

Tushar Chatterjee^a, Christian Schüpfer^b,
Bernhard Hess^c

^a Abteilung Kardiologie,
Universitätskrankenhaus Rostock,
Rostock, Deutschland

^b Kantonsspital Nidwalden
und Kardiologische Praxis, Stans, Schweiz

^c Medizinische Klinik, Spital Zimmerberg,
Wädenswil, Schweiz

Röntgenkontrastmittel-induzierte Nephropathie nach diagnostischen, therapeutischen, angiologischen und kardiologischen Katheteruntersuchungen

Pathogenese, Klinik, Prophylaxe

Abstract

Increasing numbers of patients throughout the world undergo diagnostic or therapeutic catheterization and are therefore exposed to radiocontrast media. As a consequence, an increasing incidence of contrast media-associated nephropathy can be observed. This article reviews pathogenesis, clinical symptoms and preventive measures of contrast media-associated nephropathy. Most important prophylactic measures are the identification of high-risk patients, rigorous indication for use of contrast media, application of non-ionic low-osmolality or – most recently – iso-osmolality contrast media, thorough hydration with isotonic saline before or during catheter interventions, and possibly the administration of acetylcysteine.

Key words: radiocontrast media-associated nephropathy; diagnostic catheterization; iso-osmolality radiocontrast-media

Zusammenfassung

Zunehmend erhalten Patienten weltweit diagnostische und therapeutische, angiologische oder kardiologische Katheteruntersuchungen mit Röntgenkontrastmittel. Dies hat auch zu einer Zunahme der Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie geführt. In diesem Artikel wird eine Übersicht von Pathogenese, Klinik und prophylaktischen Massnahmen zur Prävention der Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie gegeben. Wichtigste prophylaktische Massnahmen sind das Erkennen von Risikopatienten, eine extrem strenge Indikationsstellung für Kontrastmittel-Untersuchungen, die Verwendung nicht-ionischer, niedrig-osmolarer oder – neuerdings – iso-osmolarer Kontrastmittel, eine grosszügige Hydrierung mit 0,9prozentiger NaCl-Lösung vor oder während der Intervention und allenfalls die Gabe von Acetylcystein.

Key words: Röntgenkontrastmittel-induzierte Nephropathie; Katheteruntersuchung; iso-osmolares Röntgenkontrastmittel

Definition und Inzidenz

Die Anzahl der invasiven diagnostischen und therapeutischen Katheteruntersuchungen nimmt seit Jahren stetig zu. Bei diesen Untersuchungen werden z.T. grosse Mengen an Röntgenkontrastmittel verwendet, was die Inzidenz der Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie erhöht.

Die Definition der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie ist in der Literatur nicht einheitlich [1, 2]. Am häufigsten wird die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie als Zunahme der Serumkreatinin-Konzentration um 25% des Ausgangswertes oder um absolut 44 µmol/L bzw. 0,5 mg/dl innerhalb von 48 Stunden nach Kontrastmittel-Exposition definiert. Die Inzidenz der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie nach intravasaler Verabreichung von Jod-haltigen Kontrastmitteln wird mit 0–44% angegeben [3]. Diese beträchtliche Streuung lässt sich durch die unterschiedlichen Definitionen der Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie in der Literatur erklären. Zudem wurden in den verschiedenen Studien ungleiche Patientenpopulationen und Kontrastmittel-Mengen untersucht, was zu einem stark unterschiedlichen Risiko für das Auftreten einer Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie führte.

Korrespondenz:
Dr. med. T. Chatterjee
Medizinische Klinik
Abteilung Kardiologie und Vaskularmedizin
Universitätskrankenhaus Rostock
D-10857 Rostock
E-Mail: chatterjeetushar@hotmail.com

Risikofaktoren

In der Literatur sind die in Tabelle 1 aufgeführten Risikofaktoren für eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie angegeben. Als *unabhängiger* Risikofaktor wird die vorbestehende Niereninsuffizienz beschrieben [4]. Additiv wirken wichtige *abhängige* Risikofaktoren, welche bei Nierengesunden in der Regel nicht zur Kontrastmittel-induzierten Nephropathie führen [5, 6]. Besteht hingegen bereits eine Niereninsuffizienz, ist das Vorhandensein zusätzlicher abhängiger Risikofaktoren mit einer deutlich höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie vergesellschaftet.

Die in der modernen interventionellen Kardiologie häufigsten und gelegentlich immer noch zu wenig beachteten abhängigen Risikofaktoren sind sicher das Alter (>70 Jahre), die damit verbundene eingeschränkte Nierenfunktion, der Diabetes mellitus und v.a. die Herzinsuffizienz als Zustand mit vermindertem effektiv zirkulierendem Blutvolumen und ausgeprägter Vasokonstriktion infolge Stimulation neurohumoraler Mechanismen, wie z.B. der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse. Ebenso bedeutend ist letztere bei Dehydratation (z.B. zu hohe Dosis von Diuretika, Durchfallerkrankungen oder Erbrechen) oder bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites; in all diesen Fällen ist grosse Vorsicht bei der Kontrastmittel-Applikation geboten.

