

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und
Internistischer Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Inzidenz und Prognose einer Nephropathie nach Koronarangiografie mit
Kontrastmittel – Prädiktive Biomarker und Langzeitprognose

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alina Lisa Klug, geborene Baer
aus Berlin, Deutschland

Datum der Promotion: 4. Juni 2021

Vorwort

Hiermit erkläre ich, Alina Klug, meine Anteile an bereits veröffentlichten Publikationen in Verbindung mit der nachfolgenden Dissertation.

1. Poster mit dem Titel „Kontrastmittel-induziertes Nierenversagen – Prädiktive Biomarker und Langzeitfolgen“
 - Autoren: A. Baer; R. Schindler; V. Schmitz; N. Koch; A. Sherif; N. Otto
 - Präsentiert in einer Poster Session im Rahmen des deutschen Nephrologen Kongresses 06.-09.09.2014
 - Beinhaltet die Ergebnisse der Stage Gate Analyse, die Zusammenfassung dieser Arbeit wurde zu Teilen wörtlich übernommen

2. Poster mit dem Titel “Contrast-Induced Nephropathy – Predictive Biomarkers and Long-Term Effects”
 - Autoren: Alina Baer, Ralf Schindler, Ahmed Sherif, Maria Fechner, Nadine Koch und Natalie M. Otto
 - Präsentiert im Rahmen einer Poster Session des World Congress of Nephrology 2015 13.-17.03.2015
 - Beinhaltet die Ergebnisse der Stage Gate Analyse, das Abstract dieser Dissertation wurde zu Teilen sinngemäß übernommen, weiterhin ist die Abbildung 2 an eine Abbildung aus dem Poster angelehnt

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	2
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1.1. Zusammenfassung	11
1.2. Abstract	13
2. Einleitung	15
2.1. Inzidenz und Definition der kontrastmittelinduzierten Nephropathie	15
2.2. Pathogenese der kontrastmittelinduzierten Nephropathie	16
2.3. Risikofaktoren für eine Kontrastmittelnephropathie	18
2.4. Prophylaxe der kontrastmittelinduzierten Nephropathie	19
2.4.1. Hydrierungskonzepte	19
2.4.2. Gabe von N-Acetylcystein	20
2.4.3. Gabe von Bikarbonat	20
2.4.4. Absetzen von nephrotoxischen Medikamenten	21
2.5. Klinischer Verlauf der akuten kontrastmittelinduzierten Nierenschädigung	22
2.6. Akute Nephropathie nach Koronarangiografie.....	22
2.7. Problematik der adäquaten Nierenfunktionsbestimmung.....	24
2.8. Neue Biomarker für die akute Nierenschädigung	25
2.9. Klinische Relevanz / Bedeutung einer CAKI für die Langzeitprognose.....	31
2.10. Fragestellungen der Arbeit	36
3. Methodik	37
3.1. Probandenauswahl	37
3.2. SAFE-T-Consortium und Aufbau der Biomarkerstudie.....	37
3.3. Auswahlkriterien der Probanden	38

3.3.1. Einschlusskriterien	38
3.3.2. Ausschlusskriterien	39
3.4. Ablauf der Probengewinnung	39
3.5. Biomarkeranalysen	41
3.5.1. Zwischenanalyse	41
3.5.2. Endgültige Biomarkeranalyse	43
3.6. Laborverfahren	44
3.6.1. Jaffé-Reaktion	44
3.6.2. CKD-EPI-Formel	44
3.6.3. Biuret-Methode	45
3.6.4. ELISA Methode	45
3.7. Rekrutierung der Follow-up Gruppe	45
3.8. Gewinnung und Verarbeitung des Probenmaterials	46
3.9. Einteilung in Fall- und Kontrollgruppe	47
3.10. Statistische Analyse	48
3.11. Richtlinien	49
4. Ergebnisse	50
4.1. Patientengruppen	50
4.2. Patientencharakteristika	51
4.3. Langzeitergebnisse	55
4.3.1. Langzeitüberleben	55
4.3.2. Langzeitentwicklung des Serumkreatinins	55
4.3.3. Voraussagekraft einer Nephropathie nach Koronarangiografie für verschiedene Endpunkte im Langzeitverlauf	57
4.3.3.1. Vorhersagekraft einer Nephropathie nach Koronarangiografie für die Dialysepflichtigkeit und den kombinierten Endpunkt „Tod oder Dialyse“	59

4.3.3.2. Vorhersagekraft einer Nephropathie nach Koronarangiografie für die Entwicklung der Nierenfunktion und den Endpunkt „Tod/Relevante Nierenfunktionsverschlechterung“	62
4.4. Prognostische Aussagekraft der Biomarker für den Langzeitverlauf.....	64
4.4.1. Biomarker für den Endpunkt Tod	65
4.4.2. Biomarker für den Endpunkt Dialyse	68
4.4.3. Biomarker für den Endpunkt „Tod oder Dialyse“	70
4.4.4. Biomarker für den Endpunkt Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,5$ mg/dl.....	74
4.4.5. Biomarker für den kombinierten Endpunkt Tod/Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,5$ mg/dl.....	76
5. Diskussion	79
5.1. Langzeitfolgen der Nephropathie nach Koronarangiografie	79
5.2. Prognostische Bedeutung der Biomarker	82
5.3. Patientenkollektiv	86
5.4. Limitationen der Studie	87
5.5. Schlussfolgerungen und Beantwortung der Fragestellung	89
6. Literatur.....	90
Eidesstattliche Erklärung.....	105
Lebenslauf	106
Publikationsliste	108
Danksagung.....	109

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Pathogenese der Kontrastmittelnephropathie	18
Abbildung 2: Schematische Übersicht der Aufteilung in Fall- sowie Kontrollgruppe	51
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve, $p=0,19$	55
Abbildung 4: Darstellung des Serumkreatininanstiegs im Follow-up Intervall, $p=0,29$	57
Abbildung 5: Darstellung des absoluten Serumkreatinins im Follow-up Intervall, $p=0,43$	57
Abbildung 6: Darstellung des Endpunkts „Tod oder Dialyse“ in Bezug auf die Probanden 1-2 Jahre nach Studienbeginn, $p=0,005$	60
Abbildung 7: Grafische Übersicht über die Dialysepflichtigkeit der Probanden nach 1-2 Jahren Verlaufskontrolle, $p=0,004$	61
Abbildung 8: Übersicht der Nierenfunktionsverschlechterung (Kreatininanstieg $\geq 0,5$ mg/dl) in der Follow-up Kontrolle, $p=0,2$	63
Abbildung 9: Übersicht des kombinierten Endpunkts Tod/Nierenfunktionsverschlechterung (Kreatininanstieg $\geq 0,5$ mg/dl) in der Follow-up Kontrolle, $p=0,1379$	64
Abbildung 10: ROC-Kurve für den Endpunkt Tod für den maximalen Anstieg des Biomarkers Clusterin, $p(k)=0,002$	67
Abbildung 11: ROC Kurve für den Endpunkt Tod für den maximalen Anstieg des NGALs, $p(k)=0,003$	68
Abbildung 12: Darstellung der ROC-Kurve für den Endpunkt Tod/Dialyse für den maximalen Wert von NGAL, $p<0,0001$	72
Abbildung 13: ROC-Kurve mit dem Endpunkt Tod/Dialyse für das maximale Clusterin, $p<0,0001$	73
Abbildung 14: ROC-Kurve für den Serumkreatininanstieg um 0,5 mg/dl im Follow-up für den maximalen Serumkreatininanstieg zu Beginn der Studie, $p(k)=0,04$	75
Abbildung 15: ROC-Kurve für den Endpunkt Tod/relevante Nierenfunktionsverschlechterung den maximalen Anstieg von KIM-1 zu Beginn der Studie, $p(k)=0,002$	78
Abbildung 16: ROC-Kurve für den Endpunkt Tod/relevante Nierenfunktionsverschlechterung die minimale GFR zu Beginn der Studie, $p(k)=0,007$	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: AKI Stadien nach KDIGO Leitlinien.....	15
Tabelle 2: Kriterien für eine akute Nephropathie nach AKIN und RIFLE (Quelle: angelehnt an Miamed Amboss: Akutes Nierenversagen).....	16
Tabelle 3: Übersicht zu Biomarkern für Nierenschädigung und ihre Charakteristika.....	27
Tabelle 4: Biomarker nach Entstehungs- bzw. Ausscheidungslokalisation in der Niere (Quelle: nach Bonventre et. al 2010 (90)).....	31
Tabelle 5: Übersicht über einige größere Studien zu den AKI Langzeitfolgen ab 2008	34
Tabelle 6: Einschlusskriterien für die SAFE-T Studie.....	38
Tabelle 7: Ausschlusskriterien für die SAFE-T Studie.....	39
Tabelle 8: Screeningparameter der SAFE-T Studie.....	40
Tabelle 9: Übersicht der Visiten der SAFE-T Biomarker Studie.....	41
Tabelle 10: Biomarker der Zwischenanalyse	42
Tabelle 11: Biomarker der endgültigen Studie.....	43
Tabelle 12: Aufschlüsselung aller Patientencharakteristika.....	54
Tabelle 13: Zusammenfassung der Analyse der prognostischen Vorhersagekraft einer Nephropathie nach Koronarangiografie für verschiedene Endpunkte	58
Tabelle 14: AUC-Werte für alle Biomarker und deren Signifikanzen (p), Alpha-Fehler-korrigierten Signifikanzen p (k) sowie Anzahl der Patienten (n) in Bezug auf den Tod der Probanden nach 1-2 Jahren.....	66
Tabelle 15: Vollständige Übersicht der AUC-Werte mit Signifikanzen (p), Alpha-Fehler-korrigierten Signifikanzen p (k) sowie Anzahl der Patienten (n) für alle Biomarker für den Endpunkt Dialysepflichtigkeit	69
Tabelle 16: AUC-Werte für alle in die Berechnung einbezogenen Biomarker mit Signifikanzen (p), Alpha-Fehler-korrigierten Signifikanzen p (k) sowie Anzahl der Patienten (n) .	71
Tabelle 17: Tabellarische Darstellung der Berechnungsergebnisse der AUC-Werte für den Endpunkt Kreatininanstieg $\geq 0,5$ mg/dl für alle Biomarker mit Anzahl der Probanden (n) und Signifikanz (p)	75
Tabelle 18: Tabellarische Darstellung der Berechnungsergebnisse der AUC-Werte für den Endpunkt Tod/ Kreatininanstieg $\geq 0,5$ mg/dl für alle Biomarker mit Signifikanzen (p), Alpha-Fehler-korrigierten Signifikanzen p (k) sowie Anzahl der Patienten (n) .	77

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AG	Arbeitsgruppe
AKI	Acute Kidney Injury
AKIN	Acute Kidney Injury Network
Alpha GST	Alpha Glutathion S-Transferase
AUC	Area-Under-the-Curve
Bcl-2	B-Zelllymphom 2
BMI	Body-Mass-Index
CAKI	Akute Nierenschädigung nach Koronarangiografie
CI-AKI	Subklinische akute kontrastmittelinduzierte Nierenschädigung
CIN	Contrast Induced Nephropathy (Kontrastmittel-induzierte Nephropathie)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CKD	Chronic Kidney Disease (Chronische Nierenerkrankung)
CT	Computertomografie
EDI	EKF Diagnostics
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
et al.	et alia
GFR	Glomerular Filtration Rate (Glomeruläre Filtrationsleistung)
Hb	Hämoglobin
HES	Hydroxyethylstärke

HR	Hazard Ratio
IGFBP7	Insulin-like Growth Factor-binding Protein 7
IL-18	Interleukin 18
IMI	Innovative medizinische Initiative
JNK1/2	C-Jun N-Terminal Kinasen
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KIM-1	Kidney Injury Molecule 1
KM	Kontrastmittel
L-FABP	Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
ml/kg/h	Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht
ml/min	Milliliter pro Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NAC	N-Acetylcystein
NaCl	Natriumchlorid
NGAL	Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin
NNT	Number Needed to Treat
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory Drugs
p	Probability (Wahrscheinlichkeit/Signifikanz)
p (k)	Signifikanz nach Alpha-Fehler-Korrektur nach Holm-Sidak
POCT	Point-of-Care-Testing

PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RBP4	Retinol Binding Protein 4
RIFLE	Risk Injury Failure Loss End Stage Kidney
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SAFE-T	Safer and Faster Evidence-based Translation
SuPAR	Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor
TIMP	Tissue Inhibitor Metalloproteinase
TRIBE-AKI	Translational Research Investigating Biomarker Endpoints in AKI Study

1.1. Zusammenfassung

Einleitung:

Eine akute Nierenschädigung nach Koronarangiografie (CAKI) ist meist reversibel und führt nur selten zu akuter Dialysepflichtigkeit. Die meisten Studien zur Prophylaxe und Folgen der CAKI konzentrieren sich auf die Akutsituation und weisen nur kurze Nachbeobachtungszeiten auf. Die Langzeitfolgen der Nephropathie nach Koronarangiografie dagegen sind nicht gut untersucht.

Methodik:

Wir untersuchten die Spätfolgen einer Nephropathie nach Koronarangiografie bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz (Ausgangs-eGFR unter 60 ml/min), die nach Kontrastmittelexposition im Rahmen einer Angiografie für mindestens ein Jahr nachbeobachtet wurden. Es wurde nicht nur der langfristige GFR-Verlauf analysiert, sondern auch mittels ROC-Analysen in Bezug gesetzt zu sechs während und kurz nach der Angiografie bestimmten Biomarkern. 120 Patienten wurden mindestens ein Jahr nach Angiografie einbestellt oder telefonisch kontaktiert, Todesfälle wurden über eine Anfrage an das Einwohnermeldeamt ermittelt.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 120 Patienten für die Studie rekrutiert, von diesen entwickelten 22 Patienten eine postinterventionelle Nephropathie. Bei 119 Patienten konnte ein Jahr nach Angiographie die Mortalität und bei 95 Patienten die Dialysepflicht ermittelt werden. Die Nierenfunktion nach mindestens einem Jahr konnte bei insgesamt 67 Patienten (14 mit CAKI und 53 ohne CAKI) ermittelt werden.

Eine Dialysepflicht entwickelten drei der 16 Patienten in der CAKI Gruppe (19%) und keiner (0%) der 79 Patienten in der Gruppe ohne CAKI. Die Ein-Jahres Mortalität war nicht signifikant verschieden zwischen Patienten mit und ohne CAKI.

Der mediane Anstieg des Serumkreatinins nach einem Jahr betrug in der CAKI-Gruppe 0,11 (0,02-1,07) mg/dl und in der Gruppe ohne CAKI 0,10 (0-0,30) mg/dl (p=0,29).

Die ROC-Analysen für das Langezeitereignis Tod ergaben die höchsten AUC-Werte für die Biomarker NGAL (AUC 0,82; p=0,003), Clusterin (AUC=0,84; p=0,002) und Cystatin C (AUC

0,8; $p=0,008$). Für den kombinierten Endpunkt Tod/Dialyse erzielten die ROC-Analysen der Biomarker NGAL (AUC 0,83; $p=0,002$), Clusterin (AUC=0,84; $p=0,002$) und Cystatin C ($p=0,002$) die höchsten AUC-Werte. Für das Langzeitereignis Tod/Verschlechterung der Nierenfunktion ergab der Biomarker KIM-1 den höchsten AUC-Wert (AUC=0,81; $p=0,002$) in der ROC-Analyse.

Schlussfolgerungen:

Eine akute Nephropathie nach Koronarangiografie bei chronisch niereninsuffizienten Patienten ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer terminalen, dialysepflichtigen Niereninsuffizienz und den kombinierten Endpunkt Tod/Dialyse in der Langzeitprognose. Die Biomarker NGAL, KIM-1, Clusterin und Cystatin C zeigen im Falle eines Anstiegs nach Koronarangiografie einen signifikanten Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität von chronisch nierengeschädigten Patienten ein Jahr nach der Angiografie. Weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven sind nötig, um die Ergebnisse zu bestätigen.

1.2. Abstract

Introduction

An acute kidney injury after coronary angiography (CAKI) is reversible in most cases and rarely leads to dialysis therapy. Most studies concerning AKI after angiography prevention focus on the acute short-term situation; data on long-term consequences of AKI especially as well as on biomarkers predicting long-term renal outcome are scarce.

Methods

We analyzed the long-term effects of nephropathy after coronary angiography in patients with a baseline eGFR below 60 ml/min who were followed at least one year after contrast exposure. Not only long-term GFR progression was analyzed, but GFR progression was also related to 6 biomarkers measured before and shortly after angiography. 120 patients were summoned one year after angiography or contacted by telephone; cases of death were identified by a request at the local government office for registration of residents.

Results

Overall, the study comprised 120 patients of which 22 patients suffered AKI after coronary angiography. One year after angiography, information about mortality could be obtained for 119 patients, the need for dialysis for 95 patients and renal function could be identified in 67 patients (14 with CAKI and 53 without CAKI).

Three of 16 patients in the CAKI group (18,75%) and no patient of 79 in the non CAKI group developed end stage renal disease. One-year mortality was not significantly different between patients with and without CAKI.

The mean increase of serum creatinine after one year was 0,11 (0,02-1,07) mg/dl in the CAKI group and 0,10 (0-0,30) mg/dl in the non CAKI group (p=0,29).

Regarding the long-term event death the ROC-analyses gave the highest AUC-levels for the biomarkers NGAL (AUC 0,82; p=0,003), Clusterin (AUC=0,84; p=0,002) and

Cystatin C (AUC 0,8; p=0,008). Concerning the combined clinical endpoint death or dialysis, the ROC-Analysis of 6 biomarkers revealed the highest AUC value for NGAL (AUC 0,83; p=0,002), Clusterin (AUC=0,84; p=0,002) and Cystatin C (p=0,002). The highest prognostic value for the clinical event worsening kidney function/death (defined as a rising of serum-creatinine at least 0,5 mg/dl or death) has KIM-1 with AUC=0,81 (p=0,002) in the ROC-Analysis.

Conclusion

Nephropathy after coronary angiography in patients with chronic kidney disease was associated with a higher risk for the need of dialysis and the combined endpoint death/dialysis one year after contrast exposure. Different biomarkers measured at the time of CAKI are showing a correlation with higher mortality and morbidity one year after angiography. Additional studies including more patients will have to verify these findings.

