „Directness“.

Allerdings zeigt die Metaanalyse von Nallamothu einen geringeren Effekt eines Publication bias, da die Fallzahl ($n=2195$) hier bei weitem größer ist als in anderen Metaanalysen (Alonso 2004, Birck 2003, Isenbarger 2003, Pannu 2004), in denen bis zu 13 randomisierte Studien weniger eingeschlossen wurden.

Das relative Risiko lag hier bei 0,73 ($p=0,08$), was bedeutet, dass ACC das Risiko einer KMN um knapp 30 % senkt, ein Ergebnis, das gerade nicht signifikant ist ($p=0,08$).

Das relative Risiko lag damit auch deutlich höher als z.B. in der Metaanalyse von Birck et al mit 56 %, was aber - wie bereits erwähnt - wohl damit zusammenhängt, dass hier einige Negativstudien unberücksichtigt blieben und die Fallzahl deutlich geringer war.

4.4.4.3 Interpretation der Ergebnisse anhand des GRADE-Systems

Ein eindeutiges Benefit für Theophyllin konnte in 9 der bislang mindestens 15 kontrollierten Studien nachgewiesen werden, ein Schaden zeigte sich in keiner.

Der Evidenzgrad der Metaanalysen mit Theophyllin kann aufgrund der aufgeführten Kriterien auf einem mittelgradigen bis hohen Niveau angesiedelt werden, der Grad der Empfehlung gemäß dem GRADE-System ist somit stark.

Interpretiert man dagegen alle untersuchten kontrollierten Studien zur KMN-Prophylaxe mit ACC und deren Metaanalysen anhand des GRADE-Systems, so zeigt sich, dass im Gegensatz zu Theophyllin größere Studien kein Benefit für die KMN-Prophylaxe mit ACC nachweisen konnten, zwei wiesen sogar einen schädigenden Effekt nach.

In den Metaanalysen von Zagler und Nallamotheu konnte zudem nur ein Trend, nicht jedoch eine signifikante Reduktion des KMN-Risikos unter ACC-Prophylaxe nachgewiesen werden. Auch der Nachweis von Heterogenität und Inkonsistenz in den beiden genannten Metaanalysen schwächt den Grad der Empfehlung.

Daneben ergab sich in den Funnel Plot Analysen der Metaanalysen von Birck und Nallamotheu der Nachweis eines Publication bias, was ebenfalls als negativer Aspekt in Bezug auf die „Directness“ gewertet werden muss.

Darüber hinaus muss angenommen werden, dass ACC es den Serumkreatininwert artifiziell senken kann, wie die Studie von Hoffmann et al vermuten lässt, in der die Auswirkungen von ACC auf die Nierenfunktion nierengesunder Probanden untersucht wurden, die kein KM erhielten (Hoffmann 2004).

Dabei zeigte sich eine signifikante Abnahme des Serumkreatininwertes nach Gabe von ACC ($p < 0,05$). Demgegenüber hatte sie keine Auswirkungen auf den Cystatin C-Wert. Damit wäre ACC gemäß dem GRADE-Ansatz als sog. „Confounder“ zu werten, der ebenfalls den Grad der Empfehlung schwächt.

Dies führt insgesamt nur zu einem niedrigen – mittelgradigen Evidenzgrad für ACC, der damit eindeutig unter dem Evidenzgrad der Metaanalysen zur KMN-Prophylaxe mit Theophyllin liegt.

Zusammenfassend kann man also sagen, dass eine KMN-Prophylaxe mit Theophyllin unter Berücksichtigung des individuellen Risikos nach derzeitiger Datenlage eindeutig als ratsamer erscheint.

5. Zusammenfassung

Kontrastmittel können zu Niereninsuffizienz führen, die ihrerseits eine längere Krankenhausverweildauer und höhere Mortalität zur Folge haben kann. Adenosin spielt eine sehr wichtige Rolle bei der Entstehung der KMN, definiert als ein Anstieg des Kreatininwertes im Serum von $\geq 0,5$ mg/dl innerhalb 48 Stunden.

Daher war es der Zweck unserer Studie zu untersuchen, ob der Adenosinantagonist Theophyllin die Inzidenz der KMN nach Koronarangiographie reduzieren kann. Außerdem versuchten wir, spezielle Risikofaktoren für eine KMN nach Koronarangiographie zu bestimmen. Einhundert Patienten mit einem Kreatininwert im Serum von $\geq 1,3$ mg/dl erhielten randomisiert 200 mg Theophyllin oder ein Placebo (100 ml 0,9%-ige NaCl-Lösung) intravenös 30 Minuten vor Koronarangiographie. Die dabei applizierte KM-Menge lag bei ≥ 100 ml. Die Theophyllin- und die Placebo-Gruppe waren vergleichbar bezüglich der Ausgangskreatinin-Werte ($1,65 \pm 0,41$ vs. $1,72 \pm 0,69$ mg/dl) und der Menge an erhaltenem KM (235 ± 89 vs. 261 ± 139 ml). Theophyllin konnte die Inzidenz einer KMN signifikant senken (4% vs. 20%, $p=0,0138$). In der Placebo-Gruppe stieg der Kreatininwert 12 ($1,82 \pm 0,79$ mg/dl, $p=0,0057$), 24 ($1,90 \pm 0,86$ mg/dl, $P=0,0001$) und 48 Stunden ($1,90 \pm 0,89$ mg/dl, $p=0,0007$) nach KM-Applikation an. Unter einer Prophylaxe mit Theophyllin stieg der mittlere Kreatininwert nur nach 24 Stunden an ($1,70 \pm 0,40$ mg/dl, $p=0,029$), war jedoch 12 ($1,65 \pm 0,43$ mg/dl, $p=0,99$) und 48 Stunden nach KM-Gabe stabil. Die folgenden Parameter waren signifikant mit dem Auftreten einer KMN assoziiert: Cigarroa Quotient > 5 , erhöhtes Troponin T, > 300 ml KM und die Notfall-Angiographie.

Zusammenfassend kann man sagen, daß Theophyllin die Inzidenz einer KMN nach Koronarangiographie bei Patienten mit einer vorbestehenden Niereninsuffizienz signifikant senken kann. Es sollte vor allem bei solchen Patienten eingesetzt werden, die große Mengen an KM erhalten, einen Cigarroa Quotient von > 5 und/oder einen erhöhten Troponin T-Wert aufweisen.

Auch die intensive Recherche der derzeitigen Studienlage zur KMN-Prophylaxe mit Theophyllin einschließlich mehrerer Metaanalysen bestätigte abgesehen von kleinen Abstrichen unser Ergebnis. Der Evidenzgrad ist nach Prüfung durch den GRADE-Ansatz der WHO als mittel-hoch anzusiedeln, der Grad der Empfehlung somit stark.

Wie verhält es sich nach der derzeitigen Studienlage mit ACC, dem zweiten, sehr weit verbreiteten Medikament zur Prophylaxe einer KMN?

Die Daten zur KMN-Prophylaxe mit ACC sind konträr, die Metaanalysen weisen gewisse Mängel (wie Inkonsistenzen, Nachweis von Confoundern, Publication bias und Heterogenität) auf, was zum Teil zu deutlichen Abzügen in den Bewertungsrichtlinien des

GRADE-Ansatzes führt und sich in einem eindeutig schwächeren Empfehlungsgrad als die Prophylaxe mit Theophyllin niederschlägt.

