

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik

Klinikum rechts der Isar

Direktor: Prof. Dr. R. M. Schmid

Randomisierte doppelblinde Studie zur Prophylaxe der Kontrastmittelneuropathie

-

Vergleich zweier Prophylaxeregime:

Hydratierung mit Natriumbikarbonat und Theophyllin

versus

Natriumchlorid und Theophyllin

Eingereicht durch:

Toni Peter Benedikt Huber

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität

München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. W. L. E. Huber
2. Prof. Dr. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 17.02.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.04.2017 angenommen.

*Meinen Eltern in Dankbarkeit*

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>7</b>
<b>1.1 Kontrastmittel.....</b>	<b>7</b>
1.1.1 Klinische Bedeutung.....	7
1.1.2 Kontraindikationen und Komplikationen.....	8
1.1.3 Verschiedene Kontrastmittelarten der Röntgendiagnostik.....	8
1.1.4 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der nicht ionischen jodhaltigen Kontrastmittel.....	9
1.1.5 Unerwünschte Nebenwirkungen.....	10
1.1.5.1 Allergische Reaktionen.....	10
1.1.5.2 Schilddrüsendysfunktion.....	13
1.1.5.3 Arzneimittelinteraktionen.....	14
<b>1.2 Kontrastmittelnephropathie.....</b>	<b>15</b>
1.2.1 Definition.....	15
1.2.2 Inzidenz.....	17
1.2.3 Klinische Bedeutung und Prognose.....	18
1.2.4 Pathophysiologische Zusammenhänge.....	19
1.2.4.1 Renale Vasokonstriktion.....	19
1.2.4.2 Renale Hypovolämie und Viskositätsänderungen.....	21
1.2.4.3 Zytotoxische Effekte.....	21
1.2.5 Risikofaktoren.....	24
1.2.5.1 Chronische Niereninsuffizienz.....	25
1.2.5.2 Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz.....	26
1.2.5.3 Renale Minderperfusion und arterielle Hypertonie.....	26
1.2.5.4 Alter und Geschlecht.....	27
1.2.5.5 Nephrotoxische Arzneimittel.....	28
1.2.5.6 ACE-Hemmer und Diuretika.....	28
1.2.5.7 Kontrastmittelmenge, -art und Applikationsform.....	29
1.2.5.8 Herzkatheter und Atheroembolie.....	31
1.2.5.9 Multiples Myelom.....	31
1.2.5.10 Übersicht über Risikofaktoren.....	32
1.2.6 Differentialdiagnosen.....	33
1.2.7 Allgemeine Prophylaxemaßnahmen.....	34
1.2.7.1 Möglichkeiten der alternativen Bildgebung.....	34
1.2.7.2 Prüfung auf nephrotoxische Medikamente.....	34
1.2.7.3 Bestimmung des Zeitpunktes der Untersuchung.....	34
1.2.7.4 Kontrastmittelmenge und Art.....	34
1.2.7.5 Volumenmanagement.....	35

1.2.8	Nicht-pharmakologische therapeutische Optionen .....	35
1.2.9	Spezielle pharmakologische Prophylaxe der Kontrastmittelnephropathie .....	36
1.2.9.1	Natriumchlorid .....	36
1.2.9.1.1	Wirkungsweise.....	36
1.2.9.1.2	Datenlage .....	37
1.2.9.2	Natriumbikarbonat.....	37
1.2.9.2.1	Wirkungsweise.....	37
1.2.9.2.2	Datenlage .....	38
1.2.9.3	Theophyllin .....	39
1.2.9.3.1	Wirkungsweise.....	39
1.2.9.3.2	Datenlage .....	40
<b>2</b>	<b>Fragestellung.....</b>	<b>41</b>
<b>3</b>	<b>Patienten, Material und Methoden .....</b>	<b>42</b>
3.1	Art der Studie.....	42
3.2	Patientenkollektiv .....	42
3.3	Einschlusskriterien .....	42
3.4	Ausschlusskriterien .....	43
3.5	Kriterien für nachträglichen Ausschluss .....	43
3.6	Studienprotokoll und Durchführung der Studie .....	44
3.6.1	Aufklärung und Einverständniserklärung .....	44
3.6.2	Erfasste Informationen durch den Dokumentationsbogen .....	45
3.6.3	Studienmedikation .....	49
3.6.3.1	Herstellung und Randomisierung .....	49
3.6.3.2	Protokoll zur Verabreichung der Medikation .....	49
3.7	Auswertung .....	50
3.7.1	Endpunkte.....	50
3.7.2	Statistische Analyse.....	50
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>52</b>
4.1	Deskriptive Darstellung der Ausgangsdaten .....	52
4.1.1	Patientenkollektiv .....	52
4.1.1	Ausgeschlossene Fälle.....	55
4.1.2	Vergleichbarkeit der Gruppen .....	60
4.1.3	Arzneimittelnebenwirkungen .....	62
4.1.4	Kontrastmittelapplikation.....	63
4.1.4.1	Untersuchungen.....	63
4.1.4.2	Art des Kontrastmittels.....	64
4.2	Primärer Endpunkt .....	66

<b>4.3</b>	<b>Sekundäre Endpunkte .....</b>	<b>67</b>
4.3.1	Veränderungen durch die Prophylaxemaßnahmen.....	67
4.3.1.1	Blutgasanalyse .....	67
4.3.1.1.1	pH-Wert.....	68
4.3.1.1.2	Bikarbonat.....	70
4.3.1.1.3	Base Excess .....	72
4.3.1.1.4	Elektrolyte in der Blutgasanalyse .....	74
4.3.1.1.4.1	Kalium.....	74
4.3.1.1.4.2	Natrium .....	75
4.3.1.2	Urin .....	76
4.3.1.2.1	pH-Wert.....	77
4.3.1.2.2	Kreatinin im Urin.....	77
4.3.1.2.3	Natrium und Kalium im Urin.....	78
4.3.2	Entwicklung der Nierenfunktion.....	79
4.3.2.1	Glomeruläre Filtrationsrate .....	79
4.3.2.2	Serum-Kreatinin.....	82
4.3.2.3	Harnstoff.....	86
<b>4.4</b>	<b>Risikofaktorenanalyse .....</b>	<b>88</b>
4.4.1	Subgruppenanalyse.....	88
4.4.2	Einfache lineare Regression .....	89
<b>4.5</b>	<b>Fälle mit Kontrastmittelnephropathie .....</b>	<b>89</b>
4.5.1	Merkmale.....	89
4.5.2	Entwicklung der Retentionsparameter .....	91
4.5.3	<i>Outcome</i> .....	92
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>95</b>
5.1	Bewertung der Ergebnisse.....	95
5.2	Prophylaxeregime der Studie .....	104
5.3	Andere Möglichkeiten der Prophylaxe .....	112
5.4	Alternative Untersuchungsverfahren .....	116
5.5	Wahl des Kontrastmittels.....	118
5.6	Prophylaxe im Sinne der <i>evidence based medicine</i> .....	118
5.7	Limitationen der Studie und Ausblick .....	120
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>122</b>
<b>7</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>124</b>
7.1	Literaturverzeichnis .....	124
7.2	Danksagung.....	142

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	Acetylcystein
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ATN	akute tubuläre Nekrose
BE	<i>Base Excess</i>
BGA	Blutgasanalyse
BUN	<i>blood-urea-nitrogen</i>
CT	Computertomographie
EBM	<i>evidence based medicine</i>
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
Hk	Hämatokrit
ICU	<i>intensive care unit</i>
K	Kalium
KM	Kontrastmittel
KMN	Kontrastmittelnephropathie
MACE	<i>major adverse cardiovascular events</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NaBic	Natriumbikarbonat
NaCl	Natriumchlorid
Na	Natrium
n.a.	not available
NSAR	Nicht-steroidale-Antirheumatika
n.s.	nicht signifikant
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAH	Paraaminohippurat
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RPF	renaler Plasmafluss
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon

# **1 Einleitung**

## **1.1 Kontrastmittel**

### **1.1.1 Klinische Bedeutung**

Bildgebende Verfahren und die darauf beruhenden interventionellen Therapien sind für die Medizin des 21. Jahrhunderts von enormer Bedeutung und dementsprechend ausgeprägten, schnell voranschreitenden Entwicklungen unterworfen. Die Kombination aus immer leistungsfähigeren radiologischen Geräten und der gezielten Anwendung von Kontrastmitteln (KM) in Sonographie, Durchleuchtung, Magnetresonanztomographie und Computertomographie haben diesen Bereich der apparativen Medizin für die Diagnostik, aber auch Therapie unabdingbar gemacht. In Zahlen ausgedrückt wird davon ausgegangen, dass weltweit pro Jahr 600 Millionen Röntgenuntersuchungen, davon ca. 75 Millionen mit zusätzlicher Gabe von KM, durchgeführt werden. (Christiansen, 2005)

Nach Applikation in den Blutkreislauf, gehen radiologische KM, je nach physikalischer und chemischer Beschaffenheit, mit dem Blut in Lösung, verteilen sich zunächst in Gefäßen und später auch in Organen. Je nach spezifischer Anreicherung des KMs in den einzelnen Kompartimenten und Geweben des Körpers, wird es durch die Dichteunterschiede zwischen dem KM und dem jeweiligen Gewebe in der Bildgebung sichtbar. Die Dichte korreliert hierbei mit der Absorption von Röntgenstrahlen, wodurch Unterschiede in der Anreicherung des KMs bewertet werden können. (Christiansen, 2005)

Aufgrund dieser Merkmale sind röntgenologische KM hervorragend dafür geeignet, sowohl das Gefäßsystem, als auch parenchymatöse Organe darzustellen.

Besonderen Stellenwert haben KM in der kardiologischen Diagnostik und Therapie.

Bei Herzkatheteruntersuchungen lassen sich Stenosen in Herzkranzgefäßen durch Kontrastmittelaussparungen, welche durch Gefäßplaques vorgegeben werden, identifizieren und durch kathetergestützte Interventionsverfahren therapieren.

Da kardiovaskuläre Erkrankungen weltweit nach wie vor die häufigste Todesursache darstellen, hat die Verbesserung der interventionellen Kathethertherapie durch KM er-

hebliche epidemiologische Auswirkungen. (Chan et al., 2011) Dies unterstreicht und rechtfertigt die Bedeutung dieser Arzneimittel.

### **1.1.2 Kontraindikationen und Komplikationen**

Bei der Anwendung von jodhaltigen KMn sind sowohl Kontraindikationen, als auch spezielle Risikofaktoren zu beachten. Vor allem bei einer bekannten Kontrastmittelallergie, autonomen Schilddrüsenfunktionsstörung und eingeschränkter Nierenfunktion ist eine sorgfältige Indikationsstellung und gegebenenfalls ein Ausweichen auf andere diagnostische Verfahren obligat.

Als gefürchtete Komplikation gilt die Kontrastmittelnephropathie (KMN), die vor allem bei niereninsuffizienten Patienten auftreten kann. Weitere Risikofaktoren wie Hyperglykämie und arterielle Hypertonie erhöhen das Risiko an einer KMN zu erkranken. (Barrett et al., 2006) Durch gezielte Prophylaxe kann die Wahrscheinlichkeit, im Rahmen einer Kontrastmittel assistierten Bildgebung an einer KMN zu erkranken gesenkt werden. In dieser Arbeit werden zwei regelmäßig eingesetzte Prophylaxeverfahren untersucht.

### **1.1.3 Verschiedene Kontrastmittelarten der Röntgendiagnostik**

Bevor genauer auf die klinischen Aspekte der KMN eingegangen wird, soll zunächst erläutert werden, wie sich die verschiedenen Arten von KM unterteilen lassen. Da für das Auftreten der KMN in erster Linie jodhaltige KM der Röntgendiagnostik eine Rolle spielen, werden maßgeblich jene erörtert.

Um röntgenologische KM zu kategorisieren, gliedert man sie in zwei Gruppen: wasserlösliche und nicht-wasserlösliche KM. Wasserlösliche KM sind jodhaltig und können intra-arteriell oder intra-venös zur Darstellung des Gefäßsystems angewendet werden. Wasserunlösliche KM hingegen enthalten kein Iod. Sie kommen beispielsweise als Bariumsulfat für die Darstellung der Magen-Darm-Passage zum Einsatz. Wasserunlösliche KM haben eine untergeordnete Bedeutung für die Entstehung einer KMN; so werden sie oral appliziert und wenn, dann gelangen sie nur bedingt oder auf unphysiologische Weise in den systemischen Kreislauf und schädigen somit die Nieren nicht in direkter Weise. Allerdings können auch hier Nebenwirkungen wie Allergien, bis hin zur anaphylaktischen Reaktion auftreten. Darüber hinaus kann es bei vorbestehender Perforation des



Magen-Darm-Traktes zu einer chemischen Peritonitis kommen, was für die Applikation von Bariumsulfat eine Kontraindikation darstellt. (Williams et al., 1991)

Wasserlösliche jodhaltige KM hingegen lassen sich zusätzlich in ionische und nicht-ionische gliedern.

Ionische KM werden ob des ausgeprägten Nebenwirkungsspektrums nicht mehr parenteral eingesetzt. Dieses gründet in einem - verglichen mit der Plasmaosmolalität - erhöhten Osmolaltätswert von bis zu 1400-1800 mosmol/kg.

Diese Lösungen finden hauptsächlich in Form von Amidotrizoesäure, besser bekannt als Gastrografin, in der Magen-Darm-Diagnostik Anwendung. (Bumbacea et al., 2013)

Nicht-ionische wasserlösliche Kontrastmittel besitzen eine weitaus geringere Osmolalität von ca. 300 bis 900 mosmol/kg, verursachen weniger unerwünschte Nebenwirkungen und werden für intravasale Injektionen verwendet. (Barrett et al., 1993; Barrett, Parfrey, Vavasour, O'Dea, et al., 1992)

Verwendung finden sie am häufigsten bei Computertomographien, Herzkatheteruntersuchungen und Angiographien. Dies sind auch die Verfahren, welche meist mit dem Auftreten einer KMN assoziiert sind.

#### **1.1.4 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der nicht ionischen jodhaltigen Kontrastmittel**

Da nicht-ionische, jodhaltige Kontrastmittel wasserlöslich sind, werden sie zu ca. 90% über die Niere eliminiert. (Deray, 2006) Nur ca. 1,6% des KM's, im Falle einer suffizienten Nierenfunktion und bis 7,2%, bei eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate (GFR), werden biliär ausgeschieden. (Lorusso et al., 2001) Patienten mit regelrechter GFR haben in der Regel nach zwei Stunden 50%, nach 24 Stunden etwa 90% des Kontrastmittels ausgeschieden. Die Plasma-Clearance ist dabei auf einem ähnlichen Niveau wie die GFR anzusiedeln. (Wolf et al., 1983)

Im Gegensatz dazu, liegt die Halbwertszeit bei Patienten mit Niereninsuffizienz bei 16h bis 84h nach intravasaler Injektion. (Katzberg et al., 1983) Durch die deutlich verlängerte Exposition können bei solchen Patienten nicht-ionische jodhaltige KM ihre nephrotischen Nebenwirkungen ausbilden.

Betrachtet man die Pharmakokinetik genauer, so lässt sich feststellen, dass KM an der Bowman-Membran frei filtriert, über das Tubulussystem ausgeschieden und nicht rückresorbiert werden. (Katzberg, 1997; Schmid, 2009) Dabei können sie zahlreiche indirek-

te und direkte toxische Effekte an der Niere entfalten. (Seeliger et al., 2012) Hierauf wird in 1.2.4 Pathophysiologische Zusammenhänge näher eingegangen.

Die Schädigungen an der Niere fallen umso ausgeprägter aus, je schlechter die bestehende Nierenfunktion vor der Kontrastmittelapplikation ist, weil dadurch die Elimination des KM aufgrund der herabgesetzten GFR maßgeblich eingeschränkt ist. Die biliäre Exkretion kann dies nur insuffizient aufgrund der relativ geringen Kapazität kompensieren. (Lorusso et al., 2001)

### **1.1.5 Unerwünschte Nebenwirkungen**

Neben ihrer Nephrotoxizität spielen andere Nebenwirkungen der KM im klinischen Alltag eine Rolle. Hierzu gehören allergische Reaktionen, Schilddrüsenfunktionsstörungen und Interaktionen mit verschiedenen anderen Arzneimitteln.

#### **1.1.5.1 Allergische Reaktionen**

Auf KM zurückzuführende Überempfindlichkeitsreaktionen sind, insofern es keine anamnestischen Hinweise auf bereits stattgehabte allergische Reaktionen gibt, nicht vorhersagbar und somit nur schwer zu vermeiden. Die Inzidenz liegt bei 0,7%-3,1% für nicht ionische Kontrastmittel. Bei ionischen Kontrastmitteln liegt die Rate mit 3,8% bis 12,7%, laut Brockow et al., höher. (Brockow et al., 2010)

Generell lassen sich Reaktionen auf Kontrastmittel in unmittelbare, also innerhalb von Minuten bis einer Stunde und verzögerte, nach der ersten Stunde bis sieben Tagen post injectionem, eintretende Ereignisse unterteilen. (Brockow, 2009) Bei beiden Formen der allergischen Reaktion besteht meist kein Zusammenhang mit der Höhe der KM-Menge und der Geschwindigkeit, mit welcher das KM appliziert wird. (Federle et al., 1998) Tabelle 1 soll einen Überblick zur allergischen Reaktion auf KM geben.

<b>Hypersensitivität</b>	<b>Unmittelbare Reaktion</b>	<b>Verzögerte Reaktion</b>
<b>Symptome</b>	<u>Hautmanifestationen</u> - Pruritus - Urticaria - <i>Flush</i> <u>Allgemeine Manifestationen:</u> - Angioödem - Blutdruckabfall - Bronchospasmus - Larynxödem - Schock - Koronarspasmen bei Herzkatheter (Katayama et al., 1990)	<u>Hautmanifestationen:</u> - Angioödem - Urtikaria <u>Allgemeine Manifestationen:</u> - Schwindel, Fieber. (Brockow, 2009, 2012) - <i>Stevens-Johnson-Syndrom</i> - Arzneimittelexanthem - Vaskulitiden - <i>Erythema multiforme</i> - Hypotension (Brockow, 2009)
<b>Patho-physiologische Mechanismen</b>	- meist IgE unabhängig - Mastzelldegranulation (Ring et al., 1978) - Komplementaktivierung - Verminderte Plättchenaktivierung durch vermehrte Serotoninausschüttung (Hong, 2013; Zir et al., 1974)	- überwiegend T-Zell Reaktionen - aber auch IgG vermittelt (Brockow, 2009)
<b>Therapie</b>	- KM Infusion stoppen - Bei Schock mit Kreislaufversagen: Reanimation - Bei Laryngospasmen, Bronchospasmen, Bewusstlosigkeit, Hypotension: Sauerstoff, Antihistaminika und Epinephrin - Bei Urtikaria, Flush oder Pruritus: engmaschige Überwachung; meist keine weitere Therapie nötig (Cochran, 2005)	
<b>Risikofaktoren</b>	- Stattgehabte Reaktion auf KM (Katayama et al., 1990) - Erkrankungen des atopischen Formenkreises: Asthma, allergische Rhinitis, Neurodermitis, Nahrungsmittelallergien (Katayama et al., 1990)	

**Tabelle 1:** Symptome, Pathophysiologie, Therapie und Risikofaktoren der allergischen Reaktion auf KM (Hong, 2013)

Während sofort auftretende Reaktionen von leichten, selbstlimitierenden Urtikaria, *Flush* oder Kopfschmerzen bis hin zur Hypotension, Larynxödemen oder sogar anaphylaktischem Schock mit Todesfolge reichen können, sind verzögerte Ereignisse oft harmlos und äußern sich meist in spontan abklingenden Hautmanifestationen, Schwindel, Fieber, Durchfall oder Arthralgien. (Brockow, 2009, 2012) Dabei haben Patienten mit Erkrankungen des atopischen Formenkreises - dies gilt vor allem für Asthmatiker - und bereits stattgehabten Kontrastmittelreaktionen, ein erhöhtes Risiko bezüglich des Auftretens einer durch KM induzierten Reaktion. (Bumbacea et al., 2013)

Man geht heute davon aus, dass die Mehrzahl der allergischen Hautmanifestationen innerhalb der ersten Stunde nach KM-Gabe auf nicht-IgE-vermittelter Basis ablaufen und spätere meist nach Typ IV, also T-Zell vermittelt und ohne Antikörperbeteiligung eintreten.

Um Patienten mit möglichen schweren anaphylaktischen Reaktionen bereits vor KM Gabe zu identifizieren, scheinen einfache Hauttests mit KM, wertvolle Informationen zu geben. Das Prinzip der Tests ist an die Allergiediagnostik mit Prick-Tests angelehnt. Diese Tests werden zwar derzeit noch nicht im klinischen Alltag verwendet, da weitere Studien zum Nutzen sowie zur Identifizierung profitierender Patientengruppen ausstehen, jedoch zeichnen sich bereits jetzt Ergebnisse ab, welche für die Durchführung von Hauttests vor KM-Applikation sprechen. (Brockow, 2012)

Patienten, welche bereits Hypersensitivitätsreaktionen oder einen positiven Prick-Test aufweisen, können in der klinischen Praxis mit Antihistaminika und Kortikosteroiden auf die KM-Gabe vorbereitet werden. Wichtig ist jedoch zu beachten, dass diese Maßnahmen keine Sicherheit geben können, so dass ein Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion nicht ausgeschlossen werden kann. Die Prophylaxe kann lediglich das Risiko für ein solches Ereignis senken. (Meth et al., 2006) Daher muss vor KM-Applikation immer sichergestellt sein, dass sich das erforderliche Notfallequipment vor Ort befindet und medizinisches Personal für das Auftreten von schweren allergischen Reaktionen geschult ist.

### 1.1.5.2 Schilddrüsendysfunktion

Neben den möglichen renalen Nebenwirkungen ist jedoch auch ein besonderes Augenmerk auf die Schilddrüse zu legen. Da jodhaltige KM auch zu einem gewissen Teil freies Jodid enthalten, beziehungsweise abspalten, kann die Schilddrüse als einziges Organ des Jodstoffwechsels in ihrer Funktion gestört werden. Dies kann im schlimmsten Fall zu einer thyreotoxischen Krise führen, welche mit einer Mortalität von bis zu 30% beziffert wird. (Rendl et al., 2001)

Die Schilddrüse kann durch freies, nicht kovalent gebundenes anorganisches Jodid, welches aufgrund des Produktionsprozesses ex vitro in jodhaltigen Kontrastmitteln enthalten ist, geschädigt werden. (Schmid, 2009) Hinzu kommt, dass die Schilddrüse in vivo durch das von KMn, in individuellem Ausmaß abgespaltene Jodid, belastet wird. Dieses Jodid stellt für die Drüse einen Belastungstest dar, der bei mangelnder Kompensationsfähigkeit der Schilddrüse zur thyreotoxischen Krise führen kann. Physiologischerweise ist die Schilddrüse jedoch mit Regulationsmechanismen ausgestattet, welche diese unerwünschte Nebenwirkung verhindern. (Rendl et al., 2001)

Laborparameter euthyreoter Patienten, wie TSH, fT3 und fT4 sind daher, aufgrund der intakten Regulationsmechanismen, keinen Veränderungen durch die genannten Jodreste unterworfen. Bei Patienten mit vorbestehenden Schilddrüsenerkrankungen ist dies hingegen der Fall. Hier eignet sich vor allem der Parameter TSH für ein diesbezügliches *Screening* bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Schilddrüsenfunktionsstörungen. (Fradkin et al., 1983; van der Molen et al., 2004)

Darüber hinaus kann die Anreicherung der freien Jodreste in der Schilddrüse zu Interferenzen mit nuklearmedizinischen Verfahren führen. Dies gilt im Speziellen für Szintigraphien und die Radiojodtherapie der Schilddrüse. Daher sollte eine etwaige KM-Applikation vor nuklearmedizinischer Bildgebung, sofern diese die Schilddrüse betrifft, anamnestisch abgeklärt und ein mindestens zwei monatiger Abstand zur KM-Gabe eingehalten werden.

Für Patienten mit Morbus Basedow und Autonomie der Schilddrüse, besteht das größte Risiko, eine thyreotoxische Krise zu erleiden, welche meist einer intensivmedizinischen Behandlung bedarf. Bei diesen Erkrankungen kann die Jodaufnahme der Schilddrüse, entweder bei komplett oder partiell fehlenden Regulationsmaßnahmen, ungebremst stattfinden.

Ebenfalls besteht dieses Risiko für Menschen, welche in Jodmangelgebieten leben. Hier findet sich eine höhere Prävalenz von funktionellen fokalen Schilddrüsenautonomien. Durch die massive Jodexposition bei KM-Gabe kann ebenso die Kompensation der Schilddrüse versagen, so dass eine Hyperthyreose oder auch thyreotoxische Krise auftritt. (Rendl et al., 2001)

Bei Risikopatienten wird Perchlorat zusammen mit einem Thyreostatikum, wie Thiama-  
zol, verabreicht. Da Perchlorat die Aufnahme von Jodid in die Schilddrüse und Thiama-  
zol den Einbau der Jodidanteile in die Schilddrüsenhormone effektiv hemmen kann,  
werden diese Medikamente für die Prophylaxe der thyreotoxischen Krise verwendet.  
(Nolte et al., 1996)

Wenn anamnestisch kein Anhalt für eine Schilddrüsenerkrankung besteht, wird vor  
Kontrastmitteluntersuchungen jedoch nicht empfohlen ein Laborscreening der Schild-  
drüsenparameter durchzuführen. Bei positiver Schilddrüsenanamnese oder in endemi-  
schen Jodmangelgebieten empfiehlt sich die Abnahme des basalen TSH Spiegels, der ei-  
ne hohe Sensitivität für die Detektion von Schilddrüsenfunktionsstörungen besitzt. (van  
der Molen et al., 2004)

### **1.1.5.3 Arzneimittelinteraktionen**

Die bereits beschriebene, potentielle Beeinträchtigung der Niere durch jodhaltige KM  
wird insbesondere dann bedeutsam, wenn Patienten Medikamente einnehmen, welche  
aufgrund ihrer Pharmakokinetik auf eine suffiziente Nierenfunktion angewiesen sind.  
Eines der wichtigsten Arzneimittel diesbezüglich ist das Biguanid Metformin. Es findet  
in der Therapie des Typ II Diabetes, vor allem bei Patienten mit metabolischem Syn-  
drom, breite Anwendung.

Wird die Nierenfunktion durch eine KMN herabgesetzt, kann dies zur Folge haben, dass  
Metformin, welches maßgeblich renal eliminiert wird, nicht mehr ausreichend ausge-  
schieden werden kann. Jener Umstand prädisponiert für das Auftreten der Ketoazi-  
dose. Sie stellt die gefährlichste Nebenwirkung von Metformin dar, welche bis hin zum  
Koma und Tod führen kann. (Sirtori et al., 1994)

Auf andere Medikamente, welche die Nierenfunktion einschränken und so eine KMN im  
Sinne der gegenseitigen Wechselwirkungen bedingen können, wird unter dem Punkt  
1.2.5 Risikofaktoren eingegangen.

## 1.2 Kontrastmittelnephropathie

### 1.2.1 Definition

Von einer KMN spricht man dann, wenn es nach intravasaler Gabe von jodhaltigen KMn zu einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion kommt und andere Ursachen für den akuten Nierenschaden ausgeschlossen werden können. (Weisbord et al., 2005) Die herabgesetzte Nierenfunktion wird vor allem an dem Retentionsparameter Serum-Kreatinin und der GFR festgemacht. Nachdem eine ganze Reihe von Definitionen existiert, welche den Anstieg des Serum-Kreatinins und der GFR prozentual oder absolut beschreibt, ist es wichtig eine einheitliche Definition zu verwenden, um eine Vergleichbarkeit der einzelnen Studien untereinander herbeiführen zu können.

Nach einer Reihe von Metaanalysen hat sich gezeigt, dass eine Definition, welche entweder von einem 25%igen oder einem absoluten Anstieg von mindestens 0,5 mg/dl des Serum-Kreatinins innerhalb von 48 Stunden nach Applikation des KMs, im Vergleich zum zeitnahesten Serum-Kreatinin-Wert vor KM-Gabe ausgeht, die sinnvollste Variante bezüglich der primären Endpunkte Morbidität und Mortalität darstellt. (Moos et al., 2013) In folgender Tabelle soll ein Überblick über bisherige Definitionen der KMN gegeben werden.

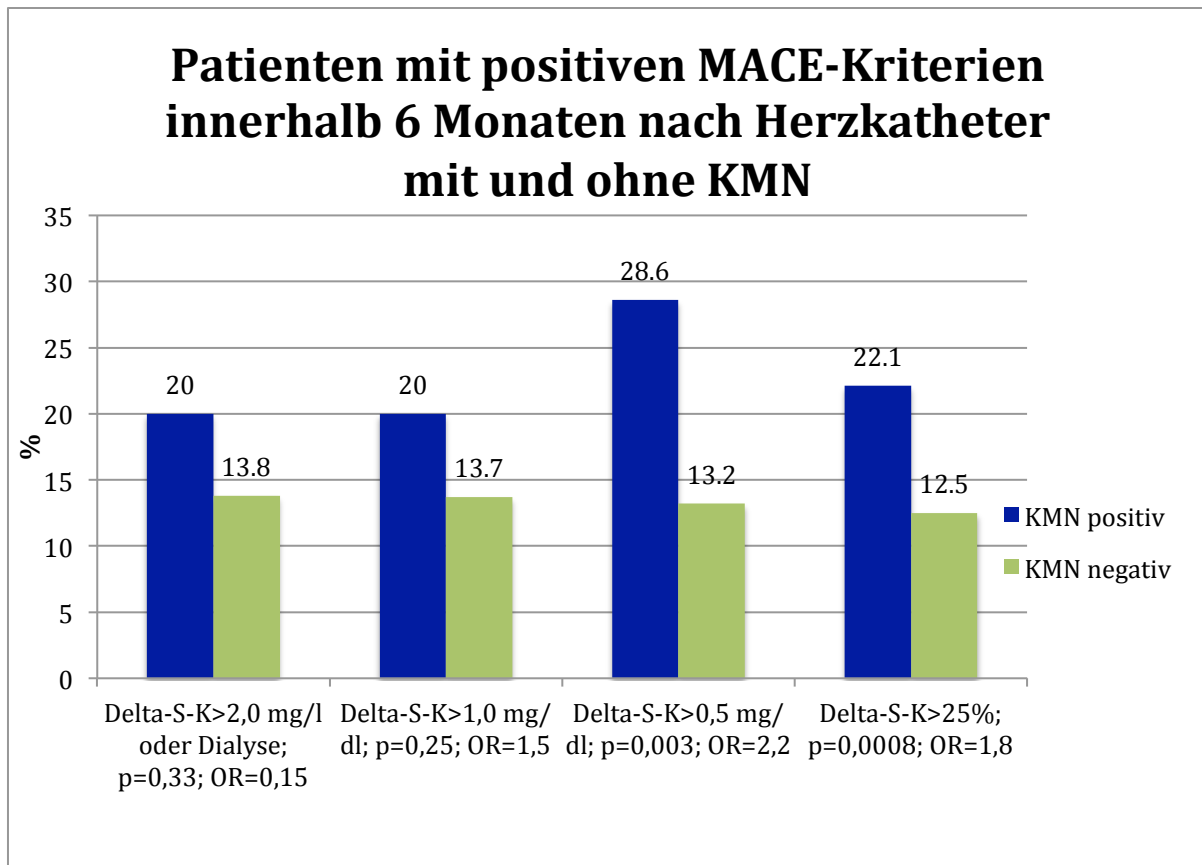
<b>Definition</b>	<b>Follow-up Zeitraum</b>	<b>Studie und Erscheinungsjahr</b>
Anstieg des Serum-Kreatinins um mindestens 0,5 mg/dl	48 Stunden	Barrett 1993 Briguori 2004 Goldberg 2004 Harjai 2008 Huber 2002 Huber 2003 Huber 2006 Rihal 2002
Anstieg des Serum-Kreatinins um mindestens 1,0 mg/dl	offen	Hall 1992
Anstieg des Serum-Kreatinins um mindestens 2,0 mg/dl und	offen	ACC ( <i>American Collage of Cardiology</i> ) 2001 (Brindis et al., 2001)

mindestens 2-faches Baseline-Kreatinin		
Anstieg des Serum-Kreatinins um mindestens 0,3 mg/dl	7 Tage	Lautin 1991
Anstieg des Serum-Kreatinins um mindestens 25%	24h-48h	Abizaid 1999 Harjai 2008 Merten 2004 Briguori 2002

**Tabelle 2:** Studien mit verschiedenen Definitionen der KMN nach Schmid, 2009

Darüber hinaus konnten 2008 Harjai et al. zeigen, dass letztgenannte Definition die höchste Korrelation mit den *major adverse cardiovascular events* (MACE) Kriterien aufweist. Als MACE Kriterien wurden beispielsweise Tod, Myokardinfarkt oder die Notwendigkeit einer Herzkatheterintervention nach KM-Gabe gewertet. (Harjai et al., 2008) In Abbildung 1 wird dies anhand der p-Werte, welche nur für den Serum-Kreatinin - Anstieg um mind. 0,5 mg/dl und 25% mit 0,003 und 0,0008 signifikant ausfallen, deutlich. Ebenso hatten Patienten, welche diese Definitionen der KMN erfüllten mit einer odds ratio von 2,2 und 1,8, ein höheres Risiko MACE-Kriterien innerhalb von sechs Monaten nach Herzkatheterintervention zu erfüllen.





**Abbildung 1** Patienten mit positiven MACE-Kriterien innerhalb von sechs Monaten nach Harzkatheter mit und ohne KMN aufgliedert nach verschiedenen Definitionen der KMN nach Harjai et al 2008

### 1.2.2 Inzidenz

In den bestehenden Studien zur KMN hat sich gezeigt, dass die Inzidenz maßgeblich von der Auswahl des untersuchten Patientengutes und der zu Grunde liegenden Definition der KMN abhängt. So ist die Inzidenz bei stärkerer Nierenschädigung vor der KM-Gabe bedeutend höher als bei leichter Niereninsuffizienz. Dies soll in folgender Tabelle aufgezeigt werden.

<b>Studie</b>	<b>Niereninsuffizienz (gemessen am mittleren Serum-Kreatinin)</b>	<b>Definition durch Serum-Kreatinin-Anstieg nach KM</b>	<b>Inzidenz der KMN</b>
Rudnick 1995 Parfrey 1989	Ohne Niereninsuffizienz	mind. 1mg/dl, 48-72h	<1%
Barrett 1992	1,36 mg/dl	mind. 0,5 mg/dl in 48h	9%
Huber 2003	1,7 mg/dl	mind. 0,5 mg/dl in 48h	20%
Shyu 2002	2,8 mg/dl	mind. 0,5 mg/dl in 48h	25%
Manske 1990	5,9 mg/dl	mind. 25% in 48h	50%

**Tabelle 3:** Inzidenz der KMN in einzelnen Studien (Schmid, 2009)

Davon abgesehen tragen weitere Risikofaktoren, wie Diabetes Typ II oder arterielle Hypertonie dazu bei, die Inzidenz der KMN zu erhöhen. Diese werden unter dem Punkt 1.2.5 Risikofaktoren näher beschrieben.

Wie in vorausgehender Tabelle ersichtlich wird, hat sich je nach Wahl des Patientenkollektives gezeigt, dass die Inzidenz zwischen 1% bis 50% liegt. In einer 2013 veröffentlichten Metaanalyse mit einem Kollektiv aus 18790 Patienten beschreibt Moos eine durchschnittliche Inzidenz der KMN von 4,96%. (Moos et al., 2013)

### **1.2.3 Klinische Bedeutung und Prognose**

Die KMN ist eine der häufigsten Ursachen für Nierenversagen bei hospitalisierten Patienten. Sie trägt in erheblichem Maße zur Erhöhung von Morbidität und Mortalität bei. (Waybill et al., 2001) Eine Kausalität zwischen KMN und Mortalität lässt sich aus bisherigen Studien jedoch nicht herleiten. (M. Rudnick et al., 2008) Des Weiteren ist zu bedenken, dass das Auftreten einer KMN mit einer längeren Krankenhausverweildauer verknüpft ist, was durch das deutsche Abrechnungssystem mit Fallpauschalen wiederum zu einem Anstieg der Behandlungskosten und einer Gewinnminimierung für die Kliniken führt. (McCullough et al., 1997; Schmid, 2009)

Nash beschreibt in einer Studie mit n=4622 Patienten die Mortalität durch in Kliniken erworbene Niereninsuffizienz mit 19,4%. Da die KMN die dritthäufigste Ursache dafür ist, hat sie an dieser hohen Mortalität einen maßgeblichen Anteil. (Nash et al., 2002)

Obwohl der Nierenschaden durch eine KMN in den meisten Fällen reversibel ist und sich der Serum-Kreatinin-Spiegel nach einigen Tagen Beobachtungszeit, welche stationär erfolgen sollte, wieder dem Baseline-Kreatinin angleicht, können durchaus auch dauerhafte Nierenschäden bestehen bleiben. Diese können mitunter eine intermittierende oder dauerhafte Nierenersatztherapie erforderlich machen. Da die Niereninsuffizienz selbst mit weiteren Erkrankungen wie der arteriellen Hypertonie und koronarer Herzkrankung assoziiert ist, steigt für diese Patienten beispielsweise auch das kardiovaskuläre Risiko in erheblichem Maße an. (Keaney et al., 2013; Matsushita et al., 2010; Nash et al., 2002; Sarnak et al., 2003)

#### **1.2.4 Pathophysiologische Zusammenhänge**

Trotz der erheblichen klinischen Bedeutsamkeit der KMN konnte ihre Pathophysiologie im menschlichen Körper nur in Teilen geklärt werden. Die Mehrzahl der vorliegenden Studien wurde am Tiermodell durchgeführt. Deshalb sind Rückschlüsse auf die Pathophysiologie des Menschen nur begrenzt möglich. Es sind jedoch einige Mechanismen bekannt, welche an der Entstehung der KMN beteiligt sind.

Man geht davon aus, dass Vasokonstriktion, toxische Effekte, Hypovolämie und Hypoxie in der Niere am Zustandekommen einer KMN beteiligt sind. Gegebenenfalls können sich diese Mechanismen auch gegenseitig verstärken. Zum Beispiel kann die renale Vasokonstriktion die akute Tubulusnekrose (ATN) durch resultierende Hypovolämie und Hypoxie in ihrem Schadensausmaß verstärken. (Persson et al., 2005; Schmid, 2009).

##### **1.2.4.1 Renale Vasokonstriktion**

Es gibt verschiedene Modelle für das Zustandekommen der renalen Vasokonstriktion. Es hat sich gezeigt, dass KM per se eine gefäßverengende Wirkung haben. Daneben beeinflussen vasokonstriktive Mediatoren wie Adenosin und Endothelin die renalen Gefäßdurchmesser negativ. (Agmon et al., 1994; M. R. Rudnick, 2016) Dies ist deshalb von Bedeutung, weil unmittelbar nach KM Gabe sowohl eine erhöhte Freisetzung von Endothelin experimentell in Zellkulturen mit endothelialen Tubuluszellen, als auch ein erhöhter Plasmaspiegel beim Menschen gemessen werden konnte. (Clark et al., 1997; Heyman et al., 1992; Klause et al., 1998) Des Weiteren ist bekannt, dass in hypoxischen Geweben durch die Hydrolyse von ATP in übersteigertem Maße Adenosin anfällt, das

durch seine Affinität zu renalen A-1 und A-2 Rezeptoren, diese aktiviert. Im Falle des A-1 Rezeptors resultiert daraus an der Niere eine Vasokonstriktion des *vas afferens*, mit darauffolgender Reduktion des renalen Plasmaflusses (RPF) und bei A-2 eine Vasodilatation. (Persson et al., 2013) Da jedoch bei niereninsuffizienten Patienten die Dichte des A-2 Rezeptors gegenüber A-1 reduziert ist, kommen durch den Adenosinüberschuß und dem vorherrschenden A-1 Rezeptor hauptsächlich vasokonstriktive Effekte an der Niere zum Tragen. (Ix et al., 2004)

Gestützt wird dies durch die Beobachtung, dass es beim Menschen zwei Stunden nach Gabe des hochmolekularen KMs Diatrizoat zu einem 36%igem Abfall des renalen Blutflusses und der GFR, gemessen an der Paraaminohippurat (PAH)-Clearance, kommt. (Schmid, 2009) Dies zeigte sich auch nach Gabe von Iopamidol, einem niedermolekularen KM, wenn auch nur mit einer Verminderung des RPF von 19%. (Russo et al., 1995)

Bemerkenswerterweise konnten Katholi et al. 1995 zeigen, nachdem die Serum-Kreatinin-Clearance nach Gabe eines niederosmolaren KM um 18% gefallen war und ein Anstieg der Adenosin Exkretion verzeichnet wurde, dass diese durch Theophyllingabe aufgehoben werden kann. Nach Gabe eines hochosmolaren KMs konnte der Abfall der Serum-Kreatinin-Konzentration und die erhöhte Adenosinexkretion, jedoch nur partiell ausgeglichen werden. Dies deutet darauf hin, dass die Vasokonstriktion, die durch das hochosmolare KM stärker ausfällt, den tubulären Schaden noch weiter verstärkt. (Katholi et al., 1995; M. R. Rudnick, 2016)

Zu bedenken ist außerdem die beschriebene Vasokonstriktion der renalen Blutgefäße, welche durch nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) weiter verstärkt werden kann. Dies kommt dadurch zustande, dass mit NSAR die Prostaglandinsynthese, durch unselektive Blockade der Cyclooxygenase 1 und 2, gehemmt wird. Da Prostaglandin am *vas afferens* eine wichtige vasodilatatorische Funktion besitzt, kommt es durch die gehemmte Prostaglandinsynthese zu einer Verschiebung des regulatorischen Gleichgewichts, hin zur Vasokonstriktion. (Perazella, 2003) Damit kann durch Einnahme von NSAR schon ohne KM Gabe eine schlechte Volumenversorgung der Niere vorliegen, welche durch das KM eskaliert und potentiell eine KMN bedingen kann. (Cantley et al., 1993) Hinzu kommt, dass die Gabe von KM normalerweise zu einer kompensatorischen Freisetzung von Prostaglandin führt, welche durch die NASAR Gabe verhindert wird. (Parvez et al., 1988)

#### **1.2.4.2 Renale Hypovolämie und Viskositätsänderungen**

Die renale Vasokonstriktion führt zu einem verminderten RPF, was sich als renale Hypovolämie und schlussendlich Hypoxie, vor allem medullär, äußert. (Heyman et al., 2005) Verstärkt wird dies wahrscheinlich durch Viskositätsänderungen des Blutes im medullären Stromgebiet, welche einerseits direkt aber auch indirekt durch KM bedingt sind. KM führen durch ihren dehydrierenden Effekt zu einer Viskositätszunahme des Blutes, welche sich vor allem in den kleinelumigen, langen medullären vasa recta in einem verminderten RPF bemerkbar macht, da dort die Viskositätszunahme des Blutes am meisten ins Gewicht fällt.

Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass die erhöhte Viskosität des Blutes zu einem Anstieg des interstitiellen Druckes führt, was wiederum den renalen Blutfluss herabsetzt. (Persson et al., 2005; M. R. Rudnick, 2016)

#### **1.2.4.3 Zytotoxische Effekte**

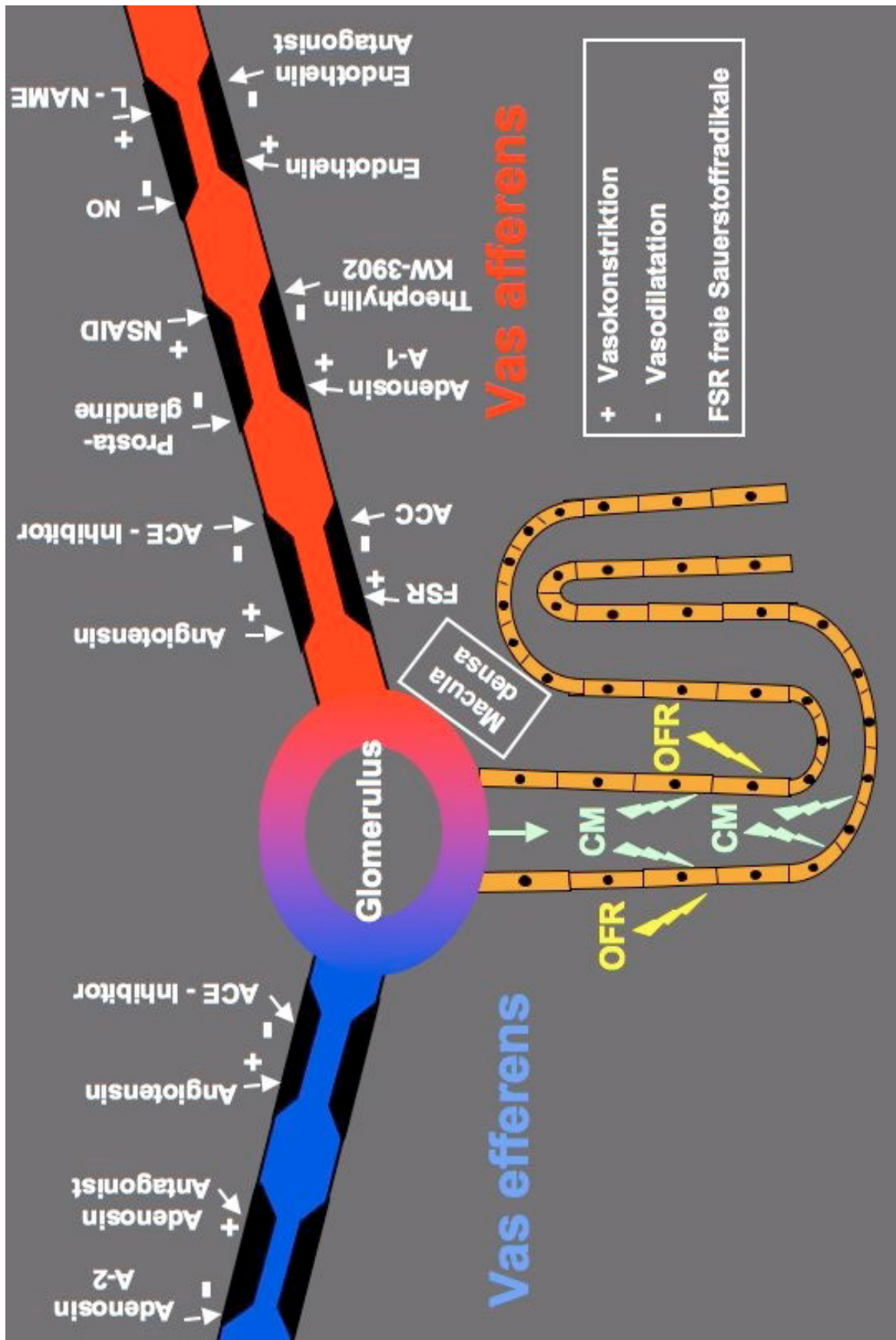
Zytotoxische Effekte werden einerseits durch direkte Schädigungen des KMs an den Tubuluszellen erklärt, andererseits konnte -zwar bisher lediglich im Tiermodell- gezeigt werden, dass durch KM-Gabe vermehrt toxische Sauerstoffradikale auftreten. (Detrenis et al., 2005; Persson et al., 2005) Sauerstoffradikale werden vor allem dann vermehrt von dem Enzym Xanthin-Oxidase gebildet, wenn nach der Phase der Hypoxie durch die nachlassende Vasokonstriktion eine gesteigerte Perfusion des Nierenparenchyms einsetzt. (Freeman et al., 2002; Weiss, 1986) Die durch die Sauerstoffradikale hervorgerufenen Schädigungen am Tubulusepithel können dann nicht mehr ausreichend durch die ebenfalls vom KM gehemmte Aktivität der antioxidativen Enzyme im Tubulussystem begrenzt werden. (Goodman et al., 2007; Heinrich et al., 2005; Yoshioka et al., 1992)

Damit lassen sich auch die Wirkansätze von den KMN-Prophylaxemedikamenten Acetylcystein (ACC) und Bikarbonat, als medikamentöse Antioxidantien und Radikalfänger, erklären.

