Aus der

Radiologischen Universitätsklinik Tübingen

Department für Radiologie

Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Inzidenz der Kontrastmittel-induzierten akuten Nierenschädigung bei Hochrisiko-Patienten nach kontrastmittelverstärkter CT unter Verwendung eines isoosmolaren iodhaltigen Kontrastmittels und eines modifizierten Untersuchungsprotokolls

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Bez, Christian, geb. Deckert

2026

Dekanin:	Professorin Dr. S. Y. Brucker
1. Berichterstatter:	Professor Dr. M. S. Horger
2. Berichterstatter:	Professor Dr. N. Heyne
Tag der Disputation:	28.10.2026

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis iv

Tabellenverzeichnis v

Abkürzungsverzeichnis vi

1 Einleitung 1

1.1 Akute Nierenschädigung nach Kontrastmittelgabe 2

1.1.1 Kontrastmittel-assoziiert versus Kontrastmittel-induziert 2

1.1.2 Diagnosestellung 3

1.1.3 Differenzierung 4

1.2 Inzidenz 5

1.3 Verlauf und Therapie 5

1.4 Klinische Bedeutung 6

1.5 Eigenschaften des Kontrastmittels 7

1.6 Pathogenese 8

1.7 Zusätzliche Risikofaktoren 8

1.7.1 Nierenfunktionseinschränkung 9

1.7.2 Onkologische Grunderkrankung 9

1.7.3 Weitere Risikofaktoren 10

1.8 Risikostratifizierung 11

1.9 Prävention 12

1.10 Zielsetzung 13

2 Patienten, Material und Methoden 14

2.1 Studienart 14

2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien 14

2.3 Patientenkollektiv 15
2.3.1 Patientencharakteristika 16
2.3.2 Ausgangs-Nierenfunktion 18
2.3.3 Subgruppen 20
2.3.4 Risikofaktoren 20
2.4 Studienaufbau 23
2.4.1 CT-Untersuchungsprotokoll 23
2.4.2 Labor 23
2.5 Auswertung 24
2.5.1 Definition von CA-AKI 24
2.5.2 Definition von CI-AKI 26
2.5.3 Verlauf 26
2.5.4 Statistische Methoden 27
3 Ergebnisse 29
3.1 Inzidenz der CA-AKI und CI-AKI 29
3.2 Analyse der Subgruppen 30
3.2.1 Ausgangs-eGFR 30
3.2.2 Indikation 31
3.2.3 Patientenstatus 32
3.2.4 Onkologische Grunderkrankung 32
3.2.5 Geschlecht 33
3.2.6 Alter 33
3.3 Verlauf von Serumkreatinin und eGFR 34
3.4 Kontrollintervall 40
3.5 Evaluation zusätzlicher Risikofaktoren 40
3.5.1 Deskriptive Statistik 41

3.5.2 Einfluss der Anzahl zusätzlicher Risikofaktoren 43
3.5.3 Einfluss einzelner Risikofaktoren 45
3.6 Nicht als CI-AKI klassifizierte Patientenfälle 48
3.7 Verlauf der Patientenfälle mit CI-AKI 49
4 Diskussion 51
4.1 Diskussion der Methoden 52
4.1.1 Patientenkollektiv 52
4.1.2 Studienaufbau 53
4.1.3 Auswertung 54
4.2 Diskussion der Ergebnisse 57
4.2.1 Inzidenz 57
4.2.2 Subgruppen 59
4.2.3 Verlauf von Serumkreatinin und eGFR 59
4.2.4 Kontrollintervall 59
4.2.5 Risikofaktoren 60
4.2.6 Verlauf der Patienten mit AKI 61
4.3 Schlussfolgerung 62
5 Zusammenfassung 63
Literaturverzeichnis 66
Erklärung zum Eigenanteil 72
Veröffentlichungen 73
Danksagung 74

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ausgangswerte SKr 19
Abbildung 2: Ausgangswerte eGFR 19
Abbildung 3: Absolute Differenzen des SKr 38
Abbildung 4: Relative Differenzen des SKr 38
Abbildung 5: Absolute Differenzen der eGFR 39
Abbildung 6: Relative Differenzen der eGFR 39
Abbildung 7: Anzahl zusätzlicher Risikofaktoren 41
Abbildung 8: Anzahl der nephrotoxischen Medikamente 43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definitionen der AKI 4
Tabelle 2: Weitere Risikofaktoren 11
Tabelle 3: Fallzahl im Studienverlauf 15
Tabelle 4: Solide Tumoren 17
Tabelle 5: Maligne hämatologische Erkrankungen 18
Tabelle 6: Nephrotoxische Medikation 22
Tabelle 7: Angewendete Definitionen für CA-AKI 25
Tabelle 8: Stadien der akuten Nierenschädigung 27
Tabelle 9: Inzidenz der CA-AKI und CI-AKI (Definition 1) 29
Tabelle 10: Inzidenz der CA-AKI und CI-AKI (Definition 2) 29
Tabelle 11: Inzidenz der CA-AKI und CI-AKI nach Indikation 31
Tabelle 12: Inzidenz der CA-AKI und CI-AKI nach Patientenstatus 32
Tabelle 13: Inzidenz der CA-AKI und CI-AKI nach Grunderkrankung 32
Tabelle 14: Inzidenz der CA-AKI und CI-AKI nach Geschlecht 33
Tabelle 15: Inzidenz der CA-AKI und CI-AKI nach Altersgruppe 34
Tabelle 16: Verlauf des Serumkreatinins 35
Tabelle 17: Verlauf der eGFR 35
Tabelle 18: Differenz des Serumkreatinins zwischen Ausgangs- und Kontrollwert 36
Tabelle 19: Differenz der eGFR zwischen Ausgangs- und Kontrollwert 37
Tabelle 20: Vergleich der Subgruppen anhand des Kontrollintervalls 40
Tabelle 21: Häufigkeit der zusätzlichen Risikofaktoren 42
Tabelle 22: Einfluss der Anzahl der zusätzlichen Risikofaktoren auf die Inzidenz 44
Tabelle 23: Individuelle Regressionskoeffizienten Definition 1 45
Tabelle 24: Individuelle Regressionskoeffizienten Definition 2 46
Tabelle 25: Einfluss einzelner Risikofaktoren 47
Tabelle 26: Verlauf der Patientenfälle mit CI-AKI 50

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AKI	acute kidney injury
	akute Nierenschädigung
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ARF	acute renal failure
CA-AKI	contrast-associated acute kidney injury
	Kontrastmittel-assoziierte akute Nierenschädigung
CI-AKI	contrast-induced acute kidney injury
	Kontrastmittel-induzierte akute Nierenschädigung
CIN	contrast-induced nephropathy
CKD	chronic kidney disease
	chronische Nierenerkrankung
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMN	contrast media nephrotoxicity
CMSC	Contrast Media Safety Committee
CT	Computertomographie
eGFR	estimated glomerular filtration rate
	errechnete glomeruläre Filtrationsrate
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
GFR	glomerular filtration rate
	glomeruläre Filtrationsrate
HOCM	high-osmolar contrast media
	hochosmolares Kontrastmittel
IOCM	iso-osmolar contrast media
	isoosmolares Kontrastmittel
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcome
LOCM	low-osmolar contrast media
	niederosmolares Kontrastmittel

MDCT	Multidetektor-Computertomograph
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PC-AKI	post-contrast acute kidney injury
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease
SKr	Serumkreatinin

1 Einleitung

Durch den Einsatz von iodhaltigem Kontrastmittel wurden die Aussagekraft der radiologischen Diagnostik und die Möglichkeiten der Intervention um ein Vielfaches erweitert. Dabei existiert jedoch mit der Kontrastmittel-induzierten akuten Nierenschädigung (CI-AKI) eine mögliche Komplikation, die zwar in den meisten Fällen reversibel verläuft, jedoch besonders bei Risikopatienten mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert ist (Kooiman et al. 2012, Levy et al. 1996, Mitchell et al. 2015, Ozkok and Ozkok 2017, Rudnick and Feldman 2008, van der Molen et al. 2018a).

Während von einer Gesamtinzidenz im Bereich von 5,0 % ausgegangen werden kann (Kooiman et al. 2012, Moos et al. 2013), konnte in Risikopopulationen mehrfach eine erhöhte Inzidenz gezeigt werden: Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion lag die Inzidenz zwischen 8,7 % (Dussol et al. 2006) und bis zu 27,8 % (Nguyen et al. 2008), bei Patienten mit onkologischer Grunderkrankung bis zu 20 % (Cicin et al. 2014).

Gleichzeitig benötigen besonders onkologische Patienten oft viele kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchungen. Da für die CI-AKI keine spezifischen Therapiemöglichkeiten existieren, kommt der Risikostratifizierung und Prävention hier eine besondere Rolle zu (Faucon et al. 2019, Ozkok and Ozkok 2017). Etablierte präventive Maßnahmen bestehen hauptsächlich in der Verwendung eines isoosmolaren Kontrastmittels, der Dosisreduktion bei Risikopatienten (Aspelin et al. 2003, Eng et al. 2016, ESUR 2018, KDIGO 2012b, Kooiman et al. 2014, Nguyen et al. 2008, Terrenato et al. 2018) sowie einer Hydratation im Rahmen der CT-Untersuchung (ACR 2025, Faucon et al. 2019, Nijssen et al. 2017, van der Molen et al. 2018b).

Das Ziel der Studie bestand in der Überprüfung der Hypothese: Die Inzidenz der CI-AKI ist bei Verwendung eines isoosmolaren Kontrastmittels in reduzierter Dosis und unter Anwendung etablierter Präventionsmaßnahmen in dieser Kohorte aus onkologischen Hochrisiko-Patienten relativ gering und unterscheidet sich nicht wesentlich von der Gesamtinzidenz der CI-AKI.

1.1 Akute Nierenschädigung nach Kontrastmittelgabe

Die akute Nierenschädigung nach Kontrastmittelgabe stellt einen häufigen Subtyp der akuten Nierenschädigung dar, bei der es nach intravaskulärer Verabreichung von iodhaltigem Kontrastmittel zu einer Nierenfunktionseinschränkung kommt (KDIGO 2012b, Ozkok and Ozkok 2017).

1.1.1 Kontrastmittel-assoziiert versus Kontrastmittel-induziert

Zur genauen Klassifikation wird zwischen Kontrastmittel-assoziierter akuter Nierenschädigung (*contrast-associated acute kidney injury*, CA-AKI) und Kontrastmittel-induzierter akuter Nierenschädigung (*contrast-induced acute kidney injury*, CI-AKI) unterschieden. Der zuvor verwendete Begriff *post-contrast acute kidney injury* (PC-AKI) ist synonym zur CA-AKI. CI-AKI wurde früher als *contrast-induced nephropathy* (CIN) bezeichnet (ACR 2025).

Bei der CA-AKI kommt es zu einem plötzlichen Abfall der Nierenfunktion, der nach Gabe des Kontrastmittels auftritt. Hierbei muss jedoch nicht das Kontrastmittel selbst ursächlich sein, der zeitliche Zusammenhang kann auch zufällig vorliegen (ACR 2025, Davenport et al. 2014, Davenport et al. 2013a, Ellis and Cohan 2009, McDonald et al. 2013, van der Molen et al. 2018a).

Bei der CI-AKI handelt es sich um eine Unterform der CA-AKI, bei der tatsächlich die Gabe des Kontrastmittels als Ursache angenommen wird (ACR 2025, Davenport et al. 2014, Davenport et al. 2013a, Ellis and Cohan 2009, McDonald et al. 2013, van der Molen et al. 2018a). Dabei dürfen laut Definition gleichzeitig keine anderen möglichen Ursachen für die Nierenfunktionsstörung vorliegen (KDIGO 2012b, Mehran and Nikolsky 2006, Morcos et al. 1999).

Es handelt sich damit bei der CA-AKI lediglich um eine Korrelation mit der Kontrastmittelgabe, bei der CI-AKI hingegen um einen kausalen Zusammenhang. Daher

sind diese Begriffe keinesfalls synonym zu verwenden (ACR 2025, Mamoulakis et al. 2017).

1.1.2 Diagnosestellung

Die Diagnose der akuten Nierenschädigung wird aufgrund der abrupten Reduzierung der Nierenfunktion innerhalb eines bestimmten Zeitraumes gestellt. Dabei erfolgt die Beurteilung üblicherweise anhand des Serumkreatinins (SKr) oder der Urinausscheidung. Manche Quellen verwenden zusätzlich die errechnete glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) (KDIGO 2012a, Kooiman et al. 2012, Ozkok and Ozkok 2017, van der Molen et al. 2018a).

Im Laufe der Zeit existierten viele verschiedene Definitionen (Tabelle 1) und es kam zu häufigen Anpassungen, wodurch die Diagnosestellung nicht einheitlich erfolgte (Davenport et al. 2014, Thomas et al. 2015). Zum einen variierte die Höhe der kritischen Veränderung zwischen absolut 0,3 mg/dl und 0,5 mg/dl sowie zwischen relativ 25 % und 50 %. Zum anderen herrschte Uneinigkeit bezüglich des Zeitraumes, in dem die Veränderung auftreten musste. Dieser wurde zwischen 24 Stunden und sieben Tagen definiert (Davenport et al. 2014).

Tabelle 1: Definitionen der AKI

SKr: Serumkreatinin [mg/dl]; eGFR: errechnete glomeruläre Filtrationsrate [ml/min/1,73m^2]; d: Tage; h: Stunden; CMN: contrast media nephrotoxicity; ARF: acute renal failure; AKI: acute kidney injury; PC-AKI: post contrast acute kidney injury; CA-AKI: contrast-associated acute kidney injury; ESUR: European Society of Urogenital Radiology; CMSC: Contrast Media Safety Committee; ADQI: Acute Dialysis Quality Initiative; RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease; AKIN: Acute Kidney Injury Network; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome; ACR: American College of Radiology

Quelle (Autor und Jahr)	Definition			
	Typ	Wert	Veränderung	Zeitraum
ESUR CMSC (Morcos et al. 1999)	CMN	SKr	Anstieg ≥0,5 mg/dl oder ≥25 %	3 d
ADQI (RIFLE) (Bellomo et al. 2004)	ARF	SKr	Anstieg ≥50 % oder	1-7 d
		eGFR	Abnahme >25 %	1-7 d
AKIN (Mehta et al. 2007)	AKI	SKr	Anstieg ≥0,3 mg/dl oder ≥50 %	48 h
KDIGO (KDIGO 2012a)	AKI	SKr	Anstieg ≥0,3 mg/dl oder ≥50 %	48 h
ESUR CMSC (ESUR 2018)	PC-AKI	SKr	Anstieg >0,3 mg/dl oder >50 %	48-72 h
ACR (ACR 2025)	CA-AKI	SKr	Anstieg ≥0,3 mg/dl oder ≥50 %	48 h

1.1.3 Differenzierung

Besonders die genaue Differenzierung zwischen CA-AKI und CI-AKI fällt in der klinischen Praxis nach wie vor schwer. Während die CI-AKI definitionsgemäß durch das Kontrastmittel verursacht wird, existieren für die CA-AKI bzw. die akute Nierenschädigung im Allgemeinen zahlreiche mögliche Ursachen (KDIGO 2012a):

- Kreislaufschock
- Sepsis
- post-renale Harnwegsobstruktion
- kritischer Allgemeinzustand
- herzchirurgische oder andere große Operationen
- Verbrennungen
- Traumata
- Vergiftungen

Viele Patienten weisen überdies zusätzliche Risikofaktoren auf (McDonald et al. 2013). Auch kurzfristige physiologische Schwankungen des Serumkreatinins können eine Nierenfunktionsverschlechterung suggerieren (ACR 2025, Newhouse et al. 2008, van der Molen et al. 2018a). Welche Fälle tatsächlich durch die Kontrastmittelgabe verursacht wurden und welche durch andere potenziell nephrotoxische Einflüsse auftraten, lässt sich daher oft nicht abschließend beurteilen (Mamoulakis et al. 2017).

1.2 Inzidenz

Folglich ist die tatsächliche Inzidenz der CI-AKI äußerst schwierig zu bestimmen. Oftmals beschreiben die erhobenen Werte eine Kombination aus CA-AKI und CI-AKI und entsprechend variabel wurde die Inzidenz in der Literatur dargestellt (Mamoulakis et al. 2017).

Die meisten Untersuchungen und auch umfassende Meta-Analysen konnten Gesamtinzidenzen zwischen 4,96 % (Moos et al. 2013) und 6,4 % (Kooiman et al. 2012) zeigen. Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD) lag die Inzidenz in verschiedenen Studien mit 8,7 % (Dussol et al. 2006) bis 27,8 % (Nguyen et al. 2008) deutlich höher. Auch Patienten mit onkologischer Grunderkrankung zeigten hohe Inzidenzen von bis zu 20 % (Cicin et al. 2014).

1.3 Verlauf und Therapie

In der Regel handelt es sich bei der CI-AKI um eine milde reversible Einschränkung der Nierenfunktion und es kommt innerhalb von ein bis drei Wochen zur Rückkehr der ursprünglichen Funktion (van der Molen et al. 2018a). Andererseits kann die Ausprägung in seltenen Fällen bis hin zum dialysepflichtigen Nierenversagen reichen und bei etwa 1 % der Patienten kommt es zur nicht reversiblen Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz (Kooiman et al. 2012, Ozkok and Ozkok 2017).

Insgesamt ist die CI-AKI mit erhöhter Morbidität und Mortalität sowie Verlängerung der stationären Aufenthaltsdauer assoziiert (Levy et al. 1996, Mitchell et al. 2015, Rudnick and Feldman 2008, van der Molen et al. 2018a).

Im Fall einer CI-AKI existiert keine spezifische Therapie und auch die nachträgliche Anwendung der präventiven Maßnahmen führt zu keiner signifikanten Prognoseverbesserung (Faucon et al. 2019, Ozkok and Ozkok 2017).

Als Unterform der akuten Nierenschädigung ist die CI-AKI wie diese zu behandeln, im Vordergrund stehen dabei die Stabilisierung der Hämodynamik sowie die Normalisierung der Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz (Ozkok and Ozkok 2017).

1.4 Klinische Bedeutung

Für viele Indikationen bietet die kontrastmittelverstärkte Computertomographie (CT) eine deutlich höhere diagnostische Aussagekraft als eine native CT-Untersuchung. Aufgrund der hohen Inzidenz der CI-AKI bei Risikopatienten und der fehlenden spezifischen Therapiemöglichkeit besteht jedoch die Gefahr, dass bei Risikopatienten kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchungen trotz Indikation nicht durchgeführt werden (Hopyan et al. 2008).

Gleichzeitig benötigen gerade Risikopatienten oft viele kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchungen. Für die klinische Praxis ist es daher äußerst relevant, den Einfluss des Kontrastmittels und weiterer Risikofaktoren zu verstehen und die jeweilige Inzidenz zu kennen, um eine Risikostratifizierung zu ermöglichen. Ist die Untersuchung dann nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung notwendig, sollte keinem Patienten Kontrastmittel vorenthalten werden (Ellis and Cohan 2009).

