

FORTBILDUNG

Die Niere als Opfer

Kontrastmittelschäden

Die kontrastmittelinduzierte Nephropathie ist mit einer erhöhten Hospitalisationsdauer, Morbidität und Mortalität assoziiert. Im ungünstigen Fall kann sie bis zum dialysepflichtigen Nierenversagen führen.



Dr. med. Michael Mayr
Basel

+ La néphropathie induite par les agents de contraste (NIPC) est associée à une hospitalisation augmentée, à la morbidité et la mortalité. Dans le pire des cas, elle peut entraîner une insuffisance rénale nécessitant une dialyse.

Die Erstbeschreibung der kontrastmittelinduzierten Nephropathie (KIN) geht auf das Jahr 1954 zurück und basiert auf einer Fallbeschreibung eines akuten Nierenversagens nach intravenöser Pyelographie (1). Nach hämodynamischem Nierenversagen und medikamentös induzierter Nephrotoxizität gilt die KIN als die dritthäufigste Ursache einer im Spital erworbenen akuten Nierenfunktionsverschlechterung (2). Allerdings fehlt bis heute eine einheitliche Definition der KIN. Die gängigsten Definitionen umfassen einen absoluten Anstieg des Serum-Kreatinins um 44.2 µmol/L (0.5 mg/dL) re-

graphie (1). Nach hämodynamischem Nierenversagen und medikamentös induzierter Nephrotoxizität gilt die KIN als die dritthäufigste Ursache einer im Spital erworbenen akuten Nierenfunktionsverschlechterung (2). Allerdings fehlt bis heute eine einheitliche Definition der KIN. Die gängigsten Definitionen umfassen einen absoluten Anstieg des Serum-Kreatinins um 44.2 µmol/L (0.5 mg/dL) re-

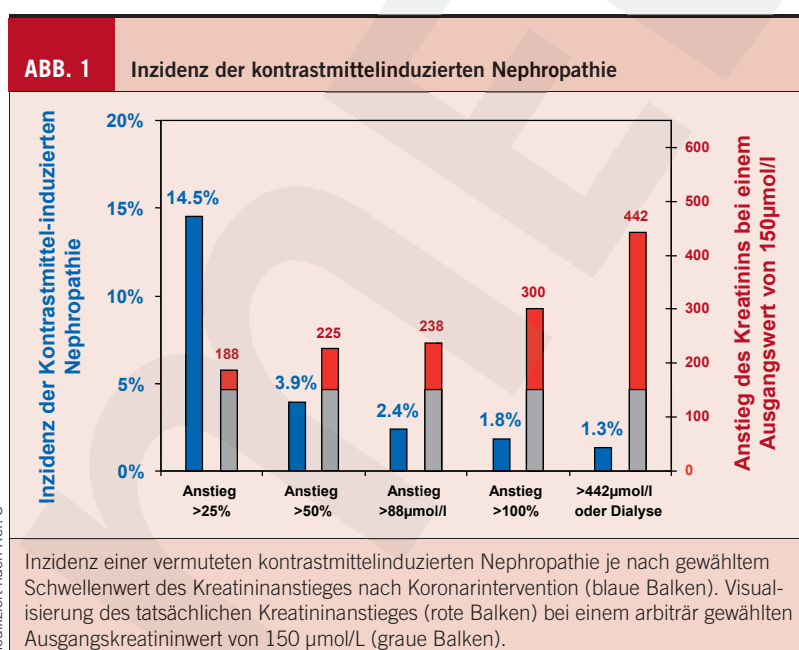


Abb. 2: Wichtigste Differentialdiagnose der kontrastmittelinduzierten Nephropathie: Cholesterinemboliesyndrom hier mit bläulicher Verfärbung der Zehen und Livedo reticularis. Die Histologie der Hautbiopsie (kleines Bild) zeigt Spalten, welche ein Negativabbild der Cholesterinembolien darstellen. Während der histologischen Aufarbeitung werden die Cholesterinembolien herausgelöst.

spektive 88.4 µmol/L (1.0 mg/dL) oder einen relativen Anstieg um 25% respektive 50% innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Kontrastmittel-Gabe (KM), selten aber auch Funktionsverschlechterungen bis zum Erreichen der Dialysepflichtigkeit (3, 4). Dies erklärt, weshalb die Inzidenz der KIN je nach Literatur erheblich variieren kann (Abb. 1) (3, 4). Gesamthaft kommt es bei circa 1–7% aller Patienten während einer Hospitalisation zu einer akuten Nierenfunktionsverschlechterung, wobei sich davon ca. 3–11% auf eine KIN zurückführen lassen (2, 4–6). Obwohl die Nierenfunktionsverschlechterung häufig transient und geringfügig ist, ist die KIN mit einer erhöhten Hospitalisationsdauer, Morbidität und Mortalität assoziiert (4, 7). Im ungünstigen Fall kann die KIN eine chronische Funktionsverschlechterung (mit-)verursachen und bis zum dialysepflichtigen Nierenversagen führen (4). Eine wirksame Therapie der KIN ist nicht bekannt. Ziel der folgenden Arbeit ist, es neben Klinik, Differentialdiagnose und pathophysiologischen Prozessen, Risikofaktoren und die Möglichkeiten der Prävention aufzuzeigen.