Die beschriebenen zytotoxischen Effekte können letztlich durch den Tubuluszellschaden zu einer akuten tubulären Nekrose (ATN) führen. Bis heute konnte jedoch noch nicht geklärt werden, warum sich die Serum-Kreatinin-Clearance bei Patienten mit KMN innerhalb von Tagen bis auf ein Ausgangsniveau regenerieren kann, wenn an der Pathogenese der KMN wirklich eine ATN beteiligt ist. (M. R. Rudnick, 2016) Bei anderen Ursa-

chen einer ATN, wie renaler Ischämie (z.B. durch Operationen, Hypotension, Sepsis) oder medikamentös toxischen Schäden (z.B. durch Aminoglykoside, Cisplatin oder Mannitol), dauert dies in der Regel Wochen. (Perazella, 2012)

Ein möglicher Erklärungsansatz wäre, dass bei der KMN die Ursachen des Absinkens der GFR eher strukturelle Veränderungen im Tubulusepithel sind, welche sich im Zeitraum von Tagen zurückbilden können. (Molitoris et al., 1992) Darüber hinaus könnten auch prärenale Faktoren, wie die Viskositätsänderung des Blutes, Dehydratationseffekte, oder eine intratubuläre Vasokonstriktion zu diesem Abfall der GFR mit schneller Regeneration führen. Gestützt wird diese These von der Beobachtung, dass die fraktionelle Natriumausscheidung nach KM-Gabe laut Fang et al. unter 1% liegt, was ein Indiz für den Mechanismus eines prärenalen Nierenversagens ist. (Fang et al., 1980; M. R. Rudnick, 2016; Steiner, 1984)



**Abbildung 2** Überblick über die pathophysiologischen Mechanismen der KMN aus Huber, 2007

### 1.2.5 Risikofaktoren

Trotz der Vielzahl an Studien, welche bisher der Prophylaxe der KMN gewidmet wurden, gibt es bis heute keine valide Methode, welche das Auftreten der KMN verhindert. Jedoch war es anhand der vorliegenden Daten möglich, Risikofaktoren zu identifizieren, welche das Risiko für eine KMN steigern. Die Kenntnis dieser Risikofaktoren erlaubt eine Vorab-Selektion der Patienten, so dass die Indikationsstellung für KM-Untersuchungen bei Risikopersonen sehr eng gefasst und die Inzidenz von KMN positiv beeinflusst werden kann. Die Berücksichtigung der Risikofaktoren ist auch für die Prophylaxemaßnahmen notwendig, da diese teilweise nur für Risikopatienten empfohlen werden. (Walsh et al., 2007)

Mehran et al. entwickelten 2004 einen Risiko *Score*, der anhand von Punktevergabe für die einzelnen Risikofaktoren einen Wert angibt, der wiederum das individuelle Risiko für das Auftreten einer KMN widerspiegeln soll. Durch den ermittelten Punktwert kann auf die Inzidenz der KMN und das Risiko für die Notwendigkeit einer Dialysebehandlung geschlossen werden. Mit der folgenden Tabelle lässt sich der Mehran Score ermitteln. (Mehran et al., 2004)



<b>Risiko:</b>	<b>Punktevergabe:</b>	
Serum-Kreatinin > 1,5 mg/dl oder GFR < 60 ml/min	4 Punkte 2 Punkte für GFR 40-60 ml/min 4 Punkte für GFR 20-39 ml/min 6 Punkte für GFR <20 ml/min	
KM-Menge	1 Punkt pro 100ml	
Diabetes mellitus	3 Punkte	
Hk <39% bei Männern / <36% bei Frauen	3 Punkte	
Alter > 75 Jahre	4 Punkte	
Herzinsuffizienz NYHA III / NYHA IV	5 Punkte	
RR systolisch <80 mmHg für mind. 1 h und Katecholamine oder IABP innerhalb 24h nach KM Gabe	5 Punkte	
<b>Score in Punkten:</b>	<b>KMN Inzidenz:</b>	<b>Dialyse Risiko:</b>
<5	7,5%	0,04%
6-10	14,0%	0,12%
11-15	26,1%	1,09%
>16	57,3%	12,6%

**Tabelle 4:** Mehran Score zur Berechnung des individuellen KMN und Dialyse Risikos nach (Mehran et al., 2004) aus (Schmid, 2009)

#### 1.2.5.1 Chronische Niereninsuffizienz

Es ist gesichert, dass Patienten mit einer Niereninsuffizienz ein erhöhtes Risiko besitzen an einer KMN zu erkranken. Dieses Risiko steigt mit dem Grad der Niereninsuffizienz an. (Barrett, Parfrey, Vavasour, McDonald, et al., 1992; Parfrey et al., 1989; Rihal et al., 2002) In einem Kollektiv von 7586 Patienten beschreiben Rihal et al. eine Inzidenz von 3,3% für die KMN. Betrachtet man hier die Inzidenz der KMN unter Patienten mit einem Ausgangs-Serum-Kreatinin von 2,0-2,9 mg/dl, so ist die Inzidenz mit 22%, und einem Serum-Kreatinin-Spiegel von über 3,0 mg/dl mit bereits 31% massiv erhöht. (Rihal et al., 2002)

### 1.2.5.2 Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz

Diabetiker mit eingeschränkter Nierenfunktion haben, gegenüber nicht-Diabetikern, ebenfalls ein erhöhtes Risiko eine KMN zu erleiden. Für adäquat eingestellte Diabetiker ohne Nierenschaden ist dies jedoch nicht der Fall. Pafrey et al. konnten in ihrer Arbeit von 1989 zeigen, dass in einem Kollektiv von 210 Patienten mit einem Serum-Kreatinin-Spiegel von über 1,69 mg/dl die Inzidenz der KMN unter den Diabetikern mit 8%, gegenüber der von nicht-Diabetikern mit 4,4% höher anzusetzen ist. (Moos et al., 2013; Parfrey et al., 1989)

Das Risiko an einer KMN zu erkranken beginnt jedoch nicht erst ab einem Wert des Serum-Kreatinin-Spiegels von beispielsweise 1,5 mg/dl oder einer Einschränkung der GFR auf unter 60 ml/min, wie lange Zeit angenommen. Es besteht vielmehr ein linearer Zusammenhang zwischen eingeschränkter Nierenfunktion und dem Risiko für die KMN, wie dies Moore et al. in ihrer Studie zeigen konnten. (Moore et al., 1992)

Unabhängig davon ist auch ohne die Diagnose Diabetes mellitus mit Niereninsuffizienz, allein die Hyperglykämie ein Risikofaktor für die KMN. In einer Studie mit 6358 Patienten zeigte sich, dass bereits moderate Hyperglykämien von 140-170 mg/dl zu einer *odds ratio* von 1,58 in Bezug auf das Auftreten von KMN führen. Lag der mittlere Blutzuckerspiegel bei über 200 mg/dl, ergab dies eine *odds ratio* von 2,14. (Stolker et al., 2010)

### 1.2.5.3 Renale Minderperfusion und arterielle Hypertonie

Renale Perfusionsstörungen, seien diese durch Herzinsuffizienz ab Stadium NYHA III, hämodynamische Instabilität, oder Hypovolämie bedingt, senken den RPF und erhöhen damit das Risiko an einer KMN zu erkranken. (Best et al., 2012; Huang et al., 2013; Mehran et al., 2004) Mehran et al. konnten 2004 an einem Kollektiv von 4898 Patienten zeigen, dass bei 6% der Studienteilnehmer, welche an einer Herzinsuffizienz im Stadium III oder IV litten, die Inzidenz für die KMN bei 38,5% lag; so hoch wie in keiner anderen Risikogruppe sonst. (Mehran et al., 2004) Zur näheren Klassifizierung der Herzinsuffizienzstadien dient Tabelle 5.

Da Herzinsuffizienz in den meisten Fällen mit verschiedenen anderen Erkrankungen wie koronarer Herzerkrankung oder Hypertonie assoziiert ist, welche einer medikamentösen Therapie bedürfen, müssen auch Arzneimittelinteraktionen bedacht werden. So kann zum Beispiel die langjährige Einnahme von Substanzen wie Acetylsalicylsäure oder

Furosemid mit Nierenschäden einhergehen. (Perneger et al., 1994; Solomon et al., 1994)  
Aber auch die arterielle Hypertonie selbst wurde als Risikofaktor der KMN identifiziert.  
(Iakovou et al., 2003; Nikolsky et al., 2003)

Stadium	Definition des Herzinsuffizienzstadiums
NYHA I	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Ohne körperliche Einschränkungen</u></li> <li>- Keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris</li> </ul>
NYHA II	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit</u></li> <li>- keine Beschwerden in Ruhe</li> <li>- alltägliche Belastung verursacht:</li> <li>- Erschöpfung, Luftnot, Angina pectoris und Rhythmusstörungen</li> </ul>
NYHA III	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>höhergradige Einschränkung der körperliche Leistungsfähigkeit</u></li> <li>- keine Beschwerden in Ruhe</li> <li>- geringe körperliche Belastung verursacht:</li> <li>- Erschöpfung, Luftnot, Angina pectoris und Rhythmusstörungen</li> </ul>
NYHA IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe</u></li> <li>- Bettlägerigkeit</li> </ul>

**Tabelle 5:** Stadien der Herzinsuffizienz nach der *New York Heart Association (AHA, 2015)*

#### 1.2.5.4 Alter und Geschlecht

Auch das fortgeschrittene Alter über 75 Jahre ist laut mehrerer Studien unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer KMN. (Huang et al., 2013; Rihal et al., 2002) Dies kann jedoch auch mit den im Alter auftretenden Begleiterkrankungen begründet werden. Hinzu kommt, dass die GFR mit dem Alter stetig abnimmt und so eine merklich verminderte GFR zustande kommt, die wiederum selbst ein Risikofaktor ist für die KMN ist. (Detrenis et al., 2007; Mitchell et al., 2007) Die Datenlage scheint hier nicht eindeutig.

Ebenso gibt es einen Interpretationsspielraum was das Geschlecht betrifft. Laut einigen Autoren haben Frauen ein erhöhtes Risiko an einer KMN zu erkranken. Da jedoch Frauen eine höhere Lebenserwartung als Männer haben und, wie beschreiben, mit dem Alter

verschiedenste Begleiterkrankungen, welche ebenso Auswirkungen auf das Risiko für KMN haben können, muss diese Risikobewertung bei Frauen kritisch beurteilt werden. (Kiski et al., 2010; Mueller et al., 2004)

#### **1.2.5.5 Nephrotoxische Arzneimittel**

Neben den bereits genannten Risikofaktoren gibt es eine Reihe von Arzneimitteln, welche als nephrotoxisch gelten oder zumindest die Nierenfunktion zeitweise beeinträchtigen und somit die schädigende Wirkung des KMs verstärken können. Dazu gehören folgende Medikamente:

- Vancomycin
- Aminoglykoside, wie Gentamicin
- NSAR wie Acetylsalizylsäure
- Immunsuppressiva, wie Cyclosporin B
- Amphotericin B
- intravenöse Immunglobuline, wie Rituximab
- Antivirale Medikamente, wie Forscanet. (Branch, 1988; Burdmann et al., 2003; Hazlewood et al., 2010; Moore et al., 1984; Wagstaff et al., 1994)

Vor allem NSAR, welche zur Hemmung der Thrombozytenaggregation bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, oder auch als leicht verfügbares Schmerzmittel breite Anwendung finden, bergen durch vasokonstriktive Effekte an den blutversorgenden Gefäßen der Niere, in Kombination mit KM und vorbestehender Niereninsuffizienz erhebliche Gefahren. (Parvez et al., 1988)

Die Gabe dieser potentiell nephrotoxischen Medikamente wird oft im Rahmen einer stationären, eventuell sogar während einer intensivmedizinischen Therapie nötig. Somit haben diese Patienten bei KM-Gabe, neben allen anderen Risikofaktoren, ein nochmals größeres Risiko eine KMN zu erleiden. (Schmid, 2009)

#### **1.2.5.6 ACE-Hemmer und Diuretika**

ACE-Hemmer, welche bei der Behandlung der Hypertonie eingesetzt werden und hier einen gesichert nephroprotektiven Effekt haben, stehen im Zusammenhang mit der

KMN eher im Verdacht das Risiko für diese zu erhöhen. Rim et al. konnten in einer retrospektiven monozentrischen Studie 2012 an 5299 Patienten nachweisen, dass die Einnahme von ACE-Hemmern mit einer Odds Ratio von 1,43 zu einem erhöhten Risiko für die KMN beiträgt. (Rim et al., 2012) Vorher war man aufgrund einer Studie von Rosenstock et al. davon ausgegangen, dass kein wesentlicher Unterschied im Risikoprofil zwischen Patienten ohne oder mit ACE-Hemmer-Einnahme bestehe. (Rosenstock et al., 2008) Es ist jedoch derzeit nicht geklärt, ob aufgrund dieser Datenlage bei Patienten mit ACE-Hemmer-Therapie diese vor KM-Gabe abgesetzt werden sollte. (M. R. Rudnick, 2015)

Ebenfalls als nicht direkt nephrotoxisch, jedoch als eigenständiger Risikofaktor für eine KMN, ist eine schlecht überwachte und hochdosierte Dauertherapie mit Diuretika zu betrachten. Der Grund dafür liegt nahe, wenn man an die Konzepte zur Prophylaxe der KMN denkt. Ein wesentlicher Grundpfeiler hierbei ist die ausreichende Hydrierung der Patienten vor KM-Gabe. Da hochdosierte Diuretika zu einer Dehydrierung führen können, kommt es hier leicht zu Interferenzen in Bezug auf den Hydratationsstatus und die Volumenversorgung der Niere, so dass die pathophysiologischen Mechanismen der KMN, wie Tubuluszelltoxizität, Sauerstoffmangel und Abfall des RPF's potenziert werden und somit eine KMN wahrscheinlich wird. (Solomon et al., 1994; Weinstein et al., 1992)

### 1.2.5.7 Kontrastmittelmenge, -art und Applikationsform

Außerdem gilt als gesichert, dass es einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Dosis des KMs und der Inzidenz der KMN gibt. Allerdings gibt es keine KM Dosis, die als unbedenklich gelten kann; nur das Risiko für die KMN ist bei kleinen Mengen an KM lediglich geringer.

Widergespiegelt ist diese Erkenntnis auch im Cigarroa-Quotienten und in der Berechnung der maximal zumutbaren KM-Menge nach Cigarroa.

$$\text{maximale KM - Menge} = \frac{5\text{ml} \times \text{Körpergewicht (kg)}}{S - K \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right)}$$

Mit Hilfe der Formel „maximale KM – Menge“ lässt sich abschätzen, welche KM-Menge gegeben werden kann, ohne das Risiko für eine KMN unkontrolliert zu erhöhen. Jedoch ist es schwierig beispielsweise vor einer Herzkatheteruntersuchung festzulegen, wieviel

KM gegeben wird, da diese Entscheidung in der Regel erst intrainerventionell getroffen werden kann. (Cigarroa et al., 1989)

Geeigneter erscheint hier der Cigarroa-Quotient. Durch ihn lässt sich postinterventionell einordnen, welches Risiko der Patient hat, eine KMN zu entwickeln. Ab einem Wert von 5 des Cigarroa Quotienten muss mit einem Anstieg des Risikos für die KMN gerechnet werden. Dementsprechend können dann Prophylaxemaßnahmen wie ausreichende Hydrierung getroffen und beispielsweise das sowieso nötige Monitoring der Retentionsparameter intensiviert werden. Jedoch gilt es zu bedenken, dass die Hydrierung nach KM-Gabe so effektiv ist wie eine Wässerung, welche bereits vor KM-Applikation begonnen wurde. (Cigarroa et al., 1989)

$$\text{Cigarroa Quotient} = \frac{\text{KM Menge (ml)} \times S - K \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right)}{\text{Körpergewicht (kg)}}$$

In der Studie von Cigarroa et al. aus dem Jahr 1989 zeigte sich, dass diejenige Gruppe Patienten, welche das KM adaptiert an die Formel „maximale KM-Menge“ bekam, eine Inzidenz der KMN von 2% aufwies. In der Gruppe, in welcher diese Formel nicht angewendet wurde, lag die Inzidenz der KMN mit 21% deutlich höher. (Cigarroa et al., 1989)

Wie unter 1.1.3 beschrieben bergen die unterschiedlichen KM ein individuelles Risiko für die KMN. Dabei ist die älteste Generation, nämlich die hochosmolaren KM, mit dem höchsten Gefahrenpotential belegt. Mittlerweile sind die nieder- und isoosmolaren KM, für die intravasale Anwendung Mittel der Wahl. (M. R. Rudnick et al., 1995)

Ein wesentlicher weiterer Gesichtspunkt ist die Applikationsart der KM. Während CT-Untersuchungen mit intravenöser KM-Applikation selbst bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, ein relativ geringes Risiko aufweisen, stellt die intraarterielle Applikation im Rahmen von Koronarangiographie oder sonstigen Angiographien eine viel größere Gefahr dar. (Barrett, Parfrey, Vavasour, O'Dea, et al., 1992; Davidson et al., 2006; Moore et al., 1992)

Beispielhaft konnte 2008 von Weisbord et al. gezeigt werden, dass unter 421 Patienten, welche sich, trotz einer Niereninsuffizienz und einer GFR von unter 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, einer KM-gestützten CT-Untersuchung unterzogen, nur bei 3,5% eine KMN auftrat. Bei ambulanten Patienten, die vor Intervention keine Hydrierung erfuhren, war die Inzidenz mit unter 1% noch geringer, obwohl auch diese Patienten eine GFR von unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> besaßen. (Weisbord et al., 2008)

#### **1.2.5.8 Herzkatheter und Atheroembolie**

Eine besondere Gefahr, speziell bei Katheteruntersuchungen, stellt das Atheroemboliesyndrom dar. (Fazio et al., 1993) Patienten, welche einer Katheteruntersuchung unterzogen werden, leiden in vielen Fällen an Atherosklerose. Bei Herzkatheteruntersuchungen können atherosklerotische Plaques von der Arterienwand – meist betrifft dies die Aorta - abgelöst werden. Somit kann es durch Ausschwemmung dieser Plaquebestandteile zum Atheroemboliesyndrom mit verschiedensten Manifestationen kommen. Betroffen können unter anderem Gehirn, Haut, viszerale Organe und Extremitäten sein. Manifestationen reichen durch den Verschluss desjenigen Gefäßes, das der abgegangene Cholesterin Plaque gerade nicht mehr passieren kann, von Ischämie bis hin zur Nekrose des nachgeschalteten Gewebsabschnittes. (Muhamed et al., 2012)

Dies wird dann für eine KMN relevant, wenn es z.B. im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung zu einer Embolie eines Cholesterinkristalls in die Niere kommt und der Patient daraufhin noch KM appliziert bekommt. Die KM-Gabe allein kann zu einer KMN führen, wobei die beiden Ereignisse, d.h. KMN und Plaque-Embolie, sich in ihrer schädigenden Wirkung an der Niere potenzieren. (Scolari, 2013)

Die Inzidenz dieser Komplikation ohne die KMN wird zwischen 1% bis 2,9% beziffert und ist damit relativ selten. (Sharma et al., 1996; Tunick et al., 2002) Die Inzidenz jedoch mag auch deshalb so gering beziffert sein, da es in vielen Fällen schwierig ist, ein solches Ereignis überhaupt klinisch zu erkennen und von andern Diagnosen zu abzugrenzen. (Saric, 2012)

#### **1.2.5.9 Multiples Myelom**

Patienten, welche an einem Multiplen Myelom leiden, haben laut Studienlage ein, wenn auch leicht, erhöhtes Risiko für eine KMN. Früher war man davon ausgegangen, dass allein das Vorliegen eines Plasmozytoms eine absolute Kontraindikation für die Gabe von KM darstellt. McCarthy et al. zeigten 1992 in einer Studie an 476 Patienten mit 568 KM Untersuchungen, dass die Inzidenz von KMN bei Plasmozytompatienten mit 0,6% bis 1,25% nur geringfügig über der von Gesunden liegt. Dies gilt jedoch nur, wenn moderne nieder- oder isoosmolare KM verwendet werden. (McCarthy et al., 1992) Man geht davon aus, dass es vor allem die hochosmolaren KM sind, welche zusammen mit einer vorausgehenden Dehydratation und einer damit vergesellschafteten Hypovolämie

in der Niere, zu einer Präzipitation der leichten Ketten im Tubulussystem und damit zu einem akuten Nierenversagen führen können. (Holland et al., 1985; McCarthy et al., 1992)

### 1.2.5.10 Übersicht über Risikofaktoren

Bei der Vielzahl der Risikofaktoren ist es wichtig, diese nach Maßstäben der *evidence based medicine* (EBM) korrekt bewerten zu können, inwieweit diese einen gesicherten Anteil am Zustandekommen einer KMN haben. Dazu werden in der folgenden Tabelle die Risikofaktoren mit ihren einzelnen Empfehlungsgraden im Sinne der EBM angegeben.

Risikofaktor	EBM Bewertung
Niereninsuffizienz	1A
Diabetes mellitus	1A
KM Dosis	1B
Diuretika	1B
Intraarterielle KM Gabe	1C
Nephrotoxische Medikamente	1C
Alter	2B
Kreislaufunterstützung: Katecholamine / intraarterielle Ballonpumpe	2B
Herzinsuffizienz und Hypertonus	2C
Weibliches Geschlecht	3B
Plasmozytom	4

**Tabelle 6:** Evidenzgrade der einzelnen Risikofaktoren nach *Oxford centre of EBM* (Phillips, 2009) nach (Huber, 2004; Schmid, 2009)

Evidenzgrad	Erklärung und Grundlage
1A	Evidenz durch mind. eine Metaanalyse von methodisch adäquaten randomisierten, kontrollierten Studien
1B	Evidenz durch mind. eine individuelle randomisierte, kontrollierte Studie mit schmalem Konfidenzintervall: mit <i>follow up</i> über 80%



1C	Evidenz durch restliche randomisierte, kontrollierte Studien
2A	Evidenz durch Metaanalysen von Kohortenstudien
2B	Evidenz durch mind. eine individuelle Kohortenstudie oder randomisierte, kontrollierte Studie: mit <i>follow up</i> über 80%
2C	Evidenz durch „Outcome“ Studie oder Ökologische Studie
3A	Evidenz durch Metaanalysen von Vergleichs-, Fall-, Kontroll- oder Korrelationsstudien
3B	Evidenz durch individuelle Fall-Kontroll-Studie
4	Evidenz durch Fall-Serien oder klinische Erfahrung
5	Evidenz durch Meinung von Expertenausschüssen

**Tabelle 7:** Evidenzgrade nach *Oxford centre of EBM* (Huber, 2004; Phillips, 2009)

### 1.2.6 Differentialdiagnosen

Für die Diagnosestellung der KMN ist es ebenfalls wichtig, die Differentialdiagnosen der KMN zu kennen. Hier sind vor allem die akute ischämische Tubulusnekrose, die akute Nephritis und die renale Atheroembolie zu nennen. Eine akute ischämische Tubulusnekrose oder eine akute Nephritis sind Erkrankungen, welche oft mit Schockzuständen oder septischen Krankheitsbildern vergesellschaftet sind. (Schmid, 2009)

Eine Differenzierung dieser drei Krankheitsbilder ist oft schwer, da sie v.a. unter schwerstkranken Intensivpatienten zusammentreffen und sich überlagern können.

Wenn Patienten nach einer Katheteruntersuchung mit KM-Gabe ein akutes Nierenversagen entwickeln, gilt es außerdem an ein Atheroemboliesyndrom zu denken. Ein Hinweis für das Vorliegen einer renalen Atheroembolie sind embolische Läsionen. Hinweis darauf geben typische Emboliezeichen an anderen Manifestationsorten wie Extremitäten, neurologische Ausfälle oder allgemein in der Haut durch Auftreten von *livedo reticularis*. Ebenfalls spricht ein protrahierter Verlauf des ANVs mit keiner, oder verhaltener Regeneration der Filtrationsleistung der Niere über Tage bis Wochen, für die renale Manifestation einer Atheroembolie. (M. R. Rudnick, 2016; M. R. Rudnick et al., 1994)

## **1.2.7 Allgemeine Prophylaxemaßnahmen**

Um ein einheitliches Prophylaxeregime für die KMN zu entwickeln, wurde eine Vielzahl an Studien durchgeführt. Es konnten bisher zwar Erfolge mit den einzelnen Therapieansätzen erzielt, jedoch bis heute keine Leitlinien zur speziellen pharmakologischen Prophylaxe der KMN entwickelt werden. Durch die beschriebenen Limitationen im Bereich der speziellen medikamentösen Prophylaxe aber auch der Therapie bei bereits eingetretener KMN ist es umso bedeutsamer allgemeine Prophylaxemaßnahmen zu ergreifen.

### **1.2.7.1 Möglichkeiten der alternativen Bildgebung**

Zunächst einmal ist sehr kritisch zu prüfen, ob bei Hochrisikopatienten eine Intervention oder die Untersuchung mit KM überhaupt zwingend nötig ist, oder ob alternative Bildgebung ohne KMN Risiko, wie Sonographie, nativ CT, MRT ohne Gadolinium oder nuklearmedizinische Verfahren die Fragestellung ebenfalls zufriedenstellend beantworten können.

### **1.2.7.2 Prüfung auf nephrotoxische Medikamente**

Sollte dies nicht der Fall sein und die KM Gabe das einzig sinnvolle Verfahren, so ist zu prüfen, ob der Patient nephrotoxische Medikamente einnimmt, bei denen ein Absetzen vertretbar ist. Auf nephrotoxische Medikamente wird 1.2.5.5 näher eingegangen.

### **1.2.7.3 Bestimmung des Zeitpunktes der Untersuchung**

Bei der Durchführung einer KM-Untersuchung oder Intervention sollte bei Risikopatienten darauf geachtet werden, dass die KM Gabe nicht in einer vulnerablen Phase für die Niere stattfindet. Damit ist gemeint, dass bei Patienten, beispielsweise mit Anstieg im Verlauf des Serum-Kreatinins oder nach kurz zuvor begonnener Medikation mit nephrotoxischen Stoffen, eine KM-Gabe als kritisch zu betrachten ist.

### **1.2.7.4 Kontrastmittelmenge und Art**

Ist die KM-Gabe wirklich die beste und einzige therapeutische oder diagnostische Option, sollte die KM-Menge so gering wie möglich gewählt werden, da mit erhöhter KM

Menge auch das Risiko für die KMN steigt. Des Weiteren sind heute bei der intravasalen Applikation von KM nieder- oder isoosmolare KM *state of the art*. Das Risiko bei hochmolekularem KM eine KMN zu erleiden, ist sehr viel höher und kann somit vermieden werden.

#### **1.2.7.5 Volumenmanagement**

Zur allgemeinen Prophylaxe der KMN gehört es, ein adäquates Volumenmanagement zu betreiben. Bei ambulanten Patienten oder Patienten auf Normalstation kann zur Erhebung eines Flüssigkeitsstatus, neben einer allgemeinen Anamnese, klinischen Untersuchungsverfahren wie Prüfung des Hautturgors, Beurteilung der Schleimhäute oder Bilanzierung, auf ultraschallgestützte Abschätzung der zentralen Venenfüllung zurückgegriffen werden.

Speziell bei intensivmedizinisch betreuten Patienten, können im Rahmen von Picco-Messungen mit intraarteriellen- und zentralvenösen Kathetern wertvolle Daten zum Volumenstatus erhoben werden. Dabei muss jedoch die Invasivität dieser Methode mit dem potentiellen Nutzen durch die Risikoabwendung für den Patienten abgewogen werden. Mit Hilfe dieser Informationen kann durch Flüssigkeitszufuhr oder forcierte Diurese der optimale Hydrationszustand des Körpers erzielt, und somit eine Volumenüberladung oder ein Volumenmangel – beides sind schlechte Voraussetzungen für eine KM-Gabe – abgewendet werden.

#### **1.2.8 Nicht-pharmakologische therapeutische Optionen**

Die therapeutischen Möglichkeiten, bezüglich einer KMN, sind sehr beschränkt. Zunächst muss eine adäquate stationäre Überwachung der Retentionsparameter, des Flüssigkeits-, Elektrolyt-, Säuren- und Basenhaushaltes erfolgen. Wie auch bei einem ANV kann es unter Umständen nötig werden eine Nierenersatztherapie einzuleiten. (Okusa et al., 2013) Eine Lösung dafür stellt die Hämodialyse dar, welche jedoch wiederum mit vielen belastenden Faktoren und Begleiterkrankungen für die Patienten verbunden ist. Darüber hinaus scheint der Nutzen der Hämodialyse und Hämofiltration mehr als fragwürdig zu sein. (Marenzi et al., 2006; Marenzi et al., 2003; M. R. Rudnick, 2015)

## 1.2.9 Spezielle pharmakologische Prophylaxe der Kontrastmittelnephropathie

Erfolgsversprechender erscheinen hier die pharmakologischen Prophylaxemaßnahmen. Im Folgenden werden die für die Fragestellung der vorliegenden Studie relevanten Medikamente erörtert. In 5.2 und 5.3 werden diese Maßnahmen ausführlicher diskutiert.

### 1.2.9.1 Natriumchlorid

Als Standard und derzeit am häufigsten verwendete Methode ist hier die Prophylaxe anhand einer Hydrierung mit NaCl zu nennen.

#### 1.2.9.1.1 Wirkungsweise

Zentrale Faktoren in der Pathogenese der KMN sind ein relativer Volumenmangel im Tubulussystem und der daraus resultierende Abfall der GFR. Dieser Volumenmangel wird durch die von KM verursachte erhöhte Viskosität des Blutes darüber hinaus negativ beeinflusst, wobei vor allem die langen, englumigen *vasa recta* im Sinne einer verminderten Perfusion betroffen sind. All dies resultiert in einem herabgesetzten RPF. (Persson et al., 2005; Seeliger et al., 2007)

Bisher ist nicht definitiv geklärt, wie die Wirkung der Hydrierung mit NaCl zustande kommt. Jedoch geht man davon aus, dass sie alle oben genannten Mechanismen positiv beeinflussen kann. So wird dem Volumenmangel im Tubulussystem entgegengesteuert und durch den Verdünnungseffekt von NaCl die vom KM hervorgerufene Viskositätszunahme abgemildert. Dies lässt auch den durch die erhöhte Viskosität angestiegenen Flusswiderstand in den *vasa recta* im Nierenmark sinken. (Persson et al., 2005)

Darüber hinaus wird an der *macula densa* im Sinne des tubuloglomerulären Feedbacks, durch die an dieser Stelle nach NaCl-Gabe erhöhte Natriumkonzentration, eine verminderte Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) erreicht. Die verminderte Ausschüttung von Renin kann den physiologischerweise durch hohe Reninkonzentrationen bedingten Rückgang des RBF, der als eine wesentliche Ursache für die ATN zu sehen ist, eindämmen. Da die ATN zusammen mit der direkten toxischen Wirkung des KMs auf Tubuluszellen als grundlegende Mechanismen der Pathophysiologie der KMN anzusehen sind, kann hierin ein Vorteil in der Hydrierung mit 0,9%-igem NaCl gesehen werden. (Maioli et al., 2011; Stacul et al., 2006)

### 1.2.9.1.2 Datenlage

Sowohl Trivedi als auch Maioli et al. konnten in ihren Studien eine signifikante Risikoreduktion in Bezug auf den Endpunkt Inzidenz der KMN durch eine Hydrierung mit NaCl gegenüber der jeweiligen Kontrollgruppe ohne Hydrierung nachweisen. (Maioli et al., 2011; Trivedi et al., 2003) Der Effekt einer Hydrierung mit NaCl gilt heute als erwiesen. Dabei wird einer Hydrierung mittels NaCl bei Patienten mit einem hohen Risiko für die KMN eine so hohe Bedeutung beigemessen, dass eine klinische Studie an einem Risikokollektiv, wie dies bei der vorliegenden Studie der Fall ist, mit einer Kontrollgruppe ohne Hydrierungsschema ethisch nicht vertretbar wäre.

### 1.2.9.2 Natriumbikarbonat

Zu den aus Sicht der *EBM* sinnvollsten medikamentösen Prophylaxemaßnahmen zählt unter anderem die Hydrierung mit NaBic.

#### 1.2.9.2.1 Wirkungsweise

Wie die Pathophysiologie der KMN ist auch die genaue Wirkungsweise der einzelnen Prophylaxeansätze nicht vollständig geklärt. Man geht jedoch davon aus, dass die im Folgenden beschriebenen Mechanismen wesentlichen Anteil an der protektiven Wirkung von NaBic haben.

KM hat die Eigenschaft im Tubulussystem, vor allem im proximalen Teil, die Entstehung von Sauerstoffradikalen zu induzieren. Da es nach KM-Gabe zu einem renalen Volumenmangel kommen kann und daraus resultierende hypoxische Areale die Bildung freier Radikale begünstigen, wird dieser Effekt weiter verstärkt. (Granger et al., 1986; Heyman et al., 2005; Katholi et al., 1998; Sandhu et al., 2002) Dieser Umstand legt es nahe, Bikarbonat als bereits klinisch erprobten und bewährten Radikalfänger zur Prophylaxe der KMN einzusetzen. Außerdem lässt der alkalisierende Effekt von Bikarbonat den pH-Wert steigen, so dass der Bildung von Sauerstoffradikalen, welche durch niedrige pH-Werte begünstigt wird, entgegengewirkt wird. (Schmid, 2009)

Darüber hinaus galt es hinsichtlich der alkalisierenden Wirkung von Bikarbonat speziell zu prüfen, ob Patienten mit Diabetes mellitus und eingeschränkter Nierenfunktion, welche zur Entgleisung der Stoffwechsellage im Sinne einer metabolischen Azidose neigen, in besonderem Maße von der Prophylaxe mit einem NaBic-haltigen Regime, vor KM-

Gabe profitieren. Hierzu ist vor allem die PREVENT Studie von Lee et al. zu zitieren, welche in einem Kollektiv von n=292 Patienten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz von KMN zwischen einem Regime mit NaCl plus ACC (5,3%) und NaBic plus ACC (9,0%) bei einem p=0,170 feststellen konnte. (Lee et al., 2011)

#### 1.2.9.2.2 Datenlage

Merten et al. demonstrierten 2004 in einer Studie mit 119 Patienten, dass die Inzidenz der KMN bei Patienten, welche mit 0,9 prozentiger NaCl-Lösung hydriert wurden, bei 13,6% und bei mit 0,154 molarem NaBic vorbehandelten Studienteilnehmern, mit 1,7% signifikant niedriger lag. 2004 wurde diese Studie aus ethischen Gründen vorzeitig abgebrochen, um den in der Kontrollgruppe mit NaCl behandelten Patienten den offensichtlich durch NaBic bewirkten Benefit nicht vorzuenthalten. (Merten, Burgess, Gray, et al., 2004) Dem ist entgegenzuhalten, dass die Ergebnisse dieser Studie zwar signifikant sind, jedoch mit einer Fallzahl von 119 Patienten noch keine definitive Aussage bezüglich der Überlegenheit von NaBic getroffen werden kann.

Wiedermann et al. arbeiteten 2010 in einer umfassenden Metaanalyse aus 24 Studien mit insgesamt 3598 Patienten die bis dahin fraglichen Effekte von NaBic in der Prophylaxe der KMN heraus. In der Analyse der Studien, welche aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse in Bezug auf die Effektivität als heterogen zu bezeichnen sind, zeigten sich mit einer *odds ratio* von 0,536 signifikante Vorteile durch eine Prophylaxe der KMN mit NaBic. Damit ist einer Prophylaxe mit NaBic eine Reduktion des relativen Risikos um 46% zuzuschreiben. Darüber hinaus fand sich der größte Benefit von NaBic in Studien mit einem Risikokollektiv für eine KMN. (Wiedermann et al., 2010)

Die jüngste Metaanalyse von Jang et al. aus dem Jahre 2012 umfasst mit 19 klinischen Studien und 3609 Patienten ebenfalls ein großes Kollektiv und kommt zu dem Ergebnis, dass durch die Prophylaxe mit NaBic vor Applikation von niedermolekularen jodhaltigen KMN eine Reduktion des relativen Risikos von 60% erreicht werden kann. (Jang et al., 2012)

Da die Ergebnisse von Merten, Wiedermann und Jang et al. eine hohe Effektivität von NaBic in der Prophylaxe der KMN nahe legen, wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls ein Hydrierungsschema mit NaBic gewählt.

### 1.2.9.3 Theophyllin

Des Weiteren hat sich in den letzten Jahren die Gabe des Adenosin-Rezeptor-Antagonisten Theophyllin als positives Instrument für die Prophylaxe der KMN erwiesen. (Huber et al., 2003; Kapoor et al., 2002) Zunächst soll jedoch die Wirkungsweise von Theophyllin erläutert werden.

#### 1.2.9.3.1 Wirkungsweise

Adenosin spielt eine zentrale Rolle bei verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen in der Niere. Vor allem bei Krankheitsbildern, denen äthiologisch eine mangelnde Perfusion der Niere zugrunde liegt (kardiogenes Nierenversagen, Reperfusionsschäden nach renaler Ischämie) scheint Adenosin einen wesentlichen Beitrag zur Schwere des klinischen Verlaufes zu leisten. Dies lässt sich mit der heutigen Auffassung zur Pathogenese der KMN gut in Einklang bringen. (Vallon et al., 2009)

KM induzieren aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften in der Niere eine osmotische Diurese, die wiederum dazu führt, dass unter Hydrolyse von ATP aktiv Elektrolyte rückresorbiert werden müssen. Da in der Niere ein relativer Sauerstoffmangel herrscht, ist das Gleichgewicht von ATP-Hydrolyse und -Synthese hin zur Hydrolyse verschoben. So entsteht beim Abbau von 5'-AMP cytosolisches Adenosin, das nach Diffusion ins Interstitium dort wirksam werden kann. (Huber, 2004; Vallon et al., 2009)

Im Vergleich zu anderen Organen führt Adenosin an der Niere nicht zu einer Vasodilatation, sondern zu einer Vasokonstriktion, welche vor allem über den A1-Rezeptor vermittelt wird. (Huber, 2004) Über Aktivierung von A2-Rezeptoren kann zwar eine kurzzeitige Vasodilatation in der Niere ausgelöst werden, jedoch ist bei niereninsuffizienten Patienten der Anteil an A1- Rezeptoren verhältnismäßig größer, so dass die renale Vasokonstriktion deutlich überwiegt. (Arakawa et al., 1996) Dies könnte auch ein Grund für die höhere Inzidenz der KMN bei niereninsuffizienten Patienten sein. (Osswald et al., 1975)

Durch die vornehmlich intramedulläre renale Vasokonstriktion wird im Rahmen des tubuloglomerulären Feedbacks ein Rückgang des RPF und der GFR vermittelt. (Huber, 2004) Sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen hat sich herausgestellt, dass der nicht-selektive Adenosin-Rezeptor-Antagonist Theophyllin die renale Vasokonstriktion begrenzen kann, mit dem Ergebnis, dass der RPF und die GFR nicht abfallen. (Erley et al.,

1999; Erley et al., 1994; Katholi et al., 1995; Osswald et al., 1991; Osswald et al., 1975; Tagawa et al., 1970)

Dennoch verfügt der menschliche Körper selbst über Kompensationsmechanismen, welche einer renalen Vasokonstriktion durch KM entgegenwirken. So kann er mit vermehrter Prostaglandin- (Agmon et al., 1994; Cantley et al., 1993; Katholi et al., 1995; Spielman et al., 1978) und NO-Ausschüttung (Erley et al., 1997) Gefäßverengungen limitieren.

Der mittlerweile seltener in der Schmerztherapie, jedoch in großem Umfang in der Kardiologie zur Thrombozytenaggregationshemmung bei KHK eingesetzte Wirkstoff ASS, soll heute vor allem in Herzkranzgefäßen aber auch anderen vom arteriosklerotischen Umbau betroffenen Gefäßen für eine verminderte Stenosierungsrate sorgen. (Huber, 2004) Da ASS durch unselektive Hemmung der Cyclooxygenasen 1 und 2 die Bildung von Prostaglandin verhindert, bewirkt die breite Anwendung dieses Medikamentes ein höheres Risiko für das Auftreten einer KMN, da körpereigene Kompensationsmechanismen außer Kraft gesetzt werden.

#### 1.2.9.3.2 Datenlage

Auch wenn die Effekte von Theophyllin in der Prophylaxe der KMN bisher nicht so ausgiebig wie die von NaBic in klinischen Studien und Metaanalysen untersucht wurden, so zeigt sich dennoch, dass die bisherigen Daten für eine Prophylaxe mit Theophyllin sprechen.

So schreiben Kelly, Ix und Huber et al. in ihren Metaanalysen einer Prophylaxe mit Theophyllin eine Reduktion des relativen Risikos für das Auftreten einer KMN von 51-60% zu. (Huber et al., 2006; Ix et al., 2004; Kelly et al., 2008) Somit spielt scheinbar Theophyllin in Zusammenschau mit den Ergebnissen zu NaBic eine ähnlich wichtige Rolle, wenn es darum geht Methoden zur Prophylaxe der KMN zu etablieren.



## 2 Fragestellung

Für den Bereich der speziellen pharmakologischen Prophylaxe der KMN hat sich in randomisierten, doppelblinden Studien und deren Metaanalysen – und damit im Sinne der *EBM* auf der höchsten Evidenzebene klinischer Studien – gezeigt, dass die Hydrierung mit Natriumchlorid vor KM-Gabe bereits eine signifikante Reduktion der KMN Inzidenz bewirkt. (Merten, Burgess, Gray, et al., 2004; Trivedi et al., 2003) Die Prophylaxe mit Natriumbikarbonatlösungen war jedoch in Bezug auf alle prädefinierten Endpunkte der Hydrierung mit Natriumchloridlösungen überlegen und führte zu einer weiteren Reduktion des KMN Risikos. (Merten, Burgess, Gray, et al., 2004) Ebenso sind die nephroprotektiven Effekte des Adenosin-Rezeptor-Antagonisten Theophyllin vor KM-Gabe durch mehrere Studien belegt. (Huber et al., 2006; Huber et al., 2002; Huber et al., 2003; Kapoor et al., 2002; Kelly et al., 2008) Dennoch herrscht bis heute unter Experten keine einhellige Meinung darüber, welche zusätzliche Prophylaxe die Hydrierung mit NaCl, im Sinne einer Risikoreduktion der KMN ergänzen kann. (Stacul et al., 2006)

Natriumbikarbonat und Theophyllin haben jeweils einzeln bereits positive Effekte mit unterschiedlichen Wirkungsweisen: Theophyllin durch seine Blockade des renal vaso-konstriktiven A-1-Rezeptors und Natriumbikarbonat durch die hydrierende, alkalisierende und vor freien Sauerstoffradikalen schützende Wirkung.

Es gilt es zu klären, ob die Applikation beider Stoffe zusammen einen weiteren Benefit gegenüber der alleinigen Prophylaxe mit Natriumchlorid und Theophyllin hat, oder ob es sogar zu additiven Effekten von Natriumbikarbonat und Theophyllin kommt.

## **3 Patienten, Material und Methoden**

### **3.1 Art der Studie**

Nach Genehmigung der Studie durch den Ethikrat des Klinikums, wurde die Studie monozentrisch prospektiv, randomisiert und doppelblind am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München ohne finanzielle Unterstützung von Sponsoren durchgeführt.