1.5 Eigenschaften des Kontrastmittels

Bei der Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel sind die Osmolarität, die Viskosität und auch die verabreichte Dosis wichtige Parameter, die Einfluss auf die Inzidenz der CI-AKI haben können (Ozkok and Ozkok 2017).

Hinsichtlich der Osmolarität wird zwischen hoch-, iso- und niederosmolar in Relation zum Plasma unterschieden. Hochosmolares Kontrastmittel (*high-osmolar contrast media*, HOCM) führte dabei zu hoher Inzidenz der CI-AKI und wird daher praktisch nicht mehr verwendet (ACR 2025, Lautin et al. 1991). Ob signifikante Unterschiede zwischen isoosmolaren (*iso-osmolar contrast media*, IOCM) und niederosmolaren (*low-osmolar contrast media*, LOCM) Kontrastmitteln bestehen, wurde noch nicht abschließend geklärt. Mehrere Studien zeigten keinen Unterschied bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Feldkamp et al. 2006) und chronischer Niereninsuffizienz (Barrett et al. 2006). Es konnte jedoch auch mehrfach eine etwas geringere Inzidenz der CI-AKI durch Verwendung von IOCM gezeigt werden (Aspelin et al. 2003, Eng et al. 2016, Nguyen et al. 2008, Terrenato et al. 2018).

Eine weitere wichtige Eigenschaft des Kontrastmittels ist die Viskosität, welche durch die Struktur determiniert wird. IOCM weist zwar eine niedrigere Osmolarität als LOCM auf, hat durch die dimere Struktur jedoch eine höhere Viskosität als das monomere LOCM. Damit beeinträchtigt IOCM den renalen Blutfluss in höherem Maß (Persson et al. 2005).

Der Einfluss der verabreichten Dosis, definiert als Produkt aus Volumen und Konzentration des Kontrastmittels, scheint abhängig von dem Applikationsweg zu sein. Bei intraarterieller bzw. intrakardialer Gabe im Rahmen von Koronarangiographien konnte ein proportionaler Zusammenhang zwischen Dosis und Toxizität gezeigt werden (Kooiman et al. 2014). Für die intravenöse Gabe hingegen konnte bei üblicher Dosis und normaler Nierenfunktion noch kein eindeutiger Zusammenhang festgestellt werden (Mamoulakis et al. 2017).

So gibt es aktuell Empfehlungen, die Dosis bei allen Patienten zu reduzieren (European Society of Urogenital Radiology, ESUR) (ESUR 2018) oder nur bei Patienten mit hohem Risiko für CI-AKI zu reduzieren (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) (KDIGO 2012b). Die aktuellste Empfehlung empfiehlt allerdings generell keine Dosisreduktion mehr, um die Wahrscheinlichkeit nicht-optimaler Bildqualität zu senken (American College of Radiology, ACR) (ACR 2025).

Insgesamt ist unstrittig, IOCM oder LOCM zu verwenden (ACR 2025, ESUR 2018, KDIGO 2012b). Bezüglich der Dosis herrscht aktuell kein eindeutiger Konsens, doch überwiegt die Empfehlung, diese zumindest bei Risikopatienten möglichst zu reduzieren. Trotzdem sollte dabei stets eine ausreichend gute Aufnahmequalität gewährleistet sein und im Zweifel diese gegenüber der Dosisreduktion priorisiert werden (Owen et al. 2014).

1.6 Pathogenese

Der Einfluss des Kontrastmittels auf die Niere und die Pathogenese der CI-AKI stellen sich komplex dar und sind bis heute nicht genau bekannt (ACR 2025, Ozkok and Ozkok 2017). Unter anderem konnten Störungen der renalen Hämodynamik sowie direkte zytotoxische Effekte gegenüber dem Epithel der Tubuluszellen und den Endothelzellen als Ursachen gezeigt werden (Deray et al. 1990, Faucon et al. 2019, Liu et al. 2014, Sendeski et al. 2009).

1.7 Zusätzliche Risikofaktoren

Neben Kontrastmittel existieren zahlreiche weitere Risikofaktoren für eine akute Nierenschädigung, die eine differenzierte Diagnosestellung erheblich erschweren. In diversen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz der CI-AKI bzw. CA-AKI mit zunehmender Anzahl an Risikofaktoren steigt (Mehran and Nikolsky 2006, Moos et al. 2013, Ng et al. 2018, Salahudeen et al. 2013).

1.7.1 Nierenfunktionseinschränkung

Als wichtigster Risikofaktor und Prädiktor für die CI-AKI bzw. CA-AKI konnte in zahlreichen Untersuchungen die (chronische) Nierenfunktionseinschränkung nachgewiesen werden (Davenport et al. 2013a, Nash et al. 2002, Owen et al. 2014, Stacul et al. 2011).

Mit zunehmender Verringerung der Nierenfunktion steigt das Risiko dabei signifikant an (Kim et al. 2010, McDonald et al. 2014). Durch vorbestehende CKD wurde das Risiko, nach kontrastmittelverstärkter CT-Untersuchung eine akute Nierenschädigung zu entwickeln, von 1,5 % auf 4,1 % bis 9,7 % erhöht, abhängig vom Stadium der CKD (Ng et al. 2018). Auch in anderen Untersuchungen war die Inzidenz bei (chronischer) Nierenfunktionseinschränkung deutlich erhöht und lag zwischen 8,7 % (Dussol et al. 2006) und 27,8 % (Nguyen et al. 2008). Patienten mit einer eGFR >60 ml/min/1,73m^2 hatten hingegen ein kaum erhöhtes Risiko (Owen et al. 2014).

1.7.2 Onkologische Grunderkrankung

Bei Patienten mit onkologischer Grunderkrankung ist bereits die allgemeine AKI-Inzidenz deutlich erhöht. Das 1-Jahres-Risiko, als Krebspatient eine akute Nierenschädigung zu erleiden, betrug 17,5 % und das 5-Jahres-Risiko 27,0 % (Christiansen et al. 2011). Auch das klinische Outcome nach AKI war bei Krebspatienten schlechter als bei Patienten ohne Krebserkrankung (Salahudeen et al. 2013).

Für die Entwicklung einer CI-AKI bzw. CA-AKI ist das Risiko entsprechend ebenfalls deutlich erhöht (Christiansen et al. 2011, Launay-Vacher et al. 2007, Ng et al. 2018).

Die Krebs-spezifischen Risikofaktoren sind vielfältig und unterliegen komplexen Wechselwirkungen. Sie beruhen auf Folgen der jeweiligen Krebserkrankung oder ihrer Therapie (Cohen et al. 2015, Perazella and American Society of Nephrology 2016).

Hinzu kommt, dass bei Krebspatienten häufig ohnehin eine Nierenfunktionseinschränkung besteht. So zeigten sich 52,9 % mit abnormaler Nierenfunktion oder Niereninsuffizienz (Launay-Vacher et al. 2007).

Die Schnittmenge dieser beiden Risikogruppen, Krebspatienten mit bereits geminderter Nierenfunktion (eGFR <60 ml/min/1,73m^2), weist nicht nur ein besonders hohes Risiko für eine (reversible) akute Nierenschädigung auf, sondern auch für irreversible Nierenschäden (Cheruvu et al. 2007, Ng et al. 2018).

1.7.3 Weitere Risikofaktoren

Es existieren weitere Vorerkrankungen und Einflussfaktoren, die als Risiko für die akute Nierenschädigung gewertet werden können, ein eindeutiger Konsens besteht hier allerdings nicht (Tabelle 2) (Cicin et al. 2014, Ellis et al. 2008, Hipp et al. 2008, Mehran and Nikolsky 2006, Moos et al. 2013, Naughton 2008, Song et al. 2004, Toprak and Cirit 2006).

Tabelle 2: Weitere Risikofaktoren

Risikofaktor		Quelle
Alter	>65 Jahre	(Moos et al. 2013, Song et al. 2004)
	>75 Jahre	(Hipp et al. 2008, Mehran and Nikolsky 2006, Toprak and Cirit 2006)
Diabetes mellitus		(Mehran and Nikolsky 2006, Moos et al. 2013, Toprak and Cirit 2006)
Arterieller Hypertonus		(Toprak and Cirit 2006)
Herzinsuffizienz		(Mehran and Nikolsky 2006, Toprak and Cirit 2006)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)		(Toprak and Cirit 2006)
Nephrotoxische Medikation		(Mehran and Nikolsky 2006, Naughton 2008, Perazella 2018)
Chemotherapie		(Cicin et al. 2014, Naughton 2008, Perazella 2018)
Zustand nach	Nierentransplantation	(Mehran and Nikolsky 2006, Toprak and Cirit 2006)
	Stammzelltransplantation	(Ellis et al. 2008)

1.8 Risikostratifizierung

Mit Kenntnis dieser Faktoren wurden verschiedene Ansätze zur Risikostratifizierung entwickelt. Beispielhaft lässt sich hier der Mehran-Risk-Score aufführen, der die Risikofaktoren in entsprechender Gewichtung in einen klinisch anwendbaren Wert zur Risikoabschätzung zusammenfasst (Mehran et al. 2004).

Dieser wurde, wie auch andere Scores, jedoch in Bezug auf intraarterielle Kontrastmittelapplikation entwickelt und kann daher nicht generell empfohlen werden (van der Molen et al. 2018b). Ferner konnte gezeigt werden, dass diese Modelle insgesamt nur eine geringe prädiktive Aussagekraft haben (Silver et al. 2015).

Um dennoch zumindest eine orientierende Einschätzung der Nierenfunktion und des Risikos zu ermöglichen, sollte vor einer Kontrastmittelgabe immer das Serumkreatinin laborchemisch kontrolliert werden (van der Molen et al. 2018b).

1.9 Prävention

Neben den Empfehlungen zur Wahl des Kontrastmittels und der Dosis (s. Abschnitt 1.5) sollte zur Prävention grundlegend zunächst die Indikation geprüft werden, um nicht nötige Untersuchungen zu vermeiden. Bei erhöhtem Risiko für eine AKI sollte dieses anschließend gegen den Nutzen abgewogen werden (Mamoulakis et al. 2017, Ozkok and Ozkok 2017).

Darüber hinaus sind präventive Maßnahmen vor allem bei Patienten mit einer eGFR <60 ml/min/1,73m^2 relevant (Mamoulakis et al. 2017, Owen et al. 2014), wobei aktuell dabei die Hydratation der Patienten im Vordergrund steht und allen anderen überprüften Maßnahmen überlegen war (ACR 2025, Nijssen et al. 2017).

Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass bei CKD-Patienten die Hydratation das CA-AKI-Risiko senken kann (Faucon et al. 2019, Nijssen et al. 2017, van der Molen et al. 2018b). Uneinigkeit herrscht dabei, ab welcher eGFR dies signifikant ist. Überwiegend wurde diese Grenze bei 45 ml/min/1,73m^2 definiert (Owen et al. 2014, van der Molen et al. 2018b), teilweise konnte ein Unterschied auch erst bei 30 ml/min/1,73m^2 festgestellt werden (Nijssen et al. 2017).
Kochsalz- sowie Natriumbikarbonat-Lösungen gelten als gleichwertige Infusionslösungen (van der Molen et al. 2018b, Weisbord et al. 2018).

Bei anderen potenziellen Präventionsmaßnahmen konnten bisher keine signifikanten Veränderungen nachgewiesen werden (ACR 2025). Das zeitweise eingesetzte N-Acetylcystein wird nicht mehr empfohlen (Weisbord et al. 2018). Auch keine anderen Medikamente konnten das Risiko für AKI signifikant reduzieren (van der Molen et al. 2018b). Teilweise wird jedoch empfohlen, nephrotoxische Medikamente 48 Stunden vor der Kontrastmittelgabe abzusetzen (Owen et al. 2014, Ozkok and Ozkok 2017).

1.10 Zielsetzung

Die CI-AKI ist eine mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziierte Komplikation von intravaskulär verabreichtem iodhaltigen Kontrastmittel. Aus Mangel an spezifischen Therapiemöglichkeiten kommt der Prävention und Risikostratifizierung eine besondere Rolle zu.

Besonders in Risikopopulationen wurde jedoch die Inzidenz unter Anwendung präventiver Maßnahmen noch nicht genau erhoben, weshalb eine Risikostratifizierung in diesen Fällen bisher nur eingeschränkt möglich ist.

Um dies zu erreichen, wurde eine retrospektive Untersuchung von onkologischen Patienten mit einer eGFR von unter 60 ml/min/1,73m^2 durchgeführt, die eine kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung erhielten. Durch die Verwendung des isoosmolaren Kontrastmittels Iodixanol in reduzierter Dosis sowie der prä- und postinterventionellen Hydratation wurden bekannte Präventionsmaßnahmen bereits berücksichtigt.

Es erfolgte die Ermittlung der Inzidenz der CI-AKI sowie die Abgrenzung zur CA-AKI, die keinen kausalen Zusammenhang mit der Kontrastmittelanwendung hat. Zusätzlich wurde der Einfluss bestimmter Subgruppen-Zugehörigkeiten und Risikofaktoren untersucht.

Ziel der Studie war die Überprüfung der Hypothese: Die Inzidenz der CI-AKI ist bei Verwendung eines isoosmolaren Kontrastmittels in reduzierter Dosis und unter Anwendung etablierter Präventionsmaßnahmen in dieser Kohorte aus onkologischen Hochrisiko-Patienten relativ gering und unterscheidet sich nicht wesentlich von der Gesamtinzidenz der CI-AKI.

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Studienart

Insgesamt 654 CT-Untersuchungen im Zeitraum Dezember 2016 – Juli 2018 wurden mithilfe einer Datenbank-Suche retrospektiv identifiziert. Eingeschlossen wurden kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchungen mit einer reduzierten Dosis des isoosmolaren Kontrastmittels Iodixanol an Patienten mit onkologischer Grunderkrankung und geminderter Nierenfunktion. Alle Untersuchungen wurden an der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt.

Die retrospektive Untersuchung wurde von der Ethik-Kommission am Universitätsklinikum Tübingen unter der Registrierungsnummer 161/2019BO2 genehmigt. Aufgrund der retrospektiven Auswertung konnte auf eine informierte Einwilligung der Patienten verzichtet werden.

2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien mussten alle erfüllt werden:

- CT-Untersuchung im Zeitraum Dezember 2016 – Juli 2018
- intravaskuläre Anwendung des isoosmolaren Kontrastmittels Iodixanol in reduzierter Dosis
- onkologische Grunderkrankung
- Ausgangswert der eGFR <60 ml/min/1,73m^2
- Ausgangswerte von SKr und eGFR ≤7 Tage vor CT-Untersuchung
- Kontrollwerte von SKr und eGFR ≤7 Tage nach CT-Untersuchung

Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Ausgangswert der eGFR <60 ml/min/1,73m^2 bei AKI vor CT-Untersuchung

2.3 Patientenkollektiv

Als Voraussetzung für die Auswertung wurde ein Zeitraum definiert, in dem die Ausgangs- und Kontrollwerte von Serumkreatinin (SKr) und errechneter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) liegen mussten: Die Ausgangswerte durften maximal sieben Tage vor der CT-Untersuchung und die Kontrollwerte nach spätestens sieben Tagen erhoben worden sein. Insgesamt 312 Patientenfälle wiesen Werte außerhalb dieses Zeitraums auf und konnten daher nicht eingeschlossen werden (Tabelle 3). Bei weiteren 24 Fällen war die eGFR ≥60 ml/min/1,73m^2, nachdem zur Bestimmung der eGFR die Formel der *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) anstatt der zuvor genutzten Formel (*Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD) verwendet wurde. Diese Fälle verfehlten damit ebenfalls die definierten Einschlusskriterien. Zu einem Ausschluss wäre es gekommen, wenn die Ausgangs-eGFR nur aufgrund einer vor der CT-Untersuchung aufgetretenen akuten Nierenschädigung vermindert gewesen wäre.

Tabelle 3: Fallzahl im Studienverlauf

eGFR: errechnete glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73m^2)
d: Tage

Verlauf	*n* Patientenfälle
ursprünglich identifiziert	654
davon nicht eingeschlossen aufgrund von	
- Ausgangswert vor >7 d	75
- Kontrollwert nach >30 d	151
- Kontrollwert nach >7 d	86
- eGFR (CKD-EPI) ≥60	24
auswertbar (Ausgangswert vor ≤7 d und Kontrollwert nach ≤7 d), davon	**318**
- Kontrollwert innerhalb von 3 d	227
- Kontrollwert nach 4–7 d	91

Die Auswertung wurde schließlich an 318 Untersuchungen von 232 Patienten vorgenommen.

2.3.1 Patientencharakteristika

Das Alter der Patienten betrug im Durchschnitt 70,0 Jahre, im Median 70 Jahre und lag zwischen 33 und 95 Jahren. 40,9 % der Patienten waren weiblich, 59,1 % männlich. 73,0 % der Patienten erhielten genau eine, 27,0 % erhielten mehr als eine CT-Untersuchung im beobachteten Zeitraum. Im Durchschnitt betrug die Anzahl der CT-Untersuchungen pro Patient 1,4 und lag im Bereich zwischen 1 und 6.

102 (32,1 %) untersuchte Patientenfälle waren stationär, 216 (67,9 %) ambulant oder im Rahmen der Tagesklinik. 278 (87,4 %) der Untersuchungen wurden elektiv durchgeführt, 40 (12,6 %) im Rahmen eines medizinischen Notfalls.

Bei 256 Fällen (80,5 %) lagen als primäre onkologische Erkrankung solide Tumoren vor, am häufigsten betroffen war die Lunge (in 69 Fällen), gefolgt von dem Kolon (in 38 Fällen). Bei 62 Fällen (19,5 %) lagen primär maligne hämatologische Erkrankungen vor, am häufigsten diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (in 14 Fällen). Tabelle 4 und Tabelle 5 zeigen die genaue Verteilung der onkologischen Grunderkrankungen.