Pathogenese

Die intravasalen Röntgenkontrastmittel für diagnostische und therapeutische Katheteruntersuchungen werden renal ausgeschieden. Die Niere ist folglich das einzige Organ im Körper, welches über längere Zeit höheren Kontrastmittel-Mengen ausgesetzt ist. Die Pathogenese der Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie ist aufgrund der Literatur unklar, wahrscheinlich aber multifaktoriell [1, 7–11]. Die Entstehung einer Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie ist sowohl auf systemische und regionale hämodynamische Faktoren als auch auf direkt zytotoxische Effekte zurückzuführen.

Das Röntgenkontrastmittel führt zu einer variabel ausgeprägten und protrahierten Vasokonstriktion der Nierengefäße mit Minderperfusion und medullärer Hypoxie [12, 13]. Die Abnahme der Nierendurchblutung ist zumindest partiell durch Endothelin vermittelt [14–16], aber auch durch Angiotensin II beeinflusst [17]. Wegen der Perfusionsminderung des Nierenmarks kommt es zur hypoxischen Zellschädigung [18]. Zudem induzieren sowohl kontrastmittelbedingte erhöhte Blutviskosität [19] als auch Erythrozytenaggregation eine Mikrozirkulationsstörung, welche die hypoxische Zellschädigung noch intensiviert [20]. Alle erwähnten Einflussfaktoren werden durch Stickoxide (NO), Adenosin sowie Prostaglandin E₁ und E₂ moduliert [21–24].

Zytotoxische und proapoptische Effekte des Röntgenkontrastmittels in der Niere konnten tierexperimentell nachgewiesen werden. Das Röntgenkontrastmittel führt zu einer Zunahme des intrazellulären Kalziums, gefolgt von einer Abnahme des intrazellulären Kaliums. Dadurch wird der zelluläre Energiestoffwechsel gestört und es kommt zu vermehrter Öffnung der interzellulären «tight junctions». Diese Veränderungen werden unter hypoxischen Bedingungen noch verstärkt und können in vivo und in vitro zum Zelltod führen [25–28]. Ein wichtiger Pathomechanismus scheint zudem die vermehrte Bildung freier Radikale, insbesondere in der vorgeschädigten Niere, zu sein [1, 7, 8, 29]. Dies würde denn auch den günstigen Effekt der prophylaktischen Gabe von Acetylcystein erklären, welches sowohl die Kapazität der Zelle zum Abbau von freien Radikalen erhöht als auch selbst freie Radikale abfangen kann.

Tabelle 1

Risikofaktoren für eine Röntgenkontrastmittel-induzierte Nephropathie.

Unabhängiger Risikofaktor
Vorbestehende Niereninsuffizienz (Kreatinin >116 mmol/L)
Abhängige Risikofaktoren
Alter >70 Jahre
Diabetes mellitus
Herzinsuffizienz
Weitere Zustände mit vermindertem intravasalem Volumen
Dehydratation (Erbrechen, Diarrhoe, zu hohe Dosen von Diuretika usw.)
Leberzirrhose mit Aszites
Eingeschränkte renale Funktionsreserve (Para-)Proteinurie (Multiples Myelom, Nephrotisches Syndrom)
Nephrotoxische Medikation (Aminoglykoside, NSAID, Cis-Platin)
Hohe Kontrastmittelmenge
Wiederholte Kontrastmitteluntersuchung innerhalb einer Woche

Klinik

Die Röntgenkontrastmittel-induzierte Nephropathie beginnt typischerweise unmittelbar nach der Kontrastmittel-Gabe und ist etwa nach einer Woche maximal ausgeprägt. In der Regel erreichen die Retentionswerte nach 1–3 Wochen wieder ihren Ausgangswert. Die häufigste klinische Manifestation der Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie ist eine asymptomatische Erhöhung der Retentionswerte im Blut. Ein persistierendes bzw. irreversibles Nierenversagen ist selten und kommt fast ausschliesslich bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz und Komorbidität vor. Die Röntgenkontrastmittel-induzierte Nephropathie kann oligurisch oder nicht-oligurisch verlaufen. Die nicht-oligurische Verlaufsform des akuten Nierenversagens hat im Vergleich zum oligurischen eine bessere Prognose [7, 30].

Differentialdiagnose

Eine wichtige Differentialdiagnose der Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie, dargestellt in Tabelle 2, ist die *Cholesterin-Embolie*, welche im Gegensatz zur Kontrastmittel-induzierten Nephropathie kaum je reversibel ist. Durch die Kathetermanipulation kann es bei arteriosklerotisch veränderter Aorta zu einer Mikroembolisierung von Atherom-Bestandteilen kommen. Diese embolisieren dann vornehmlich in periphere Gefässe, einschliesslich der intestinalen und renalen Gefässstrombahn. Cholesterin-Embolien manifestieren sich klinisch auf zwei Arten: die *periphere* Form zeichnet sich vornehmlich durch kutane Läsionen mit Livedo reticularis, akralen Ulzera, Purpura oder «Blue Toe-Syndrome» aus (Abb. 1). Die *viszerale* Form als eine Art «Systemkrankheit» ist durch einen Multiorganbefall mit Pathologien wie akute Nieren-

insuffizienz, Darmischämie und -perforation, Pankreatitis, zerebrovaskulären Insulten und Amaurosis fugax gekennzeichnet [31]. Die Sicherung der Diagnose durch bioptischen Nachweis von Cholesterin-Kristallen in der Niere oder in peripheren Hautläsionen ist möglich und zur Differentialdiagnose anderer Ursachen, z.B. eines akuten Nierenversagens, oft auch erforderlich.