### **3.2 Patientenkollektiv**

Nachdem im Zeitraum vom 18.07.2005 bis 22.03.2008 bereits 102 Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten und eine Zwischenauswertung von 87 Untersuchungen durchgeführt wurde, konnten nun weitere 113 Patienten vom 03.06.2008 bis 20.04.2012 eingeschlossen und davon weitere 65 Fälle nach *per protocol* Analyse ausgewertet werden. Das Patientenkollektiv wurde von folgenden Stationen rekrutiert:

- 2/11 internistische Intensivstation
- 2/3, 2/4, 2/5 Internistische Normalstationen Gastroenterologie
- 3/2 Internistische Normalstation Kardiologie und Tagesklinik
- 1/7 Gefäßchirurgische Normalstation
- 1/11 Transplantation Normalstation
- 2/2 Aufnahmestation

### **3.3 Einschlusskriterien**

Patienten, welche folgende Voraussetzungen erfüllten, konnten in die Studie eingeschlossen werden:

- Intravenöse oder intraarterielle Applikation von niederosmolarem KM
- Schriftliche Einverständniserklärung
- Alter über 18 Jahre
- Serum-Kreatinin-Wert größer als 1mg/dl oder normwertig, wobei mindestens einer der folgenden Punkte erfüllt wurde:

- Alter über 75 Jahre
- Diabetes mellitus
- Nephrotoxische Medikamente wie z.B. Aminoglykoside, Amphotericin, ACE Hemmer, Dauergabe von NSAR oder Diuretika
- Anamnestisch stattgehabtes Nierenversagen
- Schwerstkranke Patienten in intensivmedizinischer Betreuung
- Serum-Kreatinin-Spiegel vor KM Applikation über mindestens 2 Tage konstant (Schwankungsbreite kleiner als 0,5mg/dl)
- Bei mehrfachem Studieneinschluss letzter Einschluss vor mehr als 48 Stunden

### **3.4 Ausschlusskriterien**

Nicht in die Studie aufgenommen wurden Patienten, welche mit einem Nierenersatzverfahren behandelt wurden oder Kontraindikationen für die Applikation von Theophyllin aufwiesen.

Kontraindikationen für die Gabe von Theophyllin waren:

- Gravidität
- Anamnestische Hinweise auf allergische Reaktionen auf Theophyllin
- Akute ischämische myokardiale Ereignisse
- Tachykarde Herzrhythmusstörungen

Des Weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen eine Applikation von Natriumbikarbonat kontraindiziert war, vor allem bei bestätigter:

- Alkalose
- Hypokaliämie

### **3.5 Kriterien für nachträglichen Ausschluss**

Nicht auswertbar *per protocol* waren die Daten, falls folgende Umstände vorlagen:

- Alle Patienten, bei denen die *follow up* Untersuchung im Beobachtungszeitraum von 48h nach KM Gabe nicht möglich war:
  - Tod, sofern dieser nach eingehender Prüfung durch die Stations- und Oberärzte nicht in Verbindung mit der Studie stand
  - Entlassung
  - Verlegung

- nachträglicher Rückzug der Einverständniserklärung
- Dialyseverfahren im Untersuchungszeitraum wegen anderer Gründe als KMN
- Serum-Kreatinin-Anstieg war nicht auf die KM-Applikation zurückzuführen, sondern war durch andere Gründe bedingt, wie z.B. MOV oder Sepsis. In diesem Fall wurde dies mit dem Leiter der Studie vor Entblindung diskutiert und eine entsprechende Entscheidung getroffen.
- Wenn die Studienmedikation nicht gemäß dem vorgesehenen Protokoll verabreicht wurde. D. h., wenn beispielsweise die Studienmedikation oder die Theophyllin Kurzinfusion vor Applikation der protokollgerechten Dosis versehentlich durch Pflegepersonal verworfen wurde.
- wenn keine KM-Gabe stattfand.
- wenn der Serum-Kreatinin-Anstieg die Definition der KMN zwar erfüllt hätte, jedoch wegen Zuverlegung des Patienten und erst späterem Bekanntwerden des vorherigen Serum-Kreatinin-Verlaufs ein ANV anderer Genese als wahrscheinlich galt.
- wenn nachträglich bekannt wurde, dass Patienten bereits kurz vor, oder im Beobachtungszeitraum von 48h nach KM Gabe, aus anderen Gründen als einer KMN einem Nierenersatzverfahren unterzogen wurden und eine KMN sicher ausgeschlossen werden konnte.

### **3.6 Studienprotokoll und Durchführung der Studie**

Patienten, welche potentiell in die Studie eingeschlossen werden konnten, wurden von den an der Studie teilnehmenden Stationen angemeldet. Daraufhin wurden die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Bei positivem *Screening* erfolgte der Einschluss in die Studie.

#### **3.6.1 Aufklärung und Einverständniserklärung**

Alle Patienten, oder deren gerichtlich bestellte Betreuer, wurden in einem Aufklärungsgespräch ausführlich über die Studie informiert, wobei intensiv auf alle bestehenden Fragen der Patienten eingegangen wurde. Dazu bekamen die Studienteilnehmer oder deren Betreuer ein zweiseitiges Informationsblatt, auf welchem neben der mündlichen

Aufklärung schriftlich der Ablauf, mögliche Risiken, Nebenwirkungen und das Ziel der klinischen Studie beschrieben wurden.

Sofern keine Fragen mehr von Patientenseite bestanden, die Inhalte des Gesprächs und Informationsbogens verstanden wurden und die Patienten schriftlich in die Teilnahme an der Studie einwilligen wollten, wurde eine Einverständniserklärung unterzeichnet.

### **3.6.2 Erfasste Informationen durch den Dokumentationsbogen**

Nach einer allgemeinen Untersuchung wurde für jeden Patienten ein Dokumentationsbogen angelegt.

Neben den persönlichen Daten (Name, Geburtsdatum und Geschlecht) wurde außerdem das Körpergewicht und die Nummer der Studienmedikation auf dem Dokumentationsbogen vermerkt. Vor der Applikation des KMs erfolgte die Berechnung der Dosis für jeden Patienten individuell mit Hilfe des dokumentierten Gewichts, wie dies im Protokoll vorgegeben war.

Durch das Erfassen der für die Studie relevanten bestehenden Diagnosen und Vorerkrankungen, wie bereits stattgehabtem Nierenversagen, Diabetes mellitus, Hypertonus, MOV, Sepsis und Schock wurde das Risikoprofil dokumentiert. Darüber hinaus wurden die aktuelle und die langfristige Medikation, vor allem für die Dokumentation möglicher nephrotoxischer Medikamente, erhoben (vgl. 1.2.5.5 Nephrotoxische Arzneimittel). Bei intensivmedizinisch betreuten Patienten ging auch der Katecholaminbedarf in die Dokumentation mit ein.

Außer den Vitalparametern Blutdruck und Herzfrequenz wurden folgende Laborparameter in Serum, Vollblut und Urin zu den angegebenen Zeitpunkten bestimmt.

<b><u>Zeitpunkt:</u></b> Untersuchung in Bezug auf KM:	<b>- 24-12h</b>	<b>- 1h</b>	<b>Direkt nach KM</b>	<b>+ 6h</b>	<b>+ 24h</b>	<b>+ 48h</b>
<b><u>Serum:</u></b>						
Kreatinin	+	+	-	-	+	+
Harnstoff-N	-	+	-	-	+	+
<b><u>Blutgasanalyse:</u></b>						
Natrium	-	+	+	+	+	+
Kalium	-	+	+	+	+	+
Bicarbonat	-	+	+	+	+	+
pH Wert	-	+	+	+	+	+
BE	-	+	+	+	+	+
Hämatokrit	+	+	+	+	+	+
<b><u>Urin:</u></b>						
Natrium	-	+	-	+	+	+
Kalium	-	+	-	+	+	+
Kreatinin	-	+	-	+	+	+
Harnstoff-N	-	+	-	+	+	+
<b><u>Vitalparameter</u></b>						
Blutdruck	+	+	-	-	+	+
Herzfrequenz	-	+	-	-	+	+

**Tabelle 8:** Zeitpunkte zur Erhebung der einzelnen Untersuchungsparameter nach(Schmid, 2009)

Aus Gründen der ethischen Vertretbarkeit wurde eine Blutentnahme bei Patienten sechs Stunden nach KM-Applikation, sofern sie sich auf Normalstation befanden, unterlassen. Bei Patienten in intensivmedizinischer Betreuung fand diese, aufgrund bereits liegender Katheter, statt, da dies keine zusätzlichen Unannehmlichkeiten durch die Blutabnahme bedeutete. Alle übrigen Blutabnahmen fanden nach Möglichkeit mit dem ohnehin notwendigen Routinelabor statt, um unnötige invasive Maßnahmen durch die Punktionen zu vermeiden.

Laborchemische Analysen wurden stets im Institut für Klinische Chemie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt. Lediglich die Blutgasanalysen (BGA) wurden auf den Intensivstationen Station 2/11 und 3/10, wegen der besseren Verfügbarkeit und logistischen Praktikabilität, ohne zeitliche Verzögerung an den beiden Blutgasanalysegeräten Rapidpoint® von der Firma Bayer durchgeführt.

Sofern Patienten einen bereits angelegten intraarteriellen Katheter hatten, erfolgte die BGA aus arteriellem Blut. War dies nicht gegeben, so wurde peripheres oder bei liegendem zentralen Venenkatheter zentral venöses Blut verwendet.

Die Bestimmung von pH-Wert, Natrium (Na) und Kalium (K) erfolgte im Rapidpoint® mit Hilfe der Potentiometrie. Die Messung des Base Excess (BE) fand unter Zuhilfenahme modifizierter Potentiometrie auf Grundlage des pCO<sub>2</sub> statt. Über alle weiteren Messverfahren gibt Tabelle 9 Aufschluss.

<b>Zu messende Größe</b>	<b>Referenzbereich</b>	<b>Einheit</b>	<b>angewendetes Testverfahren</b>
Harnstoff im Serum	13-54	mg/dl	Urea/BUN®
Kalium im Serum	3,5-5,0	mmol/l	Indirekte Potentiometrie
Kalium im Urin	-	mmol/l	Indirekte Potentiometrie
Kreatinin im Serum	0,7-1,3	mg/dl	Creatinin-PAP® enzymatisch
Kreatinin im Urin	-	mg/dl	Creatinin-PAP® enzymatisch
Natrium im Serum	135-145	mmol/l	Indirekte Potentiometrie
Natrium im Urin		mmol/l	Indirekte Potentiometrie
pH-Wert im Urin	5-7		STIX Combi 10®

**Tabelle 9:** Messgrößen und deren Testverfahren mit Referenzbereich; alle angegebenen Tests sind Verfahren der Firma Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland; nach (Schmid, 2009)

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten wurden im gesamten Studienzeitraum durch Stationsärzte und Pflegepersonal begleitet und aufgefordert Nebenwirkungen oder besondere Sensationen in Bezug auf das Befinden unverzüglich mitzuteilen. Intensivmedizinisch betreute Studienteilnehmer, welche sich nicht adäquat über eventuelle Nebenwirkungen äußern konnten, wurden anhand der Vitalparameter am Monitor überwacht.

Nebenwirkungen wurden im Dokumentationsbogen bezüglich ihrer Schwere, des Zeitpunktes des Auftretens und ihrer Dauer vermerkt. Der Zusammenhang mit der Studie wurde zusammen mit dem Studienleiter analysiert.

Patienten, welche eine KMN entwickelten wurden im Verlauf engmaschig beobachtet und bis zur Entlassung aus der Klinik vor allem bezüglich Nierenfunktion und Retentionsparameter verfolgt.



### **3.6.3 Studienmedikation**

Die für die Studie verwendete Medikation bestand aus einer jeweils gewichtsadaptierten, parenteralen Gabe - über einen peripheren oder zentralvenösen Zugang - von 0,9%iger NaCl-Lösung mit 0,154 molarem Bikarbonat in Gruppe NaBic und 0,9%igem Natriumchlorid in der NaCl-Gruppe. Die Medikation wurde in visuell nicht unterscheidbaren, nach der Randomisierungsliste nummerierten, mit 1l Flüssigkeit befüllten Glasflaschen über einen Infusomat® fmS der Firma Braun appliziert. Dazu wurden in einer Kurzinfusion mit 100ml Natriumchlorid, 200mg Theophyllin verabreicht.

#### **3.6.3.1 Herstellung und Randomisierung**

Nach Erstellung einer Randomisierungsliste durch das Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München, wurde die Medikation in der hauseigenen Apotheke des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München hergestellt und die Infusionslösung gemäß der Randomisierungsliste mit der jeweiligen Randomisierungsnummer beschriftet.

#### **3.6.3.2 Protokoll zur Verabreichung der Medikation**

Eine Stunde vor der geplanten Untersuchung und somit der-KM Gabe bekamen die Patienten die Studienmedikation intravenös, über einen Infusomat® fmS verabreicht. Dabei wurden über eine Stunde 3ml/kg Körpergewicht pro Stunde appliziert. Patienten mit einem Körpergewicht von über 110kg bekamen eine maximale Dosis von 330ml verabreicht.

30 Minuten vor KM-Gabe bekamen die Patienten zusätzlich 200mg Theophyllin in einer Kurzinfusion mit 100ml Natriumchlorid, um Nebenwirkungen wie tachykarden Herzrhythmusstörungen möglichst entgegenzuwirken.

Nach KM-Gabe wurde die Applikation der Studienmedikation mit einer Flußrate von 1ml/kg Körpergewicht pro Stunde über sechs Stunden fortgeführt. Patienten mit einem Körpergewicht über 110 kg bekamen maximal 110ml/h der Medikation infundiert. Nach Ende des sechs Stunden Intervalls wurde die Gabe der Studienmedikation beendet und der Rest verworfen. Deren Randomisierungsnummer wurde jeweils bereits beim Anhängen im Dokumentationsbogen vermerkt.

## **3.7 Auswertung**

### **3.7.1 Endpunkte**

Als primärer Endpunkt der Studie wurde das Auftreten einer KMN im Sinne eines Serum-Kreatinin-Anstiegs über 1,3 mg/dl und von mehr als 25% oder mindestens 0,5 mg/dl (Definition nach Barret) innerhalb 48h in Bezug auf das Baseline-Kreatinin, d.h. dem Serum-Kreatinin-Wert eine Stunde vor KM-Gabe, angesehen. (Barrett et al., 2006; Harjai et al., 2008) Patienten mit normwertigem Serum-Kreatinin, jedoch bestehenden Risikofaktoren für eine KMN galten nur als KMN Patienten, wenn innerhalb der 48h nach KM-Gabe ein Anstieg des Serum-Kreatinins über 1,3 mg/dl zu verzeichnen war.

Sekundäre Endpunkte waren der Verlauf der Parameter GFR, Serum-Kreatinin-Spiegel und Harnstoff. Des Weiteren wurde der Verlauf von pH-Wert, Natrium, Kalium und Bikarbonat in Serum und Urin der Patienten analysiert.

In einer Regressionsanalyse wurde versucht Risikofaktoren für das Auftreten einer KMN zu identifizieren. Darüber hinaus sollte eine Subgruppenanalyse anhand binär logistischer Regression Aufschluss über die eventuelle Gefährdung einzelner Patientengruppen geben.

### **3.7.2 Statistische Analyse**

Statistisch ausgewertet wurde mit dem Programm SPSS® (Version 21) der Firma IBM. Für die Patientencharakteristika wurden Kreuztabellen erstellt und die Mittelwerte der beiden Gruppen mit Standardabweichungen berechnet. Für die Berechnung der Signifikanz in Bezug auf die Inzidenz der KMN in den Gruppen NaCl und NaBic wurde der  $\chi^2$ -Test angewendet. Bei quantitativen Variablen, wie Serum-Kreatinin, Harnstoff oder Bikarbonat wurde zum Vergleich der Gruppen der Man-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Um jene genannten quantitativen Merkmale im Verlauf innerhalb einer Gruppe mit dem Baseline-Wert vergleichen zu können, fand der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben Eingang in die statistische Analyse. Zur Ermittlung der einzelnen Risikofaktoren wurde mit SPSS eine Regressionsanalyse durchgeführt. Ebenso wurden verschiedene Subgruppen anhand einer binär logistischen Regression analysiert. Lagen die p-Werte unter 0,05, so galten diese Ergebnisse mit Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5% als statistisch signifikant.

Zur graphischen Veranschaulichung wurden Diagramme mit Hilfe des Programms Excel® von der Firma Microsoft erstellt.

## 4 Ergebnisse

Von 18.07.2005 bis 22.03.2008 wurden bereits 102 Patienten – fortan als Kollektiv 1 bezeichnet - in die Studie eingeschlossen und in der Dissertationsschrift von S. Schmid ausgewertet. (Schmid, 2009)

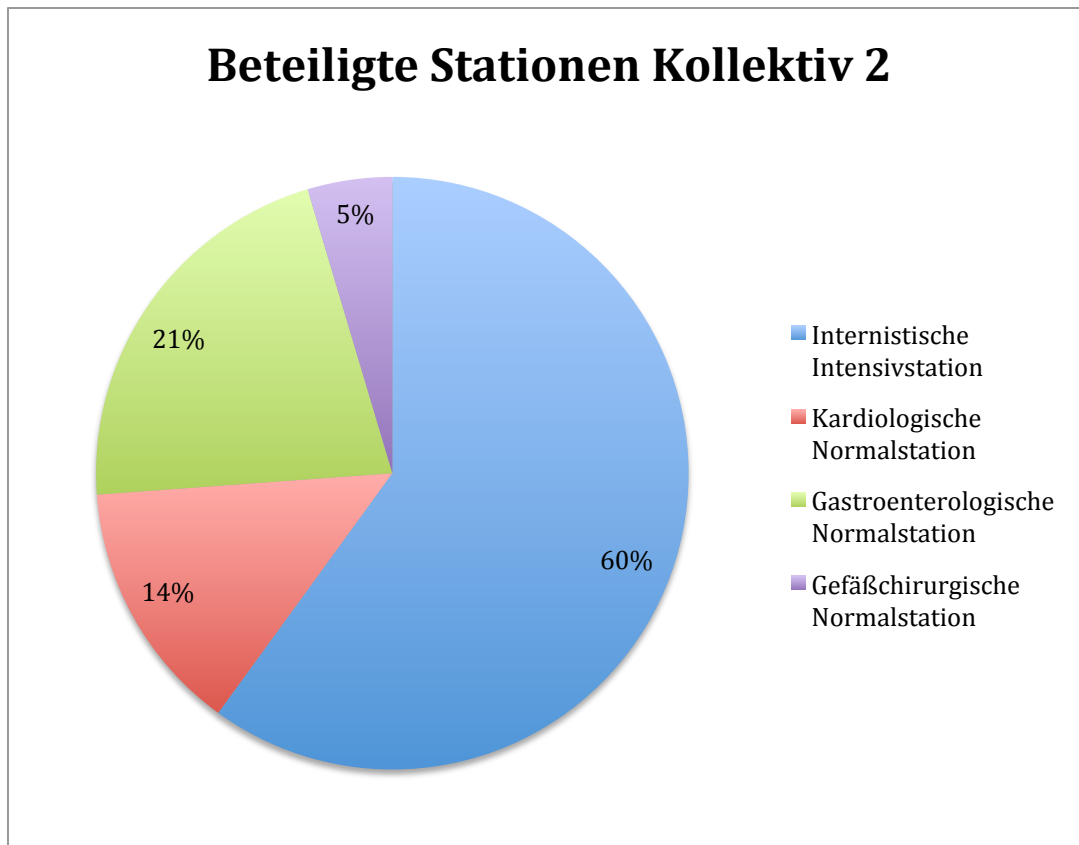
Ziel der vorliegenden Dissertation soll sein, die von 03.06.2008 bis 20.04.2012 weiteren 113 in die Studie eingeschlossenen Patienten anhand der gesammelten Daten zu beschreiben und statistisch zu analysieren (Kollektiv 2).

Zwar liefert bereits die einzelne Auswertung der beiden Kollektive statistisch aussagekräftige Ergebnisse, jedoch wird die Aussagekraft durch die Gesamtauswertung von Kollektiv 1+2 mit einer höheren Fallzahl verbessert. So wird im Folgenden zunächst auf die Ergebnisse von Kollektiv 2 - insofern diese statistisch signifikant sind - eingegangen und anschließend die Gesamtauswertung von Kollektiv 1+2 vorgenommen.

### 4.1 Deskriptive Darstellung der Ausgangsdaten

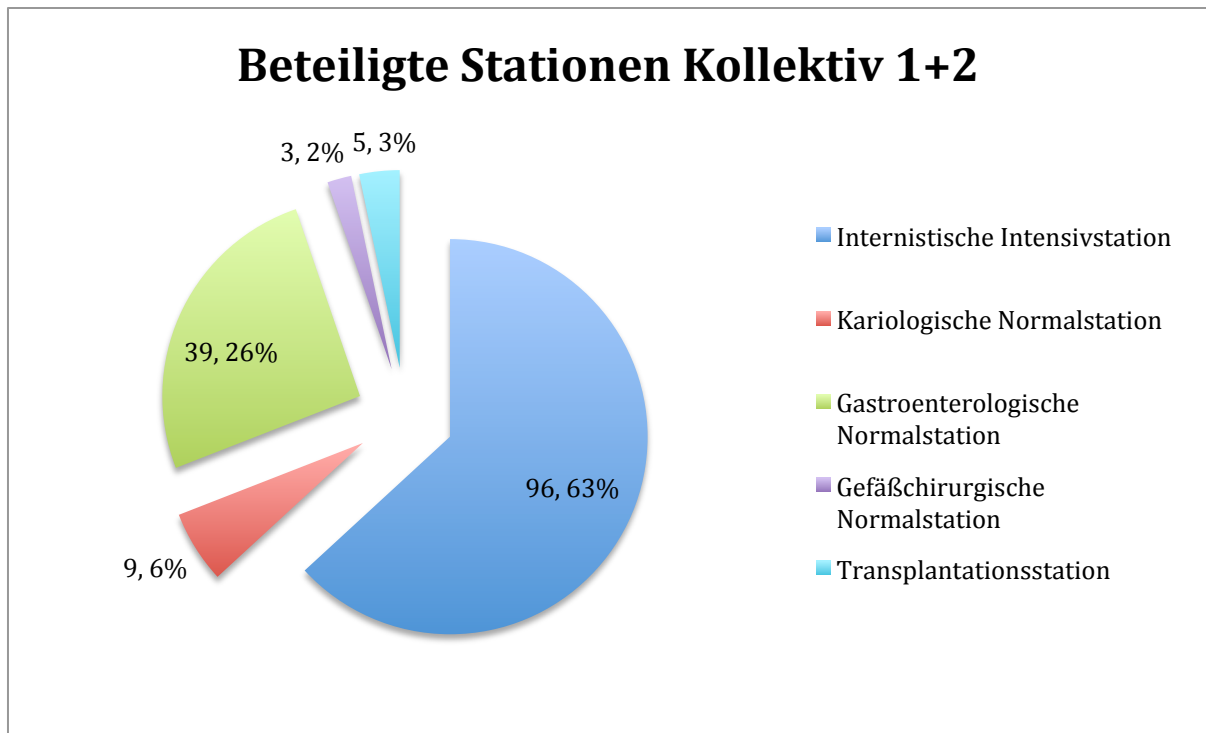
#### 4.1.1 Patientenkollektiv

Unter den 65 Fällen aus Kollektiv 2, welche nach der ersten Zwischenauswertung als *per protocol* gewertet werden konnten, war eine Patientin, welche mit zwei KM-Untersuchungen, die im Abstand von 12 Tagen stattfanden, in die Auswertung einging. Aus Abbildung 3 geht hervor, dass 60% der Patienten vor und nach der KM Gabe intensivmedizinisch überwachungspflichtig waren. All diese Patienten befanden sich auf der internistischen Intensivstation 2/11 des Klinikums rechts der Isar. Sie repräsentieren schwerstkrankes Patientengut mit größtenteils gastroenterologischen Erkrankungen wie beispielsweise Leberzirrhose oder Pankreatitis. Die 14 Patienten der Normalstationen 2/3, 2/4 und 2/5 litten ebenfalls an gastroenterologischen Erkrankungen. Durch eine Kooperation mit der Gefäßchirurgie und der kardiologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar konnten auch 3 Patienten von der gefäßchirurgischen Station 1/7 und 9 Patienten der kardiologischen Station 3/2 mit in die Auswertung einfließen.



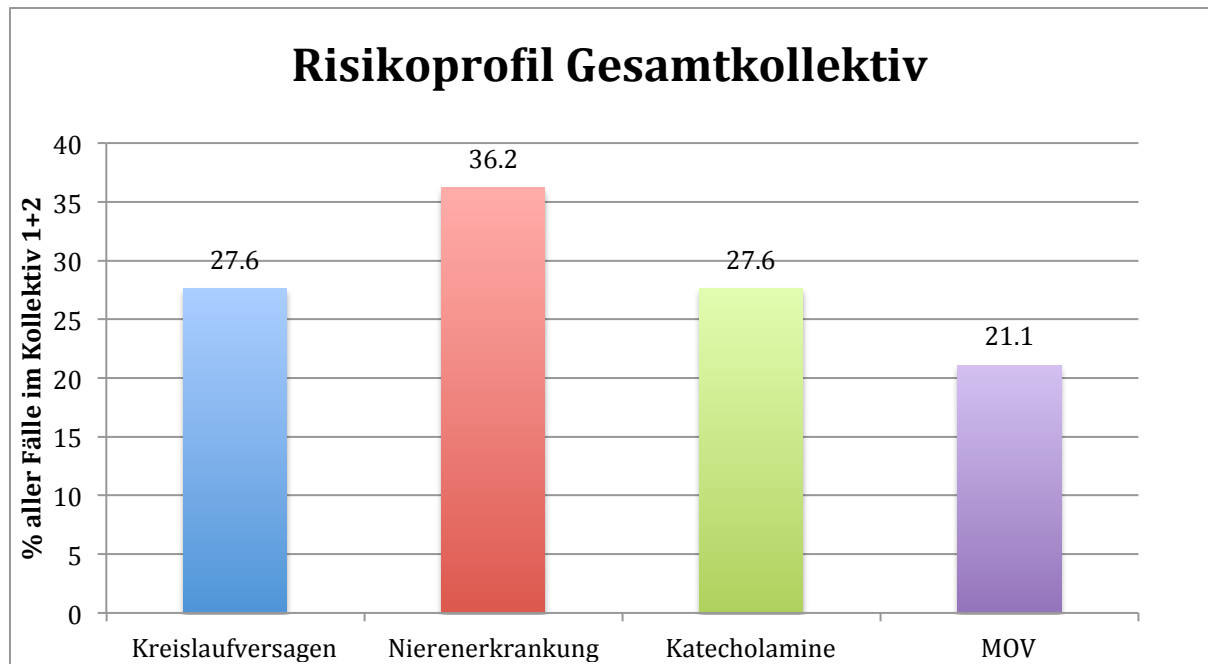
**Abbildung 3** Zusammensetzung bezüglich der einzelnen Stationen Patientenkollektiv 2

Auch im Gesamtkollektiv 1+2 zeigt sich mit 63% ein ähnlich großer Prozentsatz an Intensivpatienten. Hinzu kommt, dass am Gesamtkollektiv 1+2 zu 3% nierentransplantierte Patienten von der Transplantationsstation beteiligt sind.



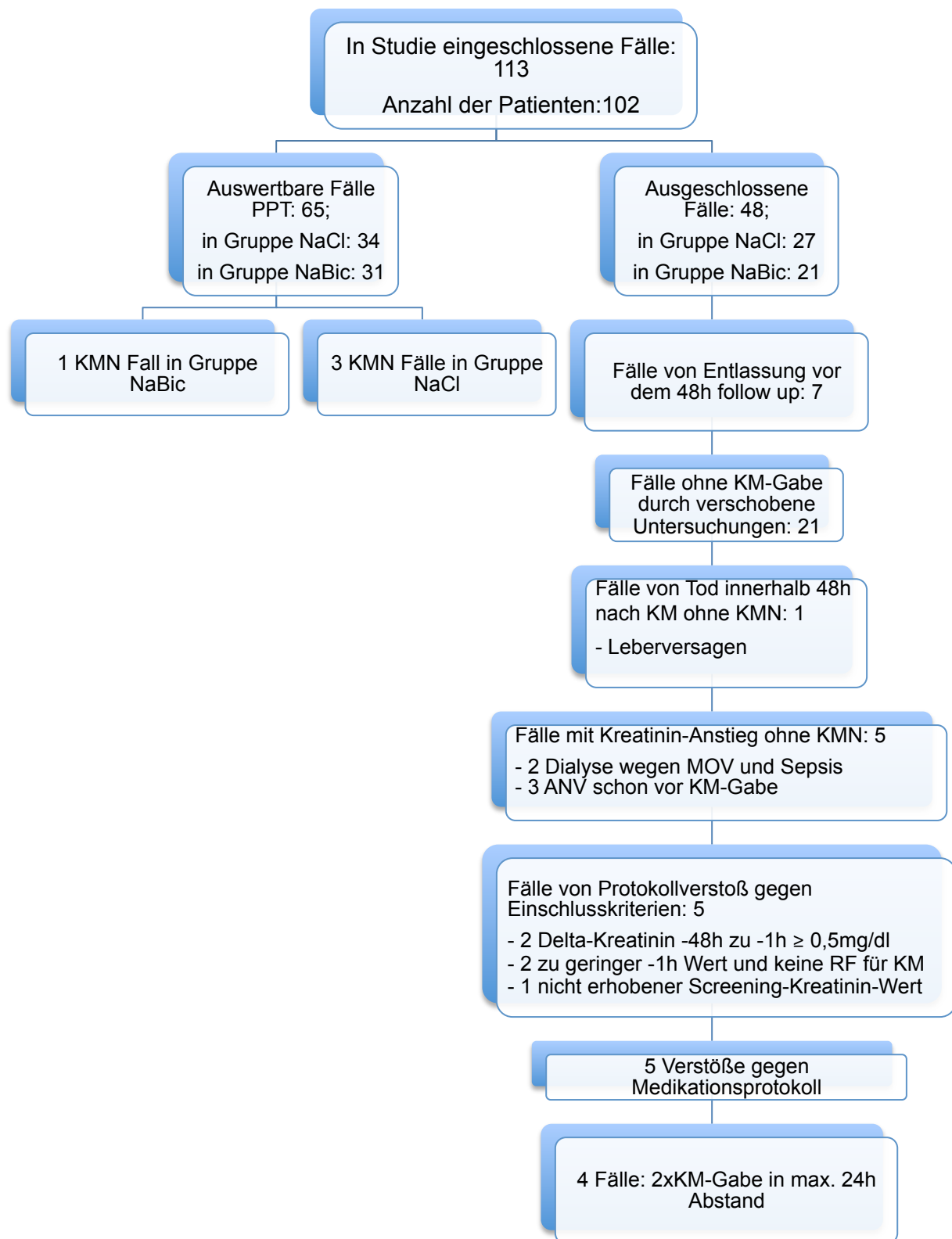
**Abbildung 4** Zusammensetzung bezüglich der einzelnen Stationen Patientenkollektiv 1+2 in absoluten und prozentualen Werten

Der hohe Prozentsatz an intensivmedizinisch betreuten Patienten spiegelt sich auch wider, wenn man das Kollektiv 1+2 hinsichtlich des Risikoprofils betrachtet. Bereits 36,2% der Patienten litten bei Einschluss in die Studie an einer Nierenerkrankung, wiesen ein Kreislaufversagen auf oder waren auf Katecholamine angewiesen (27,6%). Ebenso erfüllten 21,1% der Patientin im Kollektiv 1+2 die Kriterien eines Multiorganversagens, da mindestens zwei Organsysteme synchron oder sequentiell versagten.



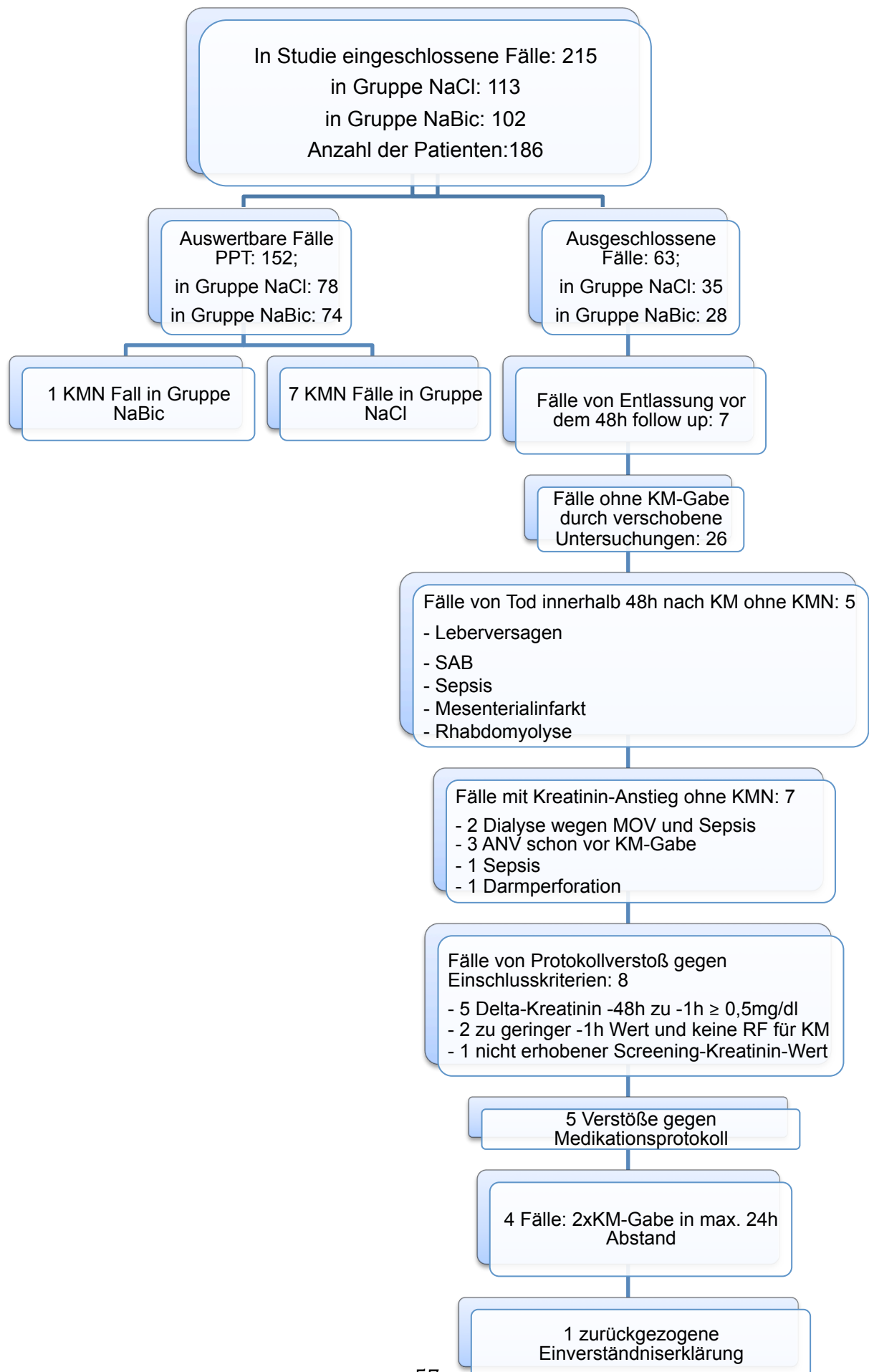
**Abbildung 5:** Risikoprofil im Gesamtkollektiv bezüglich schon vor KM-Gabe bestehender Risikofaktoren

#### 4.1.1 Ausgeschlossene Fälle



**Abbildung 6:** Veranschaulichte Darstellung der in die Studie ein- und ausgeschlossenen Patienten aus Kollektiv 2





**Abbildung 7:** Veranschaulichte Darstellung der in die Studie ein- und ausgeschlossenen Patienten aus Kollektiv 1+2

Die oben aufgeführten Abbildungen geben als *flow chart* die Zusammensetzung der Kollektive 1+2 wieder. Da im Gesamtkollektiv Kollektiv 2 enthalten ist, wird im Folgenden auf die Beschreibung der ausgeschlossenen Fälle von Kollektiv 2 verzichtet.

Betrachtet man also das Gesamtkollektiv, so wird ersichtlich, dass von allen 113 Fällen in Gruppe NaCl aufgrund der im *flow chart* beschriebenen Gründe 35 (31,0%) und von 102 in Gruppe NaBic 28 (27,5%) von der Auswertung ausgeschlossen werden mussten. Der Ausschluss erfolgte vor der Entblindung und somit zu vergleichsweise ähnlichen Anteilen.

Nachdem 215 Patienten als Gesamtkollektiv 1+2 eingeschlossen werden konnten, mussten 63 davon nachträglich ausgeschlossen werden, da folgende Gründe vorlagen:

Bei sieben der Patienten konnte das 48h Beobachtungsintervall nicht eingehalten werden. Somit waren die geforderten *follow up*-Untersuchungen nicht möglich. So verließen sieben Patienten die Klinik aufgrund von Entlassung oder Beurlaubung über das im Beobachtungszeitraum liegende Wochenende.

Fünf Patienten verstarben im 48h Intervall nach KM-Gabe. Somit war auch hier kein *follow up* möglich. Einer dieser Patienten verstarb an Leberversagen, ein anderer durch eine Subarachnoidalblutung, einer durch eine schwere Sepsis, einer an einem Mesenterialinfarkt und der fünfte an Rhabdomyolyse. Alle fünf Patienten wurden, ob ihrer schweren Grunderkrankungen, bereits vor der KM-Gabe intensivmedizinisch betreut. Die Todesursachen standen dabei in keinem Zusammenhang mit der KM-Gabe, einer KMN, der Studie oder der hierbei verwendeten Medikation. Dies wurde eingehend mit den beteiligten Stationsärzten und dem wissenschaftlichen Leiter der Studie diskutiert.

Außerdem lagen 26 Fälle vor, bei denen die in die Studie eingeschlossenen Patienten kein KM erhielten. Dies ist damit zu begründen, dass in diesen Fällen die KM-Untersuchungen oder Herzkatheter-Interventionen entweder aus klinischer Sicht nicht mehr notwendig waren, oder die Untersuchungen aus logistischen Gründen verschoben werden mussten. Daraufhin wurde versucht, wenn möglich, die betreffenden Patienten zu einem späteren Zeitpunkt erneut in die Studie aufzunehmen, was jedoch im klinischen Alltag, durch die teilweise kurzfristig neu angesetzten Untersuchungen, nicht immer gelang.

Des Weiteren war bei sieben Patienten ein Serum-Kreatinin-Anstieg zu verzeichnen, der nicht mit der Gabe von KM in Verbindung stand, sondern auf andere Ursachen zurückzuführen war. Darunter waren drei septische Patienten, zwei davon mit Multiorganversagen und Dialysetherapie, ein Patient mit Darmperforation und drei, welche bereits vor KM-Gabe an einem ANV litten. Diese sieben Patienten werden hinsichtlich ihrer Krankheitsbilder und Verläufe in Punkt 4.4. näher beschrieben.

Darüber hinaus wurden acht Patienten nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen, da folgende Gründe vorlagen:

Eine Patientin wurde in die Studie eingeschlossen, um ihr den in Studien belegten Benefit des Theophyllins zu Teil werden zu lassen, obwohl zu diesem Zeitpunkt kein -48h-Serum-Kreatinin-Wert vorlag. Da die Patientin sich jedoch in der näheren Vergangenheit nicht in ärztlicher Behandlung befand, konnte kein Baseline-Serum-Kreatinin-Wert eruiert werden.

Zweimal kam es vor, dass der Baseline-Wert des Serum-Kreatinins unter 0,8 mg/dl, also unterhalb des Normbereiches, lag und keine Risikofaktoren für eine KMN bestanden. In fünf Fällen stellte sich heraus, dass die Differenz zwischen dem -48h und -1h Serum-Kreatinin-Wert mehr als 0,5 mg/dl betrug, was ein Ausschlusskriterium darstellt.

Insgesamt wurden fünf Verstöße gegen das Medikationsprotokoll dokumentiert:

In einem Fall bekam ein Patient nur 150mg Theophyllin vor KM-Gabe verabreicht, zwei Patienten bekamen die Studienmedikation nur vor KM-Gabe, da die Medikation irrtümlicherweise vom Pflegepersonal verworfen wurde. Bei einem weiteren Patienten kam es bedauerlicherweise zu einer Fehldosierung der Studienmedikation. Dieser Patient erhielt die Studienmedikation vor der KM-Untersuchung über sieben statt nur eine Stunde. Aufgrund seines hohen Gewichts von 110kg, war danach die Medikationsflasche geleert und die Medikation nach KM-Gabe konnte nicht fortgeführt werden. Eine Patientin bekam die Medikation nicht über sechs Stunden nach KM-Gabe, wie im Protokoll gefordert, sondern lediglich über vier Stunden.

Die vier Fälle, bei denen zwei KM-Gaben innerhalb von 48h stattfanden, schlüsseln sich wie folgt auf: Ein Patient musste sich innerhalb von 8h zwei CT Untersuchungen mit KM unterziehen. Bei einem weiteren folgte der KM-Gabe in der CT nach 24h eine zweite Gabe im Rahmen der transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt-Anlage (TIPS). Außerdem erhielten zwei Patienten, deren Serum-Kreatinin im Verlauf stark anstieg, zweimal KM. In beiden Fällen war dies eine TIPS-Anlage, die einmal drei Stunden und im anderen Fall fünf Stunden nach der initialen KM-Gabe in der CT erfolgte.

Eine Patientin entschloss sich, ihre Einverständniserklärung nach Einschluss in die Studie zurückzuziehen, daher wurde sie ebenfalls nicht weiter in die Studie miteinbezogen.

#### 4.1.2 Vergleichbarkeit der Gruppen

In den beiden folgenden Tabellen wird die Vergleichbarkeit der Gruppen NaCl gegen NaBic dargestellt. Es zeigt sich eine ähnliche Verteilung der einzelnen Charakteristika in beiden Gruppen.

	<b>NaCl</b>	<b>NaBic</b>	<b>p-Wert</b>
Anzahl	34	31	
Alter	68,77±10,18	68,43±12,75	0,958
Männer	25 (73,5%)	23 (74,2%)	0,951
Intensivmedizin	23 (67,6%)	16 (51,6%)	0,188
Körpergewicht (kg)	79,1±17,42	78,37±18,22	0,730
Baseline-Serum-Kreatinin (mg/dl)	1,524±0,655	1,558±0,818	0,932
Screening-Serum-Kreatinin (mg/dl)	1,551±0,699	1,556±0,796	0,621
Serum-Kreatinin >1,3 (mg/dl)	21 (61,8%)	20 (64,5%)	0,818
GFR <60	20 (58,8%)	22 (71,0%)	0,306
Baseline GFR nach MDRD (ml/min.)	53,99±22,45	53,57±23,10	0,783
Baseline Natrium (mmol/l)	130,00±34,33	128,36±40,84	0,374
Baseline Kalium (mmol/l)	3,98±0,42	3,89±0,54	0,617
Baseline Harnstoff (mg/dl)	41,42±23,64	35,81±19,57	0,226
KM Menge (ml)	110,74±78,82	100,48±70,46	0,698
KM Menge i.a.	24,27±79,53	38,55±92,57	0,278
Anzahl KM-Menge > 150ml	4 (11,8%)	2 (6,5%)	0,460
Cigarroa	2,25±1,87	1,98,04±1,75	0,706
Cigarroa > 5	3 (8,8%)	2 (6,7%)	0,748
Mehran-Score	9,68±3,40	9,48±3,85	0,721
Mehran-Score > 5	31 (53,4%)	27 (46,6%)	0,596
Diabetes mellitus Typ II	13 (39,4%)	10 (33,3%)	0,615
Hypertonus	18 (56,3%)	18 (60%)	0,678
Anamnestische Nierenerkrankung	16 (50%)	12 (40%)	0,497
Sepsis/SIRS	9 (27,3%)	4 (13,3%)	0,172

MOV	5 (15,2%)	4 (13,8%)	0,834
Katecholamine	11 (33,3%)	7 (23,3%)	0,379
Diuretika-Therapie	21 (61,8%)	16 (53,3%)	0,409
Vancomycin	10 (29,4%)	2 (6,7%)	0,017
ASS 100 mg/Tag	9 (26,5%)	12 (40%)	0,292
NSAR > 100mg/Tag	2 (5,9%)	0	0,170
Mind. 1 nephrotoxisches Medikament	26 (76,5%)	21 (70%)	0,432

**Tabelle 10:** Patientencharakteristika und Vergleichbarkeit der zwei Gruppen mit Mittelwert und Standardabweichung oder Anzahl mit prozentuaalem Anteil im Kollektiv 2

	NaCl	NaBic	p-Wert
Anzahl	78	74	
Alter	66,13±13,28	64,40±15,68	0,543
Männer	52 (66,7%)	44 (59,5%)	0,357
Intensivmedizin	51 (65,4%)	45 (60,8%)	0,559
Körpergewicht (kg)	79,75±19,28	76,84±15,81	0,334
Baseline-Serum-Kreatinin (mg/dl)	1,38±0,65	1,25±0,69	0,151
Screening-Serum-Kreatinin (mg/dl)	1,38±0,72	1,28±0,72	0,100
Serum-Kreatinin >1,3 (mg/dl)	37 (47,4%)	30 (40,5%)	0,392
GFR <60	40 (51,3%)	37 (50%)	0,746
Baseline GFR nach MDRD (ml/min.)	63,17±33,07	73,27±44,19	0,273
Baseline Natrium (mmol/l)	138,20±7,85	139,48±7,21	0,114
Baseline Kalium (mmol/l)	3,92±0,45	3,85±0,49	0,534
Baseline Harnstoff (mg/dl)	37,01±21,58	32,05±19,66	0,103
KM Menge gesamt (ml)	112,95±70,12	102,10±58,17	0,208
KM Menge i.a.	17,05±66,86	18,58±65,16	0,719
Anzahl KM-Menge > 150ml	9 (11,5%)	5 (6,8%)	0,308
Cigarroa	2,14±2,11	1,66±1,424	0,145
Cigarroa > 5	7 (9,0%)	4 (5,5%)	0,409
Mehran-Score	8,80±3,36	8,73±3,75	0,477
Mehran-Score > 5	62 (79,5%)	52 (70,3%)	0,190
Diabetes mellitus Typ II	21 (26,9%)	20 (27,0%)	0,988

Hypertonus	47 (60,3%)	40 (54,1%)	0,440
Anamnestiche Nierenerkrankung	29 (37,2%)	26 (35,1%)	0,793
Sepsis/SIRS	22 (28,2%)	20 (27,0%)	0,871
MOV	18 (23,1%)	14 (18,9%)	0,530
Katecholamine	23 (29,5%)	19 (25,7%)	0,599
Diuretika-Therapie	44 (56,4%)	43 (58,1%)	0,833
Vancomycin	20 (25,6%)	10 (13,5%)	0,060
ASS 100 mg/Tag	18 (23,1%)	17 (24,3%)	0,851
NSAR > 100mg/Tag	7 (9,0%)	3 (4,1%)	0,221
≥ 1 nephrotoxisches Medikament	61 (78,2%)	53 (71,6%)	0,349

**Tabelle 11:** Patientencharakteristika und Vergleichbarkeit der zwei Gruppen mit Mittelwert und Standardabweichung oder Anzahl mit prozentualen Anteil im Kollektiv 1+2

### 4.1.3 Arzneimittelnebenwirkungen

Ab dem Zeitpunkt von dem an die Studienteilnehmer die Studienmedikation infundiert bekamen, war eine ständige Überwachung entweder durch einen Monitor auf der Intensivstation oder durch die Pflegekräfte und Stationsärzte gewährleistet. Unerwünschte Wirkungen der Studienmedikation und des KMs nach deren Applikation konnten so früh erkannt und behandelt werden.