Tabelle 4: Solide Tumoren

Primäre onkologische Erkrankung des Patientenfalls (*n* = 318)
Differenz der Summe (%) rundungsbedingt

	Fälle	
Primäre onkologische Erkrankung	*n*	%
Lungenkarzinom	69	21,7
Kolonkarzinom	38	11,9
Sarkom	21	6,6
Magenkarzinom	16	5,0
Neuroendokriner Tumor	14	4,4
Cholangiozelluläres Karzinom	13	4,1
Hepatozelluläres Karzinom	13	4,1
Pankreaskarzinom	12	3,8
Mammakarzinom	10	3,1
Gastrointestinaler Stromatumor	10	3,1
Ösophaguskarzinom	6	1,9
Rektumkarzinom	6	1,9
Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs	3	0,9
Nierenzellkarzinom	3	0,9
Prostatakarzinom	3	0,9
Urothelkarzinom	3	0,9
Thymom	3	0,9
Analkarzinom	2	0,6
Ovarialkarzinom	2	0,6
Uteruskarzinom	2	0,6
Mesotheliom	2	0,6
Nebennierenkarzinom	1	0,3
Duodenumkarzinom	1	0,3
Hautkarzinom	1	0,3
Hodenkarzinom	1	0,3
Keimzelltumor	1	0,3
Gesamt	256	80,5

Tabelle 5: Maligne hämatologische Erkrankungen

Primäre onkologische Erkrankung des Patientenfalls (*n* = 318)
Differenz der Summe (%) rundungsbedingt

	Fälle	
Primäre onkologische Erkrankung	*n*	%
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	14	4,4
Mantelzell-Lymphom	11	3,5
B-Zell-Lymphom	5	1,6
Follikuläres Lymphom	3	0,9
T-Zell-Lymphom	2	0,6
Post-Transplantations-Lymphom	2	0,6
Non-Hodgkin-Lymphom (nicht näher bezeichnet)	1	0,3
Marginalzonen-Lymphom	1	0,3
ZNS-Lymphom	1	0,3
Morbus Waldenström	1	0,3
Akute myeloische Leukämie	9	2,8
Chronische myeolomonozytäre Leukämie	5	1,6
Chronische lymphatische Leukämie	3	0,9
Akute lymphatische Leukämie	2	0,6
Chronische myeoloische Leukämie	2	0,6
Gesamt	62	19,5

2.3.2 Ausgangs-Nierenfunktion

Die Nierenfunktion vor der CT-Untersuchung bzw. Kontrastmittelanwendung wurde mittels laborchemischer Messung des SKr und Berechnung der eGFR bestimmt. Der Ausgangswert des SKr betrug im Mittel 1,44 mg/dl (*SD* 0,33, *min* 0,91, *max* 3,20) und die eGFR im Mittel 45,78 ml/min/1,73m^2 (*SD* 8,53, *min* 14,73, *max* 59,72). Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen die jeweiligen Histogramme.

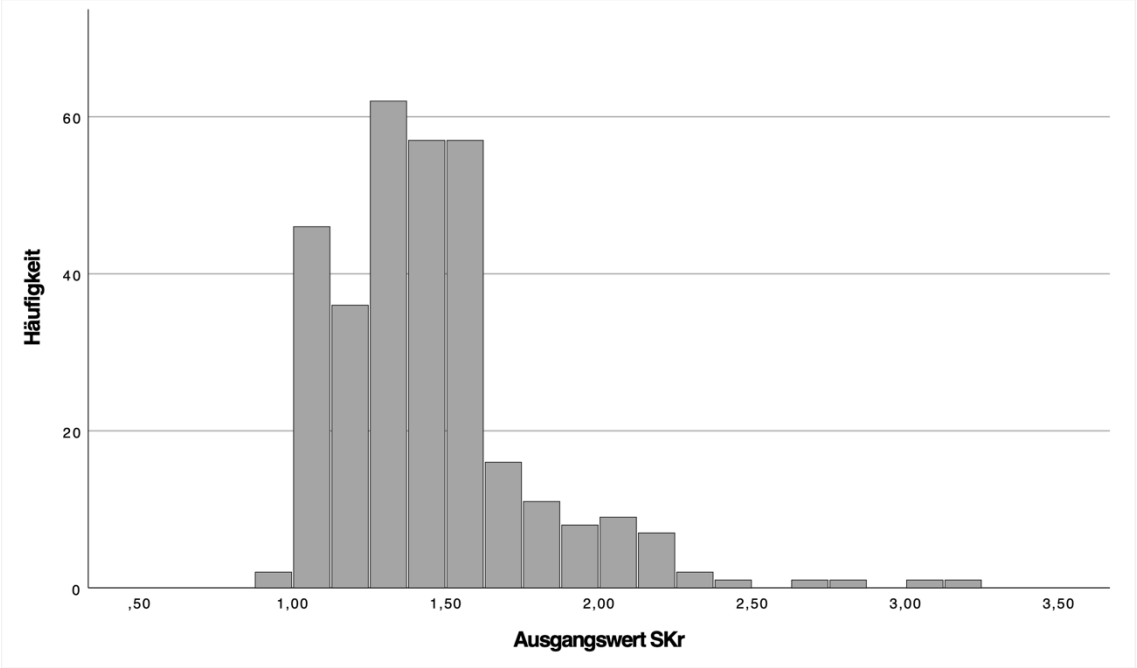


Abbildung 1: Ausgangswerte SKr

SKr: Serumkreatinin (mg/dl), *n* = 318

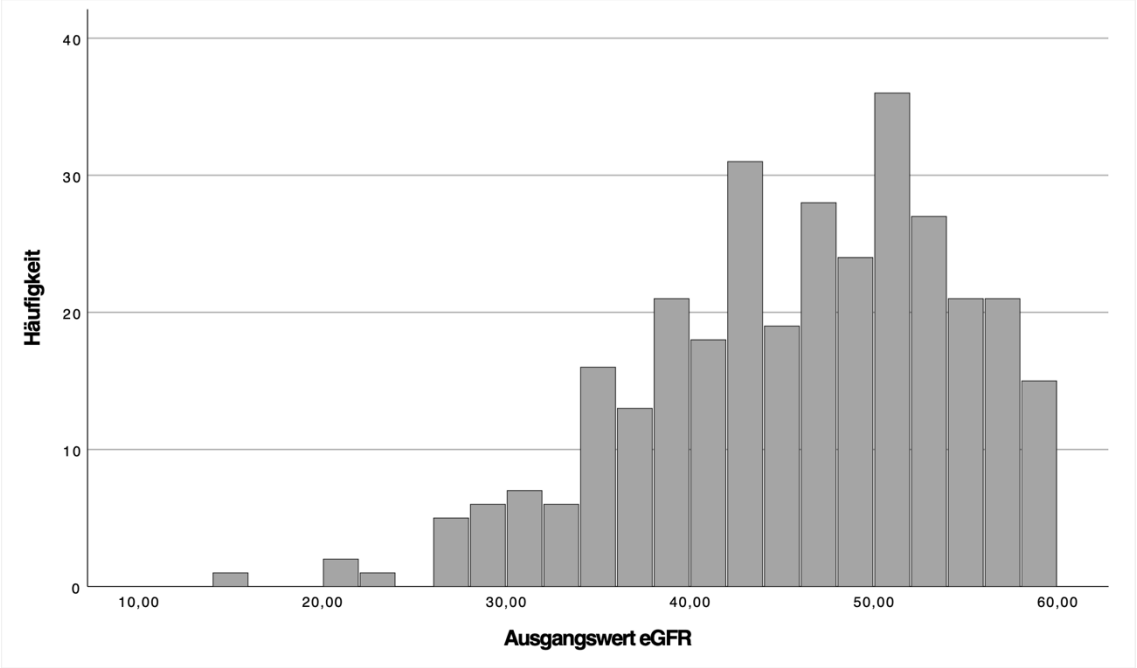


Abbildung 2: Ausgangswerte eGFR

eGFR: errechnete glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73m^2), *n* = 318

2.3.3 Subgruppen

Es erfolgte eine Gruppierung anhand der eGFR vor der CT-Untersuchung in drei Subgruppen basierend auf der *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* (KDIGO 2013):

- Ausgangs-eGFR 45-60 ml/min/1,73m^2 (KDIGO CKD GFR-Kategorie G3a)
- Ausgangs-eGFR 30-45 ml/min/1,73m^2 (KDIGO CKD GFR-Kategorie G3b)
- Ausgangs-eGFR <30 ml/min/1,73m^2 (KDIGO CKD GFR-Kategorie G4/5)

Außerdem erfolgte eine Gruppierung anhand des Kontrollintervalls von SKr und eGFR:

- nach 0-3 Tagen
- nach 4-7 Tagen

2.3.4 Risikofaktoren

Zusätzlich wurden die Patienten auf das Vorliegen der folgenden potenziellen Risikofaktoren für eine akute Nierenschädigung überprüft und diese erfasst:

- Alter >75 Jahre
- Diabetes mellitus
- Arterieller Hypertonus
- Herzinsuffizienz
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- aktuelle nephrotoxische Medikation (ohne Chemotherapeutika)
- aktuelle Chemotherapie
- Zustand nach Nierentransplantation
- Zustand nach Stammzelltransplantation

Die Daten wurden durch ein detailliertes Studium der Patientenakten erhoben. Der Zustand nach Nieren- oder Stammzelltransplantation wurde aus der Patientenanamnese ermittelt. Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, pAVK sowie Herzinsuffizienz wurden als vorliegend gewertet, sofern die jeweilige Diagnose von den behandelnden

Ärzten anhand der gängigen Kriterien gestellt und zum Zeitpunkt der Untersuchung noch als vorliegend gewertet wurde.

Die aktuelle Medikation wurde den zum Zeitpunkt der Untersuchung aktuellen Verordnungsplänen entnommen. Tabelle 6 zeigt die in der Literatur als nephrotoxisch gewerteten Substanzen, welche als Risikofaktor aufgenommen wurden. Chemotherapie wurde davon differenziert als eigenständiger Risikofaktor gewertet.

Tabelle 6: Nephrotoxische Medikation

COX: Cyclooxygenase
ACE: Angiotensin-converting enzyme
SGLT: Sodium glucose transporter

nicht-onkologisch	onkologisch
Antimikrobiotika	Chemotherapeutika
Aminoglykoside	Cisplatin
Virustatika	Ifosfamid
Amphotericin B	Methotrexat
Colistin	Pemetrexed
Polymixin B	Gemcitabin
Sulfadiazin	Mitomycin
Chinolone	Ipilimumab
Vancomycin	Bevacizumab
Analgetika	Sunitinib
Nichtsteroidale Antirheumatika	Sorafenib
Selektive COX-2-Inhibitoren	Axitinib
Phenacetin	Pazopanib
Immunsuppresiva	Cetuximab
Calcineurin-Inhibitoren	Panitumumab
Sirolimus, Everolimus	Imatinib
Sonstige	
ACE-Hemmer	
Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB)	
Renin-Inhibitoren	
SGLT-2-Inhibitoren (Canagliflozin, Dapagliflozin)	
Methoxyfluran	
Pamidroant, Zolendronat	
Topiramat, Zonisamid	
Orlistat	
Statine	
Mesalamin	

In Anlehnung an Perazella (Perazella 2018) und Naughton (Naughton 2008)

2.4 Studienaufbau

Alle Patienten wurden mit einem auf reduzierter Dosis von Iodixanol basierenden Protokoll an der Universitätsklinik Tübingen untersucht und erhielten laborchemische Kontrollen vor und nach der CT-Untersuchung.

2.4.1 CT-Untersuchungsprotokoll

Die CT-Untersuchung wurde in Rückenlage mittels 256-Schichten-Multidetektor-Computertomograph (MDCT, SOMATOM Definition Flash, Siemens Healthineers AG, Forchheim, Deutschland) durchgeführt. Mittels Kontrastmittelinjektor (CT motion XD 8000, ulrich GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland) erfolgte eine intravenöse Gabe von 60 ml des isoosmolaren (320 mg Jod/ml) Kontrastmittels Iodixanol (VISIPAQUE, GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG, München, Deutschland). Verabreicht wurde dieses über eine Vene in der Ellenbeuge mit einer Flussrate von 2 ml/s. Anschließend erfolgte eine Spülung mit 30 ml NaCl 0,9 % mit einer Flussrate von 2,5 ml/s.

Alle Patienten erhielten vor und nach der CT-Untersuchung eine Flüssigkeitsgabe von jeweils 500 ml. Bei über 95 % der Patienten wurde diese oral verabreicht, die übrigen erhielten intravenös 0,9%ige Kochsalzlösung.

2.4.2 Labor

Laborchemisch wurde bei allen Patienten jeweils vor und nach der CT-Untersuchung das Serumkreatinin (SKr) gemessen und die glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) mithilfe der Formel der *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) bestimmt (Levey et al. 2009).

Die Ausgangswerte wurden im Durchschnitt 1,5 Tage (*SD* 2,3, *min* 0, *max* 7) vor der Untersuchung bestimmt. Die Kontrollwerte wurden in 227 Fällen (71,4 %) 0-3 Tage und in 91 Fällen (28,6 %) 4-7 Tage nach der Untersuchung ermittelt. Insgesamt erfolgte die

Kontrolluntersuchung im Durchschnitt 2,87 Tage (*SD* 1,9, *min* 1, *max* 7) nach der Untersuchung.

Lagen in den Zeiträumen mehrere Laborwerte vor, so wurde als Ausgangswert der zuletzt vor der CT-Untersuchung gemessene Wert verwendet. Als Kontrollwert wurde bei mehreren vorliegenden Daten zunächst das Intervall 0-3 Tage priorisiert und anschließend der höchste SKr- bzw. niedrigste eGFR-Wert aus diesem Zeitraum verwendet.

Der größte Teil der Laborwerte (80,2 % der Ausgangswerte und 63,8 % der Kontrollwerte) wurde am Universitätsklinikum Tübingen erhoben. In 63 Fällen (19,8 %) wurden die Ausgangswerte und in 115 Fällen (36,2 %) die Kontrollwerte durch niedergelassene Allgemeinmediziner oder Internisten bzw. von ihnen beauftragte externe Labore ermittelt.

Als Normalwerte für Serumkreatinin haben die analysierenden Labore 0,5-0,8 mg/dl für weibliche und 0,6-1,1 mg/dl für männliche Patienten definiert.

2.5 Auswertung

Um die Inzidenz der Kontrastmittel-induzierten akuten Nierenschädigung (*contrast-induced acute kidney injury*, CI-AKI) zu bestimmen musste zunächst die Inzidenz der Kontrastmittel-assoziierten akuten Nierenschädigung (*contrast-associated acute kidney injury*, CA-AKI) berechnet werden. Anschließend erfolgte die Differenzierung.

2.5.1 Definition von CA-AKI

Die Kontrastmittel-assoziierte akute Nierenschädigung (CA-AKI) entspricht der akuten Nierenschädigung (AKI) in zeitlichem Zusammenhang mit der intravaskulären Kontrastmittelgabe. Zur Diagnosestellung der CA-AKI wurden zwei unterschiedliche Definitionen verwendet (Tabelle 7).

Tabelle 7: Angewendete Definitionen für CA-AKI

eGFR: errechnete glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73m^2)

Definition	Kriterien	Zeitraum
1	Anstieg des Serumkreatinins (SKr) um ≥0,5 mg/dl oder um ≥25 % des Ausgangswertes oder Abfall der eGFR um ≥25 % des Ausgangswertes	innerhalb von 3 bzw. 7 Tagen nach Kontrastmittelgabe
2	Anstieg des Serumkreatinins (SKr) um ≥0,3 mg/dl oder um ≥50 % des Ausgangswertes	

Definition 1 basiert auf der älteren Definition der *contrast media nephrotoxicity* (CMN), die 1999 durch das *Contrast Media Safety Committee* (CMSC) der *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR) eingeführt wurde. Die Ergebnisse vieler Studien beruhen auf der Anwendung dieser Definition (Morcos et al. 1999). Ergänzt wurde die Definition durch die eGFR, da hier Veränderungen besonders bei Ausgangs-eGFR unter 60 ml/min/1,73m^2 eine höhere Aussagekraft als SKr-Veränderungen haben (Stacul et al. 2011). Der Beobachtungszeitraum wurde von 3 auf 7 Tage erhöht und es wurden zwei Kontrollintervalle (0-3 Tage und 4-7 Tage) definiert, um trotz der retrospektiven Auswertung eine größere Anzahl Fälle einschließen zu können.

Grundlage von Definition 2 sind die aktuelle Leitlinie für akute Nierenschädigung der *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) (KDIGO 2012a) sowie das aktuelle Manual zu Kontrastmittel des *Committee on Drugs and Contrast Media* des *American College of Radiology* (ACR) (ACR 2025). Auch die aktuellen Empfehlungen des CMSC der ESUR (ESUR 2018) und die Kriterien des *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) (Mehta et al. 2007) entsprechen dieser Definition. Der relevante Zeitraum wurde von 48 Stunden auf 3 bzw. 7 Tage erhöht.

Die Ergebnisse wurden entsprechend der zugrunde gelegten Definition unterschieden und der Beobachtungszeitraum bzw. das Kontrollintervall in der Auswertung berücksichtigt.

2.5.2 Definition von CI-AKI

Um eine CI-AKI zu diagnostizieren, muss eine Verschlechterung der Nierenfunktion ohne andere mögliche Ursachen auftreten, weshalb auch der klinische Zustand der Patienten berücksichtigt wurde.

Die Patientenakten wurden für den Zeitraum der Untersuchung auf folgende klinische Zustände geprüft, die Ursache der akuten Nierenschädigung sein können (KDIGO 2012a):

- Sepsis
- Kreislaufschock
- post-renale Harnwegsobstruktion
- kritischer Allgemeinzustand
- herzchirurgische Operationen
- andere große Operationen
- Verbrennungen
- Traumata
- Vergiftungen

Ebenso wurden die Laborparameter zu weiteren Zeitpunkten vor und nach Kontrastmittelapplikation betrachtet, um bereits kurz zuvor aufgetretene akute Verschlechterungen der Nierenfunktion zu berücksichtigen.

Sofern keiner dieser Umstände vorlag und als kausal für die Verschlechterung der Nierenfunktion nach der CT-Untersuchung angesehen werden konnte, wurde für diesen Fall das Kontrastmittel als ursächlich angenommen und damit die Diagnose CI-AKI gestellt.

2.5.3 Verlauf

Die als CA-AKI bzw. CI-AKI diagnostizierten Patienten wurden entsprechend der Empfehlung der KDIGO einem Stadium der akuten Nierenschädigung zugeordnet

(Tabelle 8) (KDIGO 2012a). Der weitere Verlauf wurde anhand der Laboruntersuchungen und klinischen Dokumentation kontrolliert.

Tabelle 8: Stadien der akuten Nierenschädigung

Stadium	Serumkreatinin (SKr)
1	Anstieg auf den 1,5-1,9-fachen Ausgangswert oder
	Anstieg um ≥0,3 mg/dl
2	Anstieg auf den 2,0-2,9-fachen Ausgangswert
3	Anstieg auf den 3,0-fachen Ausgangswert oder
	Anstieg auf ≥4,0 mg/dl oder
	Beginn einer Nierenersatztherapie

In Anlehnung an KDIGO (KDIGO 2012a)

2.5.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Software IBM SPSS Statistics Version 29. Von statistischer Signifikanz wurde bei p <0,05 ausgegangen. Die Auswertung erfolgte getrennt nach der zugrunde gelegten Definition und die Ergebnisse wurden mittels Exaktem Binomialtest miteinander verglichen. Zudem wurde mittels Exaktem Binomialtest auf Unterschiede zwischen den ermittelten Inzidenzen und einer angenommenen Gesamtinzidenz der CI-AKI untersucht.

Neben der deskriptiven Statistik wurde die Inzidenz der CA-AKI bzw. CI-AKI insgesamt sowie hinsichtlich der Subgruppen und deren Einfluss untersucht: Auf Unterschiede zwischen den Subgruppen wurde mithilfe des Exakten Fisher- bzw. Chi-Quadrat-Tests untersucht.

Eine logistische Regression wurde durchgeführt, um Auswirkungen der Ausgangswerte der eGFR auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von CA-AKI bzw. CI-AKI zu untersuchen.