2. Einleitung

2.1. Inzidenz und Definition der kontrastmittelinduzierten Nephropathie

Die akute kontrastmittelinduzierte Nephropathie (CIN) tritt mit einer Inzidenz von 3% in der Normalbevölkerung auf, ist aber bei bestimmten Risikogruppen, insbesondere bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und nach einem frischen Herzinfarkt, deutlich höher (1-4). Hiervon kommt es bei unter 1% der Patienten zum dialysepflichtigen Nierenversagen, hier liegt dann allerdings die Mortalität noch im Krankenhaus bei 30% und die 2-Jahres-Mortalität bei 80% (5).

Eine CIN wird in der Regel im Rahmen einer kontrastmittelgestützten Computertomografie (CT), einer perkutanen vaskulären Intervention oder einer Herzkatheteruntersuchung induziert. Definiert wird die CIN durch einen Anstieg des Serumkreatinins um ≥ 0.5 mg/dl oder 25% des Ausgangswertes innerhalb von 72 Stunden nach der Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel (6). Es handelt sich um die häufigste Ursache für eine akute Nephropathie bei hospitalisierten Patienten nach Operationen und Hypotension. Da sowohl die Kontrastmittelgabe im Rahmen der CT als auch die Anzahl der jährlich durchgeführten Koronarangiografien zunimmt, ist das Thema in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der Forschung gerückt (7).

Eine akute Nierenschädigung (AKI) kann verschiedenste Ursachen und Auswirkungen haben und ist mit unterschiedlichen Risikofaktoren verknüpft (8). Nach den offiziellen KDIGO-Leitlinien von 2012 muss mindestens eins der folgenden Kriterien zur Diagnosestellung vorliegen (9):

KDIGO-AKI-Stadium	Serum-Kreatinin	Urinausscheidung
1	Anstieg auf das 1,5- bis 1,9-Fache oder um $> 0,3$ mg/dl	$< 0,5$ ml/kg KG/h für 6–10 h
2	Anstieg auf das 2- bis 2,5-Fache	$< 0,5$ ml/kg KG/h für > 12 h
3	Anstieg auf das 3-Fache oder Kreatinin > 4 mg/dl und Anstieg um mindestens $0,5$ mg/dl oder Nierenersatzverfahren	$< 0,3$ ml/kg KG/h für > 24 h oder Anurie für > 12 h

Tabelle 1: AKI Stadien nach KDIGO Leitlinien

Die KDIGO-Leitlinie fasst die Kriterien der AKIN (Acute Kidney Injury Network) und RIFLE (Risk Injury Failure Loss End Stage Kidney) Klassifikation zusammen, deren Kriterien in der folgenden Tabelle zusammengefasst sind (10):

RIFLE	AKIN	Serumkreatinin	Urinausscheidung
Risk	1	Anstieg auf das 1,5-2-fache oder um mindestens 0,3 mg/dl	<0,5 mL/kgKG/h für 6h
Injury	2	Anstieg auf das 2-3-fache	<0,5 mL/kgKG/h für 12h
Failure	3	Anstieg auf über das 3-fache oder Kreatinin >4 mg/dl und Anstieg um mindestens 0,5 mg/dl	<0,3 mL/kgKG/h für 24h oder Anurie für 12h
Loss	/	Nierenfunktionsverlust > 4 Wochen	
End Stage Renal Disease	/	Nierenfunktionsverlust > 3 Monate	

Tabelle 2: Kriterien für eine akute Nephropathie nach AKIN und RIFLE (Quelle: angelehnt an Miamed Amboss: Akutes Nierenversagen)

2.2. Pathogenese der kontrastmittelinduzierten Nephropathie

Die Ursachen einer AKI können prä-, post- und intrarenaler Genese sein. Bei prärenalem Ursprung der renalen Schädigung ist eine verminderte Perfusion der Nieren der Ursprung wie beispielsweise bei einer Dehydratation, renaler Vasokonstriktion oder beim Kreislaufschock. Die intrarenale akute Nierenschädigung hat in der Regel entzündliche, ischämische oder medikamentös-toxische Ursachen. Eine postrenale AKI wird durch eine Obstruktion im Harntrakt ausgelöst. Die kontrastmittelinduzierte Nephropathie gehört in die Kategorie der medikamentös-toxischen Auslöser (11).

Die Pathogenese der Kontrastmittelinduzierten Nierenschädigung ist multifaktoriell und noch nicht vollständig erschlossen. Es gibt sowohl eine hämodynamische, eine rheologische als auch eine direkte toxische Komponente (7).

Hämodynamisch muss nach der Kontrastmittelapplikation zwischen renaler und extrarenaler Reaktion unterschieden werden. Extrarenal kommt es nach einer initialen Vasokonstriktion zum Abfall des peripheren Gefäßwiderstands. Renal wird konsekutiv zuerst der Blutfluss gesteigert. Reaktiv auf den Abfall des peripheren Gefäßwiderstands kommt es zur renalen Vasokonstriktion und das Nierengewebe wird im Endeffekt minderdurchblutet. Dies geschieht unter anderem durch Mediation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Es kommt zum Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und zur Markischämie (12). Der Sauerstoffpartialdruck im prinzipiell bereits minderdurchbluteten äußeren Markraums fällt von 30-40 mmHg auf Werte bis zu 10 mmHg ab, dies führt zur Ischämie und zum ischämischen Zelluntergang (13).

Weiterhin scheint intravenös appliziertes Kontrastmittel eine direkte Toxizität auf renale Tubuluszellen auszuüben (14). Quintavalle et al. identifizierten im Jahr 2011 drei verschiedene Signalkaskaden, die eine Apoptose in Nierentubuli induzieren. Das Kontrastmittel führt zu einer erhöhten Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) intrazellulär. Diese aktivieren wiederum vorübergehend in KM-dosisabhängiger Intensität selektiv proapoptotische Stresskinasen wie JNK1/2 (C-Jun N-Terminal Kinasen) und p38. Dadurch werden Bcl-2 (B-Zelllymphom 2) assoziierte Proteine freigesetzt, welche Bax aktivieren. Bax wiederum induziert in den Mitochondrien die Freisetzung von Cytochrom C und anderen proapoptotischen Substanzen ins Zytosol, es kommt zur Aktivierung von Caspase 8 und in Folge Caspase 3 und zur renalen tubulären Zellapoptose (15). Studien haben bei proximalen Tubuluszellen eine Proliferationshemmung und im distalen Tubulus schwerpunktmäßig die Induktion des programmierten Zelltods gezeigt. Das untergegangene Zellmaterial verstopft als sogenannte Casts Teile der verbleibenden Tubuli, was wiederum die glomeruläre Filtrationsleistung mindert.

Die Veränderung der Rheologie des Blutes durch die Gabe von Kontrastmittel ist ebenfalls eine Komponente der renalen Schädigung. Durch die Erhöhung der Viskosität in den renalen Tubuli kann es zu verschiedenen Effekten wie Verstopfung der Tubuli, verminderter GFR, Verringerung des Blutflusses in den Vasa recta mit konsekutiver Schädigung der renalen Tubuluszellen kommen. Durch die verschiedenen Mechanismen der Tubulusschädigung und durch Casts steigt auch der intrarenale Widerstand und führt ebenfalls zur Verminderung des renalen Blutflusses (16).

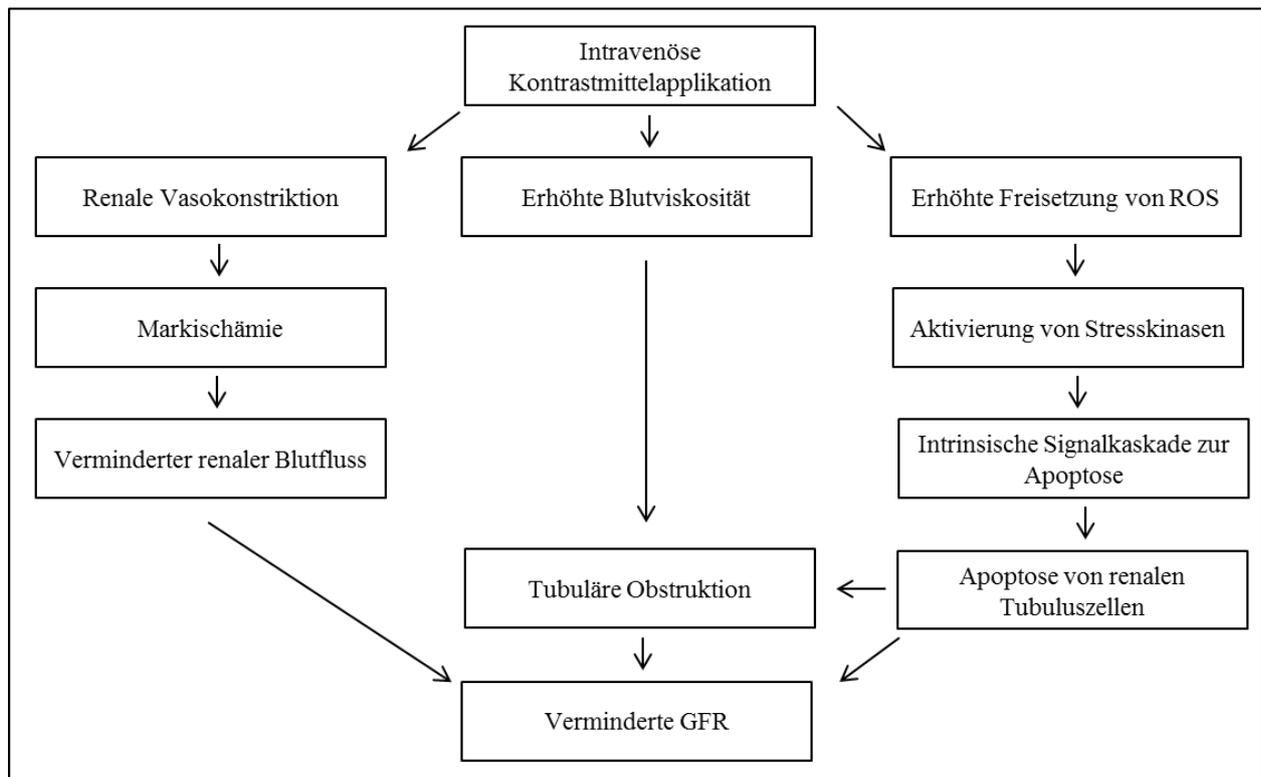


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Pathogenese der Kontrastmittelnephropathie

2.3. Risikofaktoren für eine Kontrastmittelnephropathie

Der wichtigste Risikofaktor für eine akute kontrastmittelinduzierte Nierenschädigung ist die chronische Niereninsuffizienz (Glomeruläre Filtrationsrate unter 60 ml/min). Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2018 von Weisbord et al. mit über 5000 Probanden mit einer chronischen Niereninsuffizienz Stadium 3-4 konnte hier eine Inzidenz von 8,7% für eine CIN nach Kontrastmittelgabe im Rahmen einer Koronarangiografie ermitteln, in manchen Studien konnte bei vorgeschädigten Nieren sogar eine Inzidenz von 24% festgestellt werden (17, 18). Je nach individuellem Risikoprofil des Patienten liegen die Inzidenzraten für eine CIN und ihre Folgeerscheinungen sogar noch deutlich höher (19). Beispielsweise bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz Stadium IV lag die Inzidenz der CIN nach Koronarangiografie in einer Studie sogar bei 50% (20).

Weitere Risikofaktoren für eine Kontrastmittelnephropathie sind ein hohes Lebensalter, ein vorbekannter Diabetes mellitus, männliches Geschlecht, die Einnahme von nephrotoxischen oder antiinflammatorischen Medikamenten, Anämie, Sepsis, ein multiples Myelom und eine

verminderte ventrikuläre Ejektionsfraktion sowie jegliche arteriosklerotische Erkrankungen (21-23).

Verschiedene Arbeitsgruppen haben versucht, einen Risikoscore für das Auftreten einer CIN zu entwickeln. Bisher beschränken sich allerdings alle Ansätze auf spezifische Patientengruppen und es fehlt an multizentrischen Studien, um die Scores ausreichend zu validieren. Weiterhin wird bei den vorhandenen Indizes in der Regel als Endpunkt die Notwendigkeit von Nierenersatzverfahren gesehen, die nicht dialysepflichtigen akuten Nierenschädigungen können in keinem Score erfasst werden (24).

2.4. Prophylaxe der kontrastmittelinduzierten Nephropathie

Neben der Pausierung von nephrotoxischen Medikamenten wie ACE-Hemmern, Metformin oder NSAID sind die geläufigsten Konzepte zur Prophylaxe der CIN die Hydrierung, die Verabreichung von N-Acetylcystein, das Absetzen von Diuretika und die Gabe von Bikarbonat. Oft wird auch eine Kombination der Hydrierung mit einem der anderen Wirkstoffe zur Steigerung der Effizienz eingesetzt (25).

2.4.1. Hydrierungskonzepte

Die prä- und postinterventionelle intravenöse Hydrierung ist die gängigste Prophylaxe für die akute kontrastmittelinduzierte Nephropathie. Hierdurch wird eine Verdünnung der nephrotoxischen Substanz sowie eine raschere renale Elimination erwartet (26). Viele Studien konnten eine wenn auch geringe protektive Wirkung dieses Konzepts nachweisen (27), andere nicht (17).

Als Hydrierungssubstanzen kommen prinzipiell kristalloide Lösungen wie 0,9% Kochsalzlösung (Saline) und Vollelektrolytlösungen (z.B. Sterofundin) sowie kolloidale Lösungen wie Hydroxyethylstärke (HES) in Frage. Da der Einsatz von HES im Vergleich mit anderen Hydrierungskonzepten in Studien zu einer höheren Mortalität sowie Steigerung der Inzidenz für ein akutes Nierenversagen führt (28), kristalloide Lösungen gegenüber den kolloidalen Lösungen bezüglich der Notwendigkeit von Nierenersatzverfahren von Vorteil und Vollelektrolytlösungen

aufgrund von potentiellen Irritationen des Säure-Base-Haushalts den Salinen in Untersuchungen überlegen sind (29, 30), wird nach der aktuellen Studienlage eine Hydrierung mit Vollelektrolytlösungen empfohlen.

2.4.2. Gabe von N-Acetylcystein

Da davon ausgegangen wird, dass reaktive Sauerstoffspezies eine Rolle in der nephrotoxischen Wirkung von jodhaltigem Röntgenkontrastmittel spielen, liegt es nahe, ein antioxidatives Agens zur Prophylaxe der Kontrastmittelneuropathie einzusetzen. Deshalb war die protektive Wirkung des antioxidativen und vasodilatatorischen N-Acetylcysteins (31) für eine CIN im Falle einer oralen Applikation vor der Kontrastmittelgabe in den letzten Jahren im Fokus der Forschung und kam auch bereits zur praktischen Anwendung (32). Während einige Studien einen protektiven Effekt von NAC insbesondere bei vorbestehender Niereninsuffizienz oder Diabetikern nachweisen konnten (33), zeigten viele neuere Studien keinerlei Vorteil in der Gabe dieses Medikaments für das Auftreten einer renalen Schädigung (17, 34).

2.4.3. Gabe von Bikarbonat

Die intravenöse Gabe von Natriumhydrogenkarbonat vor Kontrastmittelgabe ist ein weiteres Konzept zur Prävention der CIN. Es wird vermutet, dass eine Hemmung der Stickstoffmonoxidbildung durch die Harnalkalisierung mittels des Bikarbonats zu einer nephroprotektiven Wirkung führt, wodurch es zu einer verminderten Bildung von freien Sauerstoffradikalen durch Röntgenkontrastmittel kommt (35). Auch hier ist der Nutzen umstritten. In einigen Analysen konnten positive Effekte auf die Inzidenz der kontrastmittelinduzierten renalen Schädigung detektiert werden (36), ein Unterschied im Vergleich zu Salinen scheint aber nicht zu bestehen (37). In anderen Studien konnte keine protektive Wirkung festgestellt werden (17).

2.4.4. Absetzen von nephrotoxischen Medikamenten

Ein weiteres Konzept zur Vermeidung kontrastmittelinduzierter Nierenschäden ist das Absetzen von nephrotoxischer Medikation vor Kontrastmittelapplikation. Hierbei stehen vor allem Medikamente zur Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), Diuretika und nichtsteroidale Antiinflammatorika (NSAID) im Fokus (24). Für keins dieser Konzepte konnte jedoch ein evidenzbasierter Effekt auf das Auftreten einer CIN in Studien nachgewiesen werden (38, 39).

Da die nephrotoxische Wirkung von jodhaltigem Röntgenkontrastmittel unter anderem auf der Mediation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems beruht, haben verschiedenste Studien sowohl einen positiven Effekt durch das Absetzen von RAAS Blockern als auch durch das präinterventionelle Ansetzen untersucht. Bisher liegen jedoch keine Daten an ausreichend großen Patientenkollektiven vor, um eine klare Empfehlung zum Absetzen oder Ansetzen dieser Medikation zu geben, die Studienlage ist teils sehr widersprüchlich (40).

In der nationalen Versorgungsleitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter von 2010 wird empfohlen, eine Diuretikabehandlung 24 Stunden vor und nach Kontrastmittelgabe zu pausieren (41). Die Studienlage hierzu ist jedoch schwach, eine Dehydrierung vor Kontrastmittelgabe ist aber definitiv zu vermeiden (42).

2.5. Klinischer Verlauf der akuten kontrastmittelinduzierten Nierenschädigung

Auch wenn die Spannbreite der CIN von asymptomatischen, nicht oligurischen bis zu anurischen, dialysepflichtigen Verläufen variiert, handelt es sich in den meisten Fällen nur um einen milden Anstieg des Serumkreatinins mit normalem Urinfluss. Nach einem initialen Anstieg der Nierenretentionsparameter innerhalb von 48-72 Stunden wird der maximale Kreatininanstieg in der Regel zwischen dem 3. und 5. Tag nach Kontrastmittelapplikation verzeichnet. Bei einem Großteil der Patienten stabilisiert sich die Nierenfunktion innerhalb von 10 bis 14 Tagen wieder auf das Ausgangsniveau.