Abbildung 1

Cholesterinembolie: Livedo reticularis und «Blue Toe-Syndrome» (wir danken Prof. R. Joss, Chefarzt Medizinische Klinik, Kantonsspital Luzern, für die Überlassung der Abbildung).



Tabelle 2

Differentialdiagnose Röntgenkontrastmittel-induzierte Nephropathie / Cholesterinembolien.

	Röntgenkontrastmittel-Nephropathie	Cholesterin-Embolie
Pathogenese		
Organsystem	Niere	Niere, GI-Trakt, Peripherie
Klinik		
Auftreten	1–7 Tage nach RKM-Gabe	1–4 Wochen nach RKM-Gabe
Symptome	keine	Haut (Livedo reticularis, «blue toes»), Abdominalschmerzen, zerebrovaskuläre Symptome
Labor	–	Eosinophilie
Urin	unspezifisch	Proteinurie / Eosinophilurie
Verlauf	oft reversibel	nur in 25% reversibel
Dialysepflichtigkeit	selten	häufiger
RKM = Röntgenkontrastmittel		

Prophylaxe und Therapie

Eine kausale Therapie der manifesten Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie existiert nicht. Die beste Behandlung einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie ist somit eine gute Prophylaxe [1, 7], welcher enorme Bedeutung zukommt. Tritt trotz ausreichender Prophylaxe eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie auf, wird entsprechend der Klinik therapiert (Hydratation, Absetzen nephrotoxischer Medikamente, allenfalls – Vorsicht bei akutem Nierenversagen! – Diuretika, und Hämodialyse oder Hämofiltration).

Röntgenkontrastmittel

Die verfügbaren Studien weisen daraufhin, dass die neueren und teureren niedrig-osmolaren nicht-ionischen Röntgenkontrastmittel zur Prophylaxe einer Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion entweder keinen oder nur einen kleinen Vorteil gegenüber den ionischen Röntgenkontrastmitteln haben [1, 7, 32–34]. Bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz mittleren Grades (Kreatinin 123–211 $\mu\text{mol/l}$) hingegen wiesen mehrere Studien eine geringere Inzidenz der Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie nach, wenn niedrig-osmolare, nicht-ionische Röntgenkontrastmittel verwendet wurden [32, 34–37]. Dieser Vorteil scheint bei Diabetikern besonders ausgeprägt [32, 35–38].

Interessant ist eine neueste randomisierte Studie an 129 Diabetikern mit Serumkreatinin-Werten zwischen 133 und 308 $\mu\text{mol/l}$, also ausgesprochenen Hochrisikopatienten [39]: 3 Tage nach Angiographie stieg das Serumkreatinin bei Verwendung des iso-osmolaren (290 mOsm/kg), dimeren, nicht-ionischen Kontrastmittels Iodixanol signifikant weniger an als unter dem niedrig-osmolaren (780 mOsm/kg), monomeren, nicht-ionischen Iohexol (Anstieg 11 vs. 48 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,001$). Galt bisher, dass insbesondere bei Patienten mit hohem Risiko für eine Röntgenkontrastmittel-induzierte Nephropathie auf jeden Fall niedrig-osmolares, nicht-ionisches Röntgenkontrastmittel benutzt werden sollte, könnte in Zukunft zumindest bei Risikopatienten (Tab. 1) vorwiegend iso-osmolares Kontrastmittel verwendet werden.

Klar ist aufgrund einiger Studien auch, dass die Inzidenz der Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie mit steigender Röntgenkontrastmittelmenge zunimmt, wobei ein eigentlicher oberer Grenzwert nicht

eruiert werden kann [5, 37]. Zusammenfassend sollte somit vor allem bei Risikopatienten die Indikation für eine Kontrastmitteluntersuchung nicht nur sehr streng gestellt werden, sondern auch ein möglichst wenig nephrotoxisches (in erster Linie iso-osmolares) Kontrastmittel in geringstmöglicher Menge verwendet werden.