ACC ist zwar ein sicheres, leicht anwendbares und kostengünstiges Medikament und möglicherweise hat es auch einen gewissen positiven Effekt. Wenn dieser Effekt jedoch geringer als vermutet ist, so führt das nicht nur zu unnötigen Kosten, sondern auch dazu, dass zukünftig weniger randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien durchgeführt werden, die diesen Sachverhalt weiter untersuchen.

Gerade solche groß angelegten Studien wären jedoch nötig, um die Wirksamkeit einer Prophylaxe mit ACC anhand eindeutiger klinischer Kriterien wie Krankenhausverweildauer, Notwendigkeit einer Dialyse oder Mortalitätsrate zu überprüfen. Auch die Kombination aus einer Prophylaxe mit Theophyllin in Kombination mit ACC ergab bislang keinen prognoseverbessernden Effekt. Auch hier sind die Ergebnisse weiterer, groß angelegter Studien abzuwarten.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Abizaid, A.S., Clark, C.E., Minz, G.S., Dosa, S., Popma, J.J., Pichard, A.D., Satler, L.F., Harvey, M., Kent, K.M., Leon, M.B.: Effects of dopamine and aminophylline on contrast induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1999, 83: 260 – 263, A5.
- (2) Agmon, Y., Peleg, H., Greenfeld, Z., Rosen, S., Brezis, M.: Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994, 94: 1069 – 1075.
- (3) Allaqaband, S., Tumuluri, R., Malik, A.M., Gupta, A., Volkert, P., Shalev, Y., Bajwa, T.K.: Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002, 57: 279 – 283.
- (4) Almen, T.: Development of nonionic contrast media. *Invest Radiol* 1985, 20 (Suppl 1): S 2 – S 9.
- (5) Almen, T.: The etiology of contrast medium reactions. *Invest Radiol* 1994, 29 (Suppl 1): S 37 – S 45.
- (6) Alonso, A., Lau, J., Jaber, B.L., Weintraub, A., Sarnak, M. J.: Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2004, 43: 1 – 9.
- (7) Andersen, K.J., Christensen, E.I., Vik, H.: Effects of iodated X-ray contrast media on renal epithelial cells in culture. *Invest Radiol* 1994, 29: 955 – 962.
- (8) Arakawa, K., Suzuki, H., Naith, M., Matsumoto, A., Hayashi, K., Matsuda, H., Ichihara, A., Kubota, E., Saruta, T.: Role of adenosine in the renal responses to contrast medium. *Kidney Int* 1996, 49: 1199 – 1206.

- (9) Arend, L.J., Bakris, G.L., Burnett, J.C.J., Megerian, C., Spielman, W.S.: Role for intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. *J. Lab Clin Med* 1987, 110: 406 – 411.
- (10) Aspelin, P., Aubry, P., Fransson, S.G., Strasser, R., Willenbrock, R., Berg, K.J.: Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003, 348: 491 – 499.
- (11) Bader B, Berger E, Rossmann T, Erley C. M.; Prevention of contrast media-induced acute renal failure in patients with severe impaired renal function-theophylline vs. N-acetylcysteine [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13: 447A.
- (12) Bagshaw, S.M., Ghali, W.A.: Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy. *Archives of internal medicine* 2005, 165: 1087 – 1093.
- (13) Baker, C.S., Wragg, A., Kumar, S., DePalma, R., Baker, L.R., Knight, C.J.: A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2114 – 2118.
- (14) Bakris, G.L., Burnett, J.C.J.: A role for calcium in radiocontrast-induced reactions in renal hemodynamics. *Kidney Int* 1985, 27: 465 – 468.
- (15) Bakris, G.L., Lass, N., Gaber, A.O., Jones, J.D., Burnett, J.C.: Radiocontrast medium-induced declines in renal function: A role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1990, 258: 115 – 120.
- (16) Bakris, G.L., Lass, N.A., Glock, D.: Renal hemodynamics in radiocontrast medium-induced renal dysfunction: A role of dopamine-1 receptors. *Kidney Int* 1999, 56: 206 – 210.
- (17) Barrett, B.J., Carlisle, E.J.: Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodated contrast-media. *Radiology* 1993, 188: 171 – 178.

- (18) Barrett, B.J., Parfrey, P.S.: Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994, 331: 1449 – 1450.
- (19) Barrett, B.J., Parfrey, P.S., Vavasour, H.M., McDonald, J., Kent, G., Hefferton, D., O’Dea, F., Stone, E., Reddy, R., McManamon, P.J.: Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992, 41(5): 1274 – 1279.
- (20) Berger, E.D., Bader, B. D., Bosker, J., Risler, T., Erley, C.M.: Contrast media-induced kidney failure cannot be prevented by hemodialysis. *Dtsch Med Wochenschr* 2001, 126: 162 – 166.
- (21) Bettmann, M.A.: The evaluation of contrast – related renal failure. *AJR Am J Roentgenol* 1991, 157: 66 – 68.
- (22) Bidani, A.K., Churchill, P.C.: Aminophylline ameliorates glycerol-induced acute renal failure in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1983, 61: 567 – 571.
- (23) Birck, R., Krzossok, S., Markowetz, F., Schnulle, P., Van der Woude, F.J., Braun, C.: Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 598 – 603.
- (24) Bird, J.E., Giancarli, M.R., Megill, J.R., Durham, S.K.: Effects of endothelin in radiocontrast-induced nephropathy in rats are mediated through endothelin-a receptors. *J Am Soc Nephrol* 1996, 7: 1153 – 1157.
- (25) Boccalandro, F., Amhad, M., Smalling, R.W., Sdringola, S.: Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003, 58: 336 – 341.
- (26) Bohle, A., Christensen, J., Kokot, F., Osswald, H., Schubert, B., Kendziorra, H., Pressler, H., Marcovic Lipkovski, J.: Acute renal failure in man: new aspects concerning pathogenesis. A morphometric study. *Am J Nephrol* 1990, 10: 374 – 388.

- (27) Borgstrom L., Kagedal B., Paulsen O.: Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986, 31: 217 – 222.
- (28) Bowmer, C.J., Collis, M.G., Yates, M.S.: Amelioration of glycerol-induced acute renal-failure in the rat with 8-phenyltheophylline: Timing of intervention. *J Pharm Pharmacol* 1988, 98: 1066 – 1074.
- (29) Brezis, M., Heyman, S.N., Dinour, D., Epstein, F.H., Rosen, S.: Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation. Studies in isolated and intact rat kidneys. *J Clin Invest* 1991, 88: 390 – 395.
- (30) Briguori, C., Manganelli, F., Scarpato, P., Elia, P.P., Golia, B., Riviezzo, G., Lepore, S., Leprera, M., Villari, B., Colombo, A., Ricciardelli, B.: Acetylcysteine and contrast agent - associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40: 298 – 303.
- (31) Byrd, L., Sherman, R.L.: Radiocontrast – induced acute renal failure: a clinical and pathological review. *Medicine* 1979, 58: 270 – 279.
- (32) Caldicott, W.J., Hollenberg, N.K., Abrams, H.L.: Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media. Evidence for vasoconstriction induced by renin – angiotensin system. *Invest Radiol* 1970, 5: 539 – 547.
- (33) Cantley, L.G., Spokes, K., Clark, B., McMahon, E.G., Carter, J., Epstein, F.H.: Role of endothelin and prostaglandines in radiocontrast – induced renal artery constriction. *Kidney Int* 1993, 44: 1217 – 1223.
- (34) 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.
- (35) Carraro, M., Stacul, F., Collari P., Toson, D., Zucchoni, F., Torre, R., Faccini, L., Dalla Parma, L.: Contrast media nephrotoxicity: urinary protein and

enzyme pattern in patients with or without saline infusion during digital subtracting angiography. *Contrib Nephrol* 1993, 101: 251 – 254.

