

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik C (Kardiologie und Angiologie)
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Günter Breithardt -

**Kontrastmittelinduziertes Nierenversagen
nach Koronarangiographie**

Eine prospektive kontrollierte klinische Studie an 213 Patienten

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Fleiter, Jörn

Hamm

2005

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Holger Reinecke

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Roland Schaefer

Tag der mündlichen Prüfung: 11.08.2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik C (Kardiologie und Angiologie)
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Günter Breithardt
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Holger Reinecke
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Roland Schaefer

Zusammenfassung

Kontrastmittelinduziertes Nierenversagen nach Koronarangiographie

Eine prospektive kontrollierte klinische Studie an 213 Patienten

Jörn Fleiter

Aufgrund einer gestiegenen Zahl von Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen, die zudem immer häufiger Kontrastmittel im Rahmen von bildgebenden Verfahren erhalten, besitzt das Thema des kontrastmittelinduzierten Nierenversagens (KIN) und die assoziierten Präventionsmöglichkeiten große Relevanz.

In einer prospektiven, randomisierten Studie mit 213 Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung untersuchten wir drei verschiedene Präventionsmöglichkeiten des KIN. Verglichen wurden erstens eine alleinige forcierte Diurese mit 500 ml 0,9%NaCl-Lösung + 500 ml einer 5%igen Glucoselösung jeweils vor und nach der Untersuchung, zweitens eine forcierte Diurese + einmalige Hämodialyse und drittens eine forcierte Diurese + tägliche Gabe von jeweils 2x600mg des Antioxidants Acetylcystein über 2 Tage. Patienten mit einem Serumkreatininwert zwischen 1,3-3,5 mg/dl, welche am Folgetag einer Koronarangiographie mit dem niedrig-osmolaren Kontrastmittel Iopromide unterzogen werden sollten, wurden befragt und nach Zustimmung einem der drei Therapiearme zugewiesen. Anschließend wurden Kreatininwerte jeweils 24 und 48 Stunden nach der Kontrastmittelexposition als Marker für die Nierenfunktion untersucht. Ein akutes Nierenversagen wurde definiert als ein Anstieg des enzymatisch bestimmten Serumkreatinins um mehr als 0,5 mg/dl oder 25% des Ausgangswertes.

Insgesamt entwickelten 33 von 213 Patienten (15,5%) ein KIN, 11 von 76 (14,5%) in der Diurese-Gruppe, 15 von 71 (21,1%) in der Dialyse-Gruppe und 7 von 66 (10,6%) in der Acetylcystein-Gruppe. In der Diurese-Gruppe stieg das mittlere Serumkreatinin von 1,30 mg/dl (95% KI 1,24-1,37) auf 1,46 mg/dl (95% KI 1,34-1,59) nach 48 Stunden, in der Dialyse-Gruppe von 1,45 mg/dl (95% KI 1,34-1,57) auf 1,67 mg/dl (95% KI 1,47-1,89) und im Acetylcystein-Arm von 1,31 mg/dl (95% KI 1,21-1,40) auf 1,44 mg/dl (95% KI 1,31-1,56). Alle Unterschiede zwischen den Therapiegruppen waren statistisch nicht signifikant. Untergruppen wurden gebildet für Patienten mit mäßigem Risiko für die Entwicklung eines KIN (Ausgangskreatinin <2 mg/dl, kein Diabetes mellitus) und hohem Risiko (≥ 2 mg/dl oder Diabetes mellitus). Es ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Zusammenfassend ergibt sich, dass die zusätzlichen Präventionsmaßnahmen der einmaligen Hämodialyse oder die Gabe von Acetylcystein keinen Vorteil in der Prävention des KIN, ausgelöst durch das niedrig-osmolale Kontrastmittel Iopromide, ergeben gegenüber der Standardinfusionstherapie mit 0,9%-NaCl-Lösung und 5%-Glucoselösung. Die bereits in früheren Studien identifizierten Risikofaktoren für die Entstehung eines KIN Diabetes mellitus und eine hohe Kontrastmitteldosis wurden ebenfalls bestätigt. Ein neuer Faktor könnte das Lp(a) sein, dass bei Patienten mit KIN stark erhöht war ($p < 0,01$).

Tag der mündlichen Prüfung: 11.08.2005

Meiner Familie

1. Einleitung	7
1.1. Kontrastmittel-induziertes Nierenversagen	8
1.1.1. Definition	8
1.1.2. Pathogenese	8
1.1.3. Hämodynamik	9
1.1.4. Tubuläre Toxizität	10
1.2. Risikofaktoren	11
1.2.1. Vorbestehende Niereninsuffizienz	11
1.2.2. Diabetes mellitus	12
1.2.3. Kontrastmitteldosis	12
1.2.4. Weitere Faktoren	13
1.2.5. Zusammenfassung	13
1.3. Prävention	14
1.3.1. Hydratation	14
1.3.2. Diuretika	15
1.3.3. Kontrastmittel	15
1.3.4. N-Acetylcystein	16
1.3.5. Hämodialyse	17
1.3.6. Vasodilatoren	18
1.3.7. Zusammenfassung	19
1.4. Zielsetzung und Abgrenzung zu anderen Arbeiten	19
2. Studienentwurf, Patienten und Methoden	20
2.1. Untersuchungsaufbau	20
2.2. Therapiearme	21
2.3. Ablaufplan	22
2.4. Risikogruppen	23
2.5. Patienten	23
2.5.1. Rekrutierung	23
2.6. Material	24
2.6.1. Röntgenkontrastmittel	24
2.6.2. Medikamente	24
2.6.3. Koronarangiographie	25
2.6.4. Hämodialyse	25
2.7. Laborparameter	26
2.7.1. Serumkreatinin	26
2.7.2. Enzymatische Bestimmung des Serumkreatinins	26
2.7.3. Endogene Kreatininclearance	26
2.7.4. Langzeitbeobachtung	27
2.8. Statistische Methoden	27

3. Untersuchungsergebnisse	29
3.1. Patienten	29
3.1.1. Altersverteilung	31
3.1.2. Größe und Body-Mass-Index (BMI)	31
3.1.3. Kreatinin vor Untersuchung	32
3.1.4. Harnstoff (blood urea nitrogen, BUN)	32
3.1.5. Risikofaktoren und Begleiterkrankungen	32
3.2. Entwicklung des Serumkreatinins	34
3.2.1. Verläufe aller Patienten	35
3.2.2. Gesamtkollektiv	37
3.2.2.1. Absoluter Kreatininverlauf	37
3.2.2.2. Relativer Kreatininverlauf nach 24 Stunden	38
3.2.2.3. Relativer Kreatininverlauf nach 48 Stunden	39
3.2.2.4. Statistische Analyse	40
3.2.3. Gruppe I: Patienten mit mäßigem Risiko	41
3.2.3.1. Absoluter Kreatininverlauf	41
3.2.3.2. Relativer Kreatininverlauf nach 24 Stunden	42
3.2.3.3. Relativer Kreatininverlauf nach 48 Stunden	43
3.2.3.4. Statistische Analyse für Gruppe I	44
3.2.4. Gruppe II: Patienten mit hohem Risiko	45
3.2.4.1. Absoluter Kreatininverlauf	45
3.2.4.2. Relativer Kreatininverlauf nach 24 Stunden	46
3.2.4.3. Relativer Kreatininverlauf nach 48 Stunden	47
3.2.4.4. Statistische Analyse für Gruppe II	48
3.3. Kontrastmittelinduziertes Nierenversagen	49
3.3.1. Häufigkeiten Gesamtkollektiv	49
3.3.2. Häufigkeiten des KIN für Patienten mit mäßigem Risiko	50
3.3.3. Häufigkeiten des KIN für Patienten mit hohem Risiko	51
3.3.4. Einflussgrößen und Risikofaktoren	52
3.3.4.1. Gesamtkollektiv	53
3.3.4.2. Diurese-Gruppe	54
3.3.4.3. Dialyse-Gruppe	55
3.3.4.4. N-ACC Gruppe	56
4. Diskussion	57
4.1. Entwicklung des Serumkreatinins	58
4.2. Inzidenz des akuten Nierenversagens	60
5. Literaturverzeichnis	65
6. Danksagung	73
7. Lebenslauf	74
8. Veröffentlichungen	75

1. Einleitung

Aufgrund einer immer größer werdenden Lebenserwartung der Bevölkerung steigen sowohl die Zahlen der jährlich durchgeführten Linksherzkatheteruntersuchungen, wie auch Alter und Comorbiditäten der einzelnen Patienten deutlich an. Im Jahr 2002 wurden in der Bundesrepublik Deutschland nach Zahlen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 641.973 diagnostische und 208.178 interventionelle Koronarangiographien durchgeführt [42]. Ein großes Problem hierbei ist, dass bei einer wachsenden Zahl von Patienten eine chronische Einschränkung der Nierenfunktion besteht. Werden diese Patienten einem Kontrastmittel ausgesetzt, besteht ein relevantes Risiko, dass die bereits eingeschränkte Nierenfunktion weiter abnimmt. In diesem Fall spricht man von einem akuten, durch Kontrastmittel induzierten Nierenversagen (KIN). Dies ist die dritthäufigste Art des akuten Nierenversagens.

Die angegebenen Häufigkeiten für das Risiko eines Nierenversagens bei diesen Patienten liegen in der Literatur zwischen 13,4% [56], 14% [47] und sogar 26% [62]. Bei 7,7 von 1000 [47] kommt es zu einer lebenslangen Dialysepflicht, mit einer bedeutsamen Einschränkung der Lebensqualität und Lebenserwartung dieser Patienten. Die jährliche Sterblichkeitsrate der Dialysepatienten liegt in Deutschland bei etwa 17% [38]. Für den einzelnen Patienten dieses Studienkollektivs dürfte das Risiko noch höher liegen, da bereits eine kardiovaskuläre und renale Vorerkrankung bestanden, welche als Risikofaktoren zusätzlich das Mortalitätsrisiko weiter erhöhen.

Eine besondere Bedeutung kommt dieser Problematik dadurch zu, dass ein Teil dieser Risiken iatrogen verursacht wird und besonders effektive Präventionsmaßnahmen einfordert.

1.1. Kontrastmittel-induziertes Nierenversagen

1.1.1. Definition

In der Literatur erscheinen diverse Beschreibungen des akuten Nierenversagens nach intravenöser Kontrastmittelapplikation. Üblicherweise wird es als eine durch nierengängige Kontrastmittel verursachte Verschlechterung der Nierenfunktion definiert, mit zu meist nur laborchemisch nachweisbaren Veränderungen. Definiert wird dabei ein Anstieg des Serumkreatinins um mehr als 0,5 mg/dl oder 25% des Ausgangswertes [51] auf dem Boden eines Abfalls der glomerulären Filtrationsrate. Diese Veränderungen manifestieren sich innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach Kontrastmittelinjektion und erreichen ihren Höhepunkt nach drei bis fünf Tagen [63]. Dieser oftmals reversible Kreatininanstieg geht nach sieben bis zehn Tagen in den meisten Fällen wieder auf den Ausgangswert zurück. In einigen Fällen kommt es jedoch zu einer persistierenden Nierenschädigung bis hin zum irreversiblen dialysepflichtigen Nierenversagen [28].

1.1.2. Pathogenese

Die nephrotoxischen Eigenschaften der Röntgenkontrastmittel beruhen auf einer Kombination verschiedener Einflüsse. Zum einen ändern sich hämodynamische Faktoren, zum anderen scheinen Kontrastmittel direkt tubulotoxisch zu wirken [50,67].

Tabelle 1-1 zeigt die Einflüsse der nephrotoxischen Substanzen auf die messbare Abnahme der renalen Kreatininclearance.

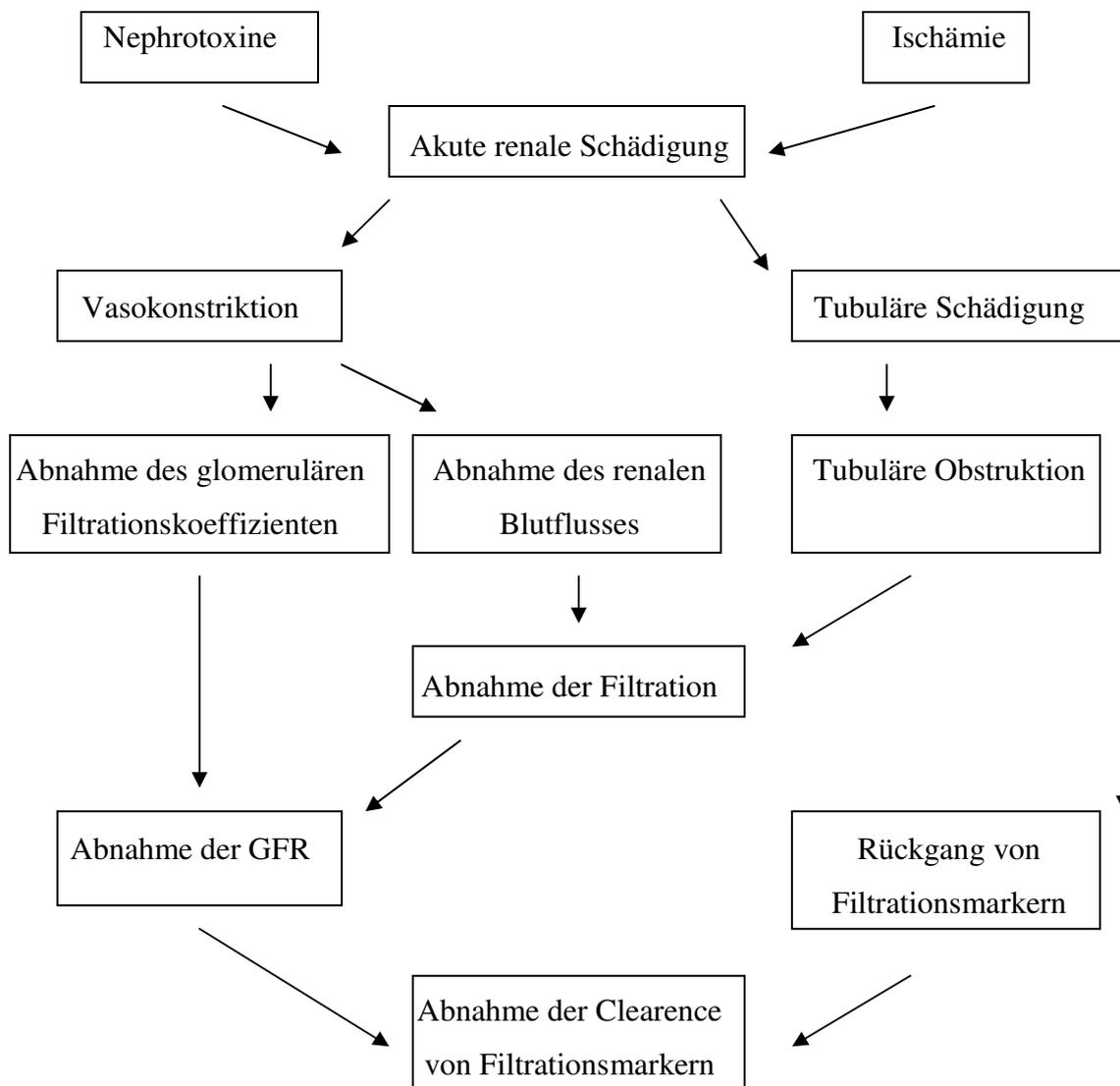


Tabelle 1-1 : Mechanismen der renalen Schädigung bei Kontrastmittelinduziertem Nierenversagen

1.1.3. Hämodynamik

Einen wesentlichen Beitrag zur Schädigung der Niere scheint das Versagen der Autoregulation der Nierenperfusion zu spielen. Kontrastmittel führen zu einem biphasischen Effekt mit einer initialen Vasodilatation und einer zweiten Phase mit Vasokonstriktion im renalen Gefäßbett [10, 57]. Diese Veränderungen können sich in Störungen der Mikrozirkulation durch Sludge-Bildung von Erythrozyten und Pseudoagglutinationen, besonders bei Paraproteinämien und Kryoglobulinen, manifestieren. Die daraus folgende Ischämie führt zur Schädigung des Nierenmarks. Die Mediatoren dieser hämodynami-

schen Alterationen sind bis heute unbekannt. Vermutet werden Veränderungen im Metabolismus von Prostaglandinen, Endothelin oder Adenosin [51, 73].

Weisberg et al. [72] demonstrierten, dass alle Patienten nach Kontrastmittelexposition einen frühen Anstieg des renalen Blutflusses aufwiesen. Überraschenderweise zeigten Patienten mit Diabetes mellitus, die zu Beginn eine niedrigere Nierendurchblutung hatten, einen früheren und stärkeren Anstieg der Perfusion, als die Patienten ohne Diabetes mellitus. Die Annahme, dass vasodilatative Substanzen wie Dopamin oder das atriale natriuretische Peptid zu einer Verbesserung der Durchblutung führen, erwies sich als falsch. Im Gegenteil zeigte sich, dass die durch diese Substanzen erfolgte Umverteilung des Blutflusses vom Nierenmark zum Nierencortex zu einer Aggravation der Ischämie [72] führte.

1.1.4. Tubuläre Toxizität

Kontrastmittel können auch direkt tubuläre Epithelzellen der Niere schädigen. In-vitro Studien an Tubuluszellen, welche mit Kontrastmittel inkubiert wurden, zeigten eine deutliche Beeinträchtigung des Zellstoffwechsels. Ein Abfall des intrazellulären Kaliums, energiereicher Adenosin-Phosphat-Verbindungen, sowie eine reduzierte mitochondriale Atmungsaktivität waren zu verzeichnen [31]. Viele Patienten zeigten zudem eine gesteigerte Exkretion lysosomaler Enzyme im Urin [10].

Allerdings ist es schwierig zu differenzieren, ob eine gesteigerte Proteinurie auf eine direkte Zelltoxizität des Röntgenkontrastmittels oder auf eine sekundäre Schädigung durch Ischämie zurückzuführen ist. Diese Schäden entstehen durch die Reperfusion ischämischer Bezirke. Durch die Reoxygenierung kommt es zur Bildung freier Sauerstoffradikale, die aus deregulierten Enzymssystemen wie der Atmungskette oder der Xanthinoxidase stammen und über die Lipidperoxidation zu einer direkten Zellmembranschädigung führen. Die Verhinderung dieser Schäden durch freie Radikale führte zur Idee der Verwendung des Antioxidans N-Acetylcystein [66], dessen Wirksamkeit im Weiteren untersucht werden soll.

Ein weiterer in der Diskussion stehender Mechanismus der Zellschädigung ist die tubuläre Obstruktion durch untergegangene Zellfragmente wie luminale Mikrovilli und vakuolisiertes Zellplasma, Protein-Kontrastmittelpräzipitate und intratubuläre Komplex-

bildner (Urate, Oxalate). Ein gesicherter Nachweis hierfür existiert allerdings nicht [10, 63].

1.2. Risikofaktoren

Es wurde gezeigt, dass Röntgenkontrastmittel bei den meisten Patienten einen geringfügigen Anstieg des Serumkreatinins verursachen. In einer großen Studie fanden Davidson et al. [19] bei 788 von 1077 Patienten, die eine Herzkatheteruntersuchung mit einem nichtionischen Kontrastmittel erhalten hatten, einen geringfügigen Anstieg des Serumkreatinins. Allerdings war dieser in den allermeisten Fällen kurzfristig und klinisch nicht relevant.

Demgegenüber stehen verschiedene Patientengruppen mit einem höheren Risiko, ein klinisch manifestes Nierenversagen zu entwickeln [4]. In der Diskussion stehen als Risikofaktoren ein hohes Patientenalter, das männliche Geschlecht, eine bestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Dehydratation, Herzinsuffizienz, multiples Myelom und eine hohe Kontrastmitteldosis.

1.2.1. Vorbestehende Niereninsuffizienz

Die neuesten Studien haben bestätigt, dass eine vorbestehende Niereninsuffizienz ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung eines KIN ist [19, 20, 39, 52, 56]. Schon bei Patienten mit einem Serumkreatinin von $>1,2$ mg/dl besteht eine deutliche Zunahme des Risikos [55]. Bei Patienten mit Kreatininwerten von $>1,5$ mg/dl zeigte sich sogar ein über 20-fach erhöhtes Risiko für ein KIN im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion [56]. Umso wichtiger erscheint es, auch die Patienten zu identifizieren, bei denen sich aufgrund fehlender Muskelmasse oder geringerer Kreatininproduktion noch kein wesentlicher Anstieg des Serumkreatinins bemerkbar gemacht hat. Hier bietet die Kreatinin-Clearance eine weitere diagnostische Möglichkeit. Einige Patienten zeigen schon Auffälligkeiten in der Kreatinin-Clearance, die der Serumkreatininwert noch nicht signalisiert. Auch in diesen Fällen müssen verstärkte präventive Maßnahmen (vgl. Kapitel 1.3) ergriffen werden, um schwere Komplikationen zu verhindern.