Klinische Präsentation und Differentialdiagnose

Allgemein versteht man unter einer KIN die plötzliche Verschlechterung der Nierenfunktion nach intravenöser (i.v.) oder intraarterieller (i.a.) Applikation von iodhaltigen KM in Abwesenheit einer alternativen Ursache (4, 8). Häufig manifestiert sich eine KIN lediglich über einen subklinischen transienten und milden Anstieg des Serum-Kreatinins, welcher innert 24 bis 48 Stunden nach KM-Gabe auftritt und seinen Peak innert 3–5 Tagen erreicht. In den meisten Fällen kommt es zur vollständigen Erholung innert 1 bis 3 Wochen (9), wobei die Dynamik von der klinischen Ausgangssituation abhängt. Bei entsprechender Risikokonstellation kann die Kreatininerhöhung persistieren und sich die KIN im schlimmsten Falle auch klinisch über die Folgen des persistierenden Nierenversagens manifestieren: Rückgang der Diurese, Hypervolämie, Hypertension und Zeichen der Urämie. Inwieweit die vermehrte Morbidität und Mortalität, welche bereits ab einem leichten Kreatininanstieg zu beobachten ist, als klinische Manifestation der KIN zu bewerten ist, bleibt offen. Die Frage der Kausalität ist diesbezüglich ungeklärt. Ebenso darf längst nicht jeder Kreatininanstieg auf die vorgängige Verabreichung eines KM zurückgeführt werden. Neben hämodynamischen Schwankungen ist die wichtigste Differentialdiagnose der KIN das Cholesterinemboliesyndrom. Cholesterinembolien werden nach arteriellen Interventionen (z.B. Angiographien) ausgelöst und manifestieren sich in den Organen und Gewebsstrukturen des distalen Stromgebietes. Cholesterinembolien können auch spontan ohne vorgängige Manipulationen auftreten. Im Falle einer Mitbeteiligung der Nieren manifestieren sich Cholesterinembolien im Gegensatz zur KIN nicht selten verspätet 2–5 Wochen nach stattgehabtem Ereignis (Abb. 2) (10).

Im Gegensatz zur KIN verursachen Cholesterinembolien immer persistierende morphologische Veränderungen, die Prognose ist schlecht, Morbidität und Mortalität deutlich erhöht. Cholesterinembolien führen nicht selten zum terminalen Nierenversagen, wobei Fälle einer partiellen Erholung bekannt sind (10, 11).

Pathophysiologie

Die genaue Pathophysiologie der KIN ist schlecht verstanden. Diskutierte pathophysiologische Mechanismen beru-

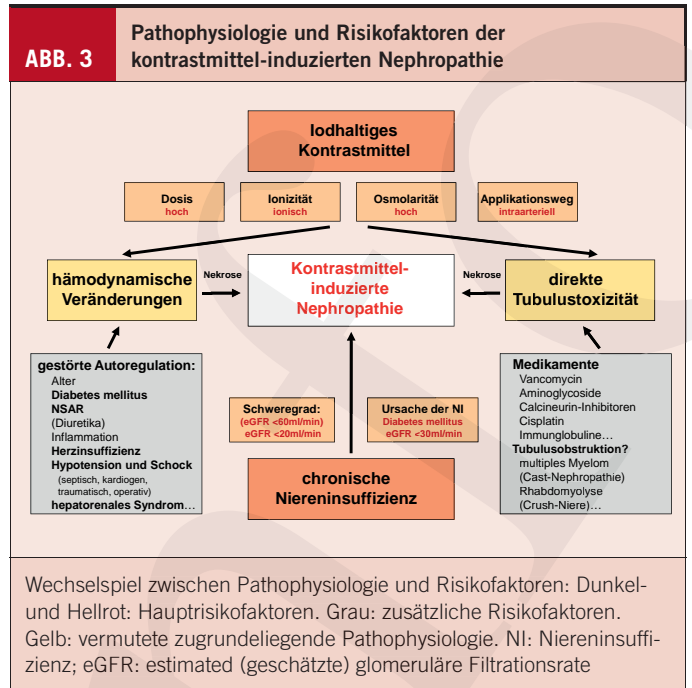


ABB. 4 Risikoabschätzung einer dialysepflichtigen kontrastmittel-induzierten Nephropathie

eCrCl (ml/min)	Diabetiker %	Nicht-Diabetiker %
50	0.2	0.04
40	2	0.3
30	10	2
20	43	12
10	84	48