- (36) Cavaliere, G., Arrigo, G., D'Amico, G., Bernasconie, P., Schiavina, G., Dellafiore, L., Vergnaghi, D.: Tubular nephrotoxicity after intravenous urography with ionic high-osmolal and nonionic low-osmolal contrast media in patients with chronic renal insufficiency. *Nephron* 1987, 46: 128 – 133.
- (37) Chertow, G.M., Lazarus, J.M., Sayegh, M.H.: Is the administration of doapamine associated with adverse outcomes in severe acute renal failure? *J Am Soc Nephrol* 1995, 6: 460.
- (38) Cigarroa, R.G., Lange, R.A., Williams Hillis, L.D.: Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989, 86: 649 – 652.
- (39) Clark, B.A., Kim, D., Epstein, F.H.: Endothelin and atrial natriuretic peptide levels following radiocontrast exposure in humans. *Am J Kidney Dis* 1997, 30: 82 – 86.
- (40) Cochran, S.T., Wong, W.S., Roe, D.J.: Predicting angiography-induced acute renal fubction impairment: clinical risk model. *Am J Roentgenol* 1983, 141(5): 1027 – 1033.
- (41) Coyle L. C., Rodriguez A., Jeschke R. E., Simon-Lee A., Abbott K. C., Taylor A. J.: Acetylcysteine In Diabetes (AID): a randomized study of acetylcysteine for the prevention of contrast nephropathy in diabetics. *Am Heart J* 2006, 151: 1032 9 –12.
- (42) Cunha, M.A., Schor, N.: Effects of gentamicin, lipopolysaccharide, and contrast media on immortalized proximal tubular cells. *Ren Fail* 2002, 24: 687 – 690.
- (43) Davidson, C.J., Hlatky, M., Morris, K.G., Pieper, K., Skelton, T.N., Schwab, S.J., Bashore, T.M.: Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic

radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial. *Ann Intern Med* 1989, 110: 119 – 124.

- (44) D'Elia, J.A., Gleason, R.E., 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: 719 – 725.

- (45) 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: 316 – 322.

- (46) Diaz-Sandoval, L.J., Kosowsky, B.D., Losordo, D.W.: Acetylcysteine to Prevent Angiography – Related Renal Tissue Injury (The APART Trial). *Am J Cardiol* 2002, 89: 356 – 358.

- (47) Diez, T., Bagilet, D., Ramos, M., Jolly, H., Diab, M., Marcucci, R., Rojo, L.: Evaluation of two methods to avoid the nephropathy associated with radiologic contrast. *Medicina (B.Aires)* 1999, 59: 55 – 58.

- (48) Donadio, C., Tramonti, G., Giordani, R., Lucchetti, A., Calderazzi, A., Sbragia, P., Bianchi, C.: Glomerular and tubular effects of ionic and nonionic contrast media (diatrizoate and iopamidol). *Contrib Nephrol* 1988, 68: 212 – 219.

- (49) Donadio, C., Tramonti, G., Giordani, R., Lucchetti, A., Calderazzi, A., Sbragia, P., Bianchi, C.: Glomerular and tubular effects of ionic and nonionic contrast media (diatrizoate and iopamidol). *Contrib Nephrol* 1998, 68: 212 – 219.

- (50) Durham, J.D., Caputo, C., Dokko, J., Zaharakis, T., Pahlavan, M., Keltz, J., Dutka, P., Marzo, K., Maesaka, J.K., Fishbane, S.: A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002, 62: 2202 – 2207.

- (51) Dussol B., Morange S., Loundoun A., Auquier P., Berland Y.: A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21: 2120 – 2126.
- (52) El Mahmoud R., Le Feuvre C., Le Quan Sang K. H., Helft G., Beygui F., Batische J. P., Metzger J. P.: Absence of nephro-protective effect of acetylcysteine in patients with chronic renal failure investigated by coronary angiography. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003, 96: 1157 – 61.
- (53) Erley, C.M., Duda, S.H., Schlepkow, S., Koehler, J., Huppert, P.E., Strohmaier, W.L., Bohle, A., Risler, T., Osswald, H.: Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int* 1994, 45: 1425 – 1431.
- (54) Erley, C.M., Burgert, K., Langanke, J.: Chronic NO – deficient rats are more sensitive to radiocontrast media. *Journal of Hypertension* 1996, 14 Suppl 1: 59.
- (55) Erley, C.M., Duda, S.H., Scholtes, B.: Prävention der Kontrastmittelneuropathie (KMN) durch Theophyllin bei Patienten mit Niereninsuffizienz. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1996, 25: 402.
- (56) Erley, C.M., Duda, S.H., Rehfuss, D., Scholtes, B., Bock, J., Müller, 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.
- (57) Fenves, A.Z., Allgren, R.L.: Radiocontrast dye – induced acute tubular necrosis (ATN): Arterial natriuretic peptide (ANP) versus placebo. *J Am Soc Nephrol* 1995, 6: 463.
- (58) Fishbane, S., Durham, J.H., Marzo, K., Rudnick, M.: N-Acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 251 – 260.

- (59) Freeman, R.V., O'Donnell, M., Share, D., Meengs, W.L., Kline-Rogers, E., Clark, V.L., DeFranco, A.C., Eagle, K.A., McGinnity, J.G., Patel, K., Maxwell-Edward, 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: 1068 – 1073.
- (60) Fung, J.W., Szeto, C.C., Chan, W.W., Kum, L.C., Chan, A.K., Wong, J.T., Wu, E.B., Yip, G.W., Chan, J.Y., Yu, C.M., Woo, K.S., Sanderson, J.E.: Effect of N-acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy in patients with moderate to severe renal insufficiency: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2004, 43: 801 – 808.
- (61) Gallotti, A., Uggeri, F., Cabrini, A.F.M., de Haen, C.: The chemistry of iomeprol and physico-chemical properties of its aqueous solutions and pharmaceutical formulations. *Eur J Radiol* 1994, 18 Suppl. 1: 1 – 12.
- (62) Gandhi, M.R., Brown, P., Romanowski, C.A.J., Morcos, S.K., Campbell, S., El Nahas, A.M., Gray, T.A.: The use of theophylline, an adenosin antagonist in the prevention of contrast media induced nephrotoxicity. (abstract) *Br J Radiol* 1992, 65: 838.
- (63) Goldenberg I., Shechter, M., Matetzky, S., Jonas, M., Adam, M., Pres, H., Elian, D., Agranat, O., Schwammenthal, E., Guetta, V.: Oral acetylcysteine as an adjunct to saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy following coronary angiography. A randomized controlled trial and review of the current literature. *Eur Heart J* 2004, 25(3): 212 – 218.
- (64) Golman, K., Cederholm, C.: Contrast medium – induced acute renal failure. Can it be prevented? *Invest Radiol* 1990, 25 Suppl 1: 127 – 128.
- (65) Gouyon, J.B., Guignard, J.P.: Theophylline prevents the hypoxemia-induced renal hemodynamic changes in rabbits. *Kidney Int* 1988, 33: 1078 – 1083.