Hydratation

Die bedeutendste und nachgewiesenermassen effektivste prophylaktische Massnahme der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie ist die Hydratation [1, 7, 40]. Solomon und Mitarbeiter konnten in einer prospektiven, randomisierten Studie bei 78 Diabetikern mit eingeschränkter Nierenfunktion (mittleres Kreatinin im Serum 186 $\mu\text{mol/L}$) zeigen, dass die Inzidenz einer Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie nach Herzkatheteruntersuchungen durch Hydrierung mit einer Halbelektrolytlösung (0,45% NaCl, 1 ml/kg Körpergewicht/Stunde i.v. während 12 Stunden vor und nach der Kontrastmittel-Applikation) verringert wird [40]. Müller et al. sind neulich der Frage nachgegangen, ob eine Voll-elektrolytlösung (NaCl 0,9%) mit einer ausgeprägteren Volumenexpansion der Halbelektrolytlösung (NaCl 0,45%) bezüglich Reduktion der Inzidenz der Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie überlegen ist [41]. Diese prospektive, randomisierte Studie mit 1620 Patienten zeigte eine verminderte Inzidenz der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie (0,7% vs. 2,0%; $p = 0,04$) bei Patienten, die mit einer isotonen NaCl-Infusion (0,9% NaCl, 1 ml/kg Körpergewicht/Stunde i.v. während 12 Stunden vor und nach der Röntgenkontrastmittel-Applikation) hydriert wurden. Bei Frauen (1% vs. 5,5%; $p = 0,01$), bei Patienten mit einem Diabetes mellitus (0% vs. 5,5%; $p = 0,01$) und bei Röntgenkontrastmittelmengen >250 ml (0% vs. 3%; $p = 0,01$) war der Unterschied am ausgeprägtesten [41].

Bei der zunehmenden Häufigkeit von ambulanten Kontrastmitteluntersuchungen stellt sich die Frage, ob eine orale Hydratation in der Prophylaxe der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie der intravenösen ebenbürtig sein könnte. In der Literatur finden sich nur sehr wenige Studien mit kleinen Patientenzahlen und uneinheitlichen Ergebnissen [42, 43]. Bevor hier eine Empfehlung abgegeben werden kann, müssen noch grössere randomisierte Studien durchgeführt werden.

Gegenwärtig ist die *intravenöse isotope Vor- und Nachhydratation* als Prophylaxe der Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephro-

pathie das Mittel der Wahl. Bei Patienten mit *schwerer Herzinsuffizienz und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz* ist wegen der Gefahr eines Lungenödems auf eine sehr vorsichtige Hydratation zu achten [40], weshalb diese Patienten vor dem Eingriff zur Vorbereitung kurz hospitalisiert werden sollten. *Für diese Patienten gibt es keine festgelegten Schemata für die Hydratation, und sie müssen je nach Klinik individuell hydriert werden.*

Medikamente

Zur Prophylaxe der Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie wurden verschiedene Substanzen mit unterschiedlichen pathophysiologischen Ansätzen untersucht.

Die oft in der Klinik praktizierte Gabe eines *Diuretikums*, vornehmlich Furosemid, zeigte zwar im Tiermodell an Ratten infolge verminderten Sauerstoffverbrauchs der Niere wegen Reduktion des Natrium-Transportes in der Henle-Schleife eine nephro-protective Wirkung [44]. Dieser Effekt konnte aber am Menschen nie bestätigt werden. Im Vergleich zu einer alleinigen Hydratation mit NaCl 0,45% kam es sogar zu einer erhöhten Inzidenz der Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie [40, 45]. Mannitol, ein osmotisches Diuretikum, zeigte bei niereninsuffizienten Diabetikern im Vergleich zu einer alleinigen Hydratation mit 0,45% NaCl eine höhere Inzidenz der Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie. Mannitol kann ausserdem selbst zu einem akuten Nierenversagen führen [40, 46]. Infolgedessen sollte bei Kontrastmittel-induziertem Nierenversagen nie routinemässig ein Diuretikum verabreicht werden, weil via Volumendepletion und übermässige Stimulation des Renin-Angiotensin-

Aldosteron-Systems eine Vasokonstriktion mit ausgeprägter Minderdurchblutung resultiert, was die Nephrotoxizität des Röntgenkontrastmittels noch verschärft.

Da Röntgenkontrastmittel zu einer renalen Vasokonstriktion führt, wurden verschiedene *vasodilatierende Substanzen* auf ihre prophylaktische Wirksamkeit hin untersucht. Die pharmakologische Prophylaxe mit Kalzium-Antagonisten wie Amlodipin und Nitrendipin [47, 48] oder dem Adenosin-Rezeptor-Antagonist Theophyllin zeigte keine prophylaktische Wirksamkeit [49, 50]. Auch neuere Substanzen wie die Endothelin-Antagonisten zeigten keine Wirksamkeit [51, 52]. In einer Studie mit einem Endothelin-Antagonisten kam es sogar zu einer Exazerbation der Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie [53]. Fenoldepam ist ein Dopamin-1-Rezeptor-Agonist mit einer 6fach stärkeren vasodilatierenden Wirkung als Dopamin. Die in Tierversuchen nachgewiesene Zunahme der kortikalen und medulären Blutflusszunahme zeigte tendentiell günstige Effekte im Bezug auf die Prävention der Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie, doch fehlen bisher grössere randomisierte Studien, um Fenoldepam in der Routine als Prophylaxe zu rechtfertigen [54–58].