Modelrechnung nach Gabe von 250 ml Kontrastmittel ein dialysepflichtiges kontrastmittel-induziertes Nierenversagen in Abhängigkeit der renalen Ausgangsclearance und des Vorhandenseins eines Diabetes mellitus zu entwickeln

modifiziert nach [3]

hen vor allem auf in vitro- und Tierexperimenten (12, 13). Aufgrund der Schwierigkeit, eine KIN bei Tieren mit normaler Nierenfunktion zu simulieren, werden die Nieren durch andere Insulte vorgeschädigt. Dies deckt sich mit der klinischen Erfahrung beim Menschen: eine KIN ohne Vorschädigung der Nieren ist so gut wie ausgeschlossen. Iodhaltige KM führen zu hämodynamischen Veränderungen. Neben einer Vasokonstriktion, möglicherweise vermittelt über die lokale Freisetzung von Endothelin und Adenosin, scheint auch die NO vermittelte Hemmung der renalen Vasodilatation eine Rolle zu spielen. Die negativen hämodynamischen Veränderungen kommen vor allem in der vulnerablen äusseren Medulla der Niere zum Tragen. Histologisch können Nekrosen der Tubuluszellen und Obstruktionen der Tubuli gesehen werden. Die Generierung freier Radikale kann zu einer weiteren Schädigung führen (12, 13). Daneben können KM eine direkte toxische Wirkung auf Tubuluszellen haben (14). Die beschriebenen Effekte sind abhängig von Dosis und Osmolarität der KM (Abb. 3).

ABB. 5 Einteilung iodhaltiger Kontrastmitteln

$\frac{\text{Iodgehalt } \uparrow}{\text{gelöste Teilchen } \downarrow} = \frac{\text{Opazität-Kontrast } \uparrow}{\text{Osmotischer Effekt } \downarrow} = \frac{\text{Bildqualität } \uparrow}{\text{Toxizität } \downarrow}$												
$\frac{[\text{Iod}]}{\text{Osmolarität}} = \text{bessere Bildqualität und geringere Toxizität}$												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Einteilung</th> <th>Osmolarität mosm/kg</th> <th>Ratio (Iod-Teilchen/Osmolarität)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hoch-osmolare KM</td> <td>1400-1800</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>nieder-osmolare KM</td> <td>400-800</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>iso-osmolare KM</td> <td>290</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>	Einteilung	Osmolarität mosm/kg	Ratio (Iod-Teilchen/Osmolarität)	hoch-osmolare KM	1400-1800	1.5	nieder-osmolare KM	400-800	3	iso-osmolare KM	290	6
Einteilung	Osmolarität mosm/kg	Ratio (Iod-Teilchen/Osmolarität)										
hoch-osmolare KM	1400-1800	1.5										
nieder-osmolare KM	400-800	3										
iso-osmolare KM	290	6										

Bedeutung der Ratio Iodgehalt/Osmolarität für Bildgebung und Toxizität (obere beiden Abbildungen); Einteilung der Kontrastmittel gemäss Ratio und Osmolarität. KM: Kontrastmittel

Risikofaktoren

In der Literatur werden zahlreiche Risikofaktoren für das Auftreten einer KIN beschrieben (Abb 3). Neben hämodynamischer Instabilität und Hypovolämie gelten eine eingeschränkte Nierenfunktion und das KM als die beiden wichtigsten Risikofaktoren.

Nierenfunktion: Das Risiko für das Auftreten einer KIN gilt als erhöht (15) und dürfte mit weiterer Abnahme und/oder dem Zusammenreffen mehrerer Risikofaktoren exponentiell zunehmen. Obwohl es sicherlich nicht schadet, auch bei geringfügiger Niereninsuffizienz (NI) an das Risiko einer KIN zu denken, interessiert im klinischen Alltag besonders die Frage, ab welchem Grad der NI es zu einem bleibenden Nierenversagen kommen könnte. Hierbei zeigte sich anhand von Modellrechnungen, dass neben dem Schweregrad

der NI auch das renale Grundleiden eine Rolle spielt. Bei Nicht-Diabetikern sollte ab einer GFR <20 ml/min, bei Diabetikern ab einer GFR <30 ml/min von einem relevanten Risiko ausgegangen werden (Abb. 4) (3).

Kontrastmittel: Das Auftreten einer KIN ist abhängig von Art, Menge und Applikationsweg des KM. Bezüglich Wirkung und Toxizität ist das Verhältnis von Iod-Atomen und gelösten Teilchen von ganz entscheidender Bedeutung (16). Vereinfacht gilt, je höher der Anteil von Iod-Atomen, desto besser die Bildqualität (Kontrast/Opazität), je niedriger die Osmolarität desto geringer die Gewebstoxizität (Abb. 5). Strategien zur Verminderung einer Toxizität zielen deshalb darauf ab, die Ionizität bei KM zu vermeiden und die Osmolarität zu reduzieren. Nicht-ionische KM haben gegenüber den ionischen KM den Vorteil, dass sie wasserlöslich sind, nicht in Lösung dissoziieren und sich somit die Anzahl gelöster Teilchen (Osmolarität) nicht erhöht. Wir unterscheiden zwischen hoch-osmolaren, nieder-osmolaren und iso-osmolaren KM, wobei die iso-osmolaren KM die niedrigste Osmolarität aufweisen und sich iso-osmolar zum Serum verhalten (Abb. 5) (16). Das Risiko einer KIN ist bei Gabe hoch-osmolarer KM höher als bei nieder- und iso-osmolaren KM. Die ursprünglich postulierte Überlegenheit iso-osmolarer versus nieder-osmolarer KM hat sich im Verlauf mit neueren Produkten nicht bestätigt (17–19). Die Toxizität ist dosisabhängig, wobei sich kein sicherer unterer Schwellenwert definieren lässt (17). Die venöse KM-Gabe scheint gegenüber der arteriellen Applikation mit einem geringeren Risiko behaftet zu sein (19).