2.6. Akute Nephropathie nach Koronarangiografie

Viele Studien setzen eine Nierenfunktionsverschlechterung nach Koronarangiografie mit einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie gleich, d.h. eine Nierenfunktionsverschlechterung nach Koronarangiografie wird oft ausschließlich auf das Kontrastmittel zurückgeführt. In vielen Koronarangiografie-Studien fehlt jedoch eine Kontrollgruppe, die kein Kontrastmittel erhielt. Eine große, retrospektive Studie von Wilhelm-Leen et al. von 2017 stellte eine generelle Nephrotoxizität von Kontrastmittel *per se* in Frage. Bei 30 Millionen Hospitalisierungen wurde retrospektiv anhand von ICD-9 Codes geprüft, ob die Gabe von Kontrastmittel im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes ein AKI nach sich zog. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied ($p=0,51$) zwischen dem Auftreten von AKI zwischen Patienten mit Kontrastmittelgabe (5,6%) oder ohne Kontrastmittelgabe (5,5%) festgestellt werden (43).

Auch McDonald et al. konnten in einer Metaanalyse von 13 nicht-randomisierten Studien mit fast 26.000 Patienten kein erhöhtes Risiko für eine CIN, eine höhere Mortalität oder mehr Dialysefälle für Patienten nach Kontrastmittelapplikation im Rahmen einer Computertomografie finden (44-46). Hinson et al. kamen zu einem vergleichbaren Ergebnis im Rahmen einer retrospektiven Studie mit 16.801 Patienten, die ein CT mit und ohne jodhaltiges Kontrastmittel erhielten. Auch hier kam es zu keinem signifikanten Anstieg der akuten Nephropathie durch den Einsatz von intravenösem Kontrastmittel (47). Die Autoren folgern, dass nicht das Kontrastmittel *per se*, sondern die klinischen Umstände, die zeitgleich mit der radiologischen Untersuchung vorhanden waren (Infekte, Blutdruckschwankungen), eine AKI verursacht haben könnten. Alternativ wäre eine

Erklärung, dass eine intravenöse Kontrastmittelgabe zu weniger renalen Komplikationen führt als eine intraarterielle nach Koronarangiografie. Prospektive Studien, die beide Arten der Kontrastmittelapplikation im Rahmen derselben Untersuchungsmodalität direkt miteinander vergleichen, sind in der Literatur nicht zu finden. Lediglich eine retrospektive Untersuchung von McDonald et al. von 2016 mit 1.969 Patienten stützt die These, dass intravenöse und intraarterielle Kontrastmittelgabe bezüglich des Auftretens einer AKI gleichgesetzt werden können. Hier wurden die Serumkreatininwerte von Patienten mit jodhaltiger Kontrastmittelapplikation im Rahmen einer CT Untersuchung und einer Koronarangiografie verglichen und es konnte keine signifikante Differenz einer AKI zwischen den Gruppen festgestellt werden (48). Allerdings war diese Studie retrospektiv und überspannte einen Zeitraum von 14 Jahren, was die Aussagekraft mindert.

Falls tatsächlich das Auftreten eines AKI nach intraarterieller Kontrastmittelgabe häufiger ist als nach intravenöser Gabe, dann lässt dies Schlüsse auf die Pathogenese der Nephropathie zu: Es besteht die Theorie, dass das Auftreten von akuten Nierenschäden nach Koronarangiografien auf renalen Mikrocholesterinembolien durch das interventionelle Gefäßtrauma und die Manipulation an den arteriellen Plaques beruht und nicht auf dem applizierten Kontrastmittel (49). Um diesen Faktor auszuschließen, müsste man eine Vergleichsstudie mit einer Fallgruppe, die eine kontrastmittel-gestützte Koronarangiografie erhält mit einer Kontrollgruppe, die eine Koronarangiografie ohne jodhaltiges Kontrastmittel erhält, vergleichen. Dies ist nur bei peripheren Gefäßinterventionen im Rahmen einer CO₂ Angiografie möglich. Für die Koronarangiografie ist CO₂ jedoch nicht zugelassen.

Auf der anderen Seite haben zahlreiche Untersuchungen Hinweise dafür geliefert, dass Kontrastmittel selbst tatsächlich eine Nephropathie verursacht: Ghumman et. al veröffentlichten 2017 eine Metaanalyse, in der mehrere Studien über das Auftreten einer AKI nach peripherer Angiografie mit jodhaltigem Kontrastmittel im Vergleich zu CO₂ untersucht wurden. Hierbei zeigte sich bei einer Population von 677 Probanden eine signifikant höhere Inzidenz ($p=0,05$) für eine AKI beim Einsatz jodhaltiger Kontrastmittel (11,1%) im Vergleich zu CO₂ (4,3%). Für Patienten mit bekannter chronischer Niereninsuffizienz konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz für eine AKI detektiert werden. Gleichzeitig wurden auch noch zahlreiche weitere Studien ausgewertet, die jeweils die Inzidenz einer AKI bei Angiografien mit einem Kontrastmedium untersuchten, wobei für jodhaltiges Kontrastmittel (11.354 Patienten) eine Inzidenz von 9,4% und für die CO₂ gestützte Darstellung (1.414 Patienten) eine Inzidenz von 6,2% ermittelt wurde (50). Dementsprechend konnte zwar im direkten Vergleich ein etwas häufigeres

Auftreten einer AKI nach Angiografie mit jodhaltigem Kontrastmittel gezeigt werden, doch müssen auch andere Faktoren bei 6,2% AKI nach CO₂ Angiografie eine Rolle spielen.

Das Konzept der Kontrastmittelnephropathie stützend sind die Studienergebnisse von Vanmassenhove et al. aus dem Jahr 2017. Hier konnte gezeigt werden, dass die Früherkennung und rasche Behandlung einer akuten kontrastmittelinduzierten Nierenschädigung zu einem signifikant besseren Outcome führt, als wenn keine therapeutischen Maßnahmen ergriffen werden (24). Weisbord et al. kommen sowohl in einem Review 2018 als auch in einer Studie zur Prophylaxe des kontrastmittelinduzierten akuten Nierenversagens nach Angiografie von 2018 mit einer CIN Rate von 8,7% nach Angiografie zu der Schlussfolgerung, dass ein CIN existiert und ein relevantes Thema im Gesundheitswesen ist (4, 17). Davenport et al. verglichen 2013 retrospektiv das Auftreten einer AKI nach einem CT mit und ohne Kontrastmittel für 17.652 Patienten. Hierbei wurden Subgruppen je nach präinterventioneller Nierenfunktion gebildet und die Patienten bezüglich Risikofaktoren gematcht. Für Patienten mit einer Ausgangs-GFR von < 30 ml/min konnte ein signifikant häufigeres Auftreten einer AKI bei Patienten, die im Rahmen des CTs Kontrastmittel erhielten, im Vergleich zur Gruppe mit nativen Computertomografien gezeigt werden, woraus sich die Kontrastmittelgabe als ursächlich für die Nierenfunktionsverschlechterung ergibt (51).

Zusammenfassend ist die Datenlage, ob Kontrastmittel *per se* oder andere Faktoren, die zeitlich mit den radiologischen Untersuchungen zusammenfallen, eine Nephropathie auslösen, sehr widersprüchlich und Gegenstand aktueller Diskussion. Aufgrund der kontroversen Studienlage wird im Rahmen der eigenen vorliegenden Studie eine akute Nierenschädigung nach einer Koronarangiografie im weiteren Verlauf als eine „Nephropathie nach Koronarangiografie“ (CAKI) und nicht als eine Kontrastmittelnephropathie bezeichnet, um die tatsächliche Ursache der Nephropathie offen zu lassen.

2.7. Problematik der adäquaten Nierenfunktionsbestimmung

Die Nierenfunktion wird anhand der Ermittlung der glomerulären Filtrationsrate eines endogenen oder exogenen Markers pro Zeiteinheit gemessen. Die direkte Messung der GFR erfordert entweder die wiederholte Bestimmung von Blut- und Urinkonzentrationen einer exogen zugeführten Substanz oder eines endogenen, rein glomerulär filtrierte und durch äußere Einflüsse in ungehinderter Konzentration filtrierte Markers. Dies ist kosten- und zeitintensiv sowie

unkomfortabel für den Patienten (52). In der aktuellen klinischen Praxis wird daher hauptsächlich die Messung des Serumkreatininspiegels genutzt, aus dem dann mithilfe der Cockcroft-Gault, der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Formel oder der Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) die eGFR (Estimated Glomerular Filtration Rate) errechnet wird (53).

Auch die KDIGO Klassifikation nutzt das Serumkreatinin als Indikator für eine akute Nephropathie und teilt nach diesem Parameter die Stadien ein. Der Anstieg des Serumkreatininspiegels verhält sich allerdings nicht linear sondern exponentiell zur GFR. Erst ab ca. 50% Funktionsverlust der Nieren kann der Kreatininwert die Nierenfunktion adäquat abbilden. Weiterhin wird die Serumkreatininkonzentration im Blut von der Gesamtmuskelmasse des Körpers, sowie dem extrazellulären Volumen beeinflusst, so dass die Messung des Serumkreatinins insbesondere bei einer GFR von über 60 ml/min keine exakte Ermittlung der Nierenfunktion ermöglicht. Es handelt es sich um einen Kreatinin-„blinden“ Bereich, ein Abfall der GFR von beispielsweise 90 ml/min auf 65 ml/min kann beispielsweise bei geringer Muskelmasse nicht durch eine Kreatininbestimmung entdeckt werden. Lebensalter, Körpergewicht sowie Blutzuckerspiegel verfälschen die Aussagekraft des Kreatininspiegels ebenfalls (6, 54).

Da die Niere über hohe endogene Reservekapazitäten verfügt, schlägt sich der funktionelle Verlust weniger Nephrone nicht auf die glomeruläre Filtrationsrate aus (55). Renale Schädigungen, die sich in keiner Verminderung der GFR niederschlagen, können durch das Serumkreatinin nicht widerspiegelt werden (56). Weiterhin beginnt der Anstieg des Serumkreatinins zwar nach einer akuten Nierenschädigung in der Regel bereits innerhalb der ersten 24 Stunden, doch wird das Maximum erst nach zwei bis fünf Tagen erreicht, sodass therapeutische Maßnahmen erst spät ergriffen werden können (57).

2.8. Neue Biomarker für die akute Nierenschädigung

Aufgrund der unzureichenden Aussagekraft des Serumkreatinins über die Nierenfunktion insbesondere in den frühen Stadien der Niereninsuffizienz bei einer eGFR von 30-60 ml/min, wird seit Jahren nach alternativen Biomarkern zur Abschätzung der tatsächlichen Nierenfunktion gesucht (58). Bisher haben allerdings nur wenige Parameter den Einzug in die klinische Praxis

gefunden (53). Von den neuen Markern wird sich nicht nur ein früheres Erkennen und eine genauere Abschätzung des Ausmaßes der Nierenschädigung, sondern auch eine höhere Aussagekraft bezüglich spezifischem Ort und Art der Schädigung im Sinne von der Identifikation des am meisten betroffenen Nephronsegments, Detektion von subklinischer akuter Nephropathie, Risikoabschätzung und Prognose erhofft (59). Hierdurch sollen sowohl die Erforschung von neuen Therapieschemata und Substanzen zur Behandlung und Protektion der akuten renalen Schädigung als auch ein Screening von Risikopatienten ermöglicht werden. Dementsprechend muss auch mit einbezogen werden, wie schnell und kosteneffizient ein Biomarker in der klinischen Praxis bestimmt werden könnte (60). Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über vielversprechende Marker:

Biomarker	Charakteristika
Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)	Transmembranprotein des proximalen Tubulus, wird bei toxischer oder ischämischer Schädigung vermehrt exprimiert, Ektodomäne wird abgespalten und über den Urin ausgeschieden, hohe Spezifität für akute Tubulusschäden (61, 62)
Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)	Ursprünglich in aktivierten Neutrophilen gefunden, kleines Polypeptid in Zellen des proximalen Tubulus, fördert das Wachstum und die Differenzierung von Nierengewebe, hohe Spezifität und früher Indikator für akute ischämische Tubulusschäden (63-66)
Retinol Binding Protein 4 (RBP4)	Transportprotein des Retinols im Blut aus der Gruppe der Lipocaline, Synthese in der Leber, wird glomerulär eliminiert, vermehrte Urinausscheidung bei akuter renaler Schädigung (31, 67)
Alpha Microglobulin	Niedermolekulares Glykoprotein, für den Abbau und die Bindung von Häm zuständig, wird bei tubulären Schäden vermehrt exkretiert (68, 69)
Alpha Glutathion S- Transferase (Alpha GST)	Katalysiert die Bindung von Glutathion an Xenobiotika, Vorkommen im proximalen und distalen Tubulus, wird über den Urin bei akuten renalen Schäden ausgeschieden (70, 71)
Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 1 (TIMP-1)	Glykoproteine der TIMP Familie, Inhibieren die Expression von Matrixmetalloproteinasen, unter anderem Vorkommen in renalen Glomeruli, verminderte Expression bei Nierenischämie (72)

Aquaporin-2	Integrales Membranprotein, vermittelt den Durchtritt von Wasser aus den Sammelrohren in die Tubuluszellen über die apikale Plasmamembran, gestörte Regulation bei akuter renaler Schädigung (73)
Interleukin 18 (IL-18)	Proinflammatorischer Regulator der Immunabwehr, wird in Zellen der renalen Tubuli produziert und bei Schäden dieser vermehrt über den Urin ausgeschieden, aktiviert Makrophagen (74)
Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)	Chemotaktisches Zytokin für Monozyten, an der renalen inflammatorischen Schädigung im Rahmen eines Diabetes mellitus beteiligt, wird hier vermehrt exprimiert (75)
Clusterin	Chaperon aus der Familie der Hitze-Schock-Proteine, beteiligt an der Beseitigung von Zelldetritus und Apoptose, kommt in renalen Tubuli vor und wird bei deren Schädigung hochreguliert (76)
Osteopontin	Immunologisches und osteogenetisches Glykoprotein, sorgt für die Chemotaxis von Mastzellen und neutrophilen Granulozyten, Vorkommen in proximalen und distalen Tubuluszellen, wird bei akuter renaler Ischämie hochreguliert (77)
Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein (L-FABP)	Vorkommen unter anderem im proximalen Tubulus von gesunden und kranken Nieren, bindet Fettsäuren und deren Verstoffwechslungsprodukte, sorgt für die Urinausscheidung dieser (78)
N-Acetyl- β -(D)-Glucosaminidase (NAG)	Lysosomales Enzym mit hohem Molekulargewicht, hohe Aktivität im proximalen Tubulus, vermehrt im Urin nach akuter Schädigung der renalen Tubuluszellen nachweisbar (79)
Cystatin C (CysC)	Cysteinproteasehemmer, wird von allen kernhaltigen Zellen produziert, wird renal ausgeschieden und frei durch die glomeruläre Membran filtriert, im proximalen Tubulus reabsorbiert und dann abgebaut (80)
Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (SuPAR)	Zirkulierende Form eines Glykosylphosphat Membranproteins, unter anderem auf Endothel und Podozyten exprimiert, stimuliert bei Hochregulierung Lymphozyten und Monozyten und die pathologische Aktivierung eines Podozytenintegrins, eine direkte renal schädigende Wirkung von hohen suPAR Leveln wird vermutet (81)

Tabelle 3: Übersicht zu Biomarkern für Nierenschädigung und ihre Charakteristika

Von den oben aufgeführten Markern ist Cystatin C der bisher am gründlichsten erforschte und in der Praxis am intensivsten genutzte Marker. Eine Formel zur direkten Berechnung der GFR aus dem Cystatinserumspiegel sowie standardisierte Messverfahren als auch genormte Referenzbereiche sorgen für die klinische Anwendbarkeit des Markers (80). Verschiedenste Studien konnten inzwischen zeigen, dass Cystatin C eine statistisch relevant höhere Sensitivität bei gleichbleibender Spezifität für die Detektion von milden Nierenfunktionsstörungen im Vergleich zum Serumkreatininspiegel hat (82, 83). Eine Aussage darüber, wie akut die Nierenschädigung ist, lässt sich allerdings ohne vorherige Vergleichswerte auch mittels Cystatin C nicht bestimmen.

Der Biomarker NGAL wurde ebenfalls bereits in zahlreichen Studien auf seine Relevanz für die akute Nephropathie mit vielversprechenden Ergebnissen getestet (56). Bereits im Jahr 2003 zeigten die ersten Untersuchungen einen frühen Anstieg der NGAL Konzentration im Urin nach akuter Tubuluszellischämie sowohl im Mausmodell als auch bei humanen Tubuluszellen (66). Systematische Suchanfragen nach Studien zum Biomarker NGAL bei akuter Nierenschädigung ergeben über 600 Ergebnisse bei der medizinischen Datenbank Pubmed.

Inzwischen sind kommerzielle Assays und Point-of-Care-Testing (POCT) Geräte vorhanden, die eine unkomplizierte und rasche Messung von NGAL in der klinischen Praxis ermöglichen (84). Nickolas et al. veröffentlichten 2008 eine Studie, bei der NGAL bei 635 Notaufnahmepatienten als Screeningparameter für eine akute Nierenschädigung evaluiert wurde. Die Performance des Markers ergab hier eine Sensitivität und Spezifität von über 90% (85). In einer 2016 veröffentlichten Metaanalyse konnten Wang et al. ebenfalls die hohe diagnostische Trennschärfe von NGAL für das Auftreten einer CIN mittels ROC-Analysen detektieren (86). Insgesamt variiert NGAL als Prädiktor für eine akute renale Schädigung allerdings je nach Studie sehr in seiner Spezifität. Besonders treffsicher ist der Biomarker bei Kindern. Es gibt auch ca. 30 Studien, die speziell die Vorhersagekraft dieses Markers für eine Nephropathie nach Kontrastmittelgabe untersucht haben. Connolly et al. veröffentlichten im Februar 2018 eine Studie, die eine 96% Spezifität von NGAL für eine CIN nach Koronarangiografie fanden, sowie eine signifikante Korrelation mit erhöhter 1-Jahres-Mortalität. Insgesamt gibt es bisher allerdings wenige Studien, die den Zusammenhang zwischen NGAL und langfristiger Nierenfunktion sowie klinischem Outcome untersucht haben (87).

