

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik C
Kommissarische Leitung: Prof. Dr. med. L. Eckardt,
Prof. Dr. med. H. Reinecke

Nierenfunktionsverschlechterung nach Koronarangiographie bei Herztransplantierten

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Lüdeke, Jovanca
aus Hamburg
2010

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Reinecke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. Sindermann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.10.2010

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik C
Kommissarische Leitung: Prof. Dr. med. L. Eckardt,
Prof. Dr. med. H. Reinecke
Referent: Prof. Dr. med. H. Reinecke
Koreferent: Prof. Dr. med. J. Sindermann

ZUSAMMENFASSUNG

Nierenfunktionsverschlechterung nach Koronarangiographie bei Herztransplantierten

Lüdeke, Jovanca

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Daten von 68 Herztransplantierten in Hinblick auf eine Nierenfunktionsverschlechterung nach Kontrastmittelexposition ausgewertet. Die Datenerfassung erfolgte zum Zeitpunkt der ersten Koronarangiographie nach Transplantation sowie nach 3 Monaten. Als klinischer Marker der Nierenfunktion wurde der Kreatinin-Wert ermittelt. Von 18 Patienten standen zusätzlich Kreatinin-Werte im Verlauf von 24 bis 72 Stunden nach Kontrastmittelexposition zur Verfügung. Die Patienten aus dem Gesamtkollektiv wurden zwischen August 1999 und Dezember 2007 am Universitätsklinikum Münster transplantiert als auch nachbetreut.

Aus der Gesamtgruppe ergab sich bei 8,8 % der Patienten eine Nierenfunktionsverschlechterung nach 3 Monaten. Aus der Subgruppe entwickelten 16,7 % eine akute Nierenfunktionsverschlechterung innerhalb von 24 bis 72 Stunden im Sinne einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie. Die Datenanalyse bestätigte, dass die in aktuellen Studien bereits identifizierten Risikofaktoren auch in unserem Patientenkollektiv die Wahrscheinlichkeit signifikant erhöhten, eine Nierenfunktionsverschlechterung zu entwickeln. Ferner bestätigte sich, dass die Durchführung einer prophylaktischen Hämodialyse keinen Vorteil bringt.

Tag der mündlichen Prüfung: 28.10.2010

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	Geschichte der Herztransplantation.....	9
1.2	Faktoren der Mortalität und Morbidität bei Herztransplantierten	11
1.3	Immunsuppressiva bei Herztransplantierten.....	16
1.4	Bestimmung der Nierenfunktion	20
1.5	Nierenfunktionseinschränkung	24
1.6	Kontrastmittelinduzierte Nephropathie.....	26
2	Patienten und Methodik	36
2.1	Methodik	37
2.2	Datenauswertung und Statistik	38
3	Ergebnisse	39
3.1	Patientendaten	39
3.2	Laborchemische Parameter.....	45
3.3	Daten der immunsuppressiven Therapie.....	51
3.4	Angiographische Daten	53
4	Diskussion	57
4.1	Zusammenfassung	61
5	Ausblick	62
6	Literatur	63
7	Lebenslauf	70
8	Danksagung	71
9	Abkürzungen	72

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kreatinin: Synthese und Ausscheidung	21
Abbildung 2: Idealierte Beziehung zwischen der GFR und der Serumkreatinin-Konzentration	22
Abbildung 3: Risiko-Score zur Abschätzung einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie.	31
Abbildung 4: Nierenfunktion im Verlauf, unterschieden nach Indikation zu HTX..	44
Abbildung 5: Verlauf nach Ausgangs-Kreatininwert	46
Abbildung 6: Verlauf in der Subgruppe nach Ausgangs-Hämoglobin-Wert	48
Abbildung 7: Gesamtkollektiv und Subgruppe mit verschlechterter Nierenfunktion: Kreatinin-Anstieg nach Kontrastmittelexposition	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Differenzialdiagnostische Aspekte der Arteriosklerose bei Herztransplantierten	13
Tabelle 2: Traditionelle und revidierte ISHLT-Klassifikation.	15
Tabelle 3: Auswahl unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Immunsuppressiva.	19
Tabelle 4: Kreatinin-Referenzbereiche	23
Tabelle 5: Klinische Stadien der chronischen Nierenerkrankung	24
Tabelle 6: Ursachen für eine akute Tubulusnekrose	25
Tabelle 7: Risikofaktoren für das Auftreten einer CIN	27
Tabelle 8: Gewichtsklassifikation.....	38
Tabelle 9: Patientenkollektiv	40
Tabelle 10: Patientenkollektiv der Subgruppe	42
Tabelle 11: Laborchemische Parameter.....	45
Tabelle 12: Laborchemische Verlaufsparemeter vor und nach Kontrastmittel- exposition nach 3 Monaten.....	46
Tabelle 13: Laborchemische Parameter der Subgruppe	47
Tabelle 14: Laborchemische Verlaufsparemeter vor und nach Kontrastmittel- exposition nach 24 bis 72 Stunden.....	49
Tabelle 15: Prozentuale Verteilung der immunsuppressiven Therapie	51
Tabelle 16: Prozentuale Verteilung der immunsuppressiven Therapie der Sub- gruppe	52
Tabelle 17: Angiographische Daten	53
Tabelle 18: Angiographische Daten der Subgruppe	55

1 Einleitung

1.1 Geschichte der Herztransplantation

1.1.1 Herztransplantation damals – ein Überblick

Am 3. Dezember 1967 führte der südafrikanische Chirurg Christiaan Barnard als erster mit einem 31-köpfigen Transplantationsteam in Kapstadt eine Herztransplantation an einem Menschen durch (8). Louis Washkansky erhielt damals das Herz einer 25-jährigen Frau, die bei einem Verkehrsunfall ums Leben gekommen war. Nachdem sich der Patient gut von der Operation erholt hatte, verstarb er 18 Tage später an einer Pneumonie, die als Herzinsuffizienz im Rahmen einer Abstoßung fehlinterpretiert wurde (13). Diese erste Transplantation kam international für Mediziner nicht überraschend, da im Vorfeld schon zahlreiche Wissenschaftler experimentell die Operationstechnik entwickelt hatten, allen voran Norman Shumway in den USA, der damit Pionierarbeit leistete (13). Norman Shumway war demzufolge auch kurz danach der zweite Chirurg, der eine Herztransplantation erfolgreich durchführte. Obwohl eine Transplantation chirurgisch machbar geworden war, zeigte sich im klinischen Verlauf, dass das Überleben aufgrund von akuter Transplantatabstoßung und opportunistischen Infektionen stark begrenzt war.

Der Patient von Norman Shumway verstarb 19 Monate nach Transplantation an einem akuten Myokardinfarkt. Zu diesem Zeitpunkt hatte niemand damit gerechnet, dass sich eine koronare Herzerkrankung in einem transplantierten Herz so schnell entwickeln konnte. Somit wurde erstmals das Problem der Transplantatvaskulopathie (auch Transplantatvaskulopathie) als Ursache für ein Transplantatversagen deutlich (20).

In Deutschland gelang die erste Herztransplantation am 13. Februar 1969 an der Chirurgischen Universitätsklinik München. Aufgrund einer Thrombose der

rechten Koronararterie verstarb der Patient jedoch bereits ein Tag nach Transplantation an akutem Herzversagen.

Aufgrund der unbeherrschbaren Abstoßungsproblematik und anderer schwerwiegender Komplikationen kam es europaweit zunächst zu einer Stagnation.

Am Deutschen Herzzentrum in München konnten Ärzte am 7. Mai 1981 den ersten wirklichen Erfolg verbuchen. Zeitnah folgten an verschiedenen Zentren in Deutschland weitere Herztransplantationen.

Erst mit der Einführung des Immunsuppressivums Ciclosporin stellten sich klinisch anhaltende Erfolge ein. Die Schweizer Firma Sandoz brachte Ciclosporin erstmals 1983 in den USA auf den Markt, bald darauf auch in Europa (13).

Am Universitätsklinikum Münster erfolgte die erste Herztransplantation am 04. April 1990.

1.1.2 Herztransplantation heute – aktuelle Zahlen

Jährlich erscheint ein offizieller Bericht der internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation („International Society for Heart and Lung Transplantation“ [ISHLT]). Im letzten Bericht aus dem Jahr 2008 wurden Daten von weltweit über 80.000 insgesamt durchgeführten Herztransplantationen ausgewertet. Die Zahl der Herztransplantationen nahm demnach seit der Einführung von Ciclosporin kontinuierlich zu, bis 1994 ein Höhepunkt erreicht wurde. Damals wurden weltweit 4.429 Transplantationen pro Jahr gemeldet. Danach zeigte sich ein kontinuierlicher Rückgang (auf etwa 3.000), bis sich etwa vor drei Jahren der Trend auf diesem Niveau stabilisierte.

Das mittlere Überleben für die gesamte Kohorte von 1982 bis 2008 lag bei ca. 10 Jahren. Für Patienten, die das erste Jahr nach Transplantation überleben, sogar bei 13 Jahren. Die Mortalität nach den ersten sechs Monaten nach Transplantation beträgt ca. 3,5 % pro Jahr. Die Überlebensrate nach fünf Jahren liegt immerhin bei 80 % (45).

Bei der Interpretation der Daten muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Mortalitätszahlen nicht Risiko-angepasst sind. Das bedeutet, dass das La-

ngzeitüberleben aufgrund der medizinischen Weiterentwicklungen besser wäre, aber der Erfolg durch die vermehrten Transplantationen bei zunehmend älteren und kränkeren Organempfängern aufgehoben wird (45).

Für das Jahr 2009 steht bereits der Jahresbericht der „Eurotransplant International Foundation“ zur Verfügung. Demnach wurden in Deutschland im Jahr 2009 insgesamt 346 Herzen in 30 Zentren transplantiert. Demgegenüber warteten im Jahr 2009 hierzulande 920 Patienten auf ein Spenderorgan (36).

1.2 Faktoren der Mortalität und Morbidität bei Herztransplantierten

1.2.1 Alter der Spender und Empfänger

Aufgrund der Fortschritte in der Medizin und in der Behandlung von Transplantierten zeichnet sich ein Trend dahingehend ab, dass immer ältere und kränkere Patienten transplantiert werden können. Dem gegenüber hat die Anforderung an das Transplantat, auch aufgrund der Organknappheit, tendenziell abgenommen. So zeigte sich in den letzten Jahren ein Wechsel dahingehend, dass immer ältere Patienten für eine Transplantation evaluiert werden (45). Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für Infektionen und Transplantatvaskulopathie. Die Häufigkeit einer Abstoßungsreaktion ist indes geringer, worauf im Verlauf noch eingegangen wird.

1.2.2 Komorbidität der Empfänger

I. Kongenitale Vitien

In den letzten zwei Dekaden waren nur 2 % aller Herztransplantierten aufgrund einer kongenitalen Herzerkrankung durchgeführt worden. Die Zahlen von 2005-2007 liegen bei 2,9 %, was eine Steigerung um fast 50 % entspricht (45). Da

immer mehr Patienten mit kongenitalen Vitiern das Erwachsenenalter erreichen, nimmt man derzeit an, dass 10 bis 20 % dieser Patienten im Laufe ihres Lebens eine Transplantation benötigen werden (13).

Das relative Risiko für die Ein-Jahres-Mortalität ist bis um das Dreifache erhöht (45). Grund hierfür sind frühere herzchirurgische Eingriffe, die meist komplexe Anatomie sowie häufig auch erhöhte Lungenwiderstände. Letztere bringen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, insbesondere im frühen postoperativen Verlauf, mit sich (18).

II. Retransplantationen

Da auch schon sehr junge Patienten transplantiert werden, ist in Zukunft auch mit einer Zunahme von Retransplantationen zu rechnen. Die Häufigkeit liegt derzeit bei etwa 3 % aller Herztransplantationen (45).

Hierbei steigt allerdings die Mortalität, im Vergleich zur Ersttransplantation, signifikant an (27).

III. Mechanische Unterstützung („assist devices“)

Bei instabilen Patienten wird vermehrt eine mechanische Unterstützung („assist devices“) als Überbrückung bis zur Herztransplantation („bridge to transplantation“) eingesetzt (20, 26). Hierunter kann es zu Komplikationen wie Sepsis, cerebrovaskulären Insulten und Blutungen mit der Notwendigkeit einer Transfusion kommen. Diese Komplikationen bringen, wie auch das Gerät selbst, ein erhöhtes Risiko für eine Sensibilisierung mit sich und führen dadurch zu einer höheren Inzidenz von Abstoßungsreaktionen nach Transplantation (13). Der präoperative Gebrauch von „assist devices“ ist mit einem um 26 % erhöhtem Mortalitätsrisiko gegenüber einer Transplantation ohne vorherige mechanische Unterstützung verbunden (45). Andererseits können sich erhöhte Lungenwiderstände dank einer mechanischen Unterstützung innerhalb einiger Wochen wieder normalisieren, so dass bei zuvor nicht operablen Patienten eine Operation teilweise wieder möglich ist (41).

1.2.3 Transplantatvaskulopathie

Die Transplantatvaskulopathie stellt ein großes Hindernis für das Langzeitüberleben Herztransplantierten dar. Die zugrunde liegenden Ursachen der Transplantatvaskulopathie erscheinen komplex und umfassen immunologische als auch nicht-immunologische Faktoren. Diese zerstören in Summe die Endothelzellen und führen zu einer myointimalen Proliferation. Zu den nicht-immunologischen Faktoren zählen eine Dyslipidämie, eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus sowie ein „altes“ Spenderorgan. Immunologische Faktoren sind insbesondere ein HLA-Spender/Empfänger-Diskrepanz, vorangegangene zelluläre und Antikörper-vermittelte Abstoßungen sowie wahrscheinlich virale Infektionen (vorrangig durch das Cytomegalie-Virus) (43, 49).

Angiographisch wird das Ausmaß dieser Erkrankung meist unterschätzt, da es sich in der Regel um eine diffuse, konzentrische und langstreckige Manifestation handelt, die mit der typischen Arteriosklerose der Nativgefäße weder morphologisch noch pathogenetisch etwas gemein hat (Tabelle 1).

Tabelle 1: Differenzialdiagnostische Aspekte der Arteriosklerose bei Herztransplantierten

	Morphologie	Pathogenese
Transplantatvaskulopathie	Sklerose: diffus, konzentrisch, langstreckig Histologie: diffuse Intimahyperplasie. Lamina elastica interna bleibt intakt	Immunologische und nicht-immunologische Faktoren => Zerstörung der Endothelzellen und myointimale Proliferation
Typische Arteriosklerose	Sklerose: Fokal, exzentrisch Histologie: Befall der Lamina elastica interna	Einwirkung atherogener Risikofaktoren => oxidativer Stress, Permeabilitätsstörung des Endothels => Intrazelluläre Lipidakkumulation (Beginn der Atherombildung) => Migration glatter Muskelzellen und Proliferation, Kalzifizierung und Ruptur der Plaque mit Freisetzung thrombogener Substanzen.

Eine signifikante Transplantatvaskulopathie ist angiographisch definiert als eine Stenose, die mehr als 50 % des Lumens okkludiert. Dieser Befund findet sich fünf Jahre nach Transplantation bei 30 bis 50 % der Patienten (48).

Da transplantierte Patienten aufgrund der Denervation eine myokardiale Minderperfusion nicht als Angina pectoris verspüren, werden diese Patienten regelmäßig alle ein bis zwei Jahre aus diagnostischen Gründen koronarangiographiert. Obwohl sich die Behandlung mit Diltiazem und/oder CSE-Hemmern (z. B. Pravastatin, Simvastatin) als effektiv zur Reduktion der Inzidenz erwiesen hat (32), gibt es bislang keine effektive Therapie, um eine bereits aufgetretene Transplantatvaskulopathie kausal zu behandeln. Allerdings scheinen Proliferationssignal-Hemmer, wie Sirolimus und Everolimus, die Progression zu verlangsamen (11, 38).