1.2.2. Diabetes mellitus

In einer retrospektiven Studie zeigten Lautin et al. [39], dass bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und vorhandenem Diabetes mellitus 16% ein KIN entwickelten, im Gegensatz zu 1,5% der Patienten ohne Diabetes mellitus. Allerdings zeigten Parfrey et al. [52] bei 119 Patienten mit bestehendem Diabetes und normaler Nierenfunktion keinen Anstieg des Risikos, ein KIN zu entwickeln. Diese Ergebnisse wurden auch von weiteren Studien bestätigt [56].

Demgegenüber steht das Patientenkollektiv mit Diabetes mellitus und vorbestehender Niereninsuffizienz. In allen Studien waren sie die Gruppe mit dem höchsten Risiko [17, 39, 52, 56]. Bei Parfrey et al. [52] ergaben sich folgende Werte zur Inzidenz eines KIN: Patienten mit Diabetes und normaler Nierenfunktion 0,6%; alleiniger Niereninsuffizienz 6%; Diabetes und vorbestehender Niereninsuffizienz 19,7%.

Zusammenfassend ergibt sich, dass die Kombination der Risikofaktoren Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus die Gefährdung für den Patienten erheblich erhöht.

1.2.3. Kontrastmitteldosis

Die applizierte Kontrastmittelmenge wurde in vielen Studien als Risikofaktor für die Entwicklung eines KIN benannt [17, 20, 65]. Cigarroa et al. [17] randomisierten Patienten mit einem Ausgangskreatinin von >1,8 mg/dl in zwei Gruppen. In der einen Gruppe war die Applikationsmenge durch folgende Formel begrenzt:

$$\frac{5\text{ml Kontrastmittel pro kg Körpergewicht}}{\text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

Die andere Gruppe erhielt keine Limitierung. In der ersten Gruppe gab es nur in 2% aller Fälle ein KIN, in der anderen Gruppe bei 26% aller Patienten. Außerdem hatten alle Patienten mit KIN einen bestehenden Diabetes mellitus. Weitere Studien bestätigten den direkten Zusammenhang zwischen Kontrastmitteldosis und KIN [39, 43, 56]. Auf Basis dieser Ergebnisse zeigt sich, dass besonders bei Risikopatienten das applizierte Volumen so weit wie möglich minimiert werden sollte.

1.2.4. Weitere Faktoren

Aus der Bedeutung der renalen Ischämie in der Pathogenese des KIN (s.o.) lässt sich ersehen, welche Stellung eine vorbestehende Dehydrierung der Patienten einnimmt. Es ist allerdings schwierig sie als unabhängigen Risikofaktor zu identifizieren, weil in allen Studien die Patienten vor Kontrastmittelexposition hydriert wurden.

Das multiple Myelom gilt auch als ein Risikofaktor für die Entwicklung eines KIN. Allerdings sind die Datenlage wie auch Hinweise auf die Pathophysiologie sehr eingeschränkt, wobei vermutet wird, dass das reduzierte intravasale Volumen dieser Patienten der zugrundeliegende Risikofaktor ist [46].

Das Patientenalter, das Geschlecht, Arteriosklerose, kürzliche Kontrastmittelexposition und eine eingeschränkte Ejektionsfraktion gelten als weitere Risikofaktoren [19,39]. Ihre Bedeutung als unabhängige Risikofaktoren konnte allerdings durch neuere Studien nicht belegt werden.

1.2.5. Zusammenfassung

Waybill et al. [71] stellten aufgrund der oben beschriebenen Ergebnisse eine Unterteilung der Patienten in zwei Gruppen auf: Hochrisikopatienten und Patienten mit mäßigem Risiko.

Hohes Risiko:

1. dauerhafte Kreatinin-Clearance < 25 ml/min
 2. dauerhafte Kreatinin-Clearance 25-50 ml/min
- + einem oder mehrerer Risikofaktoren:
- Diabetes mellitus
 - kürzliche Kontrastmittelexposition
 - große Kontrastmittelmenge
 - Herzinsuffizienz

Mäßiges Risiko:

1. dauerhafte Kreatinin-Clearance 25-50 ml/min
 2. dauerhafte Kreatinin-Clearance 50-75 ml/min
- + einem oder mehrerer Risikofaktoren:

- Diabetes mellitus
- kürzliche Kontrastmittelexposition
- große Kontrastmittelmenge
- Herzinsuffizienz

1.3. Prävention

Im Gegensatz zu vielen anderen Formen des akuten Nierenversagens ist das KIN vorbeugenden Maßnahmen zugänglich. Aufgrund des steigenden Verständnisses der Pathogenese wurden viele verschiedene Präventionsmaßnahmen vorgeschlagen.

1.3.1. Hydratation

In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass ein vorbestehender Volumenmangel die Toxizität von Röntgenkontrastmitteln verstärkt. Eine intravenöse Hydrierung kann diesem entgegenwirken [25, 63]. Fast alle Studien im letzten Jahrzehnt über das KIN etablierten ein festes Hydrierungsprotokoll. Auf dieser Basis sollten alle Patienten, bei denen eine Untersuchung mit Röntgenkontrastmitteln durchgeführt werden soll, vor Untersuchungsbeginn oral oder intravenös hydriert werden. Vor allem Patienten mit den oben genannten Risikofaktoren sollten intravenös behandelt werden, um eine ausreichende Hydrierung sicherzustellen. Viele Protokolle empfehlen eine Hydrierung mit 0,45% NaCl-Lösung mit einer Flussgeschwindigkeit von 100-150 ml/h und einem Urinfluss von 75-125 ml/h [19, 52, 62, 72].

Mueller et al. [49] verglichen bei 1383 Patienten zwischen 0,9% NaCl-Lösung und 0,45% NaCl-Lösung. Es ergab sich ein signifikanter Vorteil für die isotonische Kochsalzlösung im Bezug auf die Prävention eines KIN. Dieses alternative Hydratationsregime wurde erst 2002 veröffentlicht, so dass es nicht als Therapiearm in diese Studie eingehen konnte.

1.3.2. Diuretika

Früher wurde angenommen, dass Diuretika, in diesem Falle vor allem Schleifendiuretika, das Auftreten eines KIN verhindern. Die Vorstellung war, dass sie den Sauerstoffverbrauch des Nierenmarks senken und somit einer Ischämie vorbeugen könnten [9]. Solomon et al. [62] verglichen bei 78 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz die Gabe von 0,45% NaCl-Lösung mit der Gabe von 0,45% NaCl-Lösung + Furosemid oder Mannitol. Überraschenderweise entwickelten in der ersten Gruppe nur 11% einen signifikanten Anstieg des Serumkreatinins. Die Werte der Patienten, die Mannitol erhielten, stiegen in 28% der Fälle und in der letzten Gruppe mit Furosemid bei 40% der Patienten. Diese Ergebnisse wurden von Weisberg et al. [72] bestätigt.

Somit ergibt sich keine Indikation, ein KIN mit der Gabe von Mannitol oder Furosemid prophylaktisch zu behandeln.

1.3.3. Kontrastmittel

Der Wahl des Kontrastmittels in der Prophylaxe eines KIN kommt eine große Bedeutung zu. Die gebräuchlichen hoch-osmolaren Kontrastmittel zeigten als Nebenwirkungen allergische Reaktionen, hämodynamische Instabilitäten und Nephrotoxizität. Um diesen Gefahren entgegenzuwirken wurden in den 80er Jahren die niedrig-osmolaren Kontrastmittel entwickelt. In vielen Studien wurden die Vorteile der neuen Mittel untersucht, um ihre Wirksamkeit in Relation zu hohen Anschaffungskosten zu betrachten. Schwab et al [59] untersuchten 443 Patienten, die eine Herzkatheteruntersuchung bekommen sollten. 8% der Patienten, die niedrig-osmolare Kontrastmittel erhielten, entwickelten ein KIN im Gegensatz zu 10,2%, die hoch-osmolare Kontrastmittel bekamen. Eine Metaanalyse von 24 Studien zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Nephrotoxizität zwischen beiden Arten von Röntgenkontrastmitteln bei nierengesunden Patienten [8].

Im Gegensatz dazu fanden andere Studien, dass bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz ein Unterschied in der Inzidenz des KIN zwischen hoch- und niedrig-osmolaren Kontrastmitteln besteht. Rudnick et al. [56] fanden ein Nierenversagen bei 27% der Patienten, die hoch-osmolare Kontrastmittel bekamen, gegenüber 12,2% bei Patienten mit niedrig-osmolaren Kontrastmitteln. Ebendies gilt auch für die Risikogrup-

pe der Diabetiker. Eine neue Studie von Aspelin et al. [5] fand heraus, dass bei Verwendung des iso-osmolaren Kontrastmittels Iodixanol das Auftreten eines KIN signifikant gesenkt werden konnte. Es gab beim Einsatz von Iodixanol nur bei 3 Prozent aller Probanden mit eingeschränkter Nierenfunktion ein KIN, im Gegensatz zu 26 Prozent beim Iohexol.

1.3.4. N-Acetylcystein

In neuen Studien ist das Antioxidans N-Acetylcystein (N-ACC) in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Tepel et al. [66] zeigten bei einer kleinen Fallzahl von Patienten, dass die prophylaktische Gabe von 2x600 mg N-ACC pro Tag direkt vor und nach einer Kontrastmitteluntersuchung das Auftreten eines KIN signifikant senken konnte.

Der zugrunde liegende Mechanismus ist nicht genau geklärt. Diskutiert werden einerseits die Reduktion freier Radikale (s.o.) [7, 6, 29], andererseits steigert N-ACC den renalen Blutfluss und verbessert somit die Ischämiesymptomatik [12, 23, 18, 33, 74]. Weitere Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen betreffend den Effekt von N-ACC [58, 73]. Goldenberg et al. [27] führten eine Metaanalyse durch, welche in Tabelle 1-2 dargestellt ist. Diese zeigt, wie unterschiedlich die Ergebnisse zum Effekt des N-ACC sind. Betrachtet man jedoch die Studien genauer, die einen positiven Effekt des N-ACC unterstützen, so zeigt sich, dass diese sowohl das KIN anders definieren als auch kein festes Hydratationsschema besitzen [22, 34]. Somit geht die Tendenz eindeutig in Richtung eines fehlenden Effektes des N-ACC.

Studie	Patienten n	Ausgangskreatinin*	Odds ratio (95% KI)
<u>1. Kein Effekt von N-ACC</u>			
Boccalondo et al. [13]	183	1,8 ±0,6	1,14 (0,43-2,98)
Durham et al. [24]	79	2,2±0,4	1,27 (0,40-4,03)
Brigouri et al. [15]	183	1,5±0,4	0,95 (0,61-1,48)
Allaqaband et al. [3]	123	2,0±0,6	1,23 (0,34-4,51)
Goldenberg et al. [27]	80	2,0±0,4	1,30 (0,59-1,51)
Metaanalyse	648		0,95 (0,59-1,51)
<u>2. Effekt von N-ACC</u>			
Diaz-Sandoval et al. [22]	54	1,6±0,5	0,21 (0,06-0,80)
Kay et al. [34]	200	1,4±0,4	0,32 (0,10-0,96)
Shyu et al. [61]	121	2,8±0,8	0,13 (0,08-0,20)
Metaanalyse	375		0,14 (0,07-0,32)

Tabelle 1-2 : Zusammenfassung bisheriger Studien über den Effekt von N-ACC in der Prävention des KIN bei Patienten nach Koronarangiographie

* Ausgangskreatinin ± Standardabweichung in mg/dl

1.3.5. Hämodialyse

Da Röntgenkontrastmittel dialysierbar sind [48, 63], war es naheliegend direkt nach Exposition eine einmalige Hämodialyse durchzuführen, um die Dauer der toxischen Einwirkung zu begrenzen. Lehnert et al. [41] untersuchten 31 Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz. Die Serumkreatininwerte lagen bei >1,4 mg/dl. Eine Gruppe wurde einer einmaligen Hämodialyse unterzogen, die andere nicht. Es wurde kein Unterschied zwischen beiden Gruppen gefunden. Ähnliche Ergebnisse zeigten andere Studien [21, 48, 68]. Allerdings waren die Fallzahlen wiederum sehr klein. Außerdem konnte gezeigt werden, dass bis zu 72% des im Blut zirkulierenden Kontrastmittels entfernt werden kann [2, 48].

Insgesamt steht eine endgültige Bewertung der Nützlichkeit einer prophylaktischen, einmaligen Hämodialyse noch aus [11].

1.3.6. Vasodilatoren

Dopamin, ein nichtselektiver Agonist an dopaminergen Rezeptoren, aktiviert sowohl DA-1, DA-2 Rezeptoren, als auch in höheren Dosen α - und β -adrenerge Rezeptoren. DA-1 Rezeptoren führen zu einer Erhöhung des renalen Blutflusses, demgegenüber in höheren Dosen DA-2 und adrenerge Rezeptoren zu einer Vasokonstriktion.

Demzufolge wurde vermutet, dass niedrig dosiertes Dopamin zu einem nephroprotektiven Effekt nach Kontrastmittelexposition führen könnte [32]. Weisberg et al. [72] fanden jedoch heraus, dass Diabetiker eine höhere Inzidenz für ein KIN nach dem Erhalt von Dopamin hatten, obwohl der renale Blutfluss nachweislich gesteigert wurde. Abizaid et al. [1] fanden keinen Unterschied zwischen einer Patientengruppe, welche Dopamin + NaCl-Lösung erhielt, und einer Gruppe, welche nur eine NaCl-Lösung bekam. Die Ursache mag in der Unselektivität von Dopamin liegen.

Ein weiterer Versuch wurde mit Theophyllin unternommen. In der Pathogenese des KIN wurde auch intrarenalem Adenosin eine Rolle zugesprochen und somit Theophyllin, einem Adenosin-Rezeptor-Antagonisten, eine protektive Wirkung. Erley et al. [26] untersuchten 80 Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz (Kreatinin $>1,5$ mg/dl), jeweils die Hälfte erhielt Theophyllin oder ein Placebo. In der Theophyllin-Gruppe blieben Kreatinin-Clearance und glomeruläre Filtrationsrate konstant, in der Placebo-Gruppe stiegen sie signifikant an. Jedoch kam es in der ersten Gruppe zu zwei Fällen von KIN, in der zweiten Gruppe zu einem Fall. Abizaid et al. [1] fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen einer Theophyllin- und einer Placebogruppe.

Untersucht wurde auch das atriale natriuretische Peptid in einer großen multizentrischen Studie [37]. Aber auch in diesem Fall zeigten die im Tierversuch nachgewiesenen Blutflusssteigerungen keinen protektiven Effekt am Patienten.

Endothelin-1, ein starker endogener Vasokonstriktor, war ein weiterer Angriffspunkt in der Prävention des KIN. Wang et al. [69] jedoch fanden keine signifikante Verbesserung durch die Gabe eines unselektiven Endothelin-Antagonisten. Dies gilt auch für den prophylaktischen Gebrauch von Kalzium-Kanal-Blockern [70], auch hier war ein signifikanter Effekt nicht nachweisbar. Zusammenfassend konnte somit für keine Substanz ein Nutzen gezeigt werden, so dass von ihrem Einsatz abgeraten wird.

1.3.7. Zusammenfassung

Aufgrund der oben genannten Ergebnisse lässt sich feststellen, dass in der Prävention des KIN eine vor der Untersuchung beginnende Hydrierung mit NaCl-Lösung eine der wichtigsten prophylaktischen Maßnahmen ist. Außerdem sollte nach den neuesten Studien auf iso-osmolare Röntgenkontrastmittel zurückgegriffen werden. Diuretika sollten vor der Untersuchung nicht gegeben werden. Auch andere Maßnahmen, wie oben beschrieben, sollten kritisch betrachtet werden. Der Gebrauch von N-Acetylcystein und eine prophylaktische einmalige Hämodialyse sind Gegenstand der vorliegenden Arbeit und werden im Folgenden genauer untersucht.

1.4. Zielsetzung und Abgrenzung zu anderen Arbeiten

In einer prospektiven, randomisierten Interventionsstudie wurde untersucht, ob nach Applikation eines niedrig-osmolaren Kontrastmittels bei Koronarangiographien und/oder perkutanen koronaren Interventionen das Auftreten eines KIN durch Hydrierung, Hydrierung + einmalige Hämodialyse oder Hydrierung + Gabe von N-ACC verhindert werden kann.

In Abgrenzung zu anderen Arbeiten wurden die drei häufigsten in der Praxis verwandten Methoden zur Kontrastmittelelimination und Verhinderung eines KIN direkt miteinander verglichen. Bislang wurden in Studien bei geringerer Fallzahl nur jeweils zwei Verfahren gegeneinander untersucht.

2. Studienentwurf, Patienten und Methoden

Bei allen Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurde in der Zeit vom 1.1.2001 bis zum 31.12.2002 eine Koronarangiographie in der Medizinischen Klinik und Poliklinik C der Universitätsklinik Münster durchgeführt. Diese Untersuchungen wurden gemacht zur Abklärung arteriosklerotischer oder anderer Veränderungen an den Koronargefäßen im Rahmen einer stabilen Angina Pectoris, von Herzrhythmusstörungen oder als Verlaufskontrolle vorangegangener Eingriffe. Voraussetzung war eine hämodynamisch stabile Situation der Patienten (NYHA I-III) und eine chronische Niereninsuffizienz mit Kreatininwerten zwischen 1,3 mg/dl und 3,5 mg/dl.

Im Zeitraum vom 01.01.2001 bis zum 31.12.2002 gaben 248 Patienten, die sich einer Koronarangiographie unterzogen, ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

2.1. Untersuchungsaufbau

Alle Patienten wurden am Vortag ihrer geplanten Koronarangiographie auf ihre Nierenfunktion untersucht. Diejenigen mit einem Kreatininwert zwischen 1,3-3,5 mg/dl wurden herausgesucht und auf verschiedene Ausschlusskriterien überprüft.

Folgende Kriterien führten zu einem Ausschluss aus der Studie:

- Patienten mit akutem Koronarsyndrom
- Patienten mit hämodynamischer Instabilität (NYHA IV)
- Serumkreatininwert >3,5 mg/dl
- Organtransplantationen in der Vorgeschichte
- Metformintherapie bei Diabetes mellitus (Gefahr der Laktatazidose)
- Leberinsuffizienz
- monoklonale Gammopathie
- Gabe von mehr als 350 ml Kontrastmittel während der Untersuchung ⇒ anschließende Hämodialyse
- Untersuchung mit Röntgenkontrastmitteln innerhalb der letzten zwei Wochen

- weitere Kontrastmitteluntersuchung innerhalb von 48h nach der ersten Untersuchung
- Patientenalter bei Aufnahme höher als 90 Jahre

Anschließend wurden sie in einem Aufklärungsgespräch über die drei möglichen Therapiearme informiert.

2.2. Therapiearme

Im ersten Therapiearm („Diurese“) bekamen die Patienten am Tag der Untersuchung ab 0:00 Uhr 500 ml NaCl-Lösung 0,9% + 500 ml einer 5%igen Glucoselösung (G5%) mit 100 ml/h auf der Basis der Arbeit von Solomon et al [25]. Nach der erfolgten Kontrastmittelexposition bekamen sie nochmals 500ml NaCl-Lösung 0,9% + 500 ml G5% mit 100 ml/h.

Im zweiten Therapiearm („N-Acetylcystein“) bekamen die Patienten das gleiche Hydrierungsprotokoll wie im ersten Arm, zusätzlich am Abend vor der Untersuchung 600mg N-Acetylcystein. Ab dem folgenden Tag dann jeweils 600mg N-Acetylcystein morgens und abends über 2 Tage, nach der Arbeit von Tepel et al. [66].

Im dritten Therapiearm („Dialyse“) bekamen die Patienten die identischen Infusionen vor und nach der Koronarangiographie sowie eine unmittelbar nach Beendigung der Katheteruntersuchung 2-stündige Hämodialyse (Erläuterung s. u.) zur Entfernung des Kontrastmittels aus dem Blut.