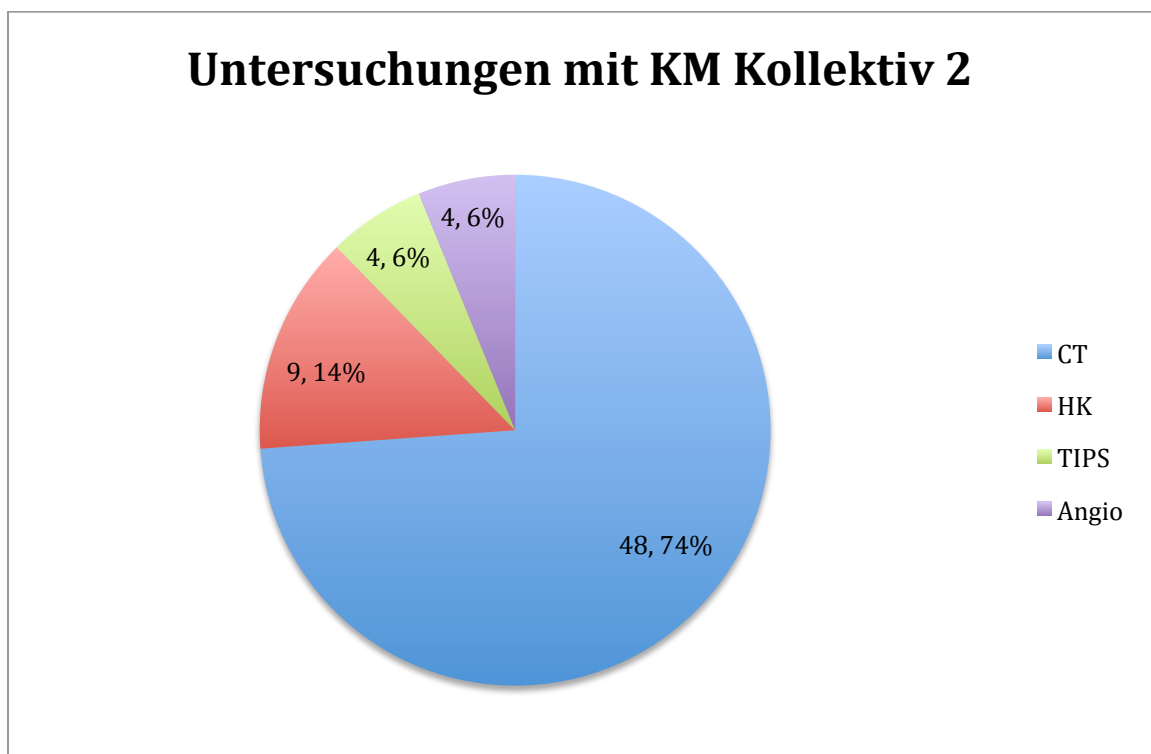
Bei einer sich auf Normalstation befindenden Patientin trat nach Theophyllingabe eine Tachykardie auf. Dies fiel auf, da die Patientin über „schnelles Herzklopfen“ klagte. Der anwesende Stationsarzt entschied sich daher für den sofortigen Stopp der Theophyllin-Kurzinfusion, wodurch die Tachykardie limitiert werden konnte. Die Patientin wurde daraufhin aus der Studie ausgeschlossen, jedoch weiter engmaschig beobachtet und am Monitor überwacht. Dabei fielen keine weiteren kardialen Sensationen auf; die Patientin konnte nach der durchgeführten CT Untersuchung, welche jedoch aufgrund einer strengen Indikationsstellung ohne KM durchgeführt wurde, nach Hause entlassen werden.

Mit dieser Ausnahme konnten keine weiteren unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen festgestellt werden.

## 4.1.4 Kontrastmittelapplikation

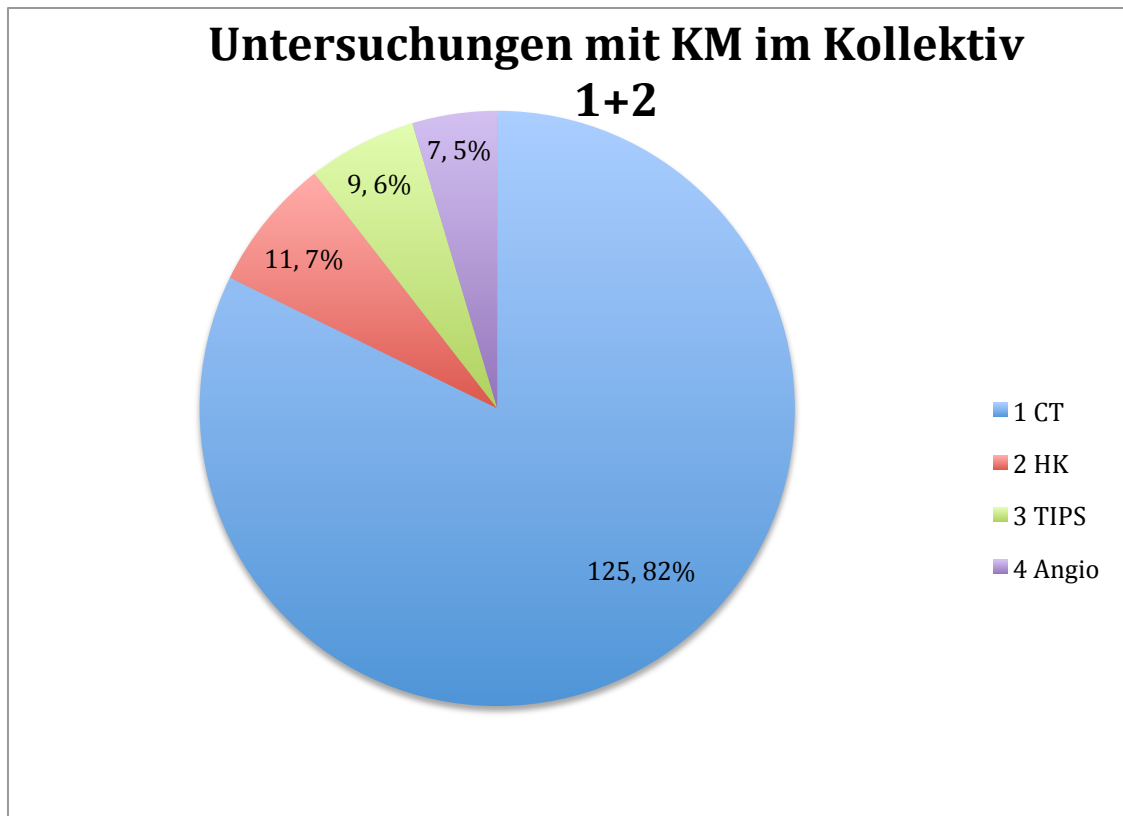
### 4.1.4.1 Untersuchungen

Hinsichtlich der Verteilung der einzelnen KM-Untersuchungen im Kollektiv 2 gibt Abbildung 8 einen Überblick. Von den in Kollektiv 2 ausgewerteten 65 Untersuchungen stellte die KM-CT die mit 74% am häufigsten vertretene KM-Gabe dar, gefolgt von 14% Herzkatheter-Untersuchungen, jeweils 6% Angiographien und 6% TIPS Anlagen. Davon waren 83% i.v. und 17% i.a. Gaben von KM.



**Abbildung 8:** Graphische Darstellung der absoluten Anzahl und der prozentualen Anteile der einzelnen KM Untersuchungen im Kollektiv 2

Im Gesamtkollektiv 1+2 zeigt sich, dass die KM-Gaben zu 82% im Rahmen von CT-Untersuchungen nötig wurden und damit i.v. KM gegeben wurde. Bei 7% erfolgte die KM-Gabe i.a. während Herzkatheter-Untersuchungen. Weitere 6% bekamen das KM i.v. bei einer TIPS-Anlage und 5% i.a. anlässlich einer Angiographie verabreicht.

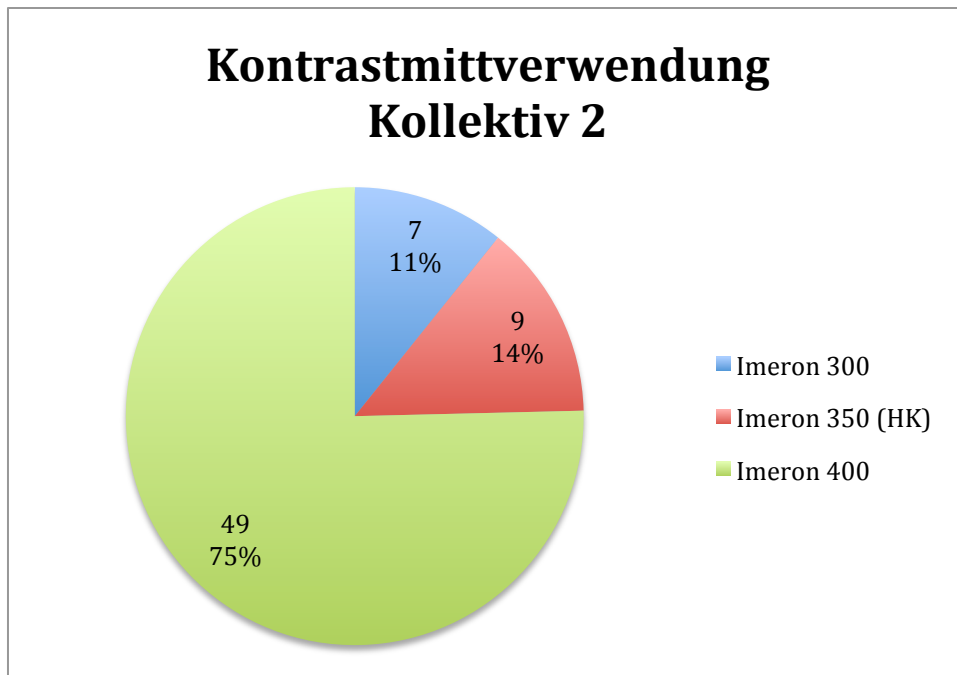


**Abbildung 9:** Graphische Darstellung der absoluten Anzahl und prozentualen Anteile der einzelnen KM Untersuchungen im Kollektiv 1+2

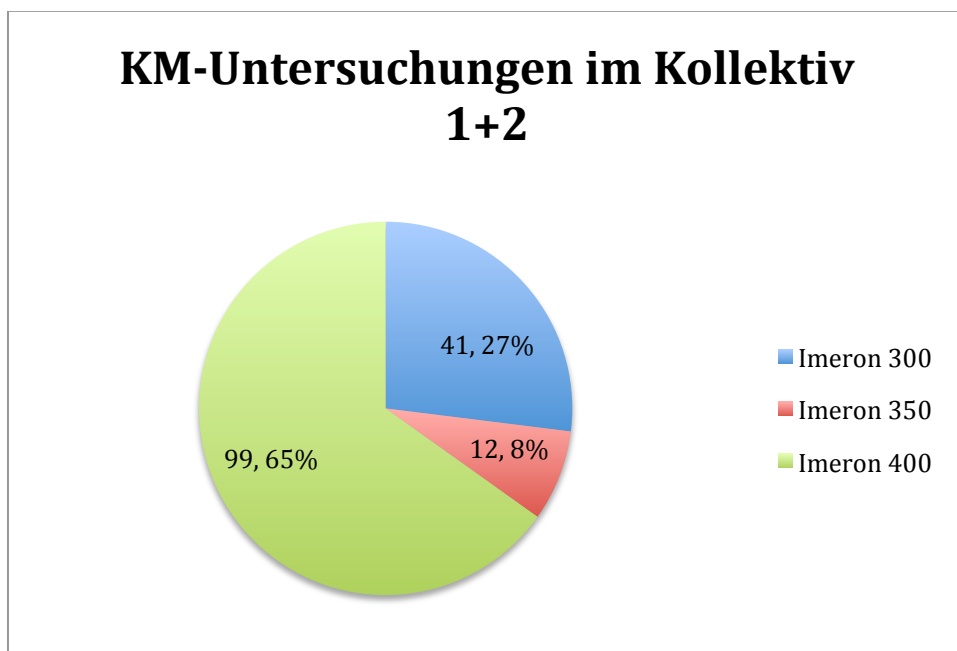
#### 4.1.4.2 Art des Kontrastmittels

Verwendet wurde durchwegs das KM Imeron® (Iomeprol) in den verschiedenen Jodkonzentrationen 350 mg Jod/ml bei Herzkatheter-Untersuchungen, 300 mg Jod/ml und 400 mg Jod/ml bei allen übrigen Untersuchungen. Imeron 400 wurde im Kollektiv 2 am häufigsten, mit einem Anteil von 75% verwendet. Imeron 350 kam mit einem prozentualen Anteil von 14% und Imeron 300 mit 11% zur Anwendung. Im Gesamtkollektiv hingegen war der Anteil an Imeron 300 mit 27% deutlich höher.





**Abbildung 10:** Absolute Anzahl und prozentuale Anteile der einzelnen KM mit Jodkonzentration in mg Jod/ml im Kollektiv 2



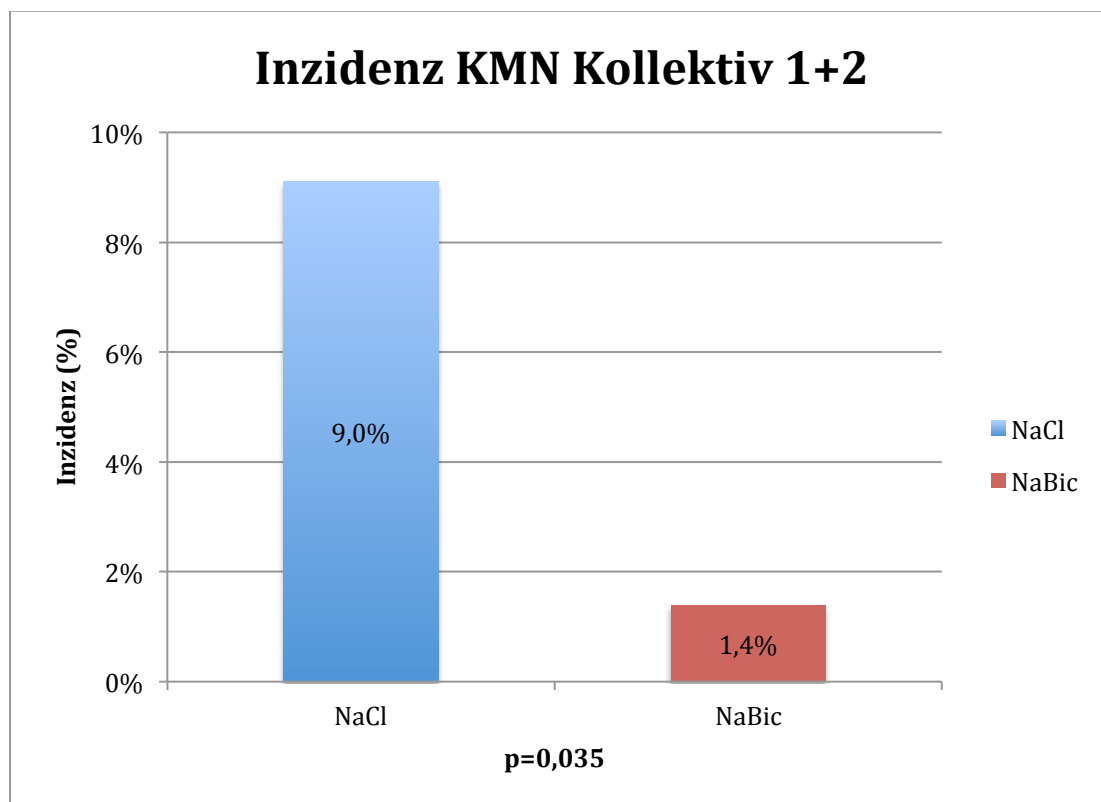
**Abbildung 11:** Absolute Anzahl und prozentuale Anteile der einzelnen KM mit Jodkonzentration in mg Jod/ml im Kollektiv 1+2

## 4.2 Primärer Endpunkt

Hinsichtlich der Inzidenz der KMN im Gesamtkollektiv 1+2 mit 9% in der NaCl und 1,4% in der NaBic Gruppe besteht ein Unterschied, welcher mit einem p-Wert von 0,035 signifikant ist. In der NaCl Gruppe trat bei sieben Patienten ein Fall von KMN auf; in der NaBic Gruppe hingegen wurde nur bei einem Patienten ein Serum-Kreatinin-Anstieg registriert, wie ihn die Definition der KMN fordert.

Die Inzidenz in beiden Gruppen zusammen beträgt 5,3%. Die Definition der KMN durch den Anstieg des Serum-Kreatinins um mind. 25% oder 0,5 mg/dl innerhalb 48h nach KM-Gabe war bei acht von 152 Patienten im Gesamtkollektiv gegeben. Alle acht Patienten mit KMN erfüllten das 25%-Kriterium beim Serum-Kreatinin-Anstieg und nur bei vier lag dieser Anstieg bei mind. 0,5 mg/dl.

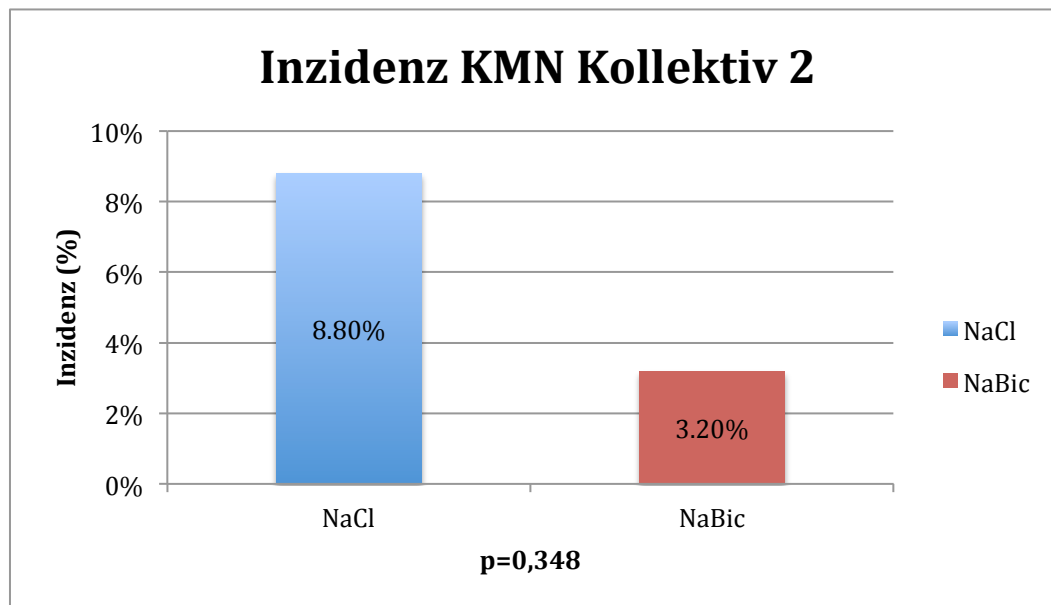
Damit ergibt sich für die Gruppe mit der Prophylaxe durch NaBic und Theophyllin ein relatives Risiko von 16% und folglich eine relative Risikoreduktion von 84% gegenüber der Prophylaxe mit NaCl und Theophyllin.



**Abbildung 12:** Inzidenz der KMN im Kollektiv 1+2

Betrachtet man nur das Gesamtkollektiv 2, so trifft diese Verteilung verhältnismäßig ebenfalls zu: hier lag die Inzidenz in beiden Gruppen zusammen bei 6,2%. Dabei traten

drei Fälle von KMN in der Gruppe mit NaCl und ein Fall in der Gruppe mit NaBic als Prophylaxe auf. Bei allen vier Fällen war ein Anstieg des Serum-Kreatinins um mind. 25% zu verzeichnen. Jedoch erhöhte sich nur bei zwei Fällen der Serum-Kreatinin-Spiegel um mind. 0,5 mg/dl. Die Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz in beiden Gruppen waren im Kollektiv 2 im Gegensatz zum Gesamtkollektiv 1+2 nicht signifikant.



**Abbildung 13:** Inzidenz der KMN im Kollektiv 2

### 4.3 Sekundäre Endpunkte

Der primäre Endpunkt Inzidenz der KMN macht bereits signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen deutlich. Da alle sekundären Endpunkte im Gegensatz zur KMN, welche numerisch nominalskaliert ist, intervallskalierte Verlaufsparemeter darstellen, können durch ihre Auswertung auch geringere Unterschiede in beiden Gruppen analysiert werden.

#### 4.3.1 Veränderungen durch die Prophylaxemaßnahmen

##### 4.3.1.1 Blutgasanalyse

Zunächst wird der Verlauf der Parameter aus der BGA beschrieben und die beiden Gruppen NaCl und NaBic sowie Kollektiv 2 und Gesamtkollektiv verglichen.

Da die BGA eine invasive Messmethode ist, wurde diese unmittelbar sowie 6h nach KM-Gabe nur bei Patienten mit vorhandenem zentralvenösen oder arteriellen Zugang durchgeführt, um Risiken und Unannehmlichkeiten für Patienten zu vermeiden.

Aus diesem Grund liegen BGA Werte nicht wie Harnstoff und Kreatinin im Serum zu 100% vor. Folgende Tabelle gibt Aufschluss über die prozentuale Verteilung der vorliegenden Werte in Kollektiv 1+2. In Kollektiv 2 sind die Werte sehr ähnlich verteilt.

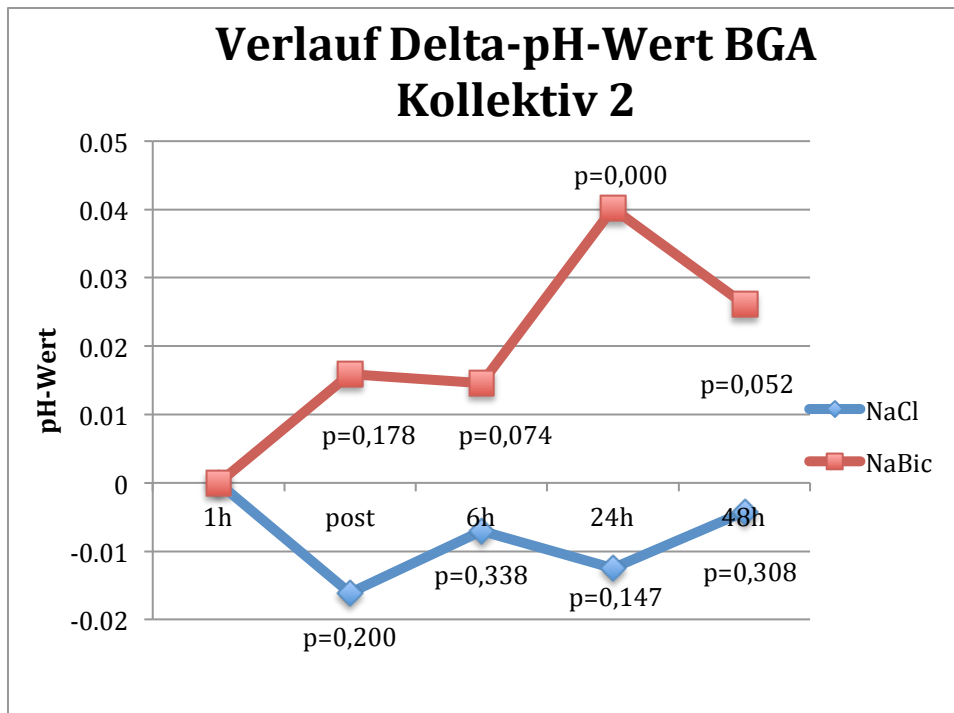
<b>Messzeitpunkt</b>	-1h	post	6h	24h	48h
<b>Vorliegende Werte</b>	95%	60%	65%	95%	95%

**Tabelle 12:** Vorhandene BGA-Werte zu den einzelnen Messzeitpunkten in % von allen Fällen in Kollektiv 1+2

Da nicht zu allen Messzeitpunkten gleich viele Messergebnisse der einzelnen Variablen vorlagen, wird im Folgenden nicht der absolute Verlauf der Parameter beschrieben, sondern der Verlauf der Delta-Werte. Er wurde jeweils aus der Differenz des Wertes 1h vor KM-Gabe und den jeweiligen Werten nach KM-Gabe berechnet.

#### 4.3.1.1.1 pH-Wert

Da in der Gruppe NaBic 0,154 molares Bikarbonat verabreicht wurde, ist zu untersuchen, welche Auswirkungen dies auf den pH-Wert im Blut hat. In der folgenden Abbildung wird deutlich, dass sich lediglich der Delta-pH-Wert 24h nach KM-Gabe in der Gruppe mit NaBic hochsignifikant verändert. In der NaCl Gruppe war keine signifikante Änderung der pH-Werte im Verlauf festzustellen. Wie dies in Tabelle 13 beschrieben ist, unterscheiden sich die pH-Werte im Verlauf ab 6h nach KM-Gabe hinsichtlich der beiden Gruppen signifikant.

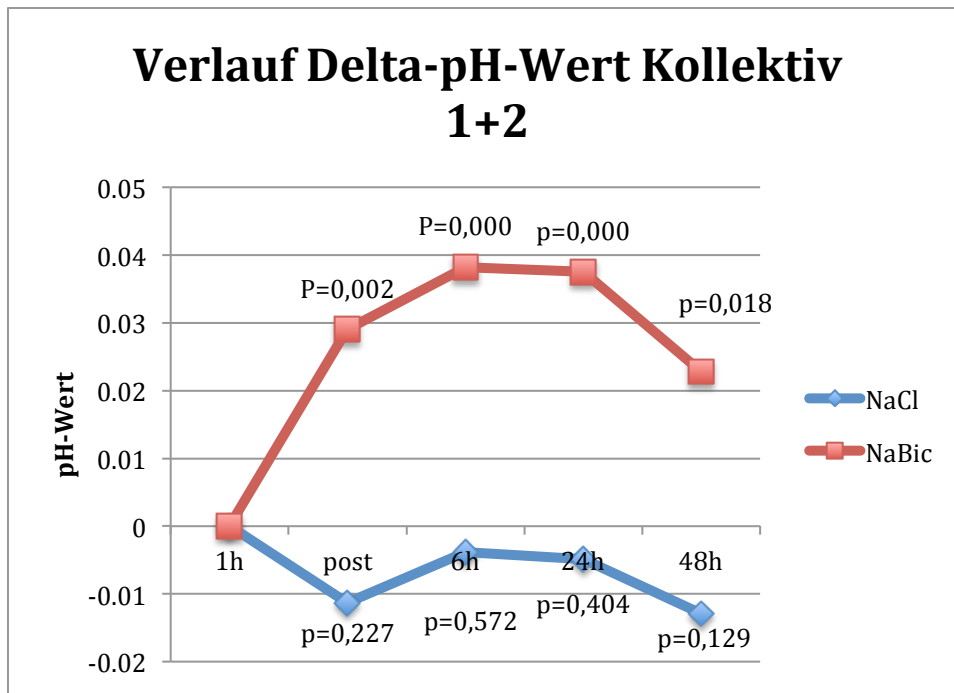


**Abbildung 14:** Verlauf des Delta-pH-Wertes bestimmt aus der BGA in den beiden Gruppen im Kollektiv 2; die p-Werte beziehen sich auf die Signifikanz der Differenz in Bezug auf den Wert 1h vor KM-Gabe

<i>Delta-pH-Wert BGA Kollektiv 2</i>	<b>1h</b>	<b>post</b>	<b>6h</b>	<b>24h</b>	<b>48h</b>
<b>NaCl</b>	0	-0,016±0,058	-0,007±0,049	-0,013±0,057	-0,004±0,087
<b>NaBic</b>	0	0,016±0,045	0,015±0,108	0,040±0,044	0,026±0,070
<b>p-Wert</b>	0,597	0,053	0,015	0,000	0,027

**Tabelle 13:** Mittelwerte Delta-pH-Wert mit Standardabweichungen und p-Werten aus dem Vergleich der Gruppen NaCl vs. NaBic im Kollektiv 2

Im Gesamtkollektiv werden diese Unterschiede noch deutlicher. Hier differieren die Delta-pH-Werte nach KM-Gabe in den Gruppen NaBic vs. NaCl hochsignifikant. Auch der pH-Wert in der Gruppe NaBic alleine steigt bereits direkt nach KM-Gabe hochsignifikant an. In der Gruppe NaCl sind keine signifikanten Änderungen zu finden, geht man von einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% aus.



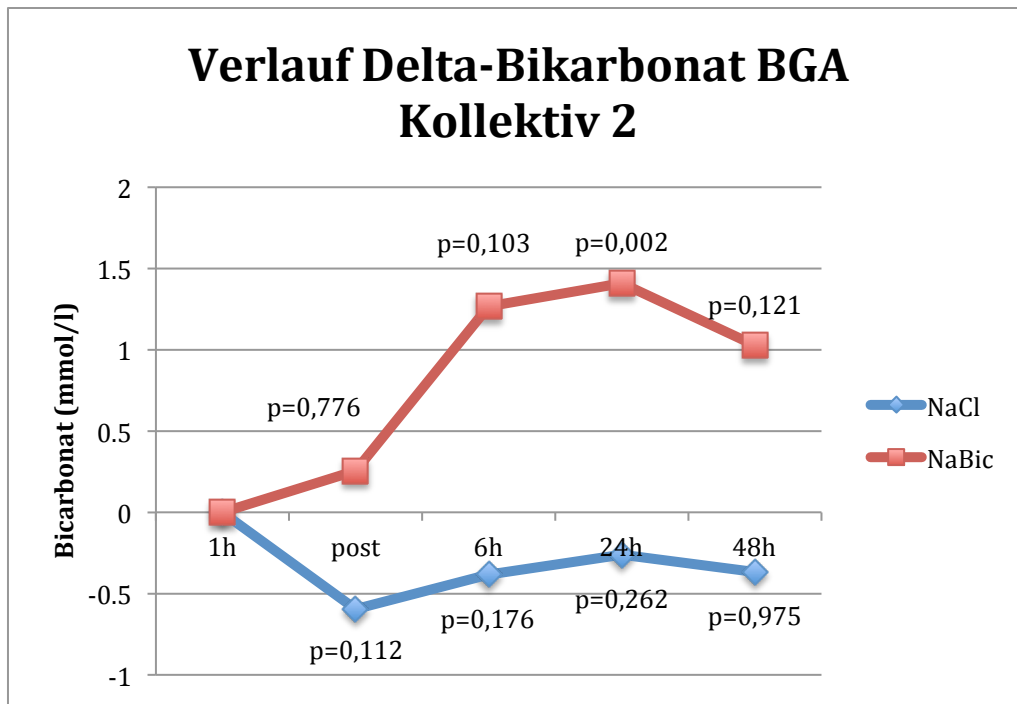
**Abbildung 15:** Verlauf des Delta-pH-Wertes bestimmt aus der BGA in den beiden Gruppen im Kollektiv 1+2; die p-Werte beziehen sich auf die Signifikanz der Differenz in Bezug auf den Wert 1h vor KM-Gabe

<i>Delta-pH-Wert BGA Kollektiv 1+2</i>	1h	post	6h	24h	48h
<b>NaCl</b>	0	-0,011±0,060	-0,004±0,056	-0,005±0,071	-0,013±0,093
<b>NaBic</b>	0	0,029±0,058	0,038±0,092	0,038±0,065	0,023±0,080
<b>p-Wert</b>	0,767	0,002	0,001	0,000	0,007

**Tabelle 14:** Mittelwerte Delta-pH-Wert mit Standardabweichungen und p-Werten aus dem Vergleich der Gruppen NaCl vs. NaBic im Kollektiv 1+2

#### 4.3.1.1.2 Bikarbonat

Im Verlauf des Delta-Bikarbonates in Kollektiv 2 steigt die Gruppe NaBic beim 24h Wert in Bezug auf den Nullpunkt bei -1h mit einem p von 0,002 signifikant an. Ebenso unterscheiden sich die Gruppen NaCl vs. NaBic bei 24h mit einem p-Wert von 0,003 signifikant.

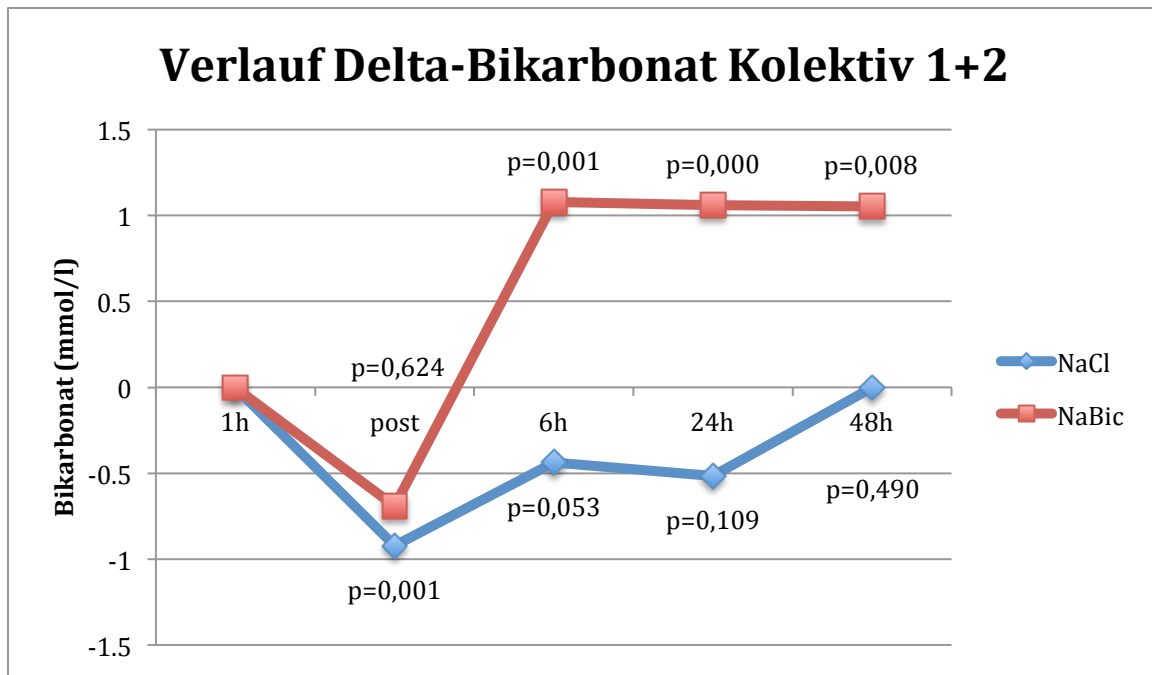


**Abbildung 16:** Verlauf des Delta-Bikarbonat-Wertes bestimmt aus der BGA, in den beiden Gruppen im Kollektiv 2; die p-Werte beziehen sich auf die Signifikanz der Differenz in Bezug auf den Wert 1h vor KM-Gabe

<i>Delta-Bicarbonat Kollektiv 2</i>	1h	post	6h	24h	48h
<b>NaCl</b>	0	-0,60±1,69	-0,38±2,03	-0,26±3,96	-0,37±4,08
<b>NaBic</b>	0	0,26±1,77	1,27±3,35	1,41±3,93	1,03±3,25
<b>p-Wert</b>	0,468	0,174	0,023	0,003	0,234

**Tabelle 15:** Mittelwerte Delta-Bikarbonat mit Standardabweichungen und p-Werten aus dem Vergleich der Gruppen NaCl vs. NaBic im Kollektiv 2

Im Gesamtkollektiv fällt auf, dass das Delta-Bikarbonat in der NaCl Gruppe beim Wert, welcher direkt nach der KM-Gabe gemessen wurde, mit einem p-Wert von 0,001 signifikant abfällt. Patienten, welche mit 0,154 molarem Bikarbonat behandelt wurden, steigen ab 6h nach KM-Gabe signifikant mit dem Bikarbonat an. Die p-Werte hierfür liegen zwischen 0,001 bei 6h und 0,008 bei 48h. Ebenso sind die Unterschiede zwischen beiden Gruppen ab 6h bis 24h nach KM-Gabe mit einem  $p < 0,001$  signifikant, wie in den folgenden Darstellungen gezeigt.



**Abbildung 17:** Verlauf des Delta-Bikarbonat-Wertes bestimmt aus der BGA, in den beiden Gruppen im Kollektiv 2; die p-Werte beziehen sich auf die Signifikanz der Differenz in Bezug auf den Wert 1h vor KM-Gabe

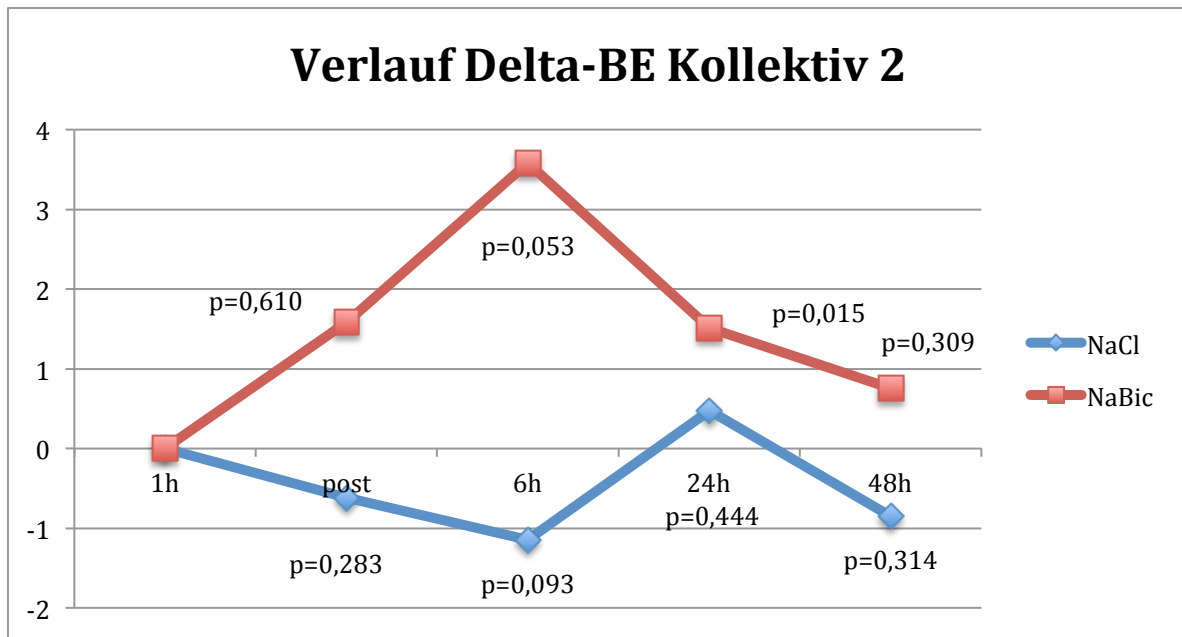
Delta-Bikarbonat Kollektiv 1+2	1h	post	6h	24h	48h
NaCl	0	-0,92±2,18	-0,44±1,87	-0,52±3,50	0,00±3,57
NaBic	0	-0,69±4,90	1,08±5,57	1,06±5,62	1,05±5,79
p-werte	0,985	0,051	0,000	0,000	0,073

**Tabelle 16:** Mittelwerte Delta-Bikarbonat mit Standardabweichungen und p-Werten aus dem Vergleich der Gruppen NaCl vs. NaBic im Kollektiv 1+2

#### 4.3.1.1.3 Base Excess

Während sich der Delta-BE-Wert im Kollektiv 2 lediglich bei 24h in der NaBic Gruppe von dem -1h Wert signifikant durch seinen Anstieg unterscheidet und sonst keine weiteren signifikanten Änderungen in den Gruppen zu verzeichnen sind, differieren die Werte bei 6 und 24h im Gruppenvergleich signifikant. Dies geht aus den beiden nachfolgenden Graphiken hervor.



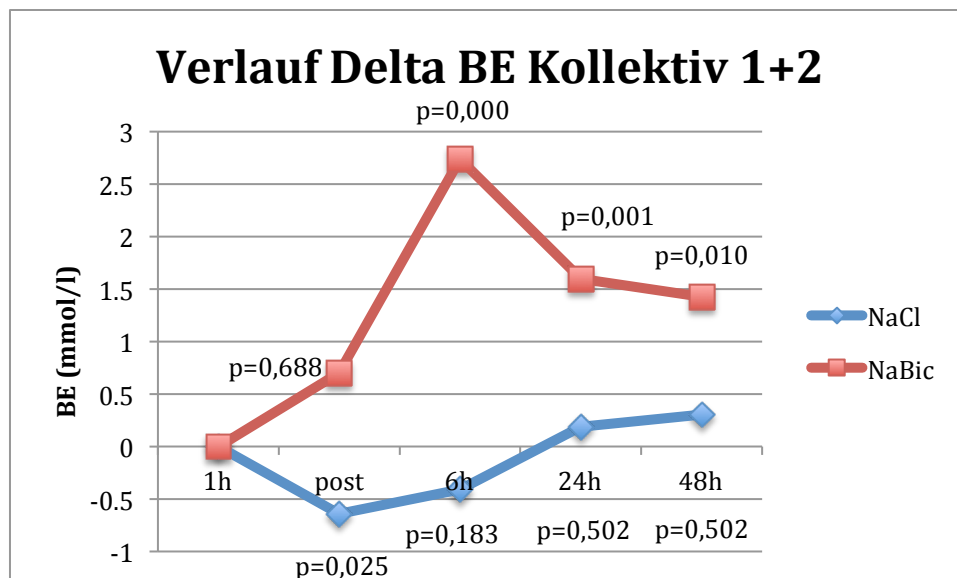


**Abbildung 18:** Verlauf des Delta-BE-Wertes bestimmt aus der BGA, in den beiden Gruppen im Kollektiv 2; die p-Werte beziehen sich auf die Signifikanz der Differenz in Bezug auf den Wert 1h vor KM-Gabe

<i>Delta-BE Kollektiv 2</i>	1h	post	6h	24h	48h
<b>NaCl</b>	0	-0.62±1.40	-1.14±1.79	0.47±5.45	-0.85±2.57
<b>NaBic</b>	0	1.58±6.78	3.58±7.20	1.51±5.45	0.76±2.57
<b>p-Wert</b>	0.790	0.526	0.005	0.019	0.064

**Tabelle 17:** Mittelwerte Delta-BE-Wert mit Standardabweichungen und p-Werten aus dem Vergleich der Gruppen NaCl vs. NaBic im Kollektiv 2

Ein ähnliches Bild zeichnet sich im Gesamtkollektiv 1+2 in den unten abgebildeten Graphiken ab: Während sich in der Gruppe NaBic die Delta-BE-Werte vom -1h Wert durch ihren Anstieg bei 6h bis 48h signifikant unterscheiden, so fällt in der NaCl Gruppe ein Abfall des Delta-BE-Wertes direkt nach KM-Gabe auf. Innerhalb der Gruppen fallen wie auch im Kollektiv 2 keine weiteren signifikanten Unterschiede zum -1h Wert innerhalb der beiden Gruppen auf. Jedoch unterscheiden sich die Werte der beiden Gruppen bei 6h und 24h statistisch signifikant im gegenseitigen Vergleich.