Allerdings hat der Marker auch seine Schwächen. Dies hängt vor allem mit der Biochemie des Lipocalins zusammen. Der Marker kommt einerseits nicht nur in renalen Zellen, sondern auch in Lunge, Trachea und Kolon vor. Andererseits kann das Protein als Monomer, Heterodimer und Homodimer vorliegen. Leider können die Standardassays bisher nicht zwischen diesen verschiedenen Subformen unterscheiden und so kann der NGAL Spiegel durch Faktoren wie entzündliche Erkrankungen der Nieren, bei diffuser Aktivierung des „inflammatorischen Systems“ wie bei kritisch kranken Patienten, im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen oder akuten pulmonalen Erkrankungen auch ohne das Vorliegen einer akuten Nierenschädigung ansteigen (84).

Auch KIM-1 gilt seit vielen Jahren als vielversprechender Biomarker für die frühe Detektion von akuter renaler Schädigung. 1998 konnten Ichimura et al. nachweisen, dass KIM-1 in normalen proximalen Tubuluszellen der Niere nur in geringer Konzentration vorzufinden sind, während die Expression dieses Proteins 24-48 Stunden nach einem ischämischen Ereignis stark hochreguliert wird. Es konnte geschlussfolgert werden, dass KIM-1 an der Rekonstruktion des funktionalen Epithels beteiligt ist (88). In einer Folgestudie aus dem Jahr 2002 konnte KIM-1 ebenfalls als potenzieller Marker für ein frühes Erkennen einer toxisch induzierten akuten Nephropathie auch in subklinischer Ausprägung, die nicht kreatininsensibel sind, identifiziert werden (89). Akdeniz et al. fanden auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen kontrastmittelinduzierten akuten renalen Schäden und dem Anstieg von KIM-1 sechs Stunden postinterventionell nach Koronarangiografie (90).

L-FABP ist eigentlich ein Serummarker für eine Hepatozytendysfunktion. Erhöhte Urinkonzentrationen konnten allerdings bei chronischer Niereninsuffizienz und ischämischem akuten renalen Schaden detektiert werden (91). Maatman et al. wiesen bereits 1991 das Vorkommen von L-FABP im Zytoplasma von renalen proximalen Tubuluszellen nach (92). Verschiedene Studien konnten einen relevanten statistischen Zusammenhang zwischen einem L-FABP Anstieg und einem AKI auch in milden Ausprägungen nachweisen (93, 94). Bezüglich der Vorhersagekraft für eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie gibt es für das L-FABP bisher kaum Studien (79). Manabe et al fanden eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 69% (95), Bachorzewska-Gajewska et al. konnten einen sehr frühen Anstieg des Biomarker bei einer CIN bereits 2-4 Stunden postinterventionell messen (96).

Der Biomarker IL-18 ist ein immunologisch aktives Protein, welches bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Urin erhöht ist. In einer Studie von Parikh et al. sagte IL-18 im Rahmen

einer akuten renalen Schädigung bei nierentransplantierten Patienten mit einer Sensitivität und Spezifität von >90% eine AKI voraus (97). Wybraniec et al. wiesen 2017 ebenso wie He et al. 2014 einen statistisch signifikanten Anstieg von IL-18 im Urin bei Patienten mit kontrastmittelinduzierter Nierenschädigung nach (98, 99). Der Vorteil dieses Moleküls ist, dass es bereits vorhandene ELISA-Kits zur schnellen und kosteneffektiven Bestimmung gibt, da der Marker in der Immunologie schon länger klinische Anwendung findet. Doch konnte IL-18 bisher nicht in allen Studien einen prädiktiven Wert für eine akute Nephropathie zeigen (100).

MCP-1 zeigt eine hohe Spezifität für eine akute Nierenschädigung (101). Auch Osteopontin konnte als früher potentieller Marker für eine akute renale Schädigung identifiziert werden. Im Tiermodell konnte ein relevanter Biomarkeranstieg bereits 40 Minuten nach ischämischer Nephropathie festgestellt werden (77). In klinischen Studien wurde ebenfalls ein Anstieg des Osteopontins bei akuter humaner Nierenschädigung detektiert (102). Auch Clusterin konnte in experimentellen Studien früh Schäden des proximalen Tubulus anzeigen (103). Studien zur Kontrastmittelnephropathie gibt es bisher für diese 3 Biomarker nicht.

suPAR ist ein weiterer neuer vielversprechender Biomarker. Entgegen den vorher bereits beschriebenen Markern haben Patienten mit einem präinterventionell hohen suPAR Wert im Blut eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein akutes Nierenversagen nach Koronarangiografie. Dies konnte eine retrospektive Studie mit 3.827 Patienten von Hayek et al. aus dem Jahr 2020 zeigen (81).

Im Rahmen der Erforschung von neuen Biomarkern liegt inzwischen auch die Definition einer subklinischen akuten kontrastmittelinduzierten Nierenschädigung (CI-AKI) nahe, welches sich nicht über den Anstieg des Serumkreatinins, sondern über einen reinen Anstieg von vielversprechenden Biomarkern wie NGAL, L-FABP, KIM-1 oder IL-18 definiert. Da inzwischen in zahlreichen Studien der strukturelle und klinische Zusammenhang von einem Biomarkeranstieg und einer funktionellen renalen Schädigung nachgewiesen werden konnte, ist auch bei normaler eGFR von einer relevanten und möglicherweise im Langzeitverlauf und prognostisch dann auch klinisch apparenten Nephropathie auszugehen. Vergleichbar zum Troponin T für den akuten myokardialen Zelluntergang könnten in Zukunft auch renale Biomarker mit POCT Geräten bei Risikopatienten bestimmt und für frühzeitige Interventionen identifiziert werden. Die Langzeitfolgen der CI-AKI sind bisher allerdings noch kaum erforscht und ein eher theoretisches Konstrukt (55).

Andere Arbeitsgruppen erforschen die Kombination verschiedener Biomarker zur Detektion von Risikogruppen. Meersch et al. untersuchten 2017 in einer kontrollierten randomisierten klinischen Studie eine Kombination aus verschiedenen Risikofaktoren für eine Nephropathie sowie den Biomarkern TIMP-2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2) und IGFBP7 (Insulin-like Growth Factor-binding Protein 7) zur Risikostratifizierung und frühzeitigen Therapie bei Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen mussten. Hierbei zeigte sich eine signifikante Reduktion von CIN-Fällen bei Patienten, die vier Stunden nach der Intervention einen Anstieg der Biomarker zeigten und daraufhin intensiviertere prophylaktische Maßnahmen für eine akute Nierenschädigung wie Volumenmanagement und Absetzen nephrotoxischer Medikamente erhielten im Vergleich zur Kontrollgruppe (104).

Bei einer CIN handelt es sich um eine tubulointerstitielle Schädigung. Es folgt zur Übersicht nochmals eine Einteilung der Biomarker nach Entstehungsort nach Bonventre et al. (105):

Entstehungsort des Biomarkers	Biomarker
<u>Proximaler Tubulus</u>	Alpha-GST, KIM-1, NGAL, NAG, Clusterin, Osteopontin, Cystatin C, Beta-2-Mikroglobulin, Trefoil Factor 3, Gesamtprotein, Albumin, Mikroglobulin
<u>Distaler Tubulus</u>	My-GST, Osteopontin, Calbindin D28, Clusterin, Tamm-Horsfall-Protein
<u>Henle-Schleife</u>	RPA-2, Osteopontin, Tamm-Horsfall-Protein
<u>Sammelrohr</u>	Tamm-Horsfall-Protein, RPA-1, Calbindin D28
<u>Glomerulus</u>	Beta-2-Mikroglobulin, Cystatin C, Retinol Binding Protein, Podocin, Albumin, Gesamtprotein

Tabelle 4: Biomarker nach Entstehungs- bzw. Ausscheidungslokalisation in der Niere (Quelle: nach Bonventre et. al 2010 (90))

2.9. Klinische Relevanz / Bedeutung einer CAKI für die Langzeitprognose

Eine akute kontrastmittelinduzierte Nephropathie erhöht sowohl die kurzfristige als auch die langfristige Mortalität. Sie steigert die Wahrscheinlichkeit für die Verschlechterung einer bereits vorbestehenden Niereninsuffizienz, das Neuauftreten einer chronischen Nierenschädigung sowie

für die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (106). Statistisch steigt weiterhin die Gesamtmorbidität nach einem CIN, die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und es fallen erhebliche Kosten im Gesundheitssystem an (107, 108). Tritt die Nephropathie im Rahmen einer Koronarangiografie auf, erhöht sich die Komplikationsrate des Eingriffs sowie die Wahrscheinlichkeit für einen Reinfarkt (19).

Eine retrospektive Studie von 2003 wertete für 5.967 Patienten die negativen Effekte einer AKI ein Jahr nach Koronarangiografie aus. Hier zeigte sich ein signifikant höheres Auftreten der Endpunkte Tod (2,7% zu 9,5%), Myokardinfarkt (11,6% zu 24,0%) und Notwendigkeit der Revaskularisierung des Zielgefäßes (20,3% zu 28,8%) (109).

In einer großen Metaanalyse von 2009 wurden systematisch Studien bezüglich der Langzeitfolgen von akuter Nephropathie im Zeitraum 1986 bis 2007, welche eine Nachbeobachtungszeit von mindestens sechs Monaten und eine Probandenzahl von 50 oder mehr umfassten, verglichen und ausgewertet. Bezüglich der Langzeitmortalität wurden 48 Studien selektiert. Hier zeigte sich eine signifikant höhere Mortalität für Patienten mit akuter renaler Schädigung (8,9/100) im Vergleich mit Patienten ohne akute renale Schädigung (4,3/100). 27 der selektierten Studien werteten den Endpunkt „Chronische Niereninsuffizienz“ bzw. „Terminale Niereninsuffizienz“ aus. Hier lag die Inzidenz für eine Chronische Niereninsuffizienz bei 7,8/100 und für Terminale Niereninsuffizienz bei 4,9/100. Es fand allerdings kein Vergleich mit einem Probandenkollektiv ohne akute Nephropathie statt. (106)

Eine Metaanalyse von Greenberg et al. von 2014 beschäftigte sich mit der Studienlage bezüglich der Langzeitfolgen von akuter Nierenschädigung von Kindern und schloss dabei die veröffentlichten Daten von 1985 bis 2013 ein, es wurden zehn Studien selektiert. Es konnte eine höhere Mortalität sowie das gehäufte Auftreten von Hypertonie, Proteinurie, Abfall der GFR auf 60 ml/min oder weniger und terminaler Niereninsuffizienz im Langzeitverlauf mittels der Berechnung des relativen Risikos festgestellt werden. Da in den Studien selbst keine Vergleichsgruppen ohne akute Nephropathie nachbeobachtet wurden, wurden die Vergleichsdaten aus anderen Studien extrapoliert (110).

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über einige größere nach 2007 veröffentlichte Studien über die Langzeitfolgen einer akuten Nephropathie bei erwachsenen Patienten:

Studie	Patientenkollektiv	Kreatininanstieg, ab dem eine akute Nephropathie (AN) definiert wurde	Beobachtungszeitraum	Detektierte Langezeitfolgen
Parikh et al. 2008 (111)	147.007 Patienten, mittleres Alter 76,3 (kein AKI) und 77,5 (milde AKI), 78,3 (moderate AKI) bzw. 78,2 (schwere AKI) Jahre, akutes Nierenversagen im Rahmen eines Herzinfarkts	mild (0.3-0.4 mg/dl), moderat (0.5-0.9 mg/dl) und schwer (≥ 1.0 mg/dl)	Beobachtungsbeginn 1996-1998, Nachbeobachtung über 10 Jahre	Erhöhte Mortalität (10-Jahresüberleben ohne AN 31,7%, bei milder AN 21,1%, bei moderater AN 12,2%, bei schwerer AN unter 10%)
Solomon et al. 2009 (112)	294 Patienten, CKD, 78% über 65 Jahre, Kontrastmittelexposition im Rahmen einer Koronarangiografie	mindestens 25% oder 0,5 mg/dl Anstieg vom Ausgangswert innerhalb von 72 Stunden nach Kontrastmittelexposition	Beobachtungsbeginn 2006-2008, Nachbeobachtung über ca. 12 Monate	Signifikant höheres Auftreten von Adverse events (Tod, Schlaganfall, Herzinfarkt, Dialyepflichtigkeit, weitere kardiale Ereignisse) bei CIN Patienten
Wald et al. 2009 (113)	3.769 hospitalisierte Patienten mit AN, die daraufhin eine Dialyse benötigten, 13.598 gematchte Kontrollpatienten, mittleres Alter 62 Jahre	Diagnosencode "Akutes Nierenversagen" im Datenerfassungssystem	Beobachtungsbeginn 1996-2006, Nachbeobachtung über median 3 Jahre	Signifikant höhere Rate an Patienten mit chronischer Hämodialyse nach akuter Nierenschädigung (2,63/100 vs. 0,91/100)
James et al. 2011 (114)	14.782 Patienten, mittleres Alter 62,6 (kein AKI) bzw. 67,4 (AKI St. I) bzw. 68 Jahre (AKI St. II), Kontrastmittelexposition bei einer Koronarangiografie	Gemäß der AKIN Stadien	Beobachtungsbeginn 2004-2006, Nachbeobachtung über median 19,7 Monate	Anstieg der Hazard Ratio für Mortalität, terminale Niereninsuffizienz, Hospitalisierung bei Herzinfarkt, Schlaganfall und AN, im Falle von AKIN 2/3 mehr als bei AKIN 1
Wi et al. 2011 (115)	1.041 Patienten, Kontrastmittelexposition bei einer Koronarangiografie bei Herzinfarkt, mittleres Alter 61,8 (CIN) bzw. 67,6 (kein CIN) Jahre	mindestens 25% oder 0,5 mg/dl Anstieg vom Ausgangswert innerhalb von 48 Stunden nach Kontrastmittelexposition	Beobachtungsbeginn 2005-2009, Nachbeobachtung über 2 Jahre	Signifikant höhere Mortalität sowie Auftreten des kombinierten Endpunkts Tod/Dialyse in der CIN Gruppe

Neyra et al. 2013 (116)	821 Patienten, mit oder ohne CKD, mittleres Alter 68,4 bzw. 69,7 Jahre (CKD, mit/ohne CIN) und 59,0 bzw. 60,4 (kein CKD, mit/ohne CIN), Kontrastmittelexposition bei einer Koronarangiografie	mindestens 25% oder 0,5 mg/dl Anstieg vom Ausgangswert innerhalb von 72 Stunden nach Kontrastmittelexposition	Beobachtungsbeginn 2008-2009, Nachbeobachtung über ca. 12 Monate	Signifikant höhere Mortalität, Dialysepflichtigkeit und Fortschreiten der Niereninsuffizienz für Patienten mit CIN mit und ohne CKD
Abe et al. 2014 (117)	4.371 Patienten mit und ohne CKD, Kontrastmittelexposition im Rahmen einer Koronarangiografie, mittleres Alter 67,7 Jahre	3 Definitionen: Kreatininanstieg $\geq 25\%$ (1), Kreatininanstieg ≥ 0.5 mg/dl (2), Kreatininanstieg ≥ 0.3 mg/dl (3)	Beobachtungsbeginn 2000-2002, Nachbeobachtung über ca. 12 Monate	Für Patienten mit CIN nach Definition 2 und CKD signifikant höhere Mortalität
Pesarini et al. 2016 (118)	216 Patienten, Kontrastmittelexposition bei einer Koronarangiografie, mittleres Alter 71,8 Jahre, CKD Stadium 2-3 vorbekannt	3 Definitionen: Kreatininanstieg $\geq 25\%$ (1), Kreatininanstieg ≥ 0.5 mg/dl (2), Kreatininanstieg ≥ 0.3 mg/dl (3)	Nachbeobachtung über ca. 3 Jahre	Signifikant häufigeres Eintreten von Adverse events (Herzinfarkt, Tod, Dialyse, Schlaganfall, ...) bei Patienten mit AN nach Definition 3
Sun et al. 2018 (119)	696 Patienten, Kontrastmittelexposition im Rahmen einer Koronarangiografie bei akutem Myokardinfarkt, mittleres Alter 61,2 Jahre	mindestens 25% oder 0,5 mg/dl Anstieg vom Ausgangswert innerhalb von 72 Stunden nach Kontrastmittelexposition	Beobachtungsbeginn 2009-2013, Nachbeobachtung über median 2,8 Jahre	Erhöhte Langzeitmortalität in der Gruppe der Patienten mit CIN
Lee et al. 2019 (120)	1.261 Patienten, welche ein dialysepflichtiges AN nach herzchirurgischem Eingriff entwickelten	Akute Dialysepflichtigkeit nach herzchirurgischem Eingriff	Beobachtungsbeginn 2006-2015, Nachbeobachtung median 3,33 Jahre	Erhöhte Mortalität, terminale Niereninsuffizienz und schwere kardiale Ereignisse bei Patienten mit dialysepflichtigem AN

Tabelle 5: Übersicht über einige größere Studien zu den AKI Langzeitfolgen ab 2008

Die Arbeitsgruppe um Coca SG sowie das TRIBE-AKI Konsortium (Translational Research Investigating Biomarker Endpoints in AKI Study) beschäftigten sich über einen Zeitraum von drei

Jahren mit neuen Biomarkern für die akute Nierenschädigung nach herzchirurgischen Eingriffen und deren Relevanz für die Langzeitprognose der Patienten. Hierbei konnten eine erhöhte Langzeitmortalität und mehr kardiovaskuläre Ereignisse im Verlauf bei Erhöhung von NGAL, IL-18, KIM-1, L-FABP oder Albumin im Urin nach dem herzchirurgischen Eingriff gezeigt werden (121, 122).

Budano et al. veröffentlichten 2020 eine Studie mit 713 Patienten und einem Follow-up Intervall von zehn Jahren zum prognostischen Wert von Cystatin C Messungen 24 Stunden vor Koronarangiographie. Hierbei konnte sowohl ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Cystatin C $\geq 1,4$ mg/l und einer Nephropathie nach Koronarangiografie als auch einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Versterben insgesamt, den kardiovaskulären Tod und einem kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, akutem Koronarsyndrom und akutem Lungenödem nachgewiesen werden (123).

