

Kontrastmittel-Nephropathie

Ulrich Lammers, 2011

Mit der Zunahme des Gebrauchs von Röntgenkontrastmitteln hat sich ein erhebliches Risiko der Morbidität bei Patienten mit präformierter Niereninsuffizienz, Diabetes und mit Multiplem Myelom entwickelt. 2003 wurden weltweit 80 Millionen Injektionen mit Kontrastmitteln durchgeführt und 8 Millionen Liter eingesetzt [1]. Dabei nimmt die Zahl der Anwendungen weiter drastisch zu [2].

Weltweit tritt bei 130 Millionen Patienten ein Nierenversagen unterschiedlicher Ausprägung nach Röntgen-Kontrastmittelgabe auf [3].

Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie nimmt also eine hohe klinische Relevanz ein. Besonders delikat dabei ist, dass es sich um grundsätzlich vermeidbare und iatrogen verursachte Erkrankungen handelt. Zur Vermeidung dieser Schädigungen sind evidenzbasierte und klare Verfahrensrichtlinien notwendig.

Definition

Die Kontrastmittelnephropathie (KMN) beschreibt den Zusammenhang zwischen der Gabe jodhaltiger, intravasal applizierter Kontrastmittel und einer Verschlechterung der Nierenfunktion. Nach den erst unlängst veröffentlichten Richtlinien der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) ist die KMN durch einen Anstieg des Serumkreatinins um >25% oder >0,5 mg/dl innerhalb der ersten 3 Tage nach Kontrastmittelgabe unter Ausschluss anderer Ursachen definiert. [4].

Verständlicherweise wird die Vergleichbarkeit etlicher Untersuchungen durch die uneinheitlichen Definitionen der KMN erschwert. Je nach Autor wurde sie durch Kreatininanstiege in der Größenordnung von >0,5-1 mg/dl 48-96 Stunden nach KM-Gabe oder durch einen Abfall der glomerulären Filtrationsrate um mehr als 25 % des Ausgangswertes charakterisiert. Die Beurteilung wurde in den meisten Studien 48 Stunden nach Kontrastmittelexposition durchgeführt.

Inzidenz

Die Berechnung der Inzidenz einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie hängt stark von der Definition des Begriffes selbst und von der jeweils untersuchten Patientenpopulation ab. Sie liegt in der Größenordnung von:

- bis zu 2 % der Allgemeinbevölkerung.
- 5 -10 % bei Patienten mit leicht- bis mittelgradiger Reduktion der Nierenfunktion [5].
- 10-40% bei Patienten mit Diabetes mellitus und leicht- bis mittelgradiger Reduktion der Nierenfunktion
- 50 % oder mehr bei Patienten fortgeschrittener Niereninsuffizienz [6].

In der Mayo-Klinik trat eine Kontrastmittelnephropathie bei 3,3% von 7.586 Patienten, die eine kardiologische Intervention erhalten hatten, auf [7]. Am William Beaumont-Hospital waren dies 14,5 % von 1.826 Patienten nach PTCA [8]. 0,7% bzw. 0,3% der Patienten nach Kontrastmittel-injektion blieben in diesen Untersuchungen dialysepflichtig.

Noch höher lag die Inzidenz der Kontrastmittelschädigung mit 19 %, wenn im Rahmen einer koronaren Interventionen nach akutem Myokardinfarkt auf eine Prophylaxe verzichtet werden musste (9).

Morbidität und Mortalität der KMN sind umso bedeutsamer, je ausgeprägter die Comorbidität ist. So ist die vorbestehende Niereninsuffizienz als bedeutsamer Risikofaktor zu sehen, denn bei 37% der Patienten mit einem Serum Kreatinin von $\geq 1,8$ mg/dl kommt es 48 Stunden nach perkutaner Intervention zu einem Kreatinin-Anstieg von mehr als 25% [10].

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und die Kontrastmittelmenge sind ebenfalls unabhängige Risikofaktoren für eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Tritt diese ein, so betrug die Sterblichkeit im Krankenhaus 14,9 % gegenüber 4,9 % bei den übrigen Patienten. Die kumulative Einjahres-Mortalität der Patienten, die dialysepflichtig geworden sind, lag bei 45,2 %,

bei denen, die eine Verschlechterung der Nierenfunktion ohne Dialysebedarf entwickelten 35,4%, während zum Vergleich die Kontrastmittel-unbeeinflussten Patienten eine Mortalität von 9,4% aufwiesen [10].

Bei diabetischen Patienten mit normaler Nierenfunktion und Fehlen weiterer Risikofaktoren ist die Rate der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie etwa vergleichbar der Inzidenz bei nicht-diabetischen Patienten.

Bei älteren Patienten ist das höhere Risiko multifaktoriell, insbesondere aber auch von der Kontrastmittelmenge abhängig. Bei Verwendung von weniger als 100 ml Kontrastmittel trat in der Zusammenschau mehrerer Untersuchungen von McCullough et al. [11] kein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen ein. Im Mittel wurde allerdings für eine Koronarangiographie 130 ml und für eine perkutane koronare Intervention 191 ml Kontrastmittel benötigt. Die Angaben zu den Kontrastmittelmengen, die zum Auftreten einer Nephropathie führen können, schwanken zwischen 100 und 190 ml. Bei Hochrisikopatienten können selbst kleine Kontrastmittelmengen eine Schäden verursachen, so traten nach Kane et al. [12] bereits bei Verwendung von 14 ± 4 ml Kontrastmittel bei 4,4 %, und bei Verwendung von 61 ± 12 ml bei 29,8 % seiner Patienten eine Nephropathie ein.

Eine Identifizierung von Risikopatienten ist nach einem Schema von Mehran und Nikolsky möglich. Danach werden in der Risikokonstellation Punkte vergeben. Patienten mit bis zu 5 Punkten entwickeln in etwa 7,5 % der Fälle eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie und in 0,04 % ein dialysepflichtiges Nierenversagen, während die Vergleichszahlen bei > 16 Punkten bei 57,3 % bzw. 12,6% liegen [13, 14].

Schema von Mehran und Nikolsky zur Identifizierung von Risikopatienten für eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie:

Patienten mit Hypotonie (systolischer Blutdruck < 100 mmHg)	5 Punkte
Patienten mit intra-aortaler Ballonpumpe (IABP)	5 Punkte
Patienten mit Herzinsuffizienz bei NYHA-Stadium III oder IV (CHF)	5 Punkte
Patienten mit Alter > 75 Jahren	4 Punkte
Patienten mit Kreatinin > 1,5 mg/dl	4 Punkte
Patienten mit Diabetes oder Anämie	3 Punkte

Risikofaktoren

Primäre Risikofaktoren

Menge und Art des Kontrastmittels

Präexistente chronische Niereninsuffizienz mit Kreatinin >1,5 mg/dl
niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion und arterielle Hypotonie
Einnahme / Gabe von nephrotoxischen Substanzen

Additive Risikofaktoren

Verminderte Nephronreserve

Höheres Lebensalter

Diabetes mellitus

Proteinurie, insbesondere Paraproteinurie

Begleitende (hochdosierte) Diuretikatherapie

Dehydratation (Erhöhung des Hk)

Anämie (verstärkt die medulläre Hypoxie)

Nierentransplantation

Der wichtigste prädisponierende Faktor ist die vorbestehende Niereninsuffizienz !

Verlauf

Nach Solomon [15] findet man bei 60% der Patienten, die eine Kontrastmittel-nephropathie entwickeln, einen Anstieg des Kreatinins innerhalb von 24 Stunden und in 90% innerhalb von 72 Stunden. Das Maximum der Kreatininwerte wird zwischen dem 4. und 5. Tag und eine Normalisierung der Nierenfunktion nach 10 Tagen erreicht. Aus dieser und anderen Untersuchungen hat sich gezeigt, dass nur zwei Kriterien eine zuverlässige Voraussage des klinischen Verlaufs erlauben: ein Anstieg des Kreatinins um $> 0,5$ mg/dl und ein relativer Kreatinin-Anstieg von > 25 % nach 1,6 Tagen [16], so dass diese Werte prognostischen Charakter haben.

Im Rahmen eines akuten Nierenversagens ist bereits eine geringe Serumkreatininveränderung von $\geq 0,5$ mg/dl mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden [17], wobei die KMN insgesamt für 10% der Fälle von im Krankenhaus erworbenem akuten Nierenversagen ursächlich ist [18].

Mudge [19] unterschied 6 Verlaufsformen der KMN und teilt ihnen in Abhängigkeit von der aufgetretenen Symptomatik prognostische Wertigkeiten zu. Es zeigte sich bei seinen Untersuchungen, dass etwa 20% der Patienten, die eine reduzierte GFR entwickelten schließlich urämisch wurden – unabhängig davon, ob eine Oligurie bestanden hatte oder nicht. Ein noch dramatischeres Ergebnis zeigte sich für Patienten bei denen es zu einer medullären Nekrose gekommen war und die ausnahmslos ein Nierenversagen entwickelten.