Prävention

Die wichtigsten Punkte zur Prävention der KIN liegen im Erkennen von Risikosituationen (Abb. 3), im Vermeiden unnötiger Untersuchungen durch eine sorgfältige Indikationsstellung sowie im Einsatz der geringsten für ein aussagekräftiges Untersuchungsergebnis nötigen KM-Dosis. Präventive Massnahmen richten sich nach der Risikoeinschätzung (Abb. 6).

Erkennen von Risikosituationen: Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus stellen zwei wesentliche Risikofaktoren dar. Während das Vorhandensein eines Diabetes mellitus häufig aus der Krankengeschichte hervorgeht, ist das Erkennen einer NI schwieriger. Wird doch der Grad der NI mittels Messung des Serum-Kreatinins leicht unterschätzt. Deshalb ist es wichtig, die GFR abzuschätzen (eGFR: estimated GFR), hierzu stehen eine Reihe von Formeln online zur Verfügung (20). Jede dieser Formeln weist Stärken und Schwächen auf, wobei diese Feinheiten für den Praxisalltag von untergeordneter Bedeutung sind. Da die Abschätzung der GFR ohne Serum-Kreatinin nicht möglich ist, sollte bei elektiv geplanter KM-Gabe erfasst werden, ob überhaupt ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer NI besteht. Hierbei kann ein Fragebogen hilfreich sein (Tab. 1). Bei positiven Antwort-

ABB. 6 Prophylaktische Massnahmen zur Verhinderung einer kontrastmittel-induzierten Nephropathie nach Risikostratifizierung

Geringes Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
<ul style="list-style-type: none"> eGFR >60ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> eGFR <60ml/min und Bedingungen für hohes Risiko nicht erfüllt 	<ul style="list-style-type: none"> eGFR <20ml/min oder eGFR <30ml/min plus DM eGFR <60ml/min und <ul style="list-style-type: none"> hämodynamisch instabiler Patient dekompensierte Herzinsuffizienz Nierenerkrankung mit Tubulusobstruktion* hepatorenales Syndrom*
<p style="text-align: center;">↓</p> <p>Hypovolämie/Dehydration vermeiden</p>	<p style="text-align: center;">↓</p> <ul style="list-style-type: none"> ambulant Volumenmanagement^a Stopp nephrotoxischer Medikamente (NSAR) nieder- oder iso-osmolare KM optional: Acetylcystein 1200 mg p.o. 2xtgl. für 2 Tage. 	<p style="text-align: center;">↓</p> <ul style="list-style-type: none"> i.d.R. stationäres Volumenmanagement^b Stopp nephrotoxischer Medikamente (NSAR) nieder- oder iso-osmolare KM KM-Dosis optimieren Dosis von Medikamenten mit renaler Clearance überprüfen (Stopp Metformin) optional: Acetylcystein 1200 mg p.o. 2xtgl. für 2 Tage
<p>^a Ambulantes Volumenmanagement:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pause Diuretika erwägen z.B. Salz- und Flüssigkeitszufuhr via Bouillon <p>bei Herzinsuffizienz:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rekompensation anstreben, keine Überwässerung! 		
<p>^b Stationäres Volumenmanagement:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pause Diuretika erwägen 1000 bis 2000 ml NaCl 0.9% oder NaBic 1.4% über 6-12 h vor und nach KM-Applikation <p>bei Herzinsuffizienz:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rekompensation anstreben, keine Überwässerung! 		
<p>*Cave: wenn immer möglich kein KM, da sehr hohes Risiko eines akuten (persistierenden) Nierenversagens respektive schlechter Prognose bei fehlender Rekompensation. Zusätzlich sollte bei Leberzirrhose/hepatorenalem Syndrom das Gesamtmanagement mitberücksichtigt werden (Cave:Salzload...).</p>		
<p>Möglicher Entscheidungsrahmen für prophylaktische Massnahmen zur Verhinderung einer kontrastmittel-induzierten Nephropathie. eGFR: estimated (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate; DM: Diabetes mellitus.</p>		

ten sollte das Serum-Kreatinin gemessen und die GFR abgeschätzt werden. Bei chronisch stabilen Patienten reicht in der Regel ein Serum-Kreatinin das nicht älter als 3 bis 6 Monate ist, bei akuten Veränderungen sollte der Zeitpunkt der Messung entsprechend angepasst werden.

Wahl des Kontrastmittels: Iso- und nieder-osmolare KM werden bis auf die beiden älteren Substanzen Iohexol und Ioxaglat als Äquivalent angesehen und bei Risikopatienten empfohlen (21).