- (66) Gupta, R.K., Kapoor, A., Tewari, S., Sinha, N., Sharma, R.K.: Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J* 1999, 51: 521 – 526.
- (67) Gurkowski, L., MacDougall, M., Wiegmann, T.: Effects of Misoprostol on Contrast-induced Renal Dysfunction. *Am J Ther* 1995, 2: 837 – 842.
- (68) Hall, K.A., Wong, R.W., Hunter, G.C., Camazine, B.M., Rappaport, W.A., Smyth, S.H., Bull, D.A., McIntyre, K.E., Bernhard, V.M., Misiorowski, R.L.: Contrast-induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy. *J Surg Res* 1992, 53: 317 – 320.
- (69) Haller, C., Schick, C.S., Zorn, M., Kübler, W.: Cytotoxicity of radiocontrast agents on polarized renal epithelial cell monolayers. *Cardiovasc Res* 1997, 33: 655 – 665.
- (70) Hans, S.S., Hans, B.A., Dhillon, R., Dmuchowski, C., Glover, J.: Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency. *Am Surgeon* 1998, 64: 432 – 436.
- (71) Hawkins, I.F. Jr., Wilcox, C.S., Kerns, S.R., Sabatelli, F.W.: CO₂ digital angiography: a safer contrast agent for renal vascular imaging? *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 685 – 694.
- (72) Heyman, S.N., Brezis, M., Epstein, F.H., Spokes, K., Rosen, S.: Effect of glycine and hypertrophy on renal outer medullary hypoxic injury in ischemic reflow and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1992, 19: 578 – 586.
- (73) Heyman, S.N., Brezis, M., Epstein, F.H., Spokes, K., Silva, P., Rosen, S.: Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 1991, 40: 632 – 642.
- (74) Heyman, S.M., Brezis, M., Greenfeld, Z., Rosen, S.: Protective role of furosemide and saline in radiocontrast – induced acute renal failure in the rat. *Am J Kidney Dis* 1989, 14: 377 – 385.

- (75) Heyman, S.M., Brezis, M., Reubinoff, C.A., Greenfeld, Z., Lechene, C., Epstein, F.H., Rosen, S.: Acute renal failure with selective medullary injury in the rat, *J Clin Invest* 1988, 82: 401 – 412.
- (76) Heyman, S.M., Clark, B.A., Kaiser, N., Spokes, K., Rosen, S., Brezis, M., Epstein, F.H.: Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1992, 3: 58 – 65.
- (77) Heyman, S.M., Fuchs, S., Jaffe, R., Shina, A., Ellezian, L., Brezis, M., Rosen, S.: Renal microcirculation and tissue damage during acute ureteral obstruction in the rat: effect of saline infusion, indomethacin and radiocontrast. *Kidney Int* 1997, 51: 653 – 663.
- (78) Heyman, S.M., Goldfarb, M., Shina, A., Karmeli, F., Rosen, S.: N-acetylcysteine ameliorates renal microcirculation: studies in rats. *Kidney Int* 2003, 63: 634 – 641.
- (79) Heyman, S.M., Rosen, S., Brezis, M.: Radiocontrast nephropathy: a paradigm for the synergism between toxic and hypoxic insults in the kidney. *Exp Nephrol* 1994, 2: 153 – 157.
- (80) Hoffmann, U., Fisheder, M., Krüger, B., Drobnik, W., Krämer, B.K.: The value of n-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent – induced nephropathy seems questionable. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15: 407 – 410.
- (81) Holland, M.D., Galla, J.H., Sanders, P.W., Luke, R.G.: Effect of urinary pH and diatrizoate on Bence Jones Protein nephrotoxicity in the rat. *Kidney Int* 1985, 27(1): 46 – 50.
- (82) Hou, S.H, Bushinsky, D.A., Wish, J.B., Cohen, J.J., Harrington, J.T.: Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983, 74: 243 – 248.

- (83) Huber, W., Eckel, F., Hennig, M., Rosenbrock, H., Wacker, A., Saur, D., Sennefelder, A., Hennico, R., Schenk, C., Meinig, A., Schmelz, R., Fritsch, R., Weiß, W., Hamar, P., Heemann, U., Schmid, R.M.: Prophylaxis of Contrast-Induced Nephropathy in ICU-Patients: Acetylcysteine, Theophylline or Both? A Randomized Study. *Radiology* 2006, 239: 793 – 804.
- (84) Huber, W., Ilgmann, K., Page, M., Hennig, M., Schweigart, U., Jeschke, B., Lutitsky, L., Weiss, W., Salmhofer, H., Classen, M.: The effect of theophylline on contrast material-induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology* 2002, 223: 772 – 779.
- (85) Huber, W., Jeschke, B., Kreymann, B., Hennig, M., Page, M., Salmhofer, H., Eckel, F., Schmidt, U., Umgelter, A., Schweigart, U., Classen, M.: Haemodialysis for the prevention of contrast-induced nephropathy: outcome of 31 patients with severely impaired renal function, comparison with patients at similar risk and review. *Invest Radiol* 2002, 37: 471 – 481.
- (86) 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.
- (87) Humes, H.D., Hunt, D.A., White, M.D.: Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells. *Am J Physiol* 1987, 252: 246 – 255.
- (88) Hunter, J.V., Kind, P.R.N.: Non ionic iodinated contrast media: potential renal damage assessed with enzymuria. *Radiology* 1992, 183: 101 – 104.
- (89) Iakovou, I., Dangas, G., Mehran, R., Lansky A.J., Ashby, D.T., Fahy, M., Mintz, G.S., Kent, K.M., Pichard, A.D., Satler, L.F., Stone, G.W., Leon, M.B.: Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced

- nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003, 15: 18 – 22.
- (90) Isenbarger, D.W., Kent, S.M., O'Malley, P.G.: Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of radiocontrast nephropathy. *Am J Cardiol* 2003, 92: 1454 – 1458.
- (91) Ix, J.H., McCulloch, C.E., Chertow, G.M.: Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta – analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19: 2747 – 2753.
- (92) Jadad, A., Moore, R., Carrol, D.: Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996, 17: 1 – 12.
- (93) Jakobsen, J.A.: Renal effects of iodixanol in healthy volunteers and patients with severe renal failure. *Acta Radiol Suppl* 1995, 399: 191 – 195.
- (94) Jakobsen, J.A., Berg, K.J., Kjoersgaard, P., Kolmannskog, F., Nordal, K.P., Nossen, J.O., Rootwelt, K.: Angiography with nonionic X-ray contrast media in severe chronic renal failure: Renal function and contrast retention. *Nephron* 1996, 73: 549 – 556.
- (95) Kapoor, A., Kumar, S., Gulati, S., Gambhir, S., Sethi, R.S., Sinha, N.: The role of theophylline in contrast-induced nephropathy: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17: 1936 – 1941.
- (96) Kapoor, A., Sinha, N., Sharma, R.K., Shrivastava, S., Radhakrishnan, S., Goel, P.K., Bajaj, R.: Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure – a randomised study. *Int J Cardiol* 1996, 53: 233 – 236.
- (97) Katayama, H., Yamaguchi, K., Kozuka, T., Takashima, T., Seez, P., Matsuura, K.: Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990, 175(3): 621 – 628.