Neben den klassischen Techniken der koronaren Revaskularisation mit perkutaner Intervention oder Bypass-Operation bleibt im Extremfall die Re-Transplantation der einzige therapeutische Ausweg.

1.2.4 Abstoßungsreaktion

Abstoßungsreaktionen können durch zelluläre Faktoren wie auch durch Antikörper-beeinflusste Prozesse ausgelöst werden. Wie bereits erwähnt, führte die Einführung von Ciclosporin zur nachhaltigen Prävention und Behandlung von Abstoßungsreaktionen. Akute Abstoßungen sind erfreulicher Weise selten geworden entsprechend einer perioperativen Mortalität um 16 % (13).

Die Schwere der Abstoßungsreaktion wird histologisch durch die Endomyokardbiopsie klassifiziert (Tabelle 2).

Tabelle 2: Traditionelle und revidierte ISHLT-Klassifikation (revidierte Version in Klammern).

Schwere der Abstossungsreaktion	Histologisches Bild
Grad 1A (1R)	Fokale perivaskuläre und/oder interstitielle Infiltrate ohne Nekrose
Grad 1B (1R)	Diffuse Infiltrate ohne Nekrose
Grad 2	Ein Fokus mit aggressiver Infiltration und/oder Fokaler myozytärer Zerstörung
Grad 3A (2R)	Multifokale aggressive Infiltrate und/oder Myozytäre Zerstörung
Grad 3B (3R)	Diffuser inflammatorischer Prozess mit Nekrosen
Grad 4 (3R)	Diffuse, aggressive, polymorphe Infiltrate mit Ausgedehnten Nekrosen und/oder Ödem und/oder Hämorrhagie und/oder Vaskulitis

Modifiziert nach Flammert et al. (13)

1.2.5 Infektionen und Tumore

Infektionen und Tumore sind eine wichtige Ursache für die Mortalität nach Herztransplantation. Tumore gelten zusammen mit der Transplantatvaskulopathie als die häufigste Todesursache bei Patienten, die länger als 5 Jahre transplantiert sind. Nach 10 Jahren liegt die Prävalenz eines Tumors demnach bei 33 %. Dabei sind Hauttumore mit Abstand am häufigsten (20 % nach 10 Jahren), gefolgt von lymphoproliferativen Erkrankungen (13).

Infektionen kurz nach der Transplantation sind meist nosokomial, durch opportunistische Erreger oder durch Reaktivierung latenter Infektionen bedingt. Im späteren klinischen Verlauf sind auftretende Infektionen dann meist ambulant erworben („community acquired“) (12).

1.2.6 Chronische Nierenerkrankung und arterielle Hypertonie

Die chronische Nierenerkrankung stellt ein Problem nach Herztransplantation dar. Die Nierenfunktion vor Transplantation, das Alter des Empfängers, der Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie sind wichtige Prädiktoren für das Auftreten einer Nierenfunktionseinschränkung nach Herztransplantation. Immerhin 60 % aller Transplantierten sind derzeit nach 10 Jahren ohne schwere Niereninsuffizienz (45).

Ein wichtiger Grund für die chronische Nierenerkrankung bei Herztransplantierten ist allerdings auch die Nephrotoxizität von Immunsuppressiva, vor allem von Ciclosporin und Tacrolimus.

Eine Hypertonie entwickeln um die 70 % aller Herztransplantierten. Grund hierfür sind zum einen die bereits vorhandene Prädisposition, zum anderen die kardiovaskulären Nebenwirkungen von Ciclosporin und Prednisolon.

Therapeutisch hat sich bei einer Calcineurin-induzierten Hypertonie die Gabe von Calcium-Antagonisten (z. B. Diltiazem) bewährt (13).

Auf das zusätzliche potenzielle Risiko einer Kontrastmittelinduzierten Nephropathie bei Herztransplantierten wird gesondert eingegangen.

1.3 Immunsuppressiva bei Herztransplantierten

1.3.1 Eine Auswahl der gängigsten Substanzen

I. Ciclosporin, CSA (Sandimmun®)

Ciclosporin (CSA) ist ein zyklisches Polypeptid. Es hemmt die zellgebundene Reaktionen und die T-Zell-abhängige Antikörperproduktion sowie die Produktion und Freisetzung von Lymphokinen, einschließlich Interleukin-2 (T-Zell-Wachstumsfaktor, TCGF) (24, 42).

II. Tacrolimus, TAC (Prograf®)

Tacrolimus (TAC) ist ein Makrolid, das von einem Bakterienstamm von *Streptomyces tsukubaensis* gebildet wird. Es hemmt die Aktivierung zytotoxischer Lymphozyten, die maßgeblich an einer Transplantatabstoßung beteiligt sind. Es unterdrückt die Aktivierung der T-Zellen, der T-Helferzellen (von denen die Proliferation der B-Zellen abhängt) sowie die Bildung von Lymphokinen wie Interleukin-2, -3, γ -Interferon und die Expression des Interleukin-2-Rezeptors (24, 42).

III. Sirolimus (Rapamune®) und sein Derivat Everolimus (Certican®)

Sirolimus ist auch als Rapamycin bekannt. Es wurde ursprünglich als Antimykotikum aus *Streptomyces* isoliert. Sein Derivat heißt Everolimus. Trotz chemischer Verwandtschaften mit Ciclosporin und Tacrolimus, die auf ähnliche Weise das intrazelluläre Signalprotein Calcineurin und damit die Transkription und Synthese von Interleukin-2 hemmen, haben sie einen anderen Wirkmechanismus. Sirolimus inhibiert eine Reihe von Cytokin-vermittelten Signaltransduktionswegen durch eine Protein-Komplexbildung. Im Ergebnis besteht eine Hemmung der T-Zellen (24, 42).

IV. Kombination von Sirolimus mit Ciclosporin oder Tacrolimus

Sirolimus kann mit Ciclosporin oder Tacrolimus kombiniert werden. Eine Kombination von Ciclosporin mit Tacrolimus ist aufgrund additiver Toxizität nicht sinnvoll (24, 42).

V. Mycophenolat-Mofetil, MMF (Cellcept®)

MMF ist der 2-Morpholinoethylester der Mycophenolsäure (MPA). MPA ist ein Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH). Dadurch wird die Neu-Synthese des Guanosin-Nukleotids gehemmt. Für die Proliferation von T- und B-Lymphozyten ist allerdings die Neu-Synthese von Purinen unerlässlich. Dies unterscheidet sie von anderen Zellarten, die hierfür alternativ ihren Wiederverwertungsstoffwechsel benutzen können. Das erklärt, warum MPA stärker zytostatisch auf Lymphozyten als auf andere Zellen wirkt (24, 42).

VI. Azathioprin (Imurek®)

Azathioprin wird im menschlichen Körper durch die Xanthinoxidase zu 6-Mercaptopurin verstoffwechselt, welches die eigentliche Wirkung entfaltet. Somit ist Azathioprin ein Prodrug. Das 6-Mercaptopurin interferiert als atypisches Nukleosid mit der DNA- und RNA-Synthese und hemmt somit die Vermehrung der T- und B-Zellen (24, 42).

VII. Cyclophosphamid (Endoxan®)

Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine. Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNA, was Strangbrüche und Vernetzungen der DNA-Stränge bzw. DNA-Proteinvernetzungen (sogenannte „cross-links“) zur Folge hat. Im Zellzyklus wird dadurch eine Verlangsamung der Passage durch die G₂-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist somit nicht spezifisch für die Zyklusphase der Zelle, aber spezifisch für den Zellzyklus selbst. Eine Kreuzresistenz mit strukturell verwandten Zytostatika, wie zum Beispiel Ifosfamid, kann nicht ausgeschlossen werden. Ferner gilt eine mögliche Kreuzresistenz auch für andere Alkylantien (24, 42).

VIII. Glukokortikoide

Glukokortikoide blockieren die Freisetzung von Interleukin-1 und hemmen damit sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunantwort (24, 42).

1.3.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Auf die im Kontext wichtigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Immunsuppressiva, in Hinblick auf Nephrotoxizität, kardiovaskuläre und endokrinologische Nebenwirkungen, verweist die Tabelle 3.

Tabelle 3: Auswahl unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Immunsuppressiva. Aufgelistet ist ein Auftreten in > 10 % der Fälle.

	Ciclosporin	Tacrolimus	Sirolimus	Steroide
Nephrotoxizität	Chronische Nierenerkrankung	Chronische Nierenerkrankung	-	-
Kardio-vaskulär	Arterielle Hypertonie	Arterielle Hypertonie	-	Arterielle Hypertonie
Stoffwechsel	Hyperlipidämie	Diabetes mellitus Hyperkaliämie	Hyperlipidämie	Hyperlipidämie Diabetes mellitus Natrium-Retention

1.3.3 Postoperative Standard-Immunsuppression

Als postoperative Immunsuppression wird im Regelfall eine Dreifachtherapie durchgeführt (32).

Diese besteht aus:

1. Einem Calcineurin-Inhibitor: Entweder Ciclosporin (Zielspiegel postoperativ 200-250 ng/ml; im Langzeitverlauf 50-200 ng/ml) oder Tacrolimus (Zielspiegel 10-15 ng/ml; im Langzeitverlauf 10-12 ng/ml).

2. Mycophenolat-Mofetil (Zielspiegel 2-4 µg/ml) oder Azathioprin mit 1-2 mg/kgKG (Ziel-Leukozyten > 4500/µl).
3. Steroide (postoperativ 3 x 125 mg Methylprednisolon, dann im Verlauf beginnend mit 1 mg/kgKG Prednisolon in absteigendem Stufenschema bis 0,1 mg/kgKG).

Die oben genannten Dosierungen der Erhaltungstherapie sind Richtwerte, die letztendlich anhand des klinischen Zustandes des Patienten individuell angepasst werden.

In neueren Studien zur Immunsuppression bei Herztransplantierten kommen Sirolimus (Rapamycin) bzw. sein Derivat Everolimus in Kombination mit einem Calcineurin-Inhibitor zum Einsatz (10, 14).

1.4 Bestimmung der Nierenfunktion

In den meisten klinischen Situationen reicht zur Abschätzung der Nierenfunktion und somit zur Diagnose einer Nierenfunktionsstörung die Bestimmung der Kreatinin-Konzentration im Serum aus. Kreatinin wird durch einen nicht-enzymatischen Prozess in konstanter Menge aus der Muskulatur freigesetzt (ca. 1g pro Tag), ausschließlich renal eliminiert und frei filtriert. Eine Übersicht hierzu gibt die Abbildung 1.

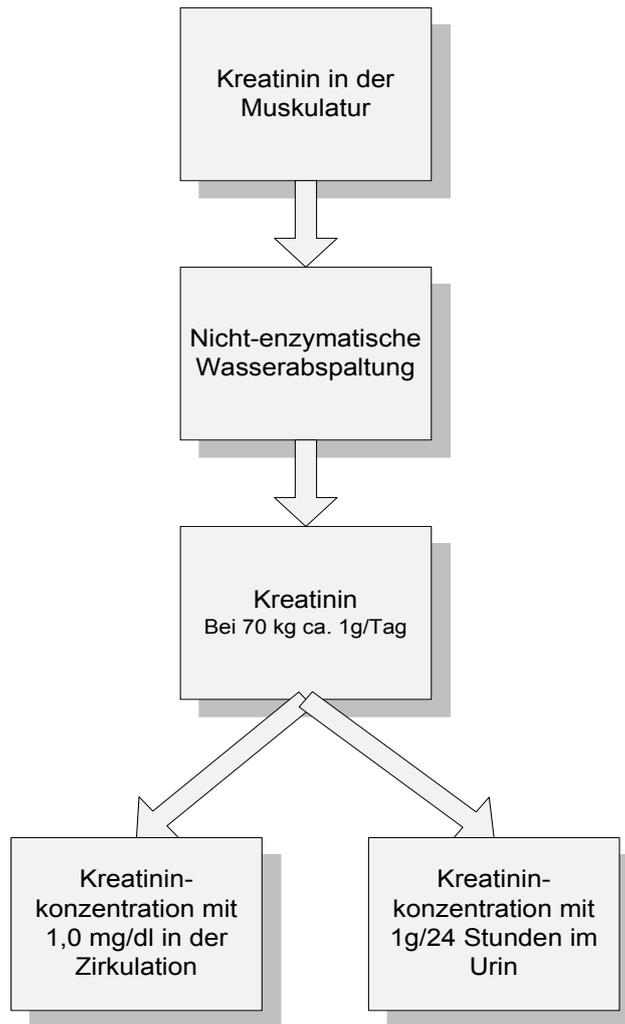


Abbildung 1: Kreatinin: Synthese und Ausscheidung

Die Bestimmung der Kreatinin-Konzentration im Serum erfolgt überwiegend nach der sogenannten kinetischen Jaffé-Methode (unspezifische Farbreaktion). Die Ergebnisse liegen allerdings etwas über dem wahren Wert, da neben Kreatinin auch andere Substanzen reagieren. Die enzymatische Bestimmungsmethode ist dagegen selektiv.

Es besteht eine Beziehung zwischen der Kreatinin-Konzentration und der sogenannten glomerulären Filtrationsrate (GFR). Die GFR zeigt an, wie gut die Niere „harnpflichtige“ Stoffe ausscheiden kann. Als „harnpflichtig“ werden beim Stoffwechsel entstandene Abbauprodukte bezeichnet, die nur über die Niere ausge-

schieden werden. Durch die Bestimmung der GFR lässt sich eine Nierenschädigung am frühesten erkennen.

Zur Veranschaulichung der Beziehung zwischen der Kreatinin-Konzentration und der GFR dient die Abbildung 2.

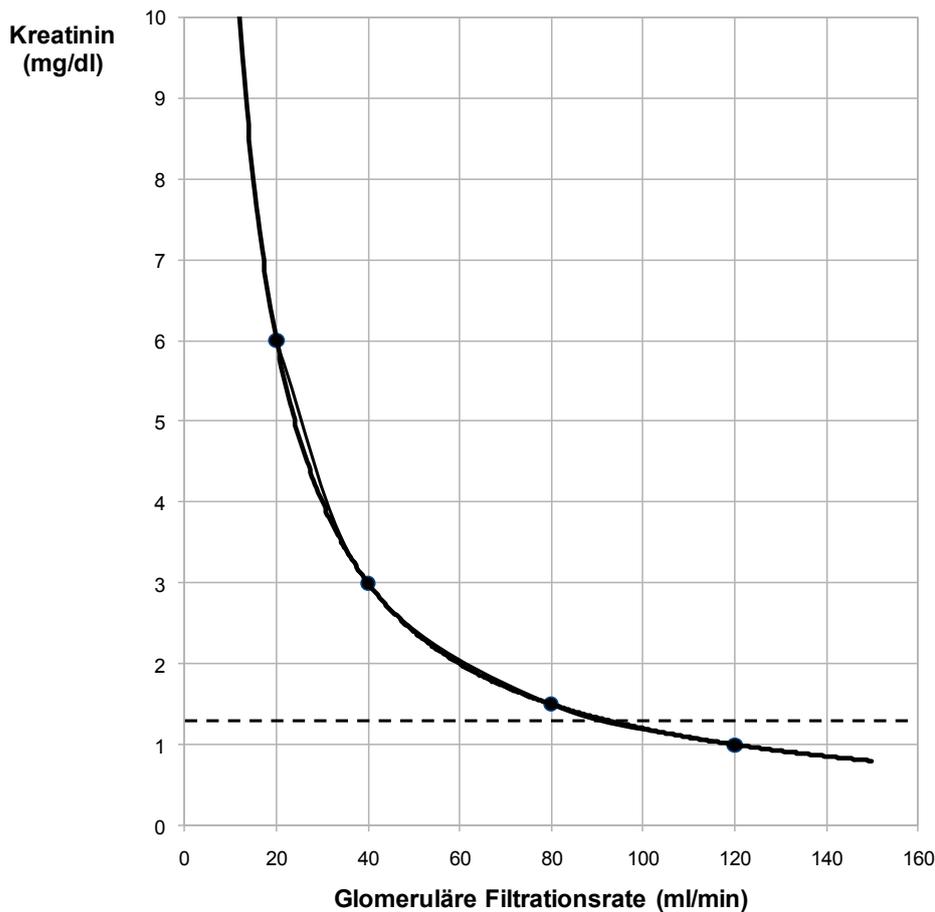


Abbildung 2: Idealierte Beziehung zwischen der GFR und der Serumkreatinin-Konzentration (modifiziert nach Wallner (51))

Die gestrichelte Linie markiert den Grenzwert für den normalen Kreatinin-Wert. Die Punkte zeigen die idealisierte Beziehung, die zustande käme, wenn Kreatinin ausschließlich durch glomeruläre Filtration sezerniert werden würde. Die Kurve ist insofern idealisiert, da Kreatinin zusätzlich im proximalen Tubulus der Niere sezerniert wird und dieser Anteil bei eingeschränkter Nierenfunktion größer wird. Daher weicht bei zunehmender Niereninsuffizienz die Kreatinin-Clearance von der glomerulären Filtration nach oben hin ab (16).