Volumenmanagement: Die Hydrierung sollte zum Ziel haben, die Organperfusion, insbesondere die der Nieren, zu optimieren und muss sich am Volumenstatus des Patienten orientieren. In jedem Fall sollte eine echte Volumendepletion soweit als möglich korrigiert werden (Abb. 7). Im Falle einer relativen Volumendepletion mit systemischer Überwässerung und zeitgleicher Hypovolämie respektive Minderperfusion im arteriellen Stromgebiet, wie dies u.a. im Rahmen einer Linksherzinsuffizienz zu beobachten ist, kann eine zusätzliche Volumengabe einen deletären Effekt haben. Im ungünstigen Fall kommt es zur kardiopulmonalen Dekompensation und zu einer weiteren Verschlechterung der Organperfusion. Weiter sollte auch der Blutdruck im Auge behalten werden. Die Volumengabe geht in der Regel mit einer Salzbelastung einher, weshalb eine schlecht kontrollierte Hypertension eine Kontraindikation für eine Volumengabe darstellt (Abb. 7).

Sollte eine Volumengabe indiziert sein, müssen zwei Fragen beantwortet werden: Wieviel Volumen und in welcher Zeiteinheit? Im klinischen Alltag hat sich eine Volumengabe von 1000 bis 2000 ml (je nach kardiopulmonaler Situation) über 6 bis 12 Stunden vor und nach KM-Applikation bewährt (total über 12 bis 24 Stunden). Je mehr Zeit bis zur KM-Gabe zur Verfügung steht, desto sicherer die Situation. Das Volumen kann langsam gegeben werden, ungünstige kardiopulmonale Effekte können eher vermieden werden. Je weniger Zeit zur Verfügung steht, desto mehr Vorsicht ist im Hinblick auf die Menge geboten (z.B. Bolus von 500 ml/2-4 Stunden vor KM-Applikation anstatt 1000 ml). Die dritte Frage, welche zu beantworten ist, ist die Frage nach der Art des Volumenersatzes. Eine Hydrierung mit isotoner NaCl -Lösung (0.9%) ist effektiver als eine Hydrierung mit halb-isotoner NaCl-Lösung (0.45%) (22). NaBic scheint im Vergleich mit isotoner NaCl-Lösung (0.9%) mindestens ebenbürtig oder sogar effektiver zu sein (17). Ob dies auf die Alkalisierung des Urins und einer postulierten Abnahme freier Radikale zurückzuführen ist, ist noch offen. Auf jeden Fall ist der unterschiedliche Natriumgehalt der Infusionslösungen zu beachten. Während bei einer isotonen NaCl-Lösung (0.9%) die Natrium-Konzentration 154 mmol/L beträgt, beträgt diese bei einer 1.8%igen NaBic Lösung 167 mmol/L.

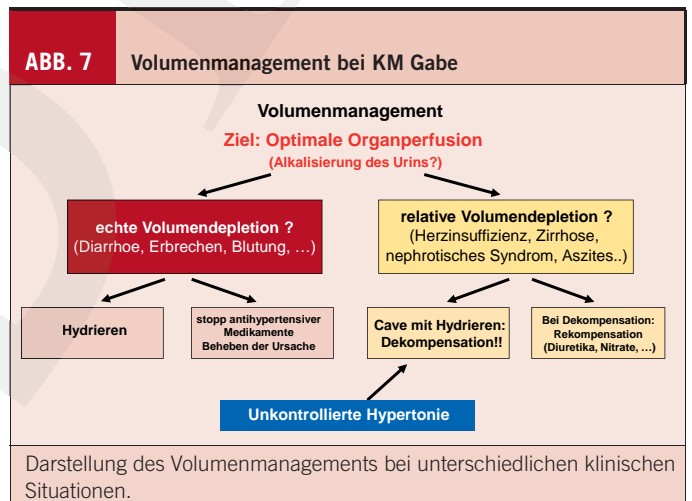
Leider ist das vorgegebene Procedere für ambulante Patienten nicht praktikabel. In Abwägung des Nutzens, des Risikos und der Kosten, welche durch eine vorzeitige Hospitalisation entstehen, ist es unseres Erachtens bei den meisten Patienten (Ausnahmen Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und/oder präterminaler Niereninsuffizienz) vertretbar, eine orale Hydrierung zu verordnen, auch wenn diese möglicherweise etwas weniger effektiv ist (Abb. 6). Da es nicht nur auf die reine Flüssigkeitsmenge ankommt, sondern auf die Salzzufuhr, kann den Patienten das Trinken von Bouillons am Tag und nach der KM-Gabe empfohlen werden (z.B. 1 bis 3 x tgl.).

Pausieren und Absetzen von Medikamenten: Vor jeder KM-Gabe sollte die Medikamentenliste mit der Frage überprüft werden, ob

Fragebogen zur Beurteilung eines erhöhten Risikos für eine chronische oder akute Niereninsuffizienz*		
Frage	Ja	Nein
? Sind Sie älter als 70 Jahre		
? Leiden Sie unter oder hatten Sie eine/einen:		
? Nierenerkrankung oder Einnierigkeit		
? Hohen Blutdruck		
? Zuckerkrankheit		
wenn ja, Behandlung mit Metformin		
? Schlaganfall		
? Herzinfarkt		
? Herzschwäche/-insuffizienz		
? Periphere arterielle Verschlusskrankheit		
? Organtransplantation		
? Chemotherapie für ein Tumorleiden		
? Einnahme von Schmerzmitteln		
wenn ja, welche:		
? Einnahme von Antibiotika		
wenn ja, welche:		

* Sollte sich bei der Anamnese eine positive Antwort ergeben, empfehlen wir die Bestimmung des Serum-Kreatinins zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR: estimated GFR).

mod. nach [31,32]



die Medikamente das Volumenmanagement beeinflussen, das Risiko einer KIN erhöhen, oder den Patienten nach dem Auftreten einer KIN gefährden können.

