

Kontrastmittel-induzierte Nephropathie

Walter H. Hörl

Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Medizinische Universitätsklinik III, Medizinische Universität Wien, Österreich

Contrast induced nephropathy

Summary. Contrast media induced nephropathy is a common complication, particularly in high risk patients, such as patients with chronic kidney disease (CKD) and diabetes. The majority of studies show an increased in-hospital mortality and an unfavourable long-term prognosis after manifestation of contrast media induced nephropathy. The course and the potential risk factors of this type of acute renal failure are known. Therefore, an effective prophylaxis should allow to prevent this complication.

In low risk patients oral or intravenous volume expansion is probably sufficient combined with the withdrawal of non-steroidal anti-inflammatory drugs. In high risk patients additional prophylactic measures are needed but their efficacy is not clearly defined. Therefore, heterogeneous recommendations exist. Hydration reduces (afferent) renovasoconstriction, the tubuloglomerular feedback, the tubulotoxic effects of contrast media (via dilution) and the oxygen radical formation. The optimal composition, timing and amount of fluid which should be administered to the patients remain unclear. Most studies show that intravenous administration of volume is more effective than oral fluid intake. The majority of studies found a benefit of isotonic sodium bicarbonate in comparison to isotonic saline solutions, even if meta-analyses displayed only a positive trend for sodium bicarbonate due to the heterogeneity of the data.

Controversies exist for N-acetylcysteine, vitamin C, fenoldopam, theophylline or statins. Due to low cost and low side effects, N-Acetylcysteine is widely used. Theophyllin (given intravenously 30 minutes before contrast media injection) is renoprotective, particularly in intensive care unit patients. Very important is the reduction of contrast media volume (if possible <30ml for diagnostic procedures and <100 ml for interventions). Iso-osmolar and low-osmolar contrast media may have a comparable low risk for the induction of contrast media induced nephropathy. This risk is probably higher after intra-arterial as compared to intravenous administration of contrast media. Controversies exist with respect to the reduction of contrast media

induced nephropathy and mortality by prophylactic hemodialysis or hemofiltration. A possible benefit of these procedures consists probably for patients with advanced chronic kidney disease (stage 5).

With the further increase of investigations using contrast media, with the further increase in vascular interventions, in age and comorbidities of the patients one may suggest that the problem of contrast media induced nephropathy will further increase, despite all prophylactic procedures so far recommended.

Key words: Contrast media induced nephropathy, acute renal failure, volume expansion, sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, theophylline, hemodialysis.

Zusammenfassung. Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie ist eine häufige Komplikation, vor allem bei Hochrisikopatienten (z.B. bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Diabetes mellitus). Die überwiegende Zahl der Studien belegt eine erhöhte Mortalität im Krankenhaus und eine ungünstige Langzeitprognose nach Manifestation der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie. Bei dieser Sonderform des akuten Nierenversagens sind der zeitliche Verlauf und die möglichen Risikofaktoren bekannt. Dadurch sollte sich eine effektive Prophylaxe herleiten lassen, dieser Komplikation zu begegnen.

Bei Patienten mit geringem Risiko genügt vermutlich die orale oder intravenöse Flüssigkeitszufuhr vor Kontrastmittelgabe und das Absetzen nicht-steroidaler Antiphlogistika 48 Stunden davor. Bei Hochrisikopatienten sind zusätzliche Prophylaxemaßnahmen erforderlich, deren Effektivität nicht eindeutig definiert ist. Entsprechend heterogen sind die Empfehlungen. Die Hydratation reduziert (afferente) Renovasokonstriktoren, den tubuloglomerulären Feedback, die tubulotoxische Wirkung von Kontrastmittel (u.a. durch Verdünnung) und die Sauerstoffradikalbildung. Unklar sind die optimale Zusammensetzung, Timing und Menge der substituierten Flüssigkeit. In den meisten Studien ist die intravenöse Flüssigkeitszufuhr effektiver als die orale. Mehrheitlich wird ein Benefit isotoner Natriumbicarbonat- im Vergleich zu isotonen Salzlösungen gesehen, auch wenn Meta-Analysen durch die Heterogenität der Daten nur einen positiven Trend für Natriumbicarbonat ergeben.

Kontroverse ist die Datenlage für N-Acetylcystein, Vitamin C, Fenoldopam, Theophyllin oder Statine. Auf-

Korrespondenz: Prof. DDr. Walter H. Hörl, FRCP, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Medizinische Universitätsklinik III, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich, E-mail: walter.hoerl@meduniwien.ac.at

grund der niedrigen Kosten und geringen Nebenwirkungen hat N-Acetylcystein breite Anwendung gefunden. Theophyllin (intravenös 30 min vor Kontrastmittelgabe) hat sich vor allem bei Intensivpatienten als renoprotektiv erwiesen. Wichtig ist die Minimierung des Kontrastmittelvolumens (möglichst <30ml bei diagnostischer, <100 ml bei interventioneller Indikationsstellung). Iso-osmolare und niedrig-osmolare Kontrastmittel werden im Hinblick auf das Risiko der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie meist ohne signifikanten Unterschied beurteilt. Das Risiko der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie ist offensichtlich größer unter intra-arterieller als unter intravenöser Kontrastmittelinjektion. Kontrovers ist die Datenlage im Hinblick auf die Verhinderung der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie und Reduktion der Mortalität bei prophylaktischer Hämodialyse/Hämofiltration. Ein möglicher Benefit dieser Verfahren besteht vermutlich für Patienten mit weit fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung (Stadium 5).

Mit weiterer Zunahme der Kontrastmitteluntersuchungen und vaskulären Interventionen wird bei Zunahme der Überalterung und Komorbiditäten der betroffenen Patienten das Problem der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie trotz aller Prophylaxemaßnahmen weiter zunehmen.

Schlüsselwörter: Kontrastmittel-induzierte Nephropathie, akutes Nierenversagen, Volumenexpansion, Natriumbikarbonat, N-Acetylcystein, Theophyllin, Hämodialyse.

Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie ist eine häufige Ursache für ein akutes Nierenversagen. Sie ist definiert als die plötzliche Verschlechterung der Nierenfunktion nach parenteraler Kontrastmittelinjektion. Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie wird unterschiedlich definiert, z.B. als relativer Anstieg des Serum-Kreatinins um 25–50% oder als absoluter Kreatininanstieg um 0,5–1,0 mg/dl (im Vergleich zum Ausgangswert) oder als Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) um 25% [1]. Diese Komplikation verursacht bei den betroffenen Patienten einen verlängerten Krankenhausaufenthalt, zusätzliche Kosten und eine substantielle Morbidität und Mortalität [2–5].

Die Inzidenz der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie schwankt zwischen <1% in der Allgemeinbevölkerung und bis zu 50% bei Hochrisikopatienten [4, 6–8]. Die große Variation in der Inzidenz beruht auf den unterschiedlichen Definitionen der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie, der Messung der Kreatininwerte (im Vergleich zu einer Bestimmung der tatsächlichen Nierenfunktion), auf unterschiedlichen Patientenpopulationen (hospitalisierte versus ambulante Patienten), einer unterschiedlichen injizierten Kontrastmittelmenge und Kontrastmittelart, den unterschiedlichen Zeitpunkten der Evaluierung der Nierenfunktion nach Kontrastmittelgabe, dem unterschiedlichen Hydratationszustand der Patienten, der Komorbidität und/oder der Art der Kontrastmittelinjektion (intra-arteriell versus intravenös) [1, 9].

Risikofaktoren für die Entwicklung der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie betreffen beispielsweise

- chronische Nierenerkrankungen (vor allem eine Abnahme der GFR unter 60 ml/min/1,73 m²)
- Diabetes mellitus (vor allem in Kombination mit einer begleitenden Niereninsuffizienz)
- chronische Herzinsuffizienz (mit begleitender chronischer Niereninsuffizienz)
- Anämie (und damit assoziiert eine verminderte renale Oxygenierung)
- fortgeschrittenes Alter (mit reduzierter Nierenfunktion)
- Menge und Art des verwendeten Kontrastmittels
- reduziertes zirkulierendes Blutvolumen (z.B. durch Diuretikatherapie)
- Interaktionen mit anderen Pharmaka [3, 10–13].

In etwa 80% der Fälle der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie kommt es innerhalb von 24 Stunden nach Kontrastmittelexposition zum Kreatininanstieg. Die maximalen Kreatininwerte werden in der Regel nach 48–72 Stunden erreicht. Danach kommt es meist zum Abfall der Kreatininwerte in etwa auf den Ausgangswert innerhalb von 7–10 Tagen [14–16].

Dennoch ist bei Patienten mit Kontrastmittel-induzierter Nephropathie die Sterblichkeit im Krankenhaus erhöht und die Langzeitprognose der betroffenen Patienten ungünstiger als die Prognose der Patienten ohne Kontrastmittel-induzierte Nephropathie. Bei schweren Verlaufsformen der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie, üblicherweise bei Patienten mit Diabetes und fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung, kann sich eine Oligurie oder ein polyurisches akutes Nierenversagen manifestieren und eine Hämodialysebehandlung (passager oder dauerhaft) erforderlich machen. Eine prä-existente chronische Nierenerkrankung ist zweifellos der größte Risikofaktor für die Entwicklung einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie [17].

Die Pathophysiologie der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie ist komplex. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion erfolgt vor allem durch die Kontrastmittel-induzierte renale Vasokonstriktion (vor allem des Vas afferens) mit konsekutiver medullärer Ischämie sowie durch eine direkte renal-tubuläre Toxizität, u.a. durch die Bildung von Sauerstoffradikalen. Die Dauer der renalen Vasokonstriktion nach Kontrastmittelgabe schwankt zwischen weniger als zwei Stunden und mehr als vier Stunden [18, 19]. Eine adäquate Volumensubstitution der Patienten vor Kontrastmittelgabe reduziert Dauer und Ausmaß der medullären Ischämie durch Reduktion der Reninaktivierung und vermehrte Bereitstellung von Stickstoffmonoxid (NO) [20].

Zahlreiche neurohumorale Mediatoren sind an den Kontrastmittel-induzierten Veränderungen der renalen Mikrozirkulation beteiligt: Abnahme der NO- und Prostaglandinsynthese sowie Anstieg von Endothelin, Angiotensin II, Adenosin und Vasopressin. Mechanische Faktoren betreffen einen Anstieg der Blutviskosität, teilweise bedingt durch eine Aggregation roter Blutzellen. Nach kurzzeitigem Anstieg des renalen Blutflusses nach

Kontrastmittelgabe fällt der renale Blutfluß prolongiert um 10–25% unter den Ausgangswert. Entsprechend nimmt der PO_2 vorwiegend im Bereich der äußeren Medulla und des mittleren Kortex deutlich ab [21].

Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie stellt eine Sonderform des akuten Nierenversagens dar: Der zeitliche Verlauf ist voraussagbar und die möglichen Risikofaktoren sind bekannt. Dadurch sollte sich eigentlich eine effektive Prophylaxe zur Verhinderung der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie herleiten lassen. Bei Patienten mit geringem Risiko genügt vermutlich die orale oder intravenöse Flüssigkeitszufuhr vor Kontrastmittelgabe und das Absetzen nicht-steroidaler Antiphlogistika 48 Stunden zuvor. Bei Hochrisikopatienten sind zusätzliche Prophylaxemaßnahmen erforderlich, deren Effektivität jedoch nicht eindeutig definiert ist. Entsprechend gibt es im internationalen Schrifttum zahllose und sehr heterogene Empfehlungen, dieser Komplikation zu begegnen.

Kontrastmittel-induzierte Nephropathie und Mortalität der Patienten

Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [22–26]. Retrospektive Studien berichten über eine Mortalität von 1,1–34% bei Entwicklung der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie nach Koronarangiographie mit oder ohne perkutane koronare Intervention [22, 27]. Zur Mortalität dieser Patienten tragen vor allem auch deren Komorbiditäten bei, die ebenso die Inzidenz der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie begünstigen [27].

In der Studie von McCullough et al. [22] entwickelten 14,5% der Patienten eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie, 0,8% der Patienten bedurften der Dialysebehandlung. Die Mortalität im Krankenhaus betrug 1,1% für die Patienten ohne Kontrastmittel-induzierte Nephropathie, 7,1% für die Patienten mit Kontrastmittel-induzierter Nephropathie und 35,7% für die Patienten, die aufgrund dieser Komplikation der Dialysebehandlung bedurften ($p < 0,0000001$). Die mittlere Überlebensrate der dialysepflichtigen Patienten war in dieser Studie 2,75 Monate mit einer zweijährigen Überlebensrate von 18,8% [22].

Von 7586 Patienten des Mayo-Klinik-PCI-Registers entwickelten 254 Patienten (3,3%) ein akutes Nierenversagen, 20 dieser Patienten bedurften der Dialysebehandlung. Die Sterblichkeit während der stationären Behandlung war 22,0% für Patienten mit und 1,4% für Patienten ohne akutes Nierenversagen. Die Vergleichszahlen beider Gruppen für die Mortalität nach einem Jahr betragen 12,1% versus 3,7% und nach fünf Jahren 44,6% versus 14,5%. In dieser Studie wurde der Begriff „akutes Nierenversagen“ nach koronarer Intervention gewählt, da zwischen Kontrastmittel-induzierter Nephropathie, Ischämie und Cholesterinembolie nicht unterschieden werden konnte [24].