2.3. Ablaufplan

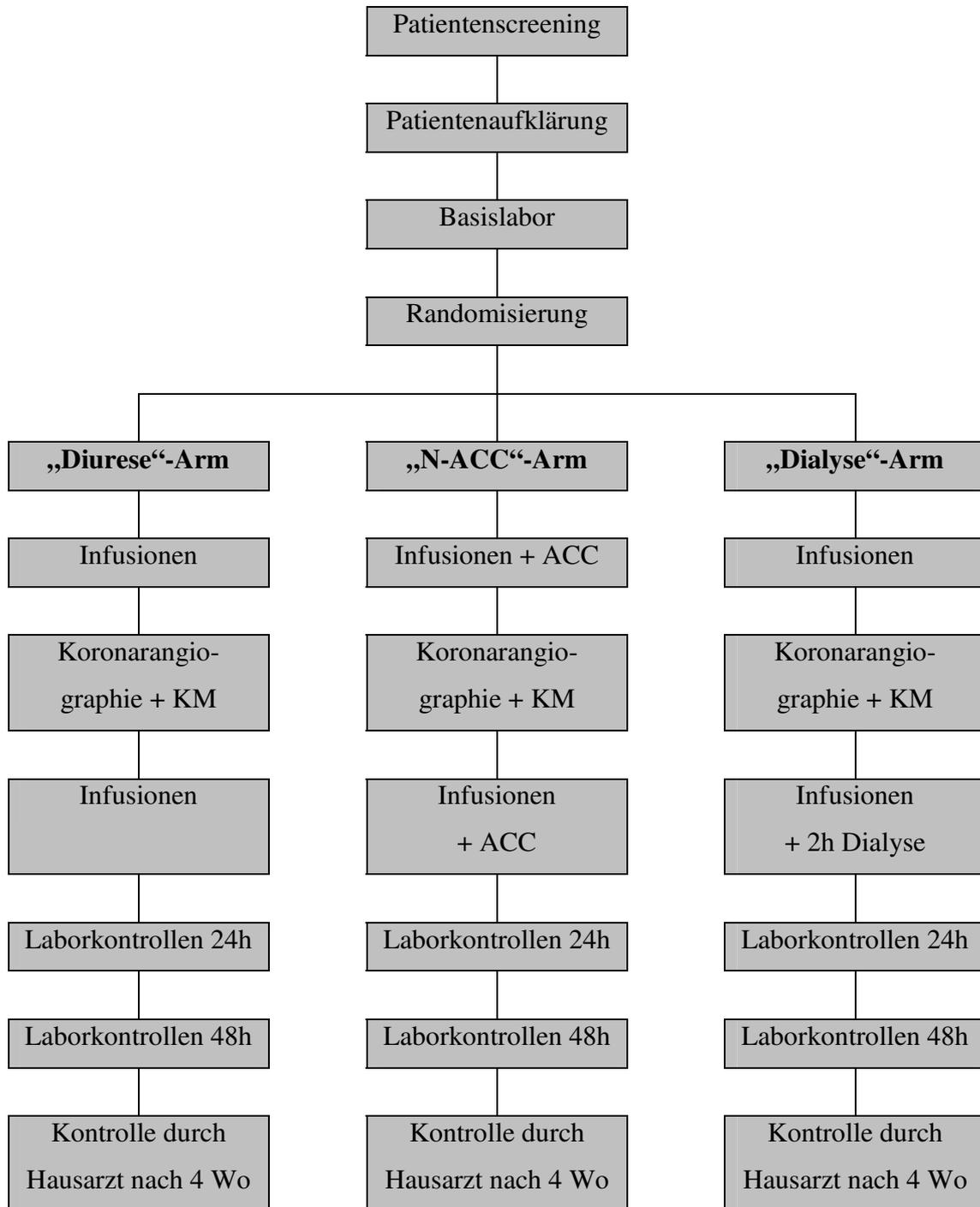


Abbildung 2-1 : Ablaufplan innerhalb der Studie von der Patientenaufnahme über die Randomisierung bis zur abschließenden Laborkontrolle nach 4 Wochen durch den Hausarzt

2.4. Risikogruppen

Nachdem die Patienten ihre Einwilligung erteilt hatten, erfolgte eine Risikostratifizierung. Patienten mit einem Ausgangskreatininwert von $\geq 2,0$ mg/dl oder einem vorbestehenden Diabetes mellitus kamen in die Hochrisiko-Gruppe, Patienten mit einem Ausgangswert zwischen 1,3 mg/dl und 2,0 mg/dl ohne Diabetes mellitus in die Mäßigrisiko-Gruppe .

Nachdem ein Patient aufgrund seiner klinischen Ausgangslage einer dieser 2 Gruppen zugeteilt werden konnte, wurde er innerhalb dieser Gruppe einem der 3 genannten Therapieverfahren zugewiesen.

2.5. Patienten

2.5.1. Rekrutierung

Alle Patienten, die einen Serumkreatininwert (Jaffé-Methode) von $\geq 1,3$ mg/dl hatten, wurden zu einer möglichen Teilnahme an der Studie befragt, falls keines der oben genannten Ausschlusskriterien vorlag. 248 Patienten gaben ihre Einwilligung und wurden gemäß dem Studienprotokoll behandelt. In die Auswertung kamen nur 213 Patienten, da 35 Patienten aufgrund fehlenden Sammelurins, vorzeitiger wiederholter Kontrastmittelexposition oder frühzeitiger Verlegung aus der Studie herausfielen. Von diesen 213 Patienten waren 181 männlich und 32 weiblich. Von den männlichen Patienten hatten 50 Patienten einen behandlungsbedürftigen Diabetes mellitus. Bei den 32 weiblichen Teilnehmerinnen hatten 10 Patientinnen einen Diabetes mellitus.

2.6. Material

Folgende Materialien wurden zur Durchführung der Studie benutzt.

2.6.1. Röntgenkontrastmittel

Allen 248 Patienten der Studie wurde das Röntgenkontrastmittel Iopromide, vertrieben unter dem Handelsnamen Ultravist 370[®] der Firma Schering AG, Berlin, appliziert. Ein Milliliter Ultravist 370[®] enthält 0,769g Iopromide. Dieses nicht-ionische Kontrastmittel besitzt eine Jodkonzentration von 370 mg/ml. Die Osmolarität bei 37 Grad Celsius liegt bei 0,77 osm/l H₂O, die Viskosität bei 9,5 mPas und der osmotische Druck bei 2,02 MPa.

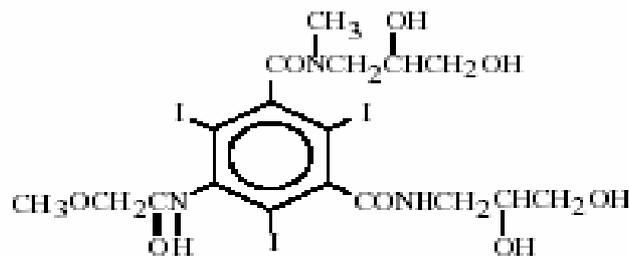


Abbildung 2-2 : Strukturformel Iopromide

Die Dosierung wurde den jeweiligen Untersuchungsbedingungen angepasst. Der Mittelwert lag bei 185,2 ml (s = 81,16ml; min = 20ml, max = 400ml). Eine genauere Betrachtung folgt in einem späteren Teil.

2.6.2. Medikamente

In einem Therapiearm wurde die Effektivität von N-Acetylcystein untersucht. Hierzu wurde das Medikament Fluimucil[®] N600 der Firma Inpharzam AG verwandt, in der N-Acetylcystein in einer Dosierung von 600 mg vorliegt. N-Acetylcystein ist ein Derivat der Aminosäure Cystein und wirkt sekretolytisch und sekretomotorisch im Bereich des Bronchialtraktes. Neu ist in diesem Zusammenhang der Gebrauch zur Nephroprotektion. N-ACC wird nach oraler Aufnahme nahezu vollständig resorbiert und in der Leber zum aktiven Metaboliten Cystein, sowie zu Diacetylcystein, Cystin und weiteren

Disulfiden metabolisiert. Aufgrund eines hohen First-Pass Effektes liegt die Bioverfügbarkeit nur bei ca. 10%. Die maximale Plasmakonzentration wird nach ein bis drei Stunden erreicht, wobei die Plasmahalbwertszeit eine Stunde beträgt. Das Verteilungsvolumen liegt bei 0,47 l/kg [18].

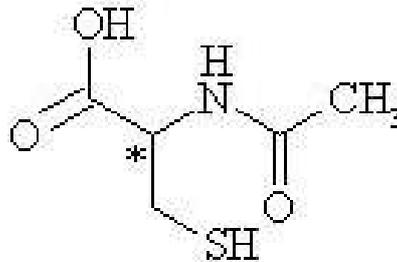


Abbildung 2-3 : Strukturformel N-Acetylcystein

Die Exkretion erfolgt fast ausschließlich in Form anorganischer Sulfate und Diacetylcystin über die Nieren. Toxikologisch liegen keine Besonderheiten vor. Als unerwünschte Wirkungen wurden vereinzelt Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall beschrieben. Kontraindikationen sind eine bekannte Überempfindlichkeit gegen N-Acetylcystein, sowie eine bestehende Schwangerschaft, weil hierzu keine gesicherten Daten vorliegen. Im Tierversuch ergab sich aber kein teratogenes Potential.

N-ACC wurde in einer Dosierung von 2x600 mg pro Tag über insgesamt 2 Tage verabreicht.

2.6.3. Koronarangiographie

Die Koronarangiographien wurden nach den Techniken von Sones und Judkins durchgeführt. Die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels wurde aus der rechts-anterior-obliquen Projektion bestimmt.

2.6.4. Hämodialyse

In der Medizinischen Klinik und Poliklinik D des Universitätsklinikums Münster wurden die in einem Therapiearm geforderten Hämodialysen durchgeführt. Direkt nach Ende der Koronarangiographie wurden die Patienten dialysiert. Als Gefäßzugang wurden die liegenden arteriellen und venösen Schleusen der Angiographie benutzt. Ver-

wendet wurden Dialysemaschinen vom Typus „Fresenius 4008“ der Firma Fresenius Med. Care© und „AK 100“ der Firma Gambro© unter Verwendung einer Polysulfon Low-Flux F6 Dialysators. Der Blutfluss wurde konstant bei 200 ml/min gehalten. Die Dialysatflussrate lag bei 500 ml/min. War der Blutfluss nicht ausreichend, wurde die venöse Schleuse durch einen Shaldon-Katheter ersetzt. [44, 45]

2.7. Laborparameter

Alle laborchemischen Messungen wurden am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des UKM durchgeführt.

2.7.1. Serumkreatinin

Vor Aufnahme in die Studie wurde bei allen Patienten der Serumkreatininwert spektrophotometrisch nach dem Jaffé-Prinzip bestimmt und berechnet [54]. Hierbei bildet sich im Alkalischen ein Farbstoffkomplex durch Zugabe von Pikrinsäure, welcher dann photometrisch bestimmbar ist.

Aufgrund der Störanfälligkeit durch sogenannte „Nicht-Creatininchromogene“, die zu einer falsch hohen Bestimmung führen, wurde während des Überwachungszeitraums eine enzymatische Bestimmung durchgeführt.

2.7.2. Enzymatische Bestimmung des Serumkreatinins

Nach der Aufnahme in das Studienprotokoll wurde bei allen Patienten direkt vor, 24 und 48 Stunden nach der Kontrastmittelexposition der enzymatische Kreatininwert bestimmt. Hierbei handelt es sich um einen vierstufigen, gekoppelten Test, bei dem Kreatinin mithilfe der Kreatininase über Sarcosin und die Sarcosinoxidase und die Peroxidase zu rotem Benzochinominfarbstoff umgewandelt wird und so bestimmt werden kann.

2.7.3. Endogene Kreatininclearance

Um eine genauere Abschätzung der Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate zu bekommen, wurde die endogene Kreatinin-Clearance mithilfe der Cockcroft-Formel näherungsweise berechnet. Berücksichtigt werden Serumkreatinin-Konzentration, Patien-

tengeschlecht und –alter, sowie die Körperoberfläche, ermittelt über Körpergröße und Gewicht (vgl. Formel) [16, 36, 53, 54].

Formel 1: Korrigierte Kreatinin-Clearance nach Cockroft für Männer

$$\text{Kreatinin – Clearance (Männer)} = \frac{140 - \text{Alter} * \text{Gewicht(kg)}}{72 * \text{Serumkreatinin}} * 1,0$$

Formel 2 : Korrigierte Kreatinin-Clearance nach Cockroft für Frauen

$$\text{Kreatinin – Clearance (Frauen)} = \frac{140 - \text{Alter} * \text{Gewicht(kg)}}{72 * \text{Serumkreatinin}} * 0,85$$

2.7.4. Langzeitbeobachtung

Die Patienten wurden aufgefordert, nach einer Frist von vier Wochen ihren Hausarzt aufzusuchen und dort eine nochmalige Kontrolle ihres Serumkreatininwertes durchführen zu lassen. Gleichzeitig wurde vom Hausarzt ein Kreatininwert erfragt, der mindestens vier Wochen vor Koronarangiographie abgenommen worden war, um sicherzustellen, dass eine chronische Niereninsuffizienz vorlag.

2.8. Statistische Methoden

Alle zusammengefassten Werte sind als Mittelwerte einschließlich des in Klammern gefassten 95%igen-Konfidenzintervalls angegeben.

Die Kreatininverläufe zu Beginn von Kapitel 3 sind durch den t-Test für verbundene Stichproben analysiert worden. Sobald die drei Therapieschemata miteinander verglichen wurden, kam die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit der Post-Hoc-Scheffé-Prozedur zum Einsatz. Als Nullhypothese wurde die Aussage gewählt, dass die Dialyse zu einer 50%igen Reduktion eines Auftretens von KIN führt. Primärer Endpunkt war eine Verschlechterung gegenüber dem Ausgangskreatinin von 0,5 mg/dl oder 25%.

Die Mittelwerte der Einflussgrößen für die Entstehung eines KIN im letzten Teil der Auswertung wurden für stetige Variablen mit dem t-Test für unverbundene Stichproben analysiert. Die Risikofaktoren als nominale Variablen wurden in Kreuztabellen mit dem

Chi-Quadrat-Test nach Fishers exaktem Test für kleine Fallzahlen und dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf Unabhängigkeit untersucht.

Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt und ein $p < 0,05$ als Signifikanzniveau gewählt.

Die beschriebenen statistischen Methoden und alle weiteren Datenbankprozeduren wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 11.5 der Firma SPSS Inc. durchgeführt.

3. Untersuchungsergebnisse

Im Folgenden werden die Untersuchungsdaten der 213 nach dem Studienprotokoll behandelten Patienten beschrieben. Im ersten Teil stehen Patientencharakteristika im Vordergrund, danach folgen die Serumkreatininverläufe (Endpunkte) der Patienten, wobei die Betrachtung unterteilt wird nach der Risikostratifizierung hohes Risiko und mäßiges Risiko zur Entwicklung eines KIN. Im dritten Teil werden die klinischen Daten der Patienten, die ein KIN entwickelt haben, im Vergleich zum Gesamtkollektiv genauer untersucht.

3.1. Patienten

Die 213 Patienten teilten sich mit n=76 auf die Gruppe „Diurese“, mit n=71 auf den Arm „Dialyse“ und mit n=66 auf „N-ACC“ auf. Für die Auswertung des Serumkreatinins nach 48 Stunden standen nur 150 Patienten zur Verfügung (n=53 „Diurese“, n=50 „Dialyse“ und n=47 „N-ACC“). Die anderen Teilnehmer waren vorher entlassen oder es war kein Kreatininwert bestimmt worden.

Die Aufteilung der Patienten anhand der oben beschriebenen Risikostratifizierung ergab für die Gruppe der Hochrisiko-Patienten eine Verteilung von n=19 Männer und n=5 Frauen im Therapiearm „Diurese“, n=24 Männer und n=5 Frauen für den Arm „Dialyse“ und für das Therapieschema „N-ACC“ n=18 Männer und n=4 Frauen (vgl. Abbildung 3-1).

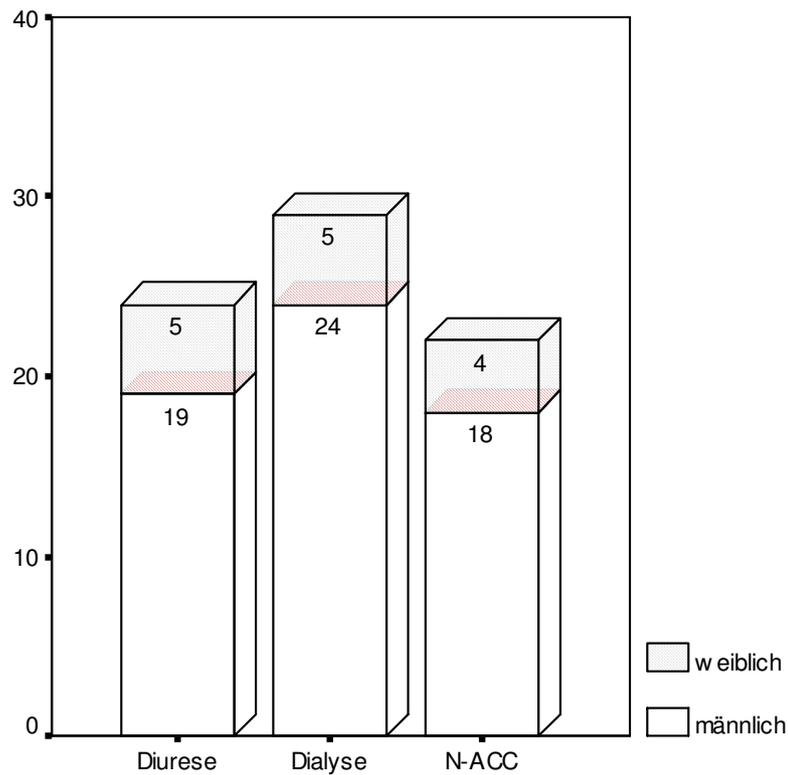


Abbildung 3-1 : Anzahl der männlichen und weiblichen Patienten mit einem Kreatininwert $\geq 2,0$ mg/dl oder einem Diabetes mellitus aufgeteilt nach Therapie-schemata, Hochrisiko-Gruppe

Abbildung 3-2 zeigt die Verteilung der Patienten in der Mäßigrisiko-Gruppe. Dort verteilten sich $n=45$ Männer und $n=7$ Frauen auf den Therapiearm „Diurese“. In der „Dialyse“-Gruppe waren $n=39$ Männer und $n=3$ Frauen, sowie $n=36$ Männer und $n=8$ Frauen befanden sich im „N-ACC“-Arm.

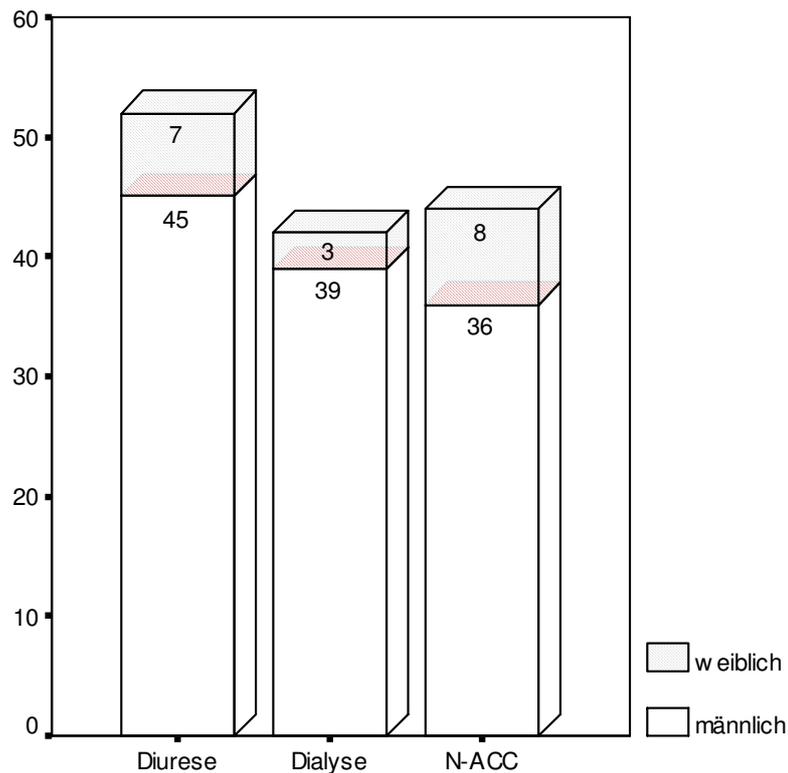


Abbildung 3-2 : Anzahl der männlichen und weiblichen Patienten mit einem Kreatininwert < 2,0 mg/dl und ohne Diabetes mellitus aufgeteilt nach Therapieschema, Mäßigrisiko-Gruppe

3.1.1. Altersverteilung

Das Durchschnittsalter aller Patienten lag bei 66,8 (95% KI 65,4-68,2) Jahren. Das Minimum lag bei 35 Jahren, das Maximum bei 89 Jahren. Der Altersmedian des Gesamtkollektivs lag bei 69 Jahren. Betrachtet man das Alter in den unterschiedlichen Therapiearmen, so ergibt sich für „Diurese“ ein Durchschnittsalter von 66,5 (95% KI 64,0-68,9; Median = 68,5), für „N-ACC“ ein Durchschnitt von 66,5 (95% KI 64,1-68,9; Median = 68) Jahren und für „Dialyse“ 67,3 (95% KI 64,9-69,8; Median = 70) Jahren. Somit ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,88$) in der Altersverteilung der drei Therapiearme.

3.1.2. Größe und Body-Mass-Index (BMI)

Der Mittelwert der Größe lag im Arm „Diurese“ bei 173 cm (95% KI 171-175) und der BMI bei 28,4 (95% KI 27,4-29,4). In der Gruppe „N-ACC“ ergab sich eine mittlere

Größe von 174 cm (95% KI 172-176) und ein BMI von 27,3 (95% KI 26,3-28,4). In „Dialyse“ ergab sich ein Durchschnitt von 173 cm (95% KI 171-175) und ein BMI von 26,9 (95% KI 25,9-27,9). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den drei Gruppen.