**Abbildung 19:** Verlauf des Delta-BE-Wertes bestimmt aus der BGA, in den beiden Gruppen im Kollektiv 1+2; die p-Werte beziehen sich auf die Signifikanz der Differenz in Bezug auf den Wert 1h vor KM-Gabe

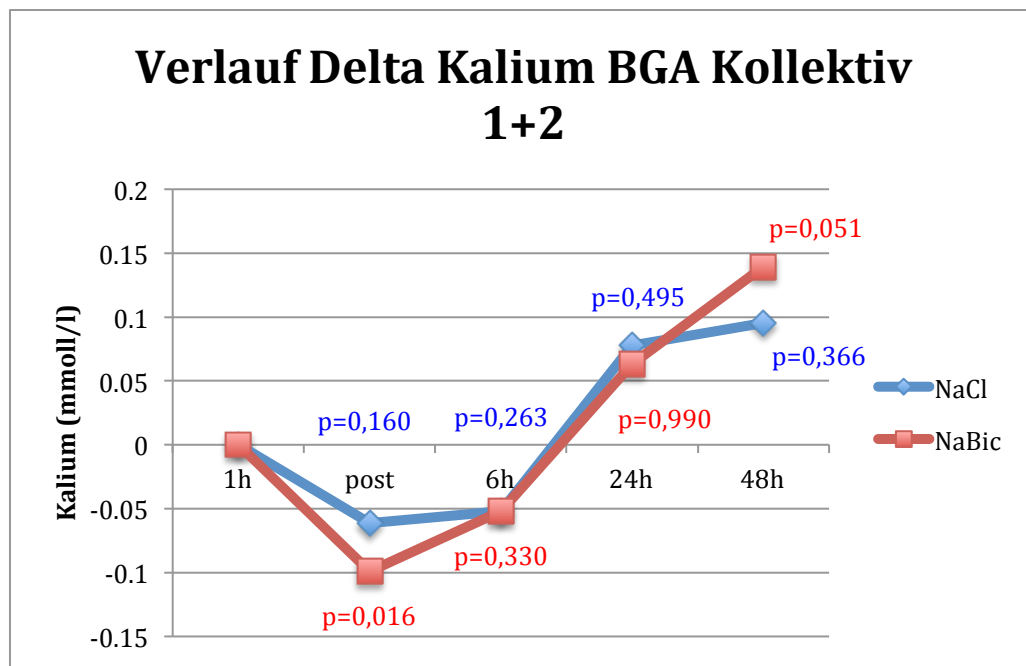
<i>Delta-BE Kollektiv 1+2</i>	<b>1h</b>	<b>post</b>	<b>6h</b>	<b>24h</b>	<b>48h</b>
<b>NaCl</b>	0	-0.64±1,51	-0.41±1,92	0.19±4,16	0.30±3,40
<b>NaBic</b>	0	0.70±3,98	2.74±4,72	1.60±3,13	1.43±3,58
<b>p-Werte</b>	0.768	0.062	0,000	0.003	0.086

**Tabelle 18:** Mittelwerte Delta-BE-Wert mit Standardabweichungen und p-Werten aus dem Vergleich der Gruppen NaCl vs. NaBic im Kollektiv 1+2

#### 4.3.1.1.4 Elektrolyte in der Blutgasanalyse

##### 4.3.1.1.4.1 Kalium

Bezüglich des Delta-Kalium-Verlaufes in Kollektiv 2 sind keine Signifikanzen innerhalb oder zwischen den Gruppen zu verzeichnen. Daher wird im Folgenden nur auf die Ergebnisse von Kollektiv 1+2 eingegangen. Hier fällt auf, dass der Delta-Kalium-Wert direkt nach KM-Gabe in der NaBic Gruppe mit einem p von 0,016 signifikant abfällt. Sonst liegen auch in der NaCl Gruppe keine weiteren signifikanten Werte vor.



**Abbildung 20:** Verlauf des Delta-Kaliums bestimmt aus der BGA, in den beiden Gruppen im Kollektiv 1+2; die p-Werte beziehen sich auf die Signifikanz der Differenz in Bezug auf den Wert 1h vor KM-Gabe

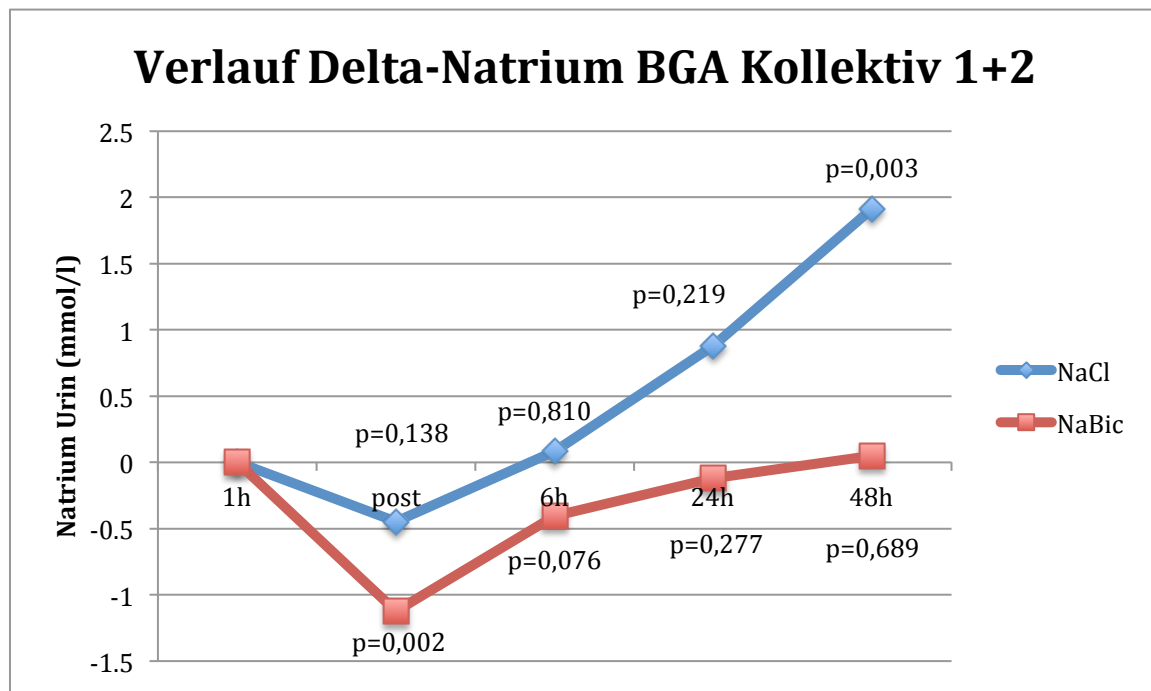
<i>Delta-Natrium BGA Kollektiv 1+2</i>	1h	post	6h	24h	48h
NaCl	0	-0,06±0,30	-0,05±0,41	0,08±0,56	0,10±0,63
NaBic	0	-0,10±0,30	-0,05±0,45	0,06±0,56	0,14±0,55
p-Werte		0,534	0,298	0,801	0,709

**Tabelle 19:** Mittelwerte Delta-Kalium der BGA mit Standardabweichungen und p-Werten aus dem Vergleich der Gruppen NaCl vs. NaBic im Kollektiv 1+2

#### 4.3.1.1.4.2 Natrium

Zuletzt soll der Verlauf des Delta-Natriums aus der Blutgasanalyse beschrieben werden: In der NaCl Gruppe findet sich in Bezug auf den Nullpunkt bei -1h nur bei 48h, mit einem p-Wert von 0,003, ein signifikanter Anstieg. Bei Patienten, welche NaBic erhielten, ist direkt nach der KM-Gabe ein signifikanter Abfall des Delta-Natriums mit einem p-Wert von 0,002 zu verzeichnen. Die Mittelwerte liegen jedoch in beiden Gruppen zu allen Messzeitpunkten im Normbereich. Der Verlauf des Delta-Natriums unterscheidet sich nur bei 48h nach KM-Gabe mit einem p-Wert von 0,019 signifikant, wenn man die jewei-

ligen Messwerte der beiden Gruppen vergleicht. Zur Veranschaulichung werden im Folgenden zwei Darstellungen aufgeführt.



**Abbildung 21:** Verlauf des Delta-Natriums bestimmt aus der BGA, in den beiden Gruppen im Kollektiv 1+2; die p-Werte beziehen sich auf die Signifikanz der Differenz in Bezug auf den Wert 1h vor KM-Gabe

<i>Delta-Natrium-BGA Kollektiv 1+2</i>	1h	post	6h	24h	48h
NaCl	0	-0,45±1,84	0,08±2,48	0,88±3,90	1,91±4,58
NaBic	0	-1,12±2,13	-0,40±2,88	-0,12±3,07	0,05±4,80
<b>p-werte</b>	0,114	0,147	0,141	0,109	0,019

**Tabelle 20:** Mittelwerte Delta-Natrium der BGA mit Standardabweichungen und p-Werten aus dem Vergleich der Gruppen NaCl vs. NaBic im Kollektiv 1+2

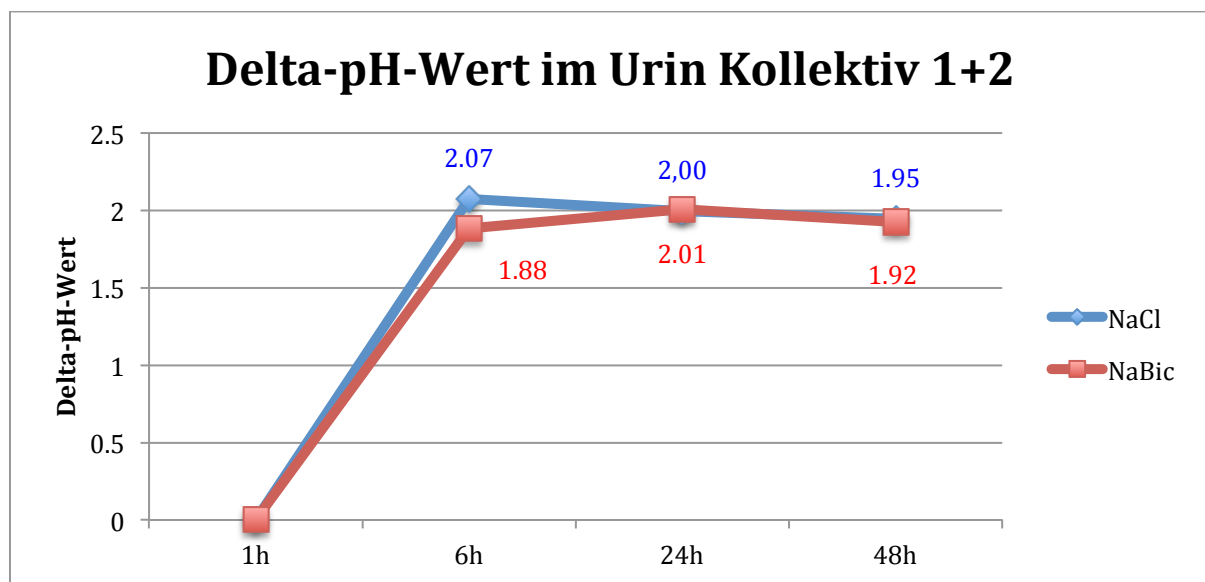
#### 4.3.1.2 Urin

Da die Gewinnung des Urins für die Probenanalyse mit dem Hydratationszustand und der Blasenfüllung der Patienten zusammenhängt, sind die Werte nicht zu 100%, sondern zu folgenden Prozentsätzen für die einzelnen Messzeitpunkte vorliegend:

Messzeitpunkt	-1h	6h	24h	48h
Vorliegende Werte	63%	51%	63%	61%

#### 4.3.1.2.1 pH-Wert

Im Urin steigen die pH-Werte in beiden Gruppen mit einem  $p < 0,001$  an und bleiben bis 48h nach KM Applikation auf diesem Niveau. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen hierbei nicht. Auch im Kollektiv 2 kommt es ohne weitere Unterschiede zu diesem Anstieg des Delta-Urin-pH-Wertes.

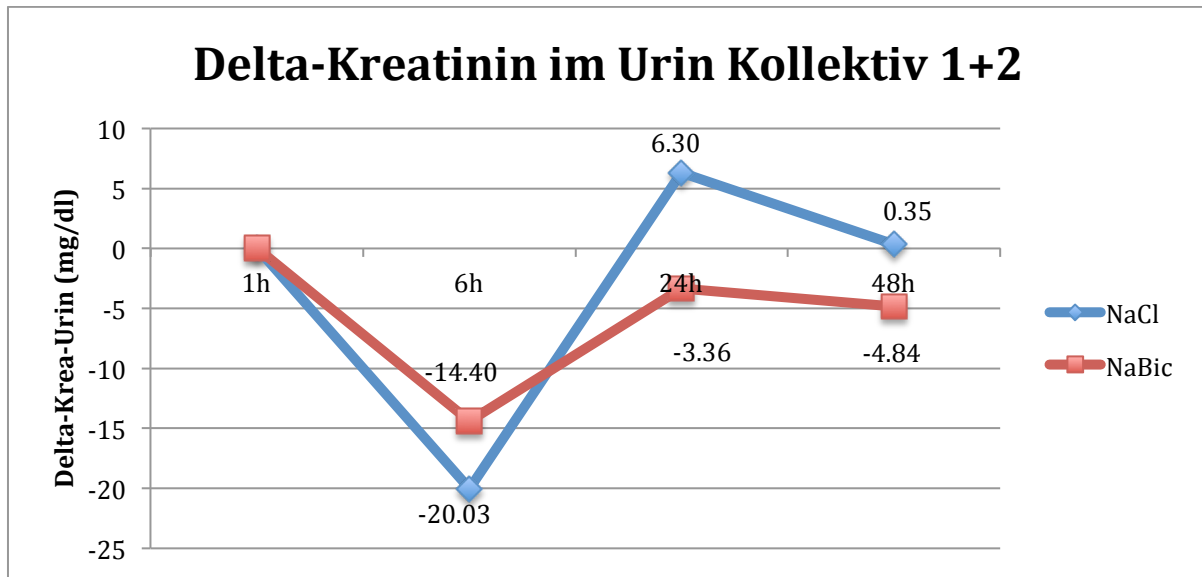


**Abbildung 22:** Verlauf des Delta-pH-Wertes bestimmt aus Urin, in den beiden Gruppen im Kollektiv 1+2; angegeben sind die Mittelwerte in den jeweiligen Farben für die Gruppen NaCl vs. NaBic

#### 4.3.1.2.2 Kreatinin im Urin

Der Verlauf der Kreatinin-Werte im Urin ändert sich in Kollektiv 2, dem Gesamtkollektiv 1+2 und in den Gruppen NaCl vs. NaBic in sehr ähnlicher Weise. Beispielhaft ist dafür Abbildung 23 aufgeführt. Es wird deutlich, dass es in beiden Gruppen 6h nach KM-Gabe zu einem Abfall der Kreatininausscheidung kommt. Dieser Abfall ist mit einem Mittelwert von -20,03 mg/dl, einem  $p < 0,001$  in der NaCl und -14,40 mg/dl und  $p = 0,031$  in der NaBic Gruppe, statistisch signifikant gegenüber dem Baseline-Wert bei -1h. Jedoch tre-

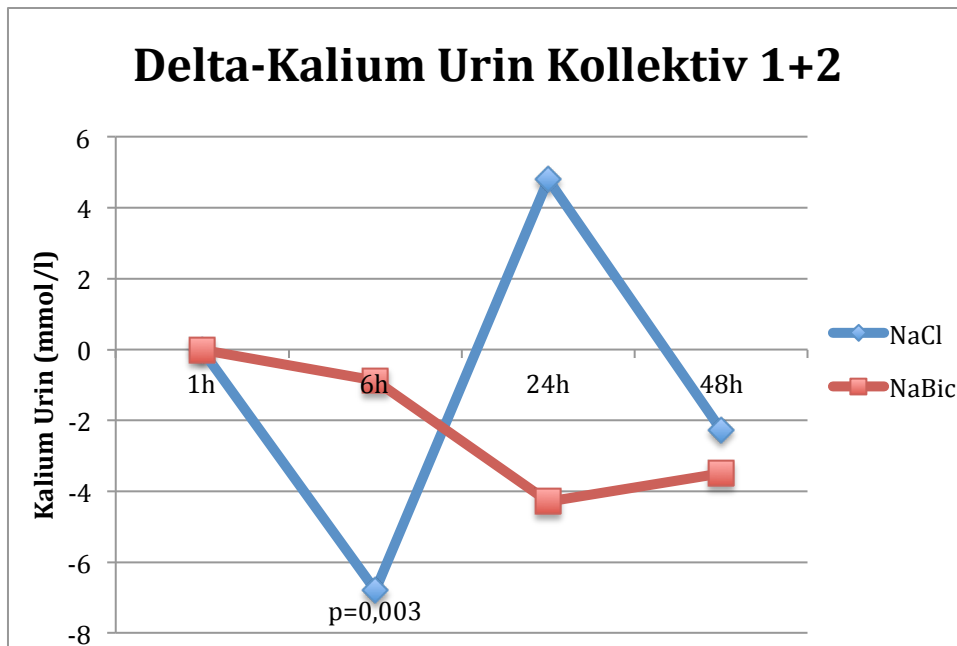
ten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Verlaufes der Werte auf. Bei 24h haben sich beide Gruppen mit der Kreatininausscheidung annähernd an die Baseline-Werte angeglichen.



**Abbildung 23:** Verlauf des Delta-Kreatinin-Wertes bestimmt aus Urin, in den beiden Gruppen im Kollektiv 1+2; angegeben sind die Mittelwerte in den jeweiligen Farben für die Gruppen NaCl vs. NaBic

#### 4.3.1.2.3 Natrium und Kalium im Urin

Bezüglich der Verläufe bei Natrium und Kalium im Urin zeigt sich nur beim Verlauf des Delta-Kaliums bei 6h nach der KM-Gabe ein signifikanter Abfall der Kalium-Ausscheidung in der NaCl Gruppe gegenüber dem Baseline-Wert. Jedoch besteht zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied. Der weitere Verlauf ist ebenfalls nicht statistisch signifikant hinsichtlich der Werte in einer Gruppe oder im Vergleich zur jeweils anderen Gruppe. Ebenso wenig lassen sich unterschiedliche Merkmale zwischen Kollektiv 2 und dem Gesamtkollektiv herausarbeiten.



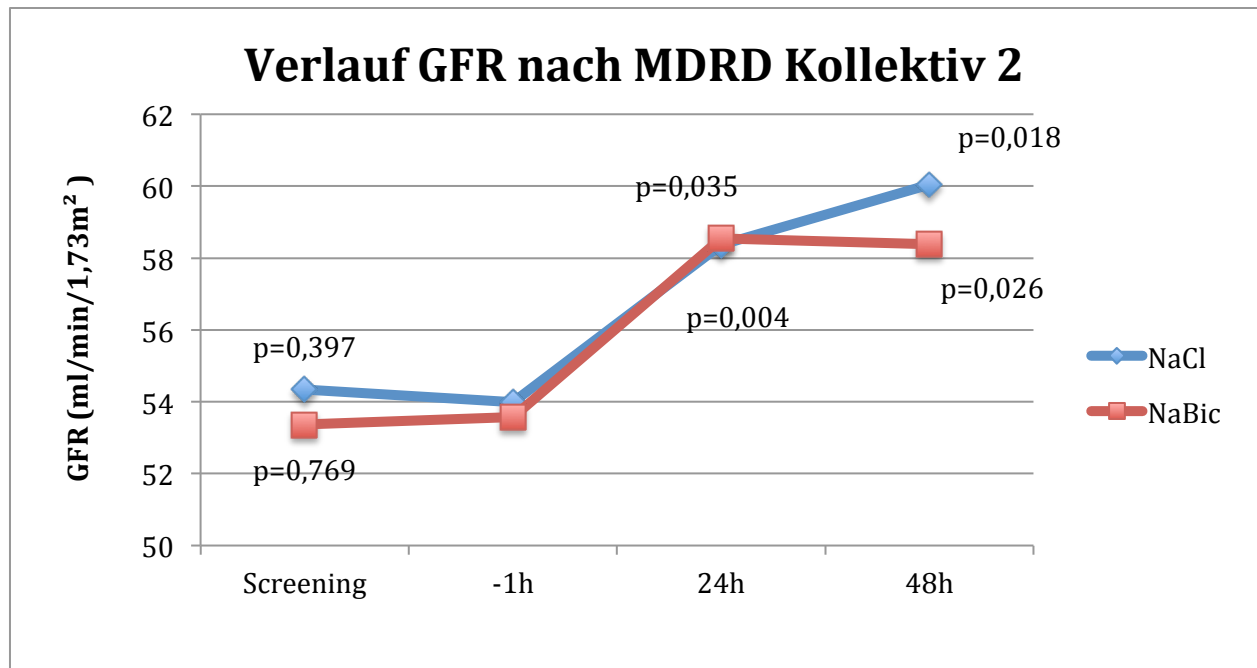
**Abbildung 24:** Verlauf des Delta-Kalium-Wertes - bestimmt aus Urin - in den beiden Gruppen im Kollektiv 1+2; angegeben ist der p-Wert bei 6h im Vergleich zum Baseline-Wert bei -1h

### 4.3.2 Entwicklung der Nierenfunktion

Die wesentlichen sekundären Endpunkte, wenn man die Unterschiede der beiden Gruppen NaCl vs. NaBic untersucht, müssen die GFR und das Serum-Kreatinin sein.

#### 4.3.2.1 Glomeruläre Filtrationsrate

Im Kollektiv 2 zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der GFR zwischen dem der Gruppe NaCl und NaBic. Jedoch liegen Screening- und Baseline-Wert in beiden Gruppen auf einem ähnlichen Ausgangsniveau und weisen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen oder innerhalb der Gruppen auf. Im weiteren Verlauf steigen beide Gruppen nach der Hydrierung in ähnlichem Ausmaß mit der GFR statistisch signifikant an. Jedoch fallen hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf, wie in den beiden folgenden Darstellungen deutlich wird.



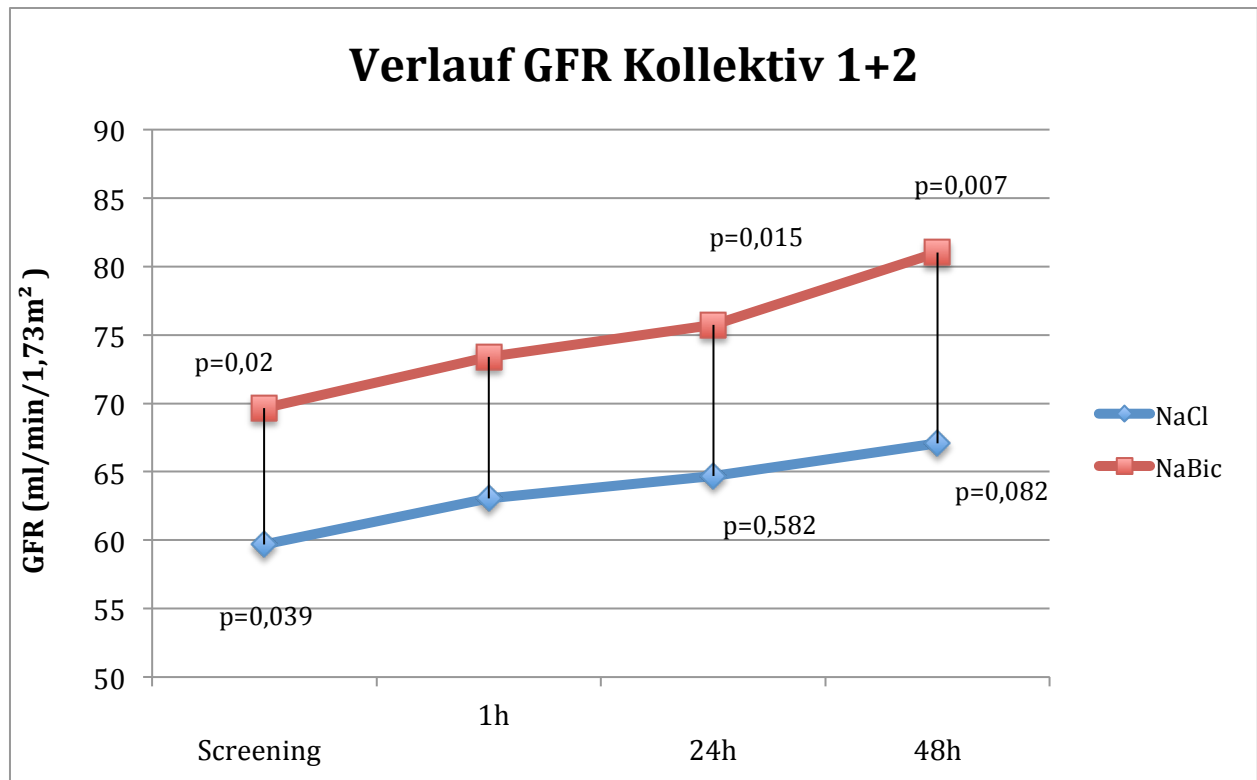
**Abbildung 25:** Verlauf der GFR berechnet nach der MDRD Formel im Kollektiv 2 und p-Werte in Bezug auf den -1h Baseline Wert der jeweiligen Gruppe NaCl/NaBic

<i>GFR im Kollektiv 2</i>	Screening	-1h	24h	48h
<b>NaCl</b>	54,35±25,15	53,99±22,45	68,36±27,10	60,04±29,00
<b>NaBic</b>	53,37±22,37	53,57±23,09	58,54±27,21	58,38±28,02
<b>p-Wert</b>	0,813	0,783	0,969	0,916

**Tabelle 21:** Mittelwerte Serum-Kreatinin mit Standardabweichungen und p-Werten aus dem Vergleich der Gruppen NaCl vs. NaBic

Richtet man den Blick auf das Gesamtkollektiv 1+2, so wird deutlich, dass vor allem die Gruppe NaBic signifikant mit der GFR ansteigt. Dies zeigt sich an den p-Werten von 0,015 bei 24h und 0,007 bei 48h, wobei hier mit den Baseline-Werten verglichen wird. Zwar liegt auch der Screening Wert in beiden Gruppen mit 0,02 für NaBic und 0,039 für NaCl signifikant niedriger als der Baseline-Wert, jedoch ist der weitere Anstieg der GFR bei 24h und 48h in der NaBic Gruppe mit niedrigeren Irrtumswahrscheinlichkeiten zu beziffern. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen NaBic vs. NaCl sind jedoch nicht signifikant, wie aus den folgenden beiden Darstellungen hervorgeht.





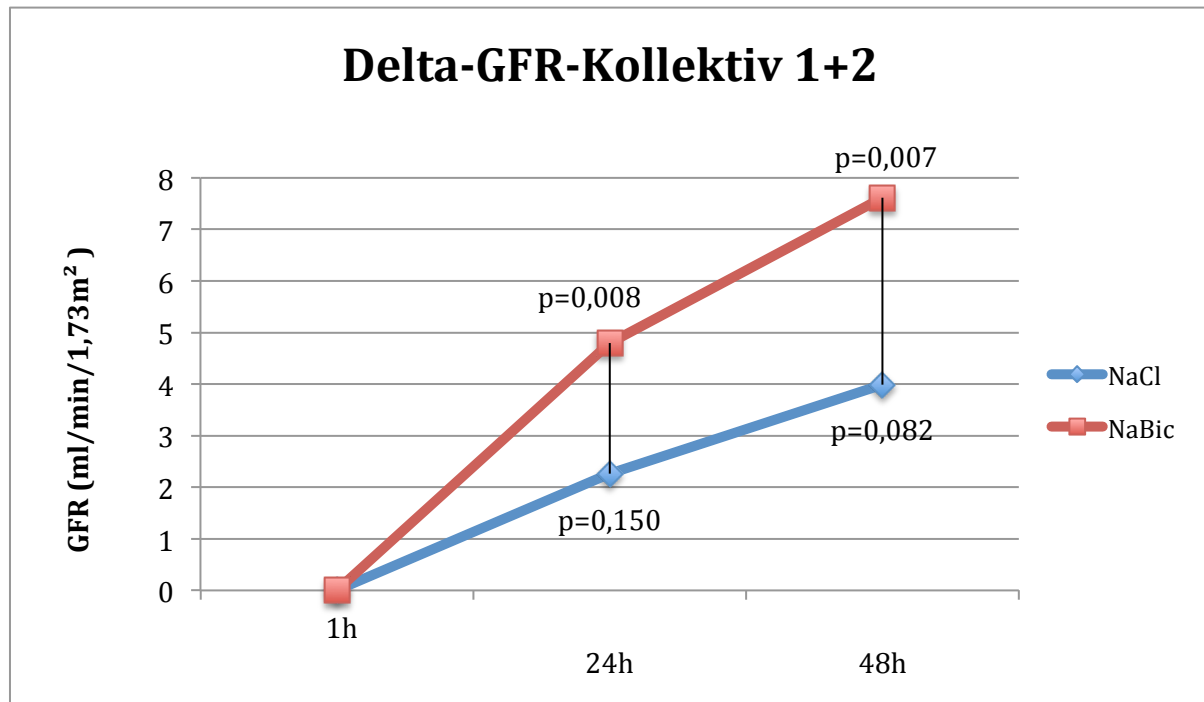
**Abbildung 26:** Verlauf der GFR und p-Werte in Bezug auf -1h Baseline GFR im Kollektiv 1+2

<i>GFR im Kollektiv 1+2</i>	Screening	-1h	24h	48h
<b>NaCl</b>	59,81±37,03	63,17±33,07	64,56±35,92	66,92±36,85
<b>NaBic</b>	69,54±42,45	73,27±44,19	75,26±43,83	80,48±47,51
<b>p-Werte</b>	0,122	0,272	0,156	0,077

**Tabelle 22:** Mittelwerte der GFR mit Standardabweichung und p-Werten aus dem Vergleich der Gruppen NaCl vs. NaBic im Kollektiv 1+2

In der nachfolgenden Graphik werden die Änderungen der GFR in beiden Gruppen im Vergleich zur Baseline-GFR für das Gesamtkollektiv 1+2 aufgetragen. Hier stellen sich die Unterschiede zwischen den Gruppen deutlicher heraus. In der Gruppe der Patienten, welche 0,154 molares Bikarbonat erhielten, erhöhte sich die Differenz zum Baseline-Wert signifikant um  $7,21 \pm 21,35$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. In der NaCl Gruppe erhöhte sich die GFR zwar auch, jedoch nur um  $3,76 \pm 16,96$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> und damit nicht signifikant. Mit einem p-Wert von 0,027 liegt auch ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

bei 24h vor, der sich jedoch bei 48h aufgrund der Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,213 relativiert, wie aus Tabelle 23 zu entnehmen ist.



**Abbildung 27:** Verlauf der Delta-GFR und p-Werte in Bezug auf -1h Baseline GFR im Kollektiv 1+2

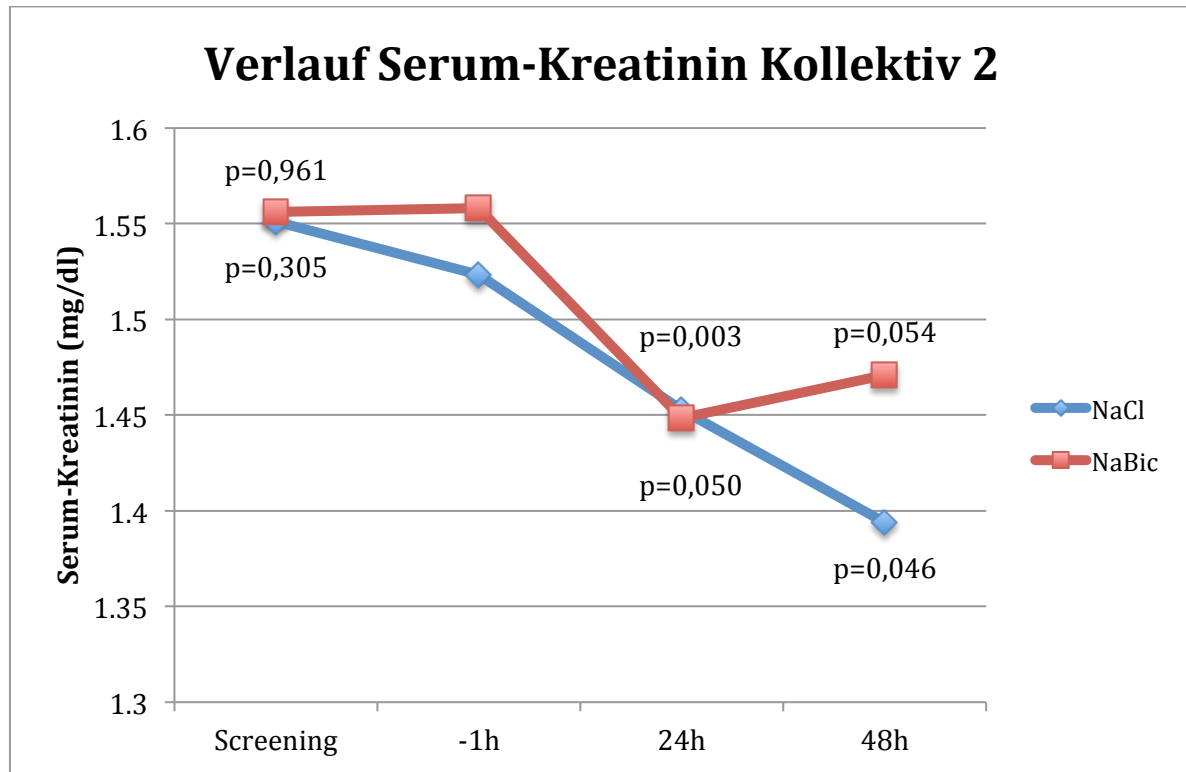
<i>Delta-GFR Kollektiv 1+2</i>	<b>-1h</b>	<b>24h</b>	<b>48h</b>
<b>NaCl</b>	0	2,05±10,08	3,76±16,96
<b>NaBic</b>	0	4,43±18,99	7,21±21,35
<b>p-Werte</b>		0,027	0,213

**Tabelle 23:** Mittelwerte der Delta-GFR mit Standardabweichungen und p-Werte aus dem Vergleich der Gruppen NaCl vs. NaBic im Kollektiv 1+2

#### 4.3.2.2 Serum-Kreatinin

Der Verlauf des Serum-Kreatinins im Kollektiv 2 in Abbildung 30 zeigt in beiden Gruppen einen Abfall des Serum-Kreatinins bei 24h und 48h. Am markantesten fällt dies für die Gruppe NaBic mit einem p-Wert von 0,003 bei 24h aus. In der Gruppe NaCl verringert sich das Baseline-Serum-Kreatinin von 1,52±0,66 mg/dl bis 24h auf 1,45±0,61 mg/dl mit einem p=0,050 grenzwertig signifikant. In der Gruppe NaBic fällt das Serum-

Kreatinin ebenfalls auf  $1,45 \pm 0,72$  mg/dl bei 24h jedoch mit einem  $p=0,003$  deutlich signifikanter, da in dieser Gruppe der Baseline-Wert mit  $1,56 \pm 0,82$  mg/dl höher lag. Im weiteren Verlauf ist ein nicht signifikanter Anstieg in der NaBic Gruppe auf  $1,47 \pm 0,72$  mg/dl bei 48h und ein Abfall auf  $1,39 \pm 0,51$  mg/dl in der NaCl Gruppe zu verzeichnen, der mit  $0,046$  knapp signifikant ausfällt.



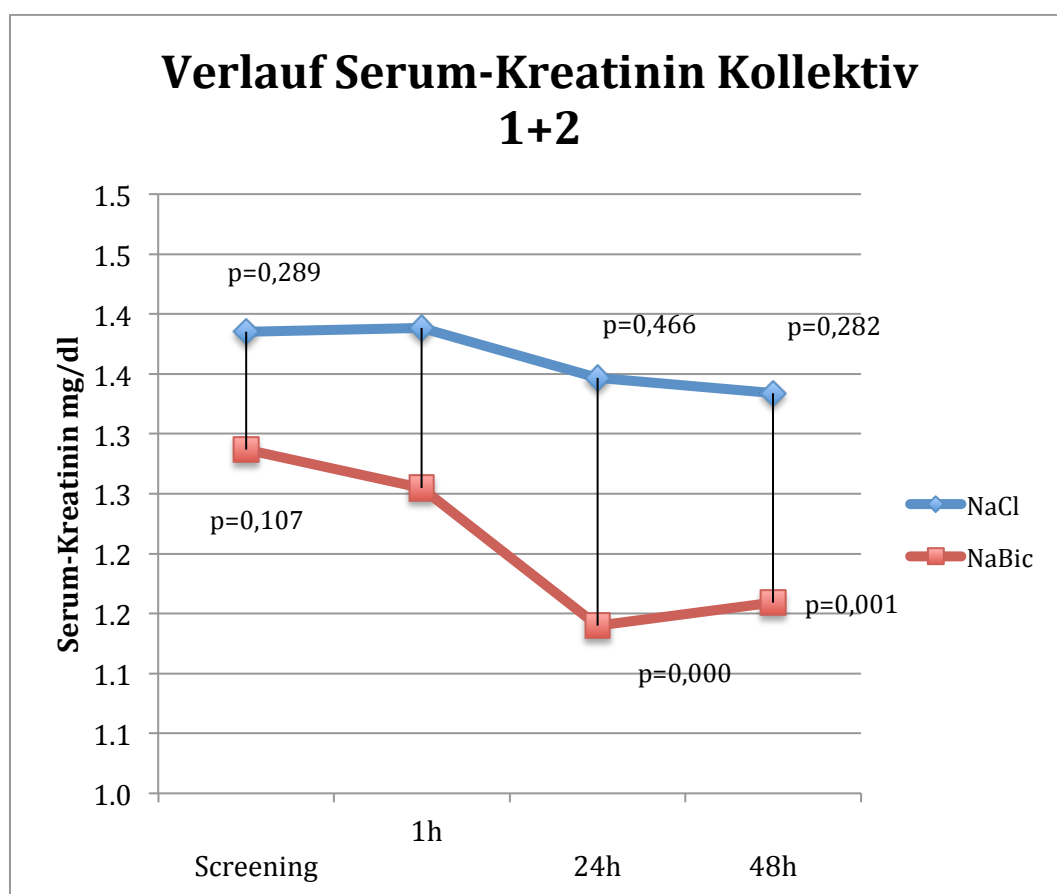
**Abbildung 28:** Verlauf Serum-Kreatinin und p-Werte in Bezug auf -1h Baseline Kreatinin im Kollektiv 2

<i>Kreatinin Serum Kollektiv 2</i>	Screening	-1h	24h	48h
<b>NaCl</b>	$1,55 \pm 0,67$	$1,52 \pm 0,66$	$1,45 \pm 0,61$	$1,39 \pm 0,51$
<b>NaBic</b>	$1,56 \pm 0,80$	$1,56 \pm 0,82$	$1,45 \pm 0,72$	$1,47 \pm 0,72$
<b>p-Wert</b>	0,621 n.s.	0,932 n.s.	0,849 n.s.	0,979 n.s.

**Tabelle 24:** Mittelwerte des Serum-Kreatinins mit Standardabweichungen und p-Werte aus dem Vergleich der Gruppen NaCl vs. Nabic im Kollektiv 2

Im Gesamtkollektiv 1+2 fällt zunächst auf, dass die Serum-Kreatinin-Mittelwerte in der NaCl Gruppe bei -1h mit  $1,39 \pm 0,65$  mg/dl etwas höher als in der Gruppe NaBic mit

1,25±0,69 mg/dl liegen. Diese Unterschiede sind jedoch mit einem p-Wert von 0,153 nicht signifikant. Im weiteren Verlauf fällt die Gruppe NaBic vom Baseline-Wert 1,25±0,69 mg/dl auf 1,14±0,64 mg/dl bei 24h hochsignifikant ab. Auch der Wert bei 48h mit 1,16±0,63 mg/dl liegt mit einem p=0,001 hochsignifikant unter dem Ausgangswert bei -1h. In der Gruppe NaCl lässt sich zwar ein Rückgang des Serum-Kreatinin von 1,39±0,65 mg/dl bei -1h auf 1,33±0,62 mg/dl bei 48h verzeichnen, jedoch ist dieser Rückgang mit einem p=0,282 nicht signifikant. Abbildung 29 lässt auch erkennen, dass sich die Werte der Gruppe NaCl von NaBic bei 24h mit einem p-Wert von 0,045 signifikant unterscheiden. Die restlichen Werte weisen, wie aus Tabelle 25 zu entnehmen ist, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf.

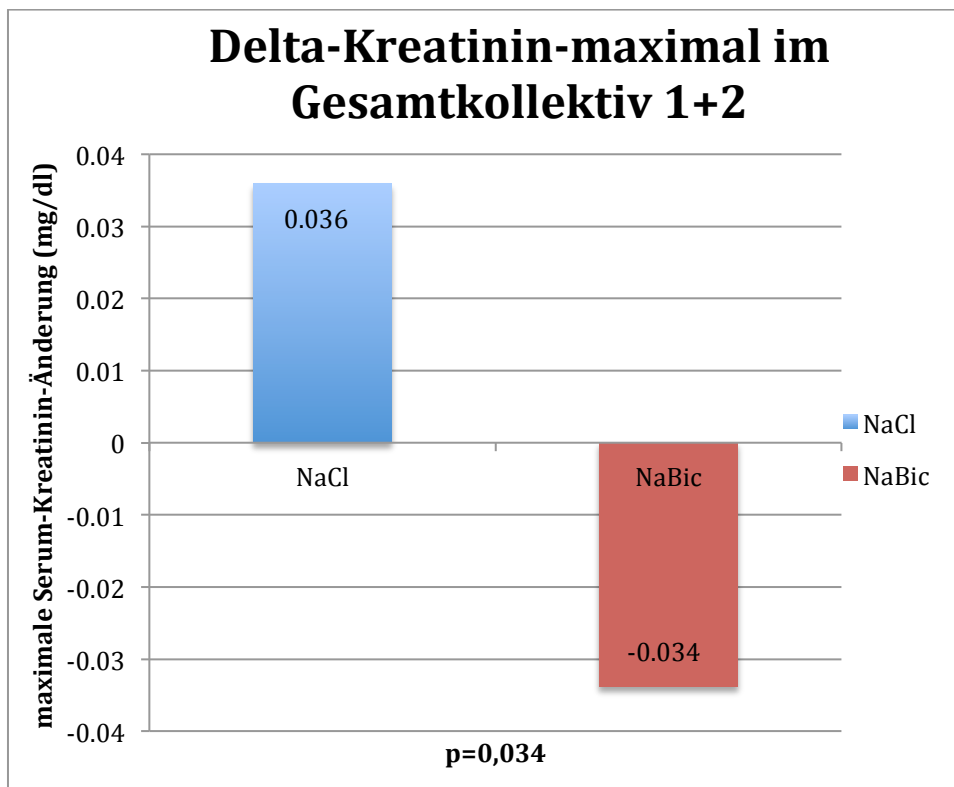


**Abbildung 29:** Verlauf Serum-Kreatinin und p-Werte in Bezug auf -1h Baseline Kreatinin im Kollektiv 1+2

Serum-Kreatinin Kollektiv 1+2	Screening	-1h	24h	48h
NaCl	1,38±0,72	1,39±0,65	1,35±0,67	1,33±0,62
NaBic	1,29±0,73	1,25±0,69	1,14±0,64	1,16±0,63
p-Wert	0,182	0,153	0,045	0,43

**Tabelle 25:** Mittelwerte des Serum-Kreatinins mit Standardabweichungen und p-Werten aus dem Vergleich der Gruppen NaCl vs. NaBic im Kollektiv 1+2

Betrachtet man die maximalen Änderungen des Serum-Kreatinins in beiden Gruppen des Gesamtkollektives 1+2, so fällt der mit  $p=0,034$  signifikante Unterschied von 0,036 in Gruppe NaCl und -0,034 in Gruppe NaBic auf. Dieser Unterschied ist mit Werten von -0,012 und -0,042 auch isoliert im Kollektiv 2 zu beobachten. Dieser fällt jedoch nicht signifikant aus.



**Abbildung 30:** Mittelwerte von Delta-Serum-Kreatinin-max. im Gesamtkollektiv 1+2

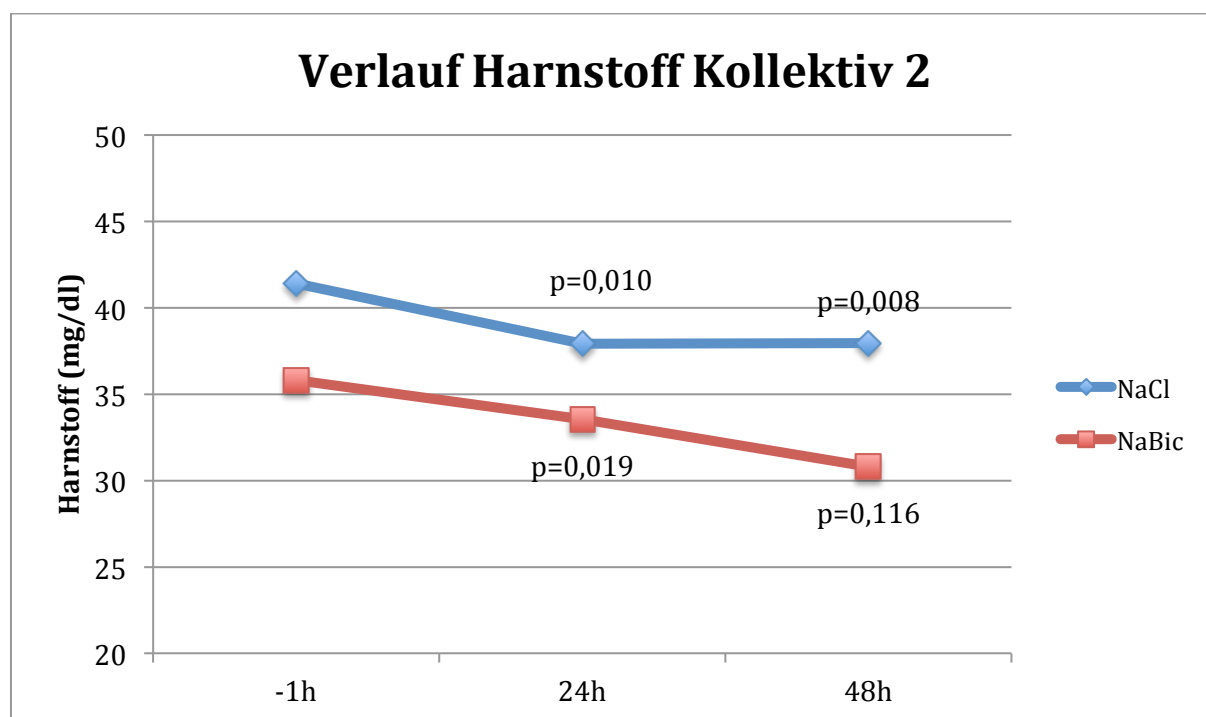
Delta-Serum-Kreatinin-maximal						
Randomisierungsarm	Mittelwert	SD	Median	Min.	Max.	Spannweite
NaCl	0,036	0,25	0	-1,1	0,7	1,8
NaBic	-0,034	0,27	0	-1,2	1,2	2,4
Insgesamt	0,002	0,26	0	-1,2	1,2	2,4

**Tabelle 26:** Delta-Serum-Kreatinin-max. im Gesamtkollektiv 1+2

#### 4.3.2.3 Harnstoff

Zuletzt soll der Verlauf des Harnstoffs in den verschiedenen Kollektiven analysiert werden.