Auch wenn es viele Studien gibt, die in den letzten Jahren die Performance von verschiedenen Biomarkern als Marker für eine akute Nephropathie nach Koronarangiografie untersucht haben und auch einige Studien, die sich mit den Langzeitfolgen dieser beschäftigen, fehlen nach dem aktuellen Stand (basierend auf einer systematischen PubMed Suche Stand 15.04.2020) bis auf die oben genannte Studie zum Cystatin C Studien, welche die prognostische Bedeutung von neuen Biomarkern für die Langzeitfolgen der AKI nach Koronarangiografie untersuchen.

2.10. Fragestellungen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit verfolgte folgende Fragestellungen:

1. Hat eine Nephropathie im Rahmen einer Koronarangiografie negative Langzeiteffekte für die betroffenen Patienten? Welche Effekte sind dies und welche Prädiktoren gibt es hierfür?
2. Gibt es prädiktive Biomarker, die Eingang in die klinische Versorgung finden und für die Risikostratifizierung von Patienten für eine Nephropathie nach Koronarangiografie genutzt werden könnten?
3. Ist eine Nephropathie nach Koronarangiografie selbst ein Risiko für eine schlechtere Langezeitprognose von Patienten oder handelt es sich nur um den Ausdruck eines schlechteren Gesundheitszustands?

3. Methodik

Für die Erforschung der oben genannten Problematik wurde eine prospektive Fall-Kontrollgruppen-Studie als sinnvoll erachtet. Hierfür wurde eine Nachbeobachtung an einer bereits bestehenden Probandengruppe vorgenommen.

3.1. Probandenauswahl

Die Auswahl der Probanden erfolgte aus der Gruppe der Teilnehmer der Studie des SAFE-T Consortiums zur Etablierung von neuen hoch spezifischen und sensiblen Biomarkern für die Früherkennung von kontrastmittelinduzierter Nephropathie.

3.2. SAFE-T-Consortium und Aufbau der Biomarkerstudie

„IMI SAFE-T“ steht für „innovative medizinische Initiative – sichere und schnellere evidenzbasierte Umsetzung“ (Safer and Faster Evidence-based Translation). Es handelt sich dabei um einen Zusammenschluss aus Mitgliedern verschiedener europäischer Krankenhäuser, Laboratorien, der pharmazeutischen Industrie und Gesundheitsbehörden. Ziel der Gruppe ist die Organisation und Koordination von Studien, in denen humane Proben gewonnen, gelagert und systematisch analysiert werden (124).

2011 initiierte das SAFE-T Konsortium eine multizentrische prospektiv randomisierte Fall-Kontroll-Studie zur Identifikation von neuen Biomarkern zur frühen Detektion von medikamentös-induzierten Schäden an Nieren, Leber und Gefäßen. Ziel sollten nicht nur eine Nutzung zur Prüfung der Sicherheit von neuen Arzneimitteln, sondern vor allem auch die Erkennung von Risikopatienten für Organschäden beziehungsweise die Früherkennung dieser Schäden mit einer Prognoseverbesserung durch eine frühere Behandlung sein (125).

Ein Arm der Studie suchte nach Biomarkern für kontrastmittelinduzierte Nierenschäden. In Deutschland wurden hierfür Proben an zwei Studienzentren, dem Charité Virchow Klinikum und der Universitätsklinik Aachen, gesammelt. Am Virchow Klinikum nahmen insgesamt 167 Patienten im Zeitraum von März 2011 bis Juli 2013 teil.

3.3. Auswahlkriterien der Probanden

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, welche eine geplante Koronarangiografie erhielten und in diesem Rahmen ≥ 100 ml jodhaltiges Kontrastmittel. Es folgen die genauen Ein- und Ausschlusskriterien.

3.3.1. Einschlusskriterien

Einschlusskriterien
Männer und Frauen ab 18 Jahren
Chronische Niereninsuffizienz Stadium III-IV (eGFR 15-59 ml/min)
Vorhandensein von mindestens einem der folgenden zusätzlichen Risikofaktoren für ein akutes Nierenversagen:
<i>Diabetes mellitus</i>
<i>eGFR < 45 ml/min</i>
<i>Chronische Herzinsuffizienz</i>
<i>Hypotension (RR < 90/60 mmHg)</i>
<i>Intraaortale Ballonpumpe</i>
<i>Alter > 75 Jahre</i>
<i>Anämie mit Hb < 10 g/dl</i>
<i>Patienten, die für eine Koronarangiografie mit möglicher Intervention oder eine periphere arterielle Intervention vorgesehen waren</i>

Tabelle 6: Einschlusskriterien für die SAFE-T Studie

Weiterhin wurde eine Gruppe von gesunden Probanden, die nach Alter und Geschlecht gematched wurden und kein Kontrastmittel erhielten, akquiriert.

3.3.2. Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien
Chronische Niereninsuffizienz Stadium V (eGFR < 15 ml/min)
Dialysepatienten
Nierentransplantierte Patienten
Einnahme von folgenden Substanzen 7 Tage vor Beginn und während der Studienteilnahme:
<i>Kreatinhaltige Nahrungsergänzungsmittel</i>
<i>Medikamente, welche die tubuläre Kreatininausscheidung anregen wie Trimethoprim und Cimetidin</i>
Größere chirurgische Eingriffe in unmittelbarer Nähe zum Studienzeitpunkt
Einnahme von nephrotoxischen Medikamenten 1 Monat vor Beginn und während der Studienteilnahme (z.B. Aminoglycoside, NSAID dauerhaft, Einnahme von Diuretika ACE/AT1 Hemmer erlaubt)
Intensive sportliche Aktivität im Studienzeitraum

Tabelle 7: Ausschlusskriterien für die SAFE-T Studie

3.4. Ablauf der Probengewinnung

Jeder Studienpatient durchlief ein Screening und verschiedene Visiten, zu denen standardisiert unterschiedliche Proben gewonnen und Daten erhoben wurden.

Weiterhin wurden den Patienten durch den Studienarzt Ablauf und Zielsetzung der Studie erläutert und sie erhielten einen Informations- und Einwilligungsbogen sowie ausreichend Bedenkzeit bezüglich ihrer potenziellen Studienteilnahme. Je nach Ergebnis der Screenings wurden die

Probanden dann in die Studie ein- oder ausgeschlossen. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Screeningparameter:

Screeningparameter
Demografischen Daten (Alter, Geschlecht, Herkunft)
Körpergewicht/-größe
Blutdruck
Anamnese mit Erhebung der aktuellen Krankheitssituation und der Vorerkrankungen
Aktuelle Medikation
Körperliche Untersuchung
Entnahme von Blut- und Urinproben

Tabelle 8: Screeningparameter der SAFE-T Studie

Nach erfolgreichem Durchlaufen des Screenings wurden in bis zu 7 Visiten Blut- und Urinproben von den Patienten entnommen. Die so gesammelten Proben wurden bei -80 Grad Celsius eingefroren und später in zentrale Studienlabore für die Biomarkeranalyse gesandt. Die folgende Tabelle zeigt den Ablauf der Visiten:

Visite 1	Fand am Tag 0 vor Applikation des jodhaltigen Röntgenkontrastmittels statt, Entnahme von Blut- und Urinproben
Visite 2	Entnahme von Blut- und Urinproben 4-6 Stunden nach Kontrastmittelgabe
Visite 3	Entnahme von Blut- und Urinproben 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe

Visite 4	Entnahme von Blut- und Urinproben 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe
Visite 5	Nur bei Patienten durchgeführt, die ein akutes kontrastmittelinduziertes Nierenversagen entwickelten Entnahme von Blut- und Urinproben 7 Tage nach Kontrastmittelgabe
Visite 6	Nur bei Patienten durchgeführt, die ein akutes kontrastmittelinduziertes Nierenversagen entwickelten Entnahme von Blut- und Urinproben 14 Tage nach Kontrastmittelgabe
Visite 7	Nur bei Patienten durchgeführt, die ein akutes kontrastmittelinduziertes Nierenversagen entwickelten Entnahme von Blut- und Urinproben 21 Tage nach Kontrastmittelgabe

Tabelle 9: Übersicht der Visiten der SAFE-T Biomarker Studie

3.5. Biomarkeranalysen

3.5.1. Zwischenanalyse

Zur Auswahl der vielversprechendsten Biomarker für ein akutes Nierenversagen für die Messung der Proben des gesamten Patientenkollektivs wurde eine Zwischenanalyse durchgeführt. Für diese wurden nur Patienten einbezogen, welche bis zum 01.10.2012 für die Studie rekrutiert wurden. Ziel war es, die vielversprechendsten Biomarker für eine vollständige Analyse auszuwählen. Aus diesem Kollektiv wurden dann 20 Patienten mit CAKI und 20 Patienten ohne CAKI für eine Biomarkeranalyse ausgewählt.

In der Stage Zwischenanalyse wurden folgende Biomarker gemessen:

Biomarker	Messung aus	Testmethode	Labor
α -1 Mikroglobulin	Urin	ELISA, Luminex	EDI, Argutus
Retinol Binding Protein-4 (RBP-4)	Urin	ELISA	NMI
Glutathion-S-Transferase- α (GST- α)	Urin	ELISA, Luminex	EDI, Argutus
Aquaporin-2	Urin	LC-MS	Sanofi

Neutrophil Gelatinase associated Lipocalin (NGAL)	Serumblut, Urin	Luminex	EDI
Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 (TIMP-1)	Urin	ELISA, Luminex	EDI, Argutus
Interleukin-18 (IL-18)	Serumblut, Urin	ELISA	NMI
Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)	Urin	ELISA	NMI
Kreatinin	Serumblut, Urin	Jaffé-Reaktion	Labor Berlin
Cystatin C	Serumblut, Urin	ELISA, Luminex	EDI, Argutus
Trefoil Factor 3 (TFF-3)	Urin	Luminex	EDI
Clusterin	Urin	Luminex	EDI
Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1)	Urin	Luminex	EDI
Calbindin	Urin	Luminex	EDI
Collagen IV	Urin	ELISA	Argutus
Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein (L-FABP)	Urin	ELISA	Argutus
Connective Tissue Growth Factor	Urin	Luminex	EDI
Osteopontin	Urin	Luminex	EDI
Albumin	Urin	Biuret Methode	Labor Berlin
Protein	Urin	Biuret Methode	Labor Berlin
eGFR	/	MRDR-Formel	Labor Berlin
Human Collecting Duct Antigen	Urin	Luminex	Argutus

Tabelle 10: Biomarker der Zwischenanalyse

Die Messungen der Biomarker fanden in den Laboren der Argutus Medical Limited, des Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Instituts an der Universität Tübingen (NMI), der EKF Diagnostics (66), der Sanofi Gruppe und im Labor Berlin statt. Anschließend erfolgte eine Auswertung der Daten mittels ROC-Analysen. Hierbei wurden jeweils die Daten der Patienten,

welche Kontrastmittel erhielten mit einer Kontrollgruppe, welche kein Kontrastmittel appliziert bekam, verglichen.

3.5.2. Endgültige Biomarkeranalyse

Die folgenden 10 Biomarker, welche in der Zwischenanalyse die höchsten AUC-Werte für das akute Nierenversagen erzielten (also möglichst nah an 1) sowie in Bezug auf technische Validierung der Messungen, Variabilität und Reproduzierbarkeit die besten Ergebnisse erbrachten, wurden für Messung an einem größeren Patientenkollektiv ausgewählt:

Biomarker	Messung aus	Testmethode	Labor
α -1 Mikroglobulin	Urin	ELISA, Luminex	EDI, Argutus
Glutathion-S-Transferase- α (GST- α)	Urin	ELISA	EDI
Neutrophil Gelatinase associated Lipocalin (NGAL)	Urin	Luminex	EDI
Kreatinin	Serumblut	Jaffé-Reaktion	Labor Berlin
Cystatin C	Serumblut, Urin	ELISA, Luminex	EDI, Argutus
Clusterin	Urin	Luminex	EDI
Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1)	Urin	Luminex	EDI
Osteopontin	Urin	Luminex	EDI
Albumin	Urin	Biuret Methode	Labor Berlin
Protein	Urin	Biuret Methode	Labor Berlin
eGFR	/	MRDR-Formel	Labor Berlin

Tabelle 11: Biomarker der endgültigen Studie

Die Analyse der oben aufgeführten Biomarker erfolgte für insgesamt 120 Patienten aus dem Kontrastmittelexpositionsarm der Studie. Die Auswahl dieser Probanden wurde anhand der

Vollständigkeit des Probenmaterials vorgenommen. Trotzdem gab es auch bei diesem Patientenkollektiv bei insgesamt sechs Patienten nicht in ausreichender Menge asserviertes Probenmaterial, um alle Messungen durchführen zu können. Dies lässt sich auf punktuell zu geringe Mengen von gewonnenen Blut- und Urinproben im Vergleich zu den multiplen benötigten Analysen im Nachhinein zurückführen.

3.6. Laborverfahren

Zur Bestimmung der Biomarker wurde im Falle des Kreatinins die Jaffé-Reaktion eingesetzt. Die GFR wurde mittels CKD-EPI-Formel berechnet und die Proteinuriediagnostik erfolgte mittels Biuret-Methode. Die restlichen Biomarkeranalysen wurden mit ELISA-Kits durchgeführt. Es folgt eine genauere Beschreibung der verschiedenen Verfahren.

3.6.1. Jaffé-Reaktion

Die Jaffé-Reaktion beruht auf einer chemischen Reaktion zwischen Pikrinsäure und Kreatinin in basischem Milieu, die ein orangefarbenes Produkt hervorbringt. Der Grad der Verfärbung einer solchen Lösung gibt die Konzentration der Verbindung und somit den Kreatiningehalt wieder. Zur Entstörung der Reaktion durch Bindung anderer Moleküle an Pikrinsäure kann Kreatinin an Fullerde gebunden oder seine spezifische Reaktionsgeschwindigkeit gemessen werden (126).

3.6.2. CKD-EPI-Formel

Die Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ist eine Methode zur Berechnung der GFR, die insbesondere bei milder Niereninsuffizienz eine genauere Abschätzung der tatsächlichen Nierenfunktion als die Modifikation of Diet in Renal Disease (MDRD)- oder Cockcroft-Gault-Formel erlaubt (127). Die Berechnung erfolgt nach der folgenden Formel:

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{SKr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{SKr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Alter}}$$

Legende:

SKr = Serumkreatinin [mg/dL]

Geschlechtsabhängiger Faktor $\kappa = 0,7$ (Frau) bzw. $0,9$ (Mann)

Geschlechtsabhängiger Faktor $\alpha = -0,329$ (Frau) bzw. $-0,411$ (Mann)

min = Minimum von SKr/κ und 1

max = Maximum von SKr/κ und 1

Alter = Lebensalter [Jahre]

3.6.3. Biuret-Methode

Mittels der Biuret-Methode können Proteine nachgewiesen und quantifiziert werden. Das Verfahren beruht auf der Komplexbildung der in der Biuret-Agens vorhandenen 2-fach positiv geladenen Kupferionen mit den in Proteinen enthaltenden Peptidbindungen. Der Komplex nimmt im alkalischen Milieu eine rotviolette Farbe ein, welche bei 546 nm photometrisch gemessen werden kann und dessen Färbungsintensität von der Quantität der Proteine abhängt (128).

3.6.4. ELISA Methode

Ein ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) ist ein auf Antigen-Antikörper-Bindungen basierendes Nachweisverfahren. Beim klassischen ELISA wird die Substanz, dessen Konzentration zu bestimmen ist, auf einer Trägerfläche immobilisiert. An dieses Antigen bindet dann ein Antikörper, an den ein weiterer enzymgekoppelter Antikörper gekoppelt wird. Durch eine von diesem Enzym katalysierte Farbreaktion erfolgt schließlich der Nachweis der Ausgangssubstanz (129).

Die bis zu diesem Punkt beschriebenen Patientenrekrutierungen, Materialentnahmen, Datenerhebungen und Labormessungen wurden durch Mitglieder des SAFE-T Consortiums vorgenommen. Die nun folgende Methodik beschreibt die eigene Arbeit.

3.7. Rekrutierung der Follow-up Gruppe

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte von Februar 2013 bis April 2014. Hierfür wurden zuerst in zwei Zeitabschnitten schriftliche Einladungen an Patienten verschickt. Im ersten Zeitabschnitt

im Februar 2013 erhielten alle Patienten, deren erste Studienteilnahme bis zu diesem Zeitpunkt bereits mindestens ein Jahr zurücklag, eine Einladung zur Teilnahme an der Follow-up Studie, im Dezember 2013 erhielten die restlichen Patienten, die an der ersten SAFE-T Studie teilgenommen hatten, eine schriftliche Einladung.

Der Brief enthielt jeweils ein formelles Anschreiben mit der Einladung zu einer Nachkontrolle von Blut- und Urinwerten sowie einer erneuten Befragung, einen standardisierten Antwortbogen und einen Freiumschlag.

Patienten, welche postalisch nicht erreichbar waren, wurden telefonisch kontaktiert und zur Follow-up Studie eingeladen. Waren die Patienten nicht bereit, für die Probenentnahme zur Charité zu kommen, wurde ihnen ein Hausbesuch angeboten. Weiterhin wurden anderweitige Kontrollbesuche der Patienten an der Charité mit Bestimmung des Serumkreatinins für die Erfassung der aktuellen Nierenfunktion über das Labor Berlin genutzt.

Im Falle einer Ablehnung der erneuten Blut- und Urinabnahme erfolgte eine telefonische Befragung zum Dialysestatus. Bei Patienten, die telefonisch nicht befragt werden konnte, wurde erneut ein Brief versendet, der einen Fragebogen zum Thema Nierenstatus und einen Freiumschlag umfasste.

Da einige Patienten weder postalisch noch telefonisch ansprechbar waren, wurde durch eine offizielle Anfrage der Charité an das Einwohnermeldeamt ermittelt, ob diese Patienten noch lebten oder bereits verstorben waren.