3.1.3. Kreatinin vor Untersuchung

Am Tag der Untersuchung wurde vor deren Beginn der Kreatininwert der Patienten nach der Jaffé-Methode bestimmt. Im „Diurese“-Arm lag der Durchschnittswert bei 1,50 mg/dl (95% KI 1,44-1,56) mit einem Minimum von 1,30 mg/dl und einem Maximum von 2,60 mg/dl, in der „N-ACC“-Gruppe bei 1,55 mg/dl (95% KI 1,47-1,63; min = 1,30 mg/dl, max = 3,30 mg/dl) und im „Dialyse“-Arm bei 1,68 mg/dl (95% KI 1,56-1,80; min = 1,30 mg/dl, max = 3,50 mg/dl). Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,13$ ist der Therapiearm „Dialyse“ im Durchschnitt mit höheren Kreatininwerten besetzt.

3.1.4. Harnstoff (blood urea nitrogen, BUN)

Der Serumharnstoff wurde als blood urea nitrogen bestimmt. In der „Diurese“-Gruppe ergab sich ein Mittelwert von 27,1 mg/dl (95% KI 24,1-29,7; min = 12 mg/dl, max = 63 mg/dl). Im Therapiearm „N-ACC“ lag der Durchschnitt bei 31,1 mg/dl (95% KI 26,6-35,4; min = 11 mg/dl, max = 123 mg/dl) und im Arm „Dialyse“ bei 31,4 mg/dl (95% KI 27,7-35,2; min = 11 mg/dl, max = 78 mg/dl). Statistisch ergeben sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der drei Therapiegruppen.

3.1.5. Risikofaktoren und Begleiterkrankungen

Entsprechend der oben beschriebenen Risikofaktoren für die Entwicklung eines KIN werden nachfolgend schon vorbestehende allgemeine Risikofaktoren und Begleiterkrankungen, neben dem bereits enthaltenen Diabetes mellitus, anhand der oben vorgenommenen Einteilung aufgeführt. Betrachtet werden vorbestehende Hypertonie, Hyperlipidämie, eine positive Familienanamnese und ein aktueller oder zurückliegender Nikotinabusus.

Anzahl (Prozent)	Diurese (n = 76)	Dialyse (n = 71)	N-ACC (n = 66)
aktuell Nikotin	18 (23,7)	13 (18,3)	21 (31,8)
jemals Nikotin	37 (48,7)	40 (56,3)	36 (54,5)
Hypertonie	54 (71,0)	40 (56,3)	44 (66,6)
Hyperlipidämie	33 (43,4)	35 (49,2)	31 (46,9)
pos. Fam.-Anamnese	20 (26,3)	15 (21,1)	15 (22,7)

Tabelle 3-1 : Kardiovaskuläre Risikofaktoren in den einzelnen Gruppen nach Therapiearmen mit Prozentangaben in Klammern

Als Begleiterkrankungen wurden ein in der Vorgeschichte beschriebener Herzinfarkt, ein ischämischer Insult, eine COPD, eine koronare Herzkrankheit, Angina Pectoris und Herzrhythmusstörungen untersucht, sowie eine bestehende Herzinsuffizienz mit der Ejektionsfraktion als Marker.

Anzahl (Prozent)	Diurese (n = 76)	Dialyse (n = 71)	N-ACC (n = 66)
Herzinfarkt	26 (34,2)	16 (22,5)	17 (25,8)
ischämischer Insult	5 (6,6)	2 (2,8)	3 (4,5)
COPD	4 (5,3)	1 (1,4)	3 (4,5)
1G-KHK	8 (10,5)	9 (12,7)	10 (15,2)
2G-KHK	23 (30,3)	15 (21,1)	16 (24,2)
3G-KHK	30 (39,5)	24 (33,8)	23 (34,8)
Angina Pectoris	34 (44,7)	26 (36,6)	30 (45,5)
Herzrhythmusstör.	18 (23,7)	29 (40,8)	22 (33,3)
Ejektionsfraktion in %*	63,9 (57,7-70,1)	60,9 (55,2-66,6)	65,0 (57,6-72,3)

Tabelle 3-2 : Begleiterkrankungen unterteilt nach Therapiearmen mit Prozentangaben in Klammern, * Angaben Mittelwert mit 95% Konfidenzintervall in Klammern

3.2. Entwicklung des Serumkreatinins

Grundlage der Betrachtung in diesem Kapitel sind die enzymatischen Kreatininwerte, welche sowohl vor, als auch 24 und 48 Stunden nach der Untersuchung bestimmt wurden. Zuerst zeigen drei Liniendiagramme alle Kreatininverläufe in der jeweiligen Therapiegruppe, um einen Überblick über alle Patienten zu geben.

Anschließend sind im nächsten Kapitel, aufgeteilt nach den Ergebnissen der jeweiligen Risikogruppen, wie oben beschrieben, in Liniendiagrammen die absoluten Mittelwerte in mg/dl in ihrem Verlauf bezogen auf das jeweilige Therapieschema dargestellt. Wichtig hierbei ist, dass zur Berechnung der dargestellten Mittelwerte nach 24 Stunden alle zu diesem Zeitpunkt zur Verfügung stehenden Werte eingeflossen sind. Zum statistischen Vergleich mithilfe des t-Tests für verbundene Stichproben der Mittelwerte nach 24 und 48 Stunden wurden allerdings nur die Werte der Teilnehmer verwandt, welche sowohl nach 24 als auch nach 48 Stunden einen Wert aufwiesen. Hierdurch ergeben sich Unterschiede zwischen Abbildung und statistischer Betrachtung.

Anschließend werden in zwei Boxplots die relativen Veränderungen der Kreatininkonzentrationen im Serum nach einem bzw. zwei Tagen im Vergleich zum Ausgangswert aufgezeigt. Dabei zeigt die Box den Interquartilbereich an, in dem sich 50% aller Werte befinden. Die von der Box ausgehenden Linien führen zum niedrigsten bzw. höchsten Wert. Der quer durch die Box führende Balken gibt den Median an. Extremwerte und Ausreißer wurden nicht berücksichtigt.

Statistische Betrachtungen werden dann im letzten Abschnitt der jeweiligen Untergruppen vorgenommen. In dieser Analyse wird einerseits geprüft werden, ob der absolute Kreatininanstieg innerhalb eines Therapiearmes in 24 und 48 Stunden signifikant gewesen ist. Dies geschieht durch den t-Test für verbundene Stichproben. Andererseits werden die drei Therapieschemata durch den relativen Kreatininanstieg nach 24 und 48 Stunden mithilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) miteinander verglichen, um zu überprüfen, ob ein Therapieverfahren den Kreatininverlauf als stellvertretenden Marker für die Nierenfunktion signifikant günstiger beeinflussen kann als die beiden anderen Verfahren.

3.2.1. Verläufe aller Patienten

Die folgenden drei Diagramme zeigen einen Überblick über alle Kreatininverläufe der Patienten in den jeweiligen Therapiegruppen. Dargestellt sind alle Teilnehmer, von denen nach 48 Stunden Kreatininwerte vorlagen.

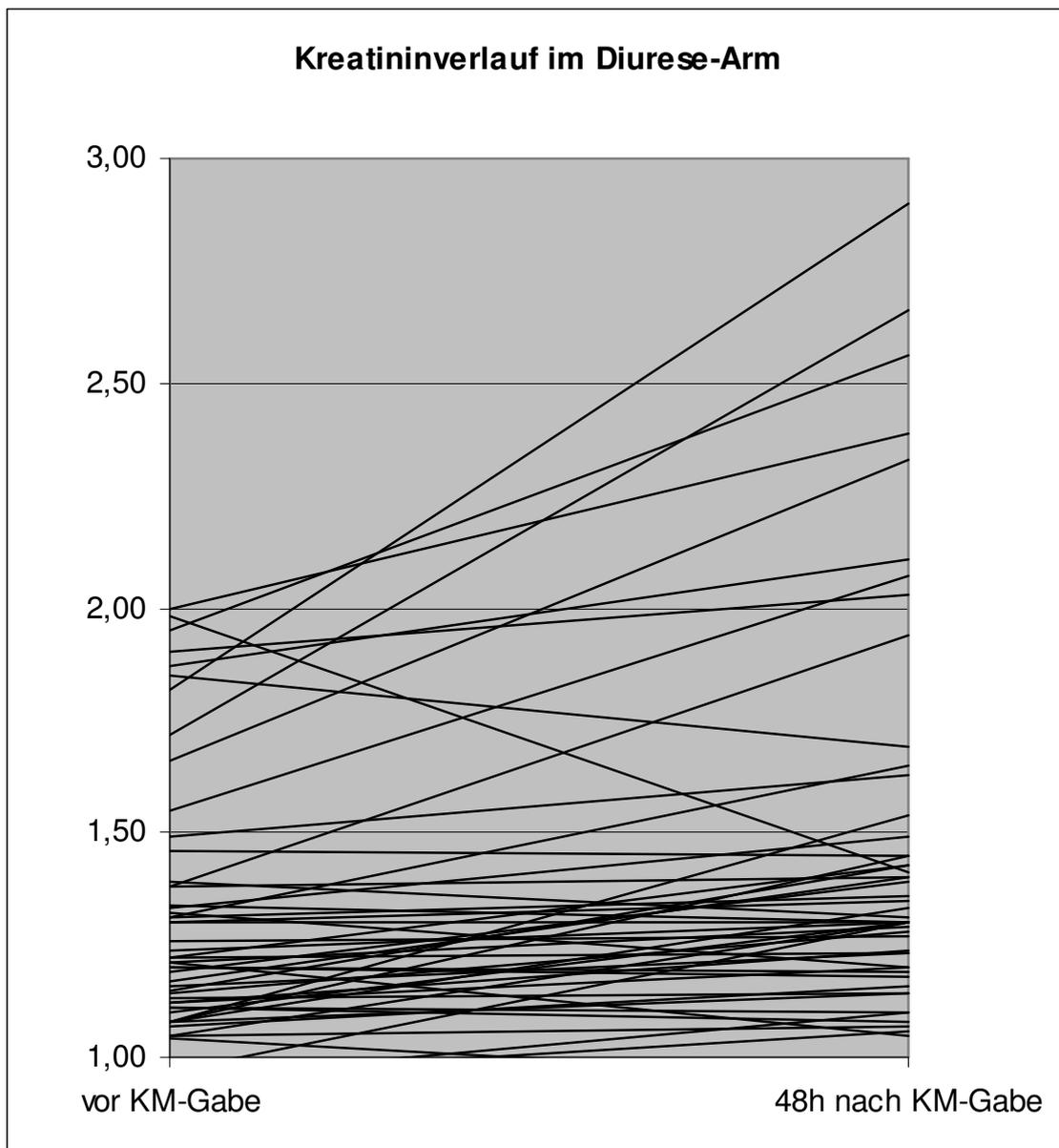


Abbildung 3-3 : Kreatininverlauf aller Patienten in der Diuresegruppe im 48 Stundenvergleich

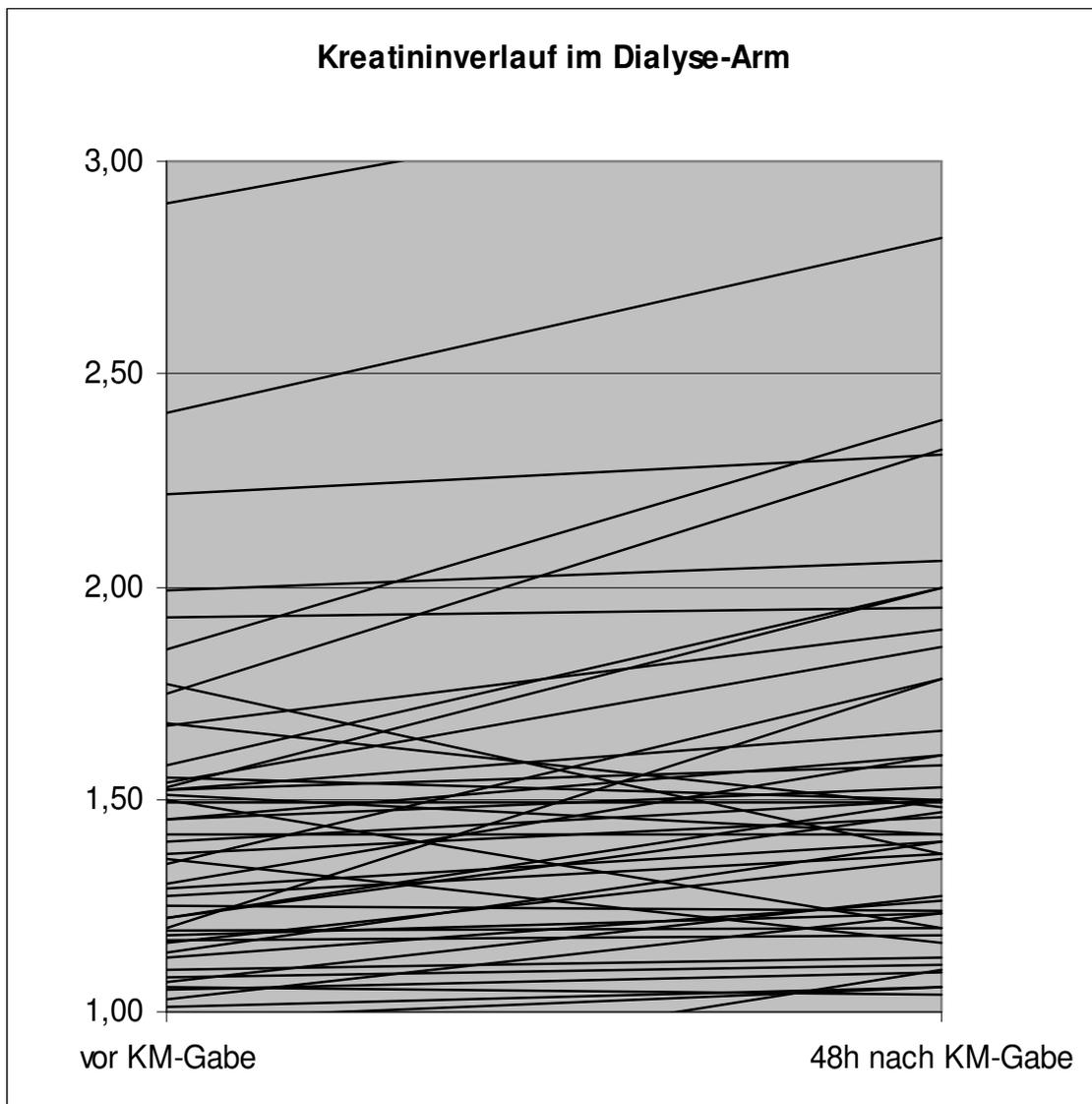


Abbildung 3-4 : Kreatininverlauf aller Patienten in der Dialysegruppe im 48 Stundenvergleich

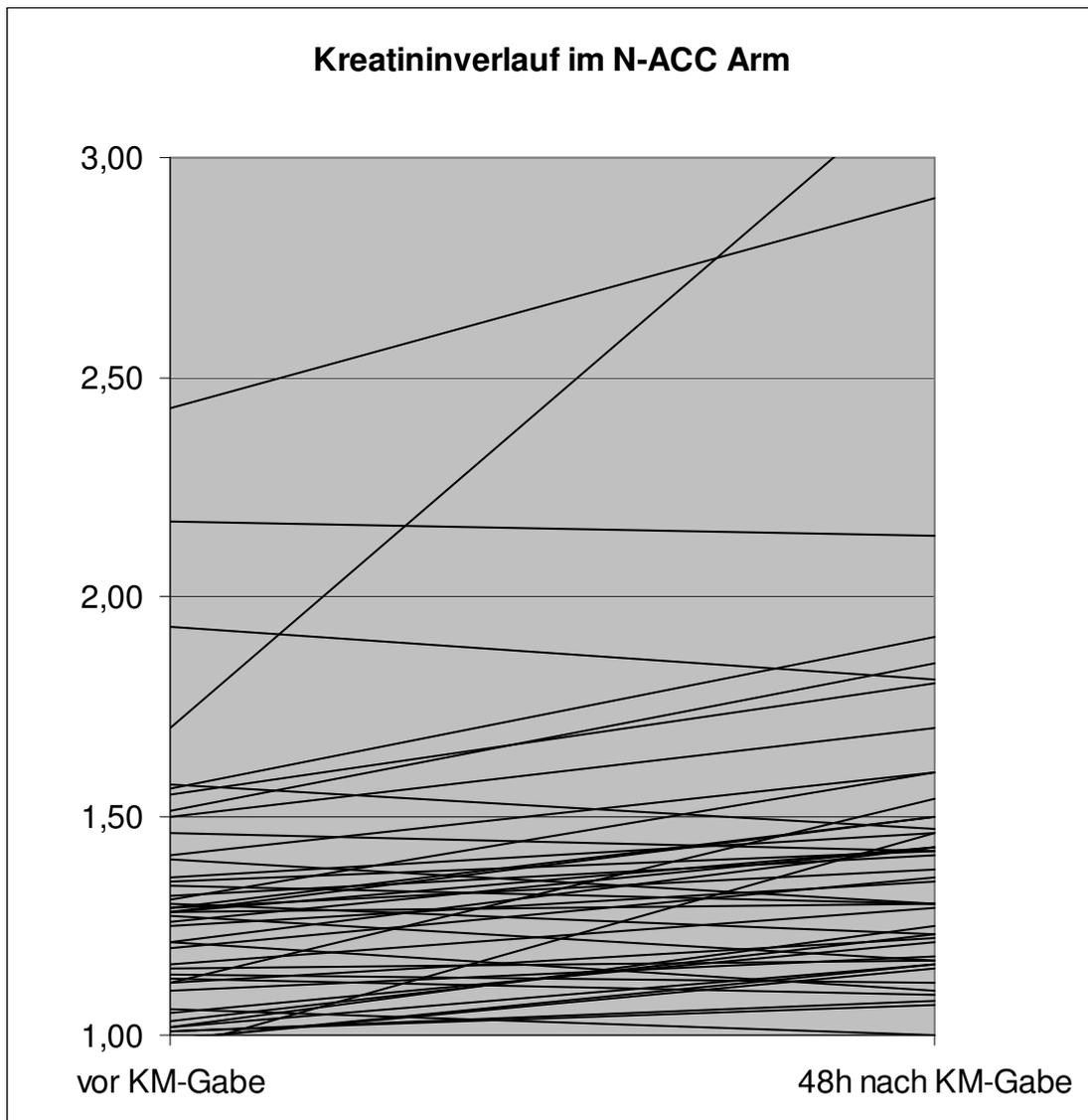


Abbildung 3-5 : Kreatininverlauf aller Patienten in der N-ACC Gruppe im 48 Stundenvergleich

3.2.2. Gesamtkollektiv

3.2.2.1. *Absoluter Kreatininverlauf*

Die Aufteilung der Patienten auf die Therapieschemata wurde bereits ausführlich in Kapitel 3.1. dargestellt. Der Ausgangsmittelwert in der „Diurese“-Gruppe lag bei 1,30 mg/dl (95% KI 1,24-1,37). Nach 24 Stunden stieg er auf 1,37 mg/dl (95% KI 1,29-1,46) und erreichte nach 48 Stunden durchschnittlich 1,46 mg/dl (95% KI 1,34-1,59).

In der „Dialyse“-Gruppe stieg der Mittelwert zu Beginn von 1,45 mg/dl (95% KI 1,34-1,57) über 1,58 mg/dl (95% KI 1,44-1,72) nach 24 Stunden auf 1,67 mg/dl (95% KI 1,47-1,89) nach 48 Stunden.

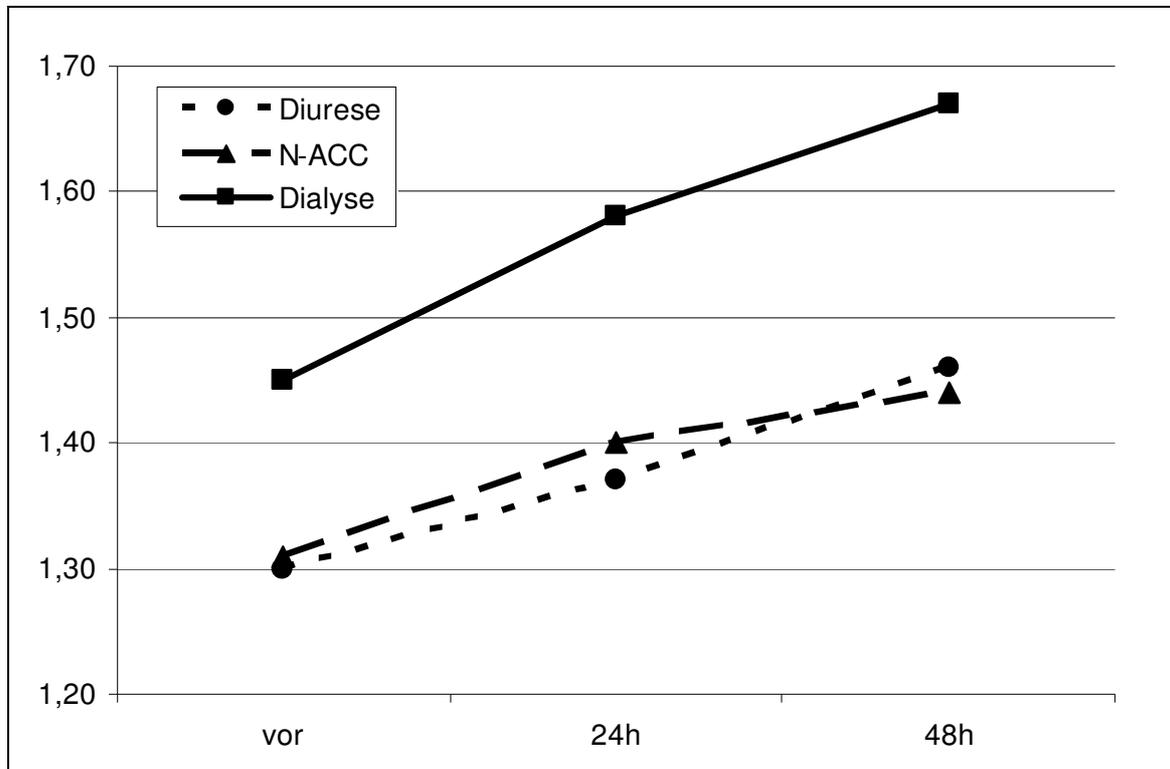


Abbildung 3-6 : Kreatininverlauf im Gesamtkollektiv innerhalb der Therapieschemata über den gesamten Beobachtungszeitraum

Im „N-ACC“-Arm lag der Mittelwert anfänglich bei 1,31 mg/dl (95% KI 1,21-1,40), stieg dann auf 1,40 mg/dl (95% KI 1,29-1,52) und erreichte nach 48 Stunden 1,44 mg/dl (95% KI 1,31-1,56).