Deutlich günstiger war der Verlauf für Patienten die hyperten, allergisch oder mit einer Proteinurie reagierten. Insgesamt aber war die Fallzahl klein.

Zumeist ist der Verlauf des akuten Nierenversagens milde. Über 70% der Fälle verlaufen mit reduzierter GFR und Oligurie, davon erholen sich 66% vollständig, 13 partiell, 21% bleiben terminal insuffizient.

Zusätzlich lässt sich eine Enzymurie nachweisen, die jedoch im Hinblick auf die Prognose wenig relevant sein dürfte.

Mechanismen

Multiple pathogenetische Mechanismen sind an der Entwicklung der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie beteiligt [20].

Wesentliche Faktoren sind: Reduktion der renalen Perfusion
Toxische Effekte auf die Tubuluszellen

Derzeit werden rheologische Veränderungen, die Aktivierung eines tubuloglomerulären Rückkopplungs-Mechanismusses, eine regionale Hypoxie, zytotoxische Effekte auf renale epitheliale Zellen, der Einfluss reaktiver Sauerstoffradikale (ROS) und eine erhöhte Adenosin- und Endothelin-Produktion als Ursache einer Kontrastmittel-nephropathie diskutiert. In einer Übersicht von Persson, Hansell und Liss [21] werden ausführlich die möglichen pathologischen Einflüsse der unterschiedlichen Röntgenkontrastmittel auf die Niere dargestellt.

Eine gestörte Hämodynamik kann durch eine Viskositätszunahme des Blutes hervorgerufen werden und so die Sauerstoffversorgung medullärer Strukturen determinieren. Schon allein die Länge der Vasa recta führt zu einem erhöhten Innenwiderstand. Hinzu kommt noch eine Eindickung des eigentlich verdünnten Blutes durch eine Abzweigung des Plasmas in afferente Arteriolen. Letztlich ist aber wird die Minderperfusion tubulärer Strukturen nicht durch Osmolarität sondern durch Viskosität bestimmt. Osmolarität hingegen beeinflusst die Elastizität der Erythrozyten, was zur kapillären Minderperfusion durch höheren Flusswiderstand beiträgt [22]. Besonders dimere Kontrastmittel erhöhen die intratubulären Drücke erheblich und schränken den Blutfluss durch die Medulla ein [23]. Konsekutiv kommt es zum Abfall der glomerulären Filtrationsrate.

Der Sinn einer Hydratation vor Kontrastmittelgabe kann also darin gesehen werden, dass die intravasalen Flusscharakteristika verbessert werden und sich so im tubulären Bereich günstigere Druckgradienten ergeben, um tubulären Verschlüssen vorzubeugen.

Es ist auch denkbar, dass ein tubuloglomerulärer Feedback-Mechanismus, der den Widerstand vaskulärer Gefäße und die glomeruläre Filtration steuert, bei Kontakt mit hyperosmolaren Kontrastmitteln, die zur osmotischen Diurese führen, einsetzt. Über diesen Mechanismus könnten der renale Blutfluss und die glomeruläre Filtration eingeschränkt werden. Eine experimentelle Arbeit ließ bei einer retrograden Perfusion der Tubuli jedoch keinen Einfluss der

Osmolarität auf den tubuloglomerulären Feedback-Mechanismus erkennen [24].

Eine dritte These betrifft das Auftreten einer medullären Hypoxie. Als Ursache einer solchen Hypoxie könnte der erhöhte Sauerstoffbedarf bei der Salzreabsorption im aufsteigenden dicken Schenkel der HBei einem vorübergehenden Anstieg der GFR, wie er nach der Gabe von Kontrastmitteln beobachtet wurde [27], kommt es durch die Erhöhung der Arbeitsbelastung von Tubuluszellen ebenfalls zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch. Hypoxische Verhältnisse können auch bei systemischen Störungen wie verringerte Herzleistung [28], einem suboptimalen pulmonalen Perfusions-Ventilations-Verhältnis [29] oder einer verringerten Sauerstofffreisetzung an das periphere Gewebe durch eine erhöhte Sauerstoff-Affinität von Haemoglobin [30] ergeben. Eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung der äußeren Medulla und eine Blockade der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2 Cl}^-$ Transporter durch Furosemid, hat sich klinisch nicht als hilfreich erwiesen [31].

In Tubuluszellen von Schweinen konnte keine Apoptose, jedoch eine verringerte Proliferationsrate festgestellt werden [32]. Auch wurde eine geringere mitochondriale Enzymaktivität beschrieben, dies in Abhängigkeit von Ionizität und molekularer Struktur des Kontrastmittels, wobei niedrig-osmolare und monomere den geringsten Effekt ausübten [32]. Im distalen Tubulus können Kontrastmittel die interzellulären Verbindungen lösen und die Polarität der Epithelialzellen beeinflussen [33].

Eine weitere Hypothese der Schädigung ist oxidativer Stress mit der Bildung von Radikalen in Kombination mit einer unzureichenden Wirkung neutralisierender Nitritoxide. Da Nitritoxide (NOS) den Sauerstoffverbrauch reduzieren, kann man annehmen, dass ein reduzierter Nitritoxid-Gehalt bei Diabetikern den Sauerstoffverbrauch erhöht und die Hypoxämie zu strukturellen Schäden führt. Zusätzlich scheint bei dieser Patientengruppe eine verminderte tonische Reaktion der vasomuskulären Strukturen auf Nitritoxide vorzuliegen, was die endothelialen Schäden verstärkt [34]. Eine Nitritoxid-Elimination durch Antioxidantien (Vitamin E) normalisiert in der Tat den reduzierten pO_2 in der renalen Medulla von Streptozocin-diabetischen Ratten [35].

Sauerstoffradikale (ROS) können etliche Vasokonstriktoren beeinflussen. Als Signalmoleküle mögen sie bedeutsam für die Wirkung von Angiotensin II, Thromboxan A₂, Endothelin-1, Adenosin und Norepinephrin sein. Darüberhinaus zeigen verschiedene Modelle renaler Entzündungsprozesse, dass ROS eine Rolle bei der glomerulären Verletzung spielen kann und damit, wahrscheinlich über Adenosin-Bildung, eine Wirkung auf die renale Funktion hat. Wenn die Bildung von ROS durch Allopurinol gehemmt oder durch Superoxiddismutase reduziert wird, fällt der glomeruläre Schaden geringer aus [36]. Angesichts der Rolle, die ROS beim Kontrastmittelinduzierten Nierenversagen spielt, lag es nahe, klinische Studien zur Elimination von ROS, z.B. durch N-Acetylcystein [37], zu initiieren.

Wie bereits erwähnt, wird ein weiterer Schädigungsmechanismus in Zusammenhang mit einer Adenosin-Freisetzung vermutet. Bereits 1982 äußerten Osswald, Hermes und Nabakowski den Verdacht, dass die Haemodynamik der Niere durch Adenosin als Mediator des tubuloglomerulären Feedbacks beeinflusst wird [38]. Adenosin führt in der Niere zur Vasokonstriktion der afferenten Arteriole wegen der Prädominanz von A₁-Rezeptoren [39] und zu Kontraktionen von Mesangialzellen im Glomerulus [40].

Möglicherweise kommt aber dem Adenosin trotz seiner Wirkung auf die renale Haemodynamik nicht die entscheidende Rolle zu, denn der Zusatz eines spezifischen A₁-Rezeptor-Antagonisten zum Kontrastmittel konnte nicht dazu beitragen, eine medulläre Hypoxämie zu verhindern [41]. Es ist zu

Da nach einer Kontrastmittel-Exposition vermehrt eine Transkription und Freisetzung von Endothelin aus endothelialen Zellen erfolgt [43] und auch der Endothelin-Spiegel in Plasma und Urin ansteigt [44, 45, 46], wird vermutet, dass dieses Substrat zur Entwicklung einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie beiträgt. Besonders ausgeprägt ist der Anstieg des Endothelin-Spiegels bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz [47].

Klinisch konnte allerdings bislang kein Nachteil des erhöhten Endothelin-Spiegels herausgearbeitet werden, denn eine komplette Endothelin-Rezeptor-Blockade verglichen mit Placebo hatte eher zu einer Verschlechterung der GFR geführt [48].

Günstig auf die renale Durchblutung könnte eine selektive Endothelin-A-Rezeptor-Blockade wirken, da so der Endothelin-B-Effekt der Vasodilatation in den Vordergrund rückt. In der Tat ließ sich bei Ratten ein positiver Effekt der selektiven Blockade mit einer Verringerung des Sauerstoffbedarfs der äußeren Medulla feststellen [49].