Das atriale natriuretische Peptid, ebenfalls vasodilatierend wirkend, zeigte zwar im Tierversuch erfolgversprechende Ergebnisse bei prophylaktischer Behandlung der Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie [59], was aber in einer Placebo-kontrollierten randomisierten Studie an 250 Patienten einschliesslich Diabetikern nicht bestätigt werden konnte [60].

Das Antioxidans *Acetylcystein (ACC)* ist

Tabelle 3

Acetylcystein zur Prävention der Röntgenkontrastmittel-Nephropathie.

	Patientenanzahl (n)	Kreatinin (Mittelwert)	CCL (Mittelwert)	RKM (ml) (Mittelwert)	Hydratation	RKM-ind. Nephropathie	P-Wert
Tepel [61]	ACC 41	220 ± 118	–	75	0,45% NaCl	1 (2%)	0,01
	Kontrolle 42	212 ± 114	–	75	0,45% NaCl	9 (21%)	
Diaz [62]	ACC 25	145 ± 22	–	179 ± 9	0,45% NaCl	2 (8%)	0,005
	Kontrolle 29	139 ± 24	–	189 ± 12	0,45% NaCl	13 (45%)	
Shyu [63]	ACC 60	248 ± 70	–	119 ± 30	0,45% NaCl	2 (3%)	0,001
	Kontrolle 61	247 ± 73	–	115 ± 48	0,45% NaCl	15 (25%)	
Kay [64]	ACC 102	112 (64–227)	45 (13–59)	130 (75–320)	0,9% NaCl	4 (4%)	0,03
	Kontrolle 98	114 (60–325)	46 (14–58)	120 (70–380)	0,9% NaCl	12 (12%)	
Briguori [65]	ACC 92	144 ± 43	56 ± 22	194 ± 127	0,45% NaCl	6 (6%)	0,22
	Kontrolle 91	147 ± 36	54 ± 16	200 ± 144	0,45% NaCl	10 (11%)	
Oldemeyer [66]	ACC 49	140 ± 51	36 ± 12	134 ± 71	0,45% NaCl	4 (9%)	0,74
	Kontrolle 47	146 ± 56	35 ± 12	127 ± 73	0,45% NaCl	3 (6%)	

CCL = Creatinin Clearance; RKM = Röntgenkontrastmittel; Hydratation = 1 ml/kg Körpergewicht/h 12 Stunden vor der RKM-Exposition beginnen, und sie während und bis 12 Stunden nach der RKM-Gabe fortsetzen; RKM-ind. Nephropathie = Röntgenkontrastmittel-induzierte Nephropathie

aktuell die interessanteste Substanz (Tab. 3). Spätestens seit der Publikation von Tepel et al. [61] hat sich die perorale Gabe von 600 mg ACC 2mal täglich vor und nach der Kontrastmittel-Exposition durchgesetzt. Bei dieser prospektiven, doppelblind-randomisierten Studie an 83 Patienten mit leichter bis mässiger Niereninsuffizienz (mittlerer Kreatininwert 216 $\mu\text{mol/l}$) erhielten alle Patienten eine Computertomographie mit 75 ml niedrig-osmolarem, nicht-ionischem Kontrastmittel (Iopromide) und wurden mit einer 0,45% NaCl-Infusion über 12 Stunden vor und nach der Kontrastmittel-Exposition hydriert. Es fand sich eine niedrigere Inzidenz der Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie in der ACC-Gruppe (2% vs. 21%; $p = 0,01$). Diese Studie ist für interventionell tätige Kardiologen aber nur bedingt aussagekräftig, weil in der täglichen Praxis für eine Koronarangiographie einschliesslich LV-Angiographie und ggf. zusätzliche perkutane koronare Intervention (PCI) deutlich mehr als 75 ml Kontrastmittel benötigt werden. Die Daten von Tepel et al. [61] konnten allerdings in drei weiteren Studien mit Patienten, die sich einer Koronarangiographie und PCI unterzogen, bestätigt werden [62–64]. Briguori und Mitarbeiter [65] hingegen konnten bei gleicher Fragestellung diese Ergebnisse nicht bestätigen, indem in ihrer Studie nur die verwendete Röntgenkontrastmittel-Menge, nicht aber die Einnahme von ACC einen Einfluss auf die Inzidenz der Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie hatte [65]. Die aktuellste prospektiv-randomisierte, doppelblinde Studie zu diesem Thema – im Herbst 2003 auf dem amerikanischen Kardiologen-Kongress in Chicago von Oldemeyer und Mitarbeitern [66] vorgestellt – liegt derzeit erst in Abstract-Form vor. In dieser Studie wurden 96 Patienten mit Niereninsuffizienz eingeschlossen (Kreatinin im Mittel 162 $\mu\text{mol/l}$). Sie erhielten alle eine Koronarangiographie und PCI mit im Mittel 126 ± 73 ml niedrig-osmolarem, nicht-ionischem Kontrastmittel (Iopromide) und wurden nach dem üblichen Schema hydriert. Auch in dieser Studie ergab die Verwendung von ACC keinen signifikanten Unterschied (4% vs. 6%; $p = 0,7$) in bezug auf die Röntgenkontrastmittel-induzierte Nephropathie.