Im Kollektiv 2 fällt ein ähnlicher Verlauf des Harnstoffs in beiden Gruppen auf. Bei 24h verzeichnen beide Gruppen einen signifikanten Abfall des Harnstoffs. Bei 48h ist der Rückgang des Harnstoffs jedoch nur für die Gruppe NaCl mit  $p=0,008$  signifikant.

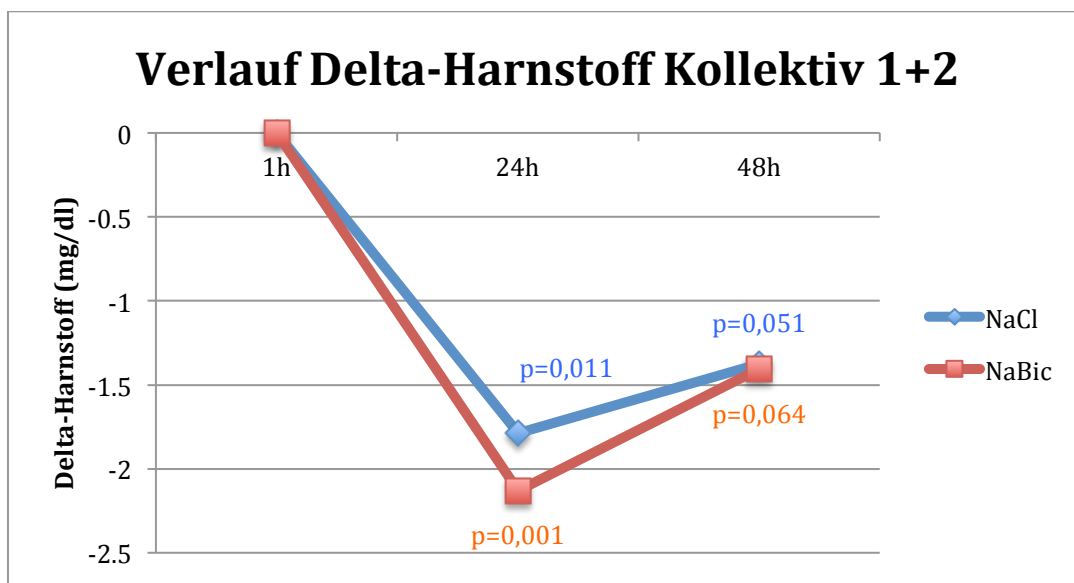


**Abbildung 31:** Verlauf Harnstoff und p-Werte in Bezug auf -1h Baseline Harnstoff im Kollektiv 2

<b>Harnstoff (mg/dl)</b> <b>Kollektiv 2</b>	<b>-1h</b>	<b>24h</b>	<b>48h</b>
<b>NaCl</b>	41,42±23,67	37,91±25,11	37,94 ±27,78
<b>NaBic</b>	35,81±19,57	33,53±18,73	30,80±15,62
<b>p-Wert</b>	0,226	0,467	0,427

**Tabelle 27:** Harnstoff Mittelwerte mit Standardabweichungen und p-Werte aus dem Vergleich der Gruppen NaCl vs. NaBic im Kollektiv 2

Im Gesamtkollektiv 1+2 sind die Delta-Harnstoff-Werte in der Gruppe NaCl mit einem  $p=0,011$  und in Gruppe NaBic mit  $p=0,001$  gegenüber dem Baseline-Nullpunkt signifikant rückläufig. Bei 48h unterscheidet sich keine Gruppe signifikant vom Nullpunkt bei -1h.



**Abbildung 32:** Verlauf Delta-Harnstoff und p-Werte in Bezug auf -1h Baseline Harnstoff im Kollektiv 1+2

Auch die absoluten Mittelwerte im Kollektiv 1+2 fallen in beiden Gruppen in fast identischem Ausmaß ab. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind bei den absoluten Mittelwerten nicht auszumachen, wie Tabelle 28 zu entnehmen ist.

<b>Harnstoff (mg/dl) Kollektiv 1+2</b>	<b>-1h</b>	<b>24h</b>	<b>48h</b>
<b>NaCl</b>	37,01±21,58	35,35±22,53	35,40±24,24
<b>NaBic</b>	32,05±19,66	29,49±18,70	30,03±18,68
<b>p-Wert</b>	0,103	0,098	0,194

**Tabelle 28:** Mittelwerte Harnstoff mit Standardabweichungen und p-Werte aus dem Vergleich der Gruppen NaCl vs. NaBic im Kollektiv 1+2

#### 4.4 Risikofaktorenanalyse

Eine Risikofaktorenanalyse wurde für das Gesamtkollektiv 1+2 durchgeführt. Die Analyse des Gesamtkollektives 1+2 mit 152 Fällen ist statistisch deutlich aussagekräftiger als eine Analyse von Kollektiv 2. Daher wurde auf die Risikofaktorenanalyse im Kollektiv 2 verzichtet.

##### 4.4.1 Subgruppenanalyse

Für alle in der folgenden Tabelle aufgeführten Gruppen wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, um herauszufinden, ob in einzelnen Gruppen die KMN signifikant häufiger auftritt als im übrigen Kollektiv. Dabei zeigten sich im Kollektiv 2 und im Gesamtkollektiv 1+2 keine signifikanten Ergebnisse.

<b>Subgruppe</b>	<b>Kollektiv 2</b>	<b>Kollektiv 1+2</b>
Serum-Kreatinin ≥0,8 mg/dl	1,000	1,000
Serum-Kreatinin ≥1,0 mg/dl	0,999	0,998
Serum-Kreatinin ≥1,3 mg/dl	0,450	0,913
BUN≥30 mg/dl	1,000	0,998
BUN≥40 mg/dl	0,999	0,998
BUN≥50 mg/dl	0,373	0,731
GFR≤30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	0,999	0,500
GFR≤45 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	0,998	0,930



GFR≤60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	0,998	0,400
----------------------------------	-------	-------

**Tabelle 29:** Signifikanzen (p-Werte) aus binär logistischer Regression für die Kollektive 2 und Gesamtkollektiv 1+2

#### 4.4.2 Einfache lineare Regression

Von 29 in der einfachen linearen Regression untersuchten Variablen zeigte sich nur für vier Variablen eine signifikante Korrelation mit der abhängigen Variablen Delta-Serum-Kreatinin-maximal. Damit ist die maximale positive Änderung des Serum-Kreatinins nach KM-Gabe in Bezug auf den Baseline-Wert zu verstehen. In der folgenden Tabelle werden die vier signifikanten Risikofaktoren aufgeführt.

Variable	R-Quadrat	Standardfehler	Regressionskoeff.	Signifikanz
KM-Menge i.a.	0,069	0,000	0,001	0,001
KM-Menge gesamt	0,082	0,000	0,001	0,000
Baseline-Kreatinin	0,067	0,031	-0,102	0,001
≥1 nephrotoxisches Medikament	0,030	0,048	0,104	0,032

**Tabelle 30:** einfache lineare Regression Gesamtkollektiv 1+2

### 4.5 Fälle mit Kontrastmittelnephropathie

#### 4.5.1 Merkmale

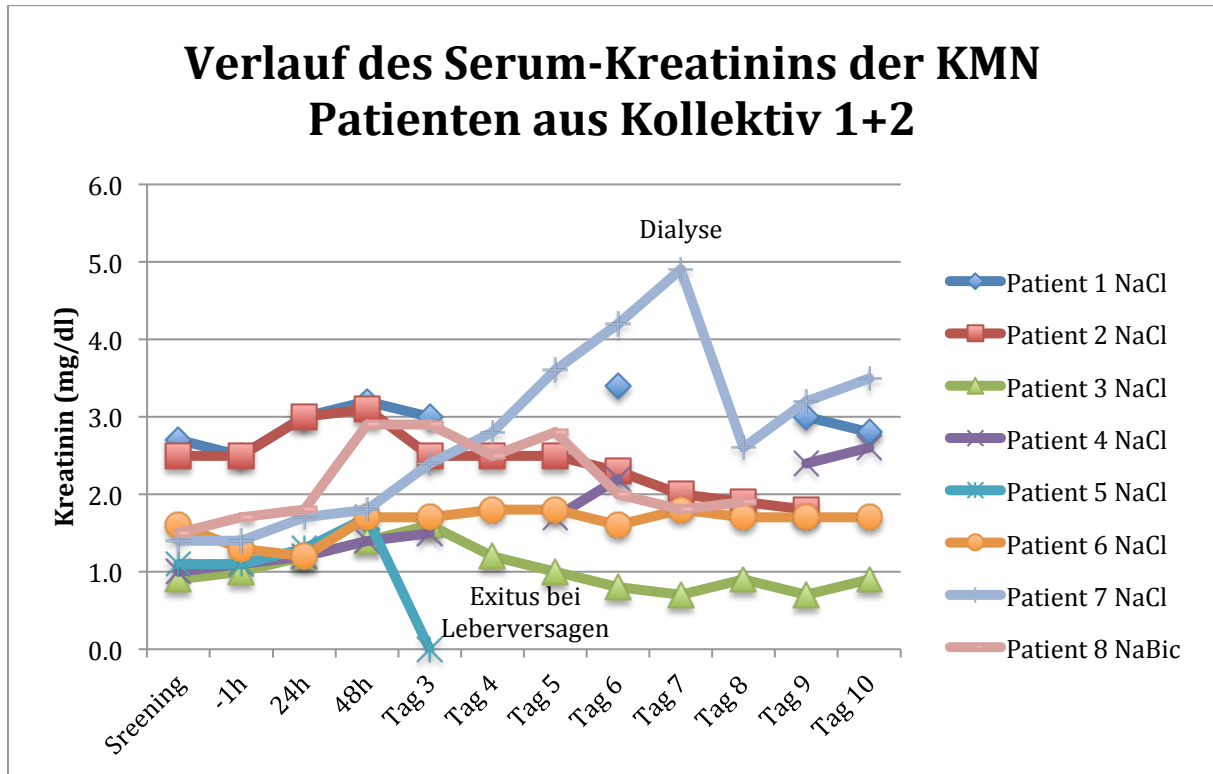
Patient	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Kollektiv</b>	1	1	1	1	2	2	2	2
<b>Gruppe: NaCl/NaBic</b>	NaCl	NaCl	NaCl	NaCl	NaCl	NaCl	NaCl	NaBic
<b>Station</b>	ICU	ICU	ICU	ICU	ICU	ICU	ICU	Normalstation
<b>Alter</b>	53	62	67	66	52	58	65	76

<b>Geschlecht</b>	m	m	w	m	m	m	w	m
<b>KM i.v./i.a.</b>	i.v.	i.v.	i.v.	i.v.	i.v.	i.v.	i.v.	i.a.
<b>KM-Gabe bei:</b>	TIPS	CT	CT	TIPS	CT	CT	CT	HK + Angio- graphie Niere
<b>KM-Menge (ml)</b>	350	100	70	200	90	90	80	440
<b>Kreatinin Screening (mg/dl)</b>	2,7	2,5	0,9	1,0	1,1	1,6	1,4	1,5
<b>Kreatinin (mg/dl) Baseline</b>	2,5	2,5	1,0	1,1	1,1	1,3	1,4	1,7
<b>Kreatinin (mg/dl) 24h</b>	3,0	3,0	1,2	1,2	1,3	1,2	1,7	1,8
<b>Kreatinin (mg/dl) 48h</b>	3,2	3,1	1,4	1,4	1,7	1,7	1,8	2,9
<b>Harnstoff (mg/dl) Baseline</b>	72	49	45	20	79	52	60	43
<b>Delta Kreatinin-max.</b>	0,7	0,6	0,4	0,3	0,6	0,4	0,4	1,2
<b>Cigarroa Quotient</b>	13,1	2,7	1,2	2,4	1,4	1,2	2,0	8,5
<b>Mehran Score</b>	11	8	8	8	9	7	6	19
<b>Diabetes</b>	-	-	-	+	-	+	-	+
<b>Hypertonus</b>	-	+	-	-	-	+	-	+
<b>Anamnestische Nierenerkrankung</b>	-	-	-	-	+	+	+	+
<b>Sepsis</b>	-	-	+	-	-	-	-	-
<b>MOV</b>	-	-	+	-	-	-	-	-
<b>Katecholamine</b>	-	-	+	-	+	-	-	-
<b>Diuretika</b>	-	+	-	+	+	+	+	-
<b>Vancomycin</b>	-	-	+	-	+	-	-	-
<b>Tacrolimus</b>	+	-	-	-	-	-	-	-
<b>Digoxin</b>	-	-	-	-	-	-	-	+

**Tabelle 31:** Merkmale der Patienten mit KMN aus Kollektiv 1+2 nach Schmid, 2009

#### 4.5.2 Entwicklung der Retentionsparameter

Um einen besseren Überblick über alle Patienten mit KMN zu bekommen, wurden die beiden Darstellungen Abbildung 33 und Tabelle 32 gewählt. Sie werden in dem Abschnitt 4.5.3 Outcome weiter beschrieben.



**Abbildung 33:** Verlauf der Serum-Kreatinin-Werte aller Patienten mit KMN aus Kollektiv 1+2

Patient	Sc	-1h	24h	48h	Tag3	Tag4	Tag5	Tag6	Tag7	Tag8	Tag9	Tag10
<u>1</u>	2.7	2.5	3	3.2	3	n.a.	n.a.	3.4	n.a.	n.a.	3	2.8
<u>2</u>	2.5	2.5	3	3.1	2.5	2.5	2.5	2.3	2	1.9	1.8	n.a.
<u>3</u>	0.9	1	1.2	1.4	1.6	1.2	1	0.8	0.7	0.9	0.7	0.9
<u>4</u>	1.0	1.1	1.2	1.4	1.5	n.a.	1.7	2.2	n.a.	n.a.	2.4	2.6
<u>5</u>	1.1	1.1	1.3	1.7	Exitus letalis bei Leberversagen							
<u>6</u>	1.6	1.3	1.2	1.7	1.7	1.8	1.8	1.6	1.8	1.7	1.7	1.7
<u>7</u>	1.4	1.4	1.7	1.8	2.4	2.8	3.6	4.2	4.9	Dialyse 3.2		3.5
<u>8</u>	1.5	1.7	1.8	2.9	2.90	2.5	2.8	2	1.8	1.9	n.a.	n.a.

**Tabelle 32:** Absolute Werte des Serum-Kreatinins für alle Patienten mit KMN im Kollektiv 1+2; n.a. = not available; Sc = Screening-Wert

### 4.5.3 Outcome

Patient 1 erhielt das KM im Rahmen einer frustranen TIPS Anlage, welche nach acht Tagen erfolgreich, jedoch ohne weiteren Studieneinschluss durchgeführt wurde. 23 Tage später entwickelte sich aufgrund eines hepatorenenalen Syndroms ein dialysepflichtiges ANV. In Folge einer hydropisch dekompensierten Leberzirrhose mit resultierender Leberinsuffizienz und einer Clostridium difficile Colitis verstarb der Patient vier Wochen später an einem MOV mit septischem Verlauf. (Schmid, 2009)

Patient 2 wurde bereits 40h nach KM-Gabe bei einer Computertomographie dialysiert. Durch ein hinzugekommenes hepatorenales Syndrom wurde der Patient nach einem viermonatigen Klinikaufenthalt mit einem Kreatinin von 2,8 mg/dl nach Hause entlassen. (Schmid, 2009)

Patient 3 wurde ebenso im Rahmen einer CT-Untersuchung KM appliziert, woraufhin sich ein ANV bei Herzinsuffizienz (NYHA III) entwickelte und drei Tage später mit einer dauerhaften Dialysetherapie begonnen werden musste. Nach 44 Tagen post KM-Gabe starb der Patient an einem Kreislaufversagen bei schwerer Sepsis. (Schmid, 2009)

Patient 4 litt ebenfalls an einer Leberzirrhose. Aufgrund hydropischer Dekompensation erfolgte eine TIPS Anlage. Nach 12 Tagen machte ein Shuntverschluss eine diesbezügliche Revision nötig. Nachdem sich das Serum-Kreatinin zwischen 2-3 mg/dl stabilisierte, konnte nach 2 Monaten eine Lebertransplantation erfolgreich durchgeführt und der Patient mit einem stabilen Serum-Kreatinin von 1,5 mg/dl nach Hause entlassen werden. (Schmid, 2009)

Im Kollektiv 2 wurden die Patienten mit KMN ebenfalls weiter beobachtet:

Auch bei Patient 5 wurde das KM in Kombination mit einer CT-Abdomen-Untersuchung appliziert, um bei vorliegendem Leberversagen, aufgrund einer äthyltoxischen Leberzirrhose, die Durchblutungssituation und eventuelle Infekte in diesem Bereich beurteilen zu können. Es lag bereits vor KM-Gabe ein hepatorenales Syndrom und eine spontan bakterielle Peritonitis vor, welche mutmaßlich zusätzlich zu dem KM zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion beitrugen. Hinzu kam, dass der Patient erst drei Tage zuvor, nach einer stattgehabten beatmungspflichtigen Pneumonie, extubiert werden und durch eine Ösophagoduodenoskopie eine ösophageale Sickerblutung gestillt werden konnte. Bei zunehmender hepatischer Dekompensation und einem Anstieg der renalen Retentionswerte verstarb der Patient 62 Stunden nach der KM-Gabe.

Patient 6 war ebenfalls an einer alkoholtoxischen Leberzirrhose im hydropisch dekompensierten Stadium erkrankt und litt zudem an einer rechtsseitigen Schrumpfniere. Die Computertomographie mit KM wurde zur Planung vor TIPS Anlage und zum Ausschluss eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) durchgeführt. Nachdem sich zehn Tage nach KM-Gabe das Serum-Kreatinin mit 1,3mg/dl rückläufig zeigte und sich der Patient im stabilen Zustand befand, konnte er von der internistischen Intensivstation auf Normalstation verlegt werden. Nachdem sich in der CT-Untersuchung ein HCC im fortgeschrittenen Stadium darstellte, wurde der Patient über seine infauste Prognose aufgrund des Tumorleidens aufgeklärt, nach Hause entlassen und in einem palliativen Therapiekonzept ambulant weiter betreut.

Bei Patient 7 erfolgte die KM-Gabe in der CT zum Ausschluss einer intraabdominellen Blutung bei blutigem Aszitespunktat unter plasmatischer Gerinnungshemmung, welche wegen einer Mitralklappenprothese nicht pausiert werden konnte. Daher befand er sich zur Überwachung auf Intensivstation. Zwei Tage nach KM-Gabe wurde der nicht mehr benötigte arterielle Zugang entfernt. Der daraufhin angelegte Druckverband wurde jedoch vom Patienten nicht toleriert und entfernt, woraufhin sich eine Hb-wirksame arterielle Blutung der Arteria femoralis entwickelte, welche nur gefäßchirurgisch beherrscht werden konnte. Während der postoperativen Überwachung stieg das Serum-Kreatinin bei vorbekannter chronischer Niereninsuffizienz bis auf 4,9 mg/dl und der Serum-Harnstoff auf max. 68 mg/dl an. Daraufhin erfolgten ab dem siebten Tag nach KM-Gabe intermittierende Dialysen. Im weiteren Verlauf musste der Patient sich einem dauerhaften Nierenersatzverfahren unterziehen. Diverse Pneumonien mussten intensivmedizinisch behandelt werden. Der Patient verstarb knapp drei Monate später an einem therapierefraktären Kreislaufversagen, das auf eine globale Herzinsuffizienz zurückzuführen war.

Patient 8 war der einzige KMN-Patient, welcher prophylaktisch mit der Studienmedikation von 0,154 molarem Bikarbonat behandelt wurde. Eine bei Patient 8 vorliegende dekompensierte Herzinsuffizienz äußerte sich vor KM-Gabe durch zunehmende Belastungsdyspnoe und Orthopnoe. Da der Patient zusätzlich klinische Zeichen eines Myokardinfarktes angab, wurde trotz einer vorbestehenden Niereninsuffizienz eine Herzkatheteruntersuchung und Darstellung der Nierenarterien mit KM durchgeführt. Daraufhin entwickelte sich ein akutes auf ein chronisches Nierenversagen mit einem Serum-Kreatinin-Anstieg bis zu 2,9 mg/dl. Nachdem sich die Nierenfunktion unter rückläufigem Serum-Kreatinin, zuletzt gemessen mit 1,5 mg/dl elf Tage nach KM-Gabe, besserte,

musste der Patient aufgrund einer transfusionspflichtigen oberen gastrointestinalen Blutung, unter Marcumartherapie, weitere zwei Monate stationär behandelt werden, bevor er nach Hause entlassen werden konnte.

## 5 Diskussion

### 5.1 Bewertung der Ergebnisse

Wichtigste Voraussetzung für aussagekräftige Ergebnisse ist eine Vergleichbarkeit der Patientengruppen NaCl und NaBic. Anhand des Vergleichs der Patientencharakteristika in beiden Gruppen konnte gezeigt werden, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede vorliegen. Da die Studie prospektiv, randomisiert und doppelblind durchgeführt wurde, ist davon auszugehen, dass die Unterschiede in den Gruppen NaCl und NaBic im Gesamtkollektiv zufälliger Natur und statistisch nicht signifikant sind. Darüber hinaus wurden die Verläufe ausgewertet und durch die Werte zu den jeweiligen Messzeitpunkten auf den Baseline-Wert bezogen. Somit wird unterschiedlichen Ausgangswerten Rechnung getragen.

Bei der Auswertung wissenschaftlicher Studien gibt es mehrere Modi, welche einer Analyse zu Grunde liegen können. Einer davon ist die bereits genannte *per protocol* Analyse. Hier steht das Studienprotokoll im Fokus des Blickfeldes. Ziel dieser Auswertungsform ist es, auch bei kleineren Fallzahlen möglichst sensitiv Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit verschiedener Medikamente erfassen zu können. Hierfür sollen nur Fälle mit in eine Auswertung einbezogen werden, welche mit dem Prüfplan konform sind.

Eine *intention to treat*-Population umfasst alle in einer Studie gesammelten Daten, mit samt den Fehlern und Verstößen gegen das Studienprotokoll, welche zwangsläufig im Rahmen einer klinischen Studie und selbstverständlich auch später bei Anwendung einer bereits etablierten Methode oder eines Medikaments auftreten.

Die eben genannten Charakteristika kommen jedoch nur zum Tragen, wenn eine ausreichend hohe Fallzahl vorliegt und so die klinische Realität gut widerspiegelt werden kann.

Da davon auszugehen war, dass durch die Theophyllinprophylaxe in beiden Gruppen die Inzidenz der KMN niedrig sein würde, was die Effektgröße einer zusätzlichen NaBic-Prophylaxe vermutlich reduziert, wurde im Hinblick auf die monozentrisch rekrutierbare Patientenzahl a priori eine *per protocol* Analyse für sämtliche Endpunkte festgelegt.

Primärer Endpunkt der Studie war die Entwicklung einer KMN, definiert als Serum-Kreatinin-Anstieg um mind. 25% oder 0,5 mg/dl innerhalb 48h nach KM-Gabe ohne Vorliegen anderer Ursachen.

Wendet man diese Definition in der vorliegenden Studie an, so ergibt sich im Gesamtkollektiv 1+2 eine Inzidenz von 9,0% in der Gruppe NaCl und 1,4% in Gruppe NaBic. Die relative Risikoreduktion in der Gruppe mit NaBic gegenüber einer Prophylaxe mit NaCl liegt bei 84%. Sie ist daher noch höher als dies bisher in den Metaanalysen von Jang und Wiedermann et al. nachgewiesen wurde; hier konnte eine maximale relative Risikoreduktion von maximal 60% beobachtet werden. (Jang et al., 2012; Wiedermann et al., 2010) Eine mögliche Begründung für diesen Zugewinn an Risikoreduktion ist die Kombination aus Theophyllin und NaBic. Wie bereits in der Fragestellung der Studie beschrieben, sind die Wirkmechanismen von NaBic und Theophyllin an unterschiedlichen Stellen der Pathogenese der KMN anzusiedeln, so dass additive Effekte dieser beiden Medikamente durchaus denkbar sind.

Bei der Betrachtung der Zusammensetzung des Gesamtkollektives fällt weiterhin auf, dass die Studie mit einem Anteil von 63% sehr viele intensivmedizinisch betreute Patienten beinhaltet. Diese wurden gemäß des Studienprotokolls teils bei normwertigem Serum-Kreatinin eingeschlossen, da man davon ausgehen muss, dass diese Patienten aufgrund ihres Risikoprofils und der schweren Grunderkrankungen, ein hohes Risiko für die Entwicklung einer KMN haben. Da es sich um eine internistische, schwerpunktmäßig gastroenterologisch orientierte Intensivstation handelt, wurden beispielsweise Patienten mit Erkrankungen wie akuter Pankreatitis und fortgeschrittener Leberzirrhose in die Studie eingeschlossen. Bereits vor KM-Gabe waren 27,6% der Patienten in Kollektiv 1+2 katecholaminpflichtig und 36,2% litten an einer vorbestehenden nicht weiter klassifizierten Nierenerkrankung.

Obwohl bei diesen Intensivpatienten in den meisten Fällen ein PiCCO-gestütztes Volumenmanagement vorlag, ist davon auszugehen, dass für diese Patienten ob der Grunderkrankungen durch Volumenmangelzustände und schlechter Herzindex-Werte ein höheres Risiko für eine KMN besteht.

Mit einer Gesamt-Inzidenz der KMN von 5,3% gliedert sich die Studie, bezogen auf das Gesamtkollektiv 1+2, im unteren Bereich der Werte ein, vergleicht man sie mit anderen Studien, welche einen ähnlich hohen Anteil an i.v. Gaben von KM in der CT aufweisen. Legt man jedoch das Augenmerk speziell auf die beiden Gruppen NaCl und NaBic, so



wird deutlich, dass sich Gruppe NaBic mit 1,4% durch eine mit  $p=0,035$  statistisch signifikant geringere Inzidenz abhebt. Die Gruppe NaCl liegt mit 9% eher im oberen Bereich der Inzidenzen verglichen mit anderen ähnlichen Studien. Dies geht aus der folgenden Tabelle hervor.

Der beste Vergleich lässt sich jedoch zu den Studien von Huber et al. aus den Jahren 2001 und 2006 herstellen, da diese Studien ebenfalls am Klinikum rechts der Isar mit einem ähnlich hohen Anteil an schwerstkranken Intensivpatienten und ähnlichen Baseline-Serum-Kreatinin-Werten durchgeführt wurden. Hier zeigt sich, dass die Gruppe NaBic sogar eine niedrigere Inzidenz als die Kollektive von Huber et al. aus den Jahren 2001 und 2006 besitzt, bei denen ebenso eine Prophylaxe mit Theophyllin, jedoch ohne die Kombination mit NaCl und NaBic betrieben wurde.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick zu vergleichbaren Studien.

Studie	Over all Inzidenz	Fallzahl	Baseline-Serum-Kreatinin	Prophylaxe	Anteil CT
Huber 2001	6%	151	1,25	Theophyllin/ACC	86%
Havemann 2006	1,4%	486	1,0	ACC	100%
Huber 2006	2%	150	1,47	Theophyllin	86%
Poletti 2007	13%	87	unbekannt	ACC/NaCl	100%
Mitchell 2007	12%	354	unbekannt	ACC	100%
Dittrich 2007	2%	162	unbekannt	ohne	100%
Dillman 2012	11%	389	0,9	ohne	100%
vorliegende Studie	5,3%	152	1,32	Theophyllin+NaCl/ Theophyllin+NaBic	82%

**Tabelle 33:** Überblick vergleichbarer Studien nach Schmid, 2009

Während die Inzidenz nach einer festen Definition in beiden Gruppen verglichen werden kann, müssen die sekundären Endpunkte als Verläufe der Blut- und Urinwerte gegenübergestellt werden. Vor allem die Retentionsparameter der Niere, wie Harnstoff, Serum-Kreatinin und die GFR als Nierenfunktionsmaß sind wichtig, um auch geringe Unterschiede zwischen den Gruppen NaCl und NaBic zu detektieren, welche durch den harten Endpunkt Inzidenz der KMN nicht erfasst werden.

Hinsichtlich der sekundären Endpunkte zeigten sich im Kollektiv 1+2 deutliche Unterschiede. So liegen die Serum-Kreatinin-Werte von der Gruppe NaBic bei 24h signifikant niedriger als diejenigen von der Gruppe NaCl. Auch innerhalb der Gruppe betrachtet liegen die Serum-Kreatinin-Werte 24h und 48h nach KM-Gabe bei der Gruppe NaBic

niedriger als vor KM-Gabe. Bei der Gruppe NaCl lassen sich in diesen Punkten keine signifikanten Unterschiede zum Baseline-Serum-Kreatinin ausmachen.

Sehr ähnlich lassen sich die Ergebnisse bei der Auswertung der GFR in Kollektiv 1+2 interpretieren: Während in beiden Gruppen die GFR ansteigt, ist diese Verbesserung nur in der Gruppe NaBic gegenüber dem Baseline-Wert signifikant. Ein Unterschied zeigt sich wiederum bei 24h, wo der Anstieg der GFR in der Gruppe NaBic statistisch deutlich positiver ausfällt als in der Gruppe NaCl.

Bei dem Retentionsparameter Harnstoff sind im Gesamtkollektiv 1+2 und im Kollektiv 2 alleine ähnliche Beobachtungen zu machen. In beiden Prophylaxeregime-Gruppen fallen die Werte bis 24h -für die Gruppe NaBic hochsignifikant und für die Gruppe NaCl signifikant- ab, bis 48h wieder ein leichter Anstieg zu verzeichnen ist, wobei die Harnstoff-Werte bei 48h immer noch deutlich unter den jeweiligen Baseline-Werten liegen.

Im Verlauf des Harnstoffs lassen sich sowohl im Gesamtkollektiv1+2 als auch im Kollektiv 2 keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ausmachen. Diese Tatsache ist mutmaßlich der Eigenschaft von Harnstoff geschuldet, dass in diesen Parameter diverse extrarenale Störfaktoren wie zum Beispiel Proteinzufuhr und Kortisolstoffwechsel einfließen.

Aus dem Verlauf der Parameter Serum-Kreatinin, GFR und Harnstoff im Gesamtkollektiv 1+2 wird ersichtlich, dass die Prophylaxe mit Theophyllin, welche in beiden Gruppen angewendet wurde, zu einer verbesserten Filtrationsleistung nach KM-Gabe beiträgt. Darüber hinaus werden diese Vorteile deutlich durch die Gabe von NaBic unterstützt, so dass insgesamt ein additiver Effekt von NaBic und Theophyllin zustande kommt. Insgesamt werden in den sekundären Endpunkten signifikante Vorteile gegenüber der Kombination Theophyllin und NaCl deutlich.

In der BGA fällt im Kollektiv 2 und im Gesamtkollektiv 1+2 eine Alkalisierung in der Gruppe NaBic durch höhere pH-, Bikarbonat- und BE-Werte auf. Diese konnte sechs Stunden nach KM-Gabe als Maximum der genannten Parameter in der BGA gemessen werden und ist der Wirkung des 0,154 molaren Bikarbonats zuzuschreiben.

Eine zu erwartende Alkalisierung zeigt sich auch beim Urin-pH in einem fast parallelen Anstieg ab sechs Stunden nach KM-Gabe. Hier sind keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen zu erkennen. So steigen beide Gruppen mit dem Urin-pH um annähernd 2 Punkte an und bleiben bis 48h nach KM-Gabe auf diesem Niveau.

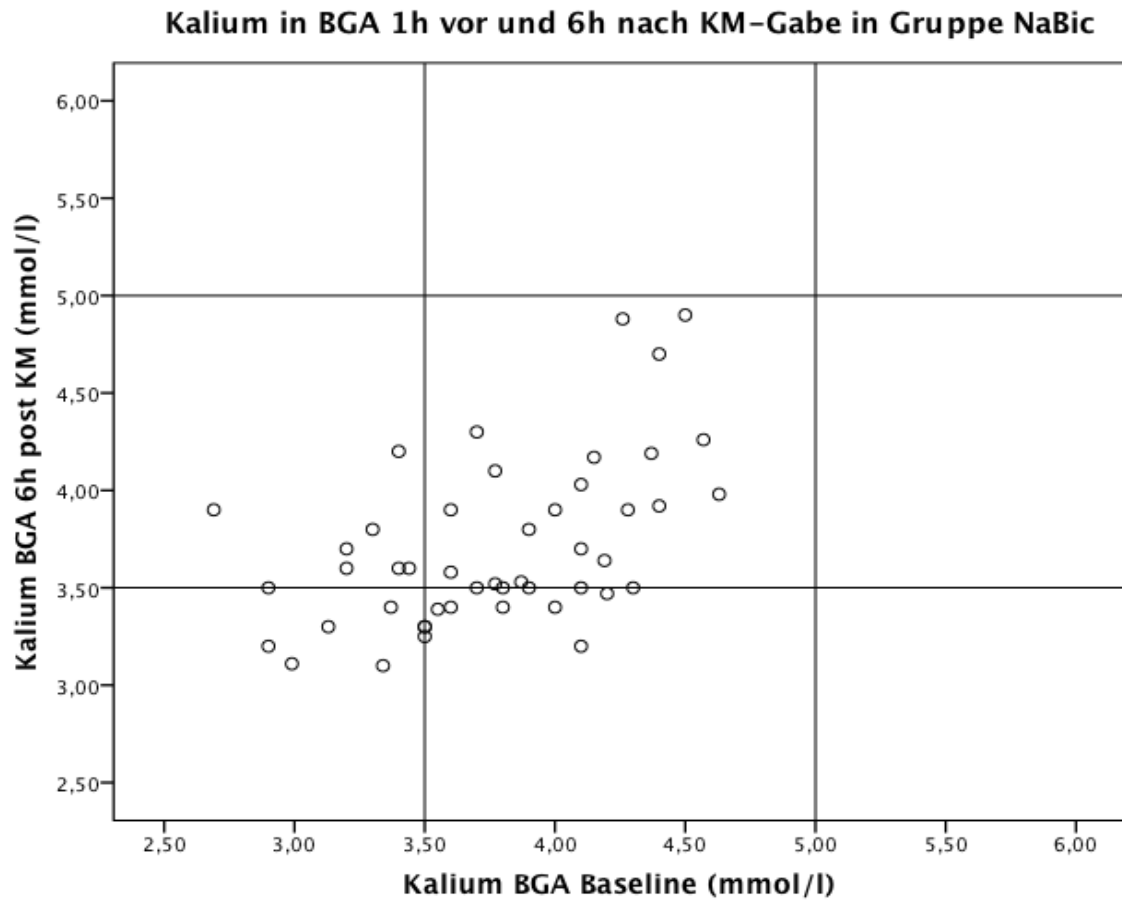
Diese Beobachtung legt nahe, dass es in beiden Gruppen nach KM-Gabe zu Basenverlusten über den Urin kommt, welche in der Gruppe NaBic durch Bikarbonat kompensiert werden kann (vgl. Abbildung 17).

Dass es in der Gruppe NaBic zu einer Alkalisierung des Harns kommt, ist nach Merten et al. zu erwarten. Wieso man die Alkalisierung des Harns auch in der Gruppe NaCl beobachten kann, ist schwer zu beantworten.

In der Tat kann in beiden Gruppen davon ausgegangen werden, dass der höhere pH-Wert im Urin einen Indikator für den ebenfalls alkalischen Harn im proximalen Tubulus darstellt. Ein Anstieg des pH-Wertes im proximalen Tubulus hat sich wiederum am Tiermodell als nephroprotektiv in Bezug auf KM-induzierte Nierenschäden erwiesen. (Merten, Burgess, Rittase, et al., 2004)

Bei der Analyse der Verläufe von Kalium in der BGA sinkt die Gruppe NaBic unter das Baseline-Level ab. Da die Hypokaliämie eine unerwünschte Nebenwirkung der Gabe von Bikarbonat darstellt, ist es wichtig zu wissen, dass die absoluten Mittelwerte des Kaliums weder in der NaCl noch in der NaBic Gruppe unter den Normwert von 3,5 mmol/l gefallen sind.

Um zu erfahren, ob Patienten der Gruppe NaBic häufiger unter der unerwünschten Nebenwirkung Hypokaliämie nach Bikarbonatgabe leiden, wurde für jede Gruppe jeweils ein Streudiagramm angefertigt. Hierin sind die Kaliumkonzentrationen in der BGA vor und nach der Studienmedikation aufgeführt. Man kann in den folgenden beiden Abbildungen erkennen, dass es in der Gruppe NaCl neun Fälle gibt, bei denen Patienten vor der Studienmedikation normo- und danach hypokaliäm waren. In Gruppe NaBic sind dies acht Fälle. Außerdem gibt es in der Gruppe NaCl drei und in der Gruppe NaBic acht Fälle von Hypokaliämie vor und Normokaliämie nach Studienmedikation. Es liegt somit keine erhöhte Zahl von Hypokaliämien nach Bikarbonatgabe vor.



**Abbildung 34:** Kalium in der BGA vor und nach KM-Gabe in der Gruppe NaBic Kollektiv  
1+2



Sowohl zwischen beiden Gruppen als auch innerhalb der Gruppen zeigen sich in Bezug auf den Ausgangswert im Verlauf des Natriums im Urin keine signifikanten Unterschiede.

Um durch die vorliegende Studie mögliche Risikofaktoren der KMN aufdecken zu können, sollen nun die Ergebnisse der Regressions- und Subgruppenanalyse erörtert werden.

Obwohl sich in der Subgruppenanalyse (vgl. Tabelle 29) keine signifikanten Ergebnisse bezüglich eines erhöhten Erkrankungsrisikos für eine KMN hinsichtlich der untersuchten Gruppen zeigten, konnten in der linearen Regressionsanalyse dennoch einschlägige Risikofaktoren identifiziert werden.

Die einfache lineare Regressionsanalyse konnte auf signifikantem Niveau darlegen, dass mit i.a.-Gabe des KMs, höheren KM Mengen sowie höherem Baseline-Kreatinin ein erhöhtes Risiko verbunden ist, an einer KMN zu erkranken. (vgl. Cigarroa et al. 1989, Davidson et al. 2006, Keaney et al. 2013, Mueller et al. 2004 und McCullough et al. 1997)

Dies ist ein Ergebnis, zu dem auch andere Arbeiten kamen. Hierdurch wird die Wichtigkeit dieser Risikofaktoren unterstrichen.

Ebenso zeigte sich, wie auch schon in anderen Arbeiten, dass die Einnahme von einem oder mehreren potentiell nephrotoxischen Medikamenten aus der folgenden Liste mit einer höheren maximalen Änderung des Serum-Kreatinin-Spiegels verbunden war:

- Vancomycin, Amphotericin B, Aminoglykoside, Cyclosporin A
- Diuretika
- NSAR (vgl. Rudnick 2013)

Über die Risikofaktoridentifikation hinaus muss den Patienten besondere Aufmerksamkeit gelten, welche im Laufe der Studie eine KMN entwickelten.

Von acht Patienten aus dem Gesamtkollektiv, bei denen eine KMN auftrat, war nur einer, welcher KM i.a. in einer sehr hohen Dosis, nämlich 440ml, erhielt. Da in diesem Fall das KM nach der Herzkatheteruntersuchung im Rahmen der Abklärung einer Nierenarterienstenose direkt in die Nierenarterie verabreicht wurde, ist davon auszugehen, dass dadurch ein besonders hohes Risiko für eine KMN bestand. Dies spiegelt sich in einem Mehran-Score von 19 wider und resultiert in einem Delta-Serum-Kreatinin von 1,2 mg/dl. Letztgenannter Patient war der einzige, welcher aufgrund der Randomisierung in der Studie NaBic erhielt.

Alle übrigen Patienten mit KMN erhielten das KM i.v. . Bei nur drei Patienten lag die KM-Menge über 150 ml, was in einigen Publikationen als unabhängiger Risikofaktor ange-

geben wird. (Albert et al., 1994; Davidson et al., 2006; Keaney et al., 2013; McCullough et al., 1997; Taliercio et al., 1986) Jedoch traten auch bei Werten von 70-90 ml KMn auf. Dies bestätigt die Beobachtung, dass es keine Untergrenze für KM-Volumina gibt, ab der das Auftreten von KMn ausgeschlossen werden kann. So kann laut Manske et al. bei Diabetikern mit ausgeprägter Niereninsuffizienz bereits bei KM Mengen unter 30 ml eine KMn auftreten. (Davidson et al., 2006; Manske et al., 1990)

Als Risikofaktor wurde bei allen Patienten mit KMn mindestens ein nephrotoxisches Medikament identifiziert, wozu auch Diuretika zum Zeitpunkt der KM-Gabe zählten. Die Kanadische Gesellschaft für Radiologie fordert daher, dass nephrotoxische Medikamente, soweit dies möglich ist, mind. 48h vor KM-Gabe abgesetzt werden sollten. (Benko et al., 2007)

Weiterhin hatten alle Patienten mit KMn einen Mehran-Score von mindestens 5. Mehran et al. geben in ihrer Studie an, dass bei einem Score-Wert von 6-10 ein erhöhtes Risiko von 14% für eine KMn besteht. (Mehran et al., 2004) Die Bedeutung des Cigarroa-Quotienten und Mehran-Scores wird ebenfalls durch das Vorliegen der höchsten Delta-Serum-Kreatinin-Werte bei gleichzeitig hohen Werten dieser Scores unter den KMn-Patienten deutlich.

Abschließend lässt sich feststellen, dass von allen an KMn erkrankten Patienten vier rasch verstarben, vier weitere einer Dialysebehandlung zugeführt werden mussten, die wiederum bei drei Patienten dauerhaft fortgeführt wurde, und sich nur bei zwei der Patienten das Serum-Kreatinin auf einem Niveau von 1,5 - 1,3 mg/dl stabilisierte.

Die Analyse der KMn-Patienten zeigt somit klar die Relevanz und Bedeutung der Diagnose KMn bezüglich ihrer Morbidität und Mortalität, wie dies schon in zahlreichen weiteren Studien herausgestellt wurde. (McCullough et al., 1997; Shema et al., 2009)

Dies unterstreicht die Bedeutung des signifikanten Benefits durch die Prophylaxe der KMn mit NaBic und Theophyllin gegenüber NaCl und Theophyllin. Begründet ist dies zum einen durch die signifikant geringere Inzidenz der KMn und zum anderen durch die bessere Nierenfunktion, gemessen an GFR und Serum-Kreatinin in der Gruppe, welche das 0,154 molare Natriumbikarbonat zusammen mit Theophyllin vor und nach KM-Gabe erhielt.

Darüber hinaus sollten Risikofaktoren, wie nephrotoxische Medikation, i.a. KM-Gabe, große KM-Mengen und ein hoher Cigarroa-Quotient möglichst streng bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden.

Mit einer adäquaten Patientenselektion, Risikobewertung und Indikationsstellung zur KM-Gabe in Kombination mit der Prophylaxe aus NaBic und Theophyllin ist zu erwarten, dass die Inzidenz und damit auch die Morbidität und Mortalität durch die KMN gesenkt werden kann. Darüber hinaus könnten unnötig lange Krankenhausaufenthalte und damit verbundene Mehrkosten für Kliniken aufgrund des praktizierten Abrechnungssystems in Fallpauschalen vermieden werden.

## 5.2 Prophylaxeregime der Studie

In dieser Studie wurden streng genommen drei verschiedene Prophylaxeregime zur Vorbeugung der KMN eingesetzt, welche im Folgenden hinsichtlich der Wirkungsmechanismen der erwünschten und unerwünschten Wirkungen, sowie der aktuellen Datenlage erörtert werden sollen.

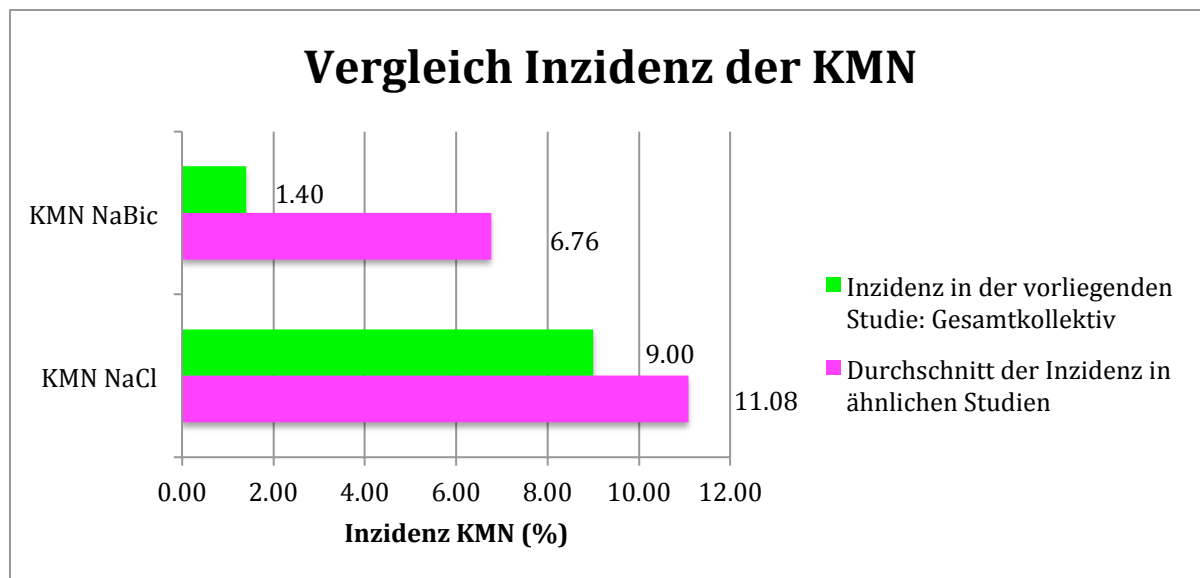
Die Hydrierung mit NaCl vor und nach KM-Gabe ist derzeit die Methode, welche im klinischen Alltag am häufigsten Anwendung findet. Die Effekte dieser Art der Prophylaxe sind unbestritten in ihren Vorteilen gegenüber einer KM-Gabe ohne Hydrierung. Nach heutigem Stand ist eine Studie, welche diese Vorteile an Patienten aufdecken sollte, ethisch nur schwer vertretbar, da das Risiko für eine KMN ohne Prophylaxe bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren unverhältnismäßig hoch ist.