Hieraus kann folgende Besonderheit nachvollzogen werden, dass ein numerisch relativ „geringer“ Anstieg der Kreatinin-Konzentration von 1,0 auf 1,5 mg/dl einen relativ „hohen“ Abfall der GFR von 120 auf 80 ml/min reflektiert. Dem gegenüber allerdings ein relativ „großer“ Anstieg der Kreatinin-Konzentration von 5 auf 10 mg/dl nur einen relativ „geringen“ Abfall der GFR von 24 auf 12 ml/min reflektiert. Variationen der GFR zwischen 60 bis 120 ml/min können klinisch daher oft mit grenzwertigen Kreatinin-Werten assoziiert sein.

Ferner muss berücksichtigt werden, dass ältere bzw. schwerkranke Patienten aufgrund der geringeren Muskelmasse bei einer normalen Kreatinin-Konzentration schon eine deutlich eingeschränkte GFR haben können. Bezogen auf die Muskelmasse, ergeben sich daher auch unterschiedliche Referenzwerte der Kreatinin-Konzentration für Frauen und Männer (Tabelle 4).

Tabelle 4: Kreatinin-Referenzbereiche

	Frauen	Männer
Referenzbereich in mg/dl (laborabhängig)	0,5-1,0	0,5-1,2
Methode: Jaffé, kinetisch		

Die GFR zeigt mit zunehmendem Alter eine physiologische Abnahme. Der Referenzwert der GFR beträgt bis zum 30. Lebensjahr bei Frauen ca. 95 ml/min und bei Männern ca. 110 ml/min. Nach dem 30. Lebensjahr beträgt die GFR minus 10 ml/min für jede weitere Dekade (16).

Für den klinischen Alltag kann die Berechnung der eGFR („estimated“ GFR) verlässlich mit Hilfe der sogenannten MDRD-Formel („Modification of Diet in Renal Disease“) erfolgen:

$$\text{eGFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Serumkreatinin, mg/dl})^{-1,154} \times (\text{Alter, Jahren})^{-0,203} (\times 0,742 \text{ bei Frauen})$$

Die Formel liefert valide Werte, wenn die GFR unter 60 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche liegt. Oberhalb dieses Wertes ist die Genauigkeit der Formel geringer. Eine genauere Bestimmung der GFR bietet dann die Bestimmung der Kreatinin-Clearance mittels eines 24 Stunden-Sammelurins, die allerdings sehr fehleranfällig ist.

1.5 Nierenfunktionseinschränkung

1.5.1 Chronische Nierenerkrankungen

Als chronische Nierenerkrankung bezeichnet man eine Nierenschädigung, die länger als 3 Monate anhält. Klinisch werden mehrere Stadien unterschieden (Tabelle 5).

Tabelle 5: Klinische Stadien der chronischen Nierenerkrankung

Stadium	Charakteristika	GFR (ml/min)
I	Nierenschädigung mit normaler GFR	> 90
II	Nierenschädigung mit leicht reduzierter GFR	60-89
III	Mäßig erniedrigte GFR	30-59
IV	Stark erniedrigte GFR	15-29
V	Nierenversagen	< 15

Modifiziert nach Herold et al. (16). GFR, glomeruläre Filtrationsrate

Der Diabetes mellitus stellt mit ca. 35 % einer der häufigsten Ursachen für eine chronische Nierenerkrankung dar, gefolgt von der Glomerulonephritis (ca. 20 %) und renovaskulären Erkrankungen (ca. 13 %) (16).

1.5.2 Das akute Nierenversagen (ANV)

Per Definition ist das akute Nierenversagen gekennzeichnet durch eine rasche, im Prinzip reversible Abnahme der Nierenfunktion. Laborchemisch hat sich als Definition ein Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration um $\geq 0,5$ mg/dl oder um ≥ 25 % des Ausgangswertes durchgesetzt (37).

Das akute Nierenversagen wird in ein prärenales (ca. 60 %), intrarenales (ca. 35 %) und postrenales Nierenversagen (ca. 5 %) unterteilt (16).

Das intrarenale Nierenversagen wird wiederum in 3 Gruppen unterteilt:

1. Interstitielle Nephritis
2. Akute Tubulusnekrose
3. Rapid progrediente Glomerulonephritis (RPGN)

Die häufigste Form des akuten Nierenversagens ist dabei die akute Tubulusnekrose. Diese kann ischämisch oder toxisch verursacht sein (Tabelle 6).

Tabelle 6: Ursachen für eine akute Tubulusnekrose

Ischämisch (Zirkulatorisch-Septisch)	Toxisch
Postischämisches ANV Sepsis Medikamente Kontrastmittel Mikro-/Makrozirkulationsstörungen Hepatorenales Syndrom	Medikamente Kontrastmittel Hämolyse Rhabdomyolyse Hypercalcämie

ANV, akutes Nierenversagen

Bislang gibt es keine kausale Therapie des akuten Nierenversagens. Daher ist nach Möglichkeit eine Prophylaxe wichtig. Dies setzt die Kenntnis möglicher Risikogruppen für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens voraus.

Ein wichtiges Beispiel für das akute Nierenversagen mit Tubulusnekrose ist die kontrastmittelinduzierte Nephropathie, die auch gerade bei den Patienten nach Herztransplantation ein besonderes Problem darstellt.

1.6 Kontrastmittelinduzierte Nephropathie

Die kontrastmittelinduzierte Nephropathie (CIN) ist eine iatrogene Funktionsstörung der Niere nach erfolgter Kontrastmittelexposition. Hierbei kann es innerhalb von ein bis zwei Tagen zu einem akuten Nierenversagen mit in den meisten Fällen guter Prognose kommen. Der höchste Kreatinin-Wert wird zwei bis drei Tage nach Kontrastmittelexposition erreicht. Eine Erholung der Nierenfunktion mit Erreichen des Kreatinin-Ausgangswertes tritt nach ungefähr ein bis drei Wochen ein. Während die Inzidenz einer CIN in der Gesamtbevölkerung mit 1,2 bis 1,6 % relativ gering ist, ist sie bei hospitalisierten Patienten mit einer Inzidenz von 12 bis 14 % deutlich höher (37). Insbesondere in den Patientengruppen mit kardiovaskulären Erkrankungen ist die Inzidenz einer CIN höher, was dadurch zu erklären ist, dass in dieser Population die Prävalenz der Risikofaktoren, eine CIN zu entwickeln, insgesamt höher ist. Basierend auf den Daten der Mayo Klinik, die 7.586 Patienten mit einer erfolgten perkutanen Koronarintervention (PCI) einschloss, entwickelten 3,3 % der Patienten eine CIN (40). McCullough et al. (29) zeigten in einer Studie mit 1826 Patienten, die eine PCI bekamen, dass 14,5 % der Patienten eine CIN entwickelten. In beiden Studien war aufgrund der CIN eine intermittierende Hämodialyse bei 0,7 % und 0,3 % der Patienten notwendig.

Die Mortalitätsrate hospitalisierter Patienten ist nach dem Auftreten einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie deutlich höher als bei hospitalisierten Patienten mit stabiler Nierenfunktion (34 % versus 7 %) (25, 37).

1.6.1 Pathogenese der CIN

Die Pathogenese der kontrastmittelinduzierten Nephropathie ist noch nicht vollständig geklärt. Unter anderem kommt es nach Kontrastmittelgabe offenbar durch oxidativen Stress, renaler Vasokonstriktion und direkter Tubulus-Zellschädigung zu einem akuten Nierenversagen.

1.6.2 Risikofaktoren für das Auftreten einer CIN

Risikofaktoren für das Auftreten einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie sind unter anderem eine bereits vorbestehende Nieren- und/oder Herzinsuffizienz, ein Diabetes mellitus, eine Hypovolämie des Patienten sowie die verabreichte Kontrastmittelmenge (37). Die aufgeführten Risikofaktoren wurden in zahlreichen Studien untersucht und sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. In Hinblick auf eine Prophylaxe können Risikofaktoren in zwei Kategorien unterteilt werden. Zum einen in fixe (nicht-modifizierbare), zum anderen in modifizierbare (Tabelle 7).

Tabelle 7: Risikofaktoren für das Auftreten einer CIN

Fixe (nicht-modifizierbare) Risikofaktoren	Modifizierbare Risikofaktoren
Alter	Hypovolämie
Vorbestehende Nierenerkrankung	Kontrastmittelmenge
Diabetes mellitus	Nephrotoxische Substanzen (z.B. NSAID, Ciclosporine, Aminoglykoside)
Chronische Herzinsuffizienz	Anämie
Hämodynamische Instabilität	Niedriger Serum-Albumin-Spiegel (< 35 g/l)
Nephrotisches Syndrom	
Nieren-/Herztransplantation	

Modifiziert nach Pucelikova et al. (37). NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug

I. Alter

Ältere Patienten haben ein höheres Risiko, eine CIN zu entwickeln. Das Risiko beträgt bei Patienten über 70 Jahren etwa 11 % (37). Der Grund für das erhöhte Risiko ist nicht speziell untersucht, scheint aber multifaktoriell zu sein. In Betracht kommen die altersbedingte Abnahme der Nierenfunktion, eine generalisierte Arteriosklerose sowie weitere Begleiterkrankungen und medikamentöse Therapien.

II. Vorbestehende Nierenerkrankung

Erhöhte Ausgangs-Kreatininwerte vor Kontrastmittelexposition sind mit einem erhöhten Risiko verbunden, eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie zu entwickeln (29, 39). In der Studie von Hall et.al (15) entwickelten 10,4 % der Patienten mit einem Kreatininwert zwischen 1,4 -1,9 mg/dl eine CIN. Bei den Patienten mit Kreatininwerten $\geq 2,0$ mg/dl waren es hingegen schon 62 %, die eine CIN entwickelten.

III. Diabetes mellitus

Die Inzidenz einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie bei Diabetikern variiert zwischen 5,7 bis 29,4 % (37). Diabetiker stellen aufgrund der hohen Prävalenz in der Gesamtbevölkerung (Alter < 50%: 1 bis 2 %, Alter > 60 Jahre: 10 %, Alter > 70 Jahre: 20%) (16) sowie aufgrund des Spektrums kardiovaskulärer Spätkomplikationen eine relevante Patientengruppe dar, bei denen diagnostisch eine Kontrastmittelexposition indiziert ist. Toprak et al. (47) untersuchten in einer Studie 421 Patienten, in der drei Patientengruppen differenziert wurden. Jene mit Diabetes mellitus (n = 137; Glukose ≥ 126 mg/dl), Prä-Diabetes (n = 149, Glukose zwischen 100-125 mg/dl) und normalen Nüchtern-Glukose-Werten (n = 144; Glukose < 100 mg/dl). Eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie, welche als Anstieg des Kreatinin-Wertes ≥ 25 % vom Ausgangswertes innerhalb von 48 Stunden definiert wurde, zeigte sich bei 20 % der Diabetiker, bei 11,4 % der Prä-Diabetiker und bei 5,5 % der Patienten mit normalen Nüchtern-Glukose-Werten.

IV. Chronische Herzinsuffizienz und hämodynamische Instabilität

Die reduzierte renale Perfusion ist mit einer der Hauptgründe für eine Nierenschädigung im Rahmen der kontrastmittelinduzierten Nephropathie (37). Mehrere Studien, wie die von Mehran et al., haben gezeigt, dass bei einer chronischen Herzinsuffizienz ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer CIN besteht (30). Ferner zeigte sich, dass eine hämodynamische Instabilität bei Patienten, bei denen primär eine perkutane Koronarintervention durchgeführt wurde, ein Risiko für eine CIN darstellt (28, 30). Beispiele für eine hämodynamische Instabilität sind ein akuter Myokardinfarkt, eine periinterventionelle Hypotension und/oder der Einsatz einer intra-aortalen Ballonpumpe (IABP).

V. Transplantierte Patienten

Die zusätzliche Einnahme von nephrotoxischen Medikamenten (zum Beispiel Ciclosporin), zusammen mit der höheren Prävalenz von Diabetes mellitus und chronischer Nierenerkrankung, erklären das hohe Risiko für diese Patientengruppe, eine kontrastmittelinduzierten Nephropathie zu bekommen.

Ahuja et al. werteten retrospektiv die Daten von 144 Patienten mit Nierentransplantation aus, bei denen eine Kontrastmittelexposition durchgeführt wurde. Die Inzidenz einer CIN lag in der Gesamtgruppe bei 21,2 % und war insbesondere in der Behandlungsgruppe am größten (42,8 %), die keine Hydrierung vor Kontrastmittelexposition erhalten hatte (1).

VI. Kontrastmittelmenge

Die Gesamtkontrastmittelmenge ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie, deren Zusammenhang in zahlreichen Studien belegt wurde (4). Die Kontrastmittelmenge stellt den am besten zu modifizierenden Risikofaktor dar. McCullough et al. zeigten (29), dass das Risiko für eine CIN bei einer Kontrastmittelmenge < 100 ml sehr gering ist.

VII. Kontrastmittelart

Die Wahl der Kontrastmittelart scheint bei der Entstehung der kontrastmittelinduzierten Nephropathie eine Rolle zu spielen. In einer kontrollierten, aber umstrittenen prospektiven Studie mit dem iso-osmolaren Kontrastmittel Iodixanol wurde signifikant weniger Nierenversagen beobachtet als im Vergleich zum nieder-osmolaren Kontrastmittel Iohexol (21). Konsens besteht darin, dass nicht-ionische Kontrastmittel verwendet werden sollen. Ob allerdings die iso-osmolaren den nieder-osmolaren Kontrastmitteln überlegen sind, ist derzeit nicht eindeutig belegt.

VIII. Anämie

Nikolsky et al. folgerten aus einem großen Register von 6.773 Patienten, die eine perkutane Koronarintervention erhielten, dass ein erniedrigter Hämatokrit-Wert ein Risikofaktor für das Auftreten einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie ist. Hierbei nahm die Rate der CIN stetig zu bei Abnahme des Hämatokrit-Wertes (von 10,3 % auf 23,3 %) (35).

IX. Nephrotoxische Substanzen

Die Einnahme von nephrotoxischen Substanzen bei gleichzeitiger Kontrastmittelexposition erhöht das Risiko für eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie. Die Arbeit von Alamartine et al. zeigt eine höhere Inzidenz des Nierenversagens ($p = 0,07$) bei Patienten mit nephrotoxischen Substanzen (einschließlich Diuretika, NSAID/Cyclooxygenase-Inhibitoren, Aminoglykoside, Amphotericin B) (2). Die Rolle der ACE-Hemmer (Angiotensin-Konvertierendes Enzym) im Zusammenhang mit einem kontrastmittelinduzierten Nierenversagen ist nicht eindeutig. Während die Studien von Kini et al. und Cirit et al. eine höhere Inzidenz des Nierenversagens bei Patienten mit ACE-Hemmern nachwiesen (7, 23), zeigte Dangas et al., dass eine ACE-Hemmer-Gabe vor Kontrastmittelexposition das Risiko für eine CIN bei Patienten mit einer chronische Nierenerkrankung senkt (9).