- (98) Katholi, R., Taylor, G.J., McCann, W.P., Woods, W.T., Womack, K.A., McCoy, C.T., Katholi, C.R., Moses, H.W., Mishkel, G.J., Lucore, C.L.: Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology* 1995, 195: 17 – 22.
- (99) Katzberg, R.W., Morris, T.W., Schulman, G., Faillace, R.T., Boylan, L.M., Foley, M.J., Spataro, R.F., Fischer, H.W.: Reactions to intravenous contrast media. Part I: Severe and fatal cardiovascular reactions in a canine dehydration model, *Radiology* 1983, 147: 327 – 330.
- (100) Katzberg, R.W., Pabico, R.C., Morris, T.W., Hayakawa, K., McKenna, B.A., Panner, B.J., Ventura, J.A., Fischer, H.W.: Effects of contrast media on renal function and subcellular morphology in the dog. *Invest Radiol* 1986, 21: 64 – 70.
- (101) Kauffmann, G. W., Moser, E., Sauer, R.: *Radiologie*. Urban und Fischer Verlag 2001 (2., erweiterte Auflage): 167 – 172.
- (102) Kay, J., Chow, W.H., Chan, T.M., Lo, S.K., Kwok, O.H., Yip, A., Fan, K., Lee, C.H., Lam, W.F.: Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003, 289: 553 – 558.
- (103) Kellett, R., Bowmer, C.J., Collis, M.G., Yates, M.S.: Amelioration of glycerol-induced acute renal failure in the rat with 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine. *Br J Pharmacol* 1988, 98: 1066 – 1074.
- (104) Khoury, Z., Schlicht, J.R., Como, J., Karschner, J.K., Shapiro, A.P., Mook, W.J., Weber, R.J.: The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. *Pharmacotherapy* 1995, 15: 59 – 65.
- (105) Kini, A.A., Sharma, S.K.: Managing the high-risk patient: experience with fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, in prevention of

radiocontrast nephropathy during percutaneous coronary intervention. *Rev Cardiovasc Med* 2001, 2 Suppl 1: S19 - S25.

- (106) Kolonko, A., Wiecek, A., Kokot, F.: The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents. *J Nephrol* 1998, 11: 151 – 156.
- (107) Kotlyar E., Keogh A. M., Thavapalachandran S., Allada C. S., Sharp J., Dias L., Muller D.: Prehydration alone is sufficient to prevent contrast-induced nephropathy after day-only angiography procedures--a randomised controlled trial. *Heart Lung Circ* 2005; 14: 245 – 51.
- (108) Kramer B. K., Preuner J., Ebenburger A., Kaiser M., Bergner U., Eilles C., Kammerl M. C., Riegger G. A., Birnbaum D. E.: Lack of renoprotective effect of theophylline during aortocoronary bypass surgery. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17: 910 – 5.
- (109) Kshirsagar, A.V., Poole, C., Mottl, A., Shoham, D., Francheschini, N., Tudor, G., Agrawal, M., Denu-Ciocca, C., Ohman, M.E., Finn, W.F.: N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 761 – 769.
- (110) Kumar, S., Hull, J.D., Lathi, S., Cohen, A.J., Pletka, P.G.: Low incidence of renal failure after angiography. *Arch Intern Med* 1981, 141: 1268 – 1270.
- (111) Kurnik, B.R., Weisberg, L.S., Cuttler, I.M., Kurnik, P.B.: Effects of arterial natriuretic peptide versus mannitol on renal blood flow during radiocontrast infusion in chronic renal failure. *J Lab Clin Med* 1990, 116: 27 – 36.
- (112) Kurnik, B.R., Allgren, R.L., Genter, F.C., Solomon, R.J., Bates, E.R., Weisberg, L.S.: Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 674 – 680.

- (113) Larson, T.S., Hudson, K., Mertz, J.I., Romero, J.C., Knox, F.G.: Renal vasoconstrictive response to contrast medium. The role of sodium balance and the renin-angiotensin system. *J Lab Clin Med* 1983; 101: 385 – 391.
- (114) Lasser, E.C., Lyon, S.G., Berry, C.C.: Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the U.S. Food and Drug Administration. *Radiology* 1997, 203: 605 – 610.
- (115) Lautin, E.M., Freeman, N.J., Schoenfeld, A.H., Bakal, C.W., Haramati, N., Friedman, A.C., Lautin, J.L., Braha, S., Kadish, E.G., Sprayregen, S.: Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *Am J Roentgenol* 1991, 157: 49 – 58.
- (116) Lee H. C., Yen H. W., Sheu S. H.: Effects of different contrast media on glutathione peroxidase and superoxide dismutase activities in the heart and kidneys of normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *J Formos Med Assoc* 2006, 105: 530 – 5.
- (117) Lehnert, T., Gondolf, K., Scheffner, T.: Effect of hemodialysis after contrast media application in adults with renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1995, 6: 469.
- (118) Lehnert, T., Keller, E., Gondolf, K., Schaffner, T., Pavenstadt, H., Schollmeyer, P.: Effect of hemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13: 358 – 362.
- (119) Leucutia, T.: Multiple myeloma and intravenous pyelography. *Am J Roentgenol* 1961, 85: 187 – 189.
- (120) Levy, E.M., Viscoli, C.M., Horwitz, R.I.: High mortality in contrast associated renal failure is not explained by comorbidity. *J Am Soc Nephrol* 1996, 5: 400.
- (121) Levy, E.M., Viscoli, C.M., Horwitz, R.I.: The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA* 1996, 275: 1489 – 1494.

- (122) Lin, J.J., Churchill, P.C., Bidani, A.K.: Effect of theophylline on the initiation phase of postischemic acute renal failure in rats. *J Lab Clin Med* 1986, 108: 150 – 154.
- (123) Lin, J.J., Churchill, P.C., Bidani, A.K.: Theophylline in rats during maintenance phase of post-ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 1988, 33: 24 – 28.
- (124) Liss, P., Nygren, A., Olsson, U., Ulfendahl, H.R., Erikson, U.: Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int* 1996, 49: 1268 – 1275.
- (125) Ludwin, D, Luxton, G.C.: Renal Urinary Antigens and the Diagnosis of Acute Renal Failure. *JPNJ Nephrol* 1991, 33:91 – 92.
- (126) Madyoon, H., Croushore, L., Weaver, D., Mathur, V.: Use of fenoldopam to prevent radiocontrast nephropathy in high-risk patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001, 52: 341 – 345.
- (127) Manske, C.L., Sprafka, J.M., Strony, J.T., Wang, Y.: Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990, 89: 615 – 620.
- (128) Marenzi, G., Marana, I., Lauri, G., Assanelli, E., Grazi, M., Campodonico, J., Trabattoni, D., Fabbiocchi, F., Montorsi, P., Bartorelli, A.L.: The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003, 349: 1333 – 1340.
- (129) Margulies, K.B., Hildebrand, F.L., Heublein, D.M., Burnett, J.C, Jr. : Radiocontrast increases plasma and urinary endothelin. *J Am Soc Nephrol* 1991, 2: 1041 – 1045.
- (130) Margulies, K.B., McKinley, L.J., Caverio, P.G., Burnett, J.C.J.: Induction and prevention of radiocontrast - induced nephropathy in dogs with heart failure. *Kidney Int* 1990, 38: 1101 – 1108.