Bei einer echten Volumendepletion, z.B. im Rahmen einer Diarrhoe, bietet es sich an antihypertensive Medikamente zu pausieren. Das Pausieren von Diuretika kann ein erster Schritt zur Erhöhung des intravasalen Volumens sein. Bei Patienten mit gut eingestellter Herzinsuffizienz empfiehlt es sich, möglichst nichts an den Medikamenten zu ändern. Eine Hypotonie ist hier nicht selten Ausdruck einer schlechten linksventrikulären Funktion (low output). Eine Pausierung der ACE-Hemmer, ARB und/oder Diuretika könnte hier rasch mehr Nach- als Vorteile aufweisen. Von eminenter Bedeutung sind ACE-Hemmer und ARB auch in der Therapie von Dia-

betikern und niereninsuffizienten Patienten. Ausser bei einer Hypotonie im Rahmen einer zu streng eingestellten Hypotonie oder einer echten Volumendepletion wird ein Stopp von uns nicht empfohlen.

Nephrotoxische Medikamente sollten soweit als möglich immer gestoppt werden. Im Hinblick auf NSAR sollte dies kein Problem sein, da Alternativen zur Verfügung stehen. Alle NSAR sollten 1–2 Tage vor bis 2–4 Tage nach KM-Applikation gestoppt werden (Abb 6) (23). Allerdings empfehlen wir Aspirin nicht zu stoppen, da hierfür in der Regel eine zwingende Indikation besteht und der potentielle Schaden grösser als der Nutzen sein dürfte.

Take-Home Message

- ◆ Die kontrastmittelinduzierte Nephropathie (KIN) ist eine häufige und potentiell ernsthafte Komplikation nach Kontrastmittel-Gabe (KM)
- ◆ Die Niereninsuffizienz ist der wichtigste Risikofaktor. Weitere Risikofaktoren sind das Vorhandensein eines Diabetes mellitus und eine hämodynamische Instabilität
- ◆ Der wichtigste Schritt zur Prophylaxe liegt im Erkennen von Risikosituationen
- ◆ Ist das Risiko erhöht, empfiehlt sich folgendes Vorgehen: optimales Volumenmanagement, Absetzen von nephrotoxischen Substanzen (NSAR), keine Verwendung hoch-osmolarer KM, Wahl der kleinstmöglichen KM-Dosis, Verzicht auf repetitive Untersuchungen, das Pausieren von Metformin und ein Monitoring der Nierenfunktion im Verlauf
- ◆ Die Angst vor einer KIN sollte nicht einer vernünftigen Nutzen-Risiko-Analyse im Wege stehen und zur voreiligen Unterlassung wichtiger Untersuchungen führen
- ◆ Gadolinium-basierte Magnetresonanztomographie und –angiographie stellen eine Alternative zu Untersuchungen mit iodhaltigem Kontrastmittel dar, können aber in seltenen Fällen eine nephrogene systemische Fibrose (NSF) verursachen, weshalb eine sorgfältige Evaluation und die Einhaltung besonderer Vorsichtsmassnahmen unumgänglich ist

Mots Clés

- ◆ La néphropathie induite par agents de contraste (NIPC) est une complication fréquente et potentiellement grave après l'administration d'agents de contraste
- ◆ L'insuffisance rénale est le facteur de risque le plus important. Autres facteurs de risque incluent la présence de diabète sucré et l'instabilité hémodynamique
- ◆ L'étape la plus importante pour la prévention réside dans la reconnaissance des situations à risque
- ◆ Si le risque est augmenté, il est conseillé de suivre la procédure suivante: gestion optimale du volume, l'arrêt de substances néphrotoxiques, pas d'utilisation de produits de contraste avec osmolarité élevée, le choix de la dose la plus petite possible, éviter les tests répétitifs, faire une pause de la metformine et surveiller la fonction rénale
- ◆ La peur d'une NIPC ne doit pas empêcher une analyse raisonnable bénéfice-risque et ne doit pas conduire à une défaillance prématurée des enquêtes importantes
- ◆ L'imagerie à base de gadolinium par résonance magnétique et l'angiographie représentent une alternative à des enquêtes avec des agents de contraste iodés, mais peuvent provoquer dans de rares cas des fibroses systémiques néphrogéniques. C'est pourquoi une évaluation minutieuse et le respect des précautions spéciales sont inévitables

Günstig wäre es auch, alle Medikamente mit dem Potential einer direkten Tubulusschädigung vorzeitig zu stoppen. Je nach Indikation dürfte dies eher selten möglich sein. Hier bedarf es eines genauen Abwägens zwischen Nutzen und Risiko und der Rücksprache mit den involvierten Kollegen. Obsolet ist es hingegen, bei organtransplantierten Patienten die Calcineurininhibitoren (Cyclosporin, (Sandimmun Neoral®); Tacrolimus (Prograf®)) zu stoppen, obwohl diese ein nephrotoxisches Potential aufweisen. Das Risiko einer Abstossung ist hier deutlich höher anzusiedeln, als das Risiko einer möglichen KIN.