1.6.3 Kumulative Risikofaktoren und Abschätzung des individuellen Risikos

Die Kombination der einzelnen Risikofaktoren sowie das Auftreten einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie sind bei jedem Patienten individuell unterschiedlich. Mehran et al. (30) entwickelten eine Einzelrisikoabschätzung für das Auftreten eines Nierenversagens bei Patienten mit perkutaner Koronarintervention, die sich auch gut für den klinischen Alltag anbietet (Abbildung 3).

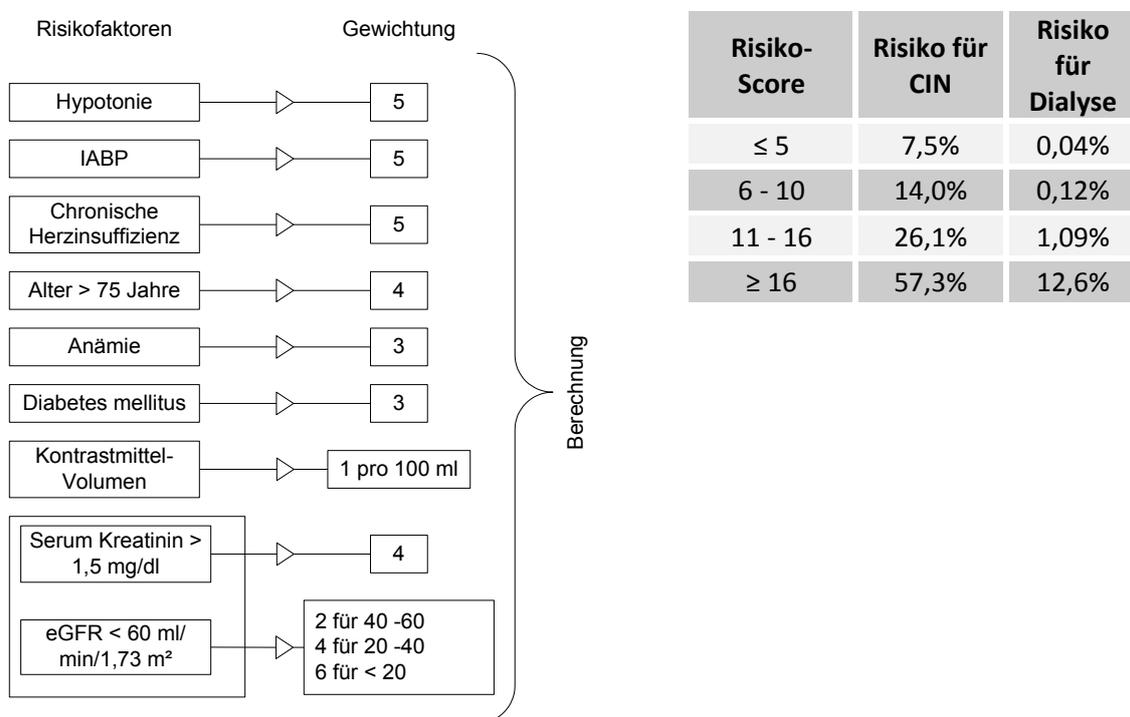


Abbildung 3: Risiko-Score zur Abschätzung einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie (CIN); modifiziert nach Mehran et al. (30). IABP, intra-aortale Ballonpumpe; eGFR, „estimated“ Glomeruläre Filtrationsrate; CIN, contrast induced nephropathy.

Bartholomew et al. (5) entwickelten eine andere Risiko-Abschätzung, basierend auf 8 Variablen, die mit einem kontrastmittelinduziertem Nierenversagen assoziiert sind. Diese sind eine Kreatinin-Clearance < 60 ml/min, die Verwendung einer IABP, eine akute Koronarintervention, ein Diabetes mellitus, eine chronische Herzinsuffizienz, eine arterielle Hypertonie, periphere vaskuläre Erkrankungen und die Kontrastmittelmenge.

1.6.4 Prävention der kontrastmittelinduzierten Nephropathie

I. Hydrierung

Neben der Identifizierung der Risikofaktoren sollte eine gewissenhafte Indikationsstellung selbstverständlich sein. Ferner sollten bei Patienten mit Risikofaktoren auch alternative bildgebende Verfahren ohne Einsatz eines jodhaltigen Kontrastmittels erwogen werden.

Seit der Arbeit von Solomon (44) besteht Einigkeit darüber, dass die adäquate Hydrierung der Patienten eine wirksame Schutzmaßnahme vor einem kontrastmittelinduzierten Nierenversagen darstellt. Die Studie zeigt weiterhin, dass die zusätzliche Gabe von kolloidalen Substanzen (Mannitol) oder von Diuretika keinen zusätzlichen positiven Effekt bietet, sondern eher schadet. Salomon empfiehlt eine Hydrierung mit 1 ml/kgKG pro Stunde mit einer halb-isotonen Kochsalzlösung über 12 Stunden vor und nochmals 12 Stunden nach Kontrastmittelexposition.

Die Arbeit von Müller et al. zeigt darüber hinaus, dass die Gabe von isotoner Kochsalzlösung der halb-isotonen überlegen ist in Hinblick auf die Verhinderung eines kontrastmittelinduzierten akuten Nierenversagens (jeweils 0,7 % versus 2 %; $p = 0,04$) (33). Insbesondere Frauen, Diabetiker und Patienten mit einer Kontrastmittelmenge über 250 ml profitierten von der Gabe der isotonen Kochsalzlösung (33).

Die besseren Ergebnisse mit isotoner Kochsalzlösung sind dadurch zu erklären, dass die Fähigkeit zur Erhöhung des intravaskulären Volumens bei isotoner Kochsalzlösung größer ist (37).

II. Zusätzliche Gabe von Substanzen

Seit den positiven Auswertungen in Hinblick auf eine adäquate Hydrierung wurde untersucht, ob die zusätzliche Gabe von weiteren Substanzen von Nutzen ist. Negative Ergebnisse ergab die Evaluierung von Dopamin, Fenoldopam, Calcium-Antagonisten, Theophyllin und dem atrialen natriuretischen Peptid

(37). Da angenommen wird, dass oxidativer Stress eine kausale Rolle beim Kontrastmittelinduzierten Nierenversagen spielt, wurden mehrere Studien mit dem Antioxidans N-Acetylcystein durchgeführt. Im Jahr 2000 wiesen Tepel et al. in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie nach, dass die zusätzliche orale Gabe von N-Acetylcystein eine Verschlechterung der Nierenfunktion nach Kontrastmittelgabe (in diesem Fall Iopromide, ein nicht-ionisches niedermolekulares Kontrastmittel) verhindert (CIN 2 % versus 21 %; $p = 0,01$) (46).

Dieser positive Effekt konnte nicht in jeder, aber in der Mehrzahl weiterer Studien nachgewiesen werden (3, 6, 22, 28). Dabei scheint neben der Dosierung (600 bis 1200 mg) der Modus der Verabreichung eine Rolle zu spielen. Hierbei empfiehlt es sich, bei einer elektiven Kontrastmittelexposition bereits am Vortag N-Acetylcystein zu geben. Insgesamt ergeben die Meta-Analysen der N-Acetylcystein-Studien einen positiven Effekt hinsichtlich der Vermeidung eines Kontrastmittelinduzierten Nierenversagens (4, 34). Allerdings sind die Studien zum Teil heterogen angelegt und die Ergebnisse variieren. Weitere Studien werden dahingehend somit noch folgen müssen.

Merten et al. haben die prophylaktische Gabe von Bikarbonat zur Verhinderung eines Kontrastmittelinduzierten Nierenversagens untersucht (31). Ein akutes Nierenversagen nach Kontrastmittelgabe kam in der Bikarbonat-Gruppe signifikant seltener vor als in der ausschließlich mit Kochsalzlösung behandelten Gruppe (1,7 % versus 13,6 %; $p = 0,02$). Einschränkend muss hierzu gesagt werden, dass diese Studie verhältnismäßig klein war (119 Patienten), relevante Endpunkte, wie z.B. eine Dialysepflichtigkeit, nicht untersucht wurden und bislang gesundheitliche Risiken einer Bikarbonat-Gabe nicht hinreichend geklärt sind. Daher kann derzeit keine generelle Empfehlung zur prophylaktischen Gabe von Bikarbonat ausgesprochen werden.

III. Hämodialyse und Hämofiltration

Lange wurde diskutiert, ob die Entfernung des Kontrastmittels mittels einer Hämodialyse eine Verschlechterung der Nierenfunktion verhindern kann. Es gibt nur wenige kontrollierte Studien, die dieser Frage nachgingen.

Von einer prophylaktischen Hämodialyse profitieren die Patienten nicht. Das betrifft insbesondere jene mit einer bereits bestehenden chronischen Niereninsuffizienz. Es wurde sogar gezeigt, dass diese Patienten im Langzeitverlauf schlechter abschnitten (39, 50). Ursächlich für den schädigenden Effekt ist neben der schlechteren hämodynamischen Situation auch eine schädigende Wirkung aufgrund von Interaktionen mit der Dialysemembran. Somit ist eine Akut-Hämodialyse nach Kontrastmittelexposition nicht zu empfehlen.

Davon ausgenommen ist die Kontrastmittel-induzierte Volumenüberlagerung, die unverändert mit einer Akut-Hämodialyse behandelt werden muss.

Dialysepatienten sollten elektiv in einem kurzen Zeitintervall untersucht werden, d.h. einen Tag nach ihrem regulären Dialysetag. Eine unmittelbare Dialyse nach der Untersuchung ist nur in Abhängigkeit der Kontrastmittelmenge und der hämodynamischen Situation des Patienten notwendig. Bei Patienten mit einem erhöhten enddiastolischen Druck sollte hingegen eine umgehende Dialyse durchgeführt werden.

1.6.5 Differenzialdiagnose der postinterventionellen Nierenfunktionsverschlechterung

Differenzialdiagnostisch kann es nach einer Angiographie zu dem seltenen, aber schwerwiegendem Atheroembolie-Syndrom kommen. Hierbei handelt es sich um eine subtotale Okklusion renaler und anderer Arterien.

Klinisch tritt ein akutes Nierenversagen meist nach ca. ein bis vier Wochen nach Angiographie auf. Als klinische Begleitsymptome kann es zu einer Livedo reticularis und digitalen Nekrosen kommen. Ein Atheroembolie-Syndrom wird

oftmals verkannt. Bereits die Verdachtsdiagnose hängt neben der klinischen Erfahrung vom Risiko-Profil des Patienten sowie vom Zeitintervall nach Angiographie ab. Die definitive Diagnose erfolgt mittels einer Nierenbiopsie.

Deshalb ist die genaue Inzidenz schwer abzuschätzen, da insbesondere bei älteren Patienten meist keine Nierenbiopsie im Rahmen einer Nierenfunktionsverschlechterung durchgeführt wird. Gründe hierfür sind die höherer Komorbidität älterer Patienten sowie andere plausible Gründe für eine Nierenfunktionsverschlechterung, wie zum Beispiel eine vorbestehende chronische Nierenerkrankung. Schätzungen zufolge liegt die Inzidenz bei ca. 4 %. Die Prognose ist tendenziell schlecht. Ungefähr 30 % der Patienten werden im Verlauf dauerhaft dialysepflichtig mit einem hohen Gesamtrisiko, innerhalb der ersten 24 Monate nach Dialysebeginn zu versterben (17).

2 Patienten und Methodik

Der erhobene Beobachtungszeitraum dieser Arbeit geht von August 1999 bis Dezember 2007. In dieser Zeit wurden 167 Patienten in der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Münster herztransplantiert. Mit Hilfe eines Klinik-internen Herztransplantationsregisters standen Patientennamen, Geburtsdatum sowie das Transplantationsdatum zur Verfügung. Es wurden jene Patienten ermittelt, bei denen innerhalb des 1. Jahres nach Herztransplantation eine Koronarangiographie in der Klinik und Poliklinik für Kardiologie und Angiologie am Universitätsklinikum Münster durchgeführt wurde. Dafür stand ein Klinik-internes Befundungsprogramm zur Verfügung. Retrospektiv erfolgte entsprechend der Fragestellung die Datenerhebung anhand der Krankenakten und des Klinik-internen Befundungsprogramms jener Patienten, die sich im Rahmen der klinischen Verlaufskontrollen nach 3 Monaten (\pm 2 Wochen) in der Herztransplantationsambulanz des Universitätsklinikums Münster wieder vorstellten. Sofern vorhanden, erfolgte zusätzlich die Erhebung der Kreatinin- und Hämoglobin-Werte 24 bis 72 Stunden nach Kontrastmittelexposition. In Ergänzung zu der Datenerhebung aus den Krankenakten wurde versucht, über die betreuenden Hausärzte eventuell fehlende Laborparameter aus dem jeweiligen Untersuchungszeitraum abzufragen, um unvollständige Datensätze zu komplettieren. Sofern ein Patient zum Zeitpunkt der ersten Koronarangiographie nach Herztransplantation bereits chronisch dialysepflichtig war, wurde er aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen.

2.1 Methodik

Entsprechend der Fragestellung wurden folgende Daten und Verlaufsparemeter erhoben:

- Name, Vorname
- Geschlecht
- Alter zum Untersuchungszeitpunkt
- Körpergröße und Körpergewicht, Körpermassen-Index (BMI)
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren (Hyperlipidämie, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, fortgeführter Nikotinabusus) und ihre medikamentöse Einstellung, sofern dies möglich ist
- Indikation zur Herztransplantation
- Datum der Herztransplantation
- Datum der ersten Koronarangiographie nach Herztransplantation
- Immunsuppressiva zum Zeitpunkt der Untersuchung
- Kreatinin-Wert in mg/dl ((enzymatisch), sofern vorhanden) vor der Untersuchung sowie 3 Monate nach Kontrastmittelexposition
- Hämoglobin-Wert in g/dl vor der Untersuchung sowie 3 Monate nach Kontrastmittelexposition
- Kreatinin- und Hämoglobin-Werte 24 bis 72 Stunden nach Kontrastmittelexposition, sofern vorhanden
- Kontrastmittelart und Kontrastmittelmenge
- Koronarangiographie-Befund in Hinblick auf eine Transplantatvaskulopathie (TVP), eine perkutane Koronarintervention (PCI) und die globale systolische linksventrikuläre Transplantatfunktion (Erfassung der Ejektionsfraktion (EF))
- Dialysebehandlung direkt nach Kontrastmittelexposition
- Verschlechterung der Nierenfunktion nach Kontrastmittelexposition im Verlauf (definiert als ein Anstieg des Kreatinin-Wertes im Vergleich zum Ausgangs-Wert um $\geq 0,5$ mg/dl)
- Chronische Dialysepflichtigkeit
- Tod im Verlauf

Anhand von Körpergröße und Gewicht erfolgte die Bestimmung des Körpermassen-Indizes (Body mass Index = BMI). Hierüber kann indirekt die Fettmasse abgeschätzt werden. Eine Adipositas besteht, wenn der Anteil der Fettmasse am Körpergewicht bei Frauen 30 % und bei Männern 20 % übersteigt. Der BMI kann nach folgender Formel ermittelt werden:

$$\text{Körpermassenindex (BMI)} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m}^2\text{)}}$$

Die Einteilung der Gewichtsgruppen ist in Tabelle 8 wiedergegeben.