Präventionsansätze

1. Auswahl der Kontrastmittel
2. orale und/oder intravenöse Flüssigkeitszufuhr
3. Gabe von Bicarbonat
4. Weitere Therapieansätze

1. Verwendung iso- oder niedrig-osmolarer Kontrastmittel

Die monomeren ionischen KM sind wasserlösliche Benzoesäurederivate (Beispiel: Diatrizoat) und enthalten 3 Jodatome pro Molekül. Daher entspricht die Osmolarität dieser KM ihrer doppelten molaren Konzentration (etwa 2000 mosmol/l) und sie haben gegenüber dem Serum eine 4-6-fache höhere Osmolarität. Durch die Dimerisation monomerer KM konnte die Zahl von Jodatomen pro Molekül verdoppelt werden, so dass die gleiche Strahlenabsorption und Kontrastgebung bei der halben molaren Konzentration/ Osmolarität erreicht wird. Bei Ioxaglat, einem dimeren ionischen KM, liegt die Osmolarität trotz Dissoziation in der Größenordnung der nicht-ionischen Monomere.

Nicht-ionische Substanzen (Beispiel: *Iopamidol*) dissoziieren nicht und weisen daher eine deutlich niedrigere Osmolarität auf. Dimere, nicht-ionische KM (Beispiel: *Iodixanol*) sind nahezu blutisoton. Iodixanol erwies sich als weniger nephrotoxisch als das herkömmliche Iohexol [50].

Prinzipiell muss von einem doppelt so hohen Risiko durch die Gabe von ionischem im Vergleich zu nicht-ionischen Kontrastmitteln ausgegangen werden [51]

Über einige Studien [52, 53] und Metaanalysen [11] hinweg hat sich die oben beschriebene Erkenntnis bestätigt, nur in der CARE (Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients)-Studie haben sich diese Ergebnisse nicht reproduzieren lassen [54]. Eine studienspezifische Selektion mag zu dieser Nichtüberlegenheit von Iodixanol beigetragen haben.

Basierend auf der oben genannten Meta-Analyse [11] und der RECOVER-Studie wurde in den ACC/AHA Guidelines vom 14. August 2007 [55] empfohlen, für Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen und Nierenerkrankungen mit Diabetes mit instabiler Angina pectoris und nicht ST-hebendem Myokardinfarkt dem isoosmolaren Kontrastmittel Iodixanol den Vorzug vor niedrig-osmolaren Kontrastmitteln zu geben. Die Überschreitung des Kontrastmittelvolumens war der stärkste Risikofaktor, ein dialysepflichtiges Nierenversagen zu entwickeln (Odds ratio 6,2%) [56]. Nach Briguori et al liegt das Kontrastmittelvolumen für das Risiko einer Kontrastmittelnephropathie bei ≥ 140 ml pro Intervention [57].

Bei normaler Nierenfunktion haben selbst große Mengen von KM (bis zu 800 ml) keine negativen Auswirkungen auf die Nierenfunktion [58].

Die maximale Kontrastmittelmenge, die bei Hochrisiko-Patienten (fortgeschrittene Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz) verwandt werden sollte, kann nach folgender Formel bestimmt werden [58]:

$$\text{max. Kontrastmittelmenge} = \frac{5 \times \text{Körpergewicht in kg (max. 300 ml)}}{\text{Serum-Kreat. (mg/dl)}}$$

Nicht jodhaltige Kontrastmittel

Als Alternative gelten nicht-jodhaltige Kontrastmittel. Gadolinium kann als Ausweichpräparat bei azotämischen Patienten eingesetzt werden [59]. Ein Vorteil ist die fehlende Jodierung, weshalb auch bei allergischen Reaktionen gegenüber herkömmlichen KM der Einsatz möglich ist. Nachteilig sind die hohe Viskosität und die sehr hohe Osmolarität sowie die weit über den für NMR-Untersuchungen liegende Menge bei Angiographien oder CT-Untersuchungen. Aufgrund der geringeren Strahlendichte ist Gadolinium nicht für DSA-Untersuchungen geeignet [60]. Eine weitere Alternative stellt die Anwendung von CO₂ als Negativkontrastmittel dar. Die hierzu vorliegenden Daten im Hinblick auf eine Nierenschädigung sind positiv [59], obwohl bei Gabe von CO₂ eine kurzfristige Ischämie der perfundierten Organe eintritt. Die Nachteile dieses preiswerten Kontrastmittels sind seine Neurotoxizität (nicht für zerebrale Angiographien anwendbar) und die schlechte Bildqualität bei der Darstellung kleinerer Gefäße.

2. Orale und/oder intravenöse Flüssigkeitszufuhr

Die Wertigkeit einer zusätzlichen Flüssigkeitsgabe vor der Kontrastmittelbelastung ist in zahlreichen Studien belegt worden. Sie wird daher bei Kreatinin-Werten von 1,6 bis 4,5 mg/dl oder einer Clearance > 60 ml/min allein mit isotonischer NaCl-Lösung empfohlen [61].

Die Gefahr einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie ist nur gering, wenn eine adäquate Volumenzufuhr gewährleistet ist. So zeigte sich eine Nierenfunktionsverschlechterung bei nur 1,4% der Patienten nach perkutaner koronarer Intervention trotz hoher Kontrastmittel-Dosierung. 15% der Patienten waren Diabetiker und 11% hatten eine chronische Nierenerkrankung im Stadium III [62]

Uneinigkeit besteht in Bezug auf die Dauer und die Art der Flüssigkeitszufuhr. In der klassischen Studie von Solomon et al. [63] erhielten die Patienten 12 Stunden vor und nach KM-Gabe 0,45%ige Kochsalzlösung mit 1 ml/kg pro Stunden infundiert. Solomon erkannte, dass die Prähydratation wirkungsvoller ist als die zusätzliche Gabe von Diuretika. Es zeigte sich eine erhebliche protektive Wirkung bei Patienten, die mit einem Serumkreatinin >1,6 mg/dl koronarangiographiert wurden. Der höchste Kreatinin-Wert betrug 2,7 mg/dl. Nur 3/28 Patienten (11%) entwickelten eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie gegenüber 28% (7/25 Patienten) bei Zufuhr von 0,45 % NaCl plus Mannit oder sogar 40% (10/25 Patienten) bei Zufuhr von 0,45 % NaCl plus Furosemid.

Isotone Kochsalzlösung scheint aber der halb-isotonen hinsichtlich der Protektion vor Kontrastmittelschäden mindestens gleichwertig zu sein. Unter einer Prophylaxe mit isotoner Kochsalzlösung lag die Rate der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie bei 0,7% gegenüber 2,0% bei Verwendung der halb-isotonen Lösung ($p = 0,04$). Die insgesamt niedrige Rate der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie in dieser Studie lässt sich mit einer normalen Nierenfunktion bei den meisten Studienpatienten und dem geringen Anteil an Diabetikern erklären [64].

Möglicherweise ist eine orale Gabe von Flüssigkeit (1 l über 10 Stunden vor der Intervention) im Hinblick auf postinterventionelle Kreatininanstiege ebenso gut wie die intravenöse. Auch Kochsalz oral scheint renoprotektiv zu wirken. Dussol et al. [65] verglichen 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. 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, was aber weder für Furosemid noch für Theophyllin zutrifft.

Die ESUR empfiehlt vor einer Kontrastmittelgabe bei einer GFR <60 ml/min eine intravenöse Hydrierung mit isotoner Natriumchloridlösung in einer Dosierung von 1ml/kg KG für mindestens 6 h vor und nach Kontrastmittelgabe. Dieses Verfahren ist der Bolusgabe einer Natriumchloridlösung überlegen [66].

Die zusätzliche Gabe von Diuretika zur Aufrechterhaltung der Diurese ist in der Literatur gerade wegen der möglichen Dehydratation umstritten und kann das Risiko eines akuten Nierenversagens (ANV) nach KM-Gabe verstärken. Die Gruppen, die neben einer Hydratation mit 0,45 %iger Kochsalzlösung Mannitol oder Furosemid erhielten, schnitten schlechter ab [67].

3. NaHCO₃

Die Gabe von Bikarbonat hatte in einigen Untersuchungen einen besseren protektiven Effekt als Kochsalz. Merten fand eine deutlich geringere Inzidenz einer Kontrastmittelnephropathie, definiert als Kreatininanstieg >25% innerhalb von 48 Stunden, unter der Gabe von Natriumbicarbonat gegenüber einer Kochsalzlösung (1,7% vs. 13,6%). Er infundierte entweder isotope

Bicarbonat- oder Kochsalzlösung in einer Rate von 3 ml/kg/h eine Stunde vor und in einer Rate von 1 ml/kg/h für sechs Stunden nach Kontrastmittel-Gabe [68].

Ähnliche Ergebnisse erhielten Özcan et al. [69]. Unter intravenöser Prophylaxe mit isotoner Kochsalzlösung mit und ohne N-Acetylcystein lag die Rate der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie bei Patienten mit kardiovaskulärer Intervention und präexistentem Serumkreatinin $>1,2$ mg/dl bei 13,6% bzw. 12,5 % gegenüber 4,5 % bei einer Prophylaxe mit NaHCO_3 .