Da es im Rahmen einer KM-Gabe zu einer KIN kommen kann, sollten Medikamente, welche vorwiegend renal eliminiert werden, gut im Auge behalten werden. Aufgrund des Risikos einer Laktatazidose wird empfohlen Metformin bei i.a. KM-Gabe ab einer GFR <60 ml/min und bei i.v. Gabe ab einer GFR <45 ml/min 48 Stunden vor bis 48 Stunden nach KM-Gabe zu stoppen (17).

Pharmakologische Prophylaxe: Bisher gibt es keine medikamentöse Therapie, welche zur Prophylaxe der KIN von den Arzneimittelbehörden zugelassen ist. Die initial positiven Resultate für N-Acetylcystein (NAC (Fluimucil®)) haben sich im Verlauf nicht klar bestätigt, weshalb heute die Gabe von NAC wieder in den Hintergrund getreten ist. Aufgrund der inkonsistenten Daten wird wegen der potentiellen Nebenwirkungen von der i.v. Applikation abgeraten. Die perorale Applikation ist diesbezüglich unbedenklich, die Effektivität jedoch fraglich. Aus diesem Grunde wird NAC heute in europäischen und amerikanischen Guidelines nicht mehr empfohlen, während das Portal „uptodate“ aufgrund der geringen Kosten und der unbedeutenden Nebenwirkungen den oralen Einsatz von NAC als gerechtfertigt ansieht (Dosierung 1200 mg 2xtgl. über 24 Stunden) (17, 18, 24).

Aufgrund inkonsistenter oder fehlender Effektivität oder ungünstiger Effekte werden die bisher studierten Medikamente Ascorbinsäure, Aminophyllin/Theophyllin, Fenoldopam, Dopamin, Kalziumantagonisten, atriales natriuretisches Peptid (ANP), L-Arginin und Prostaglandin-Analoga, Mannitol, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Diuretika und Statine nicht als Prophylaxe empfohlen (7, 23).

Hämodialyse und Hämofiltration: Anhand der aktuellen Datenlage kann unter Abwägung von Nutzen, Risiken und Kosten derzeit ein prophylaktisches Nierenersatzverfahren nicht empfohlen werden (17, 23).

Alternative Untersuchungsverfahren: Die Gadolinium-basierte Magnetresonanztomographie (Gd-MRT) galt lange Zeit als sichere Alternative zu iodhaltigen KM-Untersuchungen bei Patienten mit NI, da Gd verursachte Nierenversagen selten und meistens nur nach i.a. Gabe hoher Gd Dosen (>0.2 mmol/kgKG) zu beobachten waren (25). Diese Einschätzung hatte sich geändert, nachdem bei Patienten mit NI Fälle einer fibrosierenden Systemerkrankung, der sogenannten nephrogenen systemischen Fibrose (NSF), in Assoziation mit Gd-MRT auftraten (26, 27). Durch die Einhaltung entsprechender Vorsichtsmassnahmen, im besonderen durch die Verwendung stabiler Gd-Präparate und einer angepassten Dosierung bei NI kam es jedoch rasch zu einem dramatischen Rückgang dieses Krankheitsbildes (28), weshalb das Risiko einer NSF aktuell als minim betrachtet werden kann. Insgesamt ist nach heutigem Wissensstand das Risiko, eine KIN nach Applikation von iodhaltigem KM zu entwickeln, weit aus grösser als das Risiko des Auftretens einer NSF nach Gd-Applikation (29). Gd-MRT haben deshalb weiterhin einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik, gerade auch bei Patienten mit schwerer NI,

bei welchen Kontrastmittelunterstützte Computertomographien aufgrund des Risikos einer KIN keine Alternative darstellen (30).

Risiko-Nutzen-Abwägung in speziellen Situationen: Während die diskutierten Massnahmen für elektive Eingriffe und Untersuchungen mit KM-Gabe durchaus relevant sind, gilt es im Notfall häufig rasch zu entscheiden und keine Zeit zu verlieren. So benötigen u.a. Patienten im kardiogenen oder septischen Schock nicht selten dringendst eine KM-basierte Untersuchung. In diesen lebensbedrohlichen Umständen muss das Risiko einer KIN der möglicherweise lebensrettenden diagnostischen oder therapeutischen Massnahme untergeordnet werden. Zudem dürfen wichtige Untersuchungen (z.B. Koronarangiographie) nicht aufgrund eines übertriebenen „Renalismus“ unterlassen werden. Die Nieren sind wichtig, das Überleben des Patienten jedoch auch.