Gruberg et al. [23] publizierten eine retrospektive Analyse bezüglich der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie nach perkutaner koronarer Intervention bei 439 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und

Kreatinin $\geq 1,8$ mg/dl. Etwa die Hälfte dieser Patienten waren Diabetiker. Insgesamt entwickelten 161 Patienten (37,7%) eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie, 31/439 Patienten (7,0%) bedurften der Dialysebehandlung. Die Gruppe mit Kontrastmittel-induzierter Nephropathie enthielt mehr Diabetiker. Diese Patienten hatten auch eine geringere linksventrikuläre Ejektionsfraktion als Patienten ohne Kontrastmittel-induzierte Nephropathie. Die Mortalitätsraten im Krankenhaus waren 4,9% für die Patienten ohne Kontrastmittel-induzierte Nephropathie und 14,9% für Patienten mit Kontrastmittel-induzierter Nephropathie ($p < 0,001$). Die Vergleichszahlen für die kardial bedingte Mortalität lagen bei 3,3% versus 9,6% ($p = 0,003$). Die Sterblichkeitsrate der 31 Patienten, die der Dialysebehandlung bedurften, betrug 22,6%. Auch ein Jahr nach der koronaren Intervention war die Mortalität der Patienten mit Kontrastmittel-induzierter Nephropathie höher als die der Patienten ohne Kontrastmittel-induzierte Nephropathie (37,7% versus 19,4%; $p = 0,001$).

In einer zweiten retrospektiven Analyse von Gruberg et al. [28] bedurften 51 von 7741 Patienten mit koronarer Intervention nach Entwicklung einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie der Dialysebehandlung. Die Ursachen für ein akutes Nierenversagen waren in dieser Studie in 90% der Fälle eine akute Tubulusnekrose nach Kontrastmittelgabe, in 25% der Fälle ein Schock und in 10% der Fälle Cholesterinembolien. Dialysepflichtige Patienten auf dem Boden einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie waren älter, in einem höheren Prozentsatz weiblich, hatten einen höheren Anteil an Diabetikern und einen höheren Anteil an chronisch Nierenkranken, ebenso höhere prä-existente Kreatininwerte (2,6 versus 1,1 mg/dl) und eine geringere Ejektionsfraktion (35% versus 46%). Dialysepflichtige Patienten auf dem Boden einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie hatten eine deutlich höhere Sterblichkeit während der Hospitalisierung als Patienten ohne Kontrastmittel-induzierte Nephropathie (27,5% versus 1,0%; $p < 0,0001$), ebenso unterschiedlich war die Mortalität dieser beiden Patientengruppen nach einem Jahr (54,5% versus 6,4%; $p < 0,0001$) [28].

In der Studie von Dangas et al. [3] entwickelten 1069/7230 (14,8%) der Patienten mit perkutaner koronarer Intervention eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie, 688/52500 (13,1%) der Patienten ohne und 381/1980 (19,2%) der Patienten mit chronischer Nierenerkrankung. Die hohe Rate an Kontrastmittel-induzierter Nephropathie bei den Patienten ohne chronische Nierenerkrankung wurde nicht allein auf die renale Kontrastmitteltoxizität zurückgeführt: Additive Risikofaktoren in dieser Studie waren Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus, periphere Gefäßerkrankung, vorausgegangener Myokardinfarkt, vorausgegangene Bypassoperation, Ejektionsfraktion $< 40\%$, Intervention mehrerer Gefäße und Hypotension vor, während und nach der Intervention. Patienten mit prä-existenter chronischer Nierenerkrankung und Kontrastmittel-induzierter Nephropathie hatten eine deutlich höhere Mortalität während der stationären Behandlung als Patienten mit chronischer Nierenerkrankung ohne Kontrastmittel-induzierte Nephro-

pathie (6,3% versus 0,8%; $p < 0,0001$). Bei Patienten ohne chronische Nierenerkrankung betrug die Sterblichkeitsrate während der stationären Behandlung 2,5% mit Kontrastmittel-induzierter Nephropathie und 0,1% ($p < 0,0001$) ohne. Ebenso deutlich unterschiedlich war die Mortalität nach einem Jahr: 22,6% versus 6,9% bei den Patienten mit chronischer Nierenerkrankung mit versus ohne Kontrastmittel-induzierter Nephropathie ($p < 0,0001$) und 8,0% versus 2,7% bei den Patienten ohne chronische Nierenerkrankung mit versus ohne Kontrastmittel-induzierte Nephropathie ($p < 0,0001$) [3].

In einer retrospektiven Fall-kontrollierten Kohortenstudie der Mayo-Klinik in Rochester wurden 809 Patienten mit Kontrastmittel-induzierter Nephropathie verglichen mit 2427 Patienten, die diese Komplikation nach Kontrastmittelgabe nicht entwickelten. Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie war in dieser Studie mit einer signifikant erhöhten Mortalität am Tag 30 (Odds Ratio (OR) 3,37; 95% Konfidenz-Intervall (CI) 2,58–4,41; $p < 0,001$) assoziiert. Zwei Patienten mit Kontrastmittel-induzierter Nephropathie bedurften der Dialysebehandlung, 95% der Patienten dieser Studie hatten niedrig-osmolare Kontrastmittel erhalten. Überraschenderweise war in dieser Studie die Mortalität bei Patienten mit Kontrastmittel-induzierter Nephropathie nach intravenöser Kontrastmittelgabe deutlich höher als nach intra-arterieller Kontrastmittelinjektion (30 Tage-Mortalität: OR 2,91; Gesamtmortalität: OR 3,02) [26]. Diese Daten stehen im Widerspruch zu anderen Studien, die von einer höheren Nephrotoxizität bei intra-arterieller Kontrastmittelinjektion ausgehen [29, 30]. Bemerkenswert ist auch in dieser Studie die Beobachtung, dass die Mortalität der Patienten, die intravenös Kontrastmittel erhalten hatten, signifikant erhöht ist, selbst wenn die Patienten keine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie entwickeln [26]. Die Mehrzahl der Patienten, die entweder diagnostisch oder interventionell der Kontrastmittelgabe bedürfen, sind eben multimorbid und haben per se eine ungünstigere Prognose als die Allgemeinbevölkerung.

Im Gegensatz dazu steht die Studie von Miner et al. [31], in der 180 Patienten mit Koronarangiographie oder koronarer Intervention entweder N-Acetylcystein oder Placebo erhielten. Eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie fanden die Autoren bei 9,6% in der N-Acetylcystein-Gruppe, aber bei 22,2% in der Placebo-Gruppe. Trotz Reduktion der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie durch N-Acetylcystein waren Todesfälle, Myokardinfarkt und notfallmäßige Dialysebehandlung in beiden Gruppen gleich: N-Acetylcystein 7,4%, Placebo 3,5% ($p = ns$). Auch in der Studie von Hölscher et al. [32] war eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie nach 72 Stunden nicht mit der Langzeit-Mortalität der betroffenen Patienten assoziiert.

Prävention

Da es keine spezifischen Maßnahmen gibt, eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie zu behandeln, kommt deren Prophylaxe ein hoher Stellenwert zu. Eine Prävention der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie

kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, z.B. durch

- orale und/oder intravenöse Flüssigkeitszufuhr (Hydratation)
- isotone NaCl- versus isotone Natriumbikarbonatlösung
- spezifische oder unspezifische Adenosinantagonisten
- N-Acetylcystein, Fenoldopam oder Statine
- Vitamin C
- Verwendung iso- oder niedrig-osmolarer Kontrastmittel
- Minimierung des Kontrastmittelvolumens
- intra-arterielle versus intravenöse Kontrastmittelinjektion
- Hämofiltration oder Hämodialyse vor, während und/oder nach Kontrastmittelexposition

Hydratation

Die adäquate Flüssigkeitszufuhr gilt universiell als primäre und effektive Maßnahme in der Prävention der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie durch

- Reduktion vasokonstriktorischer Hormone (z.B. Angiotensin II, Aldosteron, Endothelin)
- Reduktion des tubuloglomerulären Feedbacks (mit Reduktion der afferenten Renovasokonstriktion)
- Verhinderung der tubulären Obstruktion
- Verdünnung der Kontrastmittelkonzentration
- Reduktion der tubulotoxischen Wirkung von Kontrastmittel
- Reduktion der Sauerstoffradikalbildung

Die optimale Zusammensetzung der zugeführten Flüssigkeit, das Timing der Flüssigkeitszufuhr und die optimale Flüssigkeitsmenge sind jedoch nicht wirklich klar. Solomon und Mitarbeiter [33] haben bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Angiographie überzeugend zeigen können, dass die alleinige Zufuhr von hypoosmolarer Salzlösung (0,45% NaCl) einer Kombination mit Mannit oder Furosemid überlegen ist. In diesen drei Gruppen lag die Inzidenz der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie bei 11% bzw. bei 28% oder bei 40% [33].

In der Studie von Trivedi et al. [34] wurden Patienten 12 Stunden vor und 12 Stunden nach Koronarangiographie entweder intravenös oder oral mit Flüssigkeit substituiert. Unter oraler Flüssigkeitszufuhr betrug die Inzidenz der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie 34,6%, unter intravenöser Flüssigkeitszufuhr nur 3,7%. Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Koronarangiographie war hingegen die orale Flüssigkeitszufuhr, kombiniert mit einer kurzen Phase der intravenösen Flüssigkeitszufuhr, ebenso effektiv wie die kontinuierliche intravenöse Flüssigkeitssubstitution über Nacht vor Kontrastmittelinjektion [35]. In der Studie von Bader et al. [36] fiel unter kontinuierlicher Flüssigkeitszufuhr von zwei Litern über 24 Stunden die GFR nach Koronarangiographie um 18,3 ml/min, unter Bolustherapie von 300 ml Volumensubstitution während der Koronarangiographie dagegen um 34,6 ml/min. Un-

ter forcierter Diurese (Harnproduktion >150 ml/h) war in der PRINCE (The Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation)-Studie die Inzidenz der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie mit 21,6% nur halb so hoch wie bei Patienten mit einer Diurese von <150 ml/h [37]. Diese Daten bedürfen jedoch der Bestätigung durch prospektive, randomisierte Studien. Die Daten der PRINCE-Studie lassen vermuten, dass weniger die Diuretikatherapie per se als vielmehr die Dehydratation (assoziiert mit der Diuretikatherapie) das Risiko für eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie erhöht.

Von Dussol et al. [38] wurden vier verschiedene Protokolle zur Verhinderung (oder Reduktion) der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie bei 312 Patienten (GFR 37 ± 12 ml/min/1,73 m²), die ein nicht-ionisches, niedrig-osmolares Kontrastmittel erhalten hatten, verglichen: Patienten der Gruppe A erhielten oral 1 g NaCl/10kg Körpergewicht/Tag für zwei Tage vor Kontrastmittelexposition. Patienten der Gruppe B erhielten intravenös 0,9% NaCl in einer Dosierung von 15 ml/kg für 6 Stunden vor Kontrastmittelgabe. Patienten der Gruppe C erhielten die gleiche Prophylaxe wie Patienten der Gruppe B plus 5 mg/kg Theophyllin oral als Einmaldosierung eine Stunde vor Kontrastmittelinjektion. Patienten der Gruppe D erhielten ebenfalls die gleiche Prophylaxe wie Patienten der Gruppe B plus 3 mg/kg Furosemid intravenös unmittelbar nach Kontrastmittelgabe. Ein akutes Nierenversagen, definiert als Kreatininanstieg um $\geq 0,5$ mg/dl fand sich bei 27 Patienten (8,7%) ohne signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen. Die Autoren schlossen aus ihrer Untersuchung, dass die orale Kochsalzprophylaxe ähnlich renoprotektiv sei wie die intravenöse Infusion von NaCl und dass weder Furosemid noch Theophyllin renoprotektiv seien [38]. Allerdings sind die Fallzahlen der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie in den einzelnen Gruppen dieser Studien sehr gering und damit die Unterscheidung der einzelnen Gruppen schwierig.

Unter einer Protokoll-definierten intravenösen und oralen Flüssigkeitszufuhr fanden Mueller-Lenke et al. [39] nur bei 13/958 (1,4%) der Patienten nach perkutaner koronarer Intervention eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie (definiert als Kreatininanstieg um 44 μ mol/l innerhalb von 48 Stunden). Im Mittel hatten die Patienten bei einer GFR von 88 ± 25 ml/min/1,73 m² 238 \pm 86 ml Kontrastmittel erhalten, 147 (15%) Patienten waren Diabetiker, 107 (11%) Patienten hatten eine chronische Nierenerkrankung im Stadium 3 (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²). Die Autoren schlossen aus ihrer Untersuchung, dass die Inzidenz der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie gering ist, falls eine adäquate Volumenzufuhr vor Kontrastmittelgabe gewährleistet ist [39]. Gewarnt wird vor der unkontrollierten oralen Flüssigkeitszufuhr bei Hochrisikopatienten [10].

Prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie werden in der täglichen Praxis häufig jedoch nicht angewandt. Von 660 Patienten mit einer errechneten GFR <60 ml/min/1,73 m² erhielten in der Studie von Weisbord et al. [40] nur 282 Patienten (42,7%) vor Kontrastmittelgabe

eine intravenöse Flüssigkeitssubstitution, 317 Patienten (48,0%) erhielten eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr nach Kontrastmittelinjektion. Bei 132 Patienten (20%) wurde vor der geplanten Kontrastmitteluntersuchung eine vermehrte orale Flüssigkeitszufuhr empfohlen, die von 103 der Patienten (78%) auch durchgeführt wurde. Zum Zeitpunkt der Kontrastmitteluntersuchung waren 67 Patienten nicht-steroidale Antirheumatika verordnet worden, die allerdings nur 44 Patienten eingenommen hatten. Nur drei Patienten waren angehalten worden, diese Medikamente vor der geplanten Kontrastmittelgabe abzusetzen [40].

NaCl versus Bikarbonat

Bei Patienten mit koronarer Angioplastie wurde die renoprotektive Wirkung von 0,45% NaCl mit 0,9% NaCl verglichen. Unter Infusion der halb-isotonen Kochsalzlösung war die Rate der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie signifikant höher als unter Prophylaxe mit isotoner Kochsalzlösung (2,0 vs 0,7%; $p=0,04$). Kein Unterschied bestand zwischen beiden Gruppen hinsichtlich von Gefäßkomplikationen, Dialysebedarf, Hospitalisierungsdauer und Mortalität. Die niedrige Rate der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie in dieser Studie erklären die Autoren mit einer normalen Nierenfunktion bei den meisten Studienpatienten und dem geringen Anteil an Diabetikern in dieser Studie [41].

Verschiedene randomisierte Studien untersuchten die Frage, ob durch die intravenöse Flüssigkeitszufuhr mit Natriumbikarbonat (NaHCO₃) die Rate an Kontrastmittel-induzierter Nephropathie mehr reduziert werden kann als durch die Infusion von isotonem NaCl: Durch die Infusion von NaHCO₃ mit Alkalinisierung der Tubulusflüssigkeit soll die Bildung toxischer Sauerstoffradikale reduziert werden [9]. In der Studie von Merten et al. [42] erhielten die Patienten eine Stunde vor Kontrastmittelinjektion entweder 3 ml/kg pro Stunde isotone NaHCO₃-Lösung oder isotone NaCl-Lösung und für sechs Stunden nach Kontrastmittelgabe entweder 1 ml/kg pro Stunde isotone NaHCO₃-Lösung oder isotone NaCl-Lösung. Die Rate der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie (definiert als Kreatininanstieg $\geq 25\%$ innerhalb von 48 Stunden) war in dieser Studie unter NaHCO₃-Infusion 1,7%, unter NaCl-Infusion 13,6% [42].

In der Studie von Özcan et al. [43] war die Inzidenz der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie bei Patienten mit kardiovaskulärer Intervention und prä-existentem Serum-Kreatinin >1,2 mg/dl unter intravenöser Prophylaxe mit isotoner Kochsalzlösung mit und ohne N-Acetylcystein mit 13,6% bzw. 12,5% deutlich höher als unter Prophylaxe mit NaHCO₃ (4,5%). In der Studie von Briguori et al. [44] erhielten Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (Serum-Kreatinin $\geq 2,0$ mg/dl und/oder errechnete GFR <40 ml/min/1,73 m²) entweder 0,9% NaCl plus jeweils 2×1200 mg N-Acetylcystein oral am Tag vor und am Tag der Kontrastmittelexposition ($n=111$), NaHCO₃ entsprechend dem Merten-Protokoll [42] plus N-Acetylcystein ($n=108$) oder 0,9% NaCl plus Ascorbinsäure (3 g zwei Stunden intravenös vor und jeweils 2 g in der Nacht und am Morgen nach Kontrast-

mittelexposition) plus N-Acetylcystein (n=107). Der primäre Endpunkt war ein Kreatininanstieg $\geq 25\%$ 48 Stunden nach Kontrastmittelinjektion. Die Kontrastmittelmenge war in allen drei Gruppen ebenso vergleichbar (179 ± 102 vs 169 ± 92 vs 169 ± 94 ml) wie die Risikoscores der Patienten ($9,1 \pm 3,4$ vs $9,5 \pm 3,6$ vs $9,3 \pm 3,6$). Eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie fanden die Autoren bei 11/111 Patienten (9,9%) der Gruppe 1, bei 2/108 Patienten (1,9%) der Gruppe 2 und bei 11/107 Patienten (10,3%) der Gruppe 3 [44].

In der Studie von Masuda et al. [45] war bei Patienten mit notfallmäßig durchgeführter Koronarangiographie oder koronarer Intervention der Kontrastmittel-induzierte Kreatininanstieg ($>0,5$ mg/dl oder $>25\%$) ebenfalls geringer (7% vs 35%, $p=0,01$) unter Infusion von NaHCO_3 nach dem Merten-Protokoll [42] als unter Infusion von 0,9% NaCl. Am Entlassungstag war die Nierenfunktion unter NaHCO_3 -Prophylaxe wieder normal, nicht jedoch unter NaCl-Prophylaxe [45]. Bei 111 Patienten mit akutem Koronarsyndrom war eine Prophylaxe mit NaHCO_3 plus N-Acetylcystein (n=56) einer Prophylaxe mit 0,9% NaCl plus N-Acetylcystein (n=55) 12 Stunden vor koronarer Intervention im Hinblick auf die Reduktion der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie (Kreatininanstieg $>0,5$ mg/dl) wiederum deutlich überlegen: Unter NaHCO_3 -Prophylaxe entwickelte(n) 1/56 Patienten (1,8%) eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie, unter NaCl-Prophylaxe 12/55 Patienten (21,8%). Ein anurisches akutes Nierenversagen trat in der NaHCO_3 -Gruppe bei einem Patienten auf und in der NaCl-Gruppe bei sieben Patienten ($p=0,032$) [46]. Diese Studien lassen einen eindeutigen Vorteil für NaHCO_3 vermuten.

Im Gegensatz dazu war in der retrospektiven Analyse von From et al. [47] die alleinige Prophylaxe mit NaHCO_3 -Infusionen vor Kontrastmittelinjektion deutlich ungünstiger als die Kombination von NaHCO_3 mit N-Acetylcystein oder eine alleinige orale Prophylaxe mit N-Acetylcystein. In dieser Studie der Mayo-Klinik in Rochester wurde die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie definiert als Kreatininanstieg um mehr als 0,5 mg/dl oder $\geq 25\%$ innerhalb von sieben Tagen nach Kontrastmittellexposition. Bei 7977 von 11516 Patienten waren Kreatininwerte vor und nach Kontrastmittelinjektion vorhanden. NaHCO_3 hatten lediglich 268 Patienten erhalten, N-Acetylcystein 616 Patienten und die Kombination von NaHCO_3 und N-Acetylcystein 221 Patienten. Unklar in dieser Studie bleibt, warum nur wenige der Patienten überhaupt eine Prophylaxe vor Kontrastmittelgabe erhalten hatten und auf welche Weise eine Auswahl der Patienten für eine Prophylaxe mit NaHCO_3 und/oder N-Acetylcystein erfolgt war [47].

In der Studie von Maioli et al. [48] erhielten 502 Patienten mit einer errechneten GFR <60 ml/min randomisiert entweder eine Kontrastmittelprophylaxe mit NaCl- oder NaHCO_3 -Infusionen. Außerdem erhielten alle Patienten oral N-Acetylcystein zweimal pro Tag. Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie wurde als Kreatininanstieg $\geq 0,5$ mg/dl innerhalb von fünf Tagen definiert. Eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie entwickelten 25/250 (10%) der Patienten in NaHCO_3 -

Gruppe und 29/252 (11,5%) der Patienten in der NaCl-Gruppe [48]. Eine Erklärung für die im Vergleich zu anderen Studien abweichenden Ergebnisse haben die Autoren nicht: Sie argumentieren mit der bislang größten, randomisierten Studie und mit der Ausdehnung der Kreatininbestimmung auf fünf Tage nach Kontrastmittelinjektion. Die Daten sind allerdings in Übereinstimmung mit einer retrospektiven Analyse von Schmidt und Mitarbeitern [49], die ebenfalls keinen Unterschied in der Prophylaxe einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie zwischen NaHCO_3 - und NaCl-Gabe fanden.

In der REINFORCE (Renal Insufficiency Following Radiocontrast Exposure Trial) erhielten 145 Patienten (mittleres Alter $72,6 \pm 6,7$ Jahre, mittleres Kreatinin $132,6 \pm 29,3$ $\mu\text{mol/l}$) entweder Natriumbikarbonat (n=71) nach dem Merten-Schema [42] oder 0,9% Kochsalzlösung (n=74) [50]. Nur fünf Patienten (3,4%) entwickelten in dieser Studie überhaupt eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie (definiert als Kreatininanstieg $>25\%$ oder um 44 $\mu\text{mol/l}$), 4,2% in der Bikarbonatgruppe, 2,7% in der NaCl-Gruppe ($p=0,614$). Die Autoren argumentieren in der Diskussion der Arbeit allerdings gegen ihre eigenen Daten: REINFORCE habe zu wenig Patienten inkludiert, um Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen nachweisen zu können. Ferner, die Nierenfunktion der Patienten dieser Studie war nur geringgradig eingeschränkt. Daher – so die Forderung der Autoren – müsse die Studie auf Hochrisikopatienten ausgedehnt werden [50].

In der Studie von Brar et al. [20] erhielten Patienten mit einer GFR ≤ 60 ml/min/1,73m² entweder 0,9% NaCl (n=178) oder NaHCO_3 (n=175) in einer Dosierung von 3ml/kg über eine Stunde vor Koronarangiographie sowie in einer Dosierung von 1,5 ml/kg pro Stunde während und für vier Stunden nach Koronarangiographie. Das mediane Alter dieser Patienten lag bei 71 Jahren, 45% der Patienten waren Diabetiker. Eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie, definiert als Abfall der GFR um 25% oder mehr innerhalb von vier Tagen fand sich bei 13,3% der Patienten in der Bikarbonatgruppe und bei 14,6% der Patienten in der NaCl-Gruppe ($p=0,82$). Die Rate an Todesfällen, Dialysebehandlungen, Myokardinfarkten und zerebralen Insulten war bis zum 30. Tag und zum 6. Monat nach Kontrastmittelinjektion in beiden Gruppen ebenfalls ohne Unterschied. Die Autoren schlossen aus ihrer Untersuchung, dass eine Hydratation mit NaHCO_3 bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Hinblick auf die Prävention der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie nach Koronarangiographie ohne Vorteil ist im Vergleich zu einer Prophylaxe mit 0,9% NaCl [20].

Zwei Meta-Analysen haben kürzlich die Effekte von NaHCO_3 versus NaCl im Hinblick auf die Reduktion der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie analysiert. Beide Meta-Analysen fanden einen signifikanten Benefit für NaHCO_3 , auch wenn aufgrund der heterogenen Datenlage adäquate kontrollierte Studien mit adäquaten Patientenzahlen gefordert wurden. In die Meta-Analyse von Hogan et al. [51] wurden 7 Studien mit 1307 Patienten inkludiert, in die Meta-Analyse von Joannidis et al. [52] 9 Studien mit 2043 Patienten (Abb. 1).