Die Verläufe von SKr und eGFR zwischen Ausgangs- und Kontrollwert wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für abhängige Stichproben untersucht. Mittels Mann-

Whitney-U-Test wurde auf mögliche Unterschiede bei verschiedenem Kontrollintervall getestet.

Der Einfluss der Anzahl an Risikofaktoren wurde mithilfe des Exakten Fisher-Tests untersucht. Zusätzlich erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Test die Untersuchung der SKr- und eGFR-Differenzen auf Abhängigkeit von der Anzahl an Risikofaktoren.

Der Einfluss der zusätzlichen Risikofaktoren wurde mittels logistischer Regressionsanalyse überprüft. Mittels Chi-Quadrat- bzw. Exaktem Fisher-Test wurden die Risikofaktoren einzeln auf einen Zusammenhang mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens der CA-AKI bzw. CI-AKI überprüft.

3 Ergebnisse

3.1 Inzidenz der CA-AKI und CI-AKI

Die Inzidenzen der CA-AKI und CI-AKI unter Anwendung der verschiedenen Definitionen sind in Tabelle 9 und Tabelle 10 jeweils für die Gesamtgruppe sowie getrennt nach Subgruppe der eGFR-Ausgangswerte aufgeführt. Auf Grundlage des in Abschnitt 2.5 beschriebenen Vorgehens wurden für die Inzidenz der CI-AKI einige Fälle ausgeschlossen, welche in Abschnitt 3.6 kurz beleuchtet werden.

Tabelle 9: Inzidenz der CA-AKI und CI-AKI (Definition 1)

eGFR: errechnete glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73m^2)
CA-AKI: Kontrastmittel-assoziierte akute Nierenschädigung
CI-AKI: Kontrastmittel-induzierte akute Nierenschädigung

	CA-AKI		CI-AKI	
Gruppe	%	*n*	%	*n*
Gesamtgruppe (*n* = 318)	5,0	16	3,5	11
Ausgangs-eGFR 45-60 (*n* = 179)	4,5	8	3,4	6
Ausgangs-eGFR 30-45 (*n* = 124)	5,6	7	4,0	5
Ausgangs-eGFR <30 (*n* = 15)	6,7	1	0	0

Tabelle 10: Inzidenz der CA-AKI und CI-AKI (Definition 2)

eGFR: errechnete glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73m^2)
CA-AKI: Kontrastmittel-assoziierte akute Nierenschädigung
CI-AKI: Kontrastmittel-induzierte akute Nierenschädigung

	CA-AKI		CI-AKI	
Gruppe	%	*n*	%	*n*
Gesamtgruppe (*n* = 318)	8,2	26	6,0	19
Ausgangs-eGFR 45-60 (*n* = 179)	5,6	10	4,5	8
Ausgangs-eGFR 30-45 (*n* = 124)	11,3	14	8,0	10
Ausgangs-eGFR <30 (*n* = 15)	13,3	2	6,7	1

Unter Anwendung des zweiseitigen Exakten Binomialtests zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der CA-AKI-Inzidenz zwischen Definition 1 und Definition 2 in der Gesamtgruppe (p = 0,020, n = 318) sowie bei Ausgangs-eGFR 30-45 ml/min/1,73m^2 (p = 0,025, n = 124). In der Subgruppe mit Ausgangs-eGFR 45-60 ml/min/1,73m^2 (p = 0,324, n = 179) sowie <30 ml/min/1,73m^2 (p = 0,271, n = 15) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Definitionen festgestellt werden.

Ähnlich verhielt sich die CI-AKI-Inzidenz: In der Gesamtgruppe lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Definitionen vor (p = 0,030), in allen Subgruppen hingegen waren die Unterschiede jeweils nicht signifikant (45-60 ml/min/1,73m^2: p = 0,301, n = 179; 30-45 ml/min/1,73m^2: p = 0,062, n = 124; <30 ml/min/1,73m^2: p = 0,353, n = 15).

Es zeigten sich im zweiseitigen Exakten Binomialtest keine signifikanten Unterschiede zwischen einer angenommen Gesamtinzidenz der CI-AKI von 5,0 % und der hier erhobenen Inzidenz der CI-AKI in der Gesamtgruppe (Definition 1: p = 0,126, n = 318 und Definition 2: p = 0,245, n = 318).

3.2 Analyse der Subgruppen

Die Patientenfälle wurden anhand nachfolgender Merkmale in Subgruppen unterteilt und hinsichtlich eines Zusammenhangs mit dem Auftreten der CA-AKI bzw. CI-AKI untersucht.

3.2.1 Ausgangs-eGFR

Da die Verteilung der Inzidenz der CA-AKI (Tabelle 9 und Tabelle 10) eine Abhängigkeit zwischen eGFR-Subgruppe und Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Nierenversagens suggerierte, wurde dies mittels Exaktem Fisher-Test und logistischer Regression überprüft.

Der Exakte Fisher-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Subgruppen anhand der Ausgangs-eGFR und dem Auftreten der CA-AKI für Definition 1 (p = 0,740) und Definition 2 (p = 0,099).

Die logistische Regression zeigte, dass auch die Ausgangswerte der eGFR keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der CA-AKI hatten. Bei Anwendung von Definition 1 zeigten sowohl das Gesamtmodell (chi-Quadrat(1) = 0,272, p = 0,602) als auch der individuelle Regressionskoeffizient (Odds ratio 1,016, unteres 95 % KI 0,956, oberes 95 % KI 1,081, p = 0,607) keine statistische Signifikanz. Bei Anwendung von Definition 2 zeigten ebenfalls sowohl das Gesamtmodell (chi-Quadrat(1) = 1,110, p = 0,292) als auch der individuelle Regressionskoeffizient (Odds ratio 0,976, unteres 95 % KI 0,933, oberes 95 % KI 1,021, p = 0,286) keine statistische Signifikanz.

3.2.2 Indikation

Tabelle 11 zeigt die Untersuchung auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Indikation der CT-Untersuchung als elektiv oder als Notfall und dem Auftreten der Nierenschädigung.

Tabelle 11: Inzidenz der CA-AKI und CI-AKI nach Indikation

CA-AKI: Kontrastmittel-assoziierte akute Nierenschädigung
CI-AKI: Kontrastmittel-induzierte akute Nierenschädigung

	Definition 1				Definition 2			
	CA-AKI		CI-AKI		CA-AKI		CI-AKI	
Gruppe	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*
elektiv (*n* = 278)	5,0	14	3,6	10	8,3	23	6,1	17
Notfall (*n* = 40)	5,0	2	2,5	1	7,5	3	5,0	2
p - Wert	1,000		1,000		1,000		1,000	

Die statistische Auswertung mithilfe Exaktem Fisher-Test konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen elektiven Untersuchungen und Notfällen feststellen.

3.2.3 Patientenstatus

In Tabelle 12 ist das Ergebnis der Untersuchung auf Unterschiede zwischen stationären und ambulanten Patientenfällen dargestellt.

Tabelle 12: Inzidenz der CA-AKI und CI-AKI nach Patientenstatus

CA-AKI: Kontrastmittel-assoziierte akute Nierenschädigung
CI-AKI: Kontrastmittel-induzierte akute Nierenschädigung

	Definition 1				Definition 2			
	CA-AKI		CI-AKI		CA-AKI		CI-AKI	
Gruppe	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*
stationär (*n* =102)	7,8	8	2,9	3	9,8	10	3,9	4
ambulant (*n* = 216)	3,7	8	3,7	8	7,4	16	6,9	15
p - Wert	0,166		1,000		0,513		0,447	

Es konnten mittels Exaktem Fisher-Test keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

3.2.4 Onkologische Grunderkrankung

Tabelle 13 zeigt die Untersuchung auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Inzidenz und der primären onkologischen Grunderkrankung.

Tabelle 13: Inzidenz der CA-AKI und CI-AKI nach Grunderkrankung

CA-AKI: Kontrastmittel-assoziierte akute Nierenschädigung
CI-AKI: Kontrastmittel-induzierte akute Nierenschädigung

	Definition 1				Definition 2			
	CA-AKI		CI-AKI		CA-AKI		CI-AKI	
Gruppe	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*
onkologisch (*n* = 256)	5,1	13	3,9	10	8,6	22	6,6	17
hämatologisch (*n* = 62)	4,8	3	1,6	1	3,2	2	3,2	2
p - Wert	1,000		0,698		0,797		0,548	

Die statistische Auswertung mithilfe Exaktem Fisher-Test zeigte dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit primärer onkologischen und hämato-onkologischen Grunderkrankung.

3.2.5 Geschlecht

Tabelle 14 zeigt die Untersuchung auf eine mögliche Abhängigkeit der Inzidenz des Nierenversagens vom Geschlecht.

Tabelle 14: Inzidenz der CA-AKI und CI-AKI nach Geschlecht

CA-AKI: Kontrastmittel-assoziierte akute Nierenschädigung
CI-AKI: Kontrastmittel-induzierte akute Nierenschädigung

	Definition 1				Definition 2			
	CA-AKI		CI-AKI		CA-AKI		CI-AKI	
Gruppe	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*
männlich (*n* = 188)	3,7	7	2,7	5	8,0	15	6,4	12
weiblich (*n* = 130)	6,9	9	4,6	6	8,5	11	5,4	7
p - Wert	0,296		0,366		1,000		0,813	

Es konnten dabei mithilfe des Exakten Fisher-Tests keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patientenfällen festgestellt werden.

3.2.6 Alter

Um einen möglichen Einfluss des Alters auf die Inzidenz des Nierenversagens zu prüfen, wurde die Gesamtgruppe in drei möglichst gleich große Subgruppen unterteilt. Das Ergebnis der statistischen Auswertung mithilfe des Exakten Fisher-Tests bzw. des Chi-Quadrat-Tests ist in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Inzidenz der CA-AKI und CI-AKI nach Altersgruppe

CA-AKI: Kontrastmittel-assoziierte akute Nierenschädigung
CI-AKI: Kontrastmittel-induzierte akute Nierenschädigung

	Definition 1				Definition 2			
	CA-AKI		CI-AKI		CA-AKI		CI-AKI	
Gruppe	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*
<66 Jahre (*n* = 95)	4,2	4	2,1	2	6,3	6	4,2	4
66-75 Jahre (*n* = 116)	3,4	4	3,4	4	6,0	7	5,2	6
>75 Jahre (*n* = 107)	7,5	8	4,7	5	12,1	13	8,4	9
p - Wert	0,402		0,638		0,183		0,441	

Der suggerierte Zusammenhang zwischen der Altersgruppe und der Inzidenz des Nierenversagens (insbesondere bei CI-AKI) stellte sich als statistisch nicht signifikant heraus.

3.3 Verlauf von Serumkreatinin und eGFR

Die Verläufe der SKr- und eGFR-Werte für die Gesamtgruppe sowie für die eGFR-Subgruppen sind in Tabelle 16 und Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 16: Verlauf des Serumkreatinins

SKr: Serumkreatinin (mg/dl)
eGFR: errechnete glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73m^2)
IQR: Interquartilsabstand

		SKr			
Gruppe	Wert	Ausgangswert	Kontrollwert	*z* - Wert	*p* - Wert
Gesamtgruppe	Median	1,40	1,40	-1,10	0,272
(*n* = 318)	IQR	0,35	0,40		
Ausgangs-eGFR 45-60	Median	1,30	1,21	-0,27	0,788
(*n* = 179)	IQR	0,30	0,31		
Ausgangs-eGFR 30-45	Median	1,50	1,50	-1,17	0,241
(*n* = 124)	IQR	0,30	0,31		
Ausgangs-eGFR <30	Median	2,20	2,25	-0,35	0,747
(*n* = 15)	IQR	0,51	0,90		

Tabelle 17: Verlauf der eGFR

eGFR: errechnete glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73m^2)
IQR: Interquartilsabstand
fettgedruckte Werte kennzeichnen statistische Signifikanz (p <0,05)

		eGFR			
Gruppe	Wert	Ausgangswert	Kontrollwert	*z* - Wert	*p* - Wert
Gesamtgruppe	Median	46,88	46,49	**-2,13**	**0,033**
(*n* = 318)	IQR	12,20	15,31		
Ausgangs-eGFR 45-60	Median	51,54	52,08	-1,26	0,207
(*n* = 179)	IQR	6,35	11,70		
Ausgangs-eGFR 30-45	Median	39,97	39,18	-1,89	0,059
(*n* = 124)	IQR	6,48	10,53		
Ausgangs-eGFR <30	Median	27,09	25,85	-0,72	0,502
(*n* = 15)	IQR	5,37	12,62		

Mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurden die SKr- bzw. eGFR-Werte vor und nach Kontrastmittelgabe auf Unterschiede untersucht. Die eGFR verringerte sich signifikant zwischen Ausgangs- (Median = 46,88) und Kontrollwert (Median = 46,49) in der Gesamtgruppe (asymptotischer Wilcoxon-Test: z = -2,13, p = 0,033, n = 318). Die Effektstärke betrug r = 0,12 und entsprach nach Cohen (1992) einem schwachen Effekt.

Bei den SKr-Werten sowie bei der eGFR in allen eGFR-Subgruppen konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen der eGFR- oder SKr-Werte festgestellt werden.

Die mittleren absoluten und relativen Veränderungen der SKr und eGFR zwischen Ausgangs- und Kontrollwert sind in Tabelle 18 und Tabelle 19 dargestellt.
Abbildung 3 – 6 zeigen die jeweiligen Histogramme der Differenzen.

Tabelle 18: Differenz des Serumkreatinins zwischen Ausgangs- und Kontrollwert

SKr: Serumkreatinin (mg/dl)
eGFR: errechnete glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73m^2)
Mdn: Median
IQR: Interquartilsabstand
min: Minimum
max: Maximum

	Differenz SKr							
	absolut				relativ (%)			
Gruppe	Mdn	IQR	min	max	Mdn	IQR	min	max
Gesamtgruppe (*n* = 318)	0,00	0,21	-0,70	1,10	0,00	16,67	-40,00	61,54
Ausgangs-eGFR 45-60 (*n* = 179)	0,00	0,20	-0,60	0,60	0,00	17,49	-40,00	53,00
Ausgangs-eGFR 30-45 (*n* = 124)	0,00	0,24	-0,50	0,80	0,00	15,48	-37,69	61,54
Ausgangs-eGFR <30 (*n* = 15)	0,00	0,55	-0,70	1,10	0,00	23,81	-31,82	40,74

Tabelle 19: Differenz der eGFR zwischen Ausgangs- und Kontrollwert

eGFR: errechnete glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73m^2)
Mdn: Median
IQR: Interquartilsabstand
min: Minimum
max: Maximum

	Differenz eGFR							
	absolut				relativ (%)			
Gruppe	Mdn	IQR	min	max	Mdn	IQR	min	max
Gesamtgruppe (*n* = 318)	0,00	9,44	-22,47	39,73	0,00	20,36	-44,00	85,45
Ausgangs-eGFR 45-60 (*n* = 179)	0,00	10,88	-22,47	39,73	0,00	21,17	-40,20	85,45
Ausgangs-eGFR 30-45 (*n* = 124)	0,00	7,93	-17,40	30,83	0,00	19,10	-44,00	77,17
Ausgangs-eGFR <30 (*n* = 15)	0,00	8,81	-8,84	13,45	0,00	32,66	-33,85	58,89

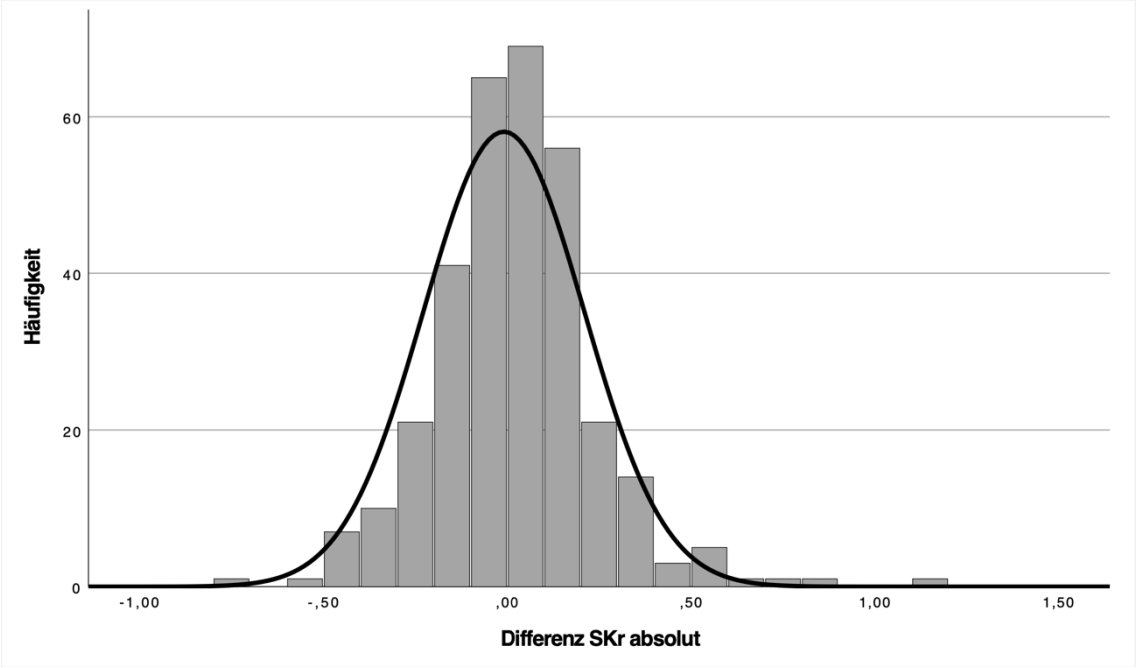


Abbildung 3: Absolute Differenzen des SKr

Differenzen zwischen Ausgangs- und Kontrollwert, *n* = 318
SKr: Serumkreatinin (mg/dl)

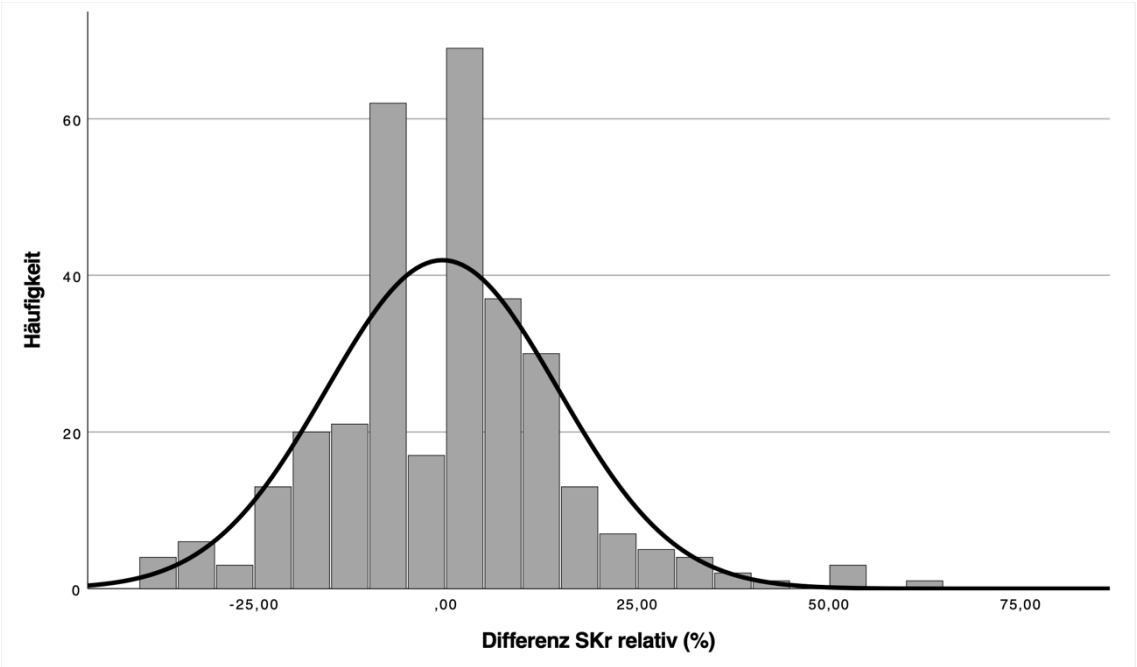


Abbildung 4: Relative Differenzen des SKr

Differenzen zwischen Ausgangs- und Kontrollwert (%), *n* = 318
SKr: Serumkreatinin (mg/dl)