- (131) Mason, R.A., Arbeit, L.A., Giron, F.: Renal dysfunction after arteriography. JAMA 1985, 253: 1001 – 1004.
- (132) McCarthy C.S., Becker, J.A.: Multiple myeloma and contrast media. Radiology 1992, 183: 519 – 521.
- (133) McCullough, P.A., Wolyn, R., Rocher. L.L., Levin, R.N., O'Neill, W.W.: Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors and relationship to mortality. Am J Med 1997, 103: 368 – 375.
- (134) Merten, G.J., Burgess, W.P., Gray, L.V., Holleman, J.H., Roush, T.S., Kowalchuk, G.J., Bersin, R.M., Van Moore, A., Simonton, C.A.,III, Rittase, R.A., Norton, H.,J., Kennedy, T.P.: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. JAMA 2004, 291: 2328 – 2334.
- (135) Miller, D.L., Chang, R., Wells W.T., Dowjat B.A., Malinosky R.M., Doppman J.L.: Intravascular contrast media: effect of dose on renal function. Radiology 1988, 167: 607 – 611.
- (136) Miller, G.M., Wilie, E.J., Hinman, F.: Renal complications from aortography. Surgery 1954, 35: 885 – 887.
- (137) Moore, R.D., Steinberg, E.P., Powe, N.R., White Jr, R.I., Brinker, J.A., Fishman, E.K., Zinreich, S.J., Smith, C.R.: Frequency and determinants of adverse reactions induced by high-osmolality contrast media. Radiology 1989, 170: 727 – 732.
- (138) Moore, R.D., Steinberg, E.P., Powe, N.R., Brinker, J.A., Fishman, E.K., Graziano, S., Gopalan, R.: Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. Radiology 1992, 182: 649 – 655.

- (139) Morcos, S.K., Oldroyd, S., Haylor, J.: Effect of radiographic contrast media on endothelium derived nitric oxide – dependent renal vasodilatation. *Br J Radiol* 1997, 70: 154 – 159.
- (140) Morcos, S.K., Thomsen, H.S.: Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2001, 11: 1267 – 1275.
- (141) Moreau, J.F., Droz, D., Sabto, J., Jungers, P., Kleinknecht, D., Hinglais, N., Michel, J.R.: Osmotic nephrosis induced by water soluble triiodinated contrast media in man. *Radiology* 1975, 115: 329 – 336.
- (142) Moreau, J.F., Lesavre, P., des Luca, H., Hennessen, U., Fischer, A.M., Giwerc, M.: General toxicity of water-soluble iodated contrast media; Pathogenetic concepts. *Invest Radiol* 1988, 23 Suppl: 75 – 78.
- (143) Morris, T.W.: X-ray contrast media: Where are we now, and where are we going? *Radiology* 1993, 188: 11 – 16.
- (144) Mudge, G.H.: Nephrotoxicity of urographic radiocontrast drugs. *Kidney Int* 1980, 18: 540 – 552.
- (145) Müller, C., Buerkle, G., Buettner, H.J., Petersen, J., Perruchoud, A.P., Eriksson, U., Marsch, S., Roskamm, H.: Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomised comparison of 2 hydration regimes in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Int Med* 2002, 162: 329 – 336.
- (146) Murakami, R., Tajima, H., Kumazaki, T.: Effect of iomeprol on renal function immediately after abdominal angiography. *Acta Radiol* 1996, 37: 962 – 965.
- (147) Nallamotheu, B.K., Shojania, K.G., Saint, S., Hofer, T.P., Humes, H.D., Moscucci, M., Bates, E.R.: Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med.* 2004; 117: 938 – 947.

- (148) Navis, G., Faber, H.J., de Zeeuw, D., de Jomg, P.E.: ACE inhibitors and the kidney. A risk-benefit assessment. *Drug Saf.* 1996, 15: 200 – 211.
- (149) Neumayer, H.H., Junge, W., Kufner, A., Wenning, A.: Prevention of radiocontrast – media – induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989, 4: 1030 – 1036.
- (150) Nicot, G.S., Merle, L.J., Charmes, J.P., Valette, J.P., Nouaille, Y.D., Lachatre, G.F., Leroux-Robert, C.: Transient glomerular proteinuria, enzymuria, and nephrotoxic reaction induced by radiocontrast media. *JAMA* 1984, 252: 2432 – 2434.
- (151) Norby, L.H., DiBona, G.F.: The renal vascular effects of meglumine diatrizoate. *J Pharmacol Exp Ther* 1975, 193: 932 – 940.
- (152) Nygren, A., Ulfendahl, H.R., Hansell, P., Erikson, U.: Effects of intravenous contrast media on cortical and medullary blood flow in the rat kidney. *Invest Radiol* 1988, 23: 753 – 761.
- (153) Oldroyd, S.D., Fang, L., Haylor, J.L., Yates, M.S., El Nahas, A.M., Morcos, S.K.: Effects of adenosine receptor antagonists on the responses to contrast media in the isolated rat kidney. *Clin Sci* 2000, 98: 303 – 311.
- (154) Oldroyd, S.D., Haylor, J.L., Morcos, S.K.: Bosentan, an orally active endothelin antagonist: effect on the renal response to contrast media. *Radiology* 1995, 196: 661 – 665.
- (155) Oldroyd, S.D., Slee, S.-J., Haylor, J., Morcos, S.K., Wilson, C.: Role for endothelin in the renal responses to radiocontrast media in the rat. *Clin Sci* 1994, 7: 427 – 434.
- (156) Osborne, E.D., Sutherland, C.G., Scholl, A.J., Jr., Rowntree, L.G.: Landmark article Feb 10, 1923: Roentgenography of urinary tract during excretion of

sodium iodid. By Earl D. Osborne, Charles G. Sutherland, Albert J. Scholl, Jr. and Leonard G. Rowntree. JAMA 1983, 250: 2848 – 2853.