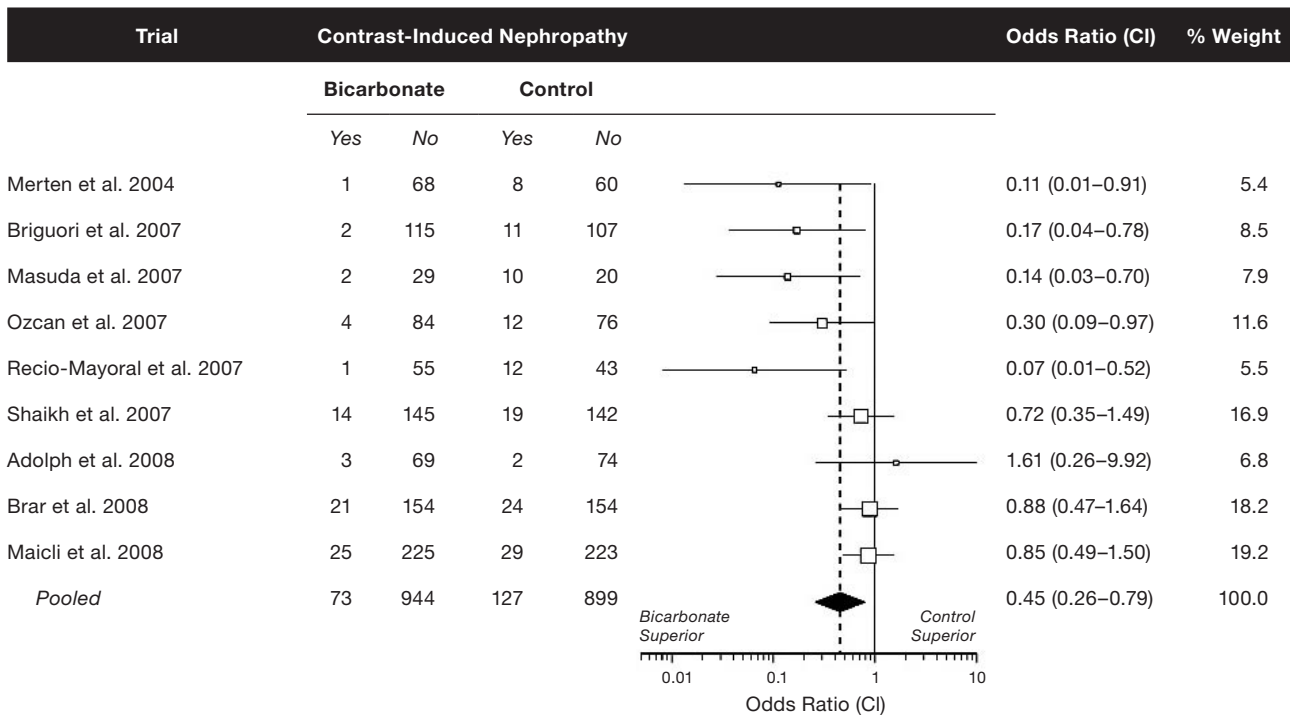


Abb. 1. Patienten mit Kontrastmittel-induzierter Nephropathie in randomisierten Studien mit Bikarbonat-Therapie (nach 52)

Langzeitergebnisse im Vergleich zwischen NaHCO₃- und NaCl-behandelten Risikopatienten gibt es kaum. In einer sehr kleinen Studie von Masuda et al. [53] lag bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und GFR <60ml/min die Mortalität der Patienten 15,9±4,5 Monate nach Kontrastmittelgabe in der NaHCO₃-Gruppe (n=30) bei 3%, in der NaCl-Gruppe (n=29) bei 21% (p=0,037). Viel größere Studien sind jedoch nötig, um diese Daten zu bestätigen oder zu widerlegen.

Vitamin C

Für das Konzept einer Reduktion der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie durch Antioxidantien spricht die Studie von Spargias et al. [54]. In dieser Studie erhielten 231 Patienten (Kreatinin ≥1,2 mg/dl) vor und nach Koronarangiographie bzw. koronarer Intervention oral entweder Vitamin C (3g 2 Stunden vor und jeweils 2g in der Nacht und am Morgen nach Kontrastmittelgabe) oder Placebo. Eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie (definiert als Kreatininanstieg um ≥0,5 mg/dl bzw. ≥25% innerhalb von 2–5 Tagen) entwickelten in der Placebogruppe 23/113 Patienten (20%) in der Vitamin C-Gruppe 11/118 Patienten (9%). Mit Randomisierung erhielten die Patienten additiv 50–125 ml Kochsalzlösung/Stunde bis zu sechs Stunden nach der Prozedur. In der Studie von Briguori et al. [44] hat sich jedoch die Kombination von N-Acetylcystein, Vitamin C und 0,9%ige Kochsalzlösung als ebenso wirksam erwiesen wie die Kombination von N-Acetylcystein und 0,9% NaCl allein. Beide Prophylaxemaßnahmen waren weit weniger effektiv als die Kombination von N-Acetylcy-

stein mit NaHCO₃ [44]. In einer randomisierten, doppelblinden, prospektiven Studie erhielten 143 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion entweder 1g Vitamin C oder Placebo vor und nach Koronarangiographie (zusammen mit jeweils 500 ml 0,9% NaCl). Eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie entwickelten acht der 143 Patienten (5,6%), 5/74 Patienten (6,8%) in der Vitamin-C-Gruppe und 3/69 Patienten (4,3%) in der Placebo-Gruppe. Sieben der acht Patienten mit Kontrastmittel-induzierter Nephropathie waren Diabetiker, sechs der acht Patienten hatten mehr als 140 ml Kontrastmittel erhalten. Die Autoren schlossen aus ihrer Studie, dass eine Vitamin-C-Prophylaxe eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht verhindern kann [55]. Allerdings waren die Fallzahlen in der Studie klein und die verwendeten Vitamin-C-Dosen geringer als in den beiden anderen zitierten Studien [44, 54], so dass gegenwärtig der mögliche Benefit von Vitamin C im Hinblick auf eine Kontrastmittelprophylaxe unklar bleibt.

Medikamentöse Prophylaxe

N-Acetylcystein

N-Acetylcystein kann das Risiko der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie durch antioxidative und vasodilatatorische Wirkungen reduzieren [56, 57]. Im Jahr 2000 publizierten Tepel et al. [58], dass unter oraler N-Acetylcystein-Gabe (600 mg jeweils zweimal pro Tag am Tag vor und am Tag der Kontrastmittelinjektion) bei Patienten mit Computertomographie die Inzidenz der

Kontrastmittel-induzierten Nephropathie 2% beträgt im Vergleich zu 21% unter Prophylaxe mit Plazebo.

Aufgrund dieser Publikation kam es zu einer raschen und weitverbreiteten Anwendung von N-Acetylcystein in der Prophylaxe der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie bei Risikopatienten, vor allem durch die geringen Kosten, die einfache Anwendbarkeit und die fehlenden schweren Nebenwirkungen dieser Substanz (Cave: Allergien). Zweimal 1200 mg N-Acetylcystein pro Tag hatten sich dabei als effektiver erwiesen als zweimal 600 mg pro Tag [59].

In der Studie von Marenzi et al. [60] erhielten 116 Patienten mit akutem Myokardinfarkt vor primärer Angioplastie 600 mg N-Acetylcystein intravenös als Bolus und 2 × 600 mg oral innerhalb von 48 Stunden danach. Eine zweite Gruppe von 119 Patienten erhielt die doppelte Dosis an N-Acetylcystein, während eine Gruppe von ebenfalls 119 Patienten lediglich mit Plazebo behandelt wurde. Ein Anstieg des Serum-Kreatinins um $\geq 25\%$ fand sich bei 33% der Patienten in der Plazebogruppe, jedoch nur bei 15% bzw. bei 8% der vor und nach Angioplastie mit N-Acetylcystein behandelten Patienten. Die Hospitalmortalität betrug 26% bei den Patienten mit Kontrastmittel-induzierter Nephropathie und 1% bei den Patienten ohne Kontrastmittel-induzierte Nephropathie. 13 Patienten (11%) starben in der Plazebogruppe, aber nur 4 bzw. 3 Patienten in den beiden mit N-Acetylcystein behandelten Gruppen. Die Autoren schlossen aus ihrer Untersuchung auf eine dosisabhängige effektive Prävention der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und primärer Angioplastie durch N-Acetylcystein [60].

In verschiedenen Meta-Analysen der letzten Jahre wurde der Stellenwert von N-Acetylcystein in der Prophylaxe der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie kontrovers diskutiert [61–67]. Birck et al. [61] analysierten acht randomisierte, kontrollierte Studien mit 885 Patienten. Im Vergleich zu einer alleinigen Hydratation führte die additive Therapie mit N-Acetylcystein bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung zu einer signifikanten Reduktion der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie (OR=0,41, 95% CI 0,22–0,79). Die Meta-Analyse von Pannu et al. [62] mit 14 Studien und 1776 Patienten ergab einen Benefit für N-Acetylcystein in der Prävention der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie (OR=0,65, 95% CI 0,43–1,00; p=0,049), die Meta-Analyse von Nallamothu et al. [63] dagegen nicht. In der Meta-Analyse von Alonso et al. [65] fand sich der Benefit für N-Acetylcystein nur bei Patienten mit einem prä-existenten Kreatinin von $< 1,9$ mg/dl oder einer injizierten Kontrastmittelmenge von mehr als 140 ml. In die Meta-Analyse von Kshirsagar et al. [66] wurden 16 randomisierte Studien mit 1538 Patienten eingeschlossen. Aufgrund der Heterogenität der Daten konnte eine konklusive Aussage nicht gemacht werden. In der Meta-Analyse von Isenbarger et al. [67] waren die Odds Ratios für die Entwicklung der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie signifikant niedriger in der N-Acetylcystein-Gruppe (OR=0,37; 95% CI 0,16–0,84). Neun Patienten müssen mit N-Acetylcystein behandelt werden, um eine Episode der Kontrastmittel-induzierte Nephropathie zu verhindern.

In der Meta-Analyse von Kelly et al. [68] war eine Prophylaxe mit Dopamin, Fenoldopam, Iloprost, Statinen oder Mannit ohne Effekt im Hinblick auf die Reduktion der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie, während N-Acetylcystein (relatives Risiko 0,62) und Theophyllin (relatives Risiko 0,49) als renoprotektiv eingestuft wurden. Nachteilig war die prophylaktische Gabe von Furosemid (relatives Risiko 3,27). Die positive Bewertung von N-Acetylcystein in dieser Meta-Analyse [68] war gefolgt von einer Reihe von Leserbriefen, die kritisch hinterfragten, ob die positive Bewertung von N-Acetylcystein wirklich gerechtfertigt sei.

Theophyllin und Aminophyllin

Erhöhte endogene Adenosinpiegel sind offensichtlich ebenfalls in die Pathogenese der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie involviert [69, 70]. Nach Kontrastmittelgabe kommt es zur vermehrten renalen Adenosinsekretion mit dem Harn [71]. Adenosin kann eine anhaltende renale Vasokonstriktion und Reduktion der GFR bewirken. Entsprechend können Adenosinantagonisten wie Theophyllin und Aminophyllin die Kontrastmittel-induzierte Vasokonstriktion reduzieren und den renalen Blutfluß sowie die GFR aufrechterhalten [72, 73]. In der Meta-Analyse von Ix et al. [74] mit sieben Studien und 480 Patienten ergab sich bei Theophyllin und Aminophyllin behandelten Patienten ein im Mittel um 11,5 $\mu\text{mol/l}$ niedrigeres Kreatinin als bei den Kontrollen. In eine zweite Meta-Analyse wurden neun randomisierte Studien mit 585 Patienten eingeschlossen. Die Autoren fanden – aufgrund der heterogenen Daten – einen Trend für die Reduktion der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie durch Theophyllin (OR 0,40; 95% CI 0,14–1,16; p=0,09). 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe waren die Kreatininwerte im Mittel um 0,17 mg/dl (95% CI –0,28 bis –0,06 mg/dl; p=0,002) niedriger als bei den Kontrollen [75].

Theophyllin ist offensichtlich ein guter Kandidat, die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie bei intensivmedizinisch behandelten Patienten zu verhindern. In der Studie von Huber et al. [76] erhielten 150 entsprechend hydrierte Intensivpatienten eine Infusion mit 200 mg Theophyllin 30 Minuten vor Kontrastmittelgabe. Der renoprotektive Effekt von Theophyllin war in dieser Studie den renoprotektiven Effekten von N-Acetylcystein überlegen.

Für Patienten mit koronarer Ischämie könnte die prophylaktische Gabe von Theophyllin vor Koronarangiographie ein Risiko darstellen, da durch Theophyllin Rhythmusstörungen induziert werden können [77].

Fenoldopam, Statine, Erythropoietin

In der Meta-Analyse von Landoni et al. [78] war Fenoldopam bei Patienten mit kardiovaskulären chirurgischen Eingriffen renoprotektiv: weniger Nierenersatztherapie und weniger Todesfälle als bei den Kontrollen. Um Blutdruckabfälle bei systemischer Gabe dieses selektiven Dopamin-1-Rezeptorantagonisten zu vermeiden, gibt es einige positive Fallbeschreibungen einer

intrarenalen Gabe von Fenoldopam unmittelbar vor Kontrastmittelinjektion [79].

In der Studie von Patti et al. [80] hatten 434 Patienten mit koronarer Intervention eine geringere Inzidenz der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie (3% vs 27%) unter Statintherapie (n=260) als ohne Statintherapie (n=174). Auch die Kreatininclearance nach Intervention war bei den Statin-behandelten Patienten höher als bei den Patienten ohne Statine (80 ± 20 vs 65 ± 16 ml/min, $p < 0,0001$). Durch diese Studie wurden zwei andere Studien [81, 82] bestätigt, die eine renoprotektive Wirkung im Hinblick auf die Reduktion der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie durch Statine fanden. In einer prospektiven randomisierten Studie war eine Therapie mit Statinen nicht effektiv in der Prävention der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie. Die Patienten dieser Studie hatten allerdings nur eine kurzzeitige Statintherapie erhalten [83].