3.8. Gewinnung und Verarbeitung des Probenmaterials

Die Blutproben wurden durch eine peripher-venöse Blutentnahme gewonnen. Es wurden jeweils drei Serum-, ein Citrat-, und ein EDTA-Röhrchen abgenommen. Zwei der Serumröhrchen wurden im Forschungslabor verarbeitet, die restlichen Blutproben sind innerhalb von einer Stunde an das Zentrallabor der Charité Campus Virchow verschickt worden, um dort auf folgende Parameter untersucht zu werden:

Serumröhrchen: Natrium, Kalium, Chlorid, Harnstoff, Kreatinin, Protein, Albumin
EDTA-Röhrchen: kleines Blutbild
Citrat-Röhrchen: Quick und PTT

Des Weiteren wurde Mittelstrahlurin von jedem Patienten gewonnen. Dieser wurde einerseits in einem entsprechenden Röhrchen innerhalb von einer Stunde nach Abnahme an das hauseigene Zentrallabor gesendet und andererseits selbst im Labor der AG Schindler im Virchow Klinikum verarbeitet. Folgende Analysen erfolgten im Zentrallabor:

Urinröhrchen: Natrium, Kalium, Harnstoff, Kreatinin, Protein, Albumin

Ein Teil der Urin- und Serumproben wurden im Forschungslabor der AG Schindler innerhalb von einer Stunde nach Gewinnung zentrifugiert. Das Serum und der verbleibende sedimentfreie Urin wurden dann abpipettiert, aliquotiert und für eventuelle spätere Forschungszwecke bei -180 Grad Celsius eingefroren.

3.9. Einteilung in Fall- und Kontrollgruppe

Für die Einteilung in Fall- und Kontrollgruppe musste zuerst eine Festlegung der Definition erfolgen, welche Patienten im Rahmen der Biomarkerstudie eine kontrastmittelinduzierte renale Schädigung hatten und welche nicht. Hierfür wurde für jeden Probanden der maximale Anstieg des Serumkreatinins innerhalb von 48 Stunden nach Kontrastmittelapplikation berechnet. Lag dieser bei $\geq 0,3$ mg/dl, wurde dies als ein akutes Nierenversagen nach Koronarangiografie (CAKI) definiert und der Patient in die Fallgruppe eingeordnet. Bei einem Serumkreatininanstieg um $< 0,3$ mg/dl oder einem Abfall des Serumkreatinins wurde dies nicht als CAKI gewertet und der Proband der Kontrollgruppe zugeordnet. Die Wahl des Kriteriums Serumkreatininanstieg $\geq 0,3$ mg/dl als Definition für die akute kontrastmittelinduzierte Nierenschädigung beruht darauf, dass diese in anderen Studien die beste Vorhersagekraft für Langzeitereignisse hatte (118).

3.10. Statistische Analyse

Die Angabe von verschiedenen Patientenkollektiven erfolgte immer mit Angabe des prozentualen Anteils an der übergeordneten Patientengruppe. Bei den Prozentangaben wurde auf ganze Zahlen gerundet. Bei den Berechnungen von Konfidenzen, Signifikanzen und AUC-Werten wurde auf zwei Nachkommastellen gerundet, eine Ausnahme wurde bei der Angabe von Signifikanzen gemacht, wenn die ersten beiden Nachkommastellen sich auf null beliefen. Befanden sich hinter dem Komma nur Nullen, wurden diese nicht ausgeschrieben.

Bei der Auswertung der Patientencharakteristika wurden für normalverteilte Daten Mittelwert und Standardabweichung angegeben, für nicht normalverteilte Daten erfolgte die Angabe von Median sowie 1. und 3. Interquartilsabstand. Die Prüfung der Normalverteilung erfolgte mit dem D'Agostino & Pearson Test, da dieser Test im Vergleich zum Shapiro-Wilk Test besser für sich zum Teil wiederholende Werte und sensitiver als der Kolmogorov-Smirnov Test ist. Für die Analyse von signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen wurde bei nicht normalverteilten, unverbundenen Daten der Mann Whitney Test eingesetzt, für normalverteilte Daten kam der T-Test für unverbundene Stichproben zum Einsatz. Bei kategorialen, unverbundenen Stichproben wurde der Fisher's exact Test eingesetzt, da dieser bei kleinen Stichproben genauere Ergebnisse als der Chi-Quadrat-Test liefert. Analysen mit verbundenen Stichproben wurden nicht durchgeführt. Da es sich hier um multiple Testungen handelt, wurde eine Korrekturberechnung des Alpha-Fehlers mittels der Holm-Sidak Methode vorgenommen, wobei $\alpha=0,05$ gesetzt wurde. Es wurde sich für den Holm-Sidak Test entschieden, da dieser noch genauere Ergebnisse als der Bonferroni-Test ergibt (130).

Die Signifikanz wurde mittels des p-Wertes angegeben, wobei von einem signifikanten Ergebnis bei einem $p<0,05$ ausgegangen wird. Dies stellt sicher, dass der berechnete Wert zu 95% im Konfidenzintervall und die Irrtumswahrscheinlichkeit nur bei 5% liegt.

Zur Analyse der Mortalität im Vergleich von Fall- und Kontrollgruppe wurde eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt, da dies die gängigste Vorgehensweise bei Überlebenszeitanalysen ist. Zur Feststellung, ob ein signifikanter Unterschied zwischen CAKI und nicht CAKI Gruppe besteht, wurde der Log-rank Test eingesetzt, da es sich um unverbundene Stichproben handelt und der Test im Vergleich zum Gehan-Breslow-Wilcoxon Test mehr standardisiert ist.

Bei der Auswertung der Langzeitkreatininverläufe wurde eine Gruppenanalyse durchgeführt. Auch hier waren die Stichproben unverbunden. Zur Testung auf Normalverteilung wurde der

Anderson-Darling Test genutzt, da dieser eine höhere Trennschärfe als der Kolmogorov-Smirnov Test hat. Bei nicht normalverteilten Werten wurde zu Berechnung des Signifikanzniveaus der Mann Whitney Test eingesetzt, da dies der anerkannteste Test für diese Analysen ist.

Die Vorhersagekraft des CAKI für bestimmte Endpunkte wurde mit Hilfe von Kontingenzanalysen geprüft. Hierbei wurde das relative Risiko mit dem Koopman Asymptotic Score statt der Katz-Methode bestimmt, da auch Werte mit 0 auftraten und die Berechnung nach Katz in diesem Fall keinen genauen Wert ergibt. Bei der Sensitivität, Spezifität sowie positiver und negativer prädiktiver Wert kam die Hybridmethode nach Wilson/Brown zum Einsatz, da die Methodik nach Clopper und Pearson keine hohen Konfidenzintervalle berücksichtigt.

Für die Biomarkeranalysen wurden ROC-Analysen (Receiver-Operating-Characteristics) durchgeführt und die jeweiligen AUC-Werte (Area-Under-the-Curve) bestimmt. Dies ist ein zuverlässiges Verfahren zur Güteprüfung von Testmethoden, welches Sensitivität und Spezifität eines Tests gegeneinander abwägt (131). Die Signifikanz wurde nach Wilson/Brown bestimmt. Aufgrund der multiplen Testungen wurde eine Korrekturberechnung des Alpha-Fehlers mittels der Holm-Sidak Methode vorgenommen.

Die Biomarkerrohdaten wurden einer externen Tabelle, welche vom offiziellen Statistiker der „SAFE-T“ Studie erstellt wurde, entnommen. Die Tabelle enthielt Daten für die Biomarker Serumkreatinin und GFR sowie Albumin, Gesamtprotein, Clusterin, NGAL, Osteopontin, Cystatin C und KIM-1 im Urin.

Die statistische Analyse erfolgte mithilfe des Programms Graph Pad Prism in der Version 8.0.1.

3.11. Richtlinien

Diese Dissertation ist gemäß der „Grundsätze der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ erstellt worden. Es wurde auch eine entsprechende Vorlesung zu diesem Thema besucht.

Der AG Schindler liegt ein Ethikvotum für die SAFE-T Studie zur Entnahme und Verarbeitung von Blut- und Urinproben vor. Alle Patienten waren bereits im Rahmen dieser Studie aufgeklärt worden und hatten schriftlich in die Probenentnahme, Befragung und anonymisierte Auswertung ihrer Daten eingewilligt.

Die Verarbeitung der Proben erfolgte in einem Labor der Charité mit der Sicherheitsstufe 2.

4. Ergebnisse

4.1. Patientengruppen

Von den ursprünglich 167 für die erste „SAFE-T“ Studie rekrutierten Patienten waren nach Prüfung der Vollständigkeit der Visiten 120 Patienten für eine Bestimmung der vielversprechendsten Biomarker ausgewählt worden. Nur diese 120 Patienten wurden für die Auswertung der hier durchgeführten Follow-up Studie in Betracht gezogen. Hiervon erlitten 22 Patienten (18%) ein akutes Nierenversagen postinterventionell und fallen somit in die Fallgruppe. Bei 98 Patienten (82%) kam es im Rahmen der Koronarangiografie zu keinem Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 0,3 mg/dl, sie gehören hiermit zur Kontrollgruppe.

In der Fallgruppe gelang bei allen 22 Patienten (100%) eine Nachbeobachtung des Überlebens. 16 Patienten (73%) gaben im Rahmen der Follow-up Befragung an, ob sie dialysepflichtig sind oder nicht, von insgesamt 14 Patienten (64%) konnte 12-24 Monate nach der ersten Studienteilnahme erneut ein Serumkreatininwert über das Zentrallabor des Charité Virchow Klinikums (Labor Berlin) ermittelt werden.

Bei der Kontrollgruppe konnte bei 97 von 98 Patienten (99%) das Überleben ermittelt werden, im Falle von einem Patienten (1%) gelang keine Nachbeobachtung. Insgesamt 79 Patienten (81%) gaben Auskunft über ihren Dialysestatus, eine Nachverfolgung des Serumkreatinins war im Falle von 53 Patienten (54%) möglich.

Die nachfolgende Grafik veranschaulicht nochmals die Zusammensetzung der Patientengruppen:

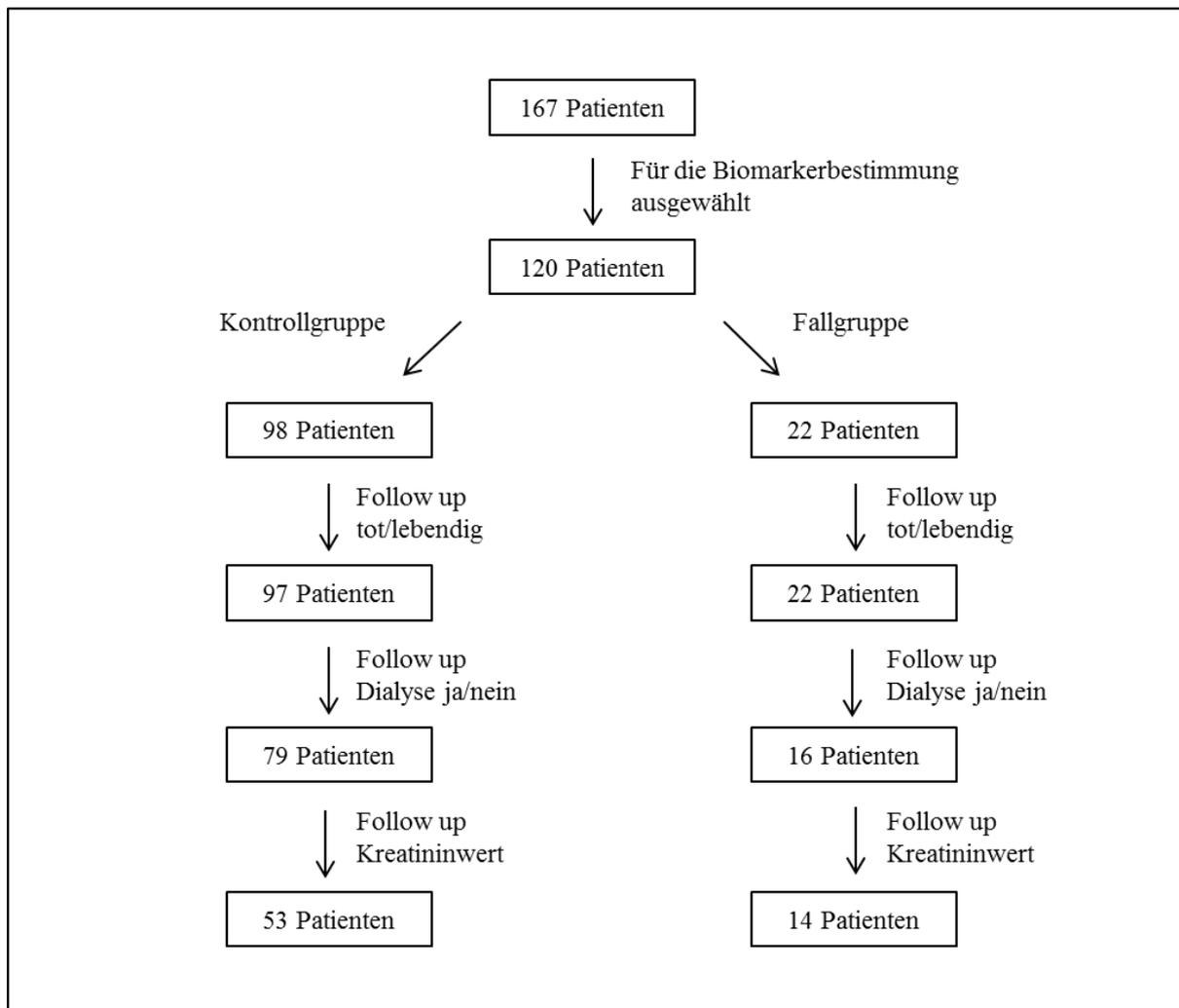


Abbildung 2: Schematische Übersicht der Aufteilung in Fall- sowie Kontrollgruppe

4.2. Patientencharakteristika

Für die 119 erfolgreich nachbeobachteten Patienten von den insgesamt 120 eingeschlossenen Patienten wurden verschiedene Patientencharakteristika, die bereits im Rahmen der ersten „SAFE-T“ Studie erhoben wurden, statistisch ausgewertet. Ein Patient konnte weder telefonisch noch postalisch erreicht beziehungsweise durch das Einwohnermeldeamt erfasst werden.

Zuerst wurden Basischarakteristika wie Alter, Geschlecht, Herkunft und Body-Mass-Index (BMI) verwertet. Es ergab sich für die Fallgruppe ein medianes Alter von 70,5 (62,5-75) Jahren und von 74 (67,5-78) Jahren für die Kontrollgruppe. Statistisch ist das Alter der beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p(k)=0,93$). In der Fallgruppe befanden sich insgesamt 6 Frauen (27%), in der Kontrollgruppe 23 Frauen (23%). Der durchschnittliche BMI lag in der Fallgruppe

bei $31,68 \pm 4,16$, wobei er in der Kontrollgruppe bei $28,69 \pm 4,71$ lag. Hier ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p(k)=0,15$).

Als Parameter für den Gesundheitszustand der Patienten zu Beginn der Studienteilnahme wurden die glomeruläre Filtrationsleistung (GFR) zur Abschätzung der Nierenfunktion sowie die Vorerkrankungen und die Vormedikation ausgewertet. Hierbei betrug die Ausgangs-GFR in der Fallgruppe $47,67 \pm 18,66$ ml/min und in der Kontrollgruppe $49,47 \pm 13,9$ ml/min. Mit einem $p(k)=1$ besteht hier kein signifikanter Unterschied zwischen Fall- und Kontrollpatienten.

Die häufigsten Vorerkrankungen in der Fallgruppe waren die Arterielle Hypertonie (95%), die Lipidstoffwechselstörung (64%), der Diabetes mellitus Typ II (55%), die ischämische Herzkrankheit (55%) und der Herzfehler (43%). In der Kontrollgruppe waren es die Arterielle Hypertonie (93%), die Ischämische Herzkrankheit (63%), die Lipidstoffwechselstörung (60%) und der Diabetes mellitus Typ II (43%).

Vorherrschende Medikationen in der Fallgruppe bestanden in ACE/AT1 Hemmern (95%), Thrombozytenaggregationshemmern (91%), Diuretika (91%), Beta Blockern (91%) und Statinen (86%). In der Kontrollgruppe wurden hauptsächlich ACE/AT1 Hemmer (89%), Beta Blocker (87%), Thrombozytenaggregationshemmer (87%), Statine (74%) und Diuretika (68%) eingenommen.

Weiterhin wurden zur Abschätzung des Risikoprofils der Patienten die applizierte Kontrastmitteldosis im Rahmen der Koronarangiografie sowie schwerwiegende Zwischenfälle herangezogen. In der Fallgruppe wurden im Median 104 (83,75-190,8) ml Kontrastmittel verabreicht, in der Kontrollgruppe 100 (72-178) ml. Die Dosis war in den beiden Gruppen nicht signifikant verschieden ($p(k)=1$).

Insgesamt traten in der Fallgruppe bei drei Patienten (14%) ernstere Zwischenfälle auf, in der Kontrollgruppe traf dies auf neun Patienten (9%) zu. Hiervon wurde ein Patient intensivpflichtig, zwei Patienten erlitten ein vaskuläres Ereignis (Verschluss eines bifemoralen Bypasses, Aneurysma spurium), ein Patient einen neurologischen Zwischenfall (Schlaganfall), es traten drei pulmonale Ereignisse auf (Dyspnoe, Pneumonie, hypertensives Lungenödem), vier kardiale Zwischenfälle (Intermittierendes Vorhofflimmern, ICD-Implantation) und ein gastrointestinales Ereignis (Duodenale Blutung).

Da im Rahmen der Follow-up Befragung nur circa 20 Patienten bereit waren, einen Fragebogen bezüglich ihrer Krankheitsgeschichte seit Beginn der Studie auszufüllen, werden die hier erhobenen Daten nicht als statistisch relevant betrachtet und wurden nicht weiter ausgewertet.