Auch Briguori et al. [57] konnten zeigen, dass die Gabe von NaHCO_3 plus N-Acetylcystein die Rate der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie, gemessen als Kreatininanstieg $\geq 25\%$ /48 Stunden nach Kontrastmittelinjektion mit 1,9 % bei 108 Patienten erheblich reduzierte und besser abschnitt als die Gabe von 0,9 % NaCl plus zweimal 1200 mg N-Acetylcystein (NAC) oral am Tag vor und am Tag der Kontrastmittelexposition (9,9%) oder die Gabe von 0,9% NaCl plus Ascorbinsäure (3 g zwei Stunden intravenös vor und jeweils 2 g in der Nacht und am Morgen nach Kontrastmittelexposition) plus N-Acetylcystein (10,3%).

In der Studie von Masuda et al. [70] war bei Patienten mit notfallmäßig durchgeführter Koronarangiographie oder koronarer Intervention der Kontrastmittel-induzierte Kreatininanstieg ($>0,5$ mg/dl oder >25 %) mit einer Hydratation durch NaHCO_3 geringer (7% vs. 35%, $p=0,01$) als durch NaCl, gegeben nach dem Merten-Protokoll [59]. Am Entlassungstag war die Nierenfunktion unter NaHCO_3 - nicht jedoch unter NaCl-Prophylaxe - wieder normal.

Ähnlich günstige Ergebnisse unter Einsatz von NaHCO_3 konnten auch Recio-Mayoral et al. [71] nachweisen. Unter NaHCO_3 -Prophylaxe, jeweils mit N-Acetylcystein, entwickelten 1/56 Patienten (1,8 %) mit akutem Koronarsyndrom eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie (Kreatininanstieg $> 0,5$ mg/dl), unter NaCl-Prophylaxe 12 Stunden vor koronarer Intervention 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 ($p = 0,032$).

Insgesamt sind jedoch die Ergebnisse der Studien nicht homogen. Maioli et al. [72] fanden keinen Unterschied zwischen der protektive Wirkung von NaCl- oder NaHCO_3 -Infusionen. Alle Patienten erhielten auch zweimal täglich N-Acetylcystein oral. In der relativ großen Studie mit 502 Patienten entwickelten 25/250 (10 %) der Patienten in der NaHCO_3 -Gruppe und 29/252 (11,5 %) der Patienten in der NaCl-Gruppe eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie, was keinen signifikanten Unterschied darstellte.

Diese Daten sind in Übereinstimmung mit der retrospektiven Analyse von Schmidt und Mitarbeitern [73], in der ebenfalls kein Unterschied zwischen NaHCO_3 - und NaCl-Gabe in der Prophylaxe einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie gesehen wurde.

Sogar deutlich schlechter schnitt eine Prophylaxe mit NaHCO_3 gegenüber der Kombination von NaHCO_3 mit N-Acetylcystein oder der Prophylaxe nur mit N-Acetylcystein ab [74]. Dieses Ergebnis könnte aber mit einer Patientenselektion zusammenhängen, da im Gesamtkollektiv keineswegs alle niereninsuffizienten Patienten eine Prophylaxe erhalten hatten.

Insgesamt ist bislang ein eindeutiger Vorteil von Natriumbikarbonat gegenüber einer isotonen Natriumchloridlösung nicht nachzuweisen. Dieses wird noch einmal unterstrichen durch eine neuere Metaanalyse von Hoste et al. [75]. Dabei ist noch unklar, ob die kombinierte Anwendung einer NaCl- und Bikarbonat-Prophylaxe noch bessere Ergebnisse erbringen könnte und diese nicht insgesamt der jeweiligen Monotherapie überlegen sein könnte. Ein Studiendesign mit dieser Kombination böte sich an.

4. Frühere therapeutische Ansätze

Hämofiltration oder Hämodialyse

Etwa 50 % der injizierten Kontrastmittelmenge wird innerhalb von zwei Stunden mit dem Harn ausgeschieden, bei Niereninsuffizienz innerhalb von 16-48 Stunden [76]. Daher ist die Frage nach dem Sinn einer Kontrastmittelelimination und/oder Prophylaxe der Nephropathie durch extrakorporale Therapieverfahren gerechtfertigt.

Da Kontrastmittel zu den mittelgroßen Molekülen gehören, sind die Hauptfaktoren, die eine Elimination beeinflussen Blutfluss, Membranoberfläche, Molekulargröße, Transmembrandruck und Dialysezeit [77].

Etliche Studien belegen, dass durch eine Haemodialyse ebenfalls eine gute und schnelle Elimini-

nation von Kontrastmitteln möglich ist. Für Diatrizoat wurde eine Halbwertszeit von 4,5 Std. bei einer Clearance von 52,9 ml gemessen. Die relative Dialysance zu Harnstoff betrug 54%. Insgesamt waren 85% im Dialysat wiederzufinden [78, 79]. Für Iothalamat wurde eine Hämodialyseclearance von 104 ± 54 ml/min mit einer Gesamtausscheidung von 70% nach 4 Stunden Dialyse gemessen. Baars ermittelte eine Clearance von ebenfalls 80% bei 10 Std. Dialyседauer, 50% der Dosis waren nach 4 Std. nachweisbar. [80].

In einer Studie von Shinoda et al. wurde der Zeitverlauf der Elimination von Jod bei insgesamt 20 Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz oder Dialysepflichtigkeit unter Verwendung von High-Flux-Dialysatoren aufgenommen. Die durchschnittliche Reduktionsrate betrug in der ersten Stunde 46,6 vs 5,3%, nach zwei Stunden 65,2 vs 2,9%, nach drei Stunden 75,1 vs 2,2% und nach vier Stunden 80,6 vs 4,3% [81]. Eine Korrelation zwischen der initialen Plasmakonzentration und der Eliminationsrate bestand nicht.

Etliche Studien untersuchten den Effekt einer Haemodialyse zur Verringerung einer renalen Schädigung durch Kontrastmittel. In einer kleinen Studie an 13 Patienten mit Serum-Kreatinin-Werten von 2,4–7,4 mg/dl, bei denen innerhalb von 1-18 Stunden nach der Gabe eines nicht-ionischen Kontrastmittels eine Dialyse durchgeführt wurde, kam es innerhalb von 15 Tagen zu keinem Anstieg der Retentionswerte [82]. Allerdings war die Patientenzahl klein und eine Kontrollgruppe fehlte.

Mehrere prospektive, randomisierte Studien hingegen lassen vermuten, dass eine Haemodialyse die Entwicklung einer KMN nicht beeinflusst. Bei der Untersuchung von Lehnert et al. erhielten alle Patienten eine Hydratation mit 0,9%-iger NaCl, Patienten einer Gruppe zusätzlich eine Dialyse. Die Haemodialyse-Gruppe wies eine unsignifikant höhere Rate einer KMN auf [83]. Ein ähnliches Studiendesign lag einer Studie von Vogt et al. [84] zugrunde, allerdings wurde in einer der Gruppen keine Hydratation nach der Kontrastmittelgabe durchgeführt. Unter Berücksichtigung der Applikation gleicher Mengen an Kontrastmitteln wurde kein prophylaktischer Effekt durch eine Dialyse festgestellt. Ein größerer Prozentsatz an Patienten, die dialysiert wurden benötigte spätere Dialysen oder erfuhr eine deutliche Verschlechterung der Nierenfunktion.

Die Gründe, warum eine Dialyse keinen Vorteil darstellt, sind unklar. Möglicherweise spielt die starke Kontrastmittelkonzentration mit begleitender renaler Hypoperfusion innerhalb eines kurzen Augenblicks eine Rolle. Aber selbst eine Haemodialyse, die gleichzeitig zur Kontrastmittelapplikation durchgeführt wurde, allerdings auch Spitzenspiegel nicht verhindern half, konnte nicht eindeutig einen Vorteil der aufwendigen Entgiftung zeigen [85].

Unter intensivmedizinischen Bedingungen scheint die kontinuierliche Haemofiltration einen Vorteil zu bieten. In einer Studie von Marenzi et al. [86] wurden 114 Patienten mit einem Serumkreatinin >2 mg/dl und koronarer Intervention entweder vor und nach der Untersuchung kontinuierlich hämofiltriert 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 Hämofiltrationsgruppe in 9% der Fälle auf, in der Kontrollgruppe bei 52%. Die Krankenhausmortalität lag bei 2% bzw. 14%, die 1-Jahres-Mortalität bei 10% bzw. 30%. Die Ergebnisse ergeben sich jedoch aus multiplen Variablen und betreffen Patienten mit unterschiedlich schwerer kardialer Vorschädigung. Die Haemofiltration mag in diesem Kollektiv neben der Kontrastmittel elimination auch günstige haemodynamische Effekte gehabt haben. Das von den Autoren gewählte extrakorporale Therapieverfahren ist allerdings aufwendig und in der täglichen Routine nur im Einzelfall praktikabel. Auf Intensivstationen ist diese Option jedoch zu bedenken.

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2006 poolte die Daten der verschiedenen randomisierten Studien mit denen einer nicht randomisierten Studie (n=230) und in der Summe konnte keine Prävention durch eine Haemodialyse nach der Kontrastmittelapplikation nachgewiesen werden [87].