Erythropoietin kann durch renoprotektive Effekte die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie verhindern. Bei Ratten mit Kontrastmittel-induzierter Nephropathie durch Injektion von Ioversol und Hemmung der Prostaglandin- und NO-Synthese führte eine Vorbehandlung mit Asialoerythropoietin zu einer Verbesserung der Nierenfunktion und histologisch zur Abnahme der tubulären Schädigung. Die Kontrastmittel-induzierte Apoptose von Tubuluszellen ließ sich durch Asialoerythropoietin hemmen und durch einen Janus-Kinase-2(JAK2)-Inhibitor wieder antagonisieren. STAT5 (Aktivator der Transkription 5) und Hitzeschock-Protein 70 nahmen nach Injektion von Asialoerythropoietin zu. Die Autoren schlossen aus ihrer Studie auf eine Renoprotektion von Asialoerythropoietin über den JAK2/STAT5-Weg am Modell der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie der Ratte [84]. In vitro reduziert rekombinantes humanes Erythropoietin (rhuEPO) die durch iso-osmolare oder niedrig-osmolare Kontrastmittel-induzierte Schädigung renaler Tubulusepithelzellen durch Reduktion der Aktivierung von Caspasen und Apoptose [85]. Klinische Studien mit rhuEPO oder Darbepoetin- α fehlen bislang.

Kontrastmittelvolumen

Höhere Kontrastmittelvolumen (>100 ml) sind bei Risikopatienten mit einer höheren Rate an Kontrastmittel-induzierter Nephropathie assoziiert. Ein geringes Kontrastmittelvolumen (ca. 30 ml) schließt jedoch bei Patienten mit sehr hohem Risiko ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen nicht aus. Es gibt daher nicht wirklich ein definiertes Kontrastmittelvolumen, unterhalb dem eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie nicht auftritt [29]. Laskey et al. [86] fanden ein erhöhtes Risiko der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie, sobald das Kontrastmittelvolumen das 3,7-fache der Kreatininclearance der betroffenen Patienten überschreitet. Bei Hochrisikopatienten war in der Studie von Kane et al. [87] die Inzidenz der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie

- 4,4% bei einem Kontrastmittelvolumen von 14 ± 4 ml
- 10,9% bei 23 ± 2 ml
- 15,2% bei 34 ± 6 ml und
- 29,8% bei 61 ± 12 ml

Diese Daten demonstrieren, das bei Hochrisikopatienten selbst kleine Kontrastmittelmengen für die betroffenen Patienten ein Problem darstellen können.

Die Inzidenz der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie (definiert als Kreatininanstieg $> 0,5$ mg/dl nach 3–5 Tagen) ist auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Kreatinin 1,5–2,5 mg/dl) unter Verwendung der Multidector-CT-Angiographie (MDCTA) mit 1,7% (7/400 Patienten) gering. In dieser Studie hatten die Patienten eine Prophylaxe mit 2×600 mg N-Acetylcystein oral für zwei Tage, NaHCO_3 intravenös mit 3 ml/kg/h für 45 Minuten vor und 45 Minuten nach Kontrastmittelgabe erhalten. In dem 3-Phasen-Kontrastprotokoll wurde den Patienten relativ wenig Kontrastmittel, zunächst 60 ml Iodixanol, dann 50 ml einer 50:50 Mischung aus Iodixanol und 0,9% NaCl und dann 50 ml 0,9% NaCl injiziert [88].

Verwendung iso- oder niedrig-osmolarer Kontrastmittel

Das Risiko für eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie ist auch abhängig von der Art des verwendeten Kontrastmittels. In Abhängigkeit von der Osmolalität lassen sich folgende Kontrastmittel unterscheiden [89]:

- hoch-osmolare Kontrastmittel (etwa 1500–1860 mOsm/kg Wasser)
- niedrig-osmolare Kontrastmittel (etwa 521–695 mOsm/kg Wasser)
- iso-osmolare Kontrastmittel (etwa 290–320 mOsm/kg Wasser)

Niedrig-osmolare Kontrastmittel verursachen bei Hochrisikopatienten weniger häufig eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie als hoch-osmolare Kontrastmittel [90, 91], die gegenwärtig in der klinischen Routine keine Rolle mehr spielen. Von Aspelin et al. [92] ist gezeigt worden, dass bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (Kreatinin 1,5–3,5 mg/dl) und Diabetes mellitus durch die Verwendung des iso-osmolaren Kontrastmittels Iodixanol im Vergleich zum niedrig-osmolaren Kontrastmittel Iohexol die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie signifikant reduziert wird. In dieser Studie kam es unter Verwendung von Iodixanol innerhalb von drei Tagen nach Kontrastmittelgabe zu einem Kreatininanstieg von 0,13 mg/dl, in der Iohexol-Gruppe dagegen zu einem Kreatininanstieg von 0,55 mg/dl ($p=0,001$). Zwei der 64 Patienten in der Iodixanol-Gruppe (3%), aber 17 Patienten in der Iohexol-Gruppe (26%) entwickelten einen Kreatininanstieg von 0,5 mg/dl ($p=0,002$). Kein Patient in der Iodixanol-Gruppe hatte einen Kreatininanstieg von 1,0 mg/dl oder mehr, aber 10 Patienten (15%) in der Iohexol-Gruppe. Innerhalb von 7 Tagen stieg das Serum-Kreatinin in der Iodixanol-Gruppe um 0,07 mg/dl, in der Iohexol-Gruppe um 0,24 mg/dl ($p=0,003$). Die Autoren schlossen aus ihrer Untersuchung, dass Hochrisikopatienten ein geringeres Risiko haben, eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie zu entwickeln, wenn Iodixanol für die Koronarangiographie oder aortofemorale Angiographie verwendet wird, verglichen mit Patienten unter Verwendung eines niedrig-osmolaren Kontrastmittels [92].

Völlig andere Daten wurden anhand des schwedischen Koronarangiographie- und Angioplastie-Registers publiziert: Zwischen 2000 und 2003 wurde Iodixanol bei 45485 Patienten verwendet, das niedrig-osmolare Kontrastmittel Ioxaglat bei 12440 Patienten. Mehr klinisch signifikante renale Komplikationen wurden unter Verwendung von Iodixanol als unter Verwendung von Ioxaglat gesehen (1,7% vs. 0,8%, $p < 0,001$). Ein derartiger signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Iodixanol fand sich auch in der Subgruppe der Patienten mit Diabetes und präexistenter chronischer Nierenerkrankung. In Krankenhäusern, die auf Iodixanol umstellten, wurde eine Verdoppelung renaler Komplikationen nach kardialer Diagnostik und Intervention gesehen. Unter Iodixanol waren mehr Patienten dialysepflichtig als unter Ioxaglat (0,2% vs. 0,1%, $p < 0,01$). Iohexol-behandelte Patienten ($n = 86334$, Verwendung vor 1990) hatten mit 0,9% ein vergleichbares Risiko, eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie zu entwickeln, wie Ioxaglat-behandelte Patienten (0,8%). Die Autoren schlossen aus ihrer Untersuchung, dass das Risiko einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie und Dialysepflichtigkeit nach Koronarangiographie größer ist unter Verwendung von Iodixanol als unter Verwendung von Ioxaglat oder Iohexol [93].

In die Meta-Analyse von McCullough et al. [94] wurden insgesamt 16 doppel-blinde, randomisierte, kontrollierte Studien mit insgesamt 2727 Patienten aufgenommen, die intra-arteriell als iso-osmolares Kontrastmittel Iodixanol ($n = 1382$) oder niedrig-osmolare Kontrastmittel ($n = 1345$) erhalten hatten. Der maximale Kreatininanstieg innerhalb von drei Tagen nach Kontrastmittelgabe war in der Iodixanol-Gruppe geringer als in der Gruppe mit niedrig-osmolarem Kontrastmittel:

- 0,06 mg/dl vs. 0,10 mg/dl, $p < 0,001$
- bei chronischen Nierenerkrankungen: 0,07 mg/dl vs. 0,16 mg/dl, $p < 0,004$
- bei chronischen Nierenerkrankungen + Diabetes: 0,10 mg/dl vs. 0,33 mg/dl, $p = 0,003$

Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie, definiert als Kreatininanstieg um $\geq 0,50$ mg/dl innerhalb von drei Tagen war ebenfalls vergleichbar unterschiedlich:

- 1,4% vs 3,5%, $p < 0,001$
- bei chronischen Nierenerkrankungen: 2,8% vs 8,4%, $p = 0,001$
- bei chronischen Nierenerkrankungen + Diabetes: 3,5% vs 15,5%, $p = 0,003$

Die Autoren schlossen aus ihrer Meta-Analyse auf eine niedrigere Rate der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie bei Iodixanol im Vergleich zu niedrig-osmolaren Kontrastmitteln, vor allem bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen und Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen plus Diabetes [94]. In der RECOVER (Renal Toxicity Evaluation and Comparison Between Visipaque (Iodixanol) and Hexabrix (Ioxaglate) in Patients With Renal Insufficiency Undergoing Coronary Angiography)-Studie [95] war der primäre Endpunkt ein Kreatinin-Anstieg um $\geq 25\%$ oder $\geq 0,5$ mg/dl. Basierend auf dieser Definition war unter Verwendung

von Iodixanol eine signifikant niedrigere Rate an Kontrastmittel-induzierter Nephropathie aufgetreten, verglichen mit niedrig-osmolaren Kontrastmitteln (7,9% versus 17,0%; $p = 0,021$). Bei Patienten mit einer Kreatininclearance < 30 ml/min lag die Inzidenz der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie unter Verwendung von Iodixanol in dieser Studie bei 12,5%, bei Verwendung von Ioxaglat bei 53,3% ($p = 0,023$). Bei Patienten mit Diabetes lagen die Vergleichszahlen bei 10,4% bzw. 26,5% ($p = 0,04$) [95]. Basierend auf der oben genannten Meta-Analyse [94] und der RECOVER-Studie [95] wurde in den ACC/AHA Guidelines vom 14. August 2007 [96] empfohlen, für Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen und Nierenerkrankungen mit Diabetes mit instabiler Angina pectoris und nicht ST-hebendem Myokardinfarkt dem iso-osmolaren Kontrastmittel Iodixanol den Vorzug vor den niedrig-osmolaren Kontrastmitteln zu geben. Dieser Empfehlung haben sich auch andere Autoren angeschlossen [29]. Allerdings haben sich diese Empfehlungen in der CARE (Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients)-Studie mit 414 Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen (GFR 20–59 ml/min) nicht reproduzieren lassen [97]: Ein Kreatininanstieg um $\geq 0,5$ mg/dl bzw. $\geq 25\%$ fand sich beim Vergleich von Iopamidol und Iodixanol in 4,4% versus 6,7% (9/204 versus 14/210) der Fälle bzw. in 9,8% versus 12,4% der Fälle. In der VALOR (The Visipaque Angiography/Interventions with Laboratory Outcomes in Renal Insufficiency)-Studie betrug bei 299 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung die Inzidenz der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie 21,8% in der Iodixanol-Gruppe und 23,8% bei den mit dem niedrig-osmolaren Kontrastmittel Ioversal behandelten Patienten ($p = 0,78$). Lediglich die Frequenz des maximalen Kreatininanstiegs war bei der Subgruppe der diabetischen Patienten dieser Studie unter Iodixanol niedriger als unter Ioversal (12,9% versus 22,4%; $p = 0,01$) [98].

In der PREDICT (patients with renal impairment and diabetes undergoing computed tomography)-Studie erhielten 248 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Diabetes (GFR 20–59 ml/min/1,73m²) entweder das iso-osmolare Kontrastmittel Iodixanol oder das niedrig-osmolare Kontrastmittel Iopamidol. Die Inzidenz der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie war in den beiden Gruppen mit 5,6% bzw. 4,9% vergleichbar [99].

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl oder Kreatininclearance ≤ 60 ml/min) hatten im Rahmen der Computertomographie (CE-MDCT) entweder Iopamidol (796 mOsm/kg) oder Iodixanol (290 mOsm/kg) erhalten. Ein maximaler Kreatininanstieg $\geq 0,5$ mg/dl (44 μ mol/l) fand sich bei keinem Patienten in der Iopamidol-Gruppe, aber bei 2/76 Patienten in der Iodixanol-Gruppe. Ein relativer Kreatininanstieg $\geq 25\%$ wurde bei jeweils 4% in beiden Behandlungsarmen beobachtet. Nach dieser Studie besteht bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung kein Unterschied im Risiko einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie zwischen Iodixanol und Iopamidol [100].

In einer Meta-Analyse basierend auf 25 randomisierten klinischen Studien wurde die Nephrotoxizität

von Iodixanol mit der von nicht-ionischen niedrig-osmolaren Kontrastmitteln verglichen. Die Autoren fanden weder bei intravenöser noch bei intra-arterieller Kontrastmittelinjektion eine Risikoreduktion der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie durch Iodixanol. Lediglich bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz fand sich eine Risikoreduktion durch Iodixanol im Vergleich zu Iohexol, nicht jedoch durch Iodixanol im Vergleich zu den anderen niedrig-osmolaren Kontrastmitteln [89]. Tierexperimentell ließ sich keine niedrigere Rate an renalen Komplikationen unter Verwendung von iso-osmolarem Kontrastmittel nachweisen, möglicherweise durch die höhere Viskosität des iso-osmolaren im Vergleich zum niedrig-osmolaren Kontrastmittel [101]. In embryonalen humanen Nierenzellen sowie proximalen und distalen Tubuluszellen stimulieren iso- und niedrig-osmolare Kontrastmittel die Apoptose durch Aktivierung der Caspasen 3 und 9 sowie Mitgliedern der Bcl2-Familie (Bim und Bad). In dieser Studie ließ sich in vitro ein dosisabhängiger renoprotektiver Effekt von N-Acetylcystein und Vitamin C nachweisen, nicht jedoch durch NaHCO₃ [102].