3.2.2.2. Relativer Kreatininverlauf nach 24 Stunden

Dargestellt sind in der folgenden Abbildung im Vergleich die relativen Kreatininveränderungen der drei Therapiegruppen nach 24 Stunden. Errechnet wurden diese durch Subtraktion des Ausgangswertes vom 24-Stunden-Wert, dividiert durch den Ausgangswert. So ist zu gewährleisten, dass ein Anstieg in höheren Kreatininbereichen eine nicht zu starke Gewichtung erfährt, weil aufgrund des hyperbolischen Verlaufs des Serumkreatinins im Vergleich zur Nierenfunktionseinschränkung ein Anstieg zum Bei-

spiel von 3 mg/dl auf 3,5mg/dl nicht demselben Funktionsverlust entspricht wie ein Anstieg von 1,3 mg/dl auf 1,8 mg/dl.

In der „Diurese“-Gruppe lag der relative Anstieg im Mittel bei 5,8% (95% KI 2,6-9,1), im „Dialyse“-Arm bei 8,9% (95% KI 3,5-14,4) und in der „N-ACC“-Gruppe ergab sich ein Anstieg von 7,7% (95% KI 3,6-11,8).

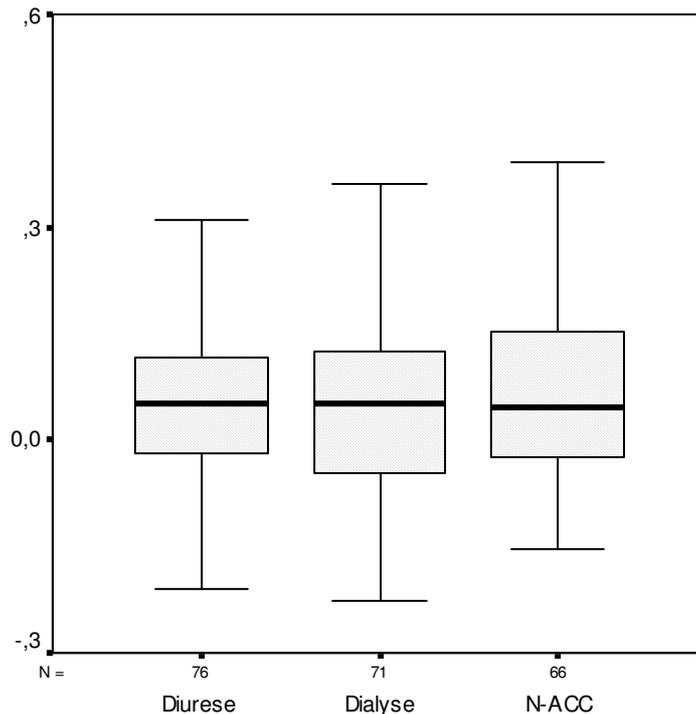


Abbildung 3-7 : Relativer Kreatininverlauf nach 24 Stunden im Gesamtkollektiv, dargestellt als Boxplot zum Vergleich der Therapiearme

Der Median betrug sowohl in der „Diurese“-Gruppe als auch im „Dialyse“-Arm 5% und in der „N-ACC“-Gruppe 4,5%.

3.2.2.3. Relativer Kreatininverlauf nach 48 Stunden

Bei den 53 Patienten in der „Diurese“-Gruppe ergab sich innerhalb von 48 Stunden ein relativer Anstieg des Kreatinins im Mittel von 11,8% (95% KI 7,1-16,6) im Bezug auf den Ausgangswert. Im Therapieschema „Dialyse“ lag dieser bei den 50 Patienten bei 12,1% (95% KI 5,9-18,4). Der Retentionswert der 47 Teilnehmer in der „N-ACC“-Gruppe stieg im Verlauf um 11,2% (95% KI 6,4-16,1).

Der Median verlief im Arm „Diurese“ bei 8,4%, in der „Dialyse“-Gruppe bei 8,0% und im Bereich „N-ACC“ bei 11,2%.

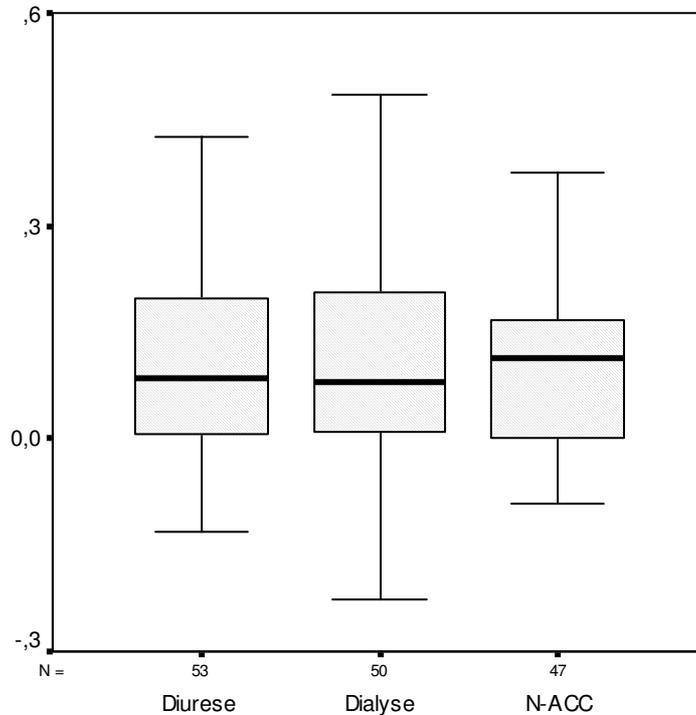


Abbildung 3-8 : Relativer Kreatininverlauf nach 48 Stunden im Gesamtkollektiv, dargestellt als Boxplot zum Vergleich der Therapiearme

3.2.2.4. Statistische Analyse

Für alle in Abbildung 3-6 dargestellten Entwicklungen des Kreatinins ergab sich ein signifikanter Anstieg mit $p < 0,05$. Nur der Vergleich der Mittelwerte des Kreatinins in der „Dialyse“-Gruppe zwischen 24 und 48 Stunden ergab für $p = 0,19$ keinen signifikanten Anstieg. Im Unterschied zur Abbildung ergab sich dies, da auch in der 24-Stunden-Berechnung nur die 50 Fälle benutzt wurden, welche auch nach 48 Stunden noch einen Wert beinhalteten.

	Therapie	Therapie	Signifikanz p
Relativer Kreatininanstieg nach 24h	Diurese	Dialyse	0,59
	Dialyse	N-ACC	0,92
	N-ACC	Diurese	0,83
Relativer Kreatininanstieg nach 48 h	Diurese	Dialyse	0,99
	Dialyse	N-ACC	0,97
	N-ACC	Diurese	0,98

Tabelle 3-3 : Varianzanalyse der Therapiegruppen mithilfe der Scheffé-Prozedur, dargestellt sind die errechneten Signifikanzen der Gruppen untereinander

Wie aus Tabelle 3-3 ersichtlich, ergab die Varianzanalyse der drei Therapiegruppen untereinander durch die relativen Kreatininanstiege nach 24 und 48 Stunden keinen signifikanten Unterschied zwischen allen Gruppen.

3.2.3. Gruppe I: Patienten mit mäßigem Risiko

3.2.3.1. *Absoluter Kreatininverlauf*

Die Zahl der untersuchten Patienten betrug in dieser Gruppe 138 (n=52 „Diurese“, n=42 „Dialyse“ und n=44 „N-ACC“). Für die Auswertung des Serumkreatinins nach 48 Stunden standen allerdings nur noch 97 Patienten zur Verfügung (n=37 „Diurese“, n=28 „Dialyse“ und n=32 „N-ACC“).

In der „Diurese“-Gruppe lag der anfängliche Mittelwert bei 1,19 mg/dl (95 % KI 1,13-1,24), stieg dann nach 24 Stunden auf 1,27 mg/dl (95 % KI 1,20-1,34) und erreichte nach 48 Stunden 1,33 mg/dl (95 % KI 1,23-1,43). Im „Dialyse“-Arm erreichte der Mittelwert des Kreatinins von zu Beginn 1,27 mg/dl (95 % KI 1,19-1,34), über 1,31 mg/dl (95 % KI 1,21-1,40) nach 24 Stunden, in 48 Stunden den Wert von 1,39 mg/dl (95 % KI 1,28-1,50).

In der „N-ACC“-Gruppe ergab sich ein Verlauf von anfänglich 1,22 mg/dl (95 % KI 1,15-1,28) im Mittel, über 1,27 mg/dl (95 % KI 1,20-1,34) nach 24 Stunden auf 1,34 mg/dl (95 % KI 1,25-1,43) nach 48 Stunden.

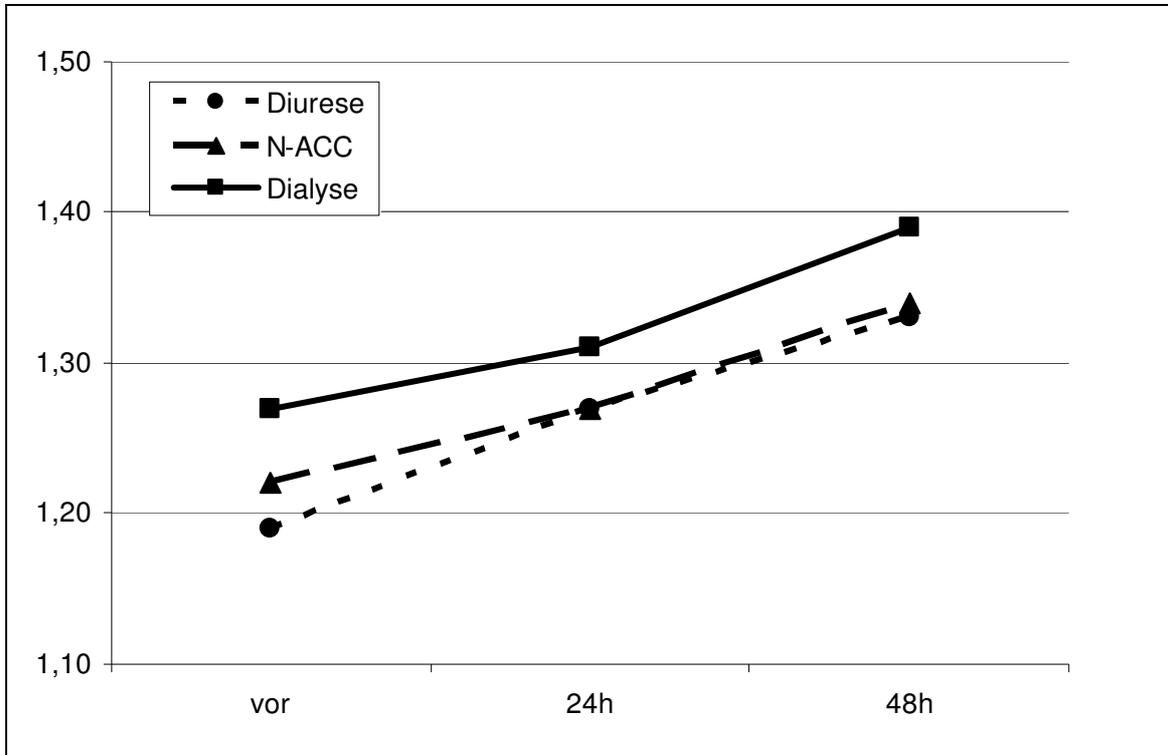


Abbildung 3-9 : Kreatininverlauf der Patienten mit mäßigem Risiko innerhalb der Therapieschemata über den gesamten Beobachtungszeitraum

3.2.3.2. Relativer Kreatininverlauf nach 24 Stunden

Wie in Abbildung 3-10 zu erkennen, lag der Mittelwert des relativen Kreatininanstiegs nach 24 Stunden in Gruppe I im „Diurese“-Arm bei 7,08% (95% KI 3,91-10,2). In der „Dialyse“-Gruppe ergab sich ein Anstieg von 4,54% (95% KI 0,01-9,07) im Vergleich zum Ausgangswert vor der Untersuchung und im „N-ACC“-Arm stieg das Kreatinin um 5,38% (95% KI 0,13-9,43) an.

Der Median im Therapieschema „Diurese“ lag bei 8,4%, im „Dialyse“-Arm bei 2,6% und in der „N-ACC“-Gruppe bei 3,3%.

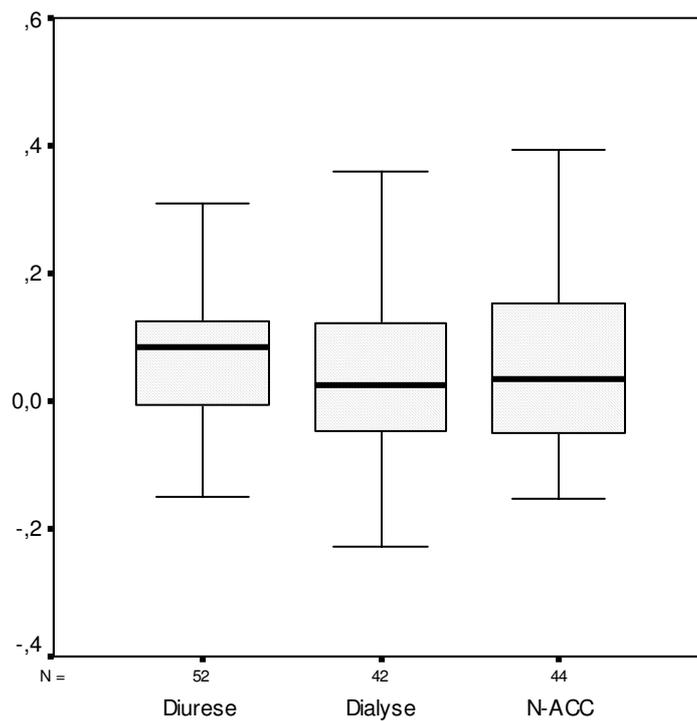


Abbildung 3-10 : Relativer Kreatininverlauf nach 24 Stunden in der Patientengruppe mit mäßigem Risiko, dargestellt als Boxplot

3.2.3.3. Relativer Kreatininverlauf nach 48 Stunden

Im Mittel lag der relative Kreatininanstieg in der „Diurese“-Gruppe nach 48 Stunden bei 11,4% (95% KI 6,0-16,7). Die Patienten im Therapiearm „Dialyse“ stiegen durchschnittlich mit ihrem Retentionsparameter um 10,2% (95% KI 4,3-16,1) an und die Teilnehmer in der „N-ACC“-Gruppe um 8,3% (95% KI 4,6-11,9).

Der Median lag in der „Diurese“-Gruppe bei 8,4%, im „Dialyse“-Arm bei 7,5% und für die „N-ACCI“-Teilnehmer bei 7,6%. (vgl. Abbildung 3-11)

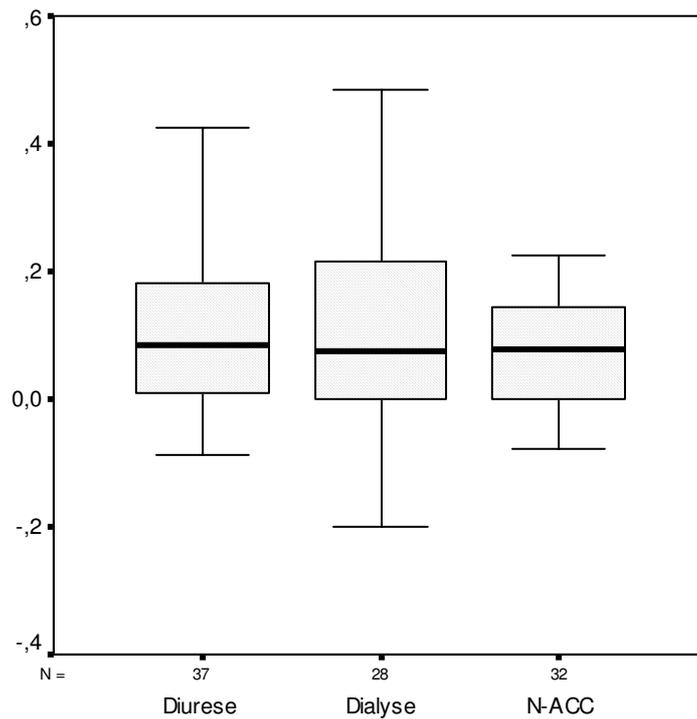


Abbildung 3-11 : Relativer Kreatininverlauf nach 48 Stunden in der Patientengruppe mit mäßigem Risiko, dargestellt als Boxplot

3.2.3.4. *Statistische Analyse für Gruppe I*

Die in Abbildung 3-9 dargestellten Kreatininentwicklungen für die Gruppe I ergaben für die Diuresegruppe signifikante Anstiege des Kreatinins nach 24 und 48 Stunden mit jeweiligem $p < 0,01$. In der Dialysegruppe war der Anstieg innerhalb der ersten 24 Stunden mit $p = 0,09$ nicht signifikant, jedoch nach weiteren 24 Stunden für $p < 0,01$. Der mittlere Verlauf des Kreatinins lag im „N-ACC“-Arm bei einem Anstieg von 0,05 mg/dl in 24 Stunden, welcher mit einem $p = 0,02$ eindeutig signifikant war, nach 48 Stunden allerdings für $p = 0,08$ keine eindeutige Signifikanz zeigte.

	Therapie	Therapie	Signifikanz p
Relativer Kreatininanstieg nach 24h	Diurese	Dialyse	0,66
	Dialyse	N-ACC	0,95
	N-ACC	Diurese	0,81
Relativer Kreatininanstieg nach 48 h	Diurese	Dialyse	0,94
	Dialyse	N-ACC	0,87
	N-ACC	Diurese	0,66

Tabelle 3-4 : Varianzanalyse der Therapiegruppen mithilfe der Scheffé-Prozedur, dargestellt sind die errechneten Signifikanzen der Gruppen untereinander

Die Varianzanalyse der verschiedenen Therapiearme zeigte für die Untergruppe I, wie in Tabelle 3-4 ersichtlich, keine Signifikanz für einen Unterschied zwischen den verschiedenen Therapieoptionen.

3.2.4. Gruppe II: Patienten mit hohem Risiko

3.2.4.1. *Absoluter Kreatininverlauf*

In diese Gruppe fielen 75 Patienten, von denen 24 Patienten im Therapiearm „Diurese“, 29 im Therapieschema „Dialyse“ und 22 im Therapiemuster „N-ACC“ behandelt wurden. Nach 48 Stunden standen für die Auswertung noch 16 Patienten für die „Diurese“, 22 für die „Dialyse“ und 15 für den Therapiearm „N-ACC“ zur Verfügung.

Wie in Abbildung 3-12 dargestellt, lag der Mittelwert des Kreatinins in der „Diurese“-Gruppe vor der Untersuchung bei 1,54 mg/dl (95% KI 1,40-1,68), stieg nach 24 Stunden auf 1,60 mg/dl (95% KI 1,40-1,80) und lag nach 48 Stunden bei den noch verbliebenen Patienten bei 1,76 mg/dl (95% KI 1,45-2,07).

Im Therapieschema „Dialyse“ lag der Ausgangsmittelwert der Patienten bei 1,72 mg/dl (95% KI 1,50-1,94), erreichte nach 24 Stunden 1,96 mg/dl (95% KI 1,67-2,24) und stieg schließlich bis auf 2,04 mg/dl (95% KI 1,61-2,47) nach 48 Stunden.