Neueste Meta-Analysen kommen zum Schluss, dass die Datenlage für die Prävention des Kontrastmittel-induzierten Nierenversagens mittels ACC noch zu wenig konsistent sei [67] oder dass für den Benefit von ACC statistisch eine nur grenzwertige Evidenz vorliege [68]. Nebst dieser noch recht uneinheitlichen

Datenlage ist auch der Wirkungsmechanismus von ACC noch unklar; wahrscheinlich liegt ein antioxidativer Effekt mit Bindung freier Radikale vor. Darüber hinaus ist zu beachten, dass die Wirkung von ACC ohne gleichzeitige Hydratation nicht belegt ist. Die Verordnung von ACC ist allerdings nicht teuer und in der Regel nicht von wesentlichen Nebenwirkungen gefolgt, so dass ACC bei dem potentiellen Nutzen zusätzlich zur Hydratation gegeben werden sollte.

Hämodialyse

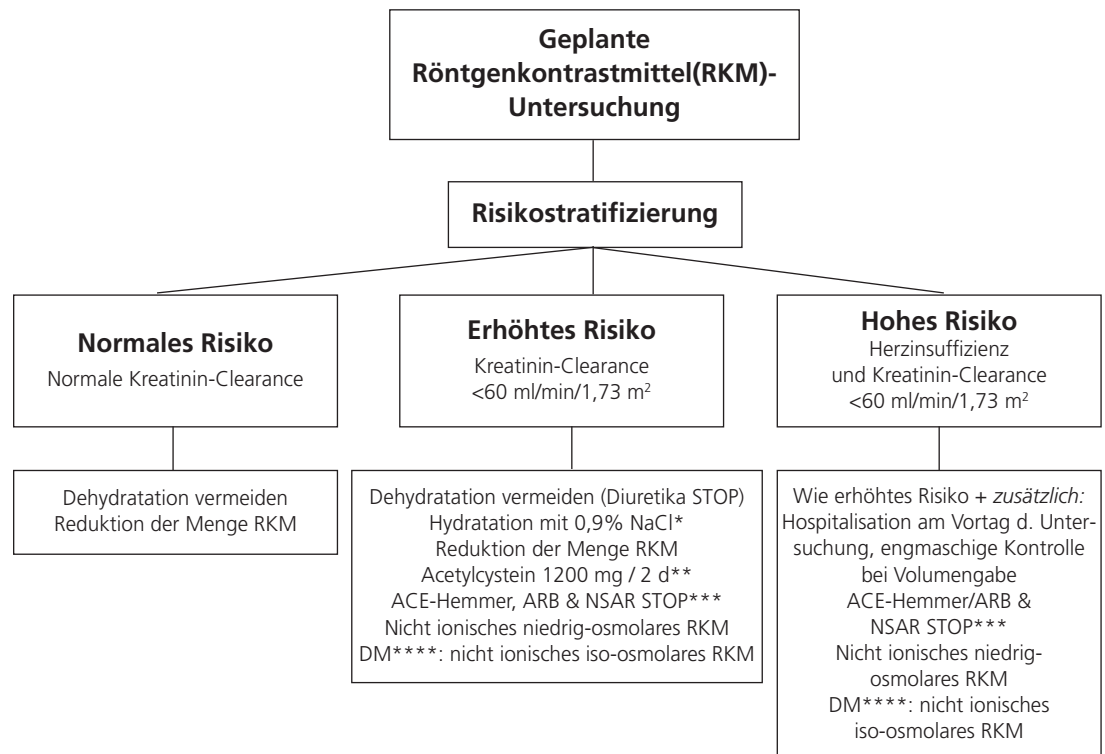
Einen wichtigen Platz unter den präventiven Strategien könnte – zumindest bei Hochrisikopatienten – wegen der Möglichkeit der raschen Elimination von Kontrastmitteln die Hämodialyse einnehmen. Diese theoretischen Überlegungen konnten aber in zwei gut durchgeführten Studien nicht belegt werden [69, 70]. Zusätzlich muss beachtet werden, dass bei bisher nicht dialysierten Patienten erhebliche Nebenwirkungen und Komplikationen (Gefässverletzung, Blutungen usw.) auftreten können. Somit ist eine prophylaktische Dialysebehandlung zur Prävention der Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie nach dem aktuellsten Stand des Wissens nicht gerechtfertigt.

Schlussfolgerungen (Abb. 2)

Die nachgewiesenermassen wichtigsten Massnahmen zur Prävention einer Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie für Patienten ohne vorbestehende Nierenfunktions-einschränkung bestehen in Vermeidung einer Dehydratation und Gabe von möglichst wenig Kontrastmittel. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss auf jeden Fall eine sorgfältige Vor- und Nachhydratation mit 0,9% NaCl durchgeführt werden, wobei die Vorhydratation bei Patienten mit Herzinsuffizienz schon am Vortag der Untersuchung unter stationären Bedingungen begonnen werden sollte. Zudem sollte diesen Patienten ACC verabreicht werden und nephrotoxische Substanzen vor der Röntgenkontrastmittel-Exposition abgesetzt werden. Der Einsatz von niedrig-osmolaren, nicht-ionischen oder neuerdings von iso-osmolaren, nicht-ionischen Kontrastmitteln ist bei dieser Patientengruppe zweifelsohne angezeigt.