Intra-arterielle versus intravenöse Kontrastmittelgabe

Katzberg und Barrett [103] analysierten Daten von Risikopatienten, die entweder intra-arteriell (im Rahmen der Koronarangiographie) oder intravenös (im Rahmen der Computertomographie) Kontrastmittel erhalten hatten. Unter intra-arterieller Kontrastmittelinjektion entwickelten 18/148 Patienten (12,2%) mit chronischer Nierenerkrankung (aber ohne Diabetes) eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie (definiert als Kreatininanstieg um 0,5 mg/dl oder mehr). Von den 102 Patienten mit Nierenerkrankung plus Diabetes entwickelten nach intra-arterieller Kontrastmittelinjektion 34 Patienten (33,3%) eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie. Eine 2,2fach geringere Inzidenz der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie wurde bei diesen Patientengruppen nach intravenöser Kontrastmittelinjektion errechnet: 13/236 Patienten (5,5%) versus 18/148 Patienten (12,2%) [103].

Bei Patienten ohne Niereninsuffizienz fanden Moore et al. [104] ebenfalls eine höhere Rate an Kontrastmittel-induzierter Nephropathie nach intra-arterieller als nach intravenöser Kontrastmittelinjektion. Dagegen ist nach Barrett et al. [105] die Art der Kontrastmittelinjektion kein prädiktiver Faktor für die Entwicklung einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie. Wie bereits an anderer Stelle dieses Artikels ausgeführt gibt es auch Studien, die eine höhere Sterblichkeit nach intravenöser als nach intra-arterieller Kontrastmittelinjektion fanden [26]. Mehrheitlich ist jedoch das Risiko der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie höher nach intra-arterieller als nach intravenöser Kontrastmittelgabe [29, 30, 103]. Bei intra-arterieller Intervention sind Cholesterinembolien neben der renalen Toxizität des Kontrastmittels ein additiver Risikofaktor für die akute Verschlechterung der Nierenfunktion in bis zu 59% der Fälle [106]. Autopsiestudien haben Cholesterinembolien

bei 30% der Patienten nachweisen können, die innerhalb von sechs Monaten nach Angiographie verstorben waren [107]. Ohne vaskuläre Intervention liegt die Prävalenz der Cholesterinembolie bei 4,3% [103].

Elimination von Kontrastmittel durch Hämofiltration oder Hämodialyse

Die Halbwertszeit von jodhaltigen Kontrastmitteln wird bei normaler Nierenfunktion mit 40–120 Minuten angegeben. Etwa 50% der injizierten Kontrastmittelmenge wird innerhalb von zwei Stunden mit dem Harn ausgeschieden, bei Niereninsuffizienz innerhalb von 16–48 Stunden. Daher ist die Frage einer Kontrastmittelelimination und/ oder Prophylaxe der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie durch extrakorporale Therapieverfahren von klinischer Relevanz. Kontrastmittel können durch eine Hämodialysebehandlung effektiv entfernt werden. Verschiedene prospektive, randomisierte Studien haben allerdings gezeigt, dass dadurch die Manifestation einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie nicht verhindert werden kann und die Prognose der Patienten mit chronischer Nierenerkrankung nicht beeinflusst wird.

In der Studie von Lehnert et al. [108] wurden 30 Patienten mit einem mittleren Serum-Kreatinin von 2,4 mg/dl entweder drei Stunden nach Kontrastmittelgabe hämodialysiert oder konservativ behandelt. Die Rate an Kontrastmittel-induzierter Nephropathie, definiert als Kreatininanstieg um 0,5 mg/dl oder mehr, war in beiden Gruppen vergleichbar (53% versus 40%). In der Studie von Vogt et al. [109] wurden 113 Patienten mit einem Ausgangskreatinin >2,3 mg/dl (>200 µmol/l) nach Kontrastmittelgabe dialysiert (n=55) oder konservativ (n=58) behandelt. Durch die Hämodialysebehandlung ließ sich die Rate an Kontrastmittel-induzierter Nephropathie nicht senken (n=8 in der Hämodialyse-Gruppe; n=3 in der nicht-Hämodialyse-Gruppe). Patienten mit Kreatinin ≥3 mg/dl (mittlere Kreatininclearance 18 ml/min) wurden nach Koronarangiographie entweder vier Stunden hämodialysiert oder nicht. Die Kreatininclearance war nach einer Woche und nach acht Wochen in beiden Gruppen vergleichbar. In beiden Gruppen wurden je zwei Patienten terminal niereninsuffizient [110].

In der Studie von Reinecke et al. [111] wurden 424 Patienten mit Kreatininwerten zwischen 1,3 und 3,5 mg/dl nach Koronarangiographie und adäquater Hydratation entweder hämodialysiert oder additiv oral mit N-Acetylcystein behandelt. Eine dritte Gruppe erhielt keine zusätzliche Therapie (nur Hydratation). Die Rate an Kontrastmittel-induzierter Nephropathie betrug 48–72 Stunden nach Kontrastmittelgabe 6,1% in der Hydratations-Gruppe, 5,3% in der N-Acetylcystein-Gruppe, aber 15,9% in der Hämodialyse-Gruppe. Die Kreatininwerte zwischen dem 30. und 60. Tag nach Kontrastmittelgabe waren in allen drei Gruppen vergleichbar. In einer Folgeanalyse dieser Studie [32] waren nicht nur die prophylaktische Hämodialysebehandlung, sondern auch eine Therapie mit ACE-Hemmern, die GFR vor Kontrastmittelgabe und die Kontrastmittelmenge Risi-

kofaktoren für die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie.

Völlig andere Daten wurden von Lee et al. [112] und Marenzi et al. [113] publiziert. In der Studie von Lee et al. [112] erhielten Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (mittlere Kreatininclearance 13 ml/min/1,73 m²) 1 ml/kg/h an isotoner Salzlösung 6 Stunden vor und 12 Stunden nach Kontrastmittelinjektion. Die 82 Patienten wurden randomisiert entweder 4 Stunden hämodialysiert oder nicht. Ein Patient (2%) in der Hämodialyse-Gruppe (n=42), aber 14/40 Patienten (35%) in der konservativ behandelten Gruppe bedurften der Hämodialysebehandlung wegen Hyperkaliämie (Kalium >6 mmol/l) oder Anurie für mehr als 48 Stunden. Fünf Patienten (13%) in der Kontroll-Gruppe, aber keiner in der Hämodialyse-Gruppe entwickelten eine terminale dialysepflichtige Niereninsuffizienz. In der Studie von Marenzi et al. [113] wurden 114 Patienten mit Serum-Kreatinin >2 mg/dl und koronarer Intervention entweder vor und nach der Untersuchung kontinuierlich hämofiltriert (unter intensivmedizinischen Bedingungen) oder mit isotoner Salzlösung (0,5–1 ml/kg/h) 4–6 h vor und 18–24 h nach Kontrastmittelgabe infundiert. Komplikationen (Myokardinfarkt, Lungenödem, Hypotension oder Schock, Bluttransfusionen, Dialyse) traten in der Hämodialysegruppe in 9% der Fälle auf, in der Kontrollgruppe bei 52%. Die Krankenhausmortalität lag in den beiden Gruppen bei 2% bzw. 14%, die Ein-Jahres-Mortalität bei 10% bzw. 30%. Das von den Autoren gewählte extrakorporale Therapieverfahren ist aufwendig und in der täglichen Routine nur im Einzelfall praktikabel.

Kontrastmittel lassen sich durch Hämodialysebehandlung zwar effektiv entfernen, dennoch besteht keine Indikation für eine routinemäßige durchzuführende Hämodialyse oder Hämodialyse, zumal bislang nicht in allen Studien gezeigt worden ist, dass dadurch die renale Prognose und die Überlebensrate der Patienten beeinflusst wird. Unter Verwendung von High-Flux-Dialysatoren beträgt die Elimination in der ersten Stunde 46,6±5,3%, nach zwei Stunden 65,2±2,9%, nach drei Stunden 75,1±2,2% und nach vier Stunden 80,6±4,3% [114]. Von Tepel [115] wird daher eine Hämodialysebehandlung für vier Stunden unmittelbar nach Kontrastmittelgabe bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 5 (GFR <15 ml/min/1,73 m² ohne vorausgegangene Dialysebehandlung) empfohlen.

Problem der täglichen spontanen Kreatininschwankungen in der Klinik

Bei 32161 Patienten, die weder 10 Tage zuvor noch während des fünftägigen Untersuchungszeitraumes Kontrastmittel erhalten hatten, wurde die tägliche Kreatininvariabilität überprüft. Die Autoren fanden bei Patienten mit einem Serum-Kreatinin zwischen 0,6 und 1,2 mg/dl Anstiege um 25%, 33% oder 50% in 27%, 19% oder 11% der Fälle. Ein Anstieg des Serum-Kreatinins um 0,4, 0,6 oder 1,0 mg/dl ließ sich in 13%, 7% oder 3% der Fälle nachweisen [116]. Ohne sorgfältig ausgewählte Kontrollgruppen lässt sich offensichtlich nur schwer das tatsächliche Ausmaß der Kontrastmittel-induzierten Nephro-

pathie bei hospitalisierten Patienten ermitteln. Die Antwort auf diese Frage gibt auch nicht die Studie von Newhouse et al. [116], da die spontanen Kreatininschwankungen der Patienten nicht in Beziehung gesetzt wurden zu einer Kontrollgruppe, die im untersuchten Patientengut tatsächlich Kontrastmittel erhalten hatte [117].

Empfehlungen

Im Jahr 2006 haben Barrett und Parfrey [118] zur Verhinderung der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie eine intravenöse Prophylaxe mit 0,9% NaCl und eine möglichst geringe Menge an niedrig-osmolarem Röntgen-Kontrastmittel empfohlen. Diuretika und nicht-steroidale Antirheumatika sollten 24 Stunden vor und nach Kontrastmittelexposition abgesetzt werden. Wegen der nicht-konsistenten Daten wurde die Gabe von N-Acetylcystein nicht empfohlen. Diese Empfehlungen sind 2008 nur wenig verändert worden [119]:

- Verwendung der geringst möglichen Menge an niedrig-osmolarem oder iso-osmolarem Röntgen-Kontrastmittel
- Volumenexpansion (ohne Bevorzugung von NaCl oder NaHCO₃)
- Absetzen möglicher nephrotoxischer Medikamente
- Vermeidung wiederholter Kontrastmittelinjektionen innerhalb von 48 Stunden.

Eine etwaige zusätzliche pharmakologische Intervention (z.B. N-Acetylcystein, Theophyllin) bleibt (bei inkonsistenter Datenlage) offensichtlich den behandelnden Ärzten überlassen. Keine Empfehlung gibt es für Fenoldopam (Zunahme des renalen Sauerstoffbedarfs), Calciumantagonisten, atriales natriuretisches Peptid oder L-Arginin. Gewarnt wird vor Furosemid, Mannitol (Zunahme des renalen Sauerstoffbedarfs) und Endothelin-Rezeptorantagonisten [120]. Was NaCl und NaHCO₃ betrifft, so sind iso-osmolare Lösungen den semi-osmolaren Lösungen überlegen.

Von McCullough [120] wird das Absetzen nicht-steroidaler Antirheumatika, Calcineurininhibitoren, hochdosierter Schleifendiuretika, Aminoglykoside (und anderer nephrotoxischer Medikamente) mehrere Tage vor Kontrastmittelexposition (falls möglich) empfohlen. Diese Empfehlungen sind (z.B. bei Transplantierten) häufig nicht oder nur teilweise umsetzbar. Zwingend notwendig ist ein Absetzen von Metformin (wegen der Gefahr der Laktatazidose). Da die Studien zur möglichen Interaktion zwischen Kontrastmittel und Inhibitoren des Renin-Angiotensin-System nicht eindeutig sind, wird in der täglichen Praxis die Weiterführung einer Therapie mit ACE-Hemmern und Angiotensin II-Rezeptorantagonisten aus kardiovaskulärer und renaler Indikation empfohlen [120].

Einen möglichen Algorithmus zur Vermeidung der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie gibt Abb. 2.