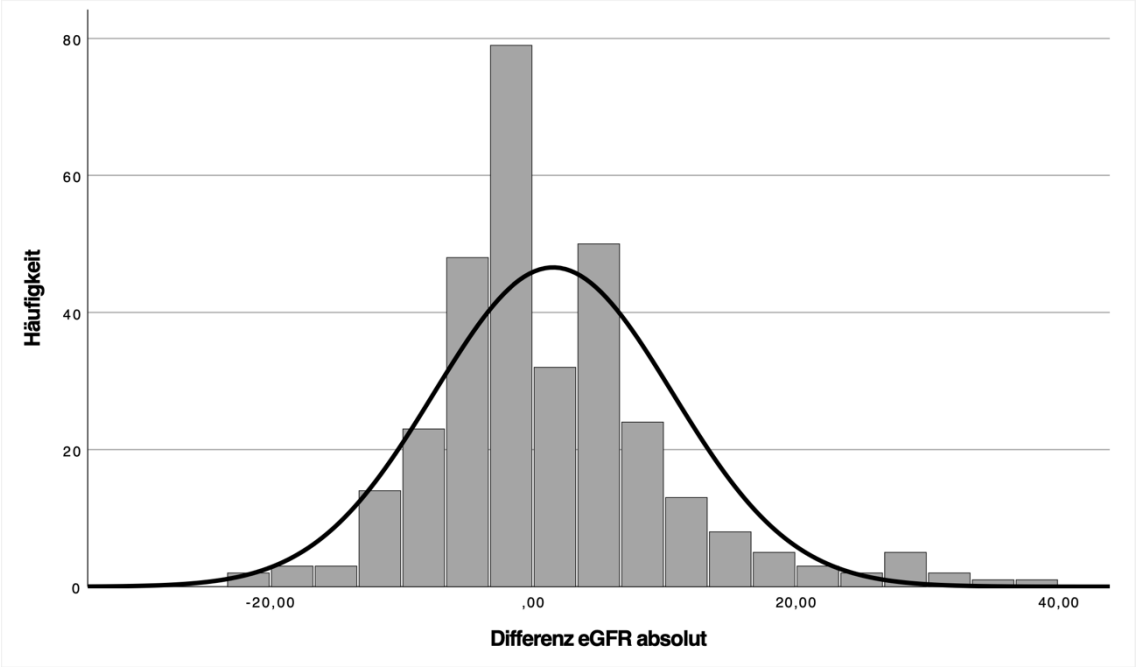


Abbildung 5: Absolute Differenzen der eGFR

Differenzen zwischen Ausgangs- und Kontrollwert, *n* = 318
eGFR: errechnete glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73m^2)

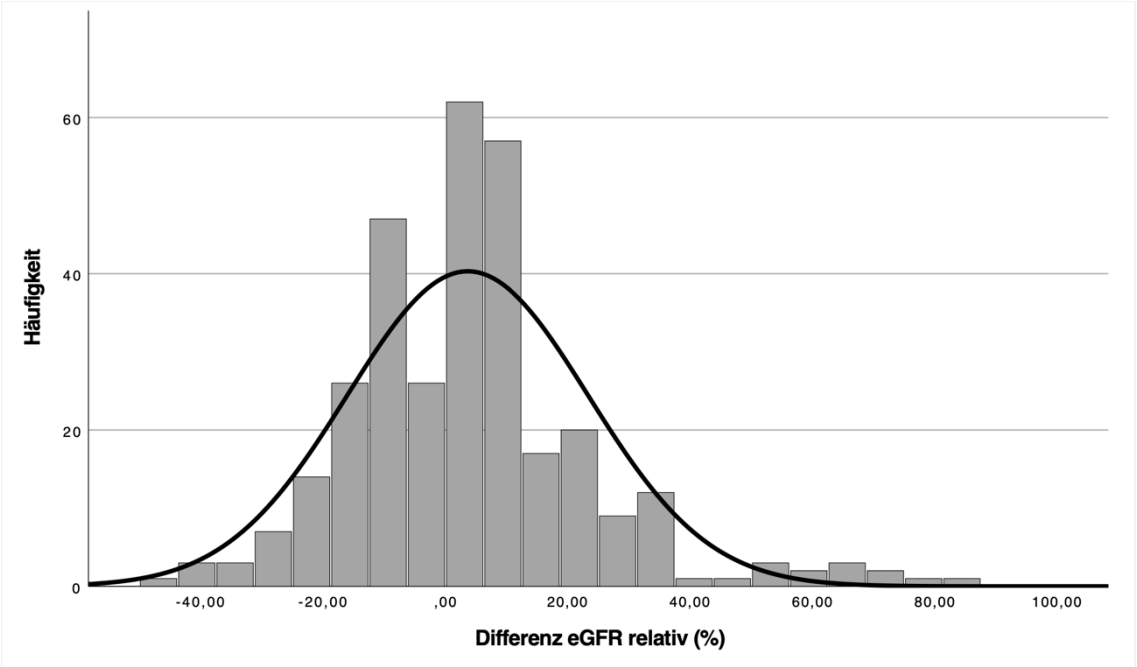


Abbildung 6: Relative Differenzen der eGFR

Differenzen zwischen Ausgangs- und Kontrollwert (%), *n* = 318
eGFR: errechnete glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73m^2)

3.4 Kontrollintervall

Bei einem Teil (n = 91) der Patientenfälle wurden die Kontrollwerte erst nach 4-7 Tagen erhoben. Daher erfolgte der Vergleich dieser Gruppe mit den Patientenfällen mit Kontrollwerten nach 0-3 Tagen (n = 227). Der Mann-Whitney-U-Test zeigte dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede der Ausgangs- oder Kontrollwerte sowie der SKr- und eGFR-Differenzen zwischen den beiden Subgruppen (Tabelle 20).

Tabelle 20: Vergleich der Subgruppen anhand des Kontrollintervalls

SKr: Serumkreatinin (mg/dl)
eGFR: errechnete glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73m^2)
IQR: Interquartilsabstand

		Kontrollwert 0-3 d (n = 227)		Kontrollwert 4-7 d (n = 91)		
Wert		Median	IQR	Median	IQR	p - Wert
Ausgangswert	SKr	1,40	0,38	1,40	0,25	0,994
	eGFR	46,55	12,74	47,21	10,30	0,912
Kontrollwert	SKr	1,40	0,40	1,40	0,41	0,784
	eGFR	46,46	15,43	46,51	15,27	0,957
Differenz SKr	absolut	0,00	0,21	0,00	0,22	0,489
	relativ	0,00	16,70	0,00	16,97	0,501
Differenz eGFR	absolut	0,00	9,43	0,00	9,55	0,536
	relativ	0,00	20,41	0,00	20,65	0,503

3.5 Evaluation zusätzlicher Risikofaktoren

Es wurden die Anzahl der zusätzlichen Risikofaktoren sowie die Häufigkeiten der einzelnen Risikofaktoren erfasst und hinsichtlich eines möglichen Einflusses auf die Nierenfunktion nach Kontrastmittelgabe untersucht.

3.5.1 Deskriptive Statistik

Die Anzahl zusätzlicher Risikofaktoren betrug in der Gesamtgruppe im Mittel 2,78 (*SD* 1,22, *min* 0, *max* 7, *n* = 318). Lediglich 1,3 % (*n* = 4) aller Patientenfälle wiesen keinen zusätzlichen Risikofaktor auf, während 85,8 % (*n* = 273) sogar mindestens zwei zusätzliche Risikofaktoren zeigten (Abbildung 7).

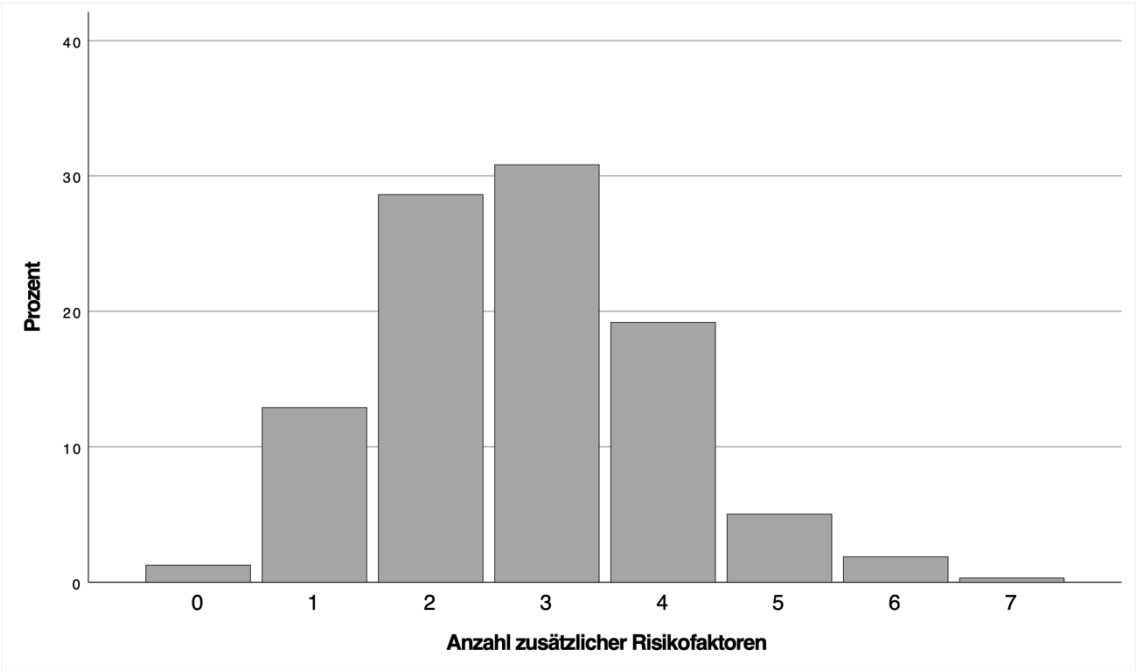


Abbildung 7: Anzahl zusätzlicher Risikofaktoren

Vorliegende zusätzliche Risikofaktoren pro Fall, *n* = 318

Die Häufigkeit der einzelnen Risikofaktoren ist in Tabelle 21 dargestellt. Die Bezugsgröße war die Gesamtgruppe (*n* = 318), durch oftmals mehrere gleichzeitig vorliegende Risikofaktoren ergaben sich rechnerisch größere Summen.

Tabelle 21: Häufigkeit der zusätzlichen Risikofaktoren

Gleichzeitiges Vorliegen mehrerer Risikofaktoren möglich (*n* = 318)

	positive Fälle	
Risikofaktor	%	*n*
Nephrotoxische Medikation (exkl. Chemotherapie)	88,4	281
Arterieller Hypertonus	56,6	180
Chemotherapie	48,7	155
Alter über 75 Jahre	33,6	107
Diabetes mellitus	26,4	84
Herzinsuffizienz	12,3	39
Zustand nach Stammzelltransplantation	5,7	18
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	5,3	17
Zustand nach Nierentransplantation	0,9	3

Der häufigste zusätzliche Risikofaktor war eine bestehende nephrotoxische Medikation bei 88,4 % (*n* = 281) der Fälle. 65,5 % dieser Fälle bzw. 57,9 % (*n* = 184) der Gesamtgruppe erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung mindestens zwei nephrotoxische Medikamente. Chemotherapeutika sind dabei nicht miteingeschlossen, sondern als eigenständiger Risikofaktor berücksichtigt worden.

Die Anzahl der verordneten nephrotoxischen Medikamente (Abbildung 8) betrug im Mittel 2,27 (*SD* 1,68, *min* 0, *max* 7, *n* = 318). Unabhängig von der Anzahl wurde dieser Risikofaktor jeweils lediglich als vorliegend oder nicht vorliegend gewertet.

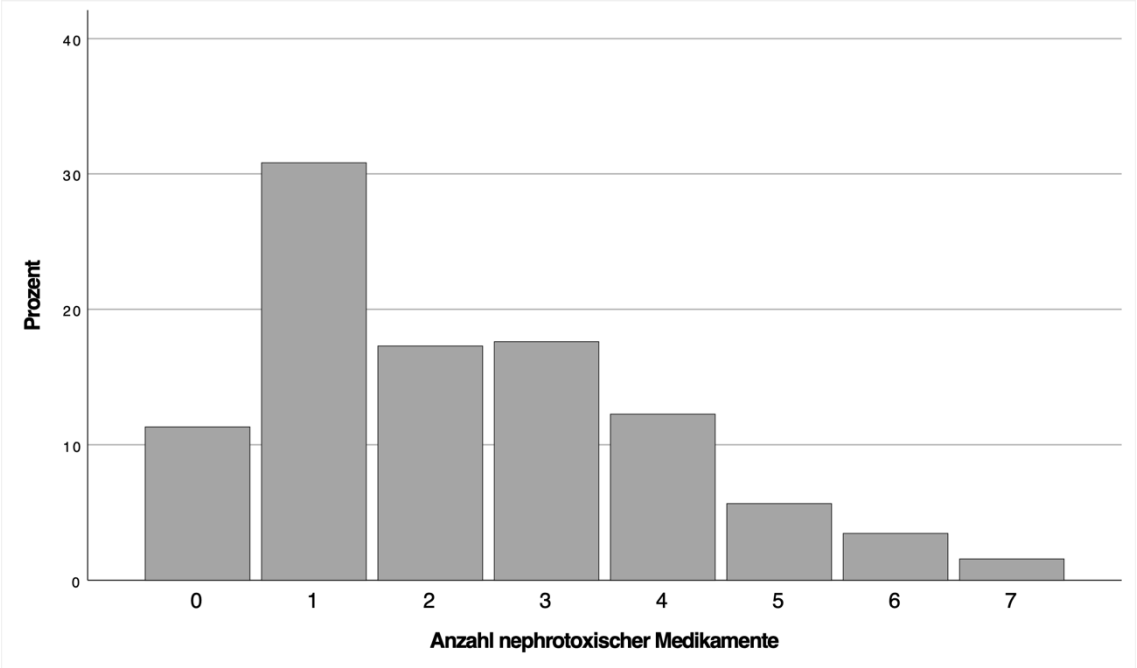


Abbildung 8: Anzahl der nephrotoxischen Medikamente

Verordnete Medikamente pro Fall, Chemotherapeutika nicht eingeschlossen, *n* = 318

3.5.2 Einfluss der Anzahl zusätzlicher Risikofaktoren

Es wurde ein Exakter Fisher-Test durchgeführt, um einen möglichen Einfluss der Anzahl der zusätzlichen Risikofaktoren auf das Auftreten der CA-AKI bzw. CI-AKI zu überprüfen (Tabelle 22). Hier konnte kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden.

Tabelle 22: Einfluss der Anzahl der zusätzlichen Risikofaktoren auf die Inzidenz

CA-AKI: Kontrastmittel-assoziierte akute Nierenschädigung
CI-AKI: Kontrastmittel-induzierte akute Nierenschädigung

	Definition 1				Definition 2			
	CA-AKI		CI-AKI		CA-AKI		CI-AKI	
Gruppe	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*
0 (*n* = 4)	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
1 (*n* = 41)	4,9	2	2,4	1	9,8	4	7,3	3
2 (*n* = 91)	3,3	3	2,2	2	5,5	5	3,3	3
3 (*n* = 98)	4,1	4	4,1	4	7,1	7	6,1	6
4 (*n* = 61)	6,6	4	1,6	1	8,2	5	3,3	2
5 (*n* = 16)	12,5	2	12,5	2	18,8	3	18,8	3
6 (*n* = 6)	16,7	1	16,7	1	33,3	2	33,3	2
7 (*n* = 1)	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
p - Wert	0,412		0,209		0,235		0,061	

Um die geringen Häufigkeiten in den Gruppen zu berücksichtigen, wurde zusätzlich ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Dieser untersuchte auf einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der zusätzlichen Risikofaktoren und den Veränderungen der SKr- und eGFR-Werte. Auch hier konnte kein statistisch signifikantes Ergebnis gefunden werden:

- absolute SKr-Differenz: $p = 0{,}306$
- relative SKr-Differenz: $p = 0{,}372$
- absolute eGFR-Differenz: $p = 0{,}371$
- relative eGFR-Differenz: $p = 0{,}372$

3.5.3 Einfluss einzelner Risikofaktoren

Um den Einfluss der einzelnen zusätzlichen Risikofaktoren auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der CA-AKI und CI-AKI zu untersuchen, wurde eine logistische Regression durchgeführt. Unter Anwendung der jeweiligen Definition zeigten sowohl die Gesamtmodelle als auch die individuellen Koeffizienten der Variablen keine statistische Signifikanz (Tabelle 23 und Tabelle 24):

- Gesamtmodell Definition 1 CA-AKI: Chi-Quadrat (9) = 5,267, p = 0,810
- Gesamtmodell Definition 1 CI-AKI: Chi-Quadrat (9) = 5,715, p = 0,768
- Gesamtmodell Definition 2 CA-AKI: Chi-Quadrat (9) = 10,453, p = 0,315
- Gesamtmodell Definition 2 CI-AKI: Chi-Quadrat (9) = 10,537, p = 0,309

Tabelle 23: Individuelle Regressionskoeffizienten Definition 1

CA-AKI: Kontrastmittel-assoziierte akute Nierenschädigung
CI-AKI: Kontrastmittel-induzierte akute Nierenschädigung
Z. n.: Zustand nach
pAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit

	CA-AKI		CI-AKI	
Risikofaktor	Odds Ratio	p - Wert	Odds Ratio	p - Wert
Nephrotoxische Medikation	0,706	0,668	0,889	0,915
Arterieller Hypertonus	0,780	0,652	0,723	0,625
Chemotherapie	1,830	0,280	2,485	0,188
Alter über 75 Jahre	2,201	0,152	1,990	0,308
Diabetes mellitus	1,613	0,404	1,532	0,543
Herzinsuffizienz	1,335	0,709	1,163	0,877
Z. n. Stammzelltransplantation	1,935	0,553	3,220	0,311
pAVK	2,128	0,400	3,879	0,157
Z. n. Nierentransplantation	0,000	0,999	0,000	0,999

Tabelle 24: Individuelle Regressionskoeffizienten Definition 2

fettgedruckte *p*-Werte kennzeichnen statistische Signifikanz ($p < 0{,}05$)
CA-AKI: Kontrastmittel-assoziierte akute Nierenschädigung
CI-AKI: Kontrastmittel-induzierte akute Nierenschädigung
Z. n.: Zustand nach
pAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit

	CA-AKI		CI-AKI	
Risikofaktor	Odds Ratio	*p* - Wert	Odds Ratio	*p* - Wert
Nephrotoxische Medikation	0,589	0,380	0,484	0,297
Arterieller Hypertonus	1,431	0,429	1,722	0,310
Chemotherapie	0,986	0,976	1,251	0,669
Alter über 75 Jahre	1,792	0,182	1,627	0,344
Diabetes mellitus	0,688	0,464	0,616	0,424
Herzinsuffizienz	2,244	0,147	1,937	0,322
Z. n. Stammzelltransplantation	1,032	0,977	1,610	0,667
pAVK	2,806	0,130	5,011	**0,025**
Z. n. Nierentransplantation	0,000	0,999	0,000	0,999

Eine Ausnahme konnte bei der pAVK (Definition 2, CI-AKI) mit $p = 0{,}025$ beobachtet werden, deren Aussagekraft bei nicht signifikantem Gesamtmodell jedoch kritisch zu sehen war.