Es gibt nur zwei klinisch prospektive Studien, welche dies untersuchen sollten: So konnten Trivedi et al. 2003 in einer kleinen Studie mit n=53 Patienten zeigen, dass nach Herzkatheteruntersuchungen mit jodhaltigem KM in der Gruppe, welche mit NaCl hydriert wurde, die KMN mit einer Inzidenz von 3,7%, in der Kontrollgruppe mit 34,6% und einem  $p=0,005$  signifikant häufiger auftrat. (Trivedi et al., 2003)

Maioli et al. demonstrierten 2011 in einer Studie an 450 Patienten, dass die Inzidenz der KMN in den Gruppen mit Hydrierung durch NaCl bei 22,7% und durch NaBic bei 12%, im Gegensatz zu der Gruppe ohne Hydrierung bei 27,3% lag. (Maioli et al., 2011)

Aus diesen Daten geht ein klarer Nutzen der Hydrierung durch NaCl vor KM-Gabe im Vergleich zu einer unterbliebenen medikamentösen Prophylaxe hervor. Vergleicht man die Inzidenz der KMN der hier behandelten Studie in beiden Gruppen mit einem Durchschnitt aus ähnlichen Studien, so entsteht folgendes Bild:





**Abbildung 36:** Vergleich der Inzidenz der KMN in der vorliegenden Studie mit dem Durchschnitt der Inzidenz-Werte aus ähnlichen Studien (Adolph et al., 2008; Briguori et al., 2007; Briguori et al., 2011; Hafiz et al., 2012; Lee et al., 2011; Maioli et al., 2011; Motohiro et al., 2011; Ozcan et al., 2007; Recio-Mayoral et al., 2007; Vasheghani-Farahani et al., 2009)

Aus der oben aufgeführten Abbildung ist ersichtlich, dass die Inzidenz der KMN in der vorliegenden Studie im Gesamtkollektiv - obwohl es sich um ein Risikokollektiv für die KMN handelt - in der NaCl Gruppe mit 9,00% etwas geringer ist als in den vergleichbaren Studien mit 11,08%. Dies könnte an dem Vorteil von Theophyllin in der Prophylaxe liegen. Jedoch ist der Unterschied eher als marginal einzustufen und bestätigt mehr die Vergleichbarkeit mit den hier als repräsentativ gewählten Studien. Die Differenz der Inzidenzen in Gruppe NaBic fällt deutlich größer aus und soll im Weiteren erörtert werden.

Darüber hinaus ist NaCl ein sehr kostengünstiges und überall schnell verfügbares Medikament, das nebenwirkungsarm ist. Als mögliches Risiko ist vor allem die hyperchlorämische metabolische Azidose zu nennen, die jedoch meist eher als ein selbstlimitierender Zustand und auch nur nach Applikation großer Mengen an NaCl auftritt. (Guidet et al., 2010)

Um den positiven Effekt an der *macula densa* mit verminderter Aktivierung des RAAS zu bewirken, ist es sinnvoll eine Hydrierung mit isotonem NaCl durchzuführen. Studien haben gezeigt, dass 0,45%iges NaCl der Hydrierung mit 0,9%igem NaCl unterlegen ist.

Vermutlich ist eine Konzentration von 0,45%igem NaCl nicht in der Lage die gewünschten Effekte mit verminderter RAAS Aktivierung zu erreichen. (Mueller et al., 2002; Stacul et al., 2006)

Zur Dosierung von NaCl bei der Hydrierung vor KM-Gabe gibt es verschiedene Schemata, welche sich sowohl im Gesamtvolumen, als auch im Zeitpunkt der Hydrierung unterscheiden. So wurden in jüngst veröffentlichten Studien von Bilasy et al. und Klima et al. Patienten mit 0,9%igem NaCl über 24h mit 1ml/kg/h bereits ab 12h vor KM-Gabe gewässert. (Bilasy et al., 2012; Klima et al., 2012) Hiergegen könnte man einwenden, dass Notfallpatienten eventuell von einem solchen Hydrierungsschema ob der Vorlaufzeit nicht profitieren können.

Insgesamt haben sich Hydrierungsregime etabliert, bei denen über eine Stunde vor KM-Gabe 3ml/kg/h und danach über sechs Stunden 1ml/kg/h infundiert wurde. Dieses und ähnliche Schemata wurden bislang in den meisten Studien angewendet. (Brar et al., 2008; Merten, Burgess, Gray, et al., 2004; Ozcan et al., 2007) So können die Vorteile einer Prophylaxe auch Notfallpatienten zu Gute kommen, deren Risiko für eine KMN kurz nach Einlieferung in die Klinik oft durch mangelnde Informationen nicht abzuschätzen ist.

Außerdem sind die klinische Durchführbarkeit und die Patientenfreundlichkeit am positivsten zu bewerten, wenn Patienten nicht allzu lange auf den Infusomaten angewiesen sind. Ferner erhöht sich mit der längeren Dauer des Hydrierungsschemas die Fehleranfälligkeit, da bei Patienten, welchen aus pflegetechnischen Gründen einmal die Infusion abgehängt wird, oft versäumt wird diese wieder anzuschließen.

In der Gruppe NaBic wurden den Studienteilnehmern genau genommen drei verschiedene Medikamente verabreicht, da 0,154 molares Bikarbonat in Lösung mit 0,9%igem NaCl und eine halbe Stunde vor KM-Gabe zusätzlich 200mg Theophyllin appliziert wurden. Somit konnte in dieser Gruppe außer den Wirkungen von Theophyllin und NaCl auch die antioxidative und alkalisierende Komponente von Bikarbonat zum Tragen kommen.

Da Bikarbonat in der gebräuchlichen Konzentration von 8,4% weitaus häufiger mögliche Nebenwirkungen wie Venenreizung, Hypokaliämie, metabolische Alkalose und Arzneimittelinteraktionen induziert, kommt es in dieser Dosierung vor allem in der Intensivmedizin zum Einsatz. Bei metabolischen Entgleisungen, wie im Falle einer lebensbedrohlichen Azidose wird Bikarbonat über zentralvenöse Katheter gegeben, um Venenreizungen zu vermeiden. Diese Nebenwirkungen sind in ihrem Auftreten nahezu elimi-

niert, wählt man für die Hydrierung eine 0,154 molare Bikarbonatlösung. Diese wurde 2004 von Merten et al. erfolgreich etabliert. (Merten, Burgess, Gray, et al., 2004) Dadurch werden nicht nur unerwünschte Nebenwirkungen vermieden, sondern es wird auch die Applikation über periphere Venenverweilkanülen möglich. So blieben in der vorliegenden Studie Nebenwirkungen wie Hypokaliämie und Venenreizungen aus. Aufgrund der bereits für NaCl beschriebenen Vorteile, wurde sowohl für NaBic als auch für NaCl das gleiche Hydrierungsschema angewendet.

Die Datenlage bezüglich der Effektivität einer Hydrierung mit NaBic ist durchaus als heterogen anzusehen. Dies liegt mitunter daran, dass die einzelnen Studien unterschiedliche Protokolle besitzen und damit die Verteilung der Risikofaktoren unterschiedlich ist. Zum Anderen gibt es nur wenige Studien, welche randomisierte Gruppen gegenüberstellen, die sich in der Prophylaxe lediglich in der Gabe NaCl oder NaBic unterscheiden.

So wurde die REMEDIAL II Studie von Briguori et al. für zwei Gruppen randomisiert, in der die eine mit ACC und NaBic und die andere mit ACC, NaCl, Furosemid und dem RenalGuardSystem™ behandelt wurde. Das RenalGuardSystem™ ist eine Methode, bei der durch forcierte Diurese mit Furosemid und durch gleichzeitige an die momentane Ausscheidung angepasste Volumengabe die Inzidenz der KMN gesenkt werden soll. Durch die Anwendung des RenalGuardSystem™ konnte die Inzidenz der KMN deutlich reduziert werden (vgl. Abbildung 37). (Briguori et al., 2011) So scheint die Hydrierung mit NaCl und dem RenalGuardSystem™ eine Methode zu sein, die in Folgestudien, jedoch in finanziell von Sponsoren unabhängiger Struktur weiter untersucht werden sollte.

Andere Studien (wie Merten 2004, Ozcan 2007, Recio 2007, Briguori 2007, Maioli 2011 und Motohiro 2011), welche eine Gabe von NaCl mit der Wässerung durch NaBic untersuchten, legen nahe, dass aufgrund der signifikant niedrigeren Inzidenzen der KMN in den Gruppen mit NaBic Hydrierung diese einer Wässerung mit NaCl überlegen ist. Eine besonders hohe Gesamt-Inzidenz der KMN mit 20,6% fällt in der Studie von Maioli et al. auf. Dies liegt mitunter an dem Patientenkollektiv, bei dem 450 Patienten mit akutem Myokardinfarkt im Rahmen einer Herzkatheterisierung in die Studie eingeschlossen wurden. Somit trug die i.a. Gabe des KMs und die Tatsache, dass alle Patienten an einem STEMI litten (was laut Maioli et al. einen eigenen Risikofaktor darstellt) zu dieser hohen Inzidenz bei. (Briguori et al., 2007; Maioli et al., 2011; Merten, Burgess, Gray, et al., 2004; Motohiro et al., 2011; Ozcan et al., 2007; Recio-Mayoral et al., 2007)

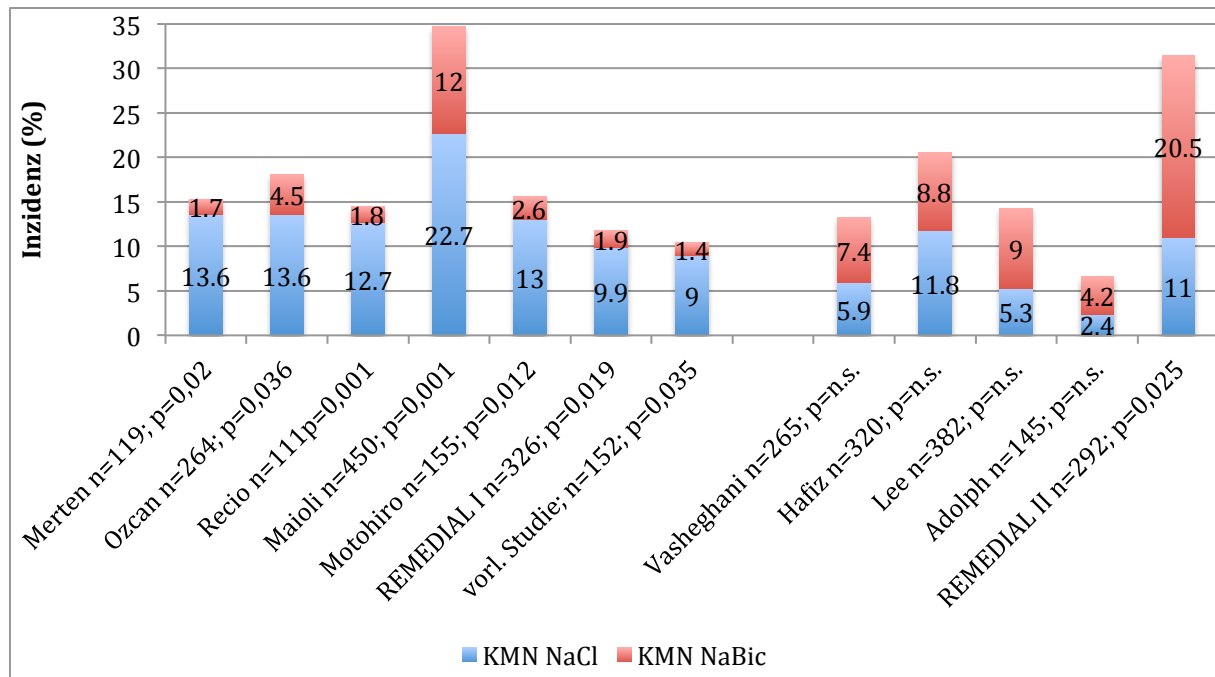
Vasheghani-Farahani, Lee, Hafiz und Adolph et al. fanden in den Analysen ihrer Studien jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Hydrierungsregimen von NaCl

und NaBic, was den Endpunkt „Inzidenz der KMN“ betrifft. (Adolph et al., 2008; Hafiz et al., 2012; Lee et al., 2011; Vasheghani-Farahani et al., 2009)

Die derzeitige Datenlage zur Prophylaxe der KMN mit NaCl vs. NaBic ist in Abbildung 37 graphisch dargestellt.

Fasst man die vorliegenden Daten zusammen und vergleicht sie mit den Ergebnissen dieser Arbeit, so werden die Ergebnisse von Merten, Ozcan, Recio, Briguori, Maioli und Motohiro bekräftigt, die der Hydrierung mit NaBic bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine KMN einen statistisch signifikanten Benefit im Vergleich zur Wässerung mit NaCl zusprechen. (Briguori et al., 2007; Maioli et al., 2011; Merten, Burgess, Gray, et al., 2004; Motohiro et al., 2011; Ozcan et al., 2007; Recio-Mayoral et al., 2007)

Die folgende Abbildung macht jedoch deutlich, dass die Inzidenz der KMN in der vorliegenden Studie im Gesamtkollektiv mit 1,4% deutlich geringer ausfällt als beim Durchschnitt der Inzidenzen der vergleichbaren Studien mit 6,76%. Da Theophyllin, Natrium und Bikarbonat im Einzelnen Medikamente sind, welche an unterschiedlichen Stellen in der Pathogenese der KMN angreifen, liegt die Überlegung nahe, dass die niedrige Inzidenz von 1,4% durch additive Effekte dieser drei Medikamente zustande kommt. Um dies besser beurteilen zu können, reicht jedoch die Fallzahl dieser Studie nicht aus und es bedarf weiterer wissenschaftlicher Studien.



**Abbildung 37:** Studienlage NaCl vs. NaBic; links pro NaBic; rechts keine signifikanten Unterschiede oder Nachteile durch NaBic. In den Studien von Briguori 2011, Hafiz 2012 und Lee 2011 erhielten beide Studienarme zusätzlich ACC (Adolph et al., 2008; Briguori et al., 2007; Briguori et al., 2011; Hafiz et al., 2012; Lee et al., 2011; Maioli et al., 2011; Motohiro et al., 2011; Ozcan et al., 2007; Recio-Mayoral et al., 2007; Vasheghani-Farahani et al., 2009)

In den zurückliegenden Studien zur Prophylaxe der KMN mit Theophyllin von Huber et al. wurde das Patientengut stark selektioniert. So wurden nur Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, KM-Menge >100ml und mehreren Risikofaktoren für die KMN in die Studien eingeschlossen. Da noch nicht sicher war, ob der Effekt von Theophyllin in den klinischen Studien überhaupt sichtbar werden würde, ging man davon aus, dass dies am ehesten in einem Kollektiv mit Hochrisikopatienten der Fall sein würde. Mit der hier vorliegenden Studie zeigt sich jedoch, dass auch das Gesamtkollektiv 1+2 mit Patienten, welche sich durch im Mittel normwertige Serum-Kreatinin-Spiegel und geringe KM-Mengen von < 100ml (vgl. Tabelle 11) auszeichnen, durch signifikant niedrigere Serum-Kreatinin- und ebenso höhere GFR-Werte von einer Prophylaxe mit Theophyllin profitiert.

Theophyllin scheint also so potent zu sein, dass Unterschiede in den sekundären Endpunkten dieser Studie, trotz eines niedrigeren Risikopotentials der Patienten, immer noch signifikant analysierbar sind. (Huber, 2004)

In der vorliegenden Studie wurden 200 mg Theophyllin in Lösung mit 100 ml NaCl als Kurzinfusion über eine halbe Stunde vor KM-Gabe i.v. verabreicht. Bei dieser Applikationsart und Dosierung ist davon auszugehen, dass eine Konzentration von 5 µg/ml im Plasma nicht überschritten wird. Da bei diesem geringen Spiegel und der langsamen Applikation nach klinischer Erfahrung keine starken Nebenwirkungen zu erwarten sind, ist ein *drug monitoring* nicht nötig. Trotzdem reicht die Dosierung aus, um die renalen Adenosin-Rezeptoren ausreichend zu antagonisieren. (Spielman, 1984) So trat in der vorliegenden Studie nur ein Fall von Tachykardie auf, die nach Stoppen der Infusion mit Theophyllin sistierte.

Die i.v. Gabe von Theophyllin in einer Kurzinfusion eine halbe Stunde vor KM-Gabe hat außerdem den Vorteil, dass auch bei Notfallpatienten relativ schnell ein wirksamer Plasmaspiegel erreicht werden kann, der gemäß der Plasmahalbwertszeit von 7-8 Stunden ausreichend lange anhält. Eine orale Gabe wäre für viele Intensivpatienten ungünstig, da diese oft auf eine i.v. Applikation von Medikamenten angewiesen sind. (Schmid, 2009)

Laut einer Metaanalyse von Dai et al. aus dem Jahr 2012, bei der 16 prospektive randomisierte Studien mit insgesamt 1412 Patienten analysiert wurden, zeigt sich mit einem  $p=0,02$  ein klarer Benefit für die Prophylaxe der KMN mit Theophyllin vor KM-Gabe bezüglich der Inzidenz der KMN. Insgesamt in 13 der in diese Metaanalyse einbezogenen Arbeiten und somit bei 1222 Patienten konnte mit einem  $p=0,002$  ein positiver Effekt auf das Delta-Serum-Kreatinin beobachtet werden. (Dai et al., 2012) In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse der Metaanalyse von Dai et al. in Auszügen wiedergegeben.

Autor	RR	Inzidenz Theophyllin in %	Inzidenz Kontrolle in %	Gewicht in Paneldatenanalyse in %
Gandhi 1992	1,23	15,38	12,5	5,46
Abizaid 1999	1,17	35,00	30,00	13,61
Erley 1999	1,66	5,71	3,44	5,07
Huber 2002	0,25	4,00	16,00	8,98
Kapoor2002	0,09	2,85	31,42	6,39
Huber 2003	0,20	4,00	20,00	9,19
Huber 2006	0,34	4,08	12,00	8,66
Dussol 2006	1,44	6,67	5,19	10,90
Baskurt 2009	0,07	0	9,59	3,78
Rohanl 2010	0,67	13,33	20,00	11,41
Matejka 2010	5,69	9,68	0	3,63
Kinbara 2010	0,11	0	26,67	3,79
Malhis 2010	0,20	1,56	7,89	9,12

**Tabelle 34:** Übersicht zur aktuellen Datenlage für die Theophyllinprophylaxe aus (Dai et al., 2012)

Da in der vorliegenden Studie kein Randomisierungsarm mit einer Kontrolle ohne Theophyllin vorliegt, lässt sie sich nicht ohne weiteres in den Kontext der Metaanalyse von Dai et al. einordnen. Ebenso wenig gibt es bisher Studien, welche in den randomisierten Gruppen ähnliche Prophylaxeregime untersuchten. Außerdem ist, wie schon bei den Prophylaxen NaCl und NaBic beschrieben, ein Vergleich zwischen den einzelnen Studien aufgrund der heterogenen Einschlusskriterien und der daraus resultierenden Patientencharakteristika schwierig.

Zieht man dennoch die Daten der Metaanalyse von Dai et al. aus Tabelle 34 für einen Vergleich heran, so liegt die Gesamt-Inzidenz der KMN aus allen 13 Studien, bei denen Theophyllin als Prophylaxe gegeben wurde bei 7,87%; in der vorliegenden Studie liegt die Inzidenz der KMN im Gesamtkollektiv 1+2 in der Gruppe NaBic mit 1,4% deutlich niedriger, was wiederum für die additiven prophylaktischen Effekte von NaBic und Theophyllin in Kombination spricht. Die Inzidenz in der Gruppe NaCl ist mit 9,0% auf einem ähnlichen Niveau anzusiedeln wie der Mittelwert der 13 Studien aus der Metaanalyse von Dai et al. 2012.

In der Zusammenschau legen diese Vergleiche nahe, dass die Prophylaxe aus NaBic und Theophyllin einem Regime aus NaCl und Theophyllin vorzuziehen ist. (Dai et al., 2012)

### 5.3 Andere Möglichkeiten der Prophylaxe

Bei der Suche nach Methoden zur Senkung des Risikos für die KMN wurden bisher eine Vielzahl von Medikamenten und Regimen untersucht. In Auszügen sollen einige wichtige Ansätze im Folgenden erörtert werden.

Bei einer hohen Anzahl ambulanter Patienten, welche in den seltensten Fällen in der oralen Flüssigkeitsaufnahme eingeschränkt sind, stellt sich die wichtige Frage, ob die orale Hydrierung vor KM-Gabe ebenfalls einen ähnlichen Benefit wie die i.v. Prophylaxe mit NaCl darstellt.

So gibt es im Wesentlichen bisher drei Studien, welche sich dieser Fragestellung widmen. In einer kleinen Studie mit 53 Patienten wurde nach Randomisierung in eine Gruppe mit unbeschränkter oraler und eine mit isotonischer NaCl i.v. Hydrierung ab 12h vor KM-Gabe mit 1ml/kg/h über insgesamt 24h die Inzidenz der KMN untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass die KMN mit 35% deutlich häufiger in der Gruppe mit oraler Hydrierung ohne zugesetzte Elektrolyte auftrat. In dem Randomisierungsarm mit der i.v. Gabe des 0,9 prozentigen NaCl war die Inzidenz hingegen bei nur 4% anzusetzen. (M. R. Rudnick, 2015; Trivedi et al., 2003)

In einer anderen Studie von Dussol et al. wurden 312 Patienten randomisiert auf die folgenden vier Studienarme aufgeteilt:

- A) orale NaCl Aufnahme von 1g/10kg/Tag an zwei Tagen vor KM-Gabe
- B) 0,9 % NaCl, 15 ml/kg über 6h vor KM-Gabe
- C) wie in B) plus 5 mg/kg Theophyllin oral 1h vor KM-Gabe
- D) wie in B) plus 3 mg/kg Furosemid nach KM-Gabe

Schlussendlich verteilte sich die durchschnittliche Gesamtinzidenz der KMN von 8,7% zu 6,6% auf Gruppe A, zu 5,2% auf B, zu 7,5% auf C und zu 15,2% auf Gruppe D. Somit fiel kein signifikanter Unterschied zwischen oraler und i.v. Hydrierung mit NaCl auf. (Dussol et al., 2006; M. R. Rudnick, 2015)

In einer dritten kleinen Studie mit n=36 konnten Tylor et al. 1998 zeigen, dass kein signifikanter Unterschied zwischen folgenden beiden Hydrierungsschemata bestand:

- A) 0,45% NaCl 75ml/h über 12h vor KM-Gabe
- B) ambulant 1000 ml NaCl oral über 10h plus über 6h nach KM-Gabe i.v. Hydrierung mit 0,45% NaCl bei 300 ml/h (M. R. Rudnick, 2015; Taylor et al., 1998)

Zusammenfassend lässt sich zur oralen Hydrierung feststellen, dass die Datenlage nicht abschließend beurteilt werden kann, da keine ausreichend großen Fallzahlen und keine



doppelblinden multizentrischen Studien vorliegen. Außerdem ist bei oraler Hydrierung generell die *Compliance* im Gegensatz zu einer i.v. Hydrierung schwer sicherzustellen. Darüber hinaus könnten Notfall- und Intensivpatienten in den meisten Fällen aufgrund der Aspirationsgefahr einem oralen Hydrierungsregime nicht zugeführt werden.

Richtet man den Blick auf andere Medikamente zur Prophylaxe, so wurde ACC lange Zeit der vielversprechendste Ansatz zur Prophylaxe der KMN zugeschrieben. Der Wirkmechanismus ist auch hier nicht komplett geklärt. Man geht jedoch davon aus, dass ein aus heutiger Sicht eher fraglicher Benefit von ACC auf dessen antioxidative Wirkung von ACC zurückgeführt werden könnte. Ebenso wird ACC ein vasodilatierender Effekt zugesprochen, der in den Pathomechanismus der KMN eingreifen kann. In den bisherigen Studien wurden Patienten mit zweimaliger Gabe von 600-1200mg ACC per os 24h und direkt vor KM-Gabe behandelt. (Schmid, 2009)

Die Datenlage ist jedoch als inhomogen und angesichts der vorliegenden Metaanalysen zu Ungunsten von ACC zu beurteilen. (Fishbane, 2008; Kshirsagar et al., 2004) In den Leitlinien des *American Collage of Cardiology* wird ACC nicht empfohlen. (Anderson et al., 2013)

Die wohl aussagekräftigste Studie zur Prophylaxe von ACC wurde mit n=2308 Patienten durchgeführt. Hier wurde die Gabe von 1200 mg ACC zweimal täglich an zwei Tagen vor KM-Gabe gegen eine Kontrollgruppe untersucht. Alle in die nach dem *intention to treat prinzip* ausgewertete Studie aufgenommenen Patienten wiesen mindestens einen Risikofaktor für das Auftreten einer KMN auf. In den Ergebnissen zeigte sich eine Inzidenz der KMN in der Verum- und in der Placebo-Gruppe zu prozentual gleichen Anteilen von 12,7%. (Investigators, 2011)

Laut einer Metaanalyse von Brown et al. ist ACC in Kombination mit NaBic ein positiver Effekt auf die Prophylaxe der KMN zuzuschreiben. (Brown et al., 2009)

Genauso finden sich zahlreiche Metaanalysen, welche ACC sehr wohl eine geringfügige, wenn auch nicht signifikante, Risikoreduktion zusprechen. (Birck et al., 2003; Liu et al., 2005; Nallamothe et al., 2004; Zagler et al., 2006) Generell geben Rudnick et al. zu bedenken, dass die positiven Effekte von ACC vorwiegend in Metaanalysen gesehen werden, welche die große Heterogenität bezüglich Definition der KMN, Einschlusskriterien, Risikofaktoren, Dosierung und Galenik von ACC nicht vordergründig berücksichtigten. (M. R. Rudnick, 2015)

Darüber hinaus konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass ACC in einer Dosierung von zweimal 600mg pro Tag bereits den Serum-Kreatinin-Spiegel durch gesteigerte Aktivität der Kreatininkinase und forcierte tubuläre Sekretion in geringem Maße von beispielsweise 0,85 mg/dl auf 0,82 mg/dl senken kann. (Kay et al., 2003) Dieses Ausmaß der Beeinflussung ist sehr gering und dürfte durch die Definition der KMN mit einem 25%igen oder 0,5 mg/dl Anstieg des Serum-Kreatinins ausreichend gefiltert werden. Dennoch wäre mit der Variablen Cystatin C eine Beurteilung der Nierenfunktion verlässlicher und für künftige Studien zu empfehlen. (Hoffmann et al., 2004; M. R. Rudnick, 2015)

Für Statine von denen bekannt ist, dass sie bei Patienten mit Arteriosklerose einen positiven Einfluss auf die kardiale Morbidität und Mortalität haben, wiesen einige Studien ein reduziertes Risiko aus, an einer KMN zu erkranken. Erklärt werden könnte diese Beobachtung durch eine verminderte Aktivität von Endothelin und die damit verbundene vasokonstriktorische Komponente dieses Mediators. (O'Driscoll et al., 1997; Sugiyama et al., 2005) Ebenso können Statine oxidativen Stress mindern, welcher ebenfalls eine Rolle in der Pathogenese der KMN darstellt. (M. R. Rudnick, 2015; Sugiyama et al., 2005)

In einer Studie mit n=304 Patienten konnten Toso et al. jedoch keine signifikanten Unterschiede in den Randomisierungsarmen Atorvastatin und Placebo feststellen. (Toso et al., 2010) Insgesamt sind die derzeitigen Daten noch zu widersprüchlich und nicht ausreichend, um die Wirkung von Statinen auf die Inzidenz der KMN und die Nierenfunktion abschließend beurteilen zu können. (M. R. Rudnick, 2015)

Unter der Vorstellung, dass eine renale Ersatztherapie die toxische Wirkung auf die Niere durch Beseitigung des KMs aus dem Kreislauf aufheben könnte, wurden mehrere Studien und Metaanalysen durchgeführt, um diese Fragestellung beantworten zu können. Allerdings wurden die bisherigen Studien zu Hämodialyse und Hämofiltration nur bei Hochrisikopatienten mit Serum-Kreatinin-Werten von mindestens 2,5 mg/dl vor KM-Gabe durchgeführt. Nur bei diesen Patienten sind ob des hohen Risikos für die KMN, diese Verfahren, welche mit erheblichem Aufwand, Risiken, Nebenwirkungen und Kosten verbunden sind, vertretbar. (M. R. Rudnick, 2015)

In einer Studie wurde Hämofiltration gegen die Gabe von NaCl randomisiert und untersucht. Eine Gruppe wurde daher mit NaCl 1 ml/kg/h über 4-8h vor, die andere mit Hämofiltration und einem Volumenersatz von 1000 ml/h über 4-8h vor und 18-24h nach KM-Gabe behandelt. In den Ergebnissen lag der Serum-Kreatinin-Spiegel in der Gruppe

mit Hämofiltration 50% niedriger als der Baseline-Wert; in der NaCl-Gruppe hingegen nur 5% niedriger. Auch die Dialysehäufigkeit war in der Gruppe mit Hämodialyse mit 3% deutlich geringer als mit 25% in der NaCl Gruppe. (Marenzi et al., 2006; Marenzi et al., 2003; M. R. Rudnick, 2015)

Allerdings konnte eine Metaanalyse von Cruz et al. aus dem Jahr 2012 keine positiven Effekte hinsichtlich des Risikos für die KMN durch Hämofiltration ausmachen. Darüber hinaus ist die Hämofiltration ein sehr teures und auch logistisch aufwändiges Verfahren, so dass dessen Einsatz vor dem Hintergrund der eben wiedergegebenen widersprüchlichen Datenlage überaus kritisch zu betrachten ist. (Cruz et al., 2012; Klarenbach et al., 2006; M. R. Rudnick, 2015)

Für die Datenlage zur Hämodialyse ergibt sich zusammenfassend folgendes Bild:

Cruz et al. fanden 2006 in einer Metaanalyse von 8 Studien zur Hämodialyse nicht nur einen fehlenden Benefit für die Risikoreduktion der KMN, sondern sprechen sogar von eventuellen Nachteilen durch diese Therapie. So fand sich eine Inzidenz der KMN von 35,2% für die konventionelle i.v. Hydrierung; in der Gruppe mit Hämodialyse war eine Inzidenz von 27,8% zu verzeichnen, wodurch ein signifikanter Vorteil für die extrakorporale Blutwäsche vorlag. Zu diesem Ergebnis muss jedoch hinzugefügt werden, dass die Autoren von ausgesprochener Heterogenität innerhalb der Daten und zu kleinen berücksichtigten Fallzahlen sprechen. (Cruz et al., 2006; Huber, 2004; M. R. Rudnick, 2015)

Ein endgültiges Fazit kann demnach auch bei der Hämodialyse nicht ausgesprochen werden. (Ueda et al., 1996)

Gründe für die schlechte Wirksamkeit der Hämofiltration und Hämodialyse könnten in der Pathophysiologie der KMN liegen. Da diese Verfahren aus logistischen Gründen nicht während der KM-Gabe durchgeführt werden können, sondern vor KM-Gabe und frühestens 20-30 Min. danach, besteht in dieser Zeit kein Schutz vor dem KM. Die Hämodialyse selbst ist sehr effektiv, was die Beseitigung des KMs angeht: So können nach vier Stunden in der Regel 81% des KM aus dem Kreislauf entfernt werden. Ungeachtet dieser Tatsache konnten jedoch am Tiermodell die ersten Schäden im Tubulusepithel der Niere bereits Sekunden bis 15 Min. nach KM-Gabe beobachtet werden. Demnach ist dies genau der Bereich, welcher nicht durch die extrakorporale Blutwäsche abgedeckt werden kann. (Huber, 2004; Osswald et al., 1975)

## 5.4 Alternative Untersuchungsverfahren

Bildgebende Verfahren wie Sonographie, MRT und Myokardszintigraphie sind mittlerweile so weit etabliert, dass sie die CT oder diagnostische Herzkatheteruntersuchungen mit KM teilweise ohne Informationseinbuße ersetzen können. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine KMN ist es wichtig, diese Alternativen in die Diagnostik und Therapie miteinzubeziehen. Es gilt jedoch zu bedenken, dass die hier genannten Alternativen der Bildgebung nur diagnostischer Natur sind und eine Herzkatheteruntersuchung mit ihrer direkten Interventionsmöglichkeit derzeit nicht durch andere diagnostische Verfahren ersetzbar ist.

Im Folgenden soll die MRT als Beispiel für eine alternative Untersuchungsform anstatt der CT erläutert werden.

Mit der MRT steht eine Methode zur Verfügung, die hochauflösende Bildgebung liefert. Heute kann sie Untersuchungen, welche früher nur mit der CT und jodhaltigen KMn möglich waren teilweise ersetzen. Dies gilt vor allem für Angiographien und neuroradiologische Fragestellungen des Gehirns.

Ein Vorteil ist, dass die MRT ohne die Belastung durch ionisierende Strahlen auskommt. Jedoch sind MRT Untersuchungen auch mit hohen Kosten verbunden und dauern sehr viel länger als andere diagnostische Methoden, weshalb sie bei Notfallpatienten nur selten durchgeführt werden können.

Bei Patienten, welche Risikofaktoren für eine KMN besitzen, ist dennoch in jedem Fall zu prüfen, ob eine MRT ohne Gadolinium-haltige KM die gegebene Fragestellung beantworten und so die Gefahr einer KMN eliminiert werden kann. Sobald es jedoch darum geht, Strukturen in der MRT kontrastreich abgrenzen zu können, Aussagen über Flusscharakteristika im Gefäßsystem oder Vaskularisation und Durchblutung parenchymatöser Organe darzustellen, wird meist die Kombination mit KM nötig. Im Falle der MRT sind diese KM Gadolinium-haltig und bergen, wie auch jodhaltige KM, eigene Risiken und Nebenwirkungen.

Gadolinium-haltige KM werden hauptsächlich über die Niere ausgeschieden und bergen ebenfalls das Risiko eines Nierenversagens. Auch wenn das Risiko von akuten Nierenschäden durch MRT-KM bei Anwendung von niedrigen Dosen als gering einzustufen ist, so können dennoch Funktionsstörungen der Niere auftreten. Trotz nach wie vor dünner Datenlage gehen manche Autoren von einem ähnlich hohen Risiko wie bei jodhaltigen KMn aus. Am Tiermodell konnten akute Nierenschäden bereits ab Dosierungen von 0,3

mmol/kg Gadolinium-haltigen KMn beobachtet werden. Wie auch bei jodhaltigem KM ist die ausgeprägte Hyperosmolarität ein Grund für die Nephrotoxizität der Gadolinium-haltigen KMn. (Erley et al., 2004; M. R. Rudnick, 2015)

Vor allem niereninsuffiziente, nieren- oder lebertransplantierte Patienten und Dialysepatienten besitzen ein erhöhtes Risiko eine durch Gadolinium induzierte nephrogene systemische Fibrose zu entwickeln. (Miskulin, 2013; Thomsen et al., 2003)

Bis Januar 2013 wurden über 400 Fälle von nephrogener systemischer Fibrose durch die Universität Yale erfasst. In über 90% der Fälle hatten die Patienten im Zeitraum von drei Monaten zuvor Gadolinium-haltige KM bekommen. (S. Cowper, 2008) (Schmid, 2009)

Bisher ist jedoch weitestgehend unklar, welche Pathogenese hinter der nephrogenen systemischen Fibrose steckt. (Miskulin, 2013) Man nimmt jedoch an, dass freies Gadolinium sich in der Niere anreichert, mit Phosphatanionen in Verbindung tritt und in dieser Kombination als Kofaktor für Entzündungsprozesse mit proinflammatorischen Zytokinen, Fibrozyten und dem Wachstumsfaktor TGF-beta eine systemische Fibrose induziert. (S. E. Cowper et al., 2006; Mendoza et al., 2006; Swaminathan et al., 2007; Wermuth et al., 2009)

Klinisch manifestiert sich die Krankheit meist durch peripher an Füßen und Händen auftretende, symmetrische Hautverdickungen und Indurationen. Betroffen können aber auch der Oberkörper und innere Organe wie Herzmuskel, Zwerchfell, Lunge und Skelettmuskulatur sein. Mit den daraus resultierenden Kontrakturen und Bewegungseinschränkungen fallen einige Parallelen zu der Erkrankung Sklerodermie auf. (Galan et al., 2006; Kucher et al., 2006; Kuo et al., 2007; Levine et al., 2004; Ting et al., 2003) Da bisher keine kausale Therapie existiert, liegt bei chronischem Verlauf und systemischer Beteiligung die Letalität der nephrogenen systemischen Fibrose mit 28% sehr hoch. (Mendoza et al., 2006)

Wegen der schwerwiegenden Nebenwirkungen von Gadolinium-haltigem KM und in Ermangelung wirkungsvoller Prophylaxen sollten diese bei niereninsuffizienten Patienten nicht angewendet werden. Vielmehr sollte beispielsweise auf konventionelle KM in Kombination mit einer Prophylaxe mit NaBic und Theophyllin zurückgegriffen werden. (Miskulin, 2013)

## 5.5 Wahl des Kontrastmittels

Die heute in der CT und bei Herzkatheteruntersuchungen parenteral verwendeten KM sind nichtionisch und jodhaltig. Unter ihnen gibt es Abstufungen im Gefahrenpotential für die KMN. Daher soll im Folgenden erläutert werden, welche KM mit dem geringsten Risiko für eine KMN behaftet sind.

Wie schon in der Einleitung unter 1.1.3 erläutert, gelten heute isoosmolare und niederosmolare KM als die für die i.v. Applikation am besten geeignetsten, da höherosmolare KM ein erheblich größeres Risiko für eine KMN bergen. (Lautin et al., 1991; M. R. Rudnick et al., 1995)

Unterschiede fanden sich auch in Studien zwischen nieder- und isoosmolaren KMn. Aspelin et al. untersuchten 129 Patienten mit Diabetes und Niereninsuffizienz, welche im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung entweder Iodixanol als Vertreter der isoosmolaren KM oder Iohexol ein niedermolekulares KM erhielten. Dabei zeigte sich anhand des primären Endpunktes Serum-Kreatinin-Anstieg in der Gruppe mit Iodixanol ein signifikant ( $p=0,001$ ) höherer maximaler Serum-Kreatinin-Anstieg (0,13 mg/dl) als in der Gruppe mit Iohexol (0,55 mg/dl). (Aspelin et al., 2003)

In einer Metaanalyse von 16 Studien zeigten sich ebenfalls signifikante Vorteile für das isoosmolare Iodixanol im Vergleich zu dem niederosmolaren Iohexol. Im Vergleich zu anderen niederosmolaren KMn blieben diese jedoch aus. (Reed et al., 2009) So empfiehlt die *American Heart Association* in ihren Leitlinien den Gebrauch von nieder- und isoosmolaren KMn, wobei auf Iohexol und Ioxaglate als Vertreter der niederosmolaren KM im Hinblick auf mögliche Nachteile für die Nierenfunktion verzichtet werden sollte. Andere Fachgesellschaften wie die KDIGO sehen keine ausreichende Datenlage bezüglich Iohexol und empfehlen nieder- wie auch isoosmolare KM gleichermaßen. (Kushner et al., 2009; M. R. Rudnick, 2015)

## 5.6 Prophylaxe im Sinne der *evidence based medicine*

Da Patienten ohne Risikofaktoren und regelrechter Nierenfunktion ein sehr niedriges Risiko besitzen, gilt es vor allem bei Risikopatienten die Gefahr einer KMN so gering wie möglich zu halten.

Zunächst muss die Indikation für die KM-Gabe sichergestellt sein. Falls bei erhöhtem Risiko für eine KMN die bestehende diagnostische Fragestellung auch mit anderen Un-

tersuchungsmethoden wie der MRT ohne KM, CT ohne KM, dem Ultraschall oder der Myokardszintigraphie geklärt werden kann, sollte auf die letztgenannten Untersuchungen zurückgegriffen werden.

Sollte eine KM-Gabe mit jodhaltigem KM nötig werden, ist die KM-Menge so gering wie möglich zu halten und ein mindestens 48 stündiger Abstand zwischen mehreren KM-Gaben einzuhalten. Nieder- und isoosmolaren KMn sollte vor hochosmolaren KMn wegen des höheren Gefahrenpotentials für die KMN der Vorzug gegeben werden (Grad 1A Empfehlung). (Cigarroa et al., 1989; Manske et al., 1990; Marenzi et al., 2009; McCullough et al., 1997; M. R. Rudnick, 2015; M. R. Rudnick et al., 1995)

Um das Risiko der KMN noch weiter verringern zu können, empfehlen Leitlinien eine Hydrierung vor und bis zu einige Stunden nach KM-Gabe (Grad 1B Empfehlung).

Wie sich auch in der vorliegenden Studie bestätigte, ist eine Wässerung mit 0,154 molarem NaBic einer Hydrierung mit NaCl vorzuziehen (Grad 2B Empfehlung). Ebenso wird von Rudnick et al. das in der vorliegenden Studie angewendete Hydrierungsprotokoll mit NaBic 3 ml/kg Körpergewicht in der Stunde vor KM-Gabe und über sechs Stunden danach mit 1 ml/kg Körpergewicht empfohlen. (M. R. Rudnick, 2015)

Die Applikation von Theophyllin vor KM-Gabe wird derzeit noch nicht in Leitlinien der Fachgesellschaften empfohlen. Jedoch spricht die Datenlage und die vorliegende Studie stark dafür diese Empfehlung auszusprechen. Eine Dosis von 200 mg Theophyllin i.v. in einer Kurzinfusion ca. eine halbe Stunde vor KM-Exposition hat bei Beachtung der Kontraindikationen ein überschaubares Nebenwirkungsspektrum. Das Medikament kann ohne therapeutisches *drug monitoring* verabreicht werden, da nur sehr niedrige Spiegel ohne größeres Gefahrenpotential erreicht werden. Dennoch werden die an der Pathophysiologie der KMN beteiligten Adenosinrezeptoren suffizient blockiert.

Im Gegensatz zu Theophyllin sollten Hämodialyse und Hämofiltration nicht zur Prophylaxe bei höhergradiger Niereninsuffizienz eingesetzt werden (Grad 1B Empfehlung). (M. R. Rudnick, 2015)

Soweit dies möglich und sinnvoll ist, sollten folgende potentiell nephrotoxischen Medikamente bei geplanter KM-Gabe mindestens 24h zuvor abgesetzt werden: (M. R. Rudnick, 2015)

- Vancomycin, Amphotericin B, Aminoglykoside, Cyclosporin A
- Diuretika (Grad 1B Empfehlung)
- NSAR
- Metformin

## 5.7 Limitationen der Studie und Ausblick

Nach einer ursprünglichen Fallzahlplanung von 280 wurde mit Einschluss von 215 Patienten die Studie nach sieben Jahren ausgewertet. Aufgrund der Rekrutierungsbedingungen gestaltete es sich zunehmend als schwierig, weitere Patienten für die Studie gewinnen zu können. Dies lag vor allem an einer restriktiveren Handhabung der CT-KM-Untersuchungen. Diese repräsentieren den größten Anteil an durchgeführten KM-Gaben. Hinzu kam eine mit insgesamt 33 Fällen sehr hohe Anzahl an durch logistische Gründe nicht verwertbaren Datensätzen hinzu. Darunter sind 26 Fälle bei denen Patienten zwar in die Studie eingeschlossen wurden, jedoch keine KM-Gabe stattfand. Die Gründe dafür sind zum einen darin zu sehen, dass die Gabe von KM entweder nicht mehr als nötig erachtet, oder dessen Applikation mit einem zu hohen Risiko einer KMN behaftet gewesen wäre.

Zum anderen kam es vor, dass Untersuchungen - vor allem mittels Herzkatheter- aus organisatorischen Gründen verschoben oder abgesagt werden mussten. Hinzu kamen sieben Fälle bei denen Patienten schon vor der 48h *follow up*-Untersuchung entlassen oder beurlaubt wurden. Da die aktuelle Definition der KMN einen Anstieg des Serumkreatinins innerhalb von 48h nach der KM-Gabe fordert, waren diese Datensätze nicht sinnvoll auswertbar. Durch insgesamt 63 nicht auswertbare Fälle wurde eine Anzahl von 152 Fällen erreicht, welche eine Analyse nach der *per protocol* Methode zulassen.

Dabei erfolgte der Ausschluss aller 63 Fälle aus der Studie vor Entblindung. Ebenso wurde die Auswertung und die Entblindung zuvor bei der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar schriftlich angekündigt und später die Randomisierungsliste aus der Apotheke des Klinikums rechts der Isar angefordert.

Es wurden schließlich 35 Fälle in der Gruppe NaCl und 28 Fälle in der Gruppe NaBic der Analyse vorenthalten.

Im Speziellen gilt es die sieben Fälle zu erörtern, bei welchen ein ausgeprägter Serumkreatinin-Anstieg zu verzeichnen war, diese Patienten jedoch aus der Studie ausgeschlossen wurden. Alle sieben Patienten waren Schwerstkranke, die auf einer internistischen Intensivstation behandelt wurden. Wegen einer Sepsis litten fünf Patienten bereits vor der KM-Gabe an einem ANV. Bei zwei dieser Patienten musste eine Hämodialyse durchgeführt werden. Da diese den Kreatininverlauf maßgeblich beeinflusst, war eine Auswertung allein deshalb nicht sinnvoll. Die weiteren zwei Patienten litten ebenfalls an einer Sepsis ohne ANV und an einer Darmperforation.