Tabelle 8: Gewichtsklassifikation

Gewichtsklassifikation (Europa, USA)	BMI (kg/m²)
Normalgewicht	18,5 - 24,9
Übergewicht (Präadipositas)	25,0 – 29,9
Adipositas Grad I	30,0 – 34,9
Adipositas Grad II	35,0 – 39,9
Adipositas Grad III (extreme Adipositas)	40 oder mehr

Modifiziert nach Herold et al.. BMI, body mass index

2.2 Datenauswertung und Statistik

Für die statistischen Auswertungen wurden die erhobenen Daten mittels des Softwareprogramms Microsoft Office Excel 2003 erfasst und mit dem Software-Paket PASW Statistics 18 analysiert. Es wurden Häufigkeitsanalysen erstellt. Dichotome oder kategoriale Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests verglichen. Für den Vergleich der Patientengruppen, die insgesamt normalverteilt waren, wurde bei numerisch stetigen Variablen ein t-Test verwendet. Ein *p*-Wert (Irrtumswahrscheinlichkeit) < 0,05 wurde als statistisch signifikant bewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientendaten

In dieser Untersuchung wurden 68 herztransplantierte Patienten mit auswertbaren Datensätzen eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der ersten Koronarangiographie nach Herztransplantation keiner chronischen Dialysebehandlung bedurften.

Bei 4 Patienten bestand bereits eine chronische Dialysepflichtigkeit, so dass diese vom Patientenkollektiv ausgeschlossen wurden. 46 Patienten verstarben vor dem Zeitpunkt der ersten Koronarangiographie nach Herztransplantation. Eine Patientin verstarb kurz nach der ersten Koronarangiographie nach Herztransplantation, so dass keine weiteren Verlaufsparemeter zur Verfügung standen. Neun Patienten wurden in auswärtigen Kliniken weiterbetreut. Bei 47 Patienten konnten aus verschiedenen Gründen keine vollständigen Datensätze erhoben werden. Führend hierbei waren unterschiedliche ambulante Kontrollabstände, die anhand des jeweiligen klinischen Zustandes der Patienten individuell angepasst wurden.

Die Patienten mit auswertbaren Datensätzen wurden eingeteilt in Gruppen mit „stabiler Nierenfunktion“ und „verschlechterter Nierenfunktion“ nach 3 Monaten. Dabei zeigten 62 Patienten eine stabile Nierenfunktion (91,2 %) und 6 Patienten eine verschlechterte Nierenfunktion (8,8 %) im Verlauf.

Die Tabelle 9 zeigt einen Überblick über das ausgewertete Patientenkollektiv.

Tabelle 9: Patientenkollektiv

	Stabile Nierenfunktion (n=62)	Verschlechterte Nierenfunktion (n=6)	Gesamtzahl (n=68)	p
Alter, Jahre (Mittelwert ± SD)	48,7 ± 14,0	44,6 ± 18,9	48,3 ± 14,3	0,514
Männlich, n (%)	44 (71,0)	5 (83,3)	49 (72,1)	0,519
BMI (Mittelwert ± SD)	25,1 ± 3,4	22,6 ± 2,4	24,9 ± 3,3	0,074
Diabetes, n (%) insulinabhängig	13 (21,0) 8 (12,9)	1 (16,7) 1 (16,7)	14 (20,9) 9 (64,3)	0,789
Nikotin, fortgesetzt, n (%)	3 (4,8)	0 (0)	3 (4,5)	0,575
Arterielle Hypertonie, n (%)	20 (32,3)	0 (0)	20 (29,9)	0,094
CSE Hemmer, n (%)	45 (72,6)	3 (50)	48 (70,6)	0,218
Indikation zur HTX, n (%)				0,387
KHK	24 (38,7)	1 (16,7)	25 (37,3)	
DCM	27 (43,5)	3 (50)	30 (44,8)	
HCM/HOCM	2 (3,2)	1 (16,7)	3 (4,5)	
Andere	9 (14,5)	1 (16,7)	9 (13,4)	
Tod, n (%)	11 (17,7)	1 (16,7)	12 (17,6)	0,947

SD, Standardabweichung; BMI, body mass index; CSE, Cholesterase-Synthese-Enzym; HTX, Heart exchange; KHK, koronare Herzerkrankung; DCM, dilated cardiomyopathy; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; HOCM, hypertrophic obstructive cardiomyopathy.

In der Gruppe mit stabiler Nierenfunktion betrug der männliche Anteil 71 % und in der Gruppe mit verschlechterter Nierenfunktion 83,3 % (Gesamtanteil männlicher transplantierter Patienten von 72,1 %).

Der Körpermassenindex (BMI) lag in der Gruppe mit verschlechterter Nierenfunktion im Durchschnitt im Normalbereich (BMI 22,6 ± 2,4) und somit niedriger als in der Gruppe mit stabiler Nierenfunktion, die im Durchschnitt eine Präadipositas aufwies (BMI 25,1 ± 3,4).

In Hinblick auf die Indikation zur Herztransplantation (HTX) stellte in beiden Gruppen die Dilatative Kardiomyopathie (DCM) die häufigste Indikation dar

(Gesamtanteil von 44,8 %) gefolgt von der Ischämischen Kardiomyopathie im Rahmen einer Koronaren Herzerkrankung ((KHK), Gesamtanteil von 37,3 %). In der Gruppe mit verschlechterter Nierenfunktion war die Dilatative Kardiomyopathie dreimal so häufig als Transplantationsindikation vertreten (50 %) als die anderen aufgeführten Erkrankungen. Ferner zeigte sich in dieser Gruppe, dass im Vergleich zu der Gruppe mit stabiler Nierenfunktion die KHK als Indikation seltener vertreten war (16,7 % versus 38,7 %), hingegen die Hypertrophen Kardiomyopathien (HCM/HOCM) als Indikation häufiger vorkamen (16,7 % versus 3,2 %).

Von Seiten der kardiovaskulären Risikofaktoren lag der Diabetiker-Anteil in der Gruppe mit stabiler Nierenfunktion etwas höher als in der Vergleichsgruppe (21,0 % versus 16,7%). Allerdings lag der Anteil insulinpflichtiger Diabetiker in der Gruppe mit verschlechterter Nierenfunktion etwas höher (16,7 % versus 12,9 %). In der Gruppe mit verschlechterter Nierenfunktion waren kein Hypertoner und kein Patient mit fortgesetztem Nikotin-Abusus vertreten. Der Anteil an Patienten, die aufgrund einer Hyperlipidämie mit einem CSE-Hemmer behandelt wurden, war in dieser Gruppe zudem geringer (50 % versus 72,6 %).

Im Verlauf verstarben in beiden Gruppen prozentual nahezu gleich viele Patienten (17,7 % in der Gruppe mit stabiler Nierenfunktion versus 16,7 % in der Gruppe mit verschlechterter Nierenfunktion) bei einem Gesamtanteil von 17,6 %.

3.1.1 Patientendaten der Subgruppe

Aus dem Gesamtkollektiv (n = 68) standen bei 18 Patienten Kreatinin- und Hämoglobin-Werte in einem Zeitintervall von 24 bis 72 Stunden nach Kontrastmittelexposition zur Verfügung. Für diese Patientengruppe erfolgte eine Subgruppenanalyse. Einen Überblick über das ausgewertete Patientenkollektiv der Subgruppe zeigt die Tabelle 10.

Tabelle 10: Patientenkollektiv der Subgruppe

	Stabile Nierenfunktion (n=15)	Verschlechterte Nierenfunktion (n=3)	Gesamtzahl (n=18)	p
Alter, Jahre (Mittelwert ± SD)	46,6 ± 14,8	54,9 ± 15,2	48,0 ± 14,7	0,386
Männlich, n (%)	10 (66,7)	2 (66,7)	12 (66,7)	1,000
BMI (Mittelwert ± SD)	24,6 ± 3,7	27,9 ± 2,8	25,2 ± 3,69	0,156
Diabetes, n (%)	3 (20)	1 (33,3)	4 (22,2)	0,612
insulinabhängig	2 (13,3)	1 (33,3)	3 (16,7)	
Arterielle Hypertonie, n (%)	3 (20)	1 (33,3)	4 (22,2)	0,612
CSE Hemmer, n (%)	10 (66,7)	3 (100)	13 (72,2)	0,239
Indikation zur HTX, n (%)				0,552
KHK	7 (46,7)	1 (33,3)	8 (44,4)	
DCM	4 (26,7)	2 (66,7)	6 (33,3)	
HCM/HOCM	1 (6,7)	0 (0)	1 (5,6)	
Andere	3 (20,0)	0 (0)	3 (16,7)	
Tod, n (%)	1 (6,7)	0 (0)	1 (5,6)	0,645

SD, Standardabweichung; BMI, body mass index; CSE, Cholesterase-Synthese-Enzym; HTX, Heart exchange; KHK, koronare Herzerkrankung; DCM, dilated cardiomyopathy; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; HOCM, hypertrophic obstructive cardiomyopathy.

Die Patienten wurden ebenfalls in Gruppen mit stabiler und verschlechterter Nierenfunktion innerhalb von 24 bis 72 Stunden eingeteilt. Ein Anstieg des Kreatinin-Werts um 0,5 mg/dl oder mehr nach Kontrastmittelgabe wird innerhalb dieses Zeitraums per Definition als akutes Kontrastmittelinduziertes Nierenversagen bezeichnet.

In der Subgruppe zeigten 15 Patienten eine stabile Nierenfunktion (83,3 %) und 3 Patienten eine verschlechterte Nierenfunktion (16,7 %) im Sinne eines akuten Nierenversagens.

In der Gruppe mit stabiler und verschlechterter Nierenfunktion betrug der männliche Anteil jeweils 66,7 % (entsprechend einem Gesamtanteil von 66,7 % in der Subgruppe).

In Hinblick auf die Indikation zur Herztransplantation war die Dilatative Kardiomyopathie in der Gruppe mit verschlechterter Nierenfunktion doppelt so häufig als Transplantationsindikation vertreten als in der Vergleichsgruppe (66,7 % versus 26,7 %). Diese Tendenz deckt sich mit den Ergebnissen der Gruppe mit verschlechterter Nierenfunktion aus dem Gesamtkollektiv.

Von der gesamten Subgruppe stellte die Koronare Herzerkrankung mit 44,4 % die häufigste Indikation dar.

Die Abbildung 4 fasst den Verlauf der Nierenfunktion in Abhängigkeit der Indikation zur Herztransplantation (differenziert nach den Hauptindikationen KHK und DCM) zusammen. Dargestellt sind sowohl die Daten für das Gesamtkollektiv als auch für die Subgruppe.

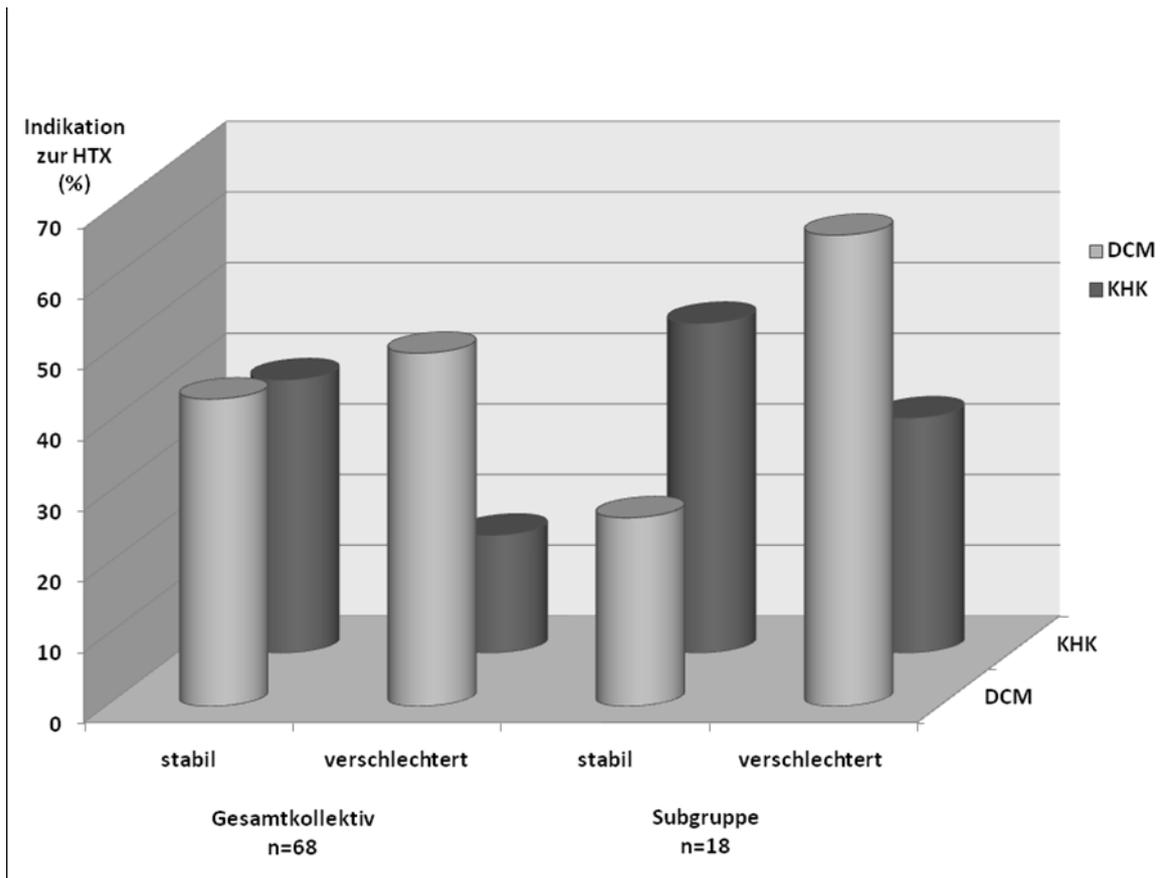


Abbildung 4: Nierenfunktion im Verlauf, unterschieden nach Indikation zu HTX. HTX, heart exchange; DCM, dilated cardiomyopathy; KHK, koronare Herzerkrankung.

Von Seiten der kardiovaskulären Risikofaktoren war der prozentuale Anteil in der Subgruppe mit akutem Nierenversagen jeweils höher als in der Vergleichsgruppe und betrug für den insulinabhängigen Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie jeweils 33,3 %. Alle Patienten der Subgruppe mit akutem Nierenversagen nahmen bei Hyperlipidämie einen CSE-Hemmer ein (100 %).

Bei keinem der 18 Patienten aus der Subgruppe bestand ein fortgeführter Nikotin-Abusus.

Aus der Subgruppe verstarb ein Patient im Verlauf, und zwar aus der Gruppe mit stabiler Nierenfunktion entsprechend einem Gesamtanteil von 5,6 %. Somit überlebten alle Patienten aus der Gruppe mit kontrastmittelinduziertem akutem Nierenversagen.

3.2 Laborchemische Parameter

An laborchemischen Parametern wurden Ausgangs-Werte für Kreatinin und Hämoglobin vor Koronarangiographie erhoben, sowie der aktuelle Lipidstatus zum Untersuchungszeitpunkt. Die erhobenen Laborparameter sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11: Laborchemische Parameter

	Stabile Nierenfunktion (n=62)	Verschlechterte Nierenfunktion (n=6)	Gesamtzahl (n=68)	p
Ausgangs-Kreatinin, mg/dl (Mittelwert ± SD)	1,7 ± 0,58	2,20 ± 0,40	1,70 ± 0,60	0,041
Ausgangs-Hämoglobin, g/dl (Mittelwert ± SD)	11,9 ± 1,50	11,9 ± 1,50	11,9 ± 1,40	0,997
Gesamt-Cholesterin, g/dl (Mittelwert ± SD)	213 ± 70,3	208 ± 38,0	213 ± 67,9	0,872
LDL-Cholesterin, g/dl (Mittelwert ± SD)	112 ± 46,7	102 ± 48,9	111 ± 46,6	0,613
HDL-Cholesterin, g/dl (Mittelwert ± SD)	60,8 ± 19,2	62,8 ± 13,7	61,0 ± 18,7	0,804
Triglyzeride, g/dl (Mittelwert ± SD)	186 ± 94,9	219 ± 92,2	189 ± 94,4	0,414

SD, Standardabweichung; LDL, low density lipoproteins; HDL, high density lipoproteins.