Abbildung 2

Prävention der Röntgenkontrastmittel-induzierten Nephropathie.



* Infusion von 1 ml/Körpergewicht/h 12 Stunden vor der Röntgenkontrastmittel-(RKM)-Gabe, Fortsetzung während und bis 12 Stunden nach der RKM-Exposition.

** 600 mg Acetylcystein peroral zweimal täglich vor und nach der RKM-Exposition.

*** ARB = A-II-Rezeptorenblocker, NSAR = nicht-steroidale Antirheumatika.

**** DM = Diabetes mellitus.

Literatur

- Barrett BJ. Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:125.
- Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol* 1999;9:1602–13.
- O'Meara JJ, Dehmer GJ. Care of patients and management of complications after percutaneous coronary artery interventions. *Ann Int Med* 1997;127:458–71.
- Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989;36:730–40.
- Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989;86:649–52.
- Manske CL, Sprafka JM, Strong JH, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990;89:615–20.
- Rudnick, MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast-media associated nephrotoxicity and atheroembolism. A critical review. *Am J Kidney Dis* 1994;24:713–6.
- Yoshioka T, Fogo A, Beckman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volumen depletion. *Kidney Int* 1992;41:1008–11.
- Agmon Y, Peleg H, Greenfield Z. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994;94:1069–73.
- Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Radiocontrast-induced nephropathy in humans. Role of renal vasoconstriction. *Kidney Int* 1992;41:1408–13.
- Kramer BK, Kammerl M, Schweda F, Schreiber M. A primer in radiocontrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2830–35.
- Liss P, Nygren A, Erikson U, Ulfendahl HR. Injection of low and iso-osmolar contrast medium decreases oxygen tension in the renal medulla. *Kidney Int* 1998;53:698–702.
- Liss P, Nygeren A, Hansell P. Hypoperfusion in the renal outer medulla after injection of contrast media in rats. *Acta Radiol* 1999;40:521–7.
- Cantley LG, Spokes K, Clark B, McMahon EG, Carter J, Epstein FH. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int* 1993; 44:1217–23.
- Hentschel M, Gildein P, Brandis M, Zimmerhackl LB. Endothelin (ET-1) is involved in the contrast media induced nephrotoxicity in children with congenital heart disease. *Clin Nephrol* 1995;43:12–5.
- Haylor JL, Morcos SK. Endothelin antagonism and contrast nephropathy. *Kidney Int* 2000;58:2239.
- Newaz MA, Oyekan AO. Vascular responses to endothelin-I, angiotensin-II, and u46619 in glycerol induced acute renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:569–77.
- Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rosen S. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 1991;40:632–42.
- Bach R, Jung F. Optimales Röntgenkontrastmittel für die ambulante Koronarangiographie aus mikrozirkulatorischer Sicht. *Herz* 1998;23:35–41.
- Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson U. Effects of contrast media and mannitol on the renal medullary blood flow and red cell aggregations in the rat kidney. *Kidney Int* 1996;49:1268–75.
- Andrale L, Campos SB, Seguro AC. Hypercholesterolemia aggravates radiocontrast nephrotoxicity: protective role of L-arginine. *Kidney Int* 1998;15:43–9.
- Yao K, Heyne N, Erley CM, Risler T, Osswald H. The selective adenosine A1 receptor antagonist KW-3902 prevents radiocontrast media-induced nephropathy in rats with chronic nitric oxide deficiency. *Eur J Pharmacol* 2001;414: 99–104.
- Koch JA, Plum J, Grabesee B, Modder U. Prostaglandin E1: a new agent for prevention to renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? PGE1 Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:43–9.
- Pflueger A, Larson TS, Nath KA, King BF, Gross JM, Knox FG. Role of adenosine in contrast media-induced acute renal failure in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2000;75: 1275–83.
- Humes HD, Hunt DA, White MD. Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells. *Amer J Physiol* 1987;252:246–55.