- (157) Osswald, H.: The role of adenosine in the regulation of glomerular filtration rate and renin secretion. Trends Pharmacol Sci 1984, 5: 94 – 97.
- (158) Osswald, H., Gleiter, C.: Renal effects of adenosine: possible consequences for kidney transplantation. Zentralbl Chir 1993, 118: 90 – 102.
- (159) Osswald, H., Gleiter, C., Mühlbauer, B.: Therapeutic use of theophylline to antagonize renal effects of adenosine. Clin Nephrol 1995, 43 Suppl 1: S33 – S37.
- (160) Pannu, N., Manns, B., Lee, H., Tonelli, M.: Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. Kidney Int 2004, 65: 1366 – 1374.
- (161) Parfrey, P.S., Griffiths, S.M., Barrett, B.J., Paul, M.D., Genge, M., Withers, J., Farid, N., McManamon, P.J.: Contrast material – induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. N Engl J Med 1989, 320: 143 – 149.
- (162) Parvez, Z., Ramamurthy, S., Patel, N.B., Moncada, R.: Enzyme markers of contrast media-induced renal failure. Invest Radiol 1990, 25 Suppl 1: S133 – S134.
- (163) Pendergrass, E.P., Chamberlin, G.W., Godfrey, E.W., Burdick, E.D.: A survey of deaths and unfavorable sequelae following administration of contrast media. Am J Radiol 1942, 48: 741 – 762.
- (164) Pendergrass, E.P., Hodes, P.J., Trondreau, R.J., Powell, C.C., Burdick, E.D.: Further consideration of deaths and unfavourable sequelae following administration of contrast media in urography in the United States. Am J Roentgenol 1955, 74: 262-287.

- (165) Pflueger, A.C., Osswald, H., Knox, F.G.: Adenosine – induced renal vasoconstriction in diabetes mellitus rats: role of nitric oxide. *Am J Physiol* 1999, 276: F340 – F346.
- (166) Pflueger, A.C., Schenk, F., Osswald, H.: Increased sensitivity of the renal vasculature to adenosine in streptozotocin – induced diabetes mellitus in rats. *Am J Physiol* 1995, 269: 529 – 535.
- (167) Porter, G.A.: Experimental contrast associated nephropathy and its clinical implications. *Am J Cardiol* 1990, 66: 18 – 22.
- (168) Porter, G.A., Kloster, F.E., Bristow, J.D.: Sequential effect of angiographic contrast agent on canine renal and systemic hemodynamics. *Am Heart J* 1971, 81: 80 – 92.
- (169) Rahman, S.M., Kim, G.E., Mathew, A.S., Goldberg, C.A., Allgren, R., Schrier, R.W., Conger, J.D.: Effects of arterial natriuretic peptide in clinical acute renal failure. *Kidney Int* 1994, 45: 1731 – 1738.
- (170) Rendl, J., Saller, B.: Schilddrüse und Röntgenkontrastmittel: Pathophysiologie, Häufigkeit und Prophylaxe Jodinduzierter Hyperthyreosen. *Deutsches Ärzteblatt* 2001, 7: A – 402.
- (171) Rezkalla, S.H.: Contrast nephropathy. *Clin. Med. Res.* 2003, 1(4): 301 – 304.
- (172) Rich, M.W., Crecelius, C.A.: Incidence, risk factors and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years and older. *Arch Intern Med* 1990, 150: 1237 – 1242.
- (173) Rihal, C.S., Textor, S.C., Grill, D.E., Berger, P.B., Ting, H.H., Best, P.J., Singh, M., Bell, M.R., Barsness, G.W., Mathew, V., Garratt, K.N., Holmes, D.R., Jr.: Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002, 105: 2259 – 2264.

- (174) Rosovsky, M.A., Rusinek, H., Berenstein, A., Basak, S., Setton, A., Nelson, K.: High – dose administration of nonionic contrast media: a retrospective review. *Radiology* 1996, 200: 119 – 122.
- (175) Rudnick, M.R., Berns, J.S., Cohen, R.M., Goldfarb, S.: Contrast media – associated nephrotoxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996, 5: 127 – 133.
- (176) Rudnick, M.R., Goldfarb, S., Wexler, L., Ludbrook, P.A., Murphy, M.J., Halpern, E.F., Hill, J.A., Winniford, M., Cohen, M.B., VanFossen, D.B.: Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995, 47: 254 – 261.
- (177) Russo, D., Minutolo, R., Cianciaruso, B., Memoli, B., Conte, G., DeNicola, L.: Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995, 6: 1451 – 1458.
- (178) Russo, D., Testa, A., Volpe, L.D., Sansone, G.: Randomised prospective study on renal effects of two different contrast media in humans: protective role of calcium channel blocker. *Nephron* 1990, 55: 254 – 257.
- (179) Schwab, S.J., Hlatky, M.A., Pieper, K.S., Davidson, C.J., Morris, K.G., Skelton, T.N., Bashore, T.M.: Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989, 320: 149 – 153.
- (180) Seeger, J.M., Self, S., Harward, T.R., Flynn, T.C., Hawkins, I.F. Jr.: Carbon dioxide gas as an arterial contrast agent. *Ann. Surg.* 1993, 217: 688 – 697.
- (181) Shammas, N.W., Kapalis, M.J., Harris, M., McKinney, D., Coyne, E.P.: Aminophylline does not protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures. *J Invasive Cardiol* 2001, 13: 738 – 740.

- (182) Shieh, S.D., Hirsch, S.R., Boshell, B.R., Pinot, J.A., Alexander, L.J., Witten, D.M., Friedmann, E.A.: Low risk of contrast media – induced acute renal failure in nonazotemic type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int* 1982, 21: 739 – 743.
- (183) Shusterman, N., Strom, B.L., Murray, T.G., Morrison, G., West, S.L., Maislin, G.: Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. *Am J Med* 1987, 83: 65 – 71.
- (184) Shyu, K.G., Cheng, J.J., Kuan, P.: Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40: 1383 – 1388.
- (185) Solomon, R.: Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998, 53: 230 – 242.
- (186) Solomon, R., Werner, C., Mann, D., D'Elia, J., Silva, P.: Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994, 331: 1416 – 1420.
- (187) Spangberg-Viklund, B., Berglund, J., Nikonoff, T., Nyberg, T., 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.
- (188) Spielman, W.S.: Antagonistic effect of theophylline on the adenosine – induced decrease in renin – release. *Am J Physiol* 1984, 247: 246 – 251.
- (189) Spielman, W.S., Arend, L.J.: Adenosine receptors and signaling in the kidney. *Hypertension* 1991, 17: 117 – 130.
- (190) Stacul, F., Carraro, M., Magnaldi, S., Faccini, L., Guarnieri, G., Dalla Palma, L.: Contrast agent nephrotoxicity: Comparison of ionic and nonionic contrast agents. *Am J Roentgenol* 1987, 149: 1287 – 1289.