Demnach bestand bei den Patienten im Mittel eine eingeschränkte Nierenfunktion bei einem Ausgangs-Kreatinin-Wert von $1,7 \pm 0,6$ mg/dl (n = 68). In der Gruppe mit stabiler Nierenfunktion lag dieser im Mittel bei $1,7 \pm 0,6$ mg/dl. In der Gruppe mit nachfolgender Nierenfunktionsverschlechterung lag der Mittelwert deutlich höher bei $2,2 \pm 0,4$ mg/dl. Patienten mit bereits initial eingeschränkter Nierenfunktion hatten demnach eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, im Verlauf eine weitere Nierenfunktionsverschlechterung nach Kontrastmittelexposition zu erleiden ($p = 0,041$) (Abbildung 5).

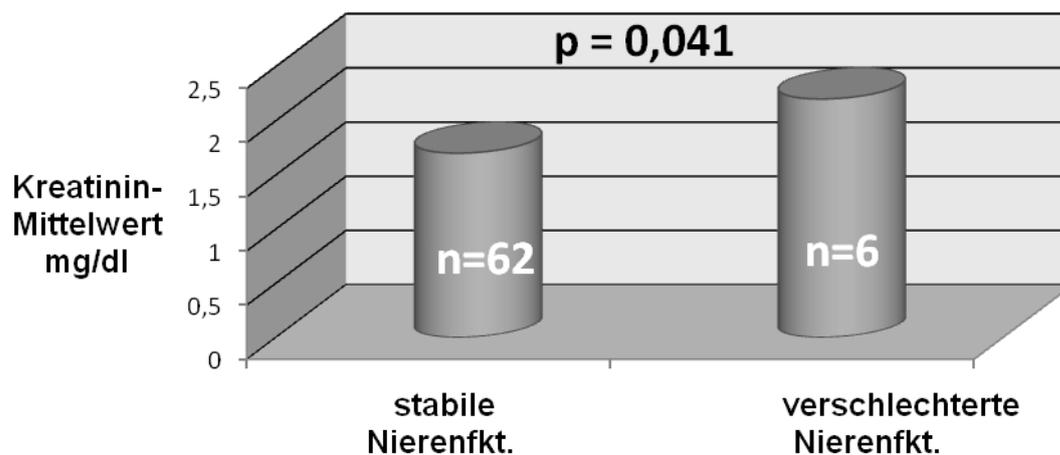


Abbildung 5: Verlauf nach Ausgangs-Kreatininwert (Mittelwerte)

In Hinblick auf den Lipidstatus wurden in beiden Gruppen vergleichbare Mittelwerte erhoben. Eine medikamentös geführte Hyperlipidämie hatten im Mittel 70,6 % des Gesamtkollektivs.

In der Tabelle 12 sind die Kreatinin- und Hämoglobin-Werte vor und nach Kontrastmittelexposition im Verlauf nach 3 Monaten aufgeführt.

Tabelle 12: Laborchemische Verlaufsparemeter vor und nach Kontrastmittelexposition nach 3 Monaten

	Stabile Nierenfunktion (n=62)	Verschlechterte Nierenfunktion (n=6)	Gesamtzahl (n=68)	p
Ausgangs-Kreatinin, mg/dl (Mittelwert ± SD)	1,7 ± 0,58	2,2 ± 0,40	1,70 ± 0,60	0,041
Kreatinin nach 3 Monaten, mg/dl (Mittelwert ± SD)	1,6 ± 0,60	2,9 ± 0,60	1,70 ± 0,70	0,000
Ausgangs-Hämoglobin, g/dl (Mittelwert ± SD)	11,9 ± 1,50	11,9 ± 1,50	11,9 ± 1,40	0,997
Hämoglobin nach 3 Monaten, g/dl (Mittelwert ± SD)	12,2 ± 1,80	11,8 ± 1,00	12,1 ± 1,70	0,682
Tod, n (%)	11 (17,7)	1 (16,7)	12 (17,6)	0,947

SD, Standardabweichung.

In der Gruppe mit verschlechterter Nierenfunktion wurde im Mittel ein Kreatinin-Anstieg von $2,2 \pm 0,4$ auf $2,9 \pm 0,6$ mg/dl erhoben. In der Vergleichsgruppe zeigte sich im Mittel eine tendenziell rückläufiger Kreatinin-Wert (von $1,7 \pm 0,6$ auf $1,6 \pm 0,6$ mg/dl).

Im Gesamtkollektiv hatten die Patienten im Mittel eine Anämie bei einem Hämoglobin-Wert von $11,9 \pm 1,4$ g/dl mit vergleichbaren Ausgangswerten in beiden Gruppen (jeweils $11,9 \pm 1,5$ g/dl). Die Hämoglobin-Werte blieben in beiden Gruppen nach Koronarangiographie im Mittel stabil ($12,1 \pm 1,7$ g/dl im Gesamtkollektiv).

3.2.1 Laborchemische Parameter der Subgruppe

Die erhobenen Parameter der Subgruppe sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13: Laborchemische Parameter der Subgruppe

	Stabile Nierenfunktion (n=15)	Verschlechterte Nierenfunktion (n=3)	Gesamtzahl (n=18)	p
Ausgangs-Kreatinin, mg/dl (Mittelwert \pm SD)	$1,80 \pm 0,40$	$2,00 \pm 0,30$	$1,87 \pm 0,37$	0,500
Ausgangs-Hämoglobin, g/dl (Mittelwert \pm SD)	$11,9 \pm 1,20$	$10,3 \pm 0,50$	$11,7 \pm 1,30$	0,036
Gesamt-Cholesterin, g/dl (Mittelwert \pm SD)	$214 \pm 82,6$	$193 \pm 53,8$	$210 \pm 77,6$	0,684
LDL-Cholesterin, g/dl (Mittelwert \pm SD)	$117 \pm 69,3$	$99,5 \pm 41,7$	$115 \pm 66,0$	0,742
HDL-Cholesterin, g/dl (Mittelwert \pm SD)	$57,9 \pm 15,8$	$52,0 \pm 14,2$	$56,9 \pm 15,3$	0,561
Triglyzeride, g/dl (Mittelwert \pm SD)	$192 \pm 95,6$	$239 \pm 43,1$	200 ± 101	0,486

SD, Standardabweichung; LDL, low density lipoproteins; HDL, high density lipoproteins.

Die Ausgangs-Kreatinin-Werte sind mit denen des Gesamtkollektivs vergleichbar. Demnach bestand bei den Patienten der Subgruppe im Mittel ebenfalls eine eingeschränkte Nierenfunktion bei einem Ausgangs-Kreatinin-Wert von 1,87

$\pm 0,4$ mg/dl ($n = 18$). In der Gruppe mit stabiler Nierenfunktion lag dieser im Mittel bei $1,8 \pm 0,4$ mg/dl. In der Gruppe mit verschlechterter Nierenfunktion lag der Mittelwert ebenfalls höher bei $2,0 \pm 0,3$ mg/dl.

Der Ausgangs-Hämoglobin-Wert lag in der Subgruppe im Mittel bei $11,7 \pm 1,3$ g/dl und ist somit mit dem Gesamtkollektiv vergleichbar ($11,9 \pm 1,4$ g/dl). Hier von unterscheidet sich das Patientenkollektiv der Subgruppe mit verschlechterter Nierenfunktion, bei der der Ausgangs-Hämoglobin-Wert im Mittel $10,3 \pm 0,5$ g/dl betrug und damit unterhalb des Durchschnitts liegt. Für diese Patienten ergab sich eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit, nach Kontrastmittelexposition eine Verschlechterung der Nierenfunktion im Sinne eines akuten Nierenversagens zu erleiden ($p = 0,036$) (Abbildung 6).

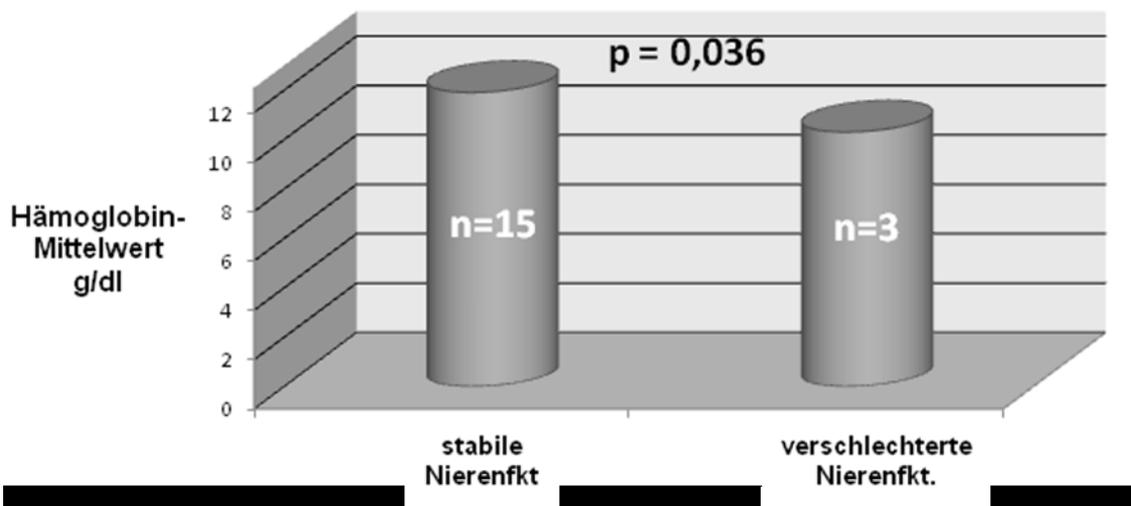


Abbildung 6: Verlauf in der Subgruppe nach Ausgangs-Hämoglobin-Wert (Mittelwerte)

In der Tabelle 14 sind die Kreatinin- und Hämoglobin-Werte der Subgruppe vor und nach Kontrastmittelexposition im Verlauf nach 24 bis 72 Stunden aufgeführt.

Tabelle 14: Laborchemische Verlaufsparemeter vor und nach Kontrastmittelexposition nach 24 bis 72 Stunden

	Stabile Nierenfunktion (n=15)	Verschlechterte Nierenfunktion (n=3)	Gesamtzahl (n=18)	p
Ausgangs-Kreatinin, mg/dl (Mittelwert ± SD)	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,3	1,87 ± 0,37	0,500
Kreatinin nach 24-72 h, mg/dl (Mittelwert ± SD)	1,75 ± 0,5	2,7 ± 0,26	1,90 ± 0,59	0,014
Ausgangs-Hämoglobin, g/dl (Mittelwert ± SD)	11,9 ± 1,2	10,3 ± 0,5	11,7 ± 1,30	0,036
Hämoglobin nach 24-72 h, g/dl (Mittelwert ± SD)	12,0 ± 1,22	10,10 ± 0,78	11,53 ± 1,37	0,030
Tod, n (%)	1 (6,7)	0 (0)	1 (5,6)	0,645

SD, Standardabweichung; h, hour.

In der Subgruppe mit verschlechterter Nierenfunktion wurde im Mittel ein Kreatinin-Anstieg von $2,0 \pm 0,3$ auf $2,7 \pm 0,3$ mg/dl beobachtet ($p = 0,014$).

Abbildung 7 fasst für die Patienten mit verschlechterter Nierenfunktion den Kreatinin-Anstieg nach Kontrastmittelexposition für das Gesamtkollektiv und die Subgruppe zusammen.

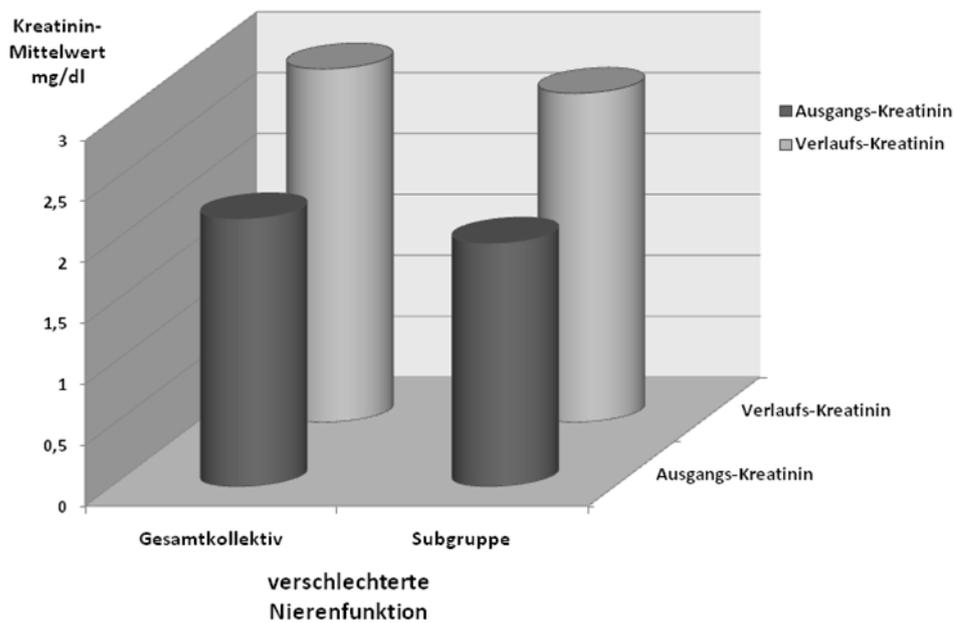


Abbildung 7: Gesamtkollektiv und Subgruppe mit verschlechterter Nierenfunktion: Kreatinin-Anstieg nach Kontrastmittelexposition

In der Vergleichsgruppe mit stabiler Nierenfunktion zeigte sich im Mittel ein tendenziell rückläufiger Kreatinin-Wert (von $1,80 \pm 0,6$ auf $1,75 \pm 0,5$ mg/dl). Diese Tendenz deckt sich im Vergleich mit der Gruppe des Gesamtkollektivs mit stabiler Nierenfunktion.

Der Hämoglobin-Wert blieb nach der Koronarangiographie in beiden Subgruppen im Mittel stabil ($12,0 \pm 1,2$ g/dl und $10,1 \pm 0,8$ g/dl, $p = 0,030$).

Aus der Subgruppe mit verschlechterter Nierenfunktion verstarb im Verlauf kein Patient. Die Gesamtmortalität der Subgruppe lag bei 5,6 %.

3.3 Daten der immunsuppressiven Therapie

Einen Überblick über die Verteilung der immunsuppressiven Therapie in den einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs zeigt Tabelle 15.

Tabelle 15: Prozentuale Verteilung der immunsuppressiven Therapie

	Stabile Nierenfunktion (n=62)	Verschlechterte Nierenfunktion (n=6)	Gesamtzahl (n=68)	p
CSA, n(%)	44 (71,0)	6 (100)	50 (73,5)	0,124
Tacrolimus, n (%)	12 (19,4)	0 (0)	12 (17,6)	0,235
MMF, n (%)	40 (64,5)	5 (83,3)	45 (68,2)	0,403
Azathioprin, n (%)	17 (27,4)	0 (0)	17 (25,8)	0,130
Everolimus, n (%)	5 (8,1)	0 (0)	5 (7,4)	0,470
Sirolimus, n (%)	2 (3,2)	1 (16,7)	3 (4,5)	0,130
Cyclophosphamid, n (%)	0 (0)	1 (16,7)	1 (1,5)	0,010

CSA, Ciclosporin; MMF, Mycophenolat-Mofetil.

Alle Patienten nahmen Prednisolon ein (100%, n = 68).

Am häufigsten erfolgte in der immunsuppressiven Kombinationstherapie die Gabe von Ciclosporin (CSA) und Mycophenolat-Mofetil (MMF). In der Gesamtgruppe lag der prozentuale Anteil von CSA im Mittel bei 73,5%, der von MMF lag im Mittel bei 68,2 %.