Die folgende Tabelle zeigt nochmals eine detaillierte Aufschlüsselung aller Patientencharakteristika inklusive der Signifikanzen (p) und der um den Alpha-Fehler korrigierten Signifikanzen (p(k)):

	Fallgruppe (CAKI)	Kontrollgruppe (kein CAKI)	p	p (k)
	n=22	n=97		
Alter in Jahren	70,5 (62,5-75) ^a	74 (67,5-78) ^a	0,09 ^d	0,93
Weibliches Geschlecht	6 (27%) ^b	23 (23%) ^b	0,78 ^e	1
Applizierte Kontrastmitteldosis in ml	129,5 (45-297) ^a	131,1 (25-494) ^a	0,55 ^d	1
GFR in ml/min	47,67 ± 18,66 ^c	49,47 ± 13,9 ^c	0,67 ^f	1
BMI	31,68 ± 4,16 ^c	28,69 ± 4,71 ^c	0,005 ^f	0,15
Herkunft				
Europäisch	19 (86%) ^b	91 (94%) ^b	0,36 ^e	1
Afrikanisch	0 (0%) ^b	1 (1%) ^b	>0,99 ^e	1
Andere	3 (14%) ^b	5 (5%) ^b	0,16 ^e	0,99
Vorerkrankungen				
Arterielle Hypertonie	21 (95%) ^b	90 (93%) ^b	>0,99 ^e	1
Diabetes mellitus				
Typ 1	1 (5%) ^b	2 (2%) ^b	0,46 ^e	1
Typ 2	12 (55%) ^b	42 (43%) ^b	0,35 ^e	1
Lipidstoffwechselstörung	14 (64%) ^b	58 (60%) ^b	0,81 ^e	1
Herzfehler	9 (41%) ^b	35 (36%) ^b	0,81 ^e	1
Ischämische Herzkrankheit	12 (55%) ^b	62 (63%) ^b	0,47 ^e	1

	Fallgruppe (CAKI)	Kontrollgruppe (kein CAKI)	p	p (k)
Schlaganfall	3 (14%) ^b	10 (10%) ^b	0,71 ^e	1
Medikation				
Beta Blocker	20 (91%) ^b	84 (87%) ^b	0,73 ^e	1
ACE/AT1 Hemmer	21 (95%) ^b	86 (89%) ^b	0,46 ^e	1
Calciumkanal Blocker	10 (45%) ^b	43 (44%) ^b	>0,99 ^e	1
Diuretika	20 (91%) ^b	66 (68%) ^b	0,04 ^e	0,63
Statine	19 (86%) ^b	72 (74%) ^b	0,28 ^e	1
Thrombozytenaggregationshemmer	20 (1%) ^b	84 (87%) ^b	0,73 ^e	1
Orale Antikoagulation	4 (18%) ^b	20 (21%) ^b	>0,99 ^e	1
NSAID	3 (14%) ^b	1 (1%) ^b	0,02 ^e	0,44
Schwerwiegende Zwischenfälle				
Intensivpflichtigkeit	1 (5%) ^b	0 (0%) ^b	0,18 ^e	0,99
Vaskulär	0 (0%) ^b	2 (2%) ^b	>0,99 ^e	1
Neurologisch	0 (0%) ^b	1 (1%) ^b	>0,99 ^e	1
Pulmonal	1 (5%) ^b	2 (2%) ^b	0,46 ^e	1
Kardial	1 (5%) ^b	3 (3%) ^b	0,56 ^e	1
Gastrointestinal	0 (0%) ^b	1 (1%) ^b	>0,99 ^e	1
Gesamt	3 (14%) ^b	9 (9%) ^b	0,69 ^e	1

Tabelle 12: Aufschlüsselung aller Patientencharakteristika

Legende:

^a Variable diskret, Daten nicht normalverteilt, Angabe des Medians sowie 1. und 3. Interquartilsabstand

^b Variable kategorial, Angabe der absoluten Patientenanzahl und des Prozentsatzes

^c Variable diskret, Daten normalverteilt, Angabe des Mittelwertes sowie der Standardabweichung

^d errechnet mit dem Mann-Whitney-Test

^e errechnet mit dem Fisher's exact Test

^f errechnet mit dem T-Test für unverbundene Stichproben

4.3. Langzeitergebnisse

4.3.1. Langzeitüberleben

Das Langezeitüberleben konnte bei insgesamt 119 Patienten (99%) von den 120 für die Studie vorgesehenen Patienten bis zum 15.09.2014 nachbeobachtet werden.

Es verstarben im beobachteten Zeitraum insgesamt 13 Patienten (11%). Hiervon gehörten 4 Patienten in die Fallgruppe und 9 Patienten in die Kontrollgruppe. Hierbei ergab sich im Long-rank-Test kein signifikanter Unterschied bei der Mortalität der beiden Gruppen ($p=0,19$).

Die folgende Grafik zeigt die Kaplan-Meier-Kurve:

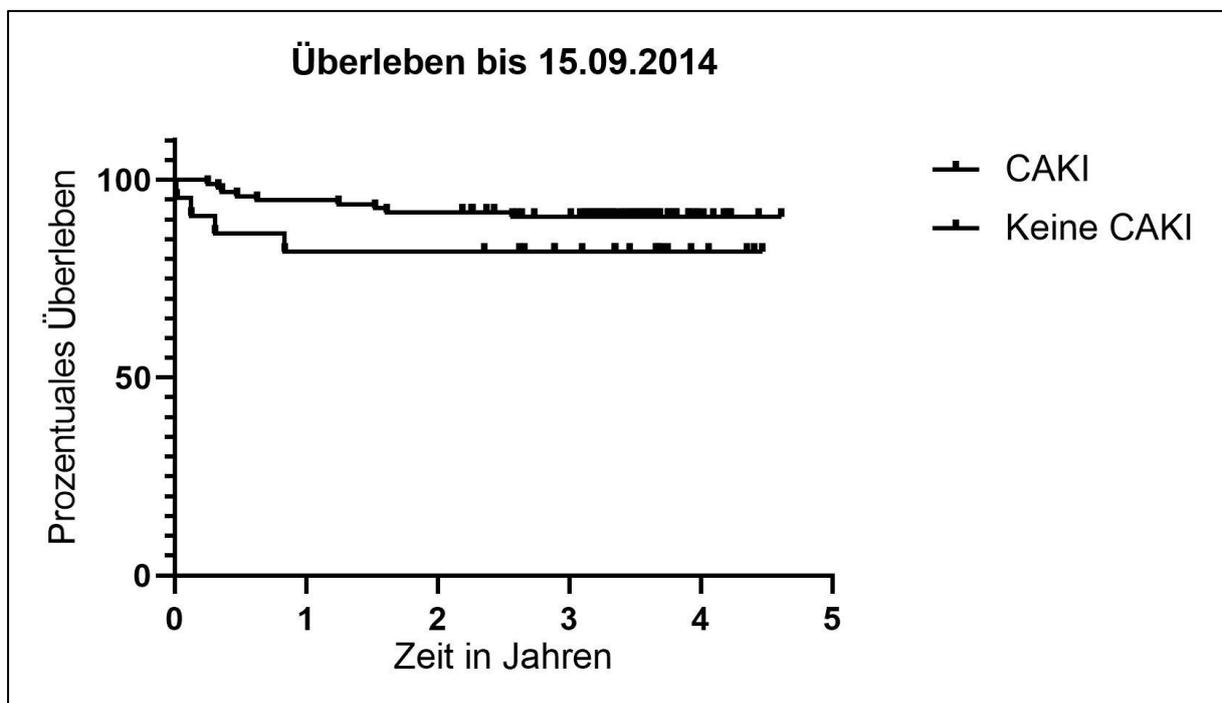


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve, $p=0,19$

4.3.2. Langzeitentwicklung des Serumkreatinins

Das Serumkreatinin konnte bei insgesamt 67 Patienten (56%) nach 1-2 Jahren im Rahmen der Follow-up Studie verlaufskontrolliert werden. Die hierbei ermittelten Werte für den Serumkreatinin-Anstieg sind weder in der Fall- noch in der Kontrollgruppe nach dem Anderson-

Darling Test normalverteilt. Bei einem $p=0,29$ ist der Unterschied zwischen den Gruppen in der Analyse mit dem Mann-Whitney Test nicht signifikant.

In der Fallgruppe kam es zu einem medianen Anstieg des Serumkreatinins im Follow-up um 0,11 (0,02-1,07) mg/dl. Bei einem Patienten kam es zu einem Abfall des Kreatinins in der Verlaufsbeobachtung um 2,01 mg/dl, der maximale Anstieg des Serumkreatinins lag bei 4,41 mg/dl. Dementsprechend gab es eine Range von 6,42 mg/dl. Der Mittelwert lag bei 0,71 mg/dl.

Bei den Kontrollpatienten betrug der mediane Kreatininanstieg 0,1 (0-0,3) mg/dl. Der maximale Abfall betrug 0,34 mg/dl, der maximale Kreatininanstieg 1,22 mg/dl. Hieraus errechnet sich eine Serumkreatinin-Spannweite von 1,56 mg/dl. Im Mittel waren es 0,15 mg/dl.

In Bezug auf die absoluten Serumkreatinin-Werte nach 1-2 Jahren konnten ebenfalls keine Normalverteilung und keine signifikanten Differenzen zwischen Fall- und Kontrollgruppe ($p=0,43$) festgestellt werden.

Bei den Fallpatienten war der mediane absolute Serumkreatinin-Wert im Follow-up Intervall 1,51 (1,3-3,01) mg/dl. Hierbei ergab sich ein Minimum von 0,84 mg/dl und ein Maximum von 6,53 mg/dl. Die Range lag bei 5,69 mg/dl, der Mittelwert bei 2,48 mg/dl.

In der Kontrollgruppe betrug der Median des absoluten Serumkreatinins im Follow-up 1,44 (1,22-1,63) mg/dl. Der minimale Wert belief sich auf 0,9 mg/dl, der maximale Wert auf 3,54 mg/dl. Die Spannweite des absoluten Serumkreatinins wurde auf 2,64 mg/dl berechnet, der Mittelwert lag bei 1,55 mg/dl.

Zusammenfassend ergaben sich im Vergleich der absoluten Serumkreatininanstiege zwischen Fall- und Kontrollgruppe im Follow-up Intervall dementsprechend keine signifikanten Unterschiede, die Mediane sind mit 0,10 mg/dl bzw. 0,11 mg/dl auch kaum verschieden. Dies trifft auch auf die absoluten Serumkreatinin-Werte in der Langzeitbeobachtung mit einem Median von 1,52 mg/dl in der Fall- und 1,44 mg/dl in der Kontrollgruppe zu. Hier lässt sich jedoch ein Trend zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion im Kontrollintervall nach 1-2 Jahren erkennen, wenn man die absoluten Serumkreatinin-Werte im Follow-up mit den Baseline-Werten vergleicht. Denn hier lagen die Mediane mit 1,36 mg/dl (Fallgruppe) und 1,37 mg/dl (Kontrollgruppe) noch deutlich näher beieinander.

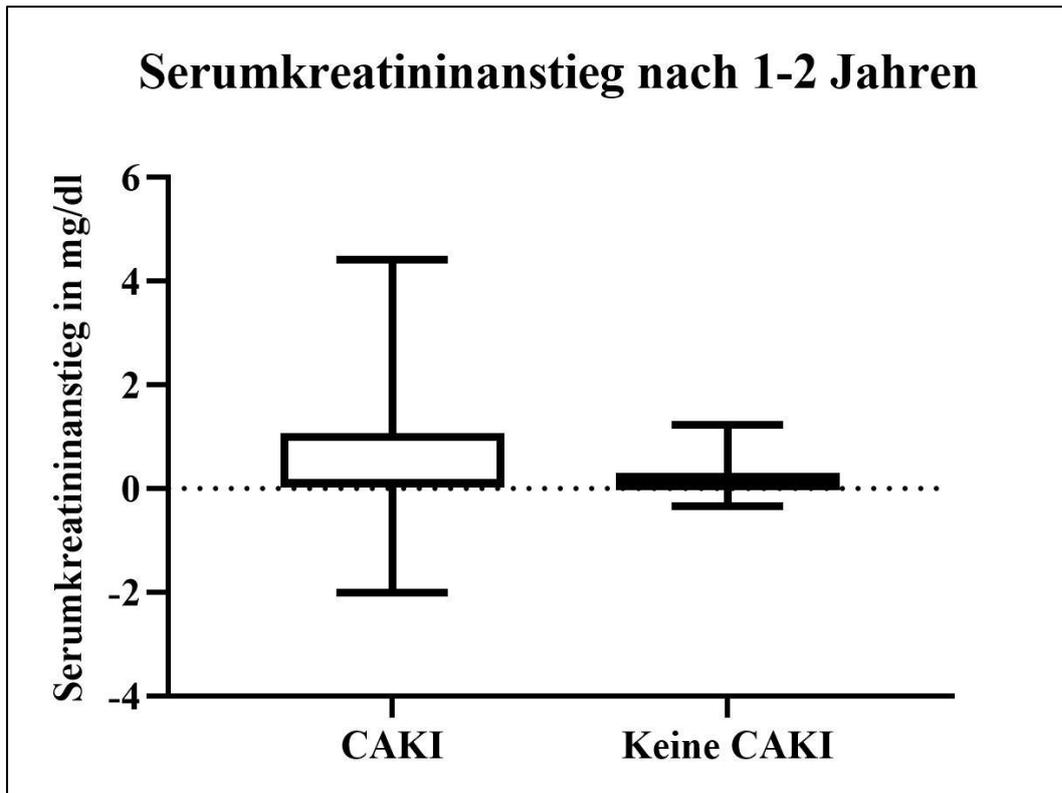


Abbildung 4: Darstellung des Serumkreatininanstiegs im Follow-up Intervall, $p=0,29$

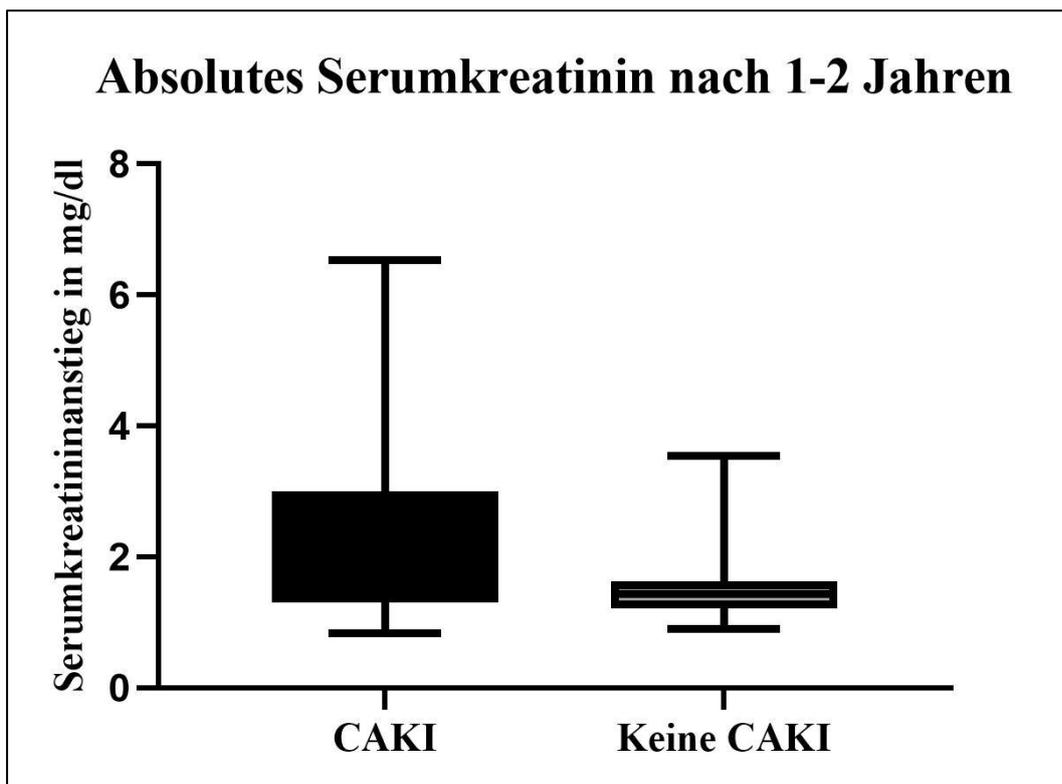


Abbildung 5: Darstellung des absoluten Serumkreatinins im Follow-up Intervall, $p=0,43$

4.3.3. Voraussagekraft einer Nephropathie nach Koronarangiografie für verschiedene Endpunkte im Langzeitverlauf

Um festzustellen, wie sich eine Nephropathie nach Koronarangiografie auf die Langzeitprognose der betroffenen Patienten auswirkt, wurden verschiedene Endpunkte ausgewählt. Als Anhalt für eine relevante Verschlechterung der Nierenfunktion wurde ein Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,5$ mg/dl im Vergleich zum Baseline-Kreatinin 1-2 Jahre nach der „Visite 0“ festgelegt. Weiterhin wurden die Patienten in die Gruppen „dialysepflichtig oder nicht dialysepflichtig“ sowie „lebendig und nicht dialysepflichtig“ oder „verstorben oder dialysepflichtig“ eingeteilt. Der kombinierte Endpunkt „Tod oder Dialyse“ setzt sich aus den beiden Faktoren „Überleben“ und „Dialyse“ zusammen und dient der Erfassung des renalen Überlebens. Als weiterer Endpunkt wurde als Zusammenfassung der negativen Ereignisse im Follow up eine Kombination aus „Verschlechterung der Nierenfunktion“ sowie „Tod“ gewählt.

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ergebnisse zusammen:

	Dialysepflichtigkeit	Verschlechterung der Nierenfunktion	Tod/Dialyse	Tod/Schlechtere Nierenfunktion
Relatives Risiko	/	2,52	3,84	1,84
Attributales Risiko	0,19	0,17	0,32	0,2
Number Needed to Treat (NNT)	5,33	5,8	3,09	4,94
Odds Ratio	/	3,133	6,05	2,51
Sensitivität	1	0,4	0,44	0,35
Spezifität	0,86	0,82	0,89	0,82
Positiver prädiktiver Wert	0,19	0,29	0,44	0,44
Negativer prädiktiver Wert	1	0,89	0,89	0,76
Signifikanz (p)	0,004	0,2	0,005	0,14

Tabelle 13: Zusammenfassung der Analyse der prognostischen Vorhersagekraft einer Nephropathie nach Koronarangiografie für verschiedene Endpunkte

4.3.3.1. Vorhersagekraft einer Nephropathie nach Koronarangiografie für die Dialysepflichtigkeit und den kombinierten Endpunkt „Tod oder Dialyse“

Von den 16 Patienten, welche im Rahmen der Koronarangiografie ein akutes Nierenversagen entwickelten und nach 1-2 Jahren eine Auskunft über ihren Dialysestatus gaben, waren drei Patienten nach 1-2 Jahren dialysepflichtig. Dies entspricht 19% der Patienten, während 81% der Patienten nicht auf Dialyse angewiesen waren.