- (191) Steidle, B.: Iodine-induced hyperthyroidism after contrast media: animal experimental and clinical studies. *Fortschr Geb Röntgenstrahlen Nuklearmed Ergänzungsbd* 1989, 128: 6 – 14.
- (192) Stevens, M.A., McCullough, P.A., Tobin, K.J., Speck, J.P., Westveer, D.C., Guido – Allen, D.A., Timmis, G.C., O' Neill, W.W.: A prospective trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy. *J Am Coll Cardiol* 1999. 33: 403 – 411.
- (193) Stone, G.W., McCullough, P.A., Tumlin, J.A., Lepor, N.E., Madyoon, H., Murray, P., Wang, A., Chu, A.A., Schaer, G.L., Stevens, M., Wilensky, R.L., O'Neill, W.W.: Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003, 290: 2284 – 2291.
- (194) Taliercio, C.P., Vlietstra, R.E., Fisher, L.D., Burnett, J.C.: Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med* 1986, 104: 501 – 504.
- (195) Tello, R.: Intrarenal kinetics: effect of adenosine and theophylline. *Radiology* 2003, 226: 596 – 597.
- (196) Tepel, M., van der Giet, M., Schwarzfeld, C., Laufer, U., Liermann, D., Zidek, W.: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000, 343:180 – 184.
- (197) Teruel, J.L., Marcen, R., Onaindia, J.M., Serrano, A., Quereda, C., Ortuns, J.: Renal function impairment caused by intravenous urography. *Arch Intern Med* 1981, 141: 1271 – 1274.
- (198) Thomsen, H.S., Bush, W.H., Jr.: Adverse effects of contrast media: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998, 19: 313 – 324.
- (199) Tumlin, J.A., Wang, A., Murray, P.T., Mathur, V.S.: Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot

- trial in the prevention of contrast nephropathy. *Am Heart J* 2002, 143: 894 – 903.
- (200) Vallero, A., Cesano, G., Pozzato, M., Garbo, R., Minelli, M., Quarello, F., Formica, M.: Contrast nephropathy in cardiac procedures: no advantages with prophylactic use of N-acetylcysteine (NAC). *G Ital Nefrol* 2002, 19: 529 – 533.
- (201) VanZee, B.E., Hoy, W.E., Talley, T.E., Jaenike, J.R.: Renal injury associated with intravenous pyelography in nondiabetic and diabetic patients. *Ann Intern Med* 1978, 89: 51 – 54.
- (197) Vari, R.C., Natarajan, L.A., Whitescarver, S.A., Jackson, B.A., Ott, C.E.: Induction, prevention and mechanisms of contrast media-induced renal failure. *Kidney Int.* 1988, 33: 699 – 707.
- (198) Vogt, B., Ferrari, P., Schonholzer, C., Marti, H.P., Mohaupt, M., Wiederkehr, M., Cereghetti, C., Serra, A., Huynh-Do, U., Uehlinger, D., Frey, F.J.: Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001, 111: 692 – 698.
- (199) Wang, A., Holoslaw, T., Bashore, T.M., Freed, M.I., Miller, D., Rudnick, M.R., 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: 1675 – 1680.
- (200) Webb, J.G., Pate, G.E., Humphries, K.H.: 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.
- (201) Weinstein, J.M., Heyman, S., Brezis, M.: Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron* 1992, 62: 413 – 415.
- (202) Weisberg, L.S., Kurnik P.B., Kurnik B.R.: Radiocontrast-induced nephropathy in humans: role of renal vasoconstriction. *Kidney Int* 1992, 41: 1408 – 1415.

- (203) Weisberg, L.S., Kurnik P.B., Kurnik B.R.: Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994, 45: 259 – 265.
- (204) Workman, R.J., Shaff, N.I., Jackson, R.V., Diggs, J., Frazor, M.G., Briscoe, C.: Relationship of renal hemodynamic and functional changes following intravascular contrast to the renin-angiotensin system and renal prostacyclin in the dog. *Invest Radiol* 1983, 18: 160 – 166.
- (205) Xia, Y., Khatchikian, G., Zweier, J.L.: Adenosine deaminase inhibition prevents free radical-mediated injury in the postischemic heart. *J Biol Chem* 1996, 271: 10096 – 10102.
- (206) Yao K., Heyne N., Erley C. M., Risler T., Osswald H.: The selective adenosine a1 receptor antagonist KW-3902 prevents radiocontrast media-induced nephropathy in rats with chronic nitric oxide deficiency. *Eur J Pharmacol* 2001, 414: 99 – 104.
- (207) Yoshikawa, H.: Late adverse reactions to nonionic contrast media. *Radiology* 1992, 183: 737 – 740.
- (208) Yoshioka, T., Fogo, A., Beckmann, J.K.: Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast-media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int* 1992, 41: 1008 – 1015.
- (208) Younathan, C.M., Kaude, J.V., Cook, M.D., Shaw, G.S., Peterson, J.C.: Dialysis is not indicated immediately after administration of nonionic contrast agents in patients with end-stage renal disease treated by maintenance dialysis. *Am J Roentgenol* 1994; 163: 969 – 971.
- (209) Zagler, A., Azadpur, M., Mercado, C., Hennekens, C.H.: N-Acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: A meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J* 2005; 151: 140 – 145.

7. Abkürzungsverzeichnis

ACC:	N-Acetylcystein
α_1-MG:	α_1 -Mikroglobulin
Angio:	Angiographie
ANP:	Atriales natriuretisches Peptid
ANV:	Akutes Nierenversagen
AT-II:	Angiotensin II
ATP:	Adenosintriphosphat
β-NAG:	N-Acetyl- β -D-Glukosaminidase
BUN:	„blood urea nitrogen“ (Harnstoff)
ca:	circa
Ca⁺⁺:	Calcium
COX:	Cyclooxygenase
CT:	Computertomographie
d:	Tag
et al:	und andere
FF :	und folgende Seiten
GFR:	Glomeruläre Filtrationsrate
H:	Stunde
HK:	Herzkatheter
HOCM:	“high osmolar contrast media” (hoch-osmolares KM)
IOCM:	“iso-osmolar contrast media” (iso-osmolares KM)
KG:	Körpergewicht
KM:	Kontrastmittel
KMN:	Kontrastmittelnephropathie
LOCM:	„low osmolar contrast media“ (niedrig-osmolares KM)
Min:	Minuten
NI:	Niereninsuffizienz
NO:	Stickstoffmonoxid
n.s.:	nicht signifikant ($p \geq 0,05$)
NSAID:	Nichtsteroidale Antirheumatika
NTx:	Nierentransplantation
PTA:	Perkutane transluminale Angioplastie

RBF: Renaler Blutfluss
v.a.: vor allem
Vgl: vergleiche hierzu
ZVD: Zentraler Venendruck

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Wolfgang Huber, der mich während der langen Zeit des Entstehens dieser Arbeit mit sehr großer Ausdauer und Engagement unterstützt hat. Er hat mich sowohl beim praktischen als auch theoretischen Teil der Arbeit hilfreich begleitet und mir viele fachliche Anregungen gegeben.

Des weiteren möchte ich den Kollegen der Station 3/2, insbesondere Herrn Dr. med. L. Lutitsky, sowie den Mitarbeitern des Herzkatheterlabors der I. Medizinischen Abteilung des Klinikum rechts der Isar für die Zusammenarbeit und die Hilfe bei der Erhebung der Daten danken.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikum rechts der Isar, insbesondere Herrn Dipl.-Stat. M. Hennig, für die wichtige Hilfestellung in der statistischen Datenauswertung.

Darüber hinaus möchte ich Herrn Markus Falter ganz herzlich danken, der viel Zeit für mich geopfert und mir bei der Arbeit am Computer geholfen hat.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Katharina Schipek-Voigt, Frau Dr. med. Dr. phil. Orsolya Friedrich und Herrn Dr. med. Martin Sbornik, die mir während der ganzen Zeit viel Verständnis entgegengebracht, mich tatkräftig unterstützt und motiviert haben. Sie tragen einen großen Teil dazu bei, dass diese Arbeit von mir zu Ende gebracht wurde.

Und schließlich meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stehen. Ihnen und meiner Schwester ist diese Dissertation gewidmet.