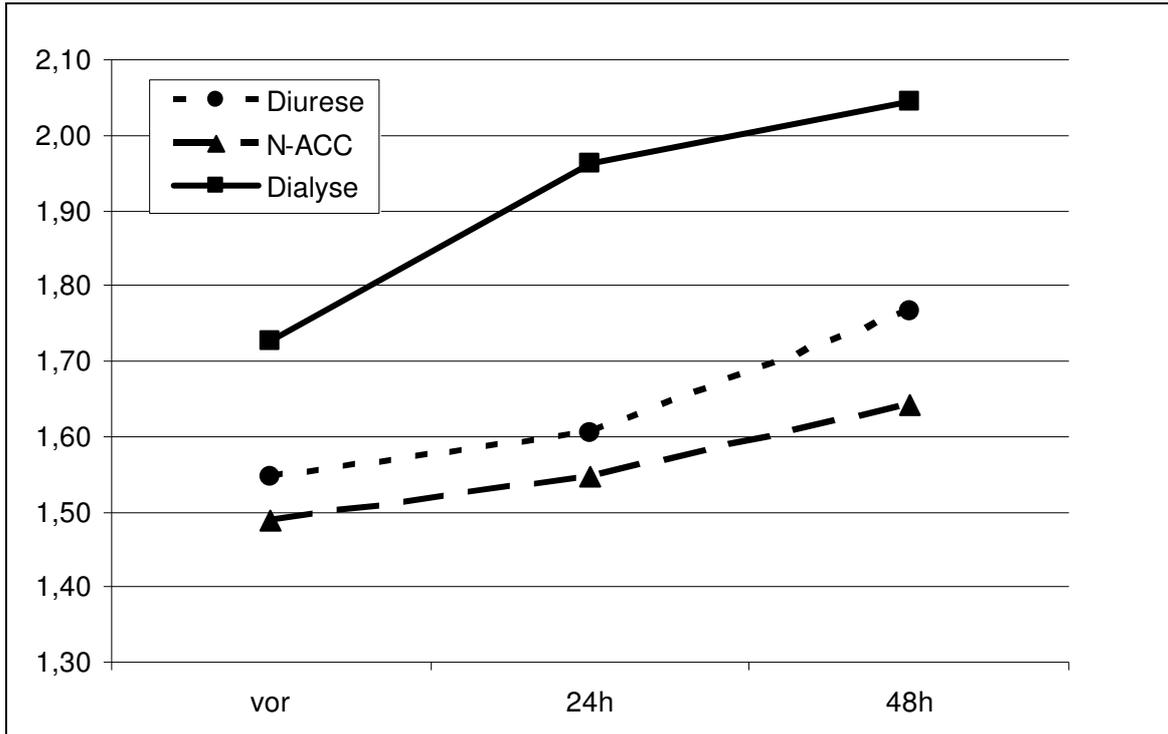


Abbildung 3-12 : Kreatininverlauf der Patienten mit hohem Risiko innerhalb der Therapieschemata über den gesamten Beobachtungszeitraum

Im Therapiearm „N-ACC“ stieg das Kreatinin im Mittel von anfänglich 1,48 mg/dl (95% KI 1,24-1,73) auf 1,54 mg/dl (95% KI 1,37-1,83) nach 24 Stunden und lag am Ende nach 48 Stunden bei 1,64 mg/dl (95% KI 1,28-2,00).

3.2.4.2. Relativer Kreatininverlauf nach 24 Stunden

Der Boxplot in Abbildung 3-13 zeigt, dass der relative Kreatininanstieg im Mittel nach 24 Stunden im Therapiearm „Diurese“ bei 3,32% (95% KI (-0,47)-11,3) lag. Die Werte der Patienten, welche dialysiert wurden, stiegen durchschnittlich innerhalb von 24 Stunden um 15,3% (95% KI 3,79-27,0) und das Kreatinin der Patienten mit N-ACC erhöhte sich um 12,5% (95% KI 3,06-22,0).

Der Median in der „Diurese“-Gruppe lag bei -0,82%, im Therapiearm „Dialyse“ bei 6,56% und in der „N-ACC“-Gruppe verlief er bei 5,71%.

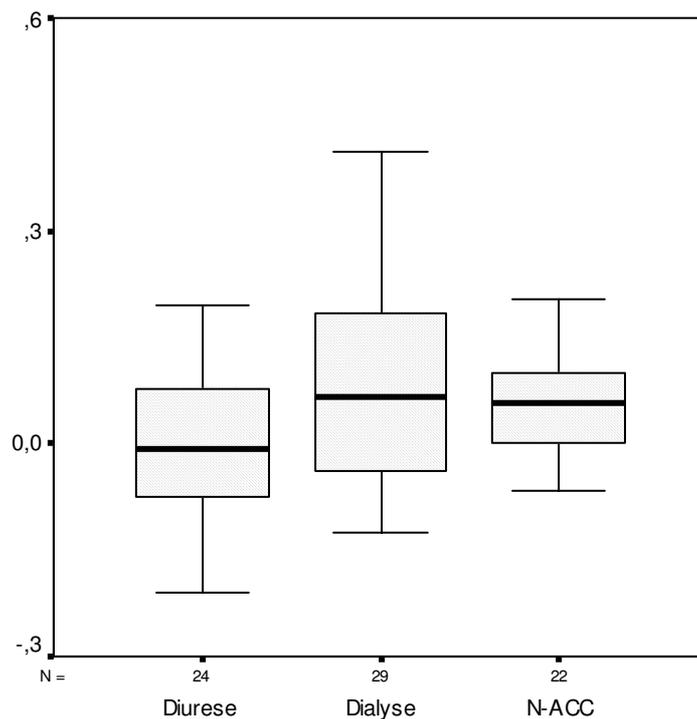


Abbildung 3-13 : Relativer Kreatininverlauf nach 24 Stunden in der Patientengruppe mit hohem Risiko, dargestellt als Boxplot

3.2.4.3. Relativer Kreatininverlauf nach 48 Stunden

Bei den 16 Patienten im Therapiearm „Diurese“ ergab sich ein relativer Anstieg des Kreatinins innerhalb von 48 Stunden von 12,9% (95% KI 2,15-23,7). Demgegenüber steht ein Anstieg von 14,6% (95% KI 1,91-27,4) in der „Dialyse“-Gruppe mit 22 Patienten und ein im Mittel um 17,6% (95% KI 3,95-31,1) gestiegenes Kreatinin im „N-ACC“-Arm (vgl. Abbildung 3-14) mit 15 Teilnehmern.

Der Median lag in der Gruppe der „Diurese“-Patienten bei 8,11%, für die Teilnehmer der Dialyse-Therapie bei 9,77% und im „N-ACC“-Arm bei 14,7%.

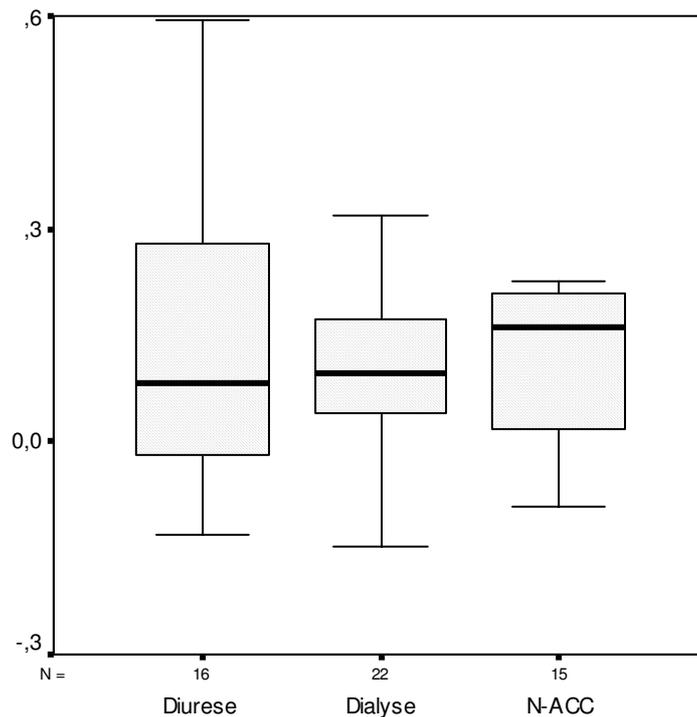


Abbildung 3-14 : Relativer Kreatininverlauf nach 48 Stunden in der Patientengruppe mit hohem Risiko, dargestellt als Boxplot

3.2.4.4. *Statistische Analyse für Gruppe II*

Für die in Abbildung 3-12 gezeigten Entwicklungen des Kreatinins ergaben sich folgende Signifikanzen: Nur der Anstieg in der „Dialyse“-Gruppe nach 24 Stunden war für $p=0,02$ signifikant. Nach 48 Stunden kann ein signifikanter Anstieg nur mit einem $p=0,32$ angenommen werden. Für den Therapiearm „Diurese“ ergab sich in den ersten 24 Stunden ein Anstieg mit $p=0,35$ und für die folgenden 24 Stunden mit $p=0,36$.

Ein Anstieg des Kreatinins in der „N-ACC“-Therapie ist für die ersten 24 Stunden für $p=0,02$ signifikant und mit $p=0,05$ für 48 Stunden ebenfalls.

Tabelle 3-5 zeigt, dass auch für diese Untergruppe kein signifikanter Vorteil mithilfe der Varianzanalyse für eine der drei Therapieoptionen gefunden werden konnte.

	Therapie	Therapie	Signifikanz p
Relativer Kreatininanstieg nach 24h	Diurese	Dialyse	0,21
	Dialyse	N-ACC	0,92
	N-ACC	Diurese	0,45
Relativer Kreatininanstieg nach 48 h	Diurese	Dialyse	0,97
	Dialyse	N-ACC	0,94
	N-ACC	Diurese	0,87

Tabelle 3-5 : Varianzanalyse der Therapiegruppen mithilfe der Scheffé-Prozedur, dargestellt sind die errechneten Signifikanzen der Gruppen untereinander

3.3. Kontrastmittelinduziertes Nierenversagen

Wie bereits in Kapitel 1 erläutert, wird in dieser Arbeit das KIN definiert als ein Kreatininanstieg von 0,5 mg/dl oder als ein 25%iger Anstieg des Ausgangswertes nach Kontrastmittelexposition. In diesem Abschnitt werden nun die Häufigkeiten innerhalb der einzelnen Therapiegruppen für das Auftreten eines KIN dargestellt und statistisch untersucht. Im Folgenden sind dann verschiedene Parameter der teilnehmenden Patienten tabellarisch aufgeführt und dahingehend untersucht, ob sie einen Einfluss auf die Entstehung eines KIN haben. Hierzu zählen Geschlecht, Diabetes mellitus, verschiedene Medikamente und die Kontrastmittelmenge.

3.3.1. Häufigkeiten Gesamtkollektiv

Wie in Abbildung 3-15 dargestellt, kam es bei 33 (15,5%) von 213 Patienten zu einem akuten Nierenversagen im Sinne der Studienkriterien nach Kontrastmittelexposition. Elf dieser Fälle traten im Therapiearm „Diurese“ auf. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 14,5% in dieser Gruppe.

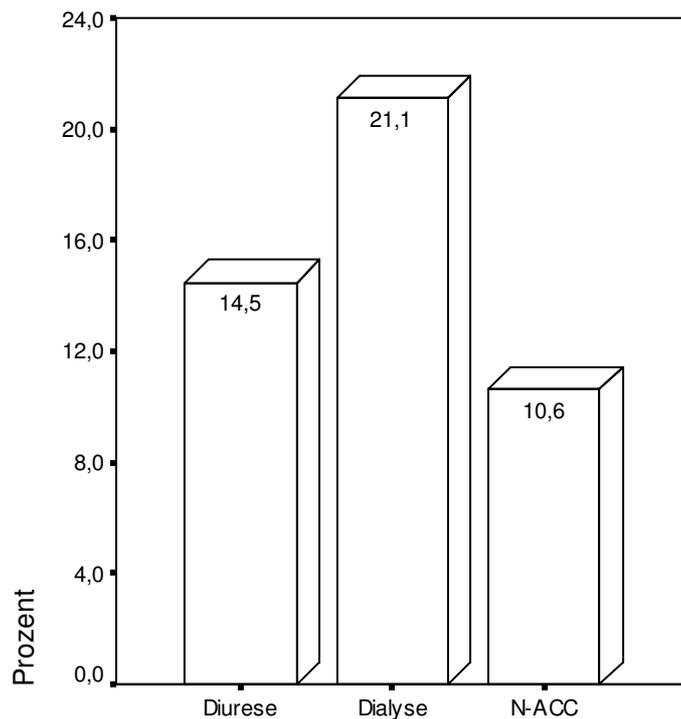


Abbildung 3-15 : Prozentualer Anteil der Patienten mit ANV innerhalb der Therapiegruppen

In der „Dialyse“-Gruppe waren 15 Patienten von einem KIN betroffen, was einem Anteil von 21,1% entspricht. 7 Teilnehmer entwickelten ein Nierenversagen unter der Therapie mit N-ACC, entsprechend einem Anteil von 10,6%.

Die statistische Analyse mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ergab aufgrund der noch nicht ausreichenden Fallzahl kein signifikant niedrigeres Auftreten eines KIN für eine der drei Therapiegruppen ($p=0,23$).

Im Folgenden sind auch die Häufigkeiten des KIN in den beiden Risikogruppen mit hohem und niedrigem Risiko dargestellt.

3.3.2. Häufigkeiten des KIN für Patienten mit mäßigem Risiko

In der Zusammenfassung der Gruppe der Patienten mit mäßigem Risiko ergaben sich folgende Verteilungen des KIN in den einzelnen Therapiegruppen. In der „Diurese“-Gruppe entwickelten 6 von 52 Patienten (11,5%) ein akutes Nierenversagen, in der „Di-

alyse“-Gruppe 7 von 42 (16,6%) und im Therapiearm „N-ACC“ 3 von 44 (6,81%) (vgl. Abbildung 3-16).

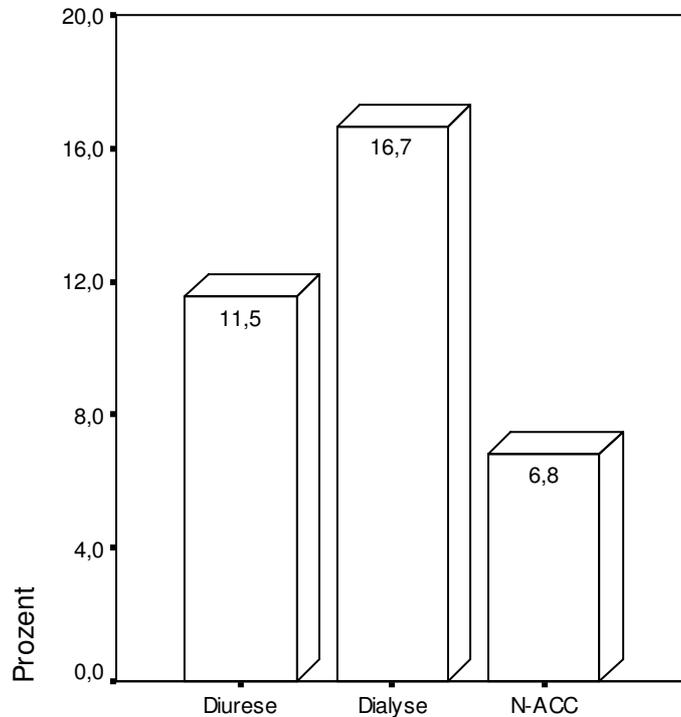


Abbildung 3-16 : Prozentualer Anteil der Patienten mit ANV bei mäßigem Risiko innerhalb der Therapiegruppen

In der statistischen Auswertung mithilfe des Chi-Quadrat-Tests in dieser Untergruppe ergab sich für keines der drei Therapieverfahren ein signifikant niedrigeres Auftreten eines KIN ($p=0,34$).

3.3.3. Häufigkeiten des KIN für Patienten mit hohem Risiko

In der Gruppe der Diabetiker lagen die Raten für das Auftreten eines KIN in der „Diurese“-Gruppe bei 5 von 24 (20,8%), im Therapiearm „Diaylse“ bei 8 von 29 (27,5%) und in der „N-ACC“-Gruppe bei 4 von 18 (22,2%) (vgl. Abbildung 3-17).

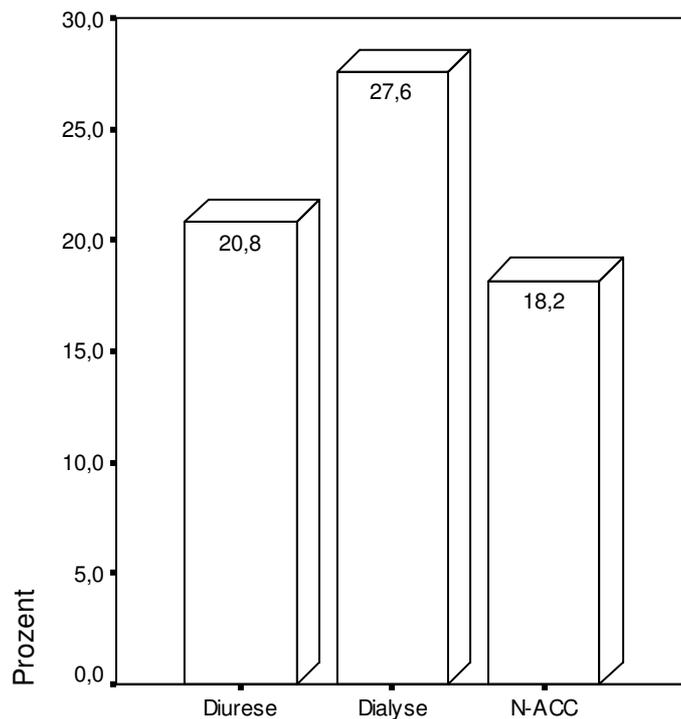


Abbildung 3-17 : Prozentualer Anteil der Patienten mit ANV bei hohem Risiko innerhalb der Therapiegruppen

Die statistische Auswertung mithilfe des Chi-Quadrat-Testes zeigt wiederum für $p=0,71$ keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Therapiegruppen

3.3.4. Einflussgrößen und Risikofaktoren

In den folgenden Tabellen sind geordnet nach dem Gesamtkollektiv und den drei Therapieoptionen verschiedene Einflussgrößen und mögliche Risikofaktoren aufgeführt. Um diese auch einmal innerhalb eines Therapiearmes beurteilen zu können, wurde die bisherige Betrachtungsweise der Gruppen mit hohem und mäßigem Risiko verlassen und diesmal die einem bestimmten Therapieverfahren zugeordneten Patienten aufgeführt. So lässt sich ermitteln, ob bestimmte Größen einen unterschiedlichen Einfluss im jeweiligen Therapieschema ausüben.

Im ersten Tabellenabschnitt sind qualitative Merkmale aufgeführt, im zweiten Abschnitt folgen dann stetige Merkmale, jeweils statistisch verglichen zwischen Patienten mit und ohne KIN.