Vergleicht man die Verteilung in der Gruppe mit verschlechterter Nierenfunktion, so fällt auf, dass der prozentuale Anteil beider Immunsuppressiva in dieser Gruppe jeweils deutlich höher war, als in der Vergleichsgruppe mit stabiler Nierenfunktion. Alle Patienten mit verschlechterter Nierenfunktion nahmen CSA ein (100 % versus 71 %) sowie 83,3 % der Gruppe MMF (versus 64,5 % der Patientengruppe mit stabiler Nierenfunktion). Da die CSA-Gabe in der Gruppe mit verschlechterter Nierenfunktion 100 % betrug, erfolgte dementsprechend in dieser Gruppe alternativ keine Immunsuppression mit dem Calcineurin-Inhibitor Tacrolimus, dessen prozentualer Anteil in der Vergleichsgruppe bei 19 % lag.

Bei keinem der Patienten mit verschlechterter Nierenfunktion erfolgte eine immunsuppressive Kombinationstherapie unter Zunahme von Azathioprin oder Everolimus.

Die Gabe von Cyclophosphamid bestand nur in der Gruppe mit verschlechterter Nierenfunktion nach 3 Monaten (16,7 %, $p = 0,010$).

3.3.1 Daten der immunsuppressiven Therapie der Subgruppe

Einen Überblick über die Verteilung der immunsuppressiven Therapie in der Subgruppe liefert Tabelle 16.

Tabelle 16: Prozentuale Verteilung der immunsuppressiven Therapie der Subgruppe

	Stabile Nierenfunktion (n=15)	Verschlechterte Nierenfunktion (n=3)	Gesamtzahl (n=18)	p
CSA, n(%)	12 (80)	2 (66,7)	14 (77,8)	0,612
Tacrolimus, n(%)	3 (20)	1 (33,3)	4 (22,2)	0,612
MMF, n (%)	9 (60)	1 (33,3)	10 (55,6)	0,396
Azathioprin, n (%)	3 (20,0)	2 (66,7)	5 (27,8)	0,099
Everolimus, n (%)	1 (6,7)	0 (0)	1 (5,6)	0,645
Sirolimus, n (%)	1 (6,7)	0 (0)	1 (5,6)	0,645
Cyclophosphamid, n (%)	1 (6,7)	0 (0)	1 (5,6)	0,645

CSA, Ciclosporin; MMF, Mycophenolat-Mofetil.

Hinsichtlich der Gesamtverteilung erfolgte in der Subgruppe am häufigsten die Gabe des Calcineurin-Inhibitors CSA (77,8 %) versus Tacrolimus (22,2 %), entsprechend einer Verteilung in der Gruppe mit stabiler Nierenfunktion von 80% versus 20%. In der Gruppe mit verschlechterter Nierenfunktion lag der CSA-Anteil prozentual etwas niedriger (66,7 %) bei entsprechend höherem prozentualem Anteil von Tacrolimus (33,3 %).

Die Gabe von Azathioprin erfolgte in der Gruppe mit verschlechterter Nierenfunktion nahezu doppelt so häufig als die Gabe von MMF (66,7 % versus 33,3 %). Dieser Trend war leider aufgrund der geringen Fallzahlen nicht signifikant.

In der Gruppe mit stabiler Nierenfunktion zeigte sich ein umgekehrtes Verhältnis (MMF 60 % versus Azathioprin 20 %).

Bei allen Patienten der Subgruppe erfolgte im Rahmen der immunsuppressiven Kombinationstherapie die Gabe von Prednisolon (100%, n = 18).

3.4 Angiographische Daten

Die koronarangiographischen Befunde wurden einschließlich der kumulativen Kontrastmittelmenge erhoben und sind in Tabelle 17 aufgeführt. Ferner wurden jene Patienten erfasst, die nach Koronarangiographie prophylaktisch eine intermittierende Hämodialyse bekamen.

Tabelle 17: Angiographische Daten

	Stabile Nierenfunktion (n=62)	Verschlechterte Nierenfunktion (n=6)	Gesamtzahl (n=68)	p
KHK, n (%)				0,686
Ausschluss Koronarsklerose	55 (88,7)	6 (100)	61 (89,7)	
1-Gefäßkrankung	5 (8,1)	0 (0)	5 (7,4)	
	2 (3,2)	0 (0)	2 (2,9)	
PCI, n (%)	1 (1,6)	0 (0)	1 (1,5)	0,752
Systolische LV-Funktion, n (%)				0,800
Normal \geq 55%	53 (85,5)	6 (100)	59 (86,8)	
Leichtgradig eingeschränkt 45 - 54 %	3 (4,8)	0 (0)	3 (4,4)	
Mittelgradig eingeschränkt 36 - 44%	5 (8,1)	0 (0)	5 (7,4)	
Hochgradig eingeschränkt \leq 35%	1 (1,7)	0 (0)	1 (1,5)	
EF %, (Mittelwert \pm SD)	67,5 \pm 11,0	78,3 \pm 10,8	68,5 \pm 11,3	0,025
Kontrastmittel-Menge, ml (Mittelwert \pm SD)	128 \pm 49,5	109 \pm 34,4	126 \pm 48,5	
Dialyse nach Koronarangiographie, n (%)	19 (30,6)	2 (33,3)	21 (30,9)	0,892

KHK, koronare Herzerkrankung; LV, linker Ventrikel; EF, Ejektionsfraktion; SD, Standardabweichung.

Eine KHK des Transplantats konnte insgesamt bei 89,7 % des Gesamtkollektivs bei glatten Koronarien ausgeschlossen werden. Eine Koronarsklerose (8,1 %) sowie eine koronare 1-Gefäßerkrankung (3,2 %) fanden sich nur in der Gruppe mit stabiler Nierenfunktion. Eine perkutane Koronarintervention (PCI) war nur in dieser Gruppe notwendig (1,6 %).

Bei keinem der Patienten des Gesamtkollektivs fand sich eine Transplantatvaskulopathie (TVP).

Die kumulative Kontrastmittelmenge lag in der Gruppe mit stabiler Nierenfunktion im Mittel höher als in der Vergleichsgruppe mit verschlechterter Nierenfunktion ($128 \pm 49,6$ ml versus $109 \pm 34,4$ ml), was durch die erforderliche Koronarintervention in der ersten Gruppe zu erklären ist.

Als Kontrastmittelart wurde bei allen Patienten ein nicht-ionisches, nieder-osmolares Kontrastmittel verwendet (100 %, n = 68).

Die Auswurfleistung des linken Ventrikels wird als Ejektionsfraktion (EF, Angabe in %) bezeichnet. Die globale systolische linksventrikuläre Funktion war in der Gruppe mit stabiler Nierenfunktion bei 85,5 % der Patienten normal und bei 4,8 % der Patienten leichtgradig eingeschränkt. Bei 8,1 % der Patienten wurde eine mittelgradig eingeschränkte sowie bei 1,7 % der Patienten eine hochgradig eingeschränkte systolische linksventrikuläre Funktion erhoben. Aus der Vergleichsgruppe mit verschlechterter Nierenfunktion hatten alle Patienten eine normale systolische linksventrikuläre Funktion (100 %, n = 6). In der Gesamtanalyse war die Ejektionsfraktion ein signifikant klinischer Marker für die erhöhte Wahrscheinlichkeit, eine Verschlechterung der Nierenfunktion zu erleiden ($p = 0,025$).

Eine prophylaktische Dialysebehandlung nach Koronarangiographie wurde bei 30,9 % Patienten des Gesamtkollektivs durchgeführt. Es zeigte sich prozentual ein vergleichbarer Gesamtanteil in beiden Gruppen (30,6 % in der Gruppe mit stabiler versus 33,3 % in der Gruppe mit verschlechterter Nierenfunktion).

3.4.1 Angiographische Daten der Subgruppe

Einen Überblick über die angiographischen Daten der Subgruppe liefert Tabelle 18.

Tabelle 18: Angiographische Daten der Subgruppe

	Stabile Nierenfunktion (n=15)	Verschlechterte Nierenfunktion (n=3)	Gesamtzahl (n=18)	p
KHK, n (%)				0,799
Ausschluss	13 (86,7)	3 (100)	16 (88,9)	
Koronarsklerose	1 (6,7)	0 (0)	1 (5,6)	
1-Gefäßerkrankung	1 (6,7)	0 (0)	1 (5,6)	
Systolische LV-Funktion, n (%)				0,021
Normal \geq 55%	15 (100)	2 (66,7)	17 (94,4)	
Leichtgradig eingeschränkt 45 - 54 %	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Mittelgradig eingeschränkt 36 - 44%	0 (0)	1 (33,3)	1 (5,56)	
Hochgradig eingeschränkt \leq 35%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
EF %, (Mittelwert \pm SD)	71,0 \pm 8,7	58,7 \pm 13,8	68,9 \pm 10,4	0,057
Kontrastmittel-Menge, ml (Mittelwert \pm SD)	118 \pm 52,7	112 \pm 17,6	117 \pm 48,2	0,843
Dialyse nach Koronarangiographie, n (%)	2 (13,3)	1 (33,3)	3 (16,7)	0,396

KHK, koronare Herzerkrankung; LV, linker Ventrikel; EF, Ejektionsfraktion; SD, Standardabweichung.

Eine KHK des Transplantats konnte insgesamt bei 88,9 % der Subgruppe bei glatten Koronarien ausgeschlossen werden. Eine Koronarsklerose (6,7 %) sowie eine koronare 1-Gefäßerkrankung (6,7 %) fanden sich nur in der Subgruppe bei Patienten mit stabiler Nierenfunktion. Eine perkutane Koronarintervention (PCI) war insgesamt bei keinem der Patienten aus der Subgruppe notwendig.

Die kumulative Kontrastmittelmenge lag in der Subgruppe mit stabiler Nierenfunktion im Mittel bei $118 \pm 52,7$ ml und lag damit tendenziell höher als in der Vergleichsgruppe mit verschlechterter Nierenfunktion ($112 \pm 17,6$ ml).

Die globale systolische linksventrikuläre Funktion war in der Gruppe mit stabiler Nierenfunktion bei allen Patienten normal (100 %, n = 15). In der Vergleichsgruppe mit verschlechterter Nierenfunktion war die linksventrikuläre Funktion bei 66,7 % der Patienten normal und bei 33,3 % der Patienten global mittelgradig eingeschränkt. In der Gesamtanalyse war die globale systolische linksventrikuläre Funktion ein signifikanter klinischer Marker für die erhöhte Wahrscheinlichkeit, eine Nierenfunktionsverschlechterung zu erleiden ($p = 0,021$).

In der Gruppe mit verschlechterter Nierenfunktion wurde bei 33,3 % der Patienten eine prophylaktische Dialysebehandlung nach Koronarangiographie durchgeführt, die dann im kurzen klinischen Verlauf von 24 bis 72 Stunden nach Kontrastmittelexposition ein akutes Nierenversagen erlitten. In der Gruppe mit stabiler Nierenfunktion lag der prozentuale Anteil einer prophylaktischen Dialysebehandlung mit 13,3 % deutlich geringer.

4 Diskussion

In den retrospektiv erhobenen und analysierten Daten von 68 herztransplantierten Patienten, die in unserem Beobachtungszeitraum ihre erste Koronarangiographie nach Transplantation erhielten, wurde bei 8,8 % nach 3 Monaten eine Nierenfunktionsverschlechterung im Rahmen der regulären Kontrolluntersuchung festgestellt.

Aufgrund des relativ langen Zeitintervalls von 3 Monaten kann die Inzidenz in dem Gesamtkollektiv nicht mit den gängigen Studien verglichen werden, bei denen vorrangig die Inzidenz einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie (CIN) untersucht wurde und nicht die Nierenfunktionsverschlechterung im Langzeitverlauf. Lediglich in der Studie von Reinecke et al. wurden Patienten mit CIN auch im Langzeitverlauf beobachtet, wobei Patienten mit weiterhin erhöhten Kreatininwerten nach 30 bis 60 Tagen eine deutlich höhere Zwei-Jahres-Mortalität hatten (46 % versus 17 %, $p = 0,002$) (39).

Da es bei einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie normalerweise zu einer Erholung der Nierenfunktion nach ungefähr ein bis drei Wochen auf Ausgangsniveau kommt, ist es bemerkenswert, dass bei unserem Patientenkollektiv eine Nierenfunktionsverschlechterung im Intervall von 3 Monaten festzustellen war.

Es stellt sich also die Frage, ob weitere Faktoren eine mögliche Rolle spielen, um dieses Ergebnis besser einordnen zu können.

Insgesamt handelte es sich bei unserem Kollektiv um Patienten, die im Mittel bereits eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion hatten ($1,7 \text{ mg/dl} \pm 0,6$, $p = 0,041$). Dies ist zum einen durch medikamentöse Vorbehandlungen, Art- und Dauer der Krankheitsgeschichte, die letztendlich zur Transplantation führte, zu erklären, zum anderen zusätzlich mit bedingt durch die Einnahme von Immunsuppressiva mit potenzieller Nephrotoxizität. So nahmen in unserer Untersu-

chung des Gesamtkollektivs alle Patienten der Gruppe mit verschlechterter Nierenfunktion Ciclosporin ein.

Auffällig war, dass in den Gruppen mit verschlechterter Nierenfunktion bei der Indikation zur Herztransplantation die Dilatative Kardiomyopathie prozentual am häufigsten vertreten war (50 % im Gesamtkollektiv und 66,7 % in der Subgruppe). Es scheint, dass die im Vorfeld bestandene reduzierte renale Perfusion auch im postoperativen Langzeitverlauf von Bedeutung ist. Dass die Ejektionsfraktion ein wichtiger Prädiktor für eine Nierenfunktionsverschlechterung ist, konnte sowohl in dieser Arbeit ($p = 0,025$) als auch für die kontrastmittelinduzierte Nephropathie in aktuellen Studien nachgewiesen werden (30).

In Hinblick auf eine vorangegangene renale Minderperfusion ist es denkbar, dass die Nierenfunktion im Langzeitverlauf nach Transplantation noch von weiteren Faktoren abhängt, wie z. B. vom Einsatz einer mechanischen Unterstützung („assist devices“) vor Transplantation und Dauer der Herz-Lungen-Maschine während der Transplantation.

In der Subgruppe ist trotz der relativ kleinen Anzahl von 18 Patienten eine begrenzte Aussage hinsichtlich der Inzidenz einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie möglich. Hierbei zeigte sich eine Inzidenz von 16,7 %, was vergleichbar ist mit den Ergebnissen vorheriger Studien, bei denen eine Inzidenz von 12-14 % nach Kontrastmittelexposition beschrieben wurde (19, 29).

Ferner zeigt sich in der Subgruppenanalyse eine Übereinstimmung dahingehend, dass eine vorbestehende eingeschränkte Nierenfunktion ein prognostisch ungünstiger Faktor ist, ein kontrastmittelinduziertes akutes Nierenversagen zu entwickeln. Während die Patienten mit einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie im Mittel Kreatinin-Ausgangswerte $\geq 2,0$ mg/dl hatten (SD $\pm 0,3$), lag der Ausgangswert in der Gruppe mit stabiler Nierenfunktion im Mittel bei 1,8 mg/dl (SD $\pm 0,4$). Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Hall et al., die bei

Kreatinin-Werten ab $\geq 2,0$ mg/dl eine höhere Inzidenz einer Kontrastmittelinduzierten Nephropathie erheben konnten (15).

Von den Diabetikern der Subgruppe entwickelten 25 % eine Kontrastmittelinduzierte Nephropathie. Bei den Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus lag die Inzidenz bei 33,3 %. In den Studien wurden vergleichbare Zahlen erhoben. Topak et al. beschrieben bei Diabetikern eine Inzidenz von 20 % (47), in anderen Studien variierte die Inzidenz zwischen 5,6 - 29,4 % (4, 37).