Bei bereits dialysepflichtigen Patienten, die Kontrastmittel erhalten, reicht die Fortsetzung der Dialyse im regulären Turnus, es sei denn die hohe Kontrastmittelosmolarität führe zu haemodynamischen Problemen. Unter niedrig-osmolaren Kontrastmitteln sind diese Probleme aber selten [82, 88, 89].

Antioxidantien

N-Acetylcystein

N-Acetylcystein hat antioxidative und/oder gefässerweiterende Eigenschaften und soll toxische Effekte von Kontrastmittel vermindern. ACC blockiert das "vascular cell Adhesion molecule I" und verhindert die Aktivierung des "nuclear factor κ B" in glomerulären Mesangiumzellen.

In einer mittlerweile schon historischen Studie von Tepel et al. [37] an 83 Patienten mit Kreatinin-Werten über 1,2 mg/dl oder einer Kreatinin-Clearance von weniger als 50 ml/min kam es nach CT-Untersuchungen unter Verwendung eines nicht-ionischen Kontrastmittels geringer Osmolarität zu Schäden bei 1/41 Patienten in der ACC-Gruppe gegenüber 9/42 in der Kontroll-Gruppe.

In der Studie von Marenzi et al. [90] erhielten 116 Patienten mit akutem Myokardinfarkt vor primärer Angioplastie 600 mg N-Acetylcystein intravenös als Bolus und 2 x 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 Placebo behandelt wurde. Ein Anstieg des Serumkreatinins um ca. 25% fand sich bei 33% der Patienten in der Placebogruppe, 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 Placebogruppe, 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.

Zahlreiche Studien mit ACC fanden sehr gemischte Ergebnisse aber eine Reihe von Meta-Analysen konnten die frühen Ergebnisse nicht bestätigen [91]. Es wurde vermutet, dass ein Dosis-effekt besteht und so waren neuere Studien mit höheren ACC-Dosen ermutigend [90, 92].

Klarheit scheint nun aber eine Studie mit über 2300 brasilianischen Patienten zu schaffen. Die hauptsächlich koronarangiografierten Patienten erhielten entweder zweimal täglich 1200 mg Acetylcystein vor und nach der Angiografie oder Placebo. Weder im primären Endpunkt (kontrastmittelinduzierte Nephropathie mit >25% Anstieg des Serumkreatinins) noch in den sekundären Endpunkten (Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität, Notwendigkeit für Dialyse, Verdoppelung des Serumkreatinins, Nebenwirkungen) ergaben sich nach 30 Tagen relevante Unterschiede [93]. Mit dieser Studie dürfte die Wertigkeit des N-Acetylcysteins in diesem Zusammenhang deutlich geworden sein.

Vitamin C

Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie lässt sich angeblich auch durch die Gabe von Vitamin C, das ebenfalls als Antiooxidans wirkt, reduzieren bzw. verhindern. In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie erhielten 231 Patienten mit Serumkreatinin \leq 1,2 mg/dl 3 g Vitamin C wenigstens zwei Stunden vor und 2 g Vitamin C in der Nacht und am Morgen nach der Koronarangiographie oder koronarer Intervention. Gleichzeitig wurde eine Hydratation mit 50-125 ml/h Kochsalz von der Randomisierung bis mindestens 6 Stunden nach dem Eingriff durchgeführt. Eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie entwickelten 11 von 118 (9%) der Patienten in der Vitamin C- Gruppe, aber 23/113 (20 %) in der Placebogruppe [94]. In einer Untersuchung von Briguori et al. [95] konnten diese Daten allerdings nicht reproduziert werden.

Hemmung der renalen Vasokonstriktion

Kalzium-Antagonisten

Die Datenlage zu Calcium-Antagonisten ist widersprüchlich. Experimentell konnte bei einigen Formen des ANV eine Kalzium-Akkumulation in den Tubuluszellen nachgewiesen werden [96], wobei sich der Kalzium-Einstrom insbesondere bei geschädigten Zellen durch Kalzium-Kanal-Blocker verhindern lässt.

In einer kleinen Studie mit 35 Patienten wurde eine Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate durch Nifedipin (20 mg/Tag für 3 Tage) verhindert [97].

Allerdings konnten in einer 121 Patienten umfassenden Studie von Carrara et al. 10 oder 20 mg Nitrendipin pro Tag keinen Beitrag zur Prophylaxe der KM-Nephropathie leisten [98].

Auch die Applikation des langwirksamen Kalzium-Antagonisten Felodipin 3-4 Stunden vor KM-Gabe [99] oder die Gabe von Amlodipin [100] hatten keinen protektiven Effekt bei Patienten mit milder Niereninsuffizienz.

Nach dem derzeitigen Stand der Erkenntnis ist also die Anwendung von Calcium-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ in dieser Indikation nicht empfehlenswert.

Adenosinantagonisten

Kontrastmittel stimulieren die intrarenale Sekretion von Adenosin. Dies wirkt als potenter Vasokonstriktor insbesondere auf die efferenten Arteriolen und hemmt den renalen Blutfluss. Um diesen Effekt wirkungsvoll zu unterbinden, wurden Adenosin-Antagonisten wie Aminophyllin oder Theophyllin eingesetzt.

Insbesondere die Gruppe um C. Erley in Berlin untersuchte in tierexperimentellen und klinischen Studien die Wirkung von Theophyllin und die Ergebnisse werden im Update 2007 zusammengefasst [101].

Alle bislang durchgeführten Studien umfassen nur eine geringe Patientenzahl und kommen zum Teil nicht zu signifikanten Ergebnissen. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse mit der Auswertung von insgesamt 480 Patienten konnte in der Summe einen geringeren Kreatinin-Anstieg nach Theophyllin- oder Aminophyllin-Anwendung feststellen [102]. Empfohlen wird die Gabe von Theophyllin, 5 mg/kg KG i.v. 30 Minuten vor KM Applikation.

Insbesondere auch dann, wenn eine Hydratation nicht erfolgen kann, kann sich Theophyllin bewähren und schützt vor einer Nierenschädigung mit der gleichen Qualität. Die prophylaktische Gabe von 200 mg Theophyllin 30 Minuten vor Kontrastmittelgabe war auch wirksamer als ACC [103].

Eine orale Gabe von Theophyllin ist möglich. Es konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Theophyllin 8-10 mg oral über 4 Tage, beginnend ein Tag vor der KM-Applikation in Kombination mit einer Hydratation sowohl die hämodynamischen Schäden einer KM-Gabe als auch die tubulotoxischen Schäden verhindern ließen. Bei ausreichender Hydrierung allerdings führte die zusätzliche Gabe von Theophyllin in Bezug auf einen Erhalt Nierenfunktion zu keiner weiteren Verbesserung. Im Falle einer nicht durchführbaren Hydratation oder bei Patienten mit entsprechender Prädisposition zu Störungen des Volumen- und Wasserhaushaltes stellt die prophylaktische Theophyllingabe jedoch eine gute Alternative dar [67].

Dopamin

In einer Studie von Hall et al. führte die Infusion von 3 µg/kg/min Dopamin (12 Stunden vor bis 24 Stunden nach KM) zu einer signifikanten Prävention eines Kreatinin-Anstieges [104]. Ähnliche Ergebnisse konnten Kapoor et al. bei diabetischen Patienten durch die Infusion von 5 µg/kg/min Dopamin 30 min vor bis 6 Stunden nach Koronarangiographie erzielen [105]. Somit ergibt sich für diabetische Patienten ein Hinweis auf die Möglichkeit einer Prävention durch die i.v.-Gabe von Dopamin.

Weisberg et al. konnten durch Infusion von 2 µg/kg/min Dopamin über zwei Stunden vor und nach KM insbesondere bei diabetischen Patienten den renalen Blutfluss steigern, nicht aber den Abfall der GFR verhindern [106].

Neuere randomisierte Studien [107] und Metaanalysen [108] zeigten keinen positiven Effekt bei den meisten Arten des Nierenversagens, eingeschlossen die KMN. Darüber hinaus führt die interindividuelle Variation der Pharmakokinetik des Dopamins zu einer schlechten Korrelation zwischen Blutkonzentrationen und der applizierten Dosis. Diuretisch wirkt Dopamin auf den proximalen Tubulus und erhöht das Natrium-Angebot an tubuläre Zellen und erhöht damit ihren Sauerstoffbedarf. Demnach, selbst wenn Dopamin fähig wäre, den renalen Blutfluss zu verbessern, so wäre damit keine Garantie gegeben, dass es auch die parenchymale Sauerstoff-Hämostase erhalten könnte [109]. Es mag auch sein, dass Hypovolämien und Tachyarrhythmien, die durch den diuretischen und pro-arrhythmogenen Effekt verursacht werden, die kardiale Auswurfleistung verschlechtern und damit das effektive arterielle Zirkulationsvolumen vermindern [110].

Atriales Natriuretisches Peptid (ANP)

Die natriuretische und vasodilatierende Wirkung sowie die positive Beeinflussung der intrazellulären ATP-Konzentration [111] machen das ANP zu einem Kandidaten für die Protektion nicht nur der KMN, sondern auch eines ANV anderer Genese.