Zusätzlich wurde der Einfluss der einzelnen Risikofaktoren auf die Inzidenz jeweils mittels Pearson-Chi-Quadrat- bzw. Exaktem Fisher-Test überprüft (Tabelle 25).

Tabelle 25: Einfluss einzelner Risikofaktoren

fettgedruckte *p*-Werte kennzeichnen statistische Signifikanz ($p < 0{,}05$)
CA-AKI: Kontrastmittel-assoziierte akute Nierenschädigung
CI-AKI: Kontrastmittel-induzierte akute Nierenschädigung
Z. n.: Zustand nach
pAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit

	p - Wert			
	Definition 1		Definition 2	
Risikofaktor	CA-AKI	CI-AKI	CA-AKI	CI-AKI
Nephrotoxische Medikation	1,000	1,000	0,523	0,473
Arterieller Hypertonus	0,977	0,889	0,346	0,284
Chemotherapie	0,538	0,369	0,493	0,902
Alter über 75 Jahre	0,155	0,399	0,066	0,192
Diabetes mellitus	0,302	0,489	0,951	0,992
Herzinsuffizienz	0,427	0,631	**0,017**	0,054
Z. n. Stammzelltransplantation	1,000	0,479	1,000	1,000
pAVK	0,208	0,111	**0,040**	**0,013**
Z. n. Nierentransplantation	1,000	1,000	1,000	1,000

Dabei zeigten sich die zwei Risikofaktoren Herzinsuffizienz ($p = 0{,}017$) und pAVK ($p = 0{,}040$) als statistisch signifikante unabhängige Einflussfaktoren auf das Auftreten der CA-AKI nach Definition 2. Die pAVK hatte ebenfalls einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten der CI-AKI nach Definition 2 ($p = 0{,}013$).

Der Zusammenhang war allerdings jeweils nicht sehr stark:

- Herzinsuffizienz: Cramers $V = 0{,}133$, $p = 0{,}017$
- pAVK (CA-AKI): Cramers $V = 0{,}133$, $p = 0{,}040$
- pAVK (CI-AKI): Cramers $V = 0{,}176$, $p = 0{,}013$

Von den nach Definition 2 als CA-AKI positiv klassifizierten Fällen litten 26,9 % unter Herzinsuffizienz, während bei nur 11,0 % der Fälle ohne CA-AKI eine Herzinsuffizienz bestand. Unter den nach Definition 2 CA-AKI positiven Fällen wiesen 15,4 % eine pAVK-Diagnose auf, während nur 4,5 % der Fälle ohne CA-AKI unter pAVK litten. Von den nach Definition 2 CI-AKI positiven Fällen litten 21,1 % unter pAVK, von den Fällen ohne CI-AKI nur 4,3 %.

3.6 Nicht als CI-AKI klassifizierte Patientenfälle

Für die Klassifizierung als CA-AKI bzw. als CI-AKI wurden die entsprechenden Patientenakten und Labordaten auf die in Abschnitt 2.5 beschriebenen Kriterien untersucht.

Insgesamt konnten so sieben Fälle nicht als CI-AKI klassifiziert werden:

- Fall Nr. 005 befand sich seit zwei Wochen aufgrund eines septischen Schocks auf der Intensivstation und wies bereits sehr hohe und stark schwankende SKr-Werte auf.
- Fall Nr. 067 wurde einen Tag vor der CT-Untersuchung aufgrund eines septischen Schocks stationär aufgenommen, bereits zu diesem Zeitpunkt kam es zu einem deutlichen Anstieg des SKr.
- Bei Fall Nr. 078 lag zum Zeitpunkt der CT-Untersuchung eine akute kardiale Dekompensation mit einem akut-auf-chronischen Nierenversagen vor.
- Bei Fall Nr. 139 zeigte die CT-Untersuchung einen akuten Harnstau II. Grades.
- Bei Fall Nr. 166 zeigte sich bereits drei Tage vor der CT-Untersuchung ein deutlicher Anstieg des SKr.
- Fall Nr. 267 litt unter einer akuten kardialen Dekompensation und zeigte bereits seit neun Tagen einen deutlichen Anstieg des SKr.
- Fall Nr. 309 litt akut unter einer Urosepsis und wies bereits unmittelbar zuvor schwankende SKr-Werte auf.

Die Daten dieser Fälle sind in allen Auswertungen eingeschlossen. Lediglich in der Berechnung der Inzidenz wurden diese Fälle nur als CA-AKI und nicht als CI-AKI klassifiziert, da hier andere mögliche Ursachen für die Nierenfunktionsstörung vorlagen.

3.7 Verlauf der Patientenfälle mit CI-AKI

Alle Patientenfälle mit aufgetretener CI-AKI (*n* = 19) ließen sich entsprechend der Empfehlung der KDIGO (2012) dem Stadium 1 der akuten Nierenschädigung zuordnen.

Anhand weiterer Laborwerte wurde der Verlauf dieser Patienten untersucht (Tabelle 26). In 15 Fällen (78,9 %) besserte sich die Nierenfunktion nach der CI-AKI wieder so sehr, dass die Kriterien für eine AKI nicht mehr erfüllt wurden. Dieser Zeitpunkt wurde im Median 13 Tage (IQR 37,5, *min* 2, *max* 99) später erreicht. Bei einem Patientenfall (5,3 %) konnte innerhalb von sechs Monaten keine Besserung der Nierenfunktion beobachtet werden und die weiteren Kontrollwerte verliefen auf einem konstanten Niveau. Bei drei Patientenfällen (15,8 %) lagen innerhalb der folgenden sechs Monate keine weiteren Verlaufswerte vor.

Von den 15 Fällen, die eine Erholung zeigten, erreichte in elf Fällen (73,3 %) die Nierenfunktion ein mindestens so gutes Niveau wie vor der CI-AKI. Im Median kam es dazu nach 30 Tagen (IQR 43, *min* 8, *max* 99). Bei den vier weiteren Fällen mit Erholung der Nierenfunktion (26,7 %) lagen keine späteren Verlaufswerte nach der zweiten Kontrolle vor.

Bei keinem der Patienten mit aufgetretener CI-AKI traten neue klinische Symptome auf und es war bei keinem der Fälle eine Behandlung der akuten Nierenschädigung notwendig.

Tabelle 26: Verlauf der Patientenfälle mit CI-AKI

SKr: Serumkreatinin (mg/dl)
eGFR: errechnete glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73m^2)
IQR: Interquartilsabstand
Erholung: AKI-Definition nicht mehr erfüllt
vollständig: SKr wie Ausgangswert vor Kontrastmittelapplikation oder niedriger
Dauer (d)

	Verlauf									
	Ausgangswert		Kontrollwert 1		Kontrollwert 2		Erholung		vollständig	
Fall	SKr	eGFR	SKr	eGFR	SKr	eGFR	ja/nein	Dauer	ja/nein	Dauer
061	2,19	28,21	2,60	22,93	2,00	31,48	ja	39	ja	39
076	1,30	42,85	2,00	25,46	1,40	39,18	ja	5	ja	12
140	1,60	43,62	1,92	34,99	1,50	47,16	ja	13	ja	13
178	1,30	52,26	1,60	40,66	1,30	52,26	ja	13	ja	13
190	1,50	44,89	2,00	31,71	1,30	53,37	ja	8	ja	8
203	1,00	53,34	1,53	31,90	1,10	47,53	ja	4	ja	79
221	1,17	55,62	1,50	41,19	1,40	44,77	ja	28	ja	56
248	1,60	43,62	1,94	34,55	1,70	40,54	ja	8	ja	30
275	1,30	50,81	1,60	39,53	1,50	42,74	ja	2	nein	
283	1,20	44,94	1,50	34,32	1,40	37,30	ja	2	ja	13
291	1,30	44,07	1,67	32,56	1,40	40,30	ja	7	nein	
300	1,53	42,02	2,04	29,68	1,80	34,53	ja	28	nein	
301	1,30	51,53	1,64	38,91	1,14	60,40	ja	46	ja	46
074	1,30	43,15	1,61	33,32	1,40	39,46	ja	96	nein	
118	1,34	50,03	1,70	37,52	1,30	55,67	ja	99	ja	99
057	1,80	34,53	2,21	26,94	- keine weiteren Werte im Verlauf -					
132	1,93	35,51	2,23	29,82	- keine weiteren Werte im Verlauf -					
293	1,00	54,09	1,33	38,32	- keine weiteren Werte im Verlauf -					
304	1,40	51,26	1,92	34,99	1,80	37,83	nein			

4 Diskussion

Mit der vorliegenden Studie wurde die Inzidenz der Kontrastmittel-induzierten akuten Nierenschädigung (CI-AKI) in einer Kohorte von Hochrisiko-Patienten retrospektiv untersucht. Dabei wurden das isoosmolare Kontrastmittel Iodixanol in reduzierter Dosis verwendet und etablierte Präventionsmaßnahmen angewendet.

Zur Ermittlung der Inzidenz der CI-AKI erfolgte die Abgrenzung zur Kontrastmittel-assoziierten akuten Nierenschädigung (CA-AKI), die keinen kausalen Zusammenhang mit der Kontrastmittelgabe aufweist. Zusätzlich wurden die Einflüsse der verwendeten Definition, des Kontrollintervalls, bestimmter Subgruppen-Zugehörigkeit und ausgewählter Risikofaktoren analysiert. Auch der Verlauf der Fälle mit aufgetretener CI-AKI wurde genau untersucht.

Abhängig von der verwendeten Definition betrug die Inzidenz für CA-AKI 5,0 % bzw. 8,2 % und für CI-AKI 3,5 % bzw. 6,0 %. Die eGFR verschlechterte sich im Mittel zwar statistisch signifikant, jedoch nur minimal. Es konnte kein signifikanter Einfluss des Kontrollintervalls oder der untersuchten Subgruppen-Zugehörigkeiten gezeigt werden und auch die untersuchten Risikofaktoren konnten nicht eindeutig als unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden. Im Verlauf benötigte kein Patient eine Therapie der aufgetretenen akuten Nierenschädigungen und es kam nur in einem Fall zu anhaltenden Nierenfunktionseinschränkungen.

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Patientenkollektiv

Eingeschlossen in die Studie wurde jeder Patientenfall, der im beobachteten Zeitraum eine kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung mit einer reduzierten Dosis des isoosmolaren Kontrastmittels Iodixanol erhielt und eine onkologische Grunderkrankung sowie eine verminderte Nierenfunktion entsprechend einer eGFR <60 ml/min/1,73m^2 aufwies. Zusätzlich mussten Ausgangs- und Kontrollwerte (SKr und eGFR) innerhalb der definierten zeitlichen Grenzen (≤7 Tage vor und ≤7 Tage nach CT-Untersuchung) liegen.

Es mussten keine Patientenfälle von der Studie nachträglich ausgeschlossen werden. Dazu wäre es gekommen, wenn die Ausgangs-eGFR nur aufgrund einer vor der CT-Untersuchung aufgetretenen akuten Nierenschädigung vermindert gewesen wäre.

Diese Auswahl berücksichtigt die verminderte Nierenfunktion als wichtigsten unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer CI-AKI (Davenport et al. 2013a, Kim et al. 2010, McDonald et al. 2014, Nash et al. 2002, Ng et al. 2018, Owen et al. 2014, Stacul et al. 2011) sowie das deutlich erhöhte Risiko für eine akute Nierenschädigung bei Patienten mit onkologischer Grunderkrankung (Christiansen et al. 2011, Launay-Vacher et al. 2007, Ng et al. 2018).

Die Auswahl der erfassten Merkmale und Risikofaktoren erfolgte anhand der Empfehlungen aus der Literatur (Cicin et al. 2014, Ellis et al. 2008, Hipp et al. 2008, KDIGO 2012a, Mehran and Nikolsky 2006, Naughton 2008, Perazella 2018, Toprak and Cirit 2006). Dabei konnten jedoch nicht alle potenziellen Risikofaktoren überprüft werden, da einige wenige, wie beispielsweise Dehydratation oder Hypotension, retrospektiv nicht verlässlich zu erheben waren.

4.1.2 Studienaufbau

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Auswertung, die Einschränkungen mit sich bringt. So existiert keine Vergleichsgruppe mit Anwendung anderer Kontrastmittel, anderer Osmolarität oder Volumina und keine Vergleichsgruppe mit CT-Untersuchung ohne Kontrastmittel.

Entsprechende Vergleichsgruppen konnten nachträglich nicht gebildet werden, da alle erfassten Patienten aufgrund der onkologischen Grunderkrankung und der eingeschränkten Nierenfunktion einer Hochrisiko-Gruppe angehörten, für die an der Universitätsklinik Tübingen ein spezifisches Untersuchungs-Protokoll verwendet wurde.

Dieses Untersuchungs-Protokoll wurde unter Berücksichtigung der Empfehlungen zur Prävention der CI-AKI entwickelt und basiert auf der Verwendung von isoosmolarem Kontrastmittel in reduzierter Dosis (ACR 2025, ESUR 2018, KDIGO 2012b). Ergänzend erhielten alle Patienten vor und nach der CT-Untersuchung eine Flüssigkeitsgabe von jeweils 500 ml. Aktuellen Empfehlungen zufolge sollte die Hydratation intravenös erfolgen, hier erfolgte sie bei 95 % der Patienten oral und nur bei 5 % intravenös. Auf andere potenzielle Präventionsmaßnahmen wurde aufgrund bisher fehlender Signifikanz verzichtet (ACR 2025, van der Molen et al. 2018b).

Ob die Verwendung dieses Protokolls bereits eine Verringerung der Inzidenz der CI-AKI bewirken konnte, ließ sich ohne Vergleichsgruppe nicht feststellen.

Zur Ermittlung der Nierenfunktion wurde das Serumkreatinin (SKr) bestimmt und die eGFR berechnet. Dabei ist zu beachten, dass die Aussagekraft des SKr einigen Einschränkungen unterliegt. So wird der Wert etwa durch Geschlecht, Alter, Ernährung und Muskelmasse beeinflusst. Bei akuter Nierenschädigung steigt das SKr nur langsam an und erst nach vielen Stunden kann eine relevante Änderung festgestellt werden, wobei die Dauer abhängig vom Ausmaß der Funktionsminderung variiert. Zudem können bei bis zu 50%igen Verringerungen der GFR noch SKr-Werte in normaler Höhe nachgewiesen werden und so die Veränderungen der Nierenfunktion gegebenenfalls nicht erkannt werden (Charlton et al. 2014, Mamoulakis et al. 2017, Waikar et al. 2012).

Folglich stellt das SKr keinen optimalen Parameter zur Diagnosestellung dar, andere Biomarker zur früheren Erkennung einer akuten Nierenschädigung zeigten bisher jedoch ebenfalls enttäuschende Ergebnisse (de Geus et al. 2012). Daher entspricht die Bestimmung des SKr weiterhin dem üblichen Vorgehen und wurde in nahezu allen bisherigen Untersuchungen zur Kontrastmittel-induzierten akuten Nierenschädigung als Zielvariable verwendet (ACR 2025).

Sinnvoll erscheint eine Ergänzung durch die Bestimmung der eGFR und auch die aktuelle Version des ACR Manual empfiehlt die Verwendung der eGFR zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für eine CI-AKI (ACR 2025).

Laut der ESUR haben Veränderungen der eGFR besonders bei Ausgangs-eGFR unter 60 ml/min/1,73m^2 eine höhere Aussagekraft als SKr-Veränderungen (Stacul et al. 2011). Schon 1999 fanden Levey et al. Hinweise darauf, dass die mithilfe der MDRD-Formel berechnete eGFR die tatsächliche Nierenfunktion besser widerspiegelt als das SKr (Levey et al. 1999). Auch bei Herts et al. konnten mehr Nierenschädigungen durch Verwendung der eGFR erkannt werden (Herts et al. 2008). Davenport et al. zeigten zusätzlich, dass anhand der eGFR im Rahmen eines Risikoscreenings mehr Hochrisiko-Patienten korrekt identifiziert werden können als anhand des SKr (Davenport et al. 2013b).

Daher wurde hier zusätzlich zum SKr auch die eGFR verwendet. Zur Berechnung wurde die Formel der CKD-EPI benutzt, deren Anwendung im Gegensatz zur MDRD-Formel auch bei akuter Nierenschädigung empfohlen wird (Levey et al. 2009, Nguyen et al. 2009).

4.1.3 Auswertung

Die Kriterien zur Diagnosestellung der akuten Nierenschädigung nach Kontrastmittelgabe basieren auf keinem einheitlichen Standard und unterlagen im Laufe der Zeit mehrfachen Anpassungen. Nicht nur die als relevant definierte Höhe der

Veränderung des Serumkreatinins bzw. der eGFR schwankte, sondern auch die Empfehlungen für das Kontrollintervall (Davenport et al. 2014, Thomas et al. 2015).

Die meisten Autoren empfehlen Kontrollintervalle zwischen 48 Stunden und 7 Tagen, in den aktuellen Empfehlungen von KDIGO, AKIN und ACR wird der Zeitraum auf 48 Stunden begrenzt (ACR 2025, Bellomo et al. 2004, ESUR 2018, KDIGO 2012a, Mehta et al. 2007). Mit der limitierten Datenverfügbarkeit aufgrund der retrospektiven Auswertung konnte dies jedoch nicht umgesetzt werden und es wurden die zwei Kontrollintervalle 0-3 Tage und 4-7 Tage definiert. Als Ausgangswert des Serumkreatinins wurde entsprechend den Empfehlungen der letzte Wert vor der Kontrastmittelgabe innerhalb von maximal sieben Tagen verwendet (Thomas et al. 2015).