Nikolsky et al. wiesen in ihrer Studie nach, dass ein niedriger Hämatokrit-Wert ein signifikanter Prädiktor für die Entstehung einer Kontrastmittelinduzierten Nephropathie ist (35). Hierbei dürfte insbesondere ein direkter Zusammenhang zum oxidativen Stress bestehen, der unter anderem bei der Pathogenese der CIN eine wichtige Rolle spielt. In unserer Untersuchung konnten wir bestätigen, dass die Patienten der Subgruppe mit Nierenfunktionsverschlechterung die niedrigsten Hämoglobin-Ausgangswerte hatten (10,3 g/dl \pm 0,5). Unsere Analyse ergab insgesamt für Patienten mit Anämie eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, eine Kontrastmittelinduzierte Nephropathie zu entwickeln ($p = 0,036$).

McCullough et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass die Menge der Kontrastmittelgabe entscheidend für das Risiko einer Kontrastmittelinduzierten Nephropathie ist. Bei einer Menge von < 100 ml zeigte sich ein geringes Gesamtrisiko (29). In unserer Untersuchung wurden innerhalb der Gruppen vergleichbare Kontrastmittelmengen gegeben, so dass aus den Daten kein Trend abgelesen werden kann.

Die Auswertung der Daten ergab, dass in der Gruppe mit Kontrastmittelinduzierter Nephropathie 66,7 % der Transplantierten mit dem potenziell nephrotoxischem Immunsuppressivum Ciclosporin eingestellt waren. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die Patienten im ersten Jahr nach Herztransplantation noch hohe Ciclosporin-Zielspiegel hatten. Es gibt nur wenige Studien, die die Inzidenz einer Kontrastmittelinduzierten Nephropathie bei Transplantierten un-

tersuchen. Ahuja et al. werteten retrospektiv die Daten von 144 Nierentransplantierten aus, wobei für die Gesamtgruppe eine Inzidenz der CIN von 21,2 % ermittelt wurde (1).

Zu Beginn unseres Beobachtungszeitraums wurde bei Herztransplantierten mit chronischer Niereninsuffizienz noch prophylaktisch eine Hämodialyse durchgeführt. Nach aktueller Studienlage wird dies mittlerweile nicht mehr praktiziert, da hierdurch klinisch kein Vorteil besteht bzw. diese Patienten im Langzeitverlauf sogar schlechter abschneiden (39, 50). In unserer Untersuchung konnten weder in der Subgruppe noch im Gesamtkollektiv, bei insgesamt vergleichbarer Dialysehäufigkeit, ein Unterschied im jeweiligen Beobachtungszeitraum erhoben werden.

Im Rahmen unserer Untersuchung konnte aufgrund ihres retrospektiven Charakters und des relativ langandauernden Intervalls des Patienteneinschlusses nicht ausreichend erfasst werden, ob und in welchem Umfang eine ausreichende Hydrierung vor Kontrastmittelexposition erfolgte. Dies wäre im Gruppenvergleich von Interesse gewesen, da in zahlreichen Studien die Wirksamkeit einer ausreichenden Hydrierung belegt wurde (33, 37, 39, 44).

Mehran et al. zeigten in Ihrer Studie, dass eine reduzierte systolische linksventrikuläre Funktion mit einem höheren Risiko für eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie einhergeht (30). Dies deckt sich mit unserer Subgruppen-Analyse ($p = 0,021$).

Hinsichtlich der Mortalitätsrate (17,6 % des Gesamtkollektivs) ist eine Einordnung im Zusammenhang zur Nierenfunktionsverschlechterung, wie sie in zahlreichen Studien mit kontrastmittelinduzierter Nephropathie erfolgte (37, 39), bei dieser Arbeit schwierig. Weitere klinische Komplikationen, wie eine Abstoßungsreaktion und/ oder Infektionen unter Immunsuppression, konnten nicht ausreichend miterfasst werden. Dies wäre aber für die Interpretation der Mortalitätsrate bedeutsam.

4.1 Zusammenfassung

In dieser Untersuchung fand sich ein Anteil von 8,8 % Patienten, die in der 3-Monats-Kontrolle nach Koronarangiographie eine verschlechterte Nierenfunktion aufwiesen. Es sollte berücksichtigt werden, dass es sich hierbei um ein spezielles Patientenkollektiv handelt. Neben der Prävalenz zahlreicher Risikofaktoren, die fix und/ oder modifizierbar sind, muss der Notwendigkeit einer Immunsuppression Rechnung getragen werden, die zum Teil mit einer zusätzlichen potenziellen Nephrotoxizität einhergeht. In der Auswertung der Gesamt- und Subgruppe konnten zum Teil signifikante Prävalenzen und Inzidenzen erhoben werden, die mit der aktuellen Studienlage übereinstimmen.

Die Nierenfunktionsverschlechterung wird auch in Zukunft ein klinisch relevantes Thema bleiben.

5 Ausblick

Eine Nierenfunktionsverschlechterung kann multifaktoriell bedingt sein mit zum Teil erheblichen Auswirkungen auf das Langzeitüberleben dieser Patienten. Für eine Prävention ist die Kenntnis und Identifikation möglicher Risikofaktoren sowie die Weiterentwicklung diagnostischer Verfahren wesentlich, um eine Kontrastmittelexposition im Rahmen der Diagnostik zu reduzieren.

Die Weiterentwicklung neuer Immunsuppressiva ohne Nephrotoxizität kann ferner eine Dosisreduktion der bewährten Calcineurin-Inhibitoren mit sich bringen. Dies wird Gegenstand weiterer Studien und Forschung sein.

6 Literatur

1. Ahuja T S, Niaz N, Agraharkar M (2000) Contrast-induced nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Clin Nephrol.* 54 (1), S. 11-14.
2. Alamartine E., Phayphet M., Thibaudin D., et al. (2003) Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: incidence, risk factors, and compliance with recommendations. *Eur J Intern Med.* 14 (7), S. 426–431.
3. Azmus Alexandre D, Gottschall Carlos, Manica Andre, et al. (2005) Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy. *J Invasive Cardiol.* 17 (2), S. 80-84.
4. Bagshaw S. M, Ghali W. A (2004) Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2 (1), S. 38.
5. Bartholomew Beth A, Harjai Kishore J, Dukkipati Srinivas, et al. (2004) Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol.* 93 (12), S. 1515-1519
6. Briguori C., Colombo A., Airoldi F., et al. (2004) N-Acetylcysteine versus fenoldopam mesylate to prevent contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol.* 44 (4), S. 762.
7. Cirit Mustafa, Toprak Omer, Yesil Murat, et al. (2006) Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors as A Risk Factor for Contrast-Induced Nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 104 (1), S. c20-c27

8. Cooper D K (2001) Christiaan Barnard and his contributions to heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 20 (6), S. 599-610.
9. Dangas G., Iakovou I., Nikolsky E., et al. (2005) Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol.* 95 (1), S. 13–19.
10. Delgado J F, Crespo M G, Manito N, et al. (2009) Usefulness of sirolimus as rescue therapy in heart transplant recipients with renal failure: analysis of the Spanish Multicenter Observational Study (RAPACOR). *Transplant Proc.* 41 (9), S. 3835-3837.
11. Eisen H. J, Tuzcu E. M, Dorent R., et al. (2003) Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med.* 349 (9), S. 847.
12. Fishman Jay A (2007) Infection in solid-organ transplant recipients. *The N Engl J Med.* 357 (25), S. 2601-2614.
13. Flammer A. J, Ruschitzka F., Hermann M. (2009) Langzeitergebnisse nach Herztransplantation. *Kardiovaskuläre Medizin.* 12 (10), S. 272–8.
14. Gullestad Lars, Iversen Martin, Mortensen Svend-Aage, et al. (2010) Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. *Transplantation.* 89 (7), S. 864-872.
15. Hall K A, Wong R W, Hunter G C, et al. (1992) Contrast-induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy. *J Surg Res.* 53 (4), S. 317-320.
16. Herold Gerd, Amberger Christopher, Aliani Schahin et al. (2008) *Innere Medizin.* Herold, Köln.

17. Herzog Anna Laura, Wanner Christoph (2008) Case Report: Atheroembolic renal disease in a 72-year-old patient through coronary intervention after myocardial infarction. *Hemodial Int.* 12 (4), S. 406-411.
18. Hosseinpour A, Cullen S, Tsang V (2006) Transplantation for adults with congenital heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 30 (3), S. 508-514.
19. Hou SH, Bushinsky D, Wish JB (1983) Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med.* 74 (2), S. 243-248.
20. Hunt S. A, Haddad F. (2008) The changing face of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 52 (8), S. 587.
21. Jo Sang-Ho, Youn Tae-Jin, Koo Bon-Kwon, et al. (2006) Renal Toxicity Evaluation and Comparison Between Visipaque (Iodixanol) and Hexabrix (Ioxaglate) in Patients With Renal Insufficiency Undergoing Coronary Angiography: The RECOVER Study: A Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol.* 48 (5), S. 924-930.
22. Kay J., Chow W. H, Chan T. M, et al. (2003) Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 289 (5), S. 553.
23. Kini Annapoorna S., Mitre Cristina A., Kim Michael, et al. (2002) A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: Effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 55 (2), S. 169-173.
24. Land Walter Gottlieb (2005) *Immunsuppressive Therapie.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

25. Levy E M, Viscoli C M, Horwitz R I (1996) The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA*. 275 (19), S. 1489-1494.
26. Lietz Katherine, Long James W., Kfoury Abdallah G., et al. (2007) Outcomes of Left Ventricular Assist Device Implantation as Destination Therapy in the Post-REMATCH Era: Implications for Patient Selection. *Circulation*. 116 (5), S. 497-505.
27. Magee J C, Barr M L, Basadonna G P, et al. (2007) Repeat organ transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant*. 7 (5 Pt 2), S. 1424-1433.
28. Marenzi G., Lauri G., Assanelli E., et al. (2004) Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 44 (9), S. 1780–1785.
29. McCullough M. D., Wolyn M. D., Peter A., et al. (1997) Acute Renal Failure After Coronary Intervention:: Incidence, Risk Factors, and Relationship to Mortality. *Am J Med*. 103 (5), S. 368–375.
30. Mehran R., Stone G. W, others, et al. (2004) A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention:: Development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 44 (7), S. 1393–1399.
31. Merten G. J, Burgess W. P, Gray L. V, et al. (2004) Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 291 (19), S. 2328.
32. Mewis Chrsitian, Riessen Reimer, Spyridopoulos Ioakim (2006) *Kardiologie compact Alles für Station und Facharztprüfung*. Thieme, Stuttgart.

33. Mueller Christian, Buerkle Gerd, Buettner Heinz J, et al. (2002) Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med.* 162 (3), S. 329-336.
34. Nallamotheu B. K, Shojania K. G, Saint S., et al. (2004) Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med.* 117 (12), S. 938–947.
35. Nikolsky E., Lasic Z., Mehran R., et al. (2005) Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int.* 67 (2), S. 706–713.
36. Oosterlee Arie, Rahmel Axel (2009) Annual Report 2009. [http://www-eurotransplant.org](http://www.eurotransplant.org). S. 51-53.
37. Pucelikova T., Dangas G., Mehran R. (2008) Contrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 71 (1), S. 62–72.
38. Raichlin E., Bae J. H, Khalpey Z., et al. (2007) Conversion to sirolimus as primary immunosuppression attenuates the progression of allograft vasculopathy after cardiac transplantation. *Circulation.* 116 (23), S. 2726.
39. Reinecke Holger, Fobker Manfred, Wellmann Jürgen, et al. (2006) A randomized controlled trial comparing hydration therapy to additional hemodialysis or N-acetylcysteine for the prevention of contrast medium-induced nephropathy. *Clin Res Cardiol.* 96 (3), S. 130-139.
40. Rihal C. S, Textor S. C, Grill D. E, et al. (2002) Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 105 (19), S. 2259.

41. Salzberg S, Lachat M, Zünd G, et al. (2003) Left ventricular assist device as bridge to heart transplantation--lessons learned with the MicroMed DeBakey axial blood flow pump. *Eur J Cardiothorac Surg.* 24 (1), S. 113-118.
42. Scheld Hans H., Hammel Dieter, Schmid Christof, et al. (2001) Leitfaden Herztransplantation. Interdisziplinäre Betreuung vor, während und nach Herztransplantation, Steinkopf Verlag, Darmstadt.
43. Sipahi Ilke, Starling Randall C (2007) Cardiac allograft vasculopathy: an update. *Heart Fail Clin.* 3 (1), S. 87-95.
44. Solomon R (1998) Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int.* 53 (1), S. 230-242, doi: 10.1038/sj.ki.4495510.
45. Taylor David O, Edwards Leah B, Aurora Paul, et al. (2008) Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report--2008. *J Heart Lung Transplant.* 27 (9), S. 943-956.
46. Tepel M., van der Giet M., Schwarzfeld C., et al. (2000) Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med.* 343 (3), S. 180.
47. Toprak O., Cirit M., Yesil M., et al. (2007) Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 22 (3), S. 819.
48. Valantine H. (2004) Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. *J Heart Lung Transplant.* 23 (5), S. S187–S193.
49. Valantine Hannah A. (2004) The Role of Viruses in Cardiac Allograft Vasculopathy. *Am J Transplant.* 4 (2), S. 169-177.

50. Vogt B., Ferrari P., Schönholzer C., et al. (2001) Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful* 1. *Am J Med.* 111 (9), S. 692–698.

51. Wallner Manfred (2006) Arterielle Hypertonie und chronische Niereninsuffizienz - ein Aufruf zum Handeln! *J Hyperton.* 10 (4), S. 13–18.

8 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Lars Eckardt und Herrn Prof. Dr. med. Holger Reinecke für die Möglichkeit, unter Ihrer kommissarischen Leitung diese Arbeit in Ihrer Klinik anzufertigen.

Herrn Prof. Dr. med. Holger Reinecke darüber hinaus für sein Vertrauen und für die freundschaftliche und kollegiale Betreuung.

Herrn Dr. med. Jörg Stypmann, Herrn Dr. med. Stefan Gunia und Frau Cornelia Ernst für Ihre freundschaftliche Unterstützung und Erfahrung aus der Herztransplantationsambulanz.

Den Mitarbeitern aus dem Universitätsklinikum Münster für die Versorgung, Dokumentation und Verlaufsbeobachtung der Patienten.

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Günter Breithardt für die intensiven Lehrjahre.

Herzlichen Dank an Jette, Matthias und Sylvia für Ihre unerschöpfliche und erfrischende Motivation.

9 Abkürzungen

ACE	(engl.) = Angiotensin-converting enzyme
ANV	Akutes Nierenversagen
ARVCM	(engl.) = Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy
BMI	(engl.) = Body mass index
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CIN	(engl.) = Contrast-induced nephropathy
CSA	Ciclosporin
CSE	Cholesterase-Synthese-Enzym
DCM	(engl.) = Dilated cardiomyopathy
EF	Ejektionsfraktion
engl.	Englisch
et al.	(lat.) = et alii
Fkt.	Funktion
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
H	(engl.) = Hour
HCM	(engl.) = Hypertrophic cardiomyopathy
HDL	(engl.) = High density lipoproteins
HLA	(engl.) = Human leucocyte antigens
HOCM	(engl.) = Hypertrophic obstructive cardiomyopathy
HTX	(engl.) = Heart exchange
IABP	intra-aortale Ballonpumpe
IL	Interleukin
IMPDH	Inosinmonophosphat-Dehydrogenase
ISHLT	(engl.) = International Society for Heart and Lung Transplantation
KHK	Koronare Herzerkrankung
lat.	Lateinisch
LDL	(engl.) = Low density lipoproteins
LV	Linker Ventrikel
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MDRD	(engl.) = Modification of diet in renal disease
MPA	Mycophenolsäure
NaCl	Natriumchlorid
NSAID	(engl.) = Non-steroidal anti-inflammatory drug
PCI	(engl.) = Percutaneous coronary intervention
RPGN	Rapid progrediente Glomerulonephritis

SD	Standardabweichung
TAC	Tacrolimus
TCGF	(engl.) = T-cell growth factor
TVP	Transplantatvaskulopathie
USA	(engl.) = United States of America
vgl.	Vergleiche
z.B.	Zum Beispiel