Die Rolle der ACE-Hemmer und/oder Angiotensin II-Blocker in der Pathogenese der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie wird kontrovers diskutiert. Onuigbo et al. [121] berichteten über sieben Patienten, die unter Einnahme eines ACE-Hemmers oder Angiotensin

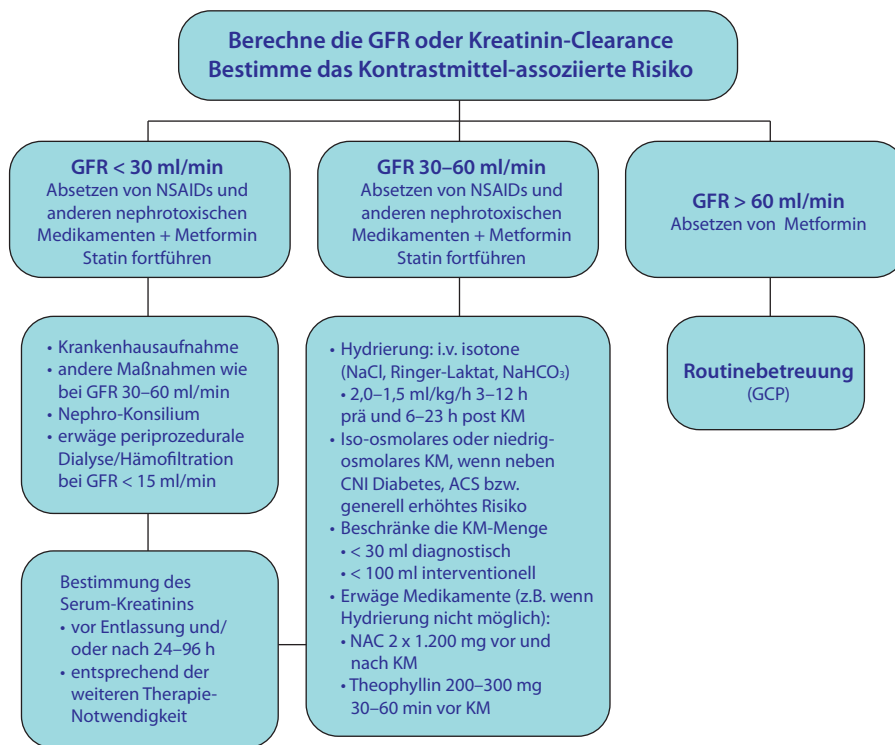


Abb. 2. Möglicher Algorithmus für die Prävention der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie. *GFR* glomeruläre Filtrationsrate; *NSAID* nicht-steroidale Antiphlogistika; *KM* Kontrastmittel; *CNI* chronische Niereninsuffizienz; *ACS* akutes Koronarsyndrom; *GCP* good clinical practice (modifiziert nach McCullough PA [125])

II-Blockers eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie entwickelten. Drei dieser sieben Patienten (43%) bedurften der Dialysebehandlung, zwei dieser drei Patienten blieben dialysepflichtig. Zwei Patienten hatten einen erheblichen Kreatininanstieg, so dass die Autoren von einer Aggravation der Kontrastmittel-induzierten Nierenschädigung durch die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ausgehen und ein Absetzen des ACE-Hemmers oder Angiotensin II-Blockers zwei Tage vor Kontrastmittelgabe und Wiederbeginn der Medikation drei bis fünf Tage nach Kontrastmittelinjektion, vor allem bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ empfehlen. Zwischenzeitlich wird eine antihypertensive Therapie mit Kalziumantagonisten und Vasodilatoren empfohlen [122], um die Kontrastmittel-induzierte afferente Vasokonstriktion zu antagonisieren. Kanadische Autoren haben über 31 Patienten (mittleres Alter 64 Jahre) mit chronischer Nierenerkrankung und einer mittleren GFR von $34 \text{ ml/min/1,73m}^2$ berichtet, bei denen zwei Tage vor und zwei Tage nach Kontrastmittelgabe ACE-Hemmer, Angiotensin II-Blocker und Diuretika abgesetzt wurden. Auch 26 Monate nach Kontrastmittelexposition blieb das Stadium der chronischen Nierenerkrankung unverändert. Der Blutdruck dieser Patienten wurde passager mit Amlodipin kontrolliert [122]. In der Studie von Rosenstock et al. [123] fand sich allerdings kein Unterschied in der Inzidenz der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie bei 220 stabilen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 und 4 un-

ter Fortführung der ACE-Hemmer- oder Angiotensin II-Antagonistentherapie, unter Pausierung dieser Medikation 24 Stunden vor Kontrastmittelgabe und einer dritten Gruppe dieser Patienten, die keine ACE-Hemmer oder Angiotensin II-Blocker hatten (Inzidenz 6,2% vs. 3,7% vs. 6,3%; $p=0,65$).

Im Jahr 2003 wurden 80 Millionen Kontrastmitteluntersuchungen weltweit durchgeführt. Im Jahr 2004 gab es in den USA 3,3 Millionen Koronarangiographien, 25,7 Millionen Kontrastmittel-CTs und 2 Millionen konventionelle Angiographien. Diese Untersuchungszahlen werden weiter zunehmen. Umgekehrt gibt es in den USA etwa 6,6 Millionen Menschen mit einem Serum-Kreatinin $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$. Etwa 26% der Menschen ≥ 70 Jahre haben eine $GFR < 60 \text{ ml/min}$. Der Anteil der Diabetiker nimmt weltweit zu [124]. Es liegt daher auf der Hand, dass die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie weiterhin ein zentrales Thema mit hoher klinischer Relevanz bei Radiologen, Kardiologen, Angiologen und Nephrologen bleiben wird.

Literatur

1. Katzberg RW (1997) Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology* 204 (2): 297–312
2. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI (1996) The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 275 (19): 1489–1494
3. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, Lansky AJ, Moussa I, Stone GW, Moses JW,

- Leon MB, Mehran R (2005) Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 95 (1): 13–19
4. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, 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 (7): 1393–1399
 5. Weisbord SD, Chen H, Stone RA, Kip KE, Fine MJ, Saul MI, Palevsky PM (2006) Associations of increases in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography. *J Am Soc Nephrol* 17 (10): 2871–2877
 6. Nikolsky E, Mehran R, Aymong ED, Mintz GS, Lansky AJ, Lasic Z, Negoita M, Fahy M, Pocock SJ, Na Y, Krieger S, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G (2004) Impact of anemia on outcomes of patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 94 (8): 1023–1027
 7. Nikolsky E, Aymong ED, 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
 8. Weisbord SD, Palevsky PM (2008) Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 (1): 273–280
 9. Katzberg RW, Haller C (2006) Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. *Kidney Int Suppl* 100: S3–S7
 10. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, Farid N, McManamon PJ (1989) Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 320 (3): 143–149
 11. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y (1990) Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 89 (5): 615–620
 12. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Ashby DT, Fahy M, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Stone GW, Leon MB (2003) Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 15 (1): 18–22
 13. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, Mintz GS, Lansky AJ, Na Y, Pocock S, Negoita M, Moussa I, Stone GW, Moses JW, Leon MB, Dangas G (2005) Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 67 (2): 706–713
 14. Guierrez NV, Diaz A, Timmis GC, O'Neill WW, Stevens MA, Sandberg KR, McCullough PA (2002) Determinants of serum creatinine trajectory in acute contrast nephropathy. *J Interv Cardiol* 15 (15): 349–354
 15. Thomsen HS (2005) How to avoid CIN: guidelines from the European Society of Urogenital Radiology. *Nephrol Dial Transplant* 20 [Suppl 1]: i18–i22
 16. Mehran R, Nikolsky E (2006) Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int* 100: S11–S15
 17. Sterling KA, Tehrani T, Rudnick MR (2008) Clinical significance and preventive strategies for contrast-induced nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 17 (6): 616–623
 18. 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 (5): 1451–1458
 19. Tumlin JA, Wang A, Murray PT, Mathur VS (2002) Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. *Am Heart J* 143 (5): 894–903
 20. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, Ree M, Shah AI, Burchette RJ (2008) Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 300 (9): 1038–1046
 21. Tavernier G, Toumaniantz G, Erfanian M, Heymann MF, Laurent K, Langin D, Gauthier C (2008) beta3-Adrenergic stimulation produces a decrease of cardiac contractility *ex vivo* in mice overexpressing the human beta3-adrenergic receptor. *Cardiovasc Res* 59 (2): 288–296
 22. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW (1997) Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 103 (5): 368–375
 23. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Leon MB (2000) The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 36 (5): 1542–1548
 24. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Singh M, Bell MR, Barsness GW, Mathew V, Garratt KN, Holmes DR Jr (2002) Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 105 (19): 2259–2264
 25. Bouzas-Mosquera A, Vázquez-Rodríguez JM, Calviño-Santos R, Peteiro-Vázquez J, Flores-Ríos X, Marzoa-Rivas R, Piñón-Esteban P, Aldama-López G, Salgado-Fernández J, Vázquez-González N, Castro-Beiras A (2007) Contrast-induced nephropathy and acute renal failure following emergent cardiac catheterization: incidence, risk factors and prognosis. *Rev Esp Cardiol* 60 (10): 1026–1034
 26. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, Cha SS, McDonald FS (2008) Mortality associated with nephropathy after radiographic contrast exposure. *Mayo Clin Proc* 83 (10): 1095–1100
 27. Rudnick M, Feldman H (2008) Contrast-induced nephropathy: what are the true clinical consequences? *Clin J Am Soc Nephrol* 3 (1): 263–272
 28. Gruberg L, Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Waksman R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Wu H, Leon MB (2001) Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 52 (4): 409–416
 29. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, Tumlin J, Adam A, Lameire N, Becker CR; CIN Consensus Working Panel (2006) Contrast medium use. *Am J Cardiol* 98 (6A): 42K–58K
 30. McCullough PA, Stacul F, Becker CR, Adam A, Lameire N, Tumlin JA, Davidson CJ; CIN Consensus Working Panel (2006) Contrast-Induced Nephropathy (CIN) Consensus Working Panel: executive summary. *Rev Cardiovasc Med* 7 (4): 177–197
 31. Miner SE, Dzavik V, Nguyen-Ho P, Richardson R, Mitchell J, Atchison D, Seidelin P, Daly P, Ross J, McLaughlin PR, Ing D, Lewycky P, Barolet A, Schwartz L (2004) N-acetylcysteine reduces contrast-associated nephropathy but not clinical events during long-term follow-up. *Am Heart J* 148 (4): 690–695
 32. Hölscher B, Heitmeyer C, Fobker M, Breithardt G, Schaefer RM, Reinecke H (2008) Predictors for contrast media-induced nephropathy and long-term survival: prospectively assessed data from the randomized controlled Dialysis-Versus-Diuresis (DVD) trial. *Can J Cardiol* 24 (11): 845–850
 33. 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 (21): 1416–1420

34. Trivedi HS, 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 (1): C29-C34
35. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J (1998) PRE-PARED: 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 (6): 1570–1574
36. Bader BD, Berger ED, Heede MB, Silberbaur I, Duda S, Risler T, Erley CM (2004) What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol* 62 (1): 1–7
37. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, Timmis GC, O'Neill WW (1999) A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 33 (2): 403–411
38. 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 Transpl* 21 (8): 2120–2126
39. Mueller-Lenke N, Buerkle G, Klima T, Breidhardt T, Buettner HJ, Mueller C (2008) Incidence of contrast-induced nephropathy with volume supplementation—insights from a large cohort. *Med Princ Pract* 17 (5): 409–414
40. Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, Hartwig KC, Sonel AF, Fine MJ, Palevsky PM (2008) Prevention, incidence, and outcomes of contrast-induced acute kidney injury. *Arch Intern Med* 168 (12): 1325–1332
41. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, 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 (3): 329–336
42. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA 3rd, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP (2004) Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 291 (19): 2328–2334
43. Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, Akyildiz IZ, 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 (3): 539–544
44. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, Michev I, Montorfano M, Carlino M, Cosgrave J, Ricciardelli B, Colombo A (2007) Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 115 (10): 1211–1217
45. Masuda M, Yamada T, Mine T, Morita T, Tamaki S, Tsukamoto Y, Okuda K, Iwasaki Y, Hori M, Fukunami M (2007) Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure. *Am J Cardiol* 100 (5): 781–786
46. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cózar R, Méndez I, Banerjee D, Kaski JC, Cubero J, Cruz JM (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 (12): 1283–1288
47. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, Cha SS, Pflueger A, McDonald FS (2008) Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at mayo clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 (1): 10–18
48. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Tedeschi D, Micheletti C, Bellandi F (2008) Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *J Am Coll Cardiol* 52 (8): 599–604
49. Schmidt P, Pang D, Nykamp D, Knowlton G, Jia H (2007) N-acetylcysteine and sodium bicarbonate versus N-acetylcysteine and standard hydration for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy following coronary angiography. *Ann Pharmacother* 41 (1): 46–50
50. Adolph E, Holdt-Lehmann B, Chatterjee T, Paschka S, Prott A, Schneider H, Koerber T, Ince H, Steiner M, Schuff-Werner P, Nienaber CA (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 (6): 413–419
51. Hogan SE, L'Allier P, Chetcuti S, Grossman PM, Nallamothu BK, Duvernoy C, Bates E, Moscucci M, Gurm HS (2008) Current role of sodium bicarbonate-based preprocedural hydration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *Am Heart J* 156 (3): 414–421
52. Joannidis M, Schmid M, Wiedermann CJ (2008) Prevention of contrast media-induced nephropathy by isotonic sodium bicarbonate: a meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr* 120 (23–24): 742–748
53. Masuda M, Yamada T, Okuyama Y, Morita T, Sanada S, Furukawa Y, Tsukamoto Y, Okuda K, Iwasaki Y, Yasui T, Fukunami M (2008) Sodium bicarbonate improves long-term clinical outcomes compared with sodium chloride in patients with chronic kidney disease undergoing an emergent coronary procedure. *Circ J* 72 (10): 1610–1614
54. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, Iokovis P, Greenwood DC, Manginas A, Voudris V, Pavlides G, Buller CE, Kremastinos D, Cokkinos DV (2004) Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 110 (18): 2837–2842
55. Boscheri A, Weinbrenner C, Botzek B, Reynen K, Kuhlisch E, Strasser RH (2007) Failure of ascorbic acid to prevent contrast-media induced nephropathy in patients with renal dysfunction. *Clin Nephrol* 68 (5): 279–286
56. Fishbane S (2008) N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 (1): 281–287
57. Stenstrom DA, Muldoon LL, Armijo-Medina H, Watnick S, Doolittle ND, Kaufman JA, Peterson DR, Bubalo J, Neuwelt EA (2008) N-acetylcysteine use to prevent contrast medium-induced nephropathy: premature phase III trials. *J Vasc Interv Radiol* 19 (3): 309–318
58. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W (2000) Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 343 (3): 180–184
59. Briguori C, Colombo A, Violante A, Balestrieri P, Manganelli F, Paolo Elia P, Golia B, Lepore S, Riviezzo G, Scarpato P, Focaccio A, Librera M, Bonizzoni E, Ricciardelli B (2004) Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 25 (3): 206–211
60. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, De Metrio M, Galli S, Fabbiochi F, Montorsi P, Veglia F, Bartorelli AL (2006) N-acetylcysteine and con-