Eine erste klinische Studie zeigte eine gute Wirkung des ANP bei bereits etabliertem akutem Nierenversagen unterschiedlicher Genese [112]. In Bezug auf eine Kontrastmittelexposition ließ sich bei 10 Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz keine Prävention des ANV durch die i.v. Gabe von 50 µg als Bolus und 1 g/min ANP über zwei Stunden vor und während der KM-Applikation erzielen. Weisberg et al. konnten bei ähnlichem Studiendesign lediglich bei

nicht diabetischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durch ANP-Gabe oder Dopamininfusion einen Abfall der GFR verhindern [106] und vermuten, dass bei diabetischen Patienten die Gabe vasodilatierender Substanzen zu intrarenalen Shunts führt und die hämodynamischen Veränderungen nach KM durch einen „steal-Effekt“ eher noch verschlimmert werden. In einer der jüngsten und größten multizentrischen, prospektiven, doppelblind und Placebo-kontrolliert angelegten Studie führte die Gabe von ANP bei bereits etabliertem Nierenversagen nach KM nur in der Subgruppe der oligurischen Patienten zu einer Reduktion der Dialysepflichtigkeit [113].

Fenoldopam

Fenoldopammesylat ist ein Agonist des Dopamin-1-Rezeptors und stabilisiert den renalen Blutfluss. Damit erwecken sie die Hoffnung, dass sie eine KMN verhindern könnten. In zwei kleineren Untersuchungen hat sich Fenoldopam in der Tat als renoprotektiv erwiesen [85, 112].

In einer größeren randomisierten Studie und Metaanalyse (CONTRAST) konnte jedoch kein positiver Effekt der Verhinderung einer KMN nachgewiesen werden [113]. Briguori et al. [114] konnten im Vergleich zu N-Acetylcystein bei allen Patientengruppen (Niereninsuffizienz, Diabetes, Herzinsuffizienz) sogar ein schlechteres Abschneiden des Fenoldopam feststellen. Möglicherweise mag die induzierte systemische Hypotension und nicht die Wirkung des Kontrastmittels zu einem Anstieg des Kreatinin-Wertes geführt haben [115].

Endothelin-Rezeptor-Antagonist

Die mögliche Bedeutung der Endothelin-induzierten renalen Vasokonstriktion führte zur Anwendung eines nicht-selektiven Endothelin-Rezeptor Antagonisten in einer multizentrischen, doppel-blinden, randomisierten Studie mit Hochrisikopatienten, die sich einer Koronarangiografie unterziehen mussten [116]. Verglichen mit der Placebo-Gruppe erlitt ein höherer Prozentsatz der Patienten, die eine aktive Therapie erhalten hatten, eine KMN (56 vs. 29%; $P=0,002$). Die Studie verwandte jedoch eine Mischung aus Endothelin A- und B-Rezeptor-Antagonisten und es könnte sein, dass das enttäuschende Ergebnis eine Folge der Endothelin-B-Rezeptor-Inhibition, welches zur Vasokonstriktion führt, ist. Es ist bis heute aber unklar, ob die reine Endothelin-A-Blockade von Vorteil ist.

Prostaglandin E₁ (PGE)

PGE hat einen vasodilatatorischen und möglicherweise auch prophylaktischen Effekt hinsichtlich der Wirkung von Kontrastmitteln auf die Niere. In einer Untersuchung mit 130 niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin $\leq 1,5$ mg/dl) wurden randomisiert Placebo oder drei mögliche Dosierungen von PGE (10, 20 und 40 ng/kg/min über 6 Stunden) verabreicht, begleitet von einer intravenösen Hydratation vor und nach der Kontrastmittelgabe [117]. Der Anstieg des Kreatinins war in allen drei PGE-Gruppen geringer als in der Placebo-Gruppe, Signifikanz wurde allerdings nur in der Gruppe mit der mittleren Dosierung erreicht.

Eine weitere Untersuchung von Gurkowski et al. [118] wies nach, dass die wiederholte Behandlung mit dem PGE-Analogen Misoprostol, viermal täglich vom dritten Tag vor und zwei Tage nach der Kontrastmittelgabe den Abfall der Kreatinin-Clearance signifikant beeinflusst. Eine generelle Empfehlung zur Anwendung dieser Substanzen kann daraus nicht abgeleitet werden.

Statine

In der Studie von Patti et al. [119] wiesen 434 Patienten mit koronarer Intervention eine geringere Inzidenz der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie (3% vs. 27%) unter Statin-Therapie ($n = 260$) als ohne Statin-Therapie ($n = 174$) auf. Auch die Kreatinin-clearance nach Intervention war bei den Statin-behandelten Patienten höher (80 ± 20 vs. 65 ± 16 ml/min, $p < 0,0001$). Durch diese Studie wurden zwei andere Studien [120, 121] bestätigt, die eine renoprotektive Wirkung im Hinblick auf die Reduktion der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie durch Statine fanden.

In der Meta-Analyse von Kelly et al. [67] war eine Prophylaxe mit Dopamin, Fenoldopam, Iloprost, Statinen oder Mannit ohne Effekt im Hinblick auf die Reduktion der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie. Die Gabe von N-Acetylcystein (relatives Risiko 0,62) und Theophyllin (relatives Risiko 0,49) wurde als renoprotektiv eingestuft. Nachteilig war die Gabe von Furosemid (relatives Risiko 3,27).

Therapeutische Konsequenzen

Barrett und Parfrey [122] haben die wichtigsten Maßnahmen zur Verhinderung der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie zusammengefasst. Es sollte eine intravenöse Prophylaxe mit 0,9 % NaCl durchgeführt und eine möglichst geringe Menge an niedrig- oder isoosmolarem Kontrastmittels verwandt werden. Diuretika und nicht-steroidale Antirheumatika sollten 24 Stunden vor und nach Kontrastmittelexposition abgesetzt werden. Wegen der nicht-konsistenten Daten wird die Gabe von N-Acetylcystein nicht empfohlen. Diese Empfehlungen wurden in einer Übersichtsarbeit von Hörl 2008 nur wenig erweitert [123]:

- Verwendung der geringstmöglichen Menge an niedrig-osmolarem oder isoosmolarem Röntgen-Kontrastmittel
- Volumenexpansion
- Absetzen möglicher nephrotoxischer Medikamente
- Vermeidung wiederholter Kontrastmittelinjektionen innerhalb von 48 Stunden.

Kontrastmittel kann verdünnt und gestreckt werden: zunächst 60 ml Iodixanol, dann 50 ml einer 50:50 Mischung aus Iodixanol und 0,9 % NaCl, dann Nachspülung mit 50 ml 0,9%iger NaCl [124].

Ein sicherer Vorteil der Gabe von N-Acetylcystein oder Theophyllin ist nicht bekannt. Keine Empfehlung gibt es für Fenoldopam (Zunahme des renalen Sauerstoffbedarfs), Kalziumantagonisten, atriales natriuretisches Peptid oder L-Arginin. Gewarnt wird vor Furosemid, Mannitol (Zunahme des renalen Sauerstoffbedarfs, Vasokonstriktion) [125] und Endothelin-Rezeptorantagonisten [48].

Was NaCl und NaHCO₃ betrifft, so sind isotone den halb-isotonen Lösungen überlegen.

Negative Interaktion zwischen Kontrastmittel und Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems sind nicht eindeutig bekannt und so wird für die tägliche Praxis die Weiterführung einer Therapie mit ACE-Hemmern und Angiotensin II-Rezeptorantagonisten aus kardiovaskulärer und renaler Indikation empfohlen [126].

Therapeutische Richtlinien zur Vermeidung der Kontrastmittel-nephropathie:

1. Bilanzieren
2. Vermeidung anderer schädigender Faktoren (Aminoglycoside, Hypotension, etc).
3. Hydratation
0,9% NaCl mit einer Infusionsrate von 1 ml/kg KG, 12 Std. vor bis 12 Std. nach Angiografie (ca. 1 l NaCl 0,9% über 12 Std. vor und dieselbe Menge über den gleichen Zeitraum nach der Untersuchung). Eine Infusion über jeweils 6 Stunden vor und nach Kontrastmittelgabe ist ebenfalls akzeptabel.

alternativ orale Zufuhr von Flüssigkeit (1 l über 10 Stunden) vor der Intervention
4. Bicarbonat-Lsg. 8,4%, 250 ml ab 6 Std. vor der Kontrastmittelexposition
5. Vermeidung einer Exposition mit KM, insbesondere bei Risikopatienten wie Diabetikern mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Verringerung der Menge des KM und der Häufigkeit der Applikation.
Die maximale Kontrastmittelmenge, die bei Hochrisiko-Patienten (fortgeschrittene Niereninsuff., Diabetes mell., Herzinsuff.) verwandt werden sollte, kann nach folgender Formel bestimmt werden:

$$\text{max. Kontrastmittelmenge} = \frac{5 \text{ ml KM/kg KG (max. 300 ml)}}{\text{Serum-Kreat. (mg/dl)}}$$
6. Anwendung nicht-ionischer, isotoner oder, alternativ, nicht jodhaltiger Kontrastmittel: z.B. Gadolinium, CO₂.
7. Bei größeren Kontrastmittelmengen Verdünnung und Streckung des Kontrastmittels: zunächst 60 ml Iodixanol, dann 50 ml einer 50:50 Mischung aus Iodixanol und 0,9 % NaCl, dann Nachspülung mit 50 ml 0,9%iger NaCl.

alternativ

8. Bei Patienten, die eine Hydratation nicht tolerieren:
Theophyllin, 4 mg/kg KG i.v. 30 Minuten vor KM Applikation oder orale Gabe von Theophyllin (2,88 mg/kg alle 12 Stunden in 4 Dosen). Cave: kardiale Erkrankungen, Herzrhythmusstörungen.