Die als kritisch definierte Veränderung des Serumkreatinins variierte ebenfalls in der Vergangenheit, wurde mittlerweile jedoch überwiegend mit 0,3 mg/dl absoluter bzw. 50 % relativer Veränderung gegenüber dem Ausgangswert definiert (ACR 2025, ESUR 2018, KDIGO 2012a, Mehta et al. 2007). In vielen Studien fand jedoch noch die 1999 eingeführte Definition des CMSC der ESUR Verwendung, die einen Anstieg von 0,5 mg/dl oder 25 % als relevant bestimmt (Morcos et al. 1999).

Um Vergleichbarkeit auch mit diesen Studien zu ermöglichen und zudem die Relevanz der zugrunde gelegten Definition zu beleuchten, wurden in dieser Studie zwei verschiedene Definitionen verwendet.

Dabei gewichtet Definition 1 (SKr-Anstieg ≥0,5 mg/dl oder ≥25 % oder eGFR-Abnahme ≥25 %) die relative Änderung stärker als die absolute. Im Gegensatz dazu wird bei Definition 2 (SKr-Anstieg ≥0,3 mg/dl oder ≥50 %) der absolute Anstieg des Serumkreatinin stärker berücksichtigt. In der untersuchten Kohorte wiesen alle Patienten bereits erhöhte SKr-Werte auf, sodass eine Veränderung von absolut 0,3 mg/dl (Definition 2) relativ wenig Verlust der Nierenfunktion widerspiegelt.

Zudem zeigten Newhouse et al. sowie Bruce et al., dass Schwankungen des Serumkreatinin auch physiologisch auftreten. Bei hohen Ausgangswerten des SKr fallen diese Schwankungen absolut höher aus, in Relation sind sie hingegen geringer (Bruce et al. 2009, Newhouse et al. 2008). Waikar und Bonventre zeigten, dass Veränderungen von 0,3 mg/dl nur relevant sind, wenn sie innerhalb von 24 Stunden auftreten, bei späterer Kontrolluntersuchung sei 0,5 mg/dl als Grenze besser geeignet (Waikar and Bonventre 2009). Auch Slocum et al. verglichen Definitionen miteinander und konnten bei Verwendung von 0,5 mg/dl als kritischer Grenze Patienten mit hohem Risiko für eine akute Nierenschädigung zuverlässiger identifizieren (Slocum et al. 2012).

Daher scheint im Rahmen dieser Kohorte die Anwendung von Definition 1 besser geeignet, um eine Überschätzung der Inzidenz der CA-AKI zu vermeiden.

Die mit Abstand häufigsten Ursachen der akuten Nierenschädigung sind der Kreislaufschock (72 %) und die Sepsis (63 %). Kontrastmittel stellt zusammengefasst mit anderen potenziellen Nephrotoxinen die dritthäufigste Ursache dar (17 %) (Cohen et al. 2015, Soares et al. 2006). Um zwischen CI-AKI und CA-AKI zu differenzieren, wurden daher Fälle mit diesen sowie weiteren bekannten Ursachen für eine akute Nierenschädigung oder bereits vor Kontrastmittelgabe stark angestiegenen SKr-Werten genauer geprüft (ACR 2025, Davenport et al. 2014, Davenport et al. 2013a, Ellis and Cohan 2009, McDonald et al. 2013, van der Molen et al. 2018a). Bei sehr hoher Wahrscheinlichkeit für eine nicht durch Kontrastmittel verursachte akute Nierenschädigung (CA-AKI) wurden diese Fälle in der Berechnung der Inzidenz der CI-AKI ausgeschlossen. Dieses Vorgehen entspricht der Definition der CI-AKI, gemäß der das Kontrastmittel nur als kausal angenommen werden kann, wenn gleichzeitig keine anderen plausiblen Ursachen für die Nierenschädigung vorliegen (KDIGO 2012b, Mehran and Nikolsky 2006, Morcos et al. 1999).

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Inzidenz

Die Inzidenz der CA-AKI betrug 5,0 % (Definition 1) bzw. 8,2 % (Definition 2). Nach Ausschluss der Fälle, in denen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine andere Ursache der akuten Nierenschädigung zugrunde lag, ergab sich eine Inzidenz der CI-AKI von 3,5 % (Definition 1) bzw. 6,0 % (Definition 2).

In bisherigen Studien beschrieb die Inzidenz überwiegend eine Kombination aus CA-AKI und CI-AKI, da häufig keine klare Abgrenzung erfolgte. Entsprechend schwankten die ermittelten Inzidenzen in der Vergangenheit. Mithilfe umfassender Meta-Analysen konnten Moos et al. eine Gesamtinzidenz von 4,96 % (Moos et al. 2013) und Kooiman et al. von 6,4 % (Kooiman et al. 2012) bestimmen. Die mehr als 2 Millionen Patientenfälle umfassende Auswertung von Ng et al. zeigte eine noch deutlich geringere Gesamtinzidenz von 1,5 % (Ng et al. 2018). Ng et al. erfassten jedoch die CI-AKI nur anhand der kodierten Diagnosen und es erfolgte keine Auswertung der einzelnen Laborparameter anhand definierter Kriterien, was die sehr niedrige Inzidenz dieser Studie erklären könnte.

Insgesamt kann aktuell am ehesten von einer Gesamtinzidenz der CI-AKI von etwa 5,0 % ausgegangen werden. Für beide verwendete Definitionen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dieser angenommenen Gesamtinzidenz und der hier ermittelten Inzidenz der CI-AKI gezeigt werden.

Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung lag die Inzidenz in verschiedenen Studien mit 8,7 % (Dussol et al. 2006) bis 27,8 % (Nguyen et al. 2008) erheblich höher und die eingeschränkte Nierenfunktion konnte als wichtigster Risikofaktor für das Auftreten einer CI-AKI identifiziert werden (Davenport et al. 2013a, Nash et al. 2002, Owen et al. 2014, Stacul et al. 2011). Unter Verwendung von isoosmolarem Kontrastmittel reduzierte sich die Inzidenz auf 8,5 % bis 10,1 % (Dussol et al. 2006,

Nguyen et al. 2008, Weisbord et al. 2008). In der Meta-Analyse von Kooiman et al. wies die Subgruppe mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Inzidenz von 8,79 % auf (Kooiman et al. 2012), bei Ng et al. 4,1 % bis 9,7 % in Abhängigkeit vom Stadium der vorbestehenden CKD (Ng et al. 2018).

Auch Patienten mit onkologischer Grunderkrankung zeigten in früheren Studien eine hohe Inzidenz der CI-AKI von bis zu 20 % (Cicin et al. 2014). Ohnehin beträgt bei Krebspatienten laut Christiansen et al. das 1-Jahres-Risiko eine AKI zu entwickeln 17,5 % und laut Launay-Vacher et al. weisen bereits 52,9 % der Krebspatienten eine eingeschränkte Nierenfunktion auf (Christiansen et al. 2011, Launay-Vacher et al. 2007).

Nur in wenigen Studien konnte ein nicht erhöhtes Risiko für CI-AKI nach Kontrastmittelgabe festgestellt werden (Tremblay et al. 2005) und oftmals handelte es sich dabei um Untersuchungen mit niedriger Fallzahl und um Patienten ohne Vorerkrankungen mit guter Nierenfunktion. Im Jahr 2017 konnten McDonald et al. auch in einer umfassenderen Studie zeigen, dass die intravenöse Anwendung von isoosmolarem Kontrastmittel zumindest in dieser Studie zu keiner erhöhten Inzidenz der akuten Nierenschädigung führte, sogar unabhängig von der Ausgangs-eGFR (McDonald et al. 2017).

Aufgrund der begrenzten Auswahl von Studien mit vergleichbaren Kohorten bietet die Subgruppe der Untersuchung von Ng et al., in der ebenfalls nur kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchungen bei Patienten mit onkologischer Grunderkrankung und chronischer Nierenerkrankung ausgewertet wurden, eine relativ gute Vergleichbarkeit mit der hier durchgeführten Studie. Die CI-AKI trat in 4,9 % bis 10,5 % dieser Fälle auf, abhängig vom Stadium der CKD (Ng et al. 2018). Zu beachten ist jedoch die bereits genannte Einschränkung der Auswertung von Ng et al.

Insgesamt zeigte sich damit die in der vorliegenden Studie ermittelte Inzidenz der CI-AKI in dieser Kohorte von Hochrisiko-Patienten geringer als gemäß früherer Studien zu erwarten und unterschied sich nicht wesentlich von der Gesamtinzidenz der CI-AKI. Zu

beachten ist dabei jedoch der erhebliche Einfluss der verwendeten Definition, der in der Gesamtgruppe als statistisch signifikant bestätigt werden konnte.

4.2.2 Subgruppen

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten einen Anstieg der Inzidenz der CA-AKI mit Abnahme der Ausgangs-eGFR und suggerierten eine Abhängigkeit zwischen eGFR-Subgruppe und Wahrscheinlichkeit des Auftretens der akuten Nierenschädigung. Dies entspricht den Erwartungen anhand der aktuellen Datenlage (Kim et al. 2010, McDonald et al. 2014, Mehran and Nikolsky 2006, Ng et al. 2018). So ergab sich etwa bei Anwendung von Definition 2 eine mehr als doppelt so hohe Inzidenz der CA-AKI in der CKD GFR-Kategorie G4/5 (13,3 %) gegenüber Kategorie G3a (5,6 %).
Trotz dessen ließ sich bei näherer Überprüfung kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen. Als ursächlich dafür kann die niedrige Fallzahl, insbesondere in der GFR-Kategorie G4/5, angenommen werden.

4.2.3 Verlauf von Serumkreatinin und eGFR

Die eGFR zeigte eine signifikante Veränderung zwischen Ausgangs- und Kontrollwert in der Gesamtgruppe. Dabei handelte es sich allerdings bei einer Verringerung des Medians um 0,39 ml/min/1,73m^2 nur um einen schwachen Effekt, weshalb dieses Ergebnis vernachlässigt werden kann. Entsprechend traten in allen anderen untersuchten Verläufen keine signifikanten Änderungen auf.

4.2.4 Kontrollintervall

Zur Untersuchung des Einflusses des Kontrollintervalls wurden zwei Subgruppen gebildet (0-3 Tage und 4-7 Tage), zwischen denen keine statistisch signifikanten Unterschiede der Ausgangs- oder Kontrollwerte sowie der SKr- und eGFR-Differenzen gezeigt werden konnten. Dies ist vereinbar mit den Ergebnissen von Mehran und Nikolsky, die den Höchstwert des SKr 3-5 Tage nach Kontrastmittelgabe beobachteten

(Mehran and Nikolsky 2006). Dieser Zeitraum wurde teilweise durch beide Kontrollintervalle erfasst.

Trotz dessen sollte für künftige Untersuchungen ein einheitliches Intervall angestrebt werden, um eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu erreichen.

4.2.5 Risikofaktoren

In der untersuchten Kohorte konnte kein Einfluss der Anzahl zusätzlicher Risikofaktoren auf die Inzidenz der CA-AKI gezeigt werden, was im Widerspruch zu diversen Untersuchungen steht. Zu erwarten wäre ein Anstieg der Inzidenz mit jedem zusätzlichen Risikofaktor gewesen (Mehran and Nikolsky 2006, Moos et al. 2013, Ng et al. 2018, Salahudeen et al. 2013).

Mögliche Erklärungen hierfür sind die insgesamt niedrige Fallzahl sowie das Vorliegen von zwei bis vier zusätzlichen Risikofaktoren in über 80 % der Fälle. Außerdem liegt bei allen untersuchten Patienten der mit Abstand wichtigste Risikofaktor (Nierenfunktionseinschränkung) ohnehin bereits vor, dessen Einfluss ohne Vergleichsgruppe dadurch nicht untersucht werden konnte (Davenport et al. 2013a, Kim et al. 2010, McDonald et al. 2014, Nash et al. 2002, Ng et al. 2018, Owen et al. 2014, Stacul et al. 2011). Ebenso stellt die onkologische Grunderkrankung einen weiteren Risikofaktor mit erheblichem Einfluss dar, der bei allen Patienten vorlag (Christiansen et al. 2011, Launay-Vacher et al. 2007, Ng et al. 2018). Damit beschränkt sich diese Untersuchung auf weitere Risikofaktoren, von denen bisher keiner als unabhängig nachgewiesen wurde (ACR 2025, van der Molen et al. 2018a).

Entsprechend konnte auch in dieser Studie für die meisten einzelnen Risikofaktoren kein Zusammenhang mit der Inzidenz der CA-AKI nachgewiesen werden. Es konnte lediglich unter Anwendung von Definition 2 für die Herzinsuffizienz in einer (Chi-Quadrat-Test) und für die pAVK in zwei (Chi-Quadrat-Test und logistische Regressionsanalyse) der statistischen Auswertungen ein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Da dieser

Zusammenhang jedoch nur schwach und in den weiteren Auswertungen nicht nachweisbar war, ist dieses Ergebnis kritisch zu beurteilen.

4.2.6 Verlauf der Patienten mit AKI

Die Fälle mit aufgetretener CI-AKI zeigten sich übereinstimmend mit der Literatur als milde und überwiegend reversible Nierenfunktionseinschränkungen und ließen sich alle dem Stadium 1 der akuten Nierenschädigung entsprechend der Klassifizierung der KDIGO zuordnen (KDIGO 2012a, van der Molen et al. 2018a).

Bei nur einem Fall (5,3 %) kam es zu einer länger anhaltenden Nierenfunktionseinschränkung. In keinem der Fälle war eine Therapie notwendig und es traten in keinem der Fälle neue klinische Symptome auf. Auch der beobachtete Verlauf entspricht den Ergebnissen von Mehran und Nikolsky sowie van der Molen et al., denn die Nierenfunktion besserte sich überwiegend bereits innerhalb weniger Wochen (Mehran and Nikolsky 2006, van der Molen et al. 2018a).
Problematisch war in diesem Zusammenhang die Datenverfügbarkeit nach dem ersten Kontrollzeitpunkt. Bei den ambulanten Patienten wurden die Laborwerte oftmals erst nach mehreren Monaten erneut kontrolliert oder es waren aus anderen Gründen (bspw. Schließung der Arztpraxis, Praxiswechsel etc.) keine weiteren Daten verfügbar.

Die ermittelte Zeitspanne bis zur Erholung der Nierenfunktion zeigt aufgrund dessen eine erhebliche Schwankung und entspricht oftmals lediglich der Dauer bis zum nächsten Kontrolltermin. Wann in diesem nicht erfassten Zeitraum die Nierenfunktion bereits gebessert war, lässt sich aufgrund der fehlenden Daten retrospektiv daher nicht genau ermitteln.

4.3 Schlussfolgerung

Insgesamt konnte in dieser Kohorte von Hochrisiko-Patienten eine relativ geringe Inzidenz der CI-AKI ermittelt werden, die sich nicht wesentlich von der Gesamtinzidenz der CI-AKI unterscheidet.

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass unter Anwendung präventiver Maßnahmen eine reduzierte Dosis des isoosmolaren Kontrastmittels Iodixanol auch bei Hochrisiko-Patienten mit onkologischer Grunderkrankung und eingeschränkter Nierenfunktion ohne erhöhtes Risiko für eine CI-AKI angewendet werden kann.

Perspektivisch kann eine prospektive Studie sinnvoll sein, um mit einheitlichen Kontrollintervallen auf Grundlage der aktuellen Empfehlungen eine hohe Datenverfügbarkeit und Vergleichbarkeit sicherzustellen. Dabei sollten die erheblichen Einflüsse der zugrunde gelegten Diagnosekriterien für die CI-AKI besondere Beachtung finden und es sollte eine Abgrenzung der CA-AKI erfolgen. Eine zusätzliche Vergleichsgruppe könnte in Betracht gezogen werden, um Einflüsse des verwendeten Kontrastmittels oder dessen Dosis aufzudecken.

5 Zusammenfassung

Die Kontrastmittel-induzierte akute Nierenschädigung (CI-AKI) stellt eine mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziierte Komplikation von intravaskulär verabreichtem iodhaltigen Kontrastmittel dar.

Während die Gesamtinzidenz mittlerweile als sehr niedrig angenommen werden kann, konnte in Risikopopulationen mehrfach eine erhöhte Inzidenz der CI-AKI festgestellt werden. Besonders Patienten mit onkologischer Grunderkrankung oder eingeschränkter Nierenfunktion zeigten ein stark erhöhtes Risiko, bei gemeinsamem Vorliegen dieser beiden Risikofaktoren lag die Inzidenz der CI-AKI noch deutlich höher.

Gleichzeitig benötigen Krebspatienten oft viele kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchungen und es existieren für die CI-AKI keine spezifischen Therapiemöglichkeiten, sodass der Risikostratifizierung und Prävention eine besondere Rolle zukommen.

Etablierte präventive Maßnahmen bestehen hauptsächlich in der Verwendung eines isoosmolaren Kontrastmittels, bestenfalls in reduzierter Dosis, sowie einer Hydratation im Rahmen der CT-Untersuchung.

Ziel der Studie war die Überprüfung der Hypothese: Die Inzidenz der CI-AKI ist bei Verwendung eines isoosmolaren Kontrastmittels in reduzierter Dosis und unter Anwendung etablierter Präventionsmaßnahmen in dieser Kohorte aus onkologischen Hochrisiko-Patienten relativ gering und unterscheidet sich nicht wesentlich von der Gesamtinzidenz der CI-AKI.

Hierzu wurde eine retrospektive Untersuchung von onkologischen Patienten mit einer errechneten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von unter 60 ml/min/1,73m^2 durchgeführt, die eine kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung mit einer reduzierten

Dosis des isoosmolaren Kontrastmittels Iodixanol sowie eine prä- und postinterventionelle Hydratation erhielten.

Die Auswertung erfolgte anhand von Serumkreatinin- (SKr) und eGFR-Werten in einem definierten Zeitraum und es erfolgte die Abgrenzung zur Kontrastmittel-assoziierten akuten Nierenschädigung (CA-AKI), die keinen kausalen Zusammenhang mit der Kontrastmittelapplikation hat.

Es zeigte sich abhängig von der zugrunde liegenden Definition eine Inzidenz der CA-AKI von 5,0 % bzw. 8,2 % und der CI-AKI von 3,5 % bzw. 6,0 %. Die eGFR verringerte sich im Mittel zwar signifikant, jedoch nur um 0,39 ml/min/1,73m^2. Die Verteilung der Inzidenz der CA-AKI suggerierte eine Abhängigkeit zwischen eGFR-Subgruppe und Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Nierenversagens, welche sich jedoch als statistisch nicht signifikant herausstellte. Auch die weiteren untersuchten Subgruppen-Zugehörigkeiten, das Kontrollintervall und die zusätzlichen Risikofaktoren zeigten keinen eindeutigen signifikanten Einfluss.

Der Verlauf der CI-AKI zeigte sich mit Ausnahme eines Falls als milde reversible Nierenfunktionseinschränkung entsprechend dem KDIGO-Stadium 1 der akuten Nierenschädigung. In allen Fällen traten keine neuen klinischen Symptome auf und es war keine Therapie notwendig. Die Besserung der Nierenfunktion trat überwiegend innerhalb weniger Wochen ein.