3.3.4.1. Gesamtkollektiv

Gesamtgröße n=213

	KIN (n=33)	Kein KIN (n=180)	p
Männer, n(%)	26 (78,7)	155 (72,7)	0,29
Diabetes mellitus, n(%)	16 (48,5)	44 (24,2)	0,01
Nikotin, n(%)	19 (57,5)	94 (52,2)	0,70
Hypertonie, n(%)	24 (72,7)	114 (63,3)	0,32
Hyperlipidämie, n(%)	17 (51,5)	82 (45,5)	0,57
Statine, n(%)	16 (48,4)	80 (44,4)	0,70
ACE-Hemmer, n(%)	20 (60,6)	103 (57,2)	0,84
ASS, n(%)	18 (54,5)	115 (63,8)	0,33
Schleifendiuretika, n(%)	15 (45,4)	64 (35,5)	0,32
Alter, Jahre*	69,1 ±9,87	66,3 ±10,3	0,15
BMI, kg/m ² *	28,4 ±4,39	27,4 ±4,24	0,25
Cholesterin, mg/dl*	n=31 197,3 ±48,7	n=157 184,2 ±49,1	0,17
LP(a), mg/dl*	n=27 69,5 ±65,5	n=143 40,5 ±42,8	<0,01
Ausgangskreatinin n. Jaffé, mg/dl*	1,56 ± 0,34	1,67 ±0,32	0,11
Harnsäure, mg/dl*	n=29 7,38 ±2,15	n=173 7,09 ±2,04	0,48
Harnstoff, mg/dl*	n=29 36,3 ±21,5	n=172 28,5 ±13,3	0,01
Dauer Unters., min*	50,6 ±29,4	50,1 ±27,9	0,91
KM-Menge, ml*	193 ±82,3	183 ±81,0	0,52
KM-Menge >200ml, n(%)	17 (51,5)	62 (34,4)	0,07

Tabelle 3-6 : Vergleich qualitativer und stetiger Merkmale der Patienten mit KIN im Gesamtkollektiv, * Angaben immer Mittelwert ± Standardabweichung

3.3.4.2. Diurese-Gruppe

Größe n=76

	KIN (n=11)	Kein KIN (n=65)	p
Männer, n(%)	9 (81,8)	55 (84,6)	1,00
Diabetes mellitus, n(%)	5 (45,4)	15 (23,0)	0,14
Nikotin, n(%)	5 (45,4)	32 (49,2)	1,00
Hypertonie, n(%)	8 (72,7)	46 (70,7)	1,00
Hyperlipidämie, n(%)	7 (63,6)	26 (40,0)	0,19
Statine, n(%)	6 (54,5)	25 (38,5)	0,34
ACE-Hemmer, n(%)	7 (63,6)	34 (52,3)	0,53
ASS, n(%)	7 (63,6)	41 (63,0)	1,00
Schleifendiuretika, n(%)	7 (63,6)	21 (32,3)	0,08
Alter, Jahre*	72,2 ±6,90	65,5 ±10,9	0,05
BMI, kg/m ² *	28,3 ±4,01	28,4 ±4,24	0,94
	n=9	n=53	
Cholesterin, mg/dl*	190 ±45,0	188 ±47,1	0,91
	n=7	n=48	
LP(a), mg/dl*	43,8 ±52,6	35,2 ±35,9	0,57
Ausgangskreatinin n. Jaffé, mg/dl*	1,61 ±0,23	1,46 ±0,26	0,10
	n=10	n=64	
Harnsäure, mg/dl*	6,64 ±1,70	7,35 ±2,07	0,30
	n=10	n=62	
Harnstoff, mg/dl*	36,9 ±16,2	25,3 ±10,3	<0,01
Dauer Unters., min*	53,1 ±31,5	47,7 ±24,9	0,52
KM-Menge, ml*	214 ±81,7	177 ±71,5	0,13
KM-Menge >200ml, n(%)	6 (54,4)	19 (29,2)	0,16

Tabelle 3-7: Vergleich qualitativer und stetiger Merkmale der Patienten mit KIN im Therapiearm „Diurese“, * Angaben immer Mittelwert ± Standardabweichung

3.3.4.3. Dialyse-Gruppe

Größe n=71

	KIN (n=15)	Kein KIN (n=56)	p
Männer, n(%)	13 (86,6)	50 (89,2)	0,67
Diabetes mellitus, n(%)	7 (46,6)	14 (25,0)	0,12
Nikotin, n(%)	10 (66,6)	30 (53,5)	0,39
Hypertonie, n(%)	11 (73,3)	29 (51,7)	0,15
Hyperlipidämie, n(%)	8 (53,3)	27 (48,2)	0,77
Statine, n(%)	8 (53,3)	27 (48,2)	0,77
ACE-Hemmer, n(%)	10 (66,6)	39 (69,6)	1,00
ASS, n(%)	9 (60,0)	33 (58,9)	1,00
Schleifendiuretika, n(%)	7 (46,4)	18 (32,1)	0,36
Alter, Jahre*	67,3 ±11,9	67,3 ±9,95	0,98
BMI, kg/m ² *	28,1 ±5,08	26,6 ±3,85	0,21
Cholesterin, mg/dl*	n=15 197 ±52,3	n=51 179 ±40,6	0,16
LP(a), mg/dl*	n=14 61,5 ±46,2	n=44 40,1 ±44,3	0,12
Ausgangskreatinin n. Jaffé, mg/dl*	1,74 ±0,35	1,67 ±0,54	0,66
Harnsäure, mg/dl*	n=12 7,78 ±2,56	n=54 6,89 ±2,23	0,22
Harnstoff, mg/dl*	n=12 31,4 ±12,1	n=54 31,4 ±15,9	0,98
Dauer Unters., min*	47,2 ±26,8	49,8 ±26,1	0,73
KM-Menge, ml*	178 ±85,9	184 ±78,2	0,77
KM-Menge >200ml, n(%)	7 (46,6)	20 (35,7)	0,55

Tabelle 3-8: Vergleich qualitativer und stetiger Merkmale der Patienten mit KIN im Therapiearm „Dialyse“, * Angaben immer Mittelwert ± Standardabweichung

3.3.4.4. N-ACC Gruppe

Größe n=66

	KIN (n=7)	Kein KIN (n=59)	p
Männer, n(%)	4 (57,1)	50 (84,7)	0,10
Diabetes mellitus, n(%)	4 (57,1)	15 (25,4)	0,09
Nikotin, n(%)	4 (57,1)	32 (54,2)	1,00
Hypertonie, n(%)	5 (71,4)	39 (66,1)	1,00
Hyperlipidämie, n(%)	2 (28,5)	29 (49,1)	0,43
Statine, n(%)	2 (28,5)	28 (47,4)	0,44
ACE-Hemmer, n(%)	3 (42,8)	30 (50,8)	1,00
ASS, n(%)	2 (28,5)	41 (69,4)	0,04
Schleifendiuretika, n(%)	1 (14,2)	25 (42,3)	0,23
Alter, Jahre*	68,2 ±8,88	66,3 ±10,1	0,62
BMI, kg/m ² *	29,0 ±3,89	27,1 ±4,44	0,30
	n=7	n=53	
Cholesterin, mg/dl*	206 ±51,0	184 ±58,3	0,35
	n=6	n=51	
LP(a), mg/dl*	118 ±97,6	45,9 ±47,4	<0,01
Ausgangskreatinin n. Jaffé, mg/dl*	1,62 ±0,40	1,54 ±0,32	0,54
	n=7	n=55	
Harnsäure, mg/dl*	7,77 ±1,93	7,00 ±1,79	0,29
	n=7	n=56	
Harnstoff, mg/dl*	44,1 ±37,3	29,39 ±12,9	0,03
Dauer Unters., min*	54,0 ±34,9	52,9 ±32,5	0,93
KM-Menge, ml*	194 ±79,7	189 ±93,6	0,89
KM-Menge >200ml, n(%)	4 (57,1)	23 (38,9)	0,43

Tabelle 3-9: Vergleich qualitativer und stetiger Merkmale der Patienten mit KIN im Therapiearm „N-ACC“, * Angaben immer Mittelwert ± Standardabweichung

4. Diskussion

Aufgrund einer gestiegenen Zahl von Patienten mit chronischer Nierenfunktionseinschränkung, die zudem immer häufiger Kontrastmittel im Rahmen von bildgebenden Verfahren erhalten, hat das kontrastmittelinduzierte Nierenversagen (KIN) große klinische Relevanz [30, 60]. Invasive Untersuchungsmöglichkeiten, wie die Koronarangiographie oder die perkutane koronare Intervention, erlauben es dem Patienten mit relativ geringen Belastungen frühzeitig das Krankenhaus zu verlassen. Im Widerspruch dazu steht die durch diese Untersuchungen verursachte iatrogene Komplikation des akuten Nierenversagens, welche bis zur permanenten Dialysepflichtigkeit führen kann. Den präventiven Maßnahmen kommt somit eine besondere Bedeutung zu. In großen Studien wurden zahlreiche Risikofaktoren für das KIN identifiziert [17, 47, 52, 55, 64, 72]. Einige dieser Risikofaktoren, wie die Kontrastmittelmenge oder eine Dehydratation, lassen sich vor oder während einer Untersuchung beeinflussen; andere, wie ein bestehender Diabetes mellitus, nicht. Ansatzpunkte für eine Prävention ergeben sich also in einer schnellen Elimination des Kontrastmittels aus dem Blut, einer so weit wie möglichen Reduktion der Risikofaktoren und in einer medikamentösen Therapie zur Nierenprotektion. Unbestritten ist der positive Effekt einer Hydratation mit 0,9% NaCl-Lösung + 5% Glucoselösung vor der Untersuchung [25, 62]. Sie ist die Grundlage aller Präventionsmaßnahmen und liegt allen Therapieoptionen dieser Arbeit zugrunde. In der Diskussion stehen noch die Hämodialyse [41] und die Gabe des Antioxidans N-Acetylcystein [66].

All diese Überlegungen gingen mit in die Planung dieser Studie ein und führten zum Studiendesign mit den drei Therapiearmen. Vorgesehen war auch die nun mit dieser Arbeit vorliegende Zwischenauswertung nach knapp über 200 auswertbaren Patienten. Insgesamt sind 402 Patienten vorgesehen, so dass sich am Ende jeweils 134 Patienten in einem Therapiearm befinden.

Die zum jetzigen Zeitpunkt der Zwischenauswertung größte Gruppe bildet der Arm „Diurese“ mit 76 Teilnehmern, gefolgt vom Therapiearm „Dialyse“ mit 71 Patienten und die „N-ACC“-Gruppe mit 66 Teilnehmern.

Trotz der unterschiedlichen Gruppengrößen ergaben sich im Profil keine signifikanten Unterschiede in der Altersverteilung, der Größe, dem BMI und der Ejektionsfraktion als Marker für die Herzfunktion (vgl. Kapitel 3.1.).

4.1. Entwicklung des Serumkreatinins

Die vor der Untersuchung bestimmten enzymatischen Kreatininwerte lagen im Durchschnitt vor der Untersuchung in der „Diurese“-Gruppe bei 1,30 mg/dl (95% KI 1,24-1,37) und im „N-ACC“-Arm bei 1,31 mg/dl (95% KI 1,21-1,40). Hier ergab sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,06$ ein Unterschied zur „Dialyse“-Gruppe, in der der Anfangswert im Mittel bei 1,45 mg/dl (95% KI 1,34-1,57) lag. Somit ist nicht auszuschließen, dass die Nierenfunktionseinschränkungen in der letzten Gruppe vor der Untersuchung größer waren, als in den beiden anderen, und damit das Risiko für einen weiteren Funktionsverlust erhöht war. Demgegenüber steht der Wert des Serumharnstoffs als weiterer, wenn auch noch weniger aussagekräftiger Marker für die Nierenfunktion. Dieser war in allen drei Gruppen zu Beginn nicht signifikant unterschiedlich (vgl. Kapitel 3.1.4.). Um einen möglichen Einfluss auf die Ergebnisse so gering wie möglich zu halten, wurden für die Auswertung der Kreatininverläufe relative Veränderungen untersucht.

Im Gesamtkollektiv (s. Kapitel 3.2.2.) stiegen in allen drei Therapiegruppen die absoluten Kreatininwerte signifikant an. Eine Ausnahme war der Verlauf in der „Dialyse“-Gruppe zwischen dem 1. und 2. Tag nach der Untersuchung, bei dem ein Anstieg nur mit einem $p=0,19$ angenommen werden darf. Es zeigt, dass kein Verfahren in der Lage war, einen Anstieg zu verhindern. Dies steht im Gegensatz zu den Arbeiten von Tepel et al. [66] und Diaz-Sandoval et al. [22], die beide in ihren Arbeiten von einem signifikanten Abfall des Serumkreatinins nach 48 Stunden bei der Gabe von N-Acetylcystein berichtet hatten. In der Studie von Tepel et al. [66] sank die Kreatininkonzentration in der N-Acetylcystein-Gruppe von 2,4 mg/dl $\pm 1,3$ auf 2,1 mg/dl $\pm 1,3$ mit $p<0,001$ bei 41 Patienten. In der Arbeit von Diaz-Sandoval et al. [22] sank nach 48 Stunden der mittlere Kreatininwert bei 25 Patienten von 1,66 mg/dl $\pm 0,06$ auf 1,53 mg/dl $\pm 0,09$ ($p<0,001$) bei Gabe von N-Acetylcystein. Im Vergleich dazu stieg der Wert in der „N-ACC“-Gruppe dieser Arbeit von 1,31 mg/dl (95% KI 1,21-1,40 auf 1,44 mg/dl (95% KI 1,31-1,56) ($p<0,001$) bei den 47 Patienten, die nach 48 Stunden noch für eine Auswertung zur Verfügung standen.

Der Behandlungsablauf und die applizierte N-Acetylcysteindosis waren in allen drei Studien identisch. In der Tepel-Studie [66] waren die Nierenfunktionseinschränkungen vor Untersuchungsbeginn größer und die Kontrastmittelmenge deutlich geringer, da sie

für Computertomographien benutzt wurde. Sie waren aber in der Diaz-Sandoval-Studie [22] vergleichbar mit dieser Studie. Die Metaanalyse von Goldenberg et al. [27] berücksichtigte nur Studien mit Kontrastmittelexposition durch Koronarangiographien (vgl. Tabelle 1-2). Sie zeigt, dass deutlich mehr Studien mit insgesamt höheren Fallzahlen und strengeren Definitionen für ein KIN keinen Effekt von Acetylcystein gefunden haben. Somit muss der Einsatz des Antioxidans zur Nephroprotektion wieder in Frage gestellt werden.

Der andere präventive Therapieansatz ist die einmalige Hämodialyse kurzzeitig nach der Kontrastmittelexposition. Lehnert et al. [41] und andere [35, 48] konnten in ihren Arbeiten zeigen, dass das Kontrastmittel effektiv mittels Dialyse aus dem Blut entfernt werden kann, dennoch ergab sich in der Lehnert-Studie [41] im Vergleich zur Kontrollgruppe, dass kein signifikant niedrigeres Auftreten von KIN zu verzeichnen war. Die absoluten Kreatininwerte waren nach 48 Stunden in beiden Gruppen nahezu identisch und statistisch signifikant angestiegen. Dieses ist vergleichbar mit dem Anstieg des Kreatinins von 1,45 mg/dl (95% KI 1,34-1,57) auf 1,67 mg/dl (95% KI 1,47-1,89) ($p=0,003$, $n=50$) in unserer Studie (s. Kapitel 3.2.2.1.). Die Ergebnisse zeigen, dass die Dialyse keinen Vorteil bietet in Bezug auf eine Verbesserung der Nierenfunktion gemessen am Serumkreatinin. Im Gegenteil, ihre Risiken, wie ein starker Blutdruckabfall oder Blutungen, lassen ihren Einsatz für Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz mehr als fraglich erscheinen.

Die Auswertungen der relativen Kreatininanstiege nach 24 (vgl. Kapitel 3.2.2.2.) und 48 Stunden (s. Kapitel 3.2.2.3.) ergeben ein ähnliches Bild. Keine der beiden Präventionsmaßnahmen N-Acetylcystein und Dialyse hatte einen Vorteil gegenüber der Standard-Infusionstherapie, die sogar im Mittel mit 5,8% (95% KI 2,6-9,1) den geringsten Kreatininanstieg innerhalb der ersten 24 Stunden aufwies, welcher jedoch nicht signifikant unter den beiden anderen mit jeweils 8,9% (95% KI 3,5-14,4) für die Dialyse und 7,7% (95% KI 3,6-11,8) für N-Acetylcystein lag. Nach 48 Stunden glichen sich die Ergebnisse sogar noch mehr an und lagen bei 11,8% (95% KI 7,1-16,6), 12,1% (95% KI 5,9-18,4) und 11,2% (95% KI 6,4-16,1) in obiger Reihenfolge.

Diabetes mellitus gilt als einer der größten Risikofaktoren für die Entstehung eines KIN [9, 14, 17, 20, 43, 47, 51, 52, 55, 64, 71, 72]. Um nun genauere Aussagen darüber machen zu können, wie ein vorbestehender Diabetes mellitus den Kreatininverlauf unter

den drei Therapiemöglichkeiten beeinflusst, wurden die erzielten Ergebnisse aufgeteilt in die Gruppen mit mäßigem und hohem Risiko für die Entwicklung eines KIN.

Die Zahl der Patienten in der Gruppe mit mäßigem Risiko, also einem Kreatininwert zwischen 1,3 und 2,0 mg/dl und ohne Diabetes mellitus, betrug 138. Wie in Kapitel 3.2.2.1. dargestellt, war auch hier der Ausgangskreatininwert in der „Dialyse“-Gruppe mit 1,27 mg/dl (95% KI 1,19-1,34) leicht höher als in den beiden anderen, allerdings mit einem $p=0,21$ nicht signifikant. Ebenso erscheinen die relativen Kreatininanstiege aller Gruppen nach 24 und 48 Stunden geringer zu sein, als im Gesamtkollektiv. In der „Diurese“-Gruppe lag der Anstieg nach 48 Stunden bei 11,4% (95% KI 6,00-16,7), im „Dialyse“-Arm bei 10,2% (95% KI 4,30-16,1) und in der „N-ACC“-Gruppe bei 8,3% (95% KI 4,60-11,9). Aber auch in diesem Fall ergeben sich im Vergleich zum Gesamtkollektiv keine signifikanten Unterschiede.

Ebenfalls im direkten Vergleich untereinander erreichte keine Therapieoption einen signifikanten Vorteil in dieser Untergruppe (vgl. Kapitel 3.2.3.4.).

In der anderen Untergruppe, den Patienten mit hohem Risiko, ergab sich eine Veränderung. Nach 24 Stunden stieg das Kreatinin im Mittel in der „Diurese“-Gruppe um 3,32% (95% KI (-0,47)-11,3) an, dagegen bei den dialysierten Patienten um 15,3% (95% KI 3,79-27,0) und den Teilnehmern des „N-ACC“-Arms um 12,5% (95% KI 3,06-22,0). Dieser Unterschied zwischen der „Diurese“- und der „Dialyse“-Gruppe war mit $p=0,21$ statistisch nicht signifikant, bedarf aber doch einer erhöhten Aufmerksamkeit. Die vorbestehende Nierenfunktionseinschränkung war in der „Dialyse“-Gruppe (vgl. Kapitel 3.2.4.1.) erhöht ($p=0,26$), so dass möglicherweise ein erhöhtes Risiko für ein KIN bestand. Es ist zu diskutieren, dass Diabetiker von einer Standard-Infusionstherapie mehr profitieren, als von einer Dialyse, auf keinen Fall aber umgekehrt, wie im Vorfeld vermutet. Weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen sollten folgen.

4.2. Inzidenz des akuten Nierenversagens

Im nächsten Schritt wurden die Häufigkeiten des Auftretens eines KIN in den verschiedenen Therapiegruppen ausgewertet (vgl. Kapitel 3.3). Im Gesamtkollektiv kam es zu

33 Fällen eines KIN nach der oben beschriebenen Definition. Dies entspricht einem Anteil von 15,5% am Gesamtkollektiv. Ähnliche Daten finden sich in der Literatur. In der Studie von McCullough et al. [47] kam es bei 264 von 1826 Patienten nach Kontrastmittelexposition zu einem akuten Nierenversagen. Dies entspricht einem Anteil von 14,4%. Rudnick et al. [56] berichteten vom Auftreten eines KIN in 13,4% aller untersuchten Fälle bei einer Gesamtzahl von 591 Patienten. Die höchste aufgeführte Rate lag mit 26% bei Solomon et al. [62]. In dieser Studie war allerdings der Grad der Nierenfunktionseinschränkung mit im Mittel 2,1 mg/dl \pm 0,6 Kreatinin im Blut wesentlich höher als in der Studie von McCullough et al. [47] mit im Durchschnitt 1,3 mg/dl \pm 0,4. Dies entspricht in etwa dem mittleren Ausgangskreatinin dieser Arbeit mit 1,35mg/dl (95% KI 1,30-1,41). Alle drei aufgeführten Studien behandelten die Patienten vor Kontrastmittelexposition mit dem Standardinfusionsschema. Somit müssen die Fälle des aufgetretenen KIN mit den Häufigkeiten in der „Diurese“-Gruppe verglichen werden.

Die 33 Fälle eines KIN verteilten sich wie folgt auf die drei Therapiegruppen. In der „Diurese“-Gruppe entwickelten 11 von 76 Patienten innerhalb von 48 Stunden ein KIN, was einem Anteil von 14,4% entspricht. Im Therapieschema „Dialyse“ kam es bei 15 von 71 Teilnehmern (21,1%) zu einem KIN und in der „N-ACC“-Gruppe in 7 von 66 (10,6%) Fällen. Auffällig ist der große Unterschied zwischen der „N-ACC“- und der „Dialyse“-Gruppe, der sich leider statistisch bei dieser Fallzahl nicht halten lässt (s. Kapitel 3.3.1.).

In der Studie von Tepel et al. [66] kam es bei den Patienten, die mit N-Acetylcystein behandelt wurden nur in einem von 41 Fällen zu einem KIN (2,4%). In der Kontrollgruppe, welche mit der Standardinfusionstherapie behandelt wurde, gab es 9 Fälle bei 42 Teilnehmern (21,4%). Dieser Unterschied war signifikant für $p=0,001$. In ihrer Arbeit definierten sie allerdings ein KIN ausschließlich als einen Anstieg des Serumkreatinins um 0,5 mg/dl. Inwieweit Fälle mit einem Anstieg von 25% des Ausgangswertes berücksichtigt wurden, ist nicht beschrieben. In der APART-Studie von Diaz-Sandoval et al. [22] kam es in der Kontrollgruppe sogar in 13 von 29 (44,8%) Fällen zu einem KIN, in der N-Acetylcystein-Gruppe waren es 8%. Der Vorteil war mit $p=0,005$ signifikant. So zeigen sich deutliche Unterschiede in der Bewertung des N-Acetylcysteins in der Prävention des akuten Nierenversagens zwischen den beiden Arbeiten und dieser Studie.

Bei Lehnert et al. [41] kam es im Vergleich zwischen Hämodialyse und konservativer Therapie zu einer Inzidenz des KIN in der „Dialyse“-Gruppe von 53% im Gegensatz zur Infusionstherapie mit 40% bei allerdings sehr kleinen Fallzahlen (n=8 von 15 zu n=6 von 15). Auch lag der durchschnittliche Kreatininwert vor der Untersuchung bei 2,4 mg/dl \pm 0,16. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen war nicht gegeben. Berücksichtigt man die verschiedenen Ausgangswerte, so lassen sich die Schlussfolgerungen der Lehnert-Studie [41] auf diese Arbeit übertragen. Sie zeigen, dass die Hämodialyse keinen Vorteil in der Prävention des KIN im Vergleich zur Standardinfusionstherapie besitzt.