Literatur:

1. Persson PD. Editorial: contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 36: 65-71.
2. Rotter M, Pfiffner D, Maier W. et al. Interventional cardiology in Europe. *Eur Heart J* 2003, 24: 1164-1170.
3. Kainz A, Mayer G, Oberbauer R, Mayer B: Aktuelles aus der nephrologischen Forschung. *Nephro News* 2010; 3: 25
4. European Society of Urogenital Radiology (2010) ESUR guidelines on contrast media, 7th edn. www.esur.org/Contrast-media.51.0.html.
5. Katzberg RW, Newhouse JH. Intravenous contrast medium-induced nephrotoxicity: is the medical risk really as great as we have com to believe? *Radiology* 2010, 256: 21-28.
6. Thomsen HS, Morcos SK, Barrett BJ: Contrast-induced nephropathy: The wheel has turned 360 degrees. *Acta Radiol* 2008; 49: 646-657.
7. Rihal CS, Textor SC, Grill OE, et al.: Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259-2264.
8. McCullough PA, Wolyn R, Rocher II, et al. Acute renal failure after coronary intervention. Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103:368-375.
9. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al. Contrast- induced nephropathy in patient undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1780-1785.
10. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R. et al.: The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1542-1548.
11. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F: A metaanalysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with lower molar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 692-699.
12. Kane GC, Doyle BJ, Lerman A, et al.: Ultra-low contrast volumes reduce rates of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 89-90.
13. Mehran R, Aymong EO, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 1393-1399.
14. Mehran R, Nikolsky E: Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int* 2006; 69: S 11-S 15.
15. Solomon R: Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 53: 230-242.
16. Harjai KJ, Raizada A, Shenoy C, et al.: A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathygrading system. *Am J Cardiol* 2008; 101:812-819.
17. Chertow GM, Burdick E, Honour M et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16: 3365-3370.
18. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002, 39: 930-936.
19. Mudge GH. Nephrotoxicity of urographic radiocontrast drugs. *Kidney Int.* 1980: 18(5): 540-552.

20. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol* 2003; 76: 513-518.
21. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 14-22.
22. Schiantarelli P, Peroni F, Tirone P, Rosati G. Effects of iodinated contrast media on erythrocytes. I. Effects of canine erythrocytes on morphology. *Invest Radiol* 1973; 8: 199-204.
23. Ueda J, Nygren A, Hansell P, Ulfendahl HR. Effect of intravenous contrast media on proximal and distal tubular hydrostatic pressure in the rat kidney. *Acta Radiol* 1993; 34: 83-87.
24. Briggs JP, Schnermann J, Wright FS. Failure of tubule fluid osmolarity to affect feedback regulation of glomerular filtration. *Am J Physiol* 1980; 239: F427-F432.
25. Heyman SN, Brezis M, Reubinoff CA et al. Acute renal failure with selective medullary injury in the rat. *J Clin Invest* 1988; 82: 401-412.
26. Lancelot E, Idee JM, Couturier V et al. Influence of the viscosity of iodixanol on medullary and cortical blood flow in the rat kidney: a potential cause of nephrotoxicity. *J Appl Toxicol* 1999; 19: 341-346.
27. Arakawa K, Suzuki H, Naitoh M et al. Role of adenosine in the renal response to contrast medium. *Kidney Int* 1996; 49: 1199-1206.
28. Dawson P. Cardiovascular effects of contrast agents. *Am J Cardiol* 1989; 64: 2E-9E.
29. Neagley SR, Vought MB, Weidner WA, Zwillich CW. Transient oxygen desaturation following radiographic contrast medium administration. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1094-1097.
30. Kim SJ, Salem MR, Joseph NJ et al. Contrast media adversely affect oxyhemoglobin dissociation. *Anesth Analg* 1990; 71: 73-74.
31. Solomon R, Werner C, Mann D et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416-1420.
32. Hardiek K, Katholi RE, Ramkumar V, Deitrick C. Proximal tubule cell response to radiographic contrast media. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F61-F70.
33. Haller C, Schick CS, Zorn M, Kubler W. Cytotoxicity of radiocontrast agents on polarized renal epithelial cell monolayers. *Cardiovasc Res* 1997; 33: 655-665.
34. Schnackenberg CG. Physiological and pathophysiological roles of oxygen radicals in the renal microvasculature. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282: R335-R342.
35. Palm F, Cederberg J, Hansell P et al. Reactive oxygen species cause diabetes-induced decrease in renal oxygen tension. *Diabetologia* 2003; 46: 1153-1160.
36. Bakris GL, Lass N, Gaber AO et al. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1990; 258: F115-F120.
37. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C et al. Prevention of Radiographic-Contrast-Agent induced reductions in renal function by Acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180-184.
38. Osswald H, Hermes HH, Nabakowski G. Role of adenosine in signal transmission of tubuloglomerular feedback. *Kidney Int* 1982, (Suppl 12), S136-S142.
39. Weihprecht H, Lorenz JN, Briggs JP, Schnermann J. Vasomotor effects of purinergic agonists in isolated rabbit afferent arterioles. *Am J Physiol* 1992; 263: F1026-F1033.
40. Olivera A, Lamas S, Rodriguez-Puyol D, Lopez-Novoa JM. Adenosine induces mesangial cell contraction by an A1-type receptor. *Kidney Int* 1989; 35: 1300-1305.

41. Liss P, Carlsson PO, Palm F, Hansll P. Adenosine A(1) receptors in contrastmedia –induced acute renal dysfunction in the normal rat. *Eur Radiol* 2004; 14: 1297-1302.
42. Oldroyd SD, Fang L, Haylor JL et al. Effects of adenosine receptor antagonist on the responses to contrast media in the isolated rat kidney. *Clin Sci (Lond)* 2000; 98: 303-311.
43. Oldroyd SD, Morcos SK. Endothelin: What does the radiologist need to know? *Br J Radiol* 2000, 73, 1246-1251.
44. Bagnis C, Idee JM, Dubois M et al. Role of endothelium-derived nitric oxide-endothelin balance in contrast medium-induced acute renal vasoconstriction in dogs. *Acad Radiol* 1997, 4: 343-348.
45. Clark BA, Kim D, Epstein FH. Endothelin and atrial natriuretic peptide levels following radiocontrast exposure in humans. *Am J Kidney Dis* 1997, 30: 82-86.
46. Heyman SN, Clark BA, Kaiser N et al. Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1992, 3: 58-65.
47. Fujisaki K, Kubo M, Masuda K et al. Infusion of radiocontrast agents induces exaggerated release of urinary endothelin in patients with impaired renal function. *Clin Exp Nephrol* 2003, 7: 279-283.
48. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, Freed MI, Miller D, Rudnick MR, Szerlip H, Thames MD, Davidson CJ, Shusterman N, Schwab SJ. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57: 1675-1680.
49. Liss P, Carlsson PO, Nygren A et al. Et-A receptor antagonist BQ123 prevents radiocontrast media-induced renal medullary hypoxia. *Acta Radiol* 2003, 44: 111-117.
50. Sandler C.M. Contrast-agent induced acute renal dysfunction – is iodixanol the answer? *N Engl J Med* 2003; 348: 551-553.
51. Barrett B, Carlisle EJ, Metaanalysis of the relative Nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1998; 188: 171-178.
52. Jo SH, Youn TJ, Koo BP, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 924-930.
53. Rudnick MR et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomised trial. *Kidney Int* 1995; 47: 254-261.
54. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, et al.: Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2007;115: 3189-3196.
55. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al.: 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 I 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* 2007; 50: e1-e157.
56. Freeman R. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1068-1073.
57. Briguori C, Manganeli F, Scarpato P, et al.: Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 298-303.