Die Verwendung des SKr zur Diagnosestellung bringt aufgrund der Beeinflussung durch patientenabhängige Faktoren und der langsamen Dynamik zwar Einschränkungen mit sich, entspricht jedoch den aktuellen Empfehlungen. Nachdem die Verwendung der eGFR bereits zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für eine CI-AKI empfohlen wird, erscheint die Ergänzung durch die eGFR auch zur Diagnosestellung sinnvoll.

Abhängig von der verwendeten Definition ergaben sich signifikante Unterschiede in der Inzidenz der CI-AKI. Definition 2 (SKr-Anstieg ≥0,3mg/dl oder ≥50%) führte zu einer

höheren Inzidenz, doch eine Veränderung des SKr um absolut 0,3mg/dl ausgehend von den bei allen Patienten erhöhten Ausgangswerten sollte nur relativ wenig Aussagekraft bezüglich der tatsächlichen Veränderung der Nierenfunktion haben. Im Rahmen dieser Kohorte erschien daher die Verwendung der mehr auf relativer Veränderung basierenden Definition 1 (SKr-Anstieg ≥0,5mg/dl oder ≥25% oder eGFR-Abnahme ≥25%) als besser geeignet, um eine Überschätzung der Inzidenz zu vermeiden. Trotzdem konnte für beide verwendeten Definitionen kein wesentlicher Unterschied zwischen der in der Literatur angegebenen Gesamtinzidenz und der hier ermittelten Inzidenz der CI-AKI gezeigt werden.

Bei genauerer Beleuchtung der Fälle mit aufgetretener akuter Nierenschädigung stellte sich die Differenzierung zwischen CI-AKI und CA-AKI als äußerst relevante Maßnahme dar, da in einigen Fällen zeitgleich andere wahrscheinliche Ursachen für die akute Nierenschädigung vorlagen und das Kontrastmittel somit nicht als kausal angenommen werden konnte.

Insgesamt ergab sich in dieser Kohorte von Hochrisiko-Patienten eine Inzidenz der CI-AKI, die vergleichbar mit der in der Literatur beschriebenen Gesamtinzidenz der CI-AKI und geringer als gemäß früherer Studien zu erwarten war.

Damit zeigt die vorliegende Studie, dass unter Anwendung präventiver Maßnahmen eine reduzierte Dosis des isoosmolaren Kontrastmittels Iodixanol auch bei Hochrisiko-Patienten mit onkologischer Grunderkrankung und eingeschränkter Nierenfunktion ohne erhöhtes Risiko für eine CI-AKI angewendet werden kann.

Literaturverzeichnis

ACR (2025) American College of Radiology (ACR) Committee on Drugs and Contrast Media Manual on Contrast Media.

Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R and Berg KJ (2003) Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. N Engl J Med 348: 491-9.

Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, Chen N, Sahani D, Soulez G, Heiken JP, Lepanto L, Ni ZH, Ni ZH and Nelson R (2006) Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol. Invest Radiol 41: 815-21.

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL and Palevsky P (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 8: R204-R212.

Bruce RJ, Djamali A, Shinki K, Michel SJ, Fine JP and Pozniak MA (2009) Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. AJR Am J Roentgenol 192: 711-718.

Charlton JR, Portilla D and Okusa MD (2014) A basic science view of acute kidney injury biomarkers. Nephrol Dial Transplant 29: 1301-1311.

Cheruvu B, Henning K, Mulligan J, Klippenstein D, Lawrence D, Gurtoo L and Gottlieb RH (2007) Iodixanol: risk of subsequent contrast nephropathy in cancer patients with underlying renal insufficiency undergoing diagnostic computed tomography examinations. J Comput Assist Tomogr 31: 493-8.

Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, Fryzek JP and Sorensen HT (2011) Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. Eur J Intern Med 22: 399-406.

Cicin I, Erdogan B, Gulsen E, Uzunoglu S, Sut N, Turkmen E, Kodaz H and Ustundag S (2014) Incidence of contrast-induced nephropathy in hospitalised patients with cancer. Eur Radiol 24: 184-90.

Cohen EP, Krzesinski JM, Launay-Vacher V and Sprangers B (2015) Onco-nephrology: Core Curriculum 2015. Am J Kidney Dis 66: 869-83.

Davenport MS, Cohan RH, Khalatbari S and Ellis JH (2014) The challenges in assessing contrast-induced nephropathy: where are we now? AJR Am J Roentgenol 202: 784-9.

Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Dillman JR, Myles JD and Ellis JH (2013a) Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material: risk stratification by using estimated glomerular filtration rate. Radiology 268: 719-28.

Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH and Ellis JH (2013b) Contrast medium-induced nephrotoxicity risk assessment in adult inpatients: a comparison of serum creatinine level- and estimated glomerular filtration rate-based screening methods. Radiology 269: 92-100.

de Geus HR, Betjes MG and Bakker J (2012) Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. Clin Kidney J 5: 102-108.
Deray G, Dubois M, Martinez F, Baumelou B, Beaufils H, Bourbouze R, Baumelou A and Jacobs C (1990) Renal effects of radiocontrast agents in rats: a new model of acute renal failure. Am J Nephrol 10: 507-513.
Dussol B, Morange S, Loundoun A, Auquier P and Berland Y (2006) A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. Nephrol Dial Transplant 21: 2120-6.
Ellis JH and Cohan RH (2009) Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: a perspective on the controversies. AJR Am J Roentgenol 192: 1544-9.
Ellis MJ, Parikh CR, Inrig JK, Kanbay M and Patel UD (2008) Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: a systematic review. Am J Transplant 8: 2378-2390.
Eng J, Wilson RF, Subramaniam RM, Zhang A, Suarez-Cuervo C, Turban S, Choi MJ, Sherrod C, Hutfless S, Iyoha EE and Bass EB (2016) Comparative Effect of Contrast Media Type on the Incidence of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med 164: 417-424.
ESUR (2018) European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Contrast Media Safety Committee Guidelines on Contrast Media v10.
Faucon AL, Bobrie G and Clément O (2019) Nephrotoxicity of iodinated contrast media: From pathophysiology to prevention strategies. Eur J Radiol 116: 231-241.
Feldkamp T, Baumgart D, Elsner M, Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Erbel R, Philipp T and Kribben A (2006) Nephrotoxicity of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media is equal in low risk patients. Clin Nephrol 66: 322-30.
Herts BR, Schneider E, Poggio ED, Obuchowski NA and Baker ME (2008) Identifying outpatients with renal insufficiency before contrast-enhanced CT by using estimated glomerular filtration rates versus serum creatinine levels. Radiology 248: 106-113.
Hipp A, Desai S, Lopez C and Sinert R (2008) The incidence of contrast-induced nephropathy in trauma patients. Eur J Emerg Med 15: 134-9.
Hopyan JJ, Gladstone DJ, Mallia G, Schiff J, Fox AJ, Symons SP, Buck BH, Black SE and Aviv RI (2008) Renal safety of CT angiography and perfusion imaging in the emergency evaluation of acute stroke. AJNR Am J Neuroradiol 29: 1826-30.
KDIGO (2012a) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Section 2: AKI Definition. Kidney Int Suppl 2: 19-36.
KDIGO (2012b) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Section 4: Contrast-induced AKI. Kidney Int Suppl 2: 69-88.
KDIGO (2013) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 3: 1-150.
Kim SM, Cha RH, Lee JP, Kim DK, Oh KH, Joo KW, Lim CS, Kim S and Kim YS (2010) Incidence and outcomes of contrast-induced nephropathy after computed tomography in patients with CKD: a quality improvement report. Am J Kidney Dis 55: 1018-25.

Kooiman J, Pasha SM, Zondag W, Sijpkens YW, van der Molen AJ, Huisman MV and Dekkers OM (2012) Meta-analysis: serum creatinine changes following contrast enhanced CT imaging. Eur J Radiol 81: 2554-61.

Kooiman J, Seth M, Share D, Dixon S and Gurm HS (2014) The association between contrast dose and renal complications post PCI across the continuum of procedural estimated risk. PLoS One 9: e90233.

Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, Morere JF, Beuzeboc P, Deray G, Insufficiency R and Group CMIS (2007) Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. Cancer 110: 1376-84.

Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, Lautin JL, Braha S, Kadish EG and Haramiti N (1991) Radiocontrast-associated renal dysfunction: a comparison of lower-osmolality and conventional high-osmolality contrast media. AJR Am J Roentgenol 157: 59-65.

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N and Roth D (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 130: 461-470.

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T and Coresh J (2009) A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 150: 604-12.

Levy EM, Viscoli CM and Horwitz RI (1996) The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. JAMA 275: 1489-94.

Liu ZZ, Schmerbach K, Lu Y, Perlewitz A, Nikitina T, Cantow K, Seeliger E, Persson PB, Patzak A, Liu R and Sendeski MM (2014) Iodinated contrast media cause direct tubular cell damage, leading to oxidative stress, low nitric oxide, and impairment of tubuloglomerular feedback. Am J Physiol Renal Physiol 306: F864-F872.

Mamoulakis C, Tsarouhas K, Fragkiadoulaki I, Heretis I, Wilks MF, Spandidos DA, Tsitsimpikou C and Tsatsakis A (2017) Contrast-induced nephropathy: Basic concepts, pathophysiological implications and prevention strategies. Pharmacol Ther 180: 99-112.

McDonald JS, McDonald RJ, Carter RE, Katzberg RW, Kallmes DF and Williamson EE (2014) Risk of intravenous contrast material-mediated acute kidney injury: a propensity score-matched study stratified by baseline-estimated glomerular filtration rate. Radiology 271: 65-73.

McDonald JS, McDonald RJ, Williamson EE and Kallmes DF (2017) Is Intravenous Administration of Iodixanol Associated with Increased Risk of Acute Kidney Injury, Dialysis, or Mortality? A Propensity Score-adjusted Study. Radiology 285: 414-424.

McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP, Carter RE, Fleming CJ, Misra S, Williamson EE and Kallmes DF (2013) Intravenous contrast material-induced nephropathy: causal or coincident phenomenon? Radiology 267: 106-18.

Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB and Dangas G (2004) A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. J Am Coll Cardiol 44: 1393-9.

Mehran R and Nikolsky E (2006) Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. Kidney Int Suppl S11-5.
Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A and Network tAKI (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 11: R31.
Mitchell AM, Kline JA, Jones AE and Tumlin JA (2015) Major Adverse Events One Year After Acute Kidney Injury After Contrast-Enhanced Computed Tomography. Ann Emerg Med 66: 267-274.E4.
Moos SI, van Vemde DN, Stoker J and Bipat S (2013) Contrast induced nephropathy in patients undergoing intravenous (IV) contrast enhanced computed tomography (CECT) and the relationship with risk factors: a meta-analysis. Eur J Radiol 82: e387-99.
Morcos SK, Thomsen HS and Webb JA (1999) Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Eur Radiol 9: 1602-13.
Nash K, Hafeez A and Hou S (2002) Hospital-acquired renal insufficiency. Am J Kidney Dis 39: 930-6.
Naughton CA (2008) Drug-induced nephrotoxicity. Am Fam Physician 78: 743-750.
Newhouse JH, Kho D, Rao QA and Starren J (2008) Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. AJR Am J Roentgenol 191: 376-82.
Ng CS, Kalva SP, Gunnarsson C, Ryan MP, Baker ER and Mehta RL (2018) Risk of renal events following intravenous iodinated contrast material administration among inpatients admitted with cancer a retrospective hospital claims analysis. Cancer Imaging 18: 30.
Nguyen MT, Maynard SE and Kimmel PL (2009) Misapplications of commonly used kidney equations: renal physiology in practice. Clin J Am Soc Nephrol 4: 528-534.
Nguyen SA, Suranyi P, Ravenel JG, Randall PK, Romano PB, Strom KA, Costello P and Schoepf UJ (2008) Iso-osmolality versus low-osmolality iodinated contrast medium at intravenous contrast-enhanced CT: effect on kidney function. Radiology 248: 97-105.
Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA, Ommen VV and Wildberger JE (2017) Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. Lancet 389: 1312-1322.
Owen RJ, Hiremath S, Myers A, Fraser-Hill M and Barrett BJ (2014) Canadian Association of Radiologists consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy: update 2012. Can Assoc Radiol J 65: 96-105.
Ozkok S and Ozkok A (2017) Contrast-induced acute kidney injury: A review of practical points. World J Nephrol 6: 86-99.
Perazella MA (2018) Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities. Clin J Am Soc Nephrol 13: 1897-1908.
Perazella MA and American Society of Nephrology (2016) Onco-Nephrology Curriculum.
Persson PB, Hansell P and Liss P (2005) Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. Kidney Int 68: 14-22.

Rudnick M and Feldman H (2008) Contrast-induced nephropathy: what are the true clinical consequences? Clin J Am Soc Nephrol 3: 263-272.

Salahudeen AK, Doshi SM, Pawar T, Nowshad G, Lahoti A and Shah P (2013) Incidence rate, clinical correlates, and outcomes of AKI in patients admitted to a comprehensive cancer center. Clin J Am Soc Nephrol 8: 347-54.

Sendeski M, Patzak A, Pallone TL, Cao C, Persson AE and Persson PB (2009) Iodixanol, constriction of medullary descending vasa recta, and risk for contrast medium-induced nephropathy. Radiology 251: 697-704.

Silver SA, Shah PS, Chertow GM, Harel S, Wald R and Harel Z (2015) Risk prediction models for contrast induced nephropathy: systematic review. BMJ 351: h4395.

Slocum NK, Grossman PM, Moscucci M, Smith DE, Aronow HD, Dixon SR, Share D and Gurm HS (2012) The changing definition of contrast-induced nephropathy and its clinical implications: insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). Am Heart J 163: 829-834.

Soares M, Salluh JI, Carvalho MS, Darmon M, Rocco JR and Spector N (2006) Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. J Clin Oncol 24: 4003-4010.

Song W, Zhang T, Pu J, Shen L and He B (2004) Incidence and risk of developing contrast-induced acute kidney injury following intravascular contrast administration in elderly patients. Clin Interv Aging 9: 85-93.

Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, Almen T, Aspelin P, Bellin MF, Clement O, Heinz-Peer G and Radiology CMSCoESoU (2011) Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. Eur Radiol 21: 2527-41.

Terrenato I, Sperati F, Musicco F, Pozzi AF, di Turi A, Caterino M, de Lutio di Castelguidone E, Setola SV, Bellomi M, Neumaier CE, Conti L, Cigliana G, Merola R, Antenucci A, Orlandi G, Giordano A, Barba M and Canitano S (2018) Iodixanol versus iopromide in cancer patients: Evidence from a randomized clinical trial. J Cell Physiol 233: 2572-2580.

Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MA, Ftouh S, Laing C, Latchem S, Lewington A, Milford DV and Ostermann M (2015) The definition of acute kidney injury and its use in practice. Kidney Int 87: 62-73.

Toprak O and Cirit M (2006) Risk factors for contrast-induced nephropathy. Kidney Blood Press Res 29: 84-93.

Tremblay LN, Tien H, Hamilton P, Brenneman FD, Rizoli SB, Sharkey PW, Chu P and Rozycki GS (2005) Risk and benefit of intravenous contrast in trauma patients with an elevated serum creatinine. J Trauma 59: 1162-1167.

van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin MF, Bertolotto M, Clement O, Heinz-Peer G, Stacul F, Webb JAW and Thomsen HS (2018a) Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors : Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. Eur Radiol 28: 2845-2855.

van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin MF, Bertolotto M, Clement O, Heinz-Peer G, Stacul F, Webb JAW and Thomsen HS (2018b) Post-contrast acute kidney injury - Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients : Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. Eur Radiol 28: 2856-2869.

Waikar SS, Betensky RA, Emerson SC and Bonventre JV (2012) Imperfect gold standards for kidney injury biomarker evaluation. J Am Soc Nephrol 23: 13-21.
Waikar SS and Bonventre JV (2009) Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. Clin J Am Soc Nephrol 20: 672-679.
Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin SS, Conner TA, Chertow GM, Bhatt DL, Shunk K, Parikh CR, McFalls EO, Brophy M, Ferguson R, Wu H, Androsenko M, Myles J, Kaufman J and Palevsky PM (2018) Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. N Engl J Med 378: 603-614.
Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, Hartwig KC, Palevsky PM and Fine MJ (2008) Incidence and outcomes of contrast-induced AKI following computed tomography. Clin J Am Soc Nephrol 3: 1274-1281.
Werner S, Bez C, Hinterleitner C and Horger M (2020) Incidence of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) in high-risk oncology patients undergoing contrast-enhanced CT with a reduced dose of the iso-osmolar iodinated contrast medium iodixanol. PLoS One 15: e0233433.

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Radiologischen Universitätsklinik des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Marius Horger durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Marius Horger.

Nach Einarbeitung durch Herrn Dr. med. Sebastian Werner erfolgten die Datenerhebung und statistische Auswertung eigenständig durch mich.

Teile des Patientenkollektivs, auf denen diese Dissertation basiert, sind in folgender Publikation enthalten: Werner S, Bez C, Hinterleitner C and Horger M (2020) Incidence of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) in high-risk oncology patients undergoing contrast-enhanced CT with a reduced dose of the iso-osmolar iodinated contrast medium iodixanol. PLoS One 15(5): e0233433. doi: 10.1371/journal.pone.0233433

Die Publikation wurde durch Herrn Dr. med. Sebastian Werner verfasst. Die Datenerhebung erfolgte auch für die Publikation nach Einarbeitung durch Herrn Dr. med. Sebastian Werner durch mich. Die statistische Auswertung für die Publikation erfolgte durch Herrn Dr. med. Sebastian Werner und Herrn Dr. med. Clemens Hinterleitner.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig (nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. med. Marius Horger und Dr. med. Sebastian Werner) verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

_____

Christian Bez

Veröffentlichungen

Teile der Daten, auf denen die vorliegende Dissertationsschrift basiert, sind in der folgenden Publikation enthalten und wurden bereits veröffentlicht:

Werner S, Bez C, Hinterleitner C and Horger M (2020) Incidence of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) in high-risk oncology patients undergoing contrast-enhanced CT with a reduced dose of the iso-osmolar iodinated contrast medium iodixanol. PLoS One 15(5): e0233433. doi: 10.1371/journal.pone.0233433 (Werner et al. 2020)

Danksagung

Abschließend möchte ich meinen besonderen Dank den Personen entgegenbringen, ohne die die Anfertigung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre:

Zunächst gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Marius Horger für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und die ausgezeichnete Betreuung bei der Umsetzung dieser Arbeit. Besonders für die aufgebrachte Geduld und ein stets offenes Ohr bin ich sehr dankbar.

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Dr. med. Sebastian Werner für seine Mühe, Geduld und Unterstützung in allen Stadien der Doktorarbeit. Nicht nur die Einarbeitung in die Methodik, sondern auch die mehrfache Durchsicht der Arbeit sowie die stets konstruktiven Hinweise waren eine sehr große Hilfe.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Frau Nadine Bez bedanken. Nur durch ihre unermüdliche Unterstützung und Rücksichtnahme konnte die Fertigstellung der Dissertation letztlich gelingen.