Hingegen sind wir der Meinung, dass trotz fehlender oder widersprüchlicher Literatur bei Patienten mit Multiplem Myelom und einem Nierenversagen im Rahmen einer Cast-Nephropathie iodiniertes KM soweit als möglich immer vermieden werden sollte. Per se ist die Prognose bzgl. renaler Erholung schlecht, eine fehlende renale Erholung zudem mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Das gleiche gilt in etwas abgeschwächter Form auch für Patienten mit Rhabdomyolyse und Crush-Niere. Weiter sollte u.E. auch bei Patienten mit hepatorenalem Syndrom auf eine KM-Gabe verzichtet werden, da jede weitere potentielle Schädigung der Nieren die Rekompensation erschwert und die Prognose per se schlecht ist.

Dr. med. Claudia Praehauser
Prof. Dr. med. Georg Bongartz
Dr. med. Michael Mayr
 Medizinische Poliklinik
 Universitätsspital Basel
 Petersgraben 4, 4031 Basel
 mmayr@uhbs.ch

Literatur:

1. Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, Gjørup PA. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Med Scand.* 1954;150(4):297-302.
2. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002 May;39(5):930-6.
3. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med.* 1997 Nov;103(5):368-75.
4. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006 Sep 18;98(6A):5K-13K.
5. Kwon SH, Noh H, Jeon JS, Kim Y, Han DC. An assessment of AKIN criteria for hospital-acquired acute kidney injury: a prospective observational cohort study. *Nephron Clin Pract.* 2010;116(3):c217-23.
6. Kohli HS, Bhaskaran MC, Muthukumar T, Thennarasu K, Sud K, Jha V, et al. Treatment-related acute renal failure in the elderly: a hospital-based prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2000 Feb;15(2):212-7.
7. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Apr 15;51(15):1419-28.
8. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol.* 1999;9(8):1602-13.
9. McCullough PA, Sandberg KR. Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4 Suppl 5:S3-9.
10. Scolari F, Ravani P. Atheroembolic renal disease. *Lancet.* 2010 May 8;375(9726):1650-60.
11. D. Poster, J. Steiger, M. Mayr, Swiss Medical Weekly 2005 Suppl abstract 37th Annual Meeting Swiss Society of Nephrology
12. Tumlin J, Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006 Sep 18;98(6A):14K-20K.

13. Friedewald VE, Goldfarb S, Laskey WK, Vetrovec GW, Roberts WC. The editor's roundtable: contrast agents and risk for contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2011 Jun 15;107(12):1848-55.
14. Moreau JF, Droz D, Noel LH, Leibowitch J, Jungers P, Michel JR. Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media. *Invest Radiol.* 1980 Nov-Dec;15(6 Suppl):S54-60.
15. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006 Sep 18;98(6A):27K-36K.
16. Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology.* 1997 Aug;204(2):297-312.
17. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2011 Aug 25.
18. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Jr., Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2011 May 10;57(19):1920-59.
19. Katzberg RW, Newhouse JH. Intravenous contrast medium-induced nephrotoxicity: is the medical risk really as great as we have come to believe? *Radiology.* 2010 Jul;256(1):21-8.
20. National Kidney Foundation. Calculators for Health Care Professionals. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm
21. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., King SB, 3rd, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Dec 1;54(23):2205-41.
22. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med.* 2002 Feb 11;162(3):329-36.
23. Weisbord SD, Palevsky PM. Strategies for the prevention of contrast-induced acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010 Nov;19(6):539-49.
24. UpToDate 19.3, http://www.uptodate.com/contents/prevention-of-contrast-induced-nephropathy?source=search_result&search=contrast+induced+nephropathy&selectedTitle=1%7E45#H16, Zugriff am 21.11.2011
25. Ledneva E, Karie S, Launay-Vacher V, Janus N, Deray G. Renal safety of gadolinium-based contrast media in patients with chronic renal insufficiency. *Radiology.* 2009 Mar;250(3):618-28.
26. Grobner T. Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Apr;21(4):1104-8.
27. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Sep;17(9):2359-62.
28. Wang Y, Alkasab TK, Narin O, Nazarian RM, Kaewlai R, Kay J, et al. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis after adoption of restrictive gadolinium-based contrast agent guidelines. *Radiology.* 2011 Jul;260(1):105-11.
29. Martin DR, Semelka RC, Chapman A, Peters H, Finn PJ, Kalb B, et al. Nephrogenic systemic fibrosis versus contrast-induced nephropathy: risks and benefits of contrast-enhanced MR and CT in renally impaired patients. *J Magn Reson Imaging.* 2009 Dec;30(6):1350-6.
30. Mayr M, Bongartz G. Nephrogene systemische Fibrose (NSF): Wie hoch ist das Risiko und wie können wir es vermeiden? *Gefässchirurgie* 2011; 16:462-468
31. Leiner T, Kucharczyk W. NSF prevention in clinical practice: summary of recommendations and guidelines in the United States, Canada, and Europe. *J Magn Reson Imaging.* 2009 Dec;30(6):1357-63.
32. Morcos SK, Bellin MF, Thomsen HS, Almen T, Aspelin P, Heinz-Peer G, et al. Reducing the risk of iodine-based and MRI contrast media administration: recommendation for a questionnaire at the time of booking. *Eur J Radiol.* 2008 May;66(2):225-9.