Die Auswertung der Häufigkeiten für das Auftreten eines KIN für die Gruppe der Hochrisiko-Patienten ergab in der „Diurese“-Gruppe einen Anteil von 20,8%, im „Dialyse“-Arm von 27,6% und in der „N-ACC“-Gruppe von 18,2% bei einem Gesamtanteil von 23,9% (vgl. Kapitel 3.3.3.). McCullough et al. [47] beobachteten eine Inzidenz für ein akutes Nierenversagen bei Diabetikern mit 19,5%. In der Studie von Rudnick et al. [56] entwickelten 33,3% aller Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus ein KIN bei Gabe eines niedrig-osmolaren Kontrastmittels.

In der „N-ACC“-Gruppe von Tepel et al. [66] und in der „Dialyse“-Gruppe von Lehnert et al. [41] wurden keine Differenzierungen mit Diabetikern ausgewertet, so dass in diesem Fall keine Vergleichsdaten existieren.

Im letzten Teil der Auswertung wurden bestimmte Größen und Faktoren der Patienten, die ein akutes Nierenversagen entwickelt hatten, zusammen mit den Werten der Patienten ohne relevanten Kreatininanstieg untersucht und mit den Daten in der Literatur verglichen (vgl. Kapitel 3.3.4.).

Tabelle 3-6 zeigt, dass im gesamten Patientenkollektiv das Geschlecht, das Alter, das Gewicht und weitere vaskuläre Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Hypertonie und Hyperlipidämie keine Risikofaktoren für das Auftreten eines KIN darstellen. Ebenso hat die Einnahme von Statinen, ACE-Hemmern, ASS und Schleifendiuretika keinen offensichtlichen Einfluss. Dauer der Untersuchung und applizierte Kontrastmittelmenge zeigten ebenfalls keinen signifikanten Nutzen. Eindeutig signifikante Risikofaktoren waren hingegen ein vorbestehender Diabetes mellitus ($p=0,01$) und ein erhöhter Serumharnstoff ($p=0,009$), sowie ein erhöhter LP(a)-Wert ($p=0,004$). Rich et al. [55] identifizierten

in ihrer Studie mit 183 Patienten ebenfalls einen bestehenden Diabetes mellitus ($p=0,007$) und einen erhöhten Serumharnstoff ($p=0,006$) als Risikofaktoren. Zusätzlich fanden sie einen Zusammenhang zwischen einer Kontrastmittelmenge über 200ml und einem akuten Nierenversagen mit $p=0,024$. Dieser Wert lag in Tabelle 3-6 bei $p=0,078$ und war nicht eindeutig signifikant. Als weitere Risikofaktoren fanden sie ein erniedrigtes Serumalbumin und eine erniedrigte Na^+ -Konzentration im Serum, welche in dieser Untersuchung nicht vorlagen. Weitere Untersuchungen stützen das erhöhte Risiko für Diabetiker [9, 14, 17, 20, 43, 51, 64, 71].

Der Serumharnstoff als weiterer Marker für eine Einschränkung der Nierenfunktion war schon als Risikofaktor identifiziert, weil eine Niereninsuffizienz eine Aufnahmebedingung für alle Patienten darstellte. Erhöhtes LP(a) wurde bislang nicht als unabhängiger Risikofaktor für ein KIN in Erwägung gezogen.

In der Auswertung der einzelnen Therapiearme (vgl. Tabelle 3-7, Tabelle 3-8, Tabelle 3-9) zeigte sich ein bestehender Diabetes mellitus nicht als eindeutig signifikanter Risikofaktor, dies lag allerdings an der kleineren Fallzahl in diesen Untergruppen.

Eine Auffälligkeit ergab sich für die „N-ACC“-Gruppe in der Beziehung zwischen dem Auftreten eines akuten Nierenversagens und der Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS). 69,4% aller Patienten, die kein KIN entwickelt hatten, hatten in der Vormedikation ASS bekommen, wohingegen in der Gruppe der Patienten mit einem KIN nur 28,5% aller Teilnehmer dieses Medikament bekamen. Dies ergab nach einer Korrelationsanalyse einen Korrelationskoeffizienten nach Pearson von $-0,264$ mit einem Signifikanzniveau von $p=0,032$. Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein signifikanter Unterschied von $p=0,045$. Inwieweit sich diese Aussage aufgrund der retrospektiven Auswertung dieses Faktors auf ein größeres Kollektiv übertragen lässt, ist strittig. Spekulativ könnte jedoch ein Zusammenhang zwischen der gleichzeitigen Gabe von ASS und N-Acetylcystein bestehen, die in Kombination zu einer stärkeren Nephroprotektion führen könnte. Diese Hypothese bedarf aber weiterer Untersuchungen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass keines der drei Therapieverfahren einen eindeutigen Vorteil bei einer Nephroprotektion gegenüber den beiden anderen Verfahren gezeigt hat. Weder im Verlauf der Kreatininwerte, noch in der Prävention eines durch Kontrastmittel verursachten akuten Nierenversagens waren signifikante Unterschiede

nachweisbar. Daraus lässt sich schließen, dass die Standardinfusionstherapie, welche nicht mit den Risiken eines invasiven Verfahrens wie der Dialyse (Blutungen, Gefäßkomplikationen) behaftet ist und die geringsten Belastungen für den Patienten aufweist, nach wie vor die Therapie der Wahl ist.

5. Literaturverzeichnis

1. Abizaid A. S., Clark C. E., Mintz G. S., et al. (1999)
Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency
Am J Cardiol 83: 260-263
2. Agirbasli M., Weintraub W. S., Chang G. L., King Spencer B., et al. (2000)
Outcome of coronary revascularization in patients on renal dialysis
Am J Cardiol 86: 395-399
3. Allaqaband S., Tumuluri R., Malik A.M. et al. (2002)
Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy.
Catheter Cardiovasc Interv 57:279–283
4. Anderson L.G., Ekroth R., Bratterby L.E., et al. (1993)
Acute renal failure after coronary surgery – a study of incidence and risk factors in 2009 consecutive patients
Thorac Cardiovasc Surgeon 41:237-241
5. Aspelin P., Aubry P., Franson S.G., Strasser R., Willenbrock R., Berg K.J. (2003)
Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography
N Engl J Med 348: 491-499
6. Bakris G. L., Lass N., Gaber O. A., Jones J. D., Burnett J. C. (1990)
Radiocontrast medium-induced declines in renal function: A role for oxygen free radikals
Am J Physiol. 258: F115-F120
7. Baliga R., Ueda N., Walker P. D., Shah S. V. (1997)
Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure
Am J Kidney Diseases 29: 465-477
8. Barrett B. J., Carlisle C. J. (1993)
Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media
Radiology 188: 171-178
9. Barrett B. J., Parfrey P. S. (1994)
Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents
N Engl J Med 331: 1449-1450

10. Barrett B. J. (1994)
Contrast nephrotoxicity
J Am Soc Nephrol 5: 125-137
11. Berger E.D., Bader B.D., Bösker J., Risler T., Erley C.M. (2001)
Kontrastmittelinduziertes Nierenversagen lässt sich durch Hämodialyse nicht verhindern
Dtsch Med Wschr 126: 162-166
12. Birck R., Krzossok S., Markowetz F., Schnülle P., et al. (2003)
Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: Metaanalysis
Lancet 362: 598-603
13. Boccacalondo F., Tumuluri R., Malik A.M., et al. (2003)
Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast
Catheter Cardiovasc Interv 58:336–341.
14. Brady H. R., Singer G. G. (1995)
Acute renal failure
Lancet 346: 1533-1540
15. Briguori C., Manganelli F., Scarpato P. et al. (2002)
Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity
J Am Coll Cardiol 40:298–303.
16. Chantrel F., Agin A., Offner M., Koehl C., Moulin B., Hannedouche T. (2000)
Comparison of cystatin c versus creatinine for detection of mild renal failure
Clinical Nephrology 54: 374-381
17. Cigarroa R. G., Lange R. A., Williams R. H., Hillis D. L. (1989)
Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease
Am J Med 86: 649-652
18. Conesa E. L., Valero F., Nadal J. C., Fenoy F. J., et al. (2001)
N-acetyl-l-cysteine improves renal medullary hypoperfusion in acute renal failure
Am J Physiol Regulatory Int Comp Physiol 281: R730-R737
19. Davidson C. J., Hlatky M., Morris K.G., et al. (1989)
Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization: A prospective trial
Ann Intern Med 110: 119-124
20. D'Elia J.A., Gleason R.E., Alday M., Malarick C., et al. (1982)
Nephrotoxicity from angiographic contrast material
Am J Med 72: 719-725

21. Diaz-Buxo J. A., Wagoner R. D., Hattery R. R., Palumbo P. J. (1975)
Acute renal failure after excretory urography in diabetic patients
Ann Intern Med 83: 155-158
Ref. in.: Murphy Sean W., et al. (2000) Contrast nephropathy
J Am Soc Nephrol 11: 177-182
22. Diaz-Sandoval L. J., Kosowsky B. D., Losordo D. W. (2002)
Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (The APART Trial)
Am J Cardiol 89: 356-358
23. DiMari J., Megyesi J., Udvarhelyi N., Price P., Davis P., Safirstein R. (1997)
N-acetyl cysteine ameliorates ischemic renal failure
Am J Physiol 272: F292-F298
24. Durham J.D., Caputo C., Dokko J. et al. (2002)
A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography
Kidney Int 62:2202–2207.
25. Eisenberg R. L., Bank W. O., Hedgock M. W. (1981)
Renal failure after major angiography can be avoided with hydration
A J R 136: 859-861
26. Erley C. M., Duda S. H., Rehfuss D., Scholtes B., et al. (1999)
Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline
Nephrol Dial Transplant 14: 1146-1149
27. Goldenberg I., Shechterb M., Matetzky S., Jonasa M. (2003)
Oral acetylcysteine as an adjunct to saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy following coronary angiography
European Heart Journal 25: 212–218
28. Harkonen S., Kjellstrand C. (1981)
Contrast nephropathy
Am J Nephrol 1 (2): 69-77
29. Holt S., Goodier D., Marley R., Patch D., et al. (1999)
Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine
Lancet 353: 294-295
30. Hou S. H., Bushinsky D. A., Wish J. B., Cohen J. J., Harrington J. T. (1983)
Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study
Am J Med 74: 243-248

31. Humes H.D., Hunt D.A., White M.D. (1987)
Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells
Am J Physiol 252: F246-F255
32. Kapoor A., Sinha N., Sharma R.K., Shrivastava S., Radhakrishnan S., Goel P.K., Bajaj R. (1996)
Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure – a randomised study
Int J Cardiol 53: 233-236
33. Katholi R., Taylor G. J., Woods T. W., Womack K. A., et al. (1993)
Nephrotoxicity of nonionic low-osmolality versus ionic high-osmolality contrast media: A prospective double-blind randomized comparison in human beings
Radiology 186: 183-187
34. 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 289:553–558.
35. Kierdorf H., Kindler J., Winterscheid R., Hollmann H.J., Vorwerck D., et al. (1989)
Elimination of the nonionic contrast medium iopromide in end-stage renal failure by hemodialysis.
RÖFO suppl 128: 119-123
36. Krämer B.K., Kammerl M., Schweda F., Schreiber M. (1999)
A primer in radiocontrast-induced nephropathy
Nephrol Dial Transplant 14: 2830-2834
37. Kurnik B. R. C., Allgren R. L., Genter F. C., Solomon R. J., et al. (1998)
Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy
Am J Kidney Disease 31: 674-680
38. Kühn K., Brech W., et al. (2001)
Dialysestandard 2000, Deutsche Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie e.V.
Mitt. Klin. Nephrologie XXX, 2001
39. Lautin E. M., Freeman N. J., Schoenfeld A. H., et al. (1991)
Radiocontrast-associated renal dysfunction: Incidence and risk factors
Am J Roentgenol 157: 49-58

40. Lee V. S., Rusinek H., Johnson G., Rofsky N. M., Krinsky G. A., Weinreb J. C. (2001)
MR renography with low-dose Gadopentetate dimeglumine: Feasibility
Radiology 221: 371-379
41. Lehnert T., Keller E., Gondolf K., Schäffner T., Pavenstädt H., Schollmeyer P. (1998)
Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency
Nephrol Dial Transplant 13: 358-362
42. Mannebach H., Horstkotte D. (2003)
19. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland
Z Kardiol 91:727-729
43. Manske C. L., Sprafka M. J., Strony J. T. (1990)
Contrast nephropathy in azetomic diabetic patients undergoing coronary angiography
Am J Med 89: 615-620
44. Matzkies F.K., Reinecke H., Tombach H., Kosch M., Hegger K., et al. (2000)
Influence of dialysis procedure, membrane surface and membrane material on iopromide elimination in patients with reduced kidney function
Am J Nephrol 20: 300-304
45. Matzkies F.K., Tombach B., Schuhmann G., Hohage H., Schaefer R.M. (1999)
Clearance of iopromide during haemodialysis with high- and low-flux membranes
Acta Radiologica 40:1-4
46. McCarthy C. S., Becker J. A. (1992)
Multiple Myeloma and contrast media
Radiology 183: 519-521
47. McCullough P. A., Wolyn R., Rocher L. L., Levin R. N., O'Neill W. N. (1997)
Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality
Am J Med 103: 368-375
48. Moon S. S., Bäck S.-E., Kurkus J., Nilsson-Ehle P. (1995)
Hemodialysis for elimination of the nonionic contrast medium iohexol after angiography in patients with impaired renal function
Nephron 70: 430-437
49. Mueller C., Buerkle G., Buettner H. J., Petersen J., Perruchoud A. J. (2002)
Prevention of contrast media-associated nephropathy
Arch Intern Med 162: 329-336

50. Murakami R., Tajima H., Kumazaki T. (1996)
Effect of iomeprol on renal function immediately after abdominal angiography
Acta Radiologica 37: 962-965
51. Murphy S. W., Barrett B. J., Parfrey P. S. (2000)
Contrast Nephropathy
J Am Soc Nephrol 11: 177-182
52. Parfrey P. S., Griffiths S. M., Barrett B. J., Paul M. D., et al. (1989)
Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both: A prospective controlled study
N Engl J Med 320: 143-149
53. Randers E., Erlandsen E.J., Pedersen O.L., Hasling C., Danielsen H. (2000)
Serum cystatin c as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function
Clinical Nephrology 54: 203-209
54. Renz, H. (2003)
Integrative klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin: Pathophysiologie, Pathobiochemie, Hämatologie
Hrsg. Renz H., deGruyter, Berlin: S.193
55. Rich M. W., Crecelius C. A. (1990)
Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older
Arch Intern Med 150: 1237-1242
56. Rudnick M. R., Goldfarb S., Wexler L., Ludbrook P. A., et al. (1995)
Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial
Kidney Int 47: 254-261
57. Russo D., Minutolo R., Cianciaruso B., Memoli B., Conte G., De Nicola L. (1995)
Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure
J Am Soc Nephrol 6: 1451-1458
58. Salom M. G., Ramirez P., Carbonell L. F., Conesa E. L., et al. (1998)
Protective effect of N-acetyl-l-cysteine on the renal failure induced by inferior vena cava occlusion
Transplantation 65: 1315-1321
59. Schwab S. J., Hlatky M. A., Pieper K. S., Davidson C. J., et al. (1989)
Contrast nephrotoxicity: A randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent
N Engl J Med 320: 149-153

60. Shusterman N., Strom B.L., Murray T.G., Morrison G., West S.L., et al. (1987)
Risk factors and outcome of hospital acquired acute renal failure
Am J Med 83: 65-71
61. Shyu K.J., Cheng J.J., Kuan P. (2002)
Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure.
J Am Coll Cardiol 40:1383–1388.
62. Solomon R., Werner C., Mann D., D’Elia J., Silva P. (1994)
Effects of Saline, Mannitol, and Furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents
N Engl J Med 331: 1416-1420
63. Solomon R. (1998)
Contrast-medium-induced acute renal failure
Kidney Int 53: 230-242
64. Stevens M. A., McCullough P. A., Tobin K. J., Speck J. P., et al. (1999)
A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy. Results of the P.R.I.N.C.E. study
J Am Coll Cardiol 33: 403-411
65. Taliercio C. P., Vlietstra R. E., Fisher L. D., Burnett J. C. (1986)
Risks for renal dysfunction with cardiac angiography
Ann Intern Med 104: 501-504
66. Tepel M., van der Giet M., Schwarzfeld C., Laufer U., Liermann D., Zidek W. (2000)
Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine
N Engl J Med 343: 180-184
67. Teruel J.L., Marcen R., Onaindia J. M., Serrano A., Quereda C., et al. (1981)
Renal function impairment caused by intravenous urography: A prospective study
Arch Int Med 141: 1271-1274
68. Vogt B., Ferrari P., Schönholzer C., Marti H.-P., Mohaupt M., et al. (2001)
Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful
Am J Med 111: 692-698
69. Wang A., Bashore T., Holcslaw T., Freed M., Shusterman N., Schwab S. J. (1998)
Randomized prospective double blind multicenter trial of an endothelin receptor antagonist in the prevention of contrast nephrotoxicity [abstract]
J Am Soc Nephrol 9: 137

-
70. Wang Y-X J., Jia Y-F, Chen K-M, Morcos S.K. (2001)
Radiographic contrast media induced nephropathy: Experimental observations and the protective effect of calcium channel blockers
British J Radiol 74: 1103-1108
 71. Waybill M. M., Waybill P. N. (2001)
Contrast media-induced nephrotoxicity: Identification of patients at risk and algorithms for prevention
J Vasc Interv Radiol 12: 3-9
 72. Weisberg L. S., Kurnik P. B., Kurnik B. R.C. (1994)
Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus
Kidney International 45: 259-265
 73. Yoshioka T., Fogo A., Beckmann J. K. (1992)
Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion
Kidney International 41: 1008-1015
 74. Zang H., Spapen H., Nguyen D. N., Rogiers P., Bakker J., Vincent J. L. (1995)
Effects of N-acetyl-l-cysteine on regional blood flow during endotoxic shock
Eur Surg Res 27: 292-300

6. Danksagung

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Günter Breithardt für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die gegebenen Arbeitsmöglichkeiten in seiner Klinik. Seine volle Unterstützung und die seiner Mitarbeiter waren Grundlage für den Erfolg dieser Studie. Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Priv.-Doz. Dr. med. Holger Reinecke. Seine Einführung in die Thematik, seine wertvollen Anregungen und seine große Hilfsbereitschaft zu jedem möglichen Zeitpunkt der Arbeit waren eine enorme Unterstützung.

Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht entstanden.

Ebenso danke ich Dr. med. Manfred Fobker, mit dessen Hilfe alle Laborarbeiten zu einem erfolgreichen Ende gebracht wurden und der jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ein weiterer Dank geht an Univ.-Prof. Dr. med. Roland Schaefer, der bei dieser Studie mit wissenschaftlichem Rat geholfen hat, und seinen Mitarbeitern der Dialysestation, die große Geduld im Umgang mit dieser Untersuchung bewiesen haben.

Auch ohne die Hilfe der Schwestern und Pfleger auf den Stationen der Kardiologie und der Mitarbeiter des Zentrallabors im Universitätsklinikums Münster wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Zuletzt danken möchte ich meinen Eltern, welche durch ihre Unterstützung und Anregungen immer an meiner Seite waren.

7. Lebenslauf

Familienname: Fleiter
Vorname: Jörn
Geburtsdatum: 13.04.1976
Geburtsort: Hamm/Westfalen
Staatsangehörigkeit: deutsch
Religion: römisch-katholisch
Familienstand: ledig
Eltern: Anni Fleiter, geb. Tempeler
Michael Fleiter

1982-1986 Besuch der Augustin-Wibbelt Grundschule Wadersloh
1986-1995 Besuch des Gymnasiums Johanneum Wadersloh
Juni 1995 allgemeine Hochschulreife
1995-1997 Studium der Mathematik, kath. Religionslehre und Pädagogik an der Westf. Wilhelms-Universität Münster
1997-1998 Zivildienst im Altenheim St.Lamberti Münster
Oktober 1998 Studium der Humanmedizin an der Westf. Wilhelms-Universität Münster
August 2000 Ärztliche Vorprüfung
März 2002 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
September 2003 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2003-2004 Praktisches Jahr im Klinikum Minden, Wahlfach Anästhesie
November 2004 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Januar 2005 Anstellung als Assistenzarzt am Städt. Klinikum Gütersloh, Abteilung Innere Medizin/Kardiologie

8. Veröffentlichungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden auf wissenschaftlichen Kongressen präsentiert und sind wie folgt veröffentlicht worden:

Reinecke H, Fobker M, Wellmann JW, Hense HW, Schaefer R. (2005)

Stellenwert der Hämodialyse in der Prävention eines kontrastmittelinduzierten Nierenversagens.

Z Kardiologie 94 (Suppl 1).

Reinecke H, Dieckmann T, Fleiter J, Fobker M, Matzkies F, Harz C, Schaefer R. (2002)

Prevention of contrast media-induced renal failure after coronary angiography - First results of the "Diuresis versus Dialysis (DVD) Study".

Eur Heart J 23 (Abstr Suppl):701.