58. Cigarroa R, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86: 649-652.
59. Spinosa DJ et al. Renal insufficiency: usefulness of gadodiamide-enhanced renal angiography to supplement CO₂-enhanced renal angiography for diagnosis and percutaneous treatment. *Radiology* 1999; 210: 663-672.
60. Thomsen H, Almen T, Morcos SK, members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Gadolinium-containing contrast media for radiographic examinations: a position paper. *Eur Radiol* 2002; 12: 2600-2605.
61. Rudnick MR, Goldfarb S, Tumlin J: Contrast-induced nephropathy: Is the picture and clearer? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 261-262.
62. Müller-Lenke N, Buerkle G, Klima T, et al.: Incidence of contrast-induced nephropathy with volume supplementation - insights from a large cohort. *Med Princ Pract* 2008; 17: 409-414.
63. Solomon et al., Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function in patients administrated contrast media. *NEJM* 331; 1994: 1416-1420.
64. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al.: Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 126:329-336.
65. Dussol B, Morange S, Loundoun A, et al.: A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transpl.* 2006; 21: 2120-2126.
66. Schönenberger E. Mühler M, Dewey. Komplikationen durch Kontrastmittelgabe. Was ist gesichert in der Prävention? *Internist (Berl.)* 2010; 51: 1516-1524.
67. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, et al.: Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008; 148: 284-294.
68. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al.: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328-2334.
69. Özcan EE, Guneri S, Akdeniz B, et al.: Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. *Am Heart J* 2007; 154: 539-544.
70. Masuda M, Yamada T, Mine T, et al.: Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure. *Am J Cardiol* 2007; 100: 781-786.
71. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, et al.: The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RE NO Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49: 1283-1288.
72. Maioli M, Toso A, Leoncini M, et al.: 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* 2008; 52: 599-604.
73. Schmidt P, Pang D, Nykamp D, et al.: N-acetylcysteine and sodium bicarbonate versus N-acetylcysteine and standard hydration for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy following coronary angiography. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 46-50.
74. Fromm AM, Bartholmai BJ, Williams AW, et al. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at mayo clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 10-18.
75. Hoste EA, De Waele JJ, Gevaert SA et al. Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*

2010, 25: 747-758.

76. Lorusso V, Taroni P, Alvino S, Spinazzi A. Pharmacokinetics and safety of iomeprol in healthy volunteers and in patients with renal impairment or end stage renal disease requiring haemodialysis. *Invest Radiol* 2001; 36: 309-316.
77. Deray G. Dialysis and iodinated contrast media. *Kidney Int* 2006; 69: S25-S29.
78. Bahlmann J, Krüskemper HL. Elimination of iodine-containing contrast media by haemodialysis. *Nephron* 1973, 10: 250-255.
79. Siemesen HC, Augustin HJ. Pharmacokinetik von Diatrizoat unter Haemodialyse. *Int J Clin Pharmacol* 1973; 8: 22-28.
80. Baars HG, Schnabel J, Weiss M. Contrast medium elimination by hemodialysis. *Z. Urol Nephrol* 1984 (8): 473-481.
81. Shinoda T, Hata T, Nakajima KI et al. Time-course of iodine elimination by hemodialysis in patients with renal failure after angiography. *Therapeutic Apheresis* 2002; 6: 437-442.
82. Younathan CM, Kaude JV, Cook MD et al. Dialysis is not indicated immediately after administration of non-ionic contrast agents in patients with end-stage renal disease treated by maintenance dialysis. *Am J Roentgenol* 1994: 163: 969-971.
83. Lehnert T, Keller E, Gondolf K et al. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998, 13: 358-362.
84. Vogt B, Ferrari P, Schönholzer C et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; 111: 692-698.
85. Frank H, Werner D, Lorusso V et al. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003; 60: 176-182.
86. Marenzi C, Marana I, Lauri G, et al.: The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333-1340.
87. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, Corradi R, de Cal M, Kuang M, Ocampo C, Nalesso F, Ronco C. Extracorporeal blood purification therapy for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2006, 48: 361-371.
88. Hamani A, Petitclerc T, Jacobs C, Deray G, Is dialysis indicated immediately after administration of iodinated contrast agents in patients on haemodialysis? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1051.
89. Harazawa H, Yamazaki C, Mazuki K. Side effects and pharmacokinetics of non-ionic contrast medium in hemodialysed patients. *Nippon Igazku Hoashasen gakkai Zasshi* 1990; 50: 1524-1531.
90. Marenzi C, Assanelli E, Marana I, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354: 2773-2782.
91. Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens CH. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a metaanalysis of 13 randomized trials. *Am Heart J* 2004; 25: 206-211.
92. Briguori C, Columbo A, Violante A et al. Standard vs double dose of N-Acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 2004; 25: 206-211.
93. Berwanger O. Acetylcysteine for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy (ACT) Trial: A Pragmatic Multicenter Randomized Trial to Evaluate the Efficacy of Acetylcysteine for the Prevention of Renal Outcomes in Patients Undergoing Coronary and Vascular Angiography Abstract 21843, Tuesday, November 16, 11:51-12:01. American Heart Association's Scientific Sessions 2010

94. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, et al.: Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004; 110:2837-2842.
95. Briguori C, Airoidi F, D' Andrea D, et al.: Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007; 115: 1211-1217.
96. Wang YX, Jia YF, Chen KM, Morcos SK. Radiographic contrast media induced nephropathy: experimental observations and the protective effect of calcium channel blockers. *Br J Radiol* 2001; 74: 1103-1108.
97. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipin: a prospective randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 1030-1036.
98. Carraro M, Mancini M, Artero M, Stacul F, Grotto M, Cova M, Faccini L: Dose effect of nitrendipin on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration. *Nephrol Dial Transplant* 1996, 11: 444-448.
99. Spangberg-Viklund B, Berglund J, Nikonoff T. et al. Does prophylactic treatment with felodipine, a calcium antagonist, prevent low-osmolar contrast-induced renal dysfunction in hydrated diabetic and nondiabetic patients with normal or moderately reduced renal function? *Scand J Urol Nephrol* 1996; 30: 63-68.
100. Arici M, Usalan C, Altun B et al. Radiocontrast-induced nephrotoxicity and urinary alpha-gluthatione S-transferase levels: effect of amlodipine administration. *Int J Urol Nephrol* 2003; 35: 255-261.
101. Erley C. Kontrastmittel-induziertes akutes Nierenversagen update 2007. *Mitteilungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie*. XXXVII/2008, 17-28.
102. Ix JH, McCulloch CE, Chertow GM. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19, 2747-2753.
103. Huber W, Eckel F, Henning M, Rosenbrock H., Wacker H., Saur D., Sennefeld A., Hennico R., Schenk C., Meining A., Schmelz R., Fritsch R., Weiss W., Hamar P., Heemann U., Schmidt RM. Prophylaxis of contrast material-induced nephropathy in patients in intensive care: acetylcysteine, theophylline, or both? A randomized study. *Radiology* 2006; 239:793-804.
104. Hall KA, Wong RW, Hunter GC et al. Contrast induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy. *J Surg Res* 1992; 53: 317-320.
105. Kapoor A, Sinha N, Sharma RK et al. Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure. A randomised study. *Int J Cardiol* 1996; 53: 233-236.
106. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Dopamine and renal blood flow in radiocontrast – induced nephropathy in humans. *Ren Fail* 1993; 15: 61-68.
107. Bellomo R, Chapman M, Finfer S et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 2139-2143.
108. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 2005; 142: 510-524.
109. Erley C. Concomitant drugs with exposure to contrast media. *Kidney Int* 2006; 69: S20-S24.
110. Kurnik BR, Weisberg LS, Cuttler IM, Kurnik PB. Effects of atrial natriuretic peptide versus mannitol on renal blood flow during radiocontrast infusion in chronic renal failure. *J Lab Clin Med* 1990; 116: 27-36

111. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 674-680.
112. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Marino G: Fenoldopam reduces the need for renal replacement therapy and in-hospital death in cardiovascular surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22:27-33.
113. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2284-2291.
114. Briguori C, Colombo A, Airoidi F et al. N-acetylcysteine versus fenoldopam mesylate to prevent contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 762-765.
115. Solomon R. Contrast media nephropathy – how to diagnose and how to prevent? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1812-1815.
116. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000, 57: 1675-1680.
117. Koch JA, Plum J, Grabensee B, Modder U. Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 43-49.
118. Gurkowski L, MacDougall M, Wiegmann T. Effects of misoprostol on contrast-induced renal dysfunction. *Am J Ther* 1995; 2: 837-842.
119. Patti G, Nusca A, Chello M, et al.: Usefulness of statin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy and to improve long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *AmJ Cardio* 2008; 101 :279-285.
120. Attalah S, Yassine I, Musial J, et al.: The potential role of statins in contrast nephropathy. *Clin Nephrol* 2004; 62: 273-278.
121. Khanal S, Attalah N, Smith DE, et al.: Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *AmJ Med* 2005; 118:843-849.
122. Barrett BJ, Parfrey PS: Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354:379-386.
123. Hörl WH. Kontrastmittel-induzierte Nephropathie. *Spektrum Nephrol* 21 (5), 2008: 10-20.
124. El-Hajjar M, Bashir I, Khan M, et al.: Incidence of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency undergoing multidetector computed tomographic angiography treated with preventive measures. *Am J Cardiol* 2008; 102:353-356.
125. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the PRINCE study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 403-411.
126. McCullough PA: Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 :1419-1428.