Die Erkrankungen dieser Patienten wogen so schwer, dass der bei weitem größte Anteil am ANV nicht bei der KMN sondern im lebensbedrohlichen Verlauf der Grunderkrankung zu suchen war. Dieser Umstand widerspricht der Definition einer KMN, in der das Zugrundeliegen von anderen Gründen für ein ANV ausgeschlossen werden muss.

Daher wurden diese sieben Fälle ausgiebig mit den Stationsärzten und dem wissenschaftlichen Leiter der Studie diskutiert und schließlich vor der Entblindung in der Auswertung nicht berücksichtigt. Die genannten sieben Fälle würden einen erheblichen *bias* darstellen und hätten sich nicht mit der eigentlichen Definition der KMN gedeckt. Da bisher jedoch Datensätze von nur 152 Fällen ausgewertet werden konnten, müsste die Fallzahl weiter erhöht werden, um statistisch eindeutigere Ergebnisse zu erhalten. Weiterhin wäre es wünschenswert noch mehr Patienten mit i.a. Gabe von KM für die Studie zu gewinnen, da diese Patienten ein höheres Risiko für eine KMN besitzen und erwartungsgemäß die Effekte von NaBic und Theophyllin stärker ausfallen würden. Um die bislang vielversprechenden Ergebnisse dieser Studie verifizieren zu können, müsste die Studie mit einem multizentrischen Modell in ihrer Rekrutierung gestärkt werden.

## 6 Zusammenfassung

Bisher ist die Hydrierung mit NaCl 0,9% vor KM-Gabe die am häufigsten angewendete Methode, um Patienten vor einer durch jodhaltige KM-induzierten KMN zu schützen. Die Risikoreduktion durch die Wässerung mit NaCl ist dabei unbestritten. Andere Strategien, wie die Hydrierung mit NaBic oder die Applikation von Theophyllin, haben sich zwar einzeln in den allermeisten Studien und Metaanalysen als wirksam erwiesen, jedoch stand eine Studie zur Untersuchung der beiden Prophylaxen NaCl plus Theophyllin versus NaBic plus Theophyllin noch aus.

Nachdem bis 2008 bereits 74 Patienten und 87 Datensätze in die vorliegende Studie durch S. Schmid eingeschlossen und im Rahmen der Dissertationsschrift als Kollektiv 1 ausgewertet wurden, konnten nun bis 2012 nochmals 64 Patienten in 65 Datensätzen in die Studie aufgenommen und als Kollektiv 2 analysiert werden. Die Hauptaufgabe dieser Dissertation war es, die neuen Ergebnisse aus Kollektiv 2 zu analysieren und auch das Gesamtkollektiv 1+2 auszuwerten.

Nach Einschluss in die Studie wurden Patienten doppelblind randomisiert auf die beiden Studienarme aufgeteilt. Die beiden Gruppen erhielten je nach Randomisierung entweder NaCl in einer isotonischen Konzentration von 0,9% oder zusätzlich NaBic in der Konzentration einer 0,154 molaren Infusion. Das Hydrierungsschema durch NaCl und NaBic war in beiden Gruppen gleich: In der Stunde vor KM-Gabe 3 ml/kg Körpergewicht und über sechs Stunden danach 1 ml/kg Körpergewicht. Zusätzlich bekamen alle Patienten ca. 30 Min. vor KM-Gabe 200 mg Theophyllin i.v. als Kurzinfusion.

Als *follow up*-Untersuchungen wurden zum Vergleich mit den eine Stunde vor KM-Gabe erhobenen Baseline-Werten, Blut- und Urinanalysen sechs, 24 und 48 Stunden nach KM-Gabe gewählt.

Während die Ergebnisse im Kollektiv 2 durch die geringe Fallzahl von 65 nur in Teilen signifikant waren, stellten sich die Daten im Gesamtkollektiv 1+2 sowohl bei den primären als auch bei den sekundären Endpunkten als statistisch signifikant hinsichtlich der Unterschiede zwischen beiden Gruppen heraus.

Im Gesamtkollektiv 1+2 fand sich als primärer Endpunkt in der Gruppe NaCl eine Inzidenz der KMN von 9,0%. Mit nur 1,4% lag diese in der Gruppe NaBic signifikant niedriger ( $p=0,035$ ).

Bei den sekundären Endpunkten unterschied sich die Gruppe NaBic signifikant mit einer höheren GFR und niedrigeren Serum-Kreatinin-Spiegeln im Verlauf. Die maximale Änderung des Serum-Kreatinins lag in der Gruppe NaCl bei 0,0359 und in der Gruppe NaBic bei -0,0338 mg/dl ( $p=0,034$ ).

Durch die Kombination von 0,9%igem NaCl mit 0,154 molarem NaBic als Hydrierungsregime und Theophyllin kann die Inzidenz der Kontrastmittelnephropathie signifikant gesenkt und zugleich die Nierenfunktion im 48 stündigen Verlauf nach Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln signifikant verbessert werden. Das parenterale Hydrierungsregime von 3 ml/kg/h über eine Stunde vor und 1 ml/kg/h über sechs Stunden nach KM-Gabe ist für Notfall- und Intensivpatienten gut geeignet. Die Prophylaxe mit Theophyllin ist bei sorgfältiger Beachtung der Kontraindikationen ein sehr nebenwirkungsarmes Medikament, das wegen der niedrigen Konzentrationen im Blut im Gegensatz zur Therapie zum Beispiel bei Asthmapatienten keines *drug-monitorings* bedarf.

Um die Methode im Sinne der EBM zu etablieren, müssten sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie allerdings in einer Studie mit höherer Fallzahl, multizentrischem Design und in einer nach dem *intention to treat* Modus durchgeführte Analyse bestätigen.

## 7 Anhang

### 7.1 Literaturverzeichnis

- Adolph, E., Holdt-Lehmann, B., Chatterjee, T., Paschka, S., Prott, A., Schneider, H., Koerber, T., Ince, H., Steiner, M., Schuff-Werner, P., & Nienaber, C. A. (2008). Renal Insufficiency Following Radiocontrast Exposure Trial (REINFORCE): a randomized comparison of sodium bicarbonate versus sodium chloride hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Coron Artery Dis*, *19*, 413-419.
- Agmon, Y., Peleg, H., Greenfeld, Z., Rosen, S., & Brezis, M. (1994). Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest*, *94*, 1069-1075.
- AHA. (2015). American Heart Association: Classes of heart failure. from [http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure\\_UCM\\_306328\\_Article.jsp](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp)
- Albert, S. G., Shapiro, M. J., Brown, W. W., Goodgold, H., Zuckerman, D., Durham, R., Kern, M., Fletcher, J., Wolverson, M., Plummer, E. S., & et al. (1994). Analysis of radiocontrast-induced nephropathy by dual-labeled radionuclide clearance. *Invest Radiol*, *29*, 618-623.
- Anderson, J. L., Adams, C. D., Antman, E. M., Bridges, C. R., Califf, R. M., Casey, D. E., Jr., Chavey, W. E., 2nd, Fesmire, F. M., Hochman, J. S., Levin, T. N., Lincoff, A. M., Peterson, E. D., Theroux, P., Wenger, N. K., Wright, R. S., Jneid, H., Ettinger, S. M., Ganiats, T. G., Philippides, G. J., Jacobs, A. K., Halperin, J. L., Albert, N. M., Creager, M. A., DeMets, D., Guyton, R. A., Kushner, F. G., Ohman, E. M., Stevenson, W., & Yancy, C. W. (2013). 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, *61*, e179-347.
- Arakawa, K., Suzuki, H., Naitoh, M., Matsumoto, A., Hayashi, K., Matsuda, H., Ichihara, A., Kubota, E., & Saruta, T. (1996). Role of adenosine in the renal responses to contrast medium. *Kidney Int*, *49*, 1199-1206.
- Aspelin, P., Aubry, P., Fransson, S. G., Strasser, R., Willenbrock, R., Berg, K. J., Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of, Iso-Osmolar, & Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study, Investigators. (2003). Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*, *348*, 491-499.

- Barrett, B. J., & Carlisle, E. J. (1993). Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology*, *188*, 171-178.
- Barrett, B. J., & Parfrey, P. S. (2006). Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med*, *354*, 379-386.
- 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. (1992). Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int*, *41*, 1274-1279.
- Barrett, B. J., Parfrey, P. S., Vavasour, H. M., O'Dea, F., Kent, G., & Stone, E. (1992). A comparison of nonionic, low-osmolality radiocontrast agents with ionic, high-osmolality agents during cardiac catheterization. *N Engl J Med*, *326*, 431-436.
- Benko, A., Fraser-Hill, M., Magner, P., Capusten, B., Barrett, B., Myers, A., Owen, R. J., & Canadian Association of Radiologists. (2007). Canadian Association of Radiologists: consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Can Assoc Radiol J*, *58*, 79-87.
- Best, P. J., & Holmes, D. R., Jr. (2012). Prevention and management of contrast-induced acute kidney injury. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, *14*, 1-7.
- Bilasy, M. E., Oraby, M. A., Ismail, H. M., & Maklady, F. A. (2012). Effectiveness of theophylline in preventing contrast-induced nephropathy after coronary angiographic procedures. *J Interv Cardiol*, *25*, 404-410.
- Birck, R., Krzossok, S., Markowetz, F., Schnulle, P., van der Woude, F. J., & Braun, C. (2003). Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet*, *362*, 598-603.
- Branch, R. A. (1988). Prevention of amphotericin B-induced renal impairment. A review on the use of sodium supplementation. *Arch Intern Med*, *148*, 2389-2394.
- Brar, S. S., Shen, A. Y., Jorgensen, M. B., Kotlewski, A., Aharonian, V. J., Desai, N., Ree, M., Shah, A. I., & Burchette, R. J. (2008). Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA*, *300*, 1038-1046.
- Briguori, C., Airoldi, F., D'Andrea, D., Bonizzoni, E., Morici, N., Focaccio, A., Michev, I., Montorfano, M., Carlino, M., Cosgrave, J., Ricciardelli, B., & Colombo, A. (2007). Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation*, *115*, 1211-1217.
- Briguori, C., Visconti, G., Focaccio, A., Airoldi, F., Valgimigli, M., Sangiorgi, G. M., Golia, B., Ricciardelli, B., Condorelli, G., & Investigators, Remedial Ii. (2011). Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II):

- RenalGuard System in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*, 124, 1260-1269.
- Brindis, R. G., Fitzgerald, S., Anderson, H. V., Shaw, R. E., Weintraub, W. S., & Williams, J. F. (2001). The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR): building a national clinical data repository. *J Am Coll Cardiol*, 37, 2240-2245.
- Brockow, K. (2009). Immediate and delayed reactions to radiocontrast media: is there an allergic mechanism? *Immunol Allergy Clin North Am*, 29, 453-468.
- Brockow, K. (2012). Immediate and delayed cutaneous reactions to radiocontrast media. *Chem Immunol Allergy*, 97, 180-190.
- Brockow, K., & Ring, J. (2010). Classification and pathophysiology of radiocontrast media hypersensitivity. *Chem Immunol Allergy*, 95, 157-169.
- Brown, J. R., Block, C. A., Malenka, D. J., O'Connor, G. T., Schoolwerth, A. C., & Thompson, C. A. (2009). Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine prophylaxis: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv*, 2, 1116-1124.
- Bumbacea, R. S., Petrutescu, B., Bumbacea, D., & Strambu, I. (2013). Immediate and delayed hypersensitivity reactions to intravascular iodine based radiocontrast media - an update. *Pneumologia*, 62, 47-51.
- Burdmann, E. A., Andoh, T. F., Yu, L., & Bennett, W. M. (2003). Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol*, 23, 465-476.
- Cantley, L. G., Spokes, K., Clark, B., McMahon, E. G., Carter, J., & Epstein, F. H. (1993). Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int*, 44, 1217-1223.
- Chan, K. H., Ng, M. K., & Stocker, R. (2011). Haem oxygenase-1 and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic potential. *Clin Sci (Lond)*, 120, 493-504.
- Christiansen, C. (2005). X-ray contrast media--an overview. *Toxicology*, 209, 185-187.
- Cigarroa, R. G., Lange, R. A., Williams, R. H., & Hillis, L. D. (1989). Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med*, 86, 649-652.
- Clark, B. A., Kim, D., & Epstein, F. H. (1997). Endothelin and atrial natriuretic peptide levels following radiocontrast exposure in humans. *Am J Kidney Dis*, 30, 82-86.
- Cochran, S. T. (2005). Anaphylactoid reactions to radiocontrast media. *Curr Allergy Asthma Rep*, 5, 28-31.

- Cowper, S. (2008). The International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research. <http://www.icnfd.org/>.
- Cowper, S. E., Bucala, R., & Leboit, P. E. (2006). Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis--setting the record straight. *Semin Arthritis Rheum*, *35*, 208-210.
- Cruz, D. N., Goh, C. Y., Marenzi, G., Corradi, V., Ronco, C., & Perazella, M. A. (2012). Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Med*, *125*, 66-78 e63.
- Cruz, D. N., Perazella, M. A., Bellomo, R., Corradi, V., de Cal, M., Kuang, D., Ocampo, C., Nalesso, F., & Ronco, C. (2006). Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis*, *48*, 361-371.
- Dai, B., Liu, Y., Fu, L., Li, Y., Zhang, J., & Mei, C. (2012). Effect of theophylline on prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*, *60*, 360-370.
- Davidson, C., Stacul, F., McCullough, P. A., Tumlin, J., Adam, A., Lameire, N., Becker, C. R., & Panel, C. I. N. Consensus Working. (2006). Contrast medium use. *Am J Cardiol*, *98*, 42K-58K.
- Deray, G. (2006). Dialysis and iodinated contrast media. *Kidney Int Suppl*, S25-29.
- Detrenis, S., Meschi, M., Bertolini, L., & Savazzi, G. (2007). Contrast medium administration in the elderly patient: is advancing age an independent risk factor for contrast nephropathy after angiographic procedures? *J Vasc Interv Radiol*, *18*, 177-185; quiz 185.
- Detrenis, S., Meschi, M., Musini, S., & Savazzi, G. (2005). Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant*, *20*, 1542-1550.
- Dussol, B., Morange, S., Loundoun, A., Auquier, P., & Berland, Y. (2006). A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant*, *21*, 2120-2126.
- Erley, C. M., Bader, B. D., Berger, E. D., Tuncel, N., Winkler, S., Tepe, G., Risler, T., & Duda, S. (2004). Gadolinium-based contrast media compared with iodinated media for digital subtraction angiography in azotaemic patients. *Nephrol Dial Transplant*, *19*, 2526-2531.
- Erley, C. M., Duda, S. H., Rehfuss, D., Scholtes, B., Bock, J., Muller, C., Osswald, H., & Risler, T. (1999). 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*, 14, 1146-1149.
- Erley, C. M., Duda, S. H., Schlepckow, S., Koehler, J., Huppert, P. E., Strohmaier, W. L., Bohle, A., Risler, T., & Osswald, H. (1994). Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int*, 45, 1425-1431.
- Erley, C. M., Heyne, N., Burgert, K., Langanke, J., Risler, T., & Osswald, H. (1997). Prevention of radiocontrast-induced nephropathy by adenosine antagonists in rats with chronic nitric oxide deficiency. *J Am Soc Nephrol*, 8, 1125-1132.
- Fang, L. S., Sirota, R. A., Ebert, T. H., & Lichtenstein, N. S. (1980). Low fractional excretion of sodium with contrast media-induced acute renal failure. *Arch Intern Med*, 140, 531-533.
- Fazio, G. P., Redberg, R. F., Winslow, T., & Schiller, N. B. (1993). Transesophageal echocardiographically detected atherosclerotic aortic plaque is a marker for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 21, 144-150.
- Federle, M. P., Willis, L. L., & Swanson, D. P. (1998). Ionic versus nonionic contrast media: a prospective study of the effect of rapid bolus injection on nausea and anaphylactoid reactions. *J Comput Assist Tomogr*, 22, 341-345.
- Fishbane, S. (2008). N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3, 281-287.
- Fradkin, J. E., & Wolff, J. (1983). Iodide-induced thyrotoxicosis. *Medicine (Baltimore)*, 62, 1-20.
- 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-Eward, A., Bondie, D., Moscucci, M., & Blue Cross-Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium. (2002). Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol*, 90, 1068-1073.
- Galan, A., Cowper, S. E., & Bucala, R. (2006). Nephrogenic systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy). *Curr Opin Rheumatol*, 18, 614-617.
- Goodman, A. I., Olszanecki, R., Yang, L. M., Quan, S., Li, M., Omura, S., Stec, D. E., & Abraham, N. G. (2007). Heme oxygenase-1 protects against radiocontrast-induced acute kidney injury by regulating anti-apoptotic proteins. *Kidney Int*, 72, 945-953.
- Granger, D. N., Hollwarth, M. E., & Parks, D. A. (1986). Ischemia-reperfusion injury: role of oxygen-derived free radicals. *Acta Physiol Scand Suppl*, 548, 47-63.



- Guidet, B., Soni, N., Della Rocca, G., Kozek, S., Vallet, B., Annane, D., & James, M. (2010). A balanced view of balanced solutions. *Crit Care*, *14*, 325.
- Hafiz, A. M., Jan, M. F., Mori, N., Shaikh, F., Wallach, J., Bajwa, T., & Allaqaband, S. (2012). Prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with stable chronic renal disease undergoing elective percutaneous coronary and peripheral interventions: randomized comparison of two preventive strategies. *Catheter Cardiovasc Interv*, *79*, 929-937.
- Harjai, K. J., Raizada, A., Shenoy, C., Sattur, S., Orshaw, P., Yaeger, K., Boura, J., Aboufares, A., Sporn, D., & Stapleton, D. (2008). A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system. *Am J Cardiol*, *101*, 812-819.
- Hazlewood, K. A., Brouse, S. D., Pitcher, W. D., & Hall, R. G. (2010). Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? *Am J Med*, *123*, 182 e181-187.
- Heinrich, M. C., Kuhlmann, M. K., Grgic, A., Heckmann, M., Kramann, B., & Uder, M. (2005). Cytotoxic effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. *Radiology*, *235*, 843-849.
- Heyman, S. N., Clark, B. A., Kaiser, N., Spokes, K., Rosen, S., Brezis, M., & Epstein, F. H. (1992). Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol*, *3*, 58-65.
- Heyman, S. N., Rosenberger, C., & Rosen, S. (2005). Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, *20 Suppl 1*, i6-11.
- Hoffmann, U., Fischereder, M., Kruger, B., Drobnik, W., & Kramer, B. K. (2004). The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol*, *15*, 407-410.
- Holland, M. D., Galla, J. H., Sanders, P. W., & Luke, R. G. (1985). Effect of urinary pH and diatrizoate on Bence Jones protein nephrotoxicity in the rat. *Kidney Int*, *27*, 46-50.
- Hong, S. J. (2013). Immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. from <http://www.uptodate.com/contents/immediate-hypersensitivity-reactions-to-radiocontrast-media-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment>
- Huang, M. K., Hsu, T. F., Chiu, Y. H., Chiang, S. C., Kao, W. F., Yen, D. H., & Huang, M. S. (2013). Risk factors for acute kidney injury in the elderly undergoing contrast-

enhanced computed tomography in the emergency department. *J Chin Med Assoc*, 76, 271-276.

Huber, W. (2004). Untersuchungen zur Epidemiologie, Pathophysiologie und Prophylaxe der Kontrastmittel-Nephropathie. *München, Techn. Univ. Habil.-Schr.*

Huber, W., Eckel, F., Hennig, M., Rosenbrock, H., Wacker, A., Saur, D., Sennefelder, A., Hennico, R., Schenk, C., Meining, A., Schmelz, R., Fritsch, R., Weiss, W., Hamar, P., Heemann, U., & Schmid, R. M. (2006). Prophylaxis of contrast material-induced nephropathy in patients in intensive care: acetylcysteine, theophylline, or both? A randomized study. *Radiology*, 239, 793-804.

Huber, W., Ilgmann, K., Page, M., Hennig, M., Schweigart, U., Jeschke, B., Lutitsky, L., Weiss, W., Salmhofer, H., & Classen, M. (2002). Effect of theophylline on contrast material-nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology*, 223, 772-779.

Huber, W., Schipek, C., Ilgmann, K., Page, M., Hennig, M., Wacker, A., Schweigart, U., Lutitsky, L., Valina, C., Seyfarth, M., Schomig, A., & Classen, M. (2003). Effectiveness of theophylline prophylaxis of renal impairment after coronary angiography in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol*, 91, 1157-1162.

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. (2003). Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*, 15, 18-22.

Investigators, A. C. T. (2011). Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation*, 124, 1250-1259.

Ix, J. H., McCulloch, C. E., & Chertow, G. M. (2004). Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 19, 2747-2753.

Jang, J. S., Jin, H. Y., Seo, J. S., Yang, T. H., Kim, D. K., Kim, T. H., Urm, S. H., Kim, D. S., Kim, D. K., Seol, S. H., Kim, D. I., Cho, K. I., Kim, B. H., Park, Y. H., Je, H. G., Ahn, J. M., Kim, W. J., Lee, J. Y., & Lee, S. W. (2012). Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast-induced acute kidney injury - a systematic review and meta-analysis. *Circ J*, 76, 2255-2265.

Kapoor, A., Kumar, S., Gulati, S., Gambhir, S., Sethi, R. S., & Sinha, N. (2002). The role of theophylline in contrast-induced nephropathy: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant*, 17, 1936-1941.

- Katayama, H., Yamaguchi, K., Kozuka, T., Takashima, T., Seez, P., & Matsuura, K. (1990). Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology*, *175*, 621-628.
- Katholi, R. E., Taylor, G. J., McCann, W. P., Woods, W. T., Jr., Womack, K. A., McCoy, C. D., Katholi, C. R., Moses, H. W., Mishkel, G. J., Lucore, C. L., & et al. (1995). Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology*, *195*, 17-22.
- Katholi, R. E., Woods, W. T., Jr., Taylor, G. J., Deitrick, C. L., Womack, K. A., Katholi, C. R., & McCann, W. P. (1998). Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis*, *32*, 64-71.
- Katzberg, R. W. (1997). Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology*, *204*, 297-312.
- Katzberg, R. W., Morris, T. W., Schulman, G., Faillace, R. T., Boylan, L. M., Foley, M. J., Spataro, R. F., & Fischer, H. W. (1983). Reactions to intravenous contrast media. Part I: Severe and fatal cardiovascular reactions in a canine dehydration model. *Radiology*, *147*, 327-330.
- Kay, J., Chow, W. H., Chan, T. M., Lo, S. K., Kwok, O. H., Yip, A., Fan, K., Lee, C. H., & Lam, W. F. (2003). Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, *289*, 553-558.
- Keaney, J. J., Hannon, C. M., & Murray, P. T. (2013). Contrast-induced acute kidney injury: how much contrast is safe? *Nephrol Dial Transplant*.
- Kelly, A. M., Dwamena, B., Cronin, P., Bernstein, S. J., & Carlos, R. C. (2008). Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med*, *148*, 284-294.
- Kiski, D., Stepper, W., Breithardt, G., & Reinecke, H. (2010). Impact of female gender on frequency of contrast medium-induced nephropathy: post hoc analysis of dialysis versus diuresis trial. *J Womens Health (Larchmt)*, *19*, 1363-1368.
- Klarenbach, S. W., Pannu, N., Tonelli, M. A., & Manns, B. J. (2006). Cost-effectiveness of hemofiltration to prevent contrast nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Crit Care Med*, *34*, 1044-1051.
- Klause, N., Arendt, T., Lins, M., & Gronow, G. (1998). Hypoxic renal tissue damage by endothelin-mediated arterial vasoconstriction during radioangiography in man. *Adv Exp Med Biol*, *454*, 225-234.
- Klima, T., Christ, A., Marana, I., Kalbermatter, S., Uthoff, H., Burri, E., Hartwiger, S., Schindler, C., Breidhardt, T., Marenzi, G., & Mueller, C. (2012). Sodium chloride

- vs. sodium bicarbonate for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*, 33, 2071-2079.
- Kshirsagar, A. V., Poole, C., Mottl, A., Shoham, D., Franceschini, N., Tudor, G., Agrawal, M., Denu-Ciocca, C., Magnus Ohman, E., & Finn, W. F. (2004). N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol*, 15, 761-769.
- Kucher, C., Steere, J., Elenitsas, R., Siegel, D. L., & Xu, X. (2006). Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis with diaphragmatic involvement in a patient with respiratory failure. *J Am Acad Dermatol*, 54, S31-34.
- Kuo, P. H., Kanal, E., Abu-Alfa, A. K., & Cowper, S. E. (2007). Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology*, 242, 647-649.
- Kushner, F. G., Hand, M., Smith, S. C., Jr., King, S. B., 3rd, Anderson, J. L., Antman, E. M., Bailey, S. R., Bates, E. R., Blankenship, J. C., Casey, D. E., Jr., Green, L. A., Hochman, J. S., Jacobs, A. K., Krumholz, H. M., Morrison, D. A., Ornato, J. P., Pearle, D. L., Peterson, E. D., Sloan, M. A., Whitlow, P. L., & Williams, D. O. (2009). 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 54, 2205-2241.
- 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., & et al. (1991). Radiocontrast-associated renal dysfunction: a comparison of lower-osmolality and conventional high-osmolality contrast media. *AJR Am J Roentgenol*, 157, 59-65.
- Lee, S. W., Kim, W. J., Kim, Y. H., Park, S. W., Park, D. W., Yun, S. C., Lee, J. Y., Kang, S. J., Lee, C. W., Lee, J. H., Choi, S. W., Seong, I. W., Suh, J., Cho, Y. H., Lee, N. H., Cheong, S. S., Yoo, S. Y., Lee, B. K., Lee, S. G., Hyon, M. S., Shin, W. Y., Lee, S. W., Jang, J. S., & Park, S. J. (2011). Preventive strategies of renal insufficiency in patients with diabetes undergoing intervention or arteriography (the PREVENT Trial). *Am J Cardiol*, 107, 1447-1452.
- Levine, J. M., Taylor, R. A., Elman, L. B., Bird, S. J., Lavi, E., Stolzenberg, E. D., McGarvey, M. L., Asbury, A. K., & Jimenez, S. A. (2004). Involvement of skeletal muscle in dialysis-associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy). *Muscle Nerve*, 30, 569-577.
- Liu, R., Nair, D., Ix, J., Moore, D. H., & Bent, S. (2005). N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. A systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*, 20, 193-200.

- Lorusso, V., Taroni, P., Alvino, S., & Spinazzi, A. (2001). Pharmacokinetics and safety of iomeprol in healthy volunteers and in patients with renal impairment or end-stage renal disease requiring hemodialysis. *Invest Radiol*, *36*, 309-316.
- Maioli, M., Toso, A., Leoncini, M., Micheletti, C., & Bellandi, F. (2011). Effects of hydration in contrast-induced acute kidney injury after primary angioplasty: a randomized, controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv*, *4*, 456-462.
- Manske, C. L., Sprafka, J. M., Strony, J. T., & Wang, Y. (1990). Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med*, *89*, 615-620.
- Marenzi, G., Assanelli, E., Campodonico, J., Lauri, G., Marana, I., De Metrio, M., Moltrasio, M., Grazi, M., Rubino, M., Veglia, F., Fabbicchi, F., & Bartorelli, A. L. (2009). Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med*, *150*, 170-177.
- Marenzi, G., Lauri, G., Campodonico, J., Marana, I., Assanelli, E., De Metrio, M., Grazi, M., Veglia, F., Fabbicchi, F., Montorsi, P., & Bartorelli, A. L. (2006). Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med*, *119*, 155-162.
- Marenzi, G., Marana, I., Lauri, G., Assanelli, E., Grazi, M., Campodonico, J., Trabattoni, D., Fabbicchi, F., Montorsi, P., & Bartorelli, A. L. (2003). The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med*, *349*, 1333-1340.
- Matsushita, K., van der Velde, M., Astor, B. C., Woodward, M., Levey, A. S., de Jong, P. E., Coresh, J., & Gansevoort, R. T. (2010). Chronic Kidney Disease Prognosis: Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*, *375*, 2073-2081.
- McCarthy, C. S., & Becker, J. A. (1992). Multiple myeloma and contrast media. *Radiology*, *183*, 519-521.
- McCullough, P. A., Wolyn, R., Rocher, L. L., Levin, R. N., & O'Neill, W. W. (1997). Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med*, *103*, 368-375.
- Mehran, R., Aymong, E. D., Nikolsky, E., Lasic, Z., Iakovou, I., Fahy, M., Mintz, G. S., Lansky, A. J., Moses, J. W., Stone, G. W., Leon, M. B., & Dangas, G. (2004). A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*, *44*, 1393-1399.

- Mendoza, F. A., Artlett, C. M., Sandorfi, N., Latinis, K., Piera-Velazquez, S., & Jimenez, S. A. (2006). Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*, *35*, 238-249.
- Merten, G. J., Burgess, W. P., Gray, L. V., Holleman, J. H., Roush, T. S., Kowalchuk, G. J., Bersin, R. M., Van Moore, A., Simonton, C. A., 3rd, Rittase, R. A., Norton, H. J., & Kennedy, T. P. (2004). Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*, *291*, 2328-2334.
- Merten, G. J., Burgess, W. P., Rittase, R. A., & Kennedy, T. P. (2004). Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: an evidence-based protocol. *Crit Pathw Cardiol*, *3*, 138-143.
- Meth, M. J., & Maibach, H. I. (2006). Current understanding of contrast media reactions and implications for clinical management. *Drug Saf*, *29*, 133-141.
- Miskulin, D. (2013). Nephrogenic systemic fibrosis/nephrogenic fibrosing dermopathy in advanced renal failure. from <http://www.uptodate.com/contents/nephrogenic-systemic-fibrosis-nephrogenic-fibrosing-dermopathy-in-advanced-renal-failure>
- Mitchell, A. M., & Kline, J. A. (2007). Contrast nephropathy following computed tomography angiography of the chest for pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Haemost*, *5*, 50-54.
- Molitoris, B. A., Dahl, R., & Geerdes, A. (1992). Cytoskeleton disruption and apical redistribution of proximal tubule Na(+)-K(+)-ATPase during ischemia. *Am J Physiol*, *263*, F488-495.
- Moore, R. D., Smith, C. R., Lipsky, J. J., Mellits, E. D., & Lietman, P. S. (1984). Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med*, *100*, 352-357.
- Moore, R. D., Steinberg, E. P., Powe, N. R., Brinker, J. A., Fishman, E. K., Graziano, S., & Gopalan, R. (1992). Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology*, *182*, 649-655.
- Moos, S. I., van Vemde, D. N., Stoker, J., & Bipat, S. (2013). Contrast induced nephropathy in patients undergoing intravenous (IV) contrast enhanced computed tomography (CECT) and the relationship with risk factors: A meta-analysis. *Eur J Radiol*.
- Motohiro, M., Kamihata, H., Tsujimoto, S., Seno, T., Manabe, K., Isono, T., Sutani, Y., Yuasa, F., & Iwasaka, T. (2011). A new protocol using sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol*, *107*, 1604-1608.

- Mueller, C., Buerkle, G., Buettner, H. J., Petersen, J., Perruchoud, A. P., Eriksson, U., Marsch, S., & Roskamm, H. (2002). Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med*, *162*, 329-336.
- Mueller, C., Buerkle, G., Perruchoud, A. P., & Buettner, H. J. (2004). Female sex and risk of contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol*, *20*, 505-509.
- Muhamed, S., & Itzhak, K. (2012). Embolism from atherosclerotic plaque: Atheroembolism (cholesterol crystal embolism) from <http://www.uptodate.com/contents/embolism-from-atherosclerotic-plateau-atheroembolism-cholesterol-crystal-embolism>
- Nallamotheu, B. K., Shojania, K. G., Saint, S., Hofer, T. P., Humes, H. D., Moscucci, M., & Bates, E. R. (2004). Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med*, *117*, 938-947.
- Nash, K., Hafeez, A., & Hou, S. (2002). Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*, *39*, 930-936.
- Nikolsky, E., Aymong, E. D., Dangas, G., & Mehran, R. (2003). Radiocontrast nephropathy: identifying the high-risk patient and the implications of exacerbating renal function. *Rev Cardiovasc Med*, *4 Suppl 1*, S7-S14.
- Nolte, Muller, R., Siggelkow, H., Emrich, D., & Hufner, M. (1996). Prophylactic application of thyrostatic drugs during excessive iodine exposure in euthyroid patients with thyroid autonomy: a randomized study. *Eur J Endocrinol*, *134*, 337-341.
- O'Driscoll, G., Green, D., & Taylor, R. R. (1997). Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation*, *95*, 1126-1131.
- Okusa, D., & Rosner, M. (2013). Overview of the management of acute kidney injury. *uptodate*. from <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-acute-kidney-injury-acute-renal-failure>
- Osswald, H., Muhlbauer, B., & Schenk, F. (1991). Adenosine mediates tubuloglomerular feedback response: an element of metabolic control of kidney function. *Kidney Int Suppl*, *32*, S128-131.
- Osswald, H., Schmitz, H. J., & Heidenreich, O. (1975). Adenosine response of the rat kidney after saline loading, sodium restriction and hemorrhagia. *Pflugers Arch*, *357*, 323-333.
- Ozcan, E. E., Guneri, S., Akdeniz, B., Akyildiz, I. Z., Senaslan, O., Baris, N., Aslan, O., & Badak, O. (2007). Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for

- prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. *Am Heart J*, 154, 539-544.
- Parfrey, P. S., Griffiths, S. M., Barrett, B. J., Paul, M. D., Genge, M., Withers, J., Farid, N., & McManamon, P. J. (1989). Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med*, 320, 143-149.
- Parvez, Z., Marsan, R. E., Moncada, R., & Patel, N. (1988). Effect of contrast media on prostaglandin synthesis in vivo. *Invest Radiol*, 23 Suppl 1, S178-181.
- Perazella, M. A. (2003). Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. *Am J Med Sci*, 325, 349-362.
- Perazella, M. A. (2012). Drug use and nephrotoxicity in the intensive care unit. *Kidney Int*, 81, 1172-1178.
- Perneger, T. V., Whelton, P. K., & Klag, M. J. (1994). Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*, 331, 1675-1679.
- Persson, P., Hansell, P., & Liss, P. (2005). Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int*, 68, 14-22.
- Persson, P., Hansell, P., & Palm, F. (2013). Adenosine A2 receptor-mediated regulation of renal hemodynamics and glomerular filtration rate is abolished in diabetes. *Adv Exp Med Biol*, 765, 225-230.
- Phillips, B. (2009). <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Oxford Center for Evidence Based Medicine.
- Recio-Mayoral, A., Chaparro, M., Prado, B., Cozar, R., Mendez, I., Banerjee, D., Kaski, J. C., Cubero, J., & Cruz, J. M. (2007). The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *J Am Coll Cardiol*, 49, 1283-1288.
- Reed, M., Meier, P., Tamhane, U. U., Welch, K. B., Moscucci, M., & Gurm, H. S. (2009). The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv*, 2, 645-654.
- Rendl, J., & Saller, B. (2001). Schilddrüse und Röntgenkontrastmittel. *Deutsches Ärzteblatt*, 98, 402-406.



- 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. (2002). Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*, *105*, 2259-2264.
- Rim, M. Y., Ro, H., Kang, W. C., Kim, A. J., Park, H., Chang, J. H., Lee, H. H., Chung, W., & Jung, J. Y. (2012). The effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on contrast-induced acute kidney injury: a propensity-matched study. *Am J Kidney Dis*, *60*, 576-582.
- Ring, J., Simon, R. A., & Arroyave, C. M. (1978). Increased in vitro histamine release by radiographic contrast media in patients with history of incompatibility. *Clin Exp Immunol*, *34*, 302-309.
- Rosenstock, J. L., Bruno, R., Kim, J. K., Lubarsky, L., Schaller, R., Panagopoulos, G., DeVita, M. V., & Michelis, M. F. (2008). The effect of withdrawal of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers prior to coronary angiography on the incidence of contrast-induced nephropathy. *Int Urol Nephrol*, *40*, 749-755.
- Rudnick, M., & Feldman, H. (2008). Contrast-induced nephropathy: what are the true clinical consequences? *Clin J Am Soc Nephrol*, *3*, 263-272.
- Rudnick, M. R. (2015). Prevention of contrast-induced nephropathy. from <http://www.uptodate.com/contents/prevention-of-contrast-induced-nephropathy>
- Rudnick, M. R. (2016). Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of contrast-induced nephropathy. from <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis-of-contrast-induced-nephropathy>
- Rudnick, M. R., Berns, J. S., Cohen, R. M., & Goldfarb, S. (1994). Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism--a critical review. *Am J Kidney Dis*, *24*, 713-727.
- 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. (1995). Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int*, *47*, 254-261.
- Russo, D., Minutolo, R., Cianciaruso, B., Memoli, B., Conte, G., & De Nicola, L. (1995). Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*, *6*, 1451-1458.
- Sandhu, C., Newman, D. J., Morgan, R., Belli, A. M., & Oliveira, D. (2002). The role of oxygen free radicals in contrast induced nephrotoxicity. *Acad Radiol*, *9 Suppl 2*, S436-437.

- Saric, M. (2012). Embolism from atherosclerotic plaque: Atheroembolism. from <http://www.uptodate.com/contents/embolism-from-atherosclerotic-plaque-atheroembolism-cholesterol-crystal-embolism>
- Sarnak, M. J., Levey, A. S., Schoolwerth, A. C., Coresh, J., Culeton, B., Hamm, L. L., McCullough, P. A., Kasiske, B. L., Kelepouris, E., Klag, M. J., Parfrey, P., Pfeffer, M., Raij, L., Spinosa, D. J., Wilson, P. W., American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research Clinical Cardiology, Epidemiology, & Prevention. (2003). Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*, *108*, 2154-2169.
- Schmid, S. (2009). Prospektive randomisierte Studie zur Prophylxe der Kontrastmittelnephropathie - Hydrierung mit Natriumbicarbonat oder Natriumchlorid. 1-117.
- Scolari, F. (2013). Clinical presentation, evaluation, and treatment of renal atheroemboli from <http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-evaluation-and-treatment-of-renal-atheroemboli>
- Seeliger, E., Flemming, B., Wronski, T., Ladwig, M., Arakelyan, K., Godes, M., Mockel, M., & Persson, P. B. (2007). Viscosity of contrast media perturbs renal hemodynamics. *J Am Soc Nephrol*, *18*, 2912-2920.
- Seeliger, E., Sendeski, M., Rihal, C. S., & Persson, P. B. (2012). Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *Eur Heart J*, *33*, 2007-2015.
- Sharma, P. V., Babu, S. C., Shah, P. M., & Nassoura, Z. E. (1996). Changing patterns of atheroembolism. *Cardiovasc Surg*, *4*, 573-579.
- Shema, L., Ore, L., Geron, R., & Kristal, B. (2009). Contrast-induced nephropathy among Israeli hospitalized patients: incidence, risk factors, length of stay and mortality. *Isr Med Assoc J*, *11*, 460-464.
- Sirtori, C. R., & Pasik, C. (1994). Re-evaluation of a biguanide, metformin: mechanism of action and tolerability. *Pharmacol Res*, *30*, 187-228.
- Solomon, R., Werner, C., Mann, D., D'Elia, J., & Silva, P. (1994). Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med*, *331*, 1416-1420.
- Spielman, W. S. (1984). Antagonistic effect of theophylline on the adenosine-induced decreased in renin release. *Am J Physiol*, *247*, F246-251.

- Spielman, W. S., & Osswald, H. (1978). Characterization of the postocclusive response of renal blood flow in the cat. *Am J Physiol*, *235*, F286-290.
- Stacul, F., Adam, A., Becker, C. R., Davidson, C., Lameire, N., McCullough, P. A., Tumlin, J., & Panel, C. I. N. Consensus Working. (2006). Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol*, *98*, 59K-77K.
- Steiner, R. W. (1984). Interpreting the fractional excretion of sodium. *Am J Med*, *77*, 699-702.
- Stolker, J. M., McCullough, P. A., Rao, S., Inzucchi, S. E., Spertus, J. A., Maddox, T. M., Masoudi, F. A., Xiao, L., & Kosiborod, M. (2010). Pre-procedural glucose levels and the risk for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*, *55*, 1433-1440.
- Sugiyama, M., Ohashi, M., Takase, H., Sato, K., Ueda, R., & Dohi, Y. (2005). Effects of atorvastatin on inflammation and oxidative stress. *Heart Vessels*, *20*, 133-136.
- Swaminathan, S., Horn, T. D., Pellowski, D., Abul-Ezz, S., Bornhorst, J. A., Viswamitra, S., & Shah, S. V. (2007). Nephrogenic systemic fibrosis, gadolinium, and iron mobilization. *N Engl J Med*, *357*, 720-722.
- Tagawa, H., & Vander, A. J. (1970). Effects of adenosine compounds on renal function and renin secretion in dogs. *Circ Res*, *26*, 327-338.
- Taliercio, C. P., Vlietstra, R. E., Fisher, L. D., & Burnett, J. C. (1986). Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med*, *104*, 501-504.
- Taylor, A. J., Hotchkiss, D., Morse, R. W., & McCabe, J. (1998). PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest*, *114*, 1570-1574.
- Thomsen, H. S., & Morcos, S. K. (2003). Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol*, *76*, 513-518.
- Ting, W. W., Stone, M. S., Madison, K. C., & Kurtz, K. (2003). Nephrogenic fibrosing dermatopathy with systemic involvement. *Arch Dermatol*, *139*, 903-906.
- Toso, A., Maioli, M., Leoncini, M., Gallopin, M., Tedeschi, D., Micheletti, C., Manzone, C., Amato, M., & Bellandi, F. (2010). Usefulness of atorvastatin (80 mg) in prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal disease. *Am J Cardiol*, *105*, 288-292.
- Trivedi, H. S., Moore, H., Nasr, S., Aggarwal, K., Agrawal, A., Goel, P., & Hewett, J. (2003). A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract*, *93*, C29-34.

- Tunick, P. A., Nayar, A. C., Goodkin, G. M., Mirchandani, S., Francescone, S., Rosenzweig, B. P., Freedberg, R. S., Katz, E. S., Applebaum, R. M., Kronzon, I., & Group, N. Y. U. Atheroma. (2002). Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol*, *90*, 1320-1325.
- Ueda, J., Furukawa, T., Higashino, K., Takahashi, S., Araki, Y., & Sakaguchi, K. (1996). Elimination of iomeprol by hemodialysis. *Eur J Radiol*, *23*, 197-200.
- Vallon, V., & Osswald, H. (2009). Adenosine receptors and the kidney. *Handb Exp Pharmacol*, 443-470.
- van der Molen, A. J., Thomsen, H. S., Morcos, S. K., & Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology. (2004). Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. *Eur Radiol*, *14*, 902-907.
- Vasheghani-Farahani, A., Sadigh, G., Kassaian, S. E., Khatami, S. M., Fotouhi, A., Razavi, S. A., Mansournia, M. A., Yamini-Sharif, A., Amirzadegan, A., Salarifar, M., Sadeghian, S., Davoodi, G., Borumand, M. A., Esfehni, F. A., & Darabian, S. (2009). Sodium bicarbonate plus isotonic saline versus saline for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*, *54*, 610-618.
- Wagstaff, A. J., & Bryson, H. M. (1994). Foscarnet. A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with viral infections. *Drugs*, *48*, 199-226.
- Walsh, S. R., Tang, T., Gaunt, M. E., & Boyle, J. R. (2007). Contrast-induced nephropathy. *J Endovasc Ther*, *14*, 92-100.
- Waybill, M. M., & Waybill, P. N. (2001). Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention. *J Vasc Interv Radiol*, *12*, 3-9.
- Weinstein, J. M., Heyman, S., & Brezis, M. (1992). Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron*, *62*, 413-415.
- Weisbord, S. D., Hartwig, K. C., Sonel, A. F., Fine, M. J., & Palevsky, P. (2008). The incidence of clinically significant contrast-induced nephropathy following non-emergent coronary angiography. *Catheter Cardiovasc Interv*, *71*, 879-885.
- Weisbord, S. D., & Palevsky, P. M. (2005). Radiocontrast-induced acute renal failure. *J Intensive Care Med*, *20*, 63-75.
- Weiss, S. J. (1986). Oxygen, ischemia and inflammation. *Acta Physiol Scand Suppl*, *548*, 9-37.

- Wermuth, P. J., Del Galdo, F., & Jimenez, S. A. (2009). Induction of the expression of profibrotic cytokines and growth factors in normal human peripheral blood monocytes by gadolinium contrast agents. *Arthritis Rheum*, *60*, 1508-1518.
- Wiedermann, C. J., & Joannidis, M. (2010). Increasing evidence base for sodium bicarbonate therapy to prevent contrast media-induced acute kidney injury: little role of unpublished studies. *Nephrol Dial Transplant*, *25*, 650-654.
- Williams, S. M., & Harned, R. K. (1991). Recognition and prevention of barium enema complications. *Curr Probl Diagn Radiol*, *20*, 123-151.
- Wolf, K. J., Steidle, B., Skutta, T., & Mutzel, W. (1983). Iopromide. Clinical experience with a new non-ionic contrast medium. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*, *24*, 55-62.
- Yoshioka, T., Fogo, A., & Beckman, J. K. (1992). Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int*, *41*, 1008-1015.
- Zagler, A., Azadpour, M., Mercado, C., & Hennekens, C. H. (2006). N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J*, *151*, 140-145.
- Zir, L. M., Carvalho, A. C., Hawthorne, J. W., Colman, R. W., & Lees, R. S. (1974). Effect of contrast agents on platelet aggregation and <sup>14</sup>C-serotonin release. *N Engl J Med*, *291*, 134-135.

## **7.2 Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. W. L. E. Huber für die Übertagung des Themas meiner Dissertation, die engagierte und kompetente Betreuung und die hervorragende Zusammenarbeit.

Zudem möchte ich dem Ärzte- und Pflegeteam der Intensivstation 2/11 der II. Medizinischen Klinik und den übrigen an der Studie teilnehmenden Kliniken für die Hilfe danken, welche mir bei meiner Arbeit entgegengebracht wurde.

Mein besonderer Dank gilt den an der Studie beteiligten Patientinnen und Patienten.