- trast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 354 (26): 2773–2782
61. Birck R, Krzossok S, Markowitz F, Schnülle P, van der Woude FJ, Braun C (2003) Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 362 (9384): 598–603
 62. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M (2004) Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 65 (4): 1366–1374
 63. Nallamothu BK, Shojania KG, Saint S, Hofer TP, Humes HD, Moscucci M, Bates ER (2004) Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med* 117 (12): 938–947
 64. Gonzales DA, Norsworthy KJ, Kern SJ, Banks S, Sieving PC, Star RA, Natanson C, Danner RL (2007) A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity. *BMC Med* 14 (5): 32
 65. Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Sarnak MJ (2004) Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 43 (1): 1–9
 66. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, Shoham D, Franceschini N, Tudor G, Agrawal M, Denu-Ciocca C, Magnus Ohman E, Finn WF (2004) N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 15 (3): 761–769
 67. Isenbarger DW, Kent SM, O'Malley PG (2004) Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. *Am J Cardiol* 92 (12): 1454–1458
 68. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC (2008) Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 148 (4): 284–294
 69. Spielman AI, Arend LJ (1991) Adenosine receptors and signaling in the kidney. *Hypertension* 17 (2): 117–130
 70. 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 (5): 1199–1206
 71. Arend LJ, Bakris GL, Burnett JC Jr, Megerian C, Spielman WS (1987) Role for intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. *J Lab Clin Med* 110 (4): 406–411
 72. Deray G, Martinez F, Cacoub P, Baumelou B, Baumelou A, Jacobs C (1990) A role for adenosine calcium and ischemia in radiocontrast-induced intrarenal vasoconstriction. *Am J Nephrol* 10 (4): 316–322
 73. Oldroyd SD, Fang L, Haylor JL, Yates MS, El Nahas AM, Morcos SK (2000) Effects of adenosine receptor antagonists on the responses to contrast media in the isolated rat kidney. *Clin Sci (London)* 98 (3): 303–311
 74. Ix JH, McCulloch CE, Chertow GM (2004) Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 19 (11): 2747–2753
 75. Bagshaw SM, Ghali WA (2005) Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 165 (10): 1087–1093
 76. Huber W, Eckel F, Hennig M, Rosenbrock H, Wacker A, Saur D, Sennefelder A, Hennico R, Schenk C, Meining A, Schmelz R, Fritsch R, Weiss W, Hamar P, Heemann U, Schmid RM (2006) Prophylaxis of contrast material-induced nephropathy in patients in intensive care: acetylcysteine, theophylline, or both? A randomized study. *Radiology* 239 (3): 793–804
 77. Van Praet JT, De Vriese AS (2007) Prevention of contrast-induced nephropathy: a critical review. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 16 (4): 336–347
 78. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Marino G, Bove T, Fochi O, Maj G, Calabrò MG, Sheiban I, Tumlin JA, Ranucci M, Zangrillo A (2008) Fenoldopam reduces the need for renal replacement therapy and in-hospital death in cardiovascular surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 22 (1): 27–33
 79. Ng MK, Tremmel J, Fitzgerald PJ, Fearon WF (2006) Selective renal arterial infusion of fenoldopam for the prevention of contrast-induced nephropathy. *J Interv Cardiol* 19 (1): 75–79
 80. Patti G, Nusca A, Chello M, Pasceri V, D'Ambrosio A, Vetrovec GW, Di Sciascio G (2008) Usefulness of statin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy and to improve long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 101 (3): 279–285
 81. Attallah N, Yassine L, Musial J, Yee J, Fisher K (2004) The potential role of statins in contrast nephropathy. *Clin Nephrol* 62 (4): 273–278
 82. Khanal S, Attallah N, Smith DE, Kline-Rogers E, Share D, O'Donnell MJ, Moscucci M (2005) Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med* 118 (8): 843–849
 83. Jo SH, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, Kim YJ, Youn TJ, Chung WY, Chae IH, Choi DJ, Sohn DW, Oh BH, Park YB, Choi YS, Kim HS (2008) Prevention of radiocontrast medium-induced nephropathy using short-term high-dose simvastatin in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography (PROMISS) trial – a randomized controlled study. *Am Heart J* 155 (3): 499.e1–499.e8
 84. Yokomaku Y, Sugimoto T, Kume S, Araki S, Isshiki K, Chin-Kanasaki M, Sakaguchi M, Nitta N, Haneda M, Koya D, Uzu T, Kashiwagi A (2008) Asialoerythropoietin prevents contrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 19 (2): 321–328
 85. Kolyada AY, Liangos O, Madias NE, Jaber BL (2008) Protective effect of erythropoietin against radiocontrast-induced renal tubular epithelial cell injury. *Am J Nephrol* 28 (2): 203–208
 86. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R, Cohen HA, Holmes DR Jr; NHLBI Dynamic Registry Investigators (2007) Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 50 (7): 584–590
 87. Kane GC, Doyle BJ, Lerman A, Barsness GW, Best PJ, Rihal CS (2008) Ultra-low contrast volumes reduce rates of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 51 (1): 89–90
 88. El-Hajjar M, Bashir I, Khan M, Min J, Torosoff M, DeLago A (2008) Incidence of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency undergoing multidetector computed tomographic angiography treated with preventive measures. *Am J Cardiol* 102 (3): 353–356
 89. Heinrich MC, Häberle L, Müller V, Bautz W, Uder M (2009) Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 250 (1): 68–86
 90. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill JA, Winniford M, Cohen MB, Van-Fossen DB (1995) Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 47 (1): 254–261
 91. Barrett BJ, Carlisle EJ (1993) Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 188 (1): 171–178

92. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ; Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators (2003) Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 348 (6): 491–499
93. Liss P, Persson PB, Hansell P, Lagerqvist B (2006) Renal failure in 57.925 patients undergoing coronary procedures using iso-osmolar or low-osmolar contrast media. *Kidney Int* 70 (10): 1811–1817
94. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F (2006) A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 48 (4): 692–699
95. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, Chung WY, Joo GW, Chae IH, Choi DJ, Oh BH, Lee MM, Park YB, Kim HS (2006) Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 48 (5): 924–930
96. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction); American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Society for Academic Emergency Medicine (2007) ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 50 (7): e1–e157
97. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, Gelormini JL, Labinaz M, Moreyra AE; Investigators of the CARE Study (2007) Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 115 (25): 3189–3196
98. Rudnick MR, Davidson C, Laskey W, Stafford JL, Sherwin PF; VALOR Trial Investigators (2008) Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the Visipaque Angiography/Interventions with Laboratory Outcomes in Renal Insufficiency (VALOR) Trial. *Am Heart J* 156 (4): 776–782
99. Kuhn MJ, Chen N, Sahani DV, Reimer D, van Beek EJ, Heiken JP, So GJ (2008) The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure. *AJR Am J Roentgenol* 191 (1): 151–157
100. Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, Chen N, Sahani D, Soulez G, Heiken JP, Lepanto L, Ni ZH, Ni ZH, Nelson R (2006) Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol. *Invest Radiol* 41 (11): 815–821
101. Seeliger E, Flemming B, Wronski T, Ladwig M, Arakelyan K, Godes M, Möckel M, Persson PB (2007) Viscosity of contrast media perturbs renal hemodynamics. *J Am Soc Nephrol* 18 (11): 2912–2920
102. Romano G, Briguori C, Quintavalle C, Zanca C, Rivera NV, Colombo A, Condorelli G (2008) Contrast agents and renal cell apoptosis. *Eur Heart J* 29 (20): 2569–2576
103. Katzberg RW, Barrett BJ (2007) Risk of iodinated contrast material – induced nephropathy with intravenous administration. *Radiology* 243 (3): 622–628
104. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, Brinker JA, Fishman EK, Graziano S, Gopalan R (1992) Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology* 182 (3): 649–655
105. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, McDonald J, Kent G, Hefferton D, O’Dea F, Stone E, Reddy R, McManamon PJ (1992) Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 41 (5): 1274–1279
106. Keeley EC, Grines CL (1998) Scraping of aortic debris by coronary guiding catheters: a prospective evaluation of 1,000 cases. *J Am Coll Cardiol* 32 (7): 1861–1865
107. Ramirez G, O’Neill WM Jr, Lambert R, Bloomer HA (1978) Cholesterol embolization: a complication of angiography. *Arch Intern Med* 138: 1430–1432
108. Lehnert T, Keller E, Gondolf K, Schäffner T, Pavenstädt H, Schollmeyer P (1998) Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 13 (2): 358–362
109. Vogt B, Ferrari P, Schönholzer C, Marti HP, Mohaupt M, Wiederkehr M, Cereghetti C, Serra A, Huynh-Do U, Uehlinger D, Frey FJ (2001) Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 111 (9): 692–698
110. Frank H, Werner D, Lorusso V, Klinghammer L, Daniel WG, Kunzendorf U, Ludwig J (2003) Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 60 (3): 176–182
111. Reinecke H, Fobker M, Wellmann J, Becke B, Fleiter J, Heitmecker C, Breithardt G, Hense HW, Schaefer RM (2007) A randomized controlled trial comparing hydration therapy to additional hemodialysis or N-acetylcysteine for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: the Dialysis-versus-Diuresis (DVD) Trial. *Clin Res Cardiol* 96 (3): 130–139
112. Lee PT, Chou KJ, Liu CP, Mar GY, Chen CL, Hsu CY, Fang HC, Chung HM (2007) Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 50 (11): 1015–1020
113. Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, Trabattini D, Fabbiochi F, Montorsi P, Bartorelli AL (2003) The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 349 (14): 1333–1340
114. Deray G (2006) Dialysis and iodinated contrast media. *Kidney Int [Suppl]* 100: S25–S29
115. Tepel M (2008) Does prophylactic haemodialysis protect kidney function after angiography? *Nephrol Dial Transplant* 23 (11): 3605–3612
116. Newhouse J, Kho D, Rao QA, Starren J (2008) Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol* 191 (2): 376–382

117. Baumgarten DA, Ellis JH (2008) Contrast-induced nephropathy: Contrast material not required? *AJR Am J Roentgenol* 191 (2): 383–386
118. Barrett BJ, Parfrey PS (2006) Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 354 (4): 379–386
119. Thomsen HS, Morcos SK, Barrett BJ (2008) Contrast-induced nephropathy: the wheel has turned 360 degrees. *Acta Radiol* 49 (6): 646–657
120. McCullough PA (2008) Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 51 (15): 1419–1428
121. Onuigbo MA, Onuigbo NT (2008) Does renin-angiotensin aldosterone system blockade exacerbate contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease? A prospective 50-month Mayo Clinic study. *Ren Fail* 30 (1): 67–72
122. Komenda P, Zalunardo N, Burnett S, Love J, Buller C, Taylor P, Duncan J, Djurdjev O, Levin A (2007) Conservative outpatient renoprotective protocol in patients with low GFR undergoing contrast angiography: a case series. *Clin Exp Nephrol* 11 (3): 209–213
123. Rosenstock JL, Bruno R, Kim JK, Lubarsky L, Schaller R, Panagopoulos G, DeVita MV, Michelis MF (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 (3): 749–755
124. Rudnick MR, Goldfarb S, Tumlin J (2008) Contrast-induced nephropathy: is the picture and clearer? *Clin J Am Soc Nephrol* 3 (1): 261–262
125. McCullough PA (2008) Radiocontrast-induced acute kidney injury. *Nephron Physiol* 109 (4): 61–72