- 26 Messana JM, Cieslinksi DA, Nguyen VD, Humes. Comparison of the toxicity of the radiocontrast agents iopamidol and diatrizoate to rabbit renal proximal tubule cells in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;244:1139-1144.
- 27 Haller CC, Schick S, Zorn M, Kübler W. Cytotoxicity of radiocontrast agents on polarized renal epithel cell monolayers. *Cardiovasc Res* 1997;33:655-65.
- 28 Haller C, Kubler W. Contrast medium induced nephropathy: pathogenesis, clinical aspects, prevention. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124:332-6.
- 29 Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;29:465-77.
- 30 Weinrauch LA, Healy RW, Leland OS. Coronary angiography and acute renal failure in diabetic azotemic nephropathy. *Ann Intern Med* 1977;86:56-9.
- 31 Hess B. Nephrologie im Alltag. *Primary Care Med* 2003;3:1051-4.
- 32 Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *Kidney Int* 1995;47:254-61.
- 33 Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized control trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989;320:149-53.
- 34 Moore RD, Steinberg EP, Rowe NR. Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: Randomized clinical trial. *Radiology* 1992;182:649-52.
- 35 Barrett BJ, Parfrey PS, Vasosour HM, O'Dea F, Kent G, Stone E, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992;41:1274-9.
- 36 Harris KG, Smith TP, Cragg AH, Lemke JH. Nephrotoxicity from contrast material in renal insufficiency: ionic versus nonionic agents. *Radiology* 1991;179:849-52.
- 37 Barrett BJ, Carlisle EJ. Nephrotoxicity of high- and low-osmolality contrast media: a meta-analysis. *Radiology* 1993;188:171-8.
- 38 Conlon PJ, Schwab SJ. Time to abandon nonionic contrast? *J Am Soc Nephrol* 1994;5:123-5.
- 39 Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491-9.
- 40 Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decrease in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1416-20.
- 41 Müller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Erikson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of two hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329-36.
- 42 Taylor AJ, Hotschkiss D, Morse RW, McCabe J. Prepared: preparation for angiography in renal dysfunction: a randomized trial of inpatients vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998;114:1570-4.
- 43 Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron* 2003;93:C29.
- 44 Heyman SN, Brezis M, Greenfeld Z, Rosen S. Protective role of furosemide and saline in radiocontrast-induced acute renal failure in the rat. *Am J Kidney Dis* 1989;14:377-85.
- 45 Weinstein JM, Heymann S, Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron* 1992;62:413-5.
- 46 Visweswaran P, Massin EK, DuBose TD. Mannitol-induced acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1028-33.
- 47 Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:1030-6.
- 48 Duan SB, Liu FY, Luo JA, Wu HW, Liu RH, Peng YH, et al. Nephrotoxicity of high- and low-osmolar contrast media. The protective role of amlodipine in a rat model. *Acta Radiol* 2000;41:503-7.
- 49 Erley CM, Duda SH, Schlepckow S, Koehler CM, Huppert, PE, Strohmaier WL, et al. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int* 1994;45:1425-31.
- 50 Kolonko A, Wiecek A, Kokot F. The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents. *J Nephrol* 1998;11:151-6.
- 51 Forbes JM, Hewitson TD, Becker GJ, Jones CL. Simultaneous blockade of endothelin A and B receptors in ischemic acute renal failure is detrimental to long-term kidney function. *Kidney Int* 2001;59:1333-41.
- 52 Safirstein R. Endothelin: the yin and yang of ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 2001;59:1590-1.
- 53 Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, Freed MI, Miller D, Rudnick MR, et al. Exacerbation of radio-contrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000;59:1590-1.
- 54 Bakris GL, Lass NA, Glock D. Renal hemodynamics and radiocontrast medium-induced renal dysfunction: A role for dopamin-1 receptors. *Kidney Int* 1999;56:206-10.
- 55 Hunter D. Fenoldopam: a dopamine type-1 receptor agonist in the prevention of renal injury associated with the administration of intravenous contrast. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:396-8.
- 56 Tumlin J, Mathur V. Prophylactic efficacy of feoldapam in radiocontrast nephropathy: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:175-8.
- 57 Chu VL, Cheng JW. Fenoldopam in the prevention of contrast media-induced acute renal failure. *Ann Pharmacother* 2001;35:1278-82.
- 58 Chamsuddin AA, Kowalik KJ, Bjarnason H. Using a dopamine type 1A receptor agonist in high-risk patients to ameliorate contrast-associated nephropathy. *Am J Roentgenol* 2002;179:591-5.
- 59 Margulies KB, McKinley LJ, Cavero PG, Burnet JC. Induction and prevention of radiocontrast-induced nephropathy in dogs with heart failure. *Kidney Int* 1990;38:1101-4.
- 60 Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;31:674-80.
- 61 Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180-4.
- 62 Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography related renal tissue injury (The APART trial). *Am J Cardiol* 2002;89:356-60.
- 63 Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedures. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1383-7.
- 64 Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo AK, Kwok OH, Yip A, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention. *JAMA* 2003;289:553-608.
- 65 Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia Briviez-zo G, Lepore S, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:298-303.
- 66 Oldemeyer JB, Cichowski EK, Wurdeman RL, Packard K, Biddle W, Mooss A. Prophylactic acetylcysteine is not effective in preventing contrast-induced nephropathy following coronary angiography [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:328A.
- 67 Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, Shoham D, Franceschini N, Tudor G, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radio-contrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:761-9.
- 68 Pannu N, Manns B, Lee H, Tonell M. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004;65:1366-74.
- 69 Lehnert T, Keller E, Gondolf K, Schaffner T, Pavenstadt H, Schollmeyer P. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:358-62.
- 70 Vogt B, Ferrari P, Schönholzer C, Marti HP, Mohaupt M, Wiederkehr M, et al. Prophylactic hemodialysis after radio-contrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001;111:692-8.