In der Gruppe, welche zu Beginn ihrer Studienteilnahme keine CAKI entwickelten und nach 1-2 Jahren bezüglich ihrer Nierenfunktion befragt werden konnten, wurde keiner der 79 Patienten dialysepflichtig (0%).

Beim statistischen Vergleich der beiden Gruppen bezüglich ihrer Dialysepflichtigkeit mit Hilfe des Fisher-Tests ergibt sich ein signifikanter Unterschied mit einer positiven Voraussagekraft für diesen Endpunkt im Falle einer CAKI ($p=0,004$). Hierbei liegt die Sensitivität bei 1 und die Spezifität bei 0,86. Der positive prädiktive Wert beläuft sich auf 0,19, der negative prädiktive Wert beträgt 1.

Vergleicht man Fall- und Kontrollgruppe in Hinsicht auf den Endpunkt „Tod oder Dialyse“, können hier nur Patienten mit einbezogen werden, die nicht nur bezüglich ihres Überlebens, sondern auch über ihren Dialysestatus im Follow-up Intervall Auskunft gaben. Dementsprechend wurden für diese Analyse die Ergebnisse von 16 Patienten aus der Fallgruppe und 79 Patienten aus der Kontrollgruppe einbezogen, insgesamt also 95 Patienten.

In der Fallgruppe wurden insgesamt sieben Patienten (44%) dialysepflichtig oder verstarben, neun Patienten (56%) überlebten dialysefrei.

In der Kontrollgruppe erreichten neun Patienten den Endpunkt „Tod oder Dialyse“ (11%); 70 Patienten (89%) waren nach 1-2 Jahren nicht dialysepflichtig und lebten noch.

Wertet man die beiden Gruppen in einer Kontingenzanalyse bezüglich ihres Risikos für den kombinierten Endpunkt Tod/Dialyse aus, zeigen sich hier signifikante Ergebnisse ($p=0,005$). Für die Sensitivität ergab sich ein Wert von 0,44, für die Spezifität ein Wert von 0,89. Der positiv prädiktive Wert beläuft sich auf 0,44 und der negative prädiktive Wert auf 0,89.

Sowohl für die Dialysepflichtigkeit ($p=0,004$) als auch für den Endpunkt Tod/Dialyse ($p=0,005$) ergab die Langzeitanalyse signifikante Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe. Spezifität und negativer prädiktiver Wert liegen für beide Endpunkte bei über 80%. Dementsprechend ist die Wahrscheinlichkeit für den Endpunkt Tod/Dialyse bzw. eine Dialysepflichtigkeit für Patienten ohne Nephropathie nach Koronarangiografie im Langzeitverlauf sehr gering. Zusätzlich ist das Auftreten eine AKI nach Koronarangiografie ein sehr sensibler Risikofaktor (100%) für eine Dialysepflichtigkeit, während er nicht sensitiv für den kombinierten Endpunkt Tod/Dialyse (43%) ist. Dies lässt sich auf die homogene Verteilung der Sterbefälle auf Fall- und Kontrollgruppe zurückführen.

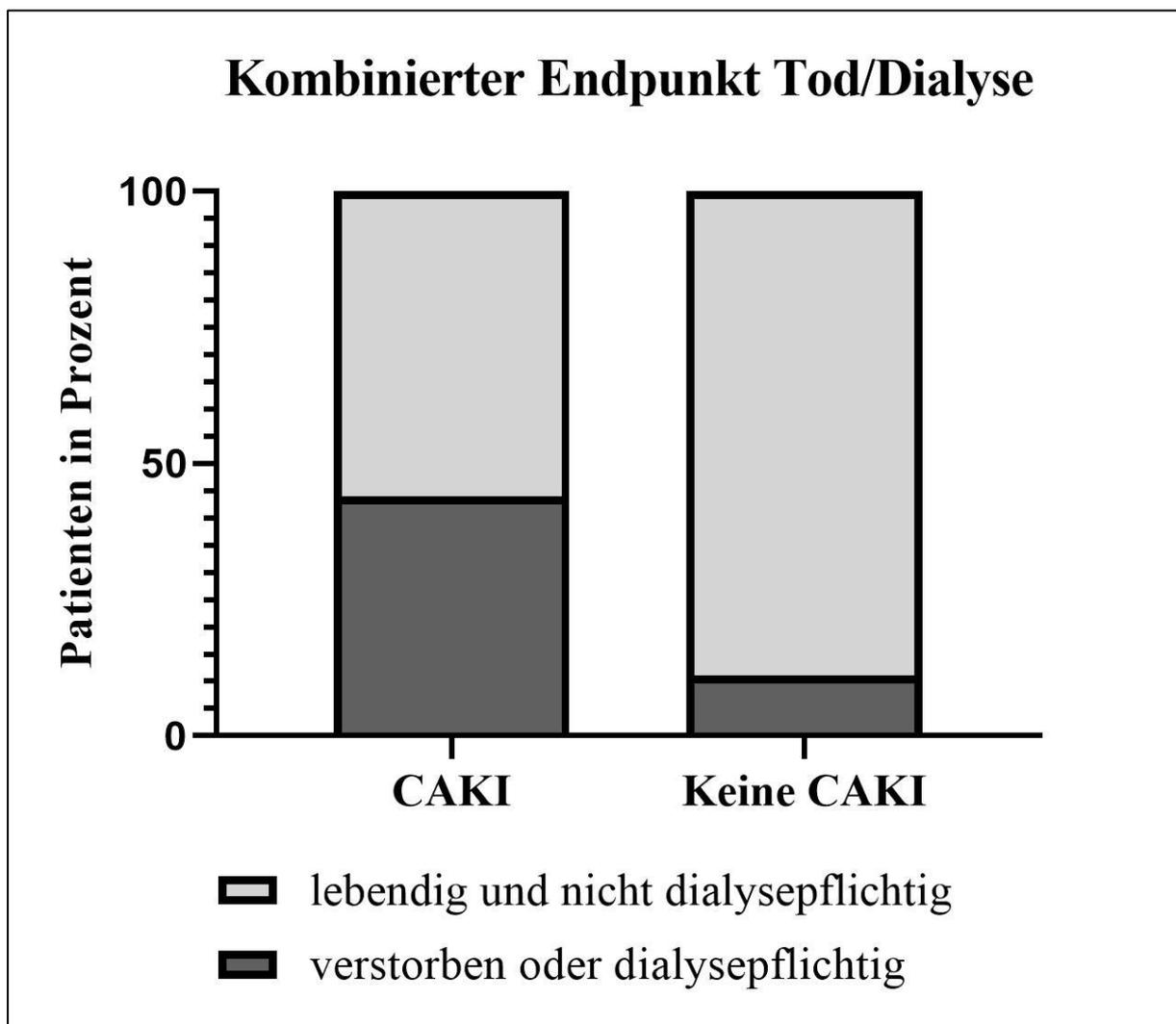


Abbildung 6: Darstellung des Endpunkts „Tod oder Dialyse“ in Bezug auf die Probanden 1-2 Jahre nach Studienbeginn, $p=0,005$

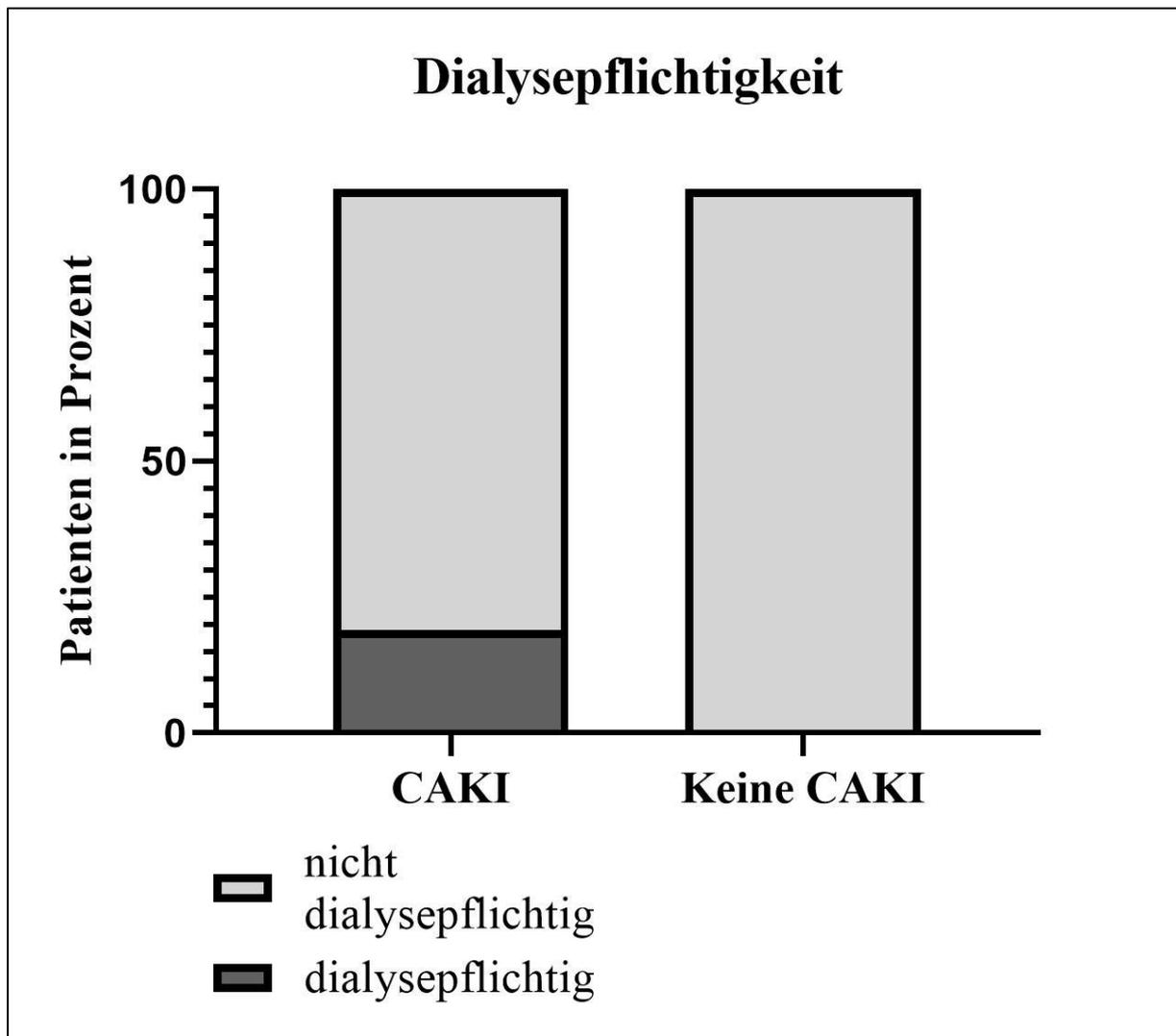


Abbildung 7: Grafische Übersicht über die Dialysepflichtigkeit der Probanden nach 1-2 Jahren Verlaufskontrolle, $p=0,004$

4.3.3.2. Vorhersagekraft einer Nephropathie nach Koronarangiografie für die Entwicklung der Nierenfunktion und den Endpunkt „Tod/Relevante Nierenfunktionsverschlechterung“

Für den Vergleich der Fall- und Kontrollgruppe hinsichtlich des Voranschreitens der Niereninsuffizienz wurden alle Patienten aus dem Follow-up Kollektiv ausgewählt, deren Serumkreatininwert 1-2 Jahren über das Labor Berlin am Charité Virchow Klinikum erneut bestimmt werden konnte. Somit konnten die Serumkreatininwerte von insgesamt 67 Patienten in den Berechnungen berücksichtigt werden, wovon 14 Patienten (21%) der CAKI Gruppe angehörten und 53 Patienten (79%) der Gruppe ohne CAKI. Als Bezugsgröße für eine relevante Nierenfunktionsverschlechterung wurde ein Cut-off des Serumkreatininanstiegs bei 0,5 mg/dl festgelegt.

Bei den Patienten der Fallgruppe kam es bei vier Patienten (29%) zu einer relevanten Verschlechterung der Nierenfunktion, während die Nierenfunktion der restlichen zehn Patienten (71%) im Follow-up stabil blieb.

In der Kontrollgruppe konnte bei sechs Patienten (11%) ein Anstieg des Serumkreatinins um 0,5 mg/dl oder mehr detektiert werden. Bei 47 Patienten (89%) kam es zu keinem relevanten Anstieg des Serumkreatinins.

In der statistischen Analyse zeigen sich unter Anwendung des Fisher-Tests nicht signifikante Ergebnisse im Vergleich der Fall- und Kontrollgruppe bezüglich ihrer Voraussagekraft für eine Nierenfunktionsverschlechterung ($p=0,2$).

Der kombinierte Endpunkt „Tod/Relevante Nierenfunktionsverschlechterung“ wurde als übergeordneter Indikator für eine schlechte Langzeitprognose gewählt. Es wurden alle Patienten für die Analyse ausgewählt, deren Serumkreatinin im Follow-up Intervall bestimmt werden konnte und die Sterbefälle hinzugezogen. Auch hier wurde ein Serumkreatininanstieg von $\geq 0,5$ mg/dl als Bezugsgröße gewählt. Somit konnten insgesamt 80 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden, von denen 23 Patienten (29%) verstarben oder eine deutliche Verschlechterung ihrer Nierenfunktion zeigten, während 57 Patienten (71%) überlebten und eine stabile Nierenfunktion hatten.

In der Fallgruppe kam es bei acht Patienten (44%) zum Tod oder zur relevanten Nierenfunktionsverschlechterung, während zehn Patienten (56%) überlebten und eine stabile Nierenfunktion hatten.

In der Kontrollgruppe erreichten 15 Patienten (24 %) den kombinierten Endpunkt „Tod/Relevante Nierenfunktionsverschlechterung“, 47 Patienten (76%) hatten eine stabile Nierenfunktion und überlebten.

Statistisch zeigten sich in einer Kontingenzanalyse keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Vorhersagekraft für den kombinierten Endpunkt „Tod/Relevante Nierenfunktionsverschlechterung“ ($p=0,14$).

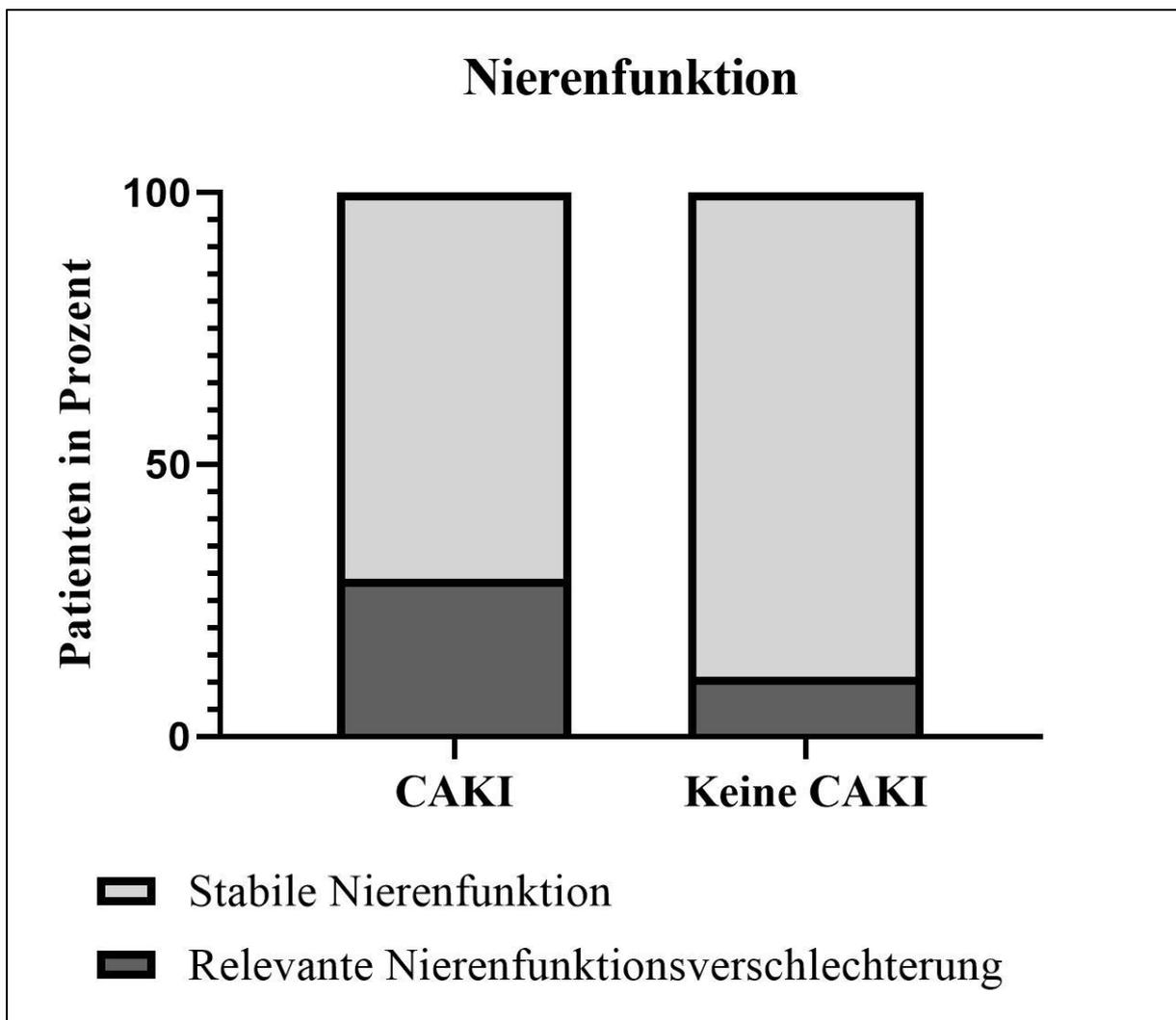


Abbildung 8: Übersicht der Nierenfunktionsverschlechterung (Kreatininanstieg $\geq 0,5$ mg/dl) in der Follow-up Kontrolle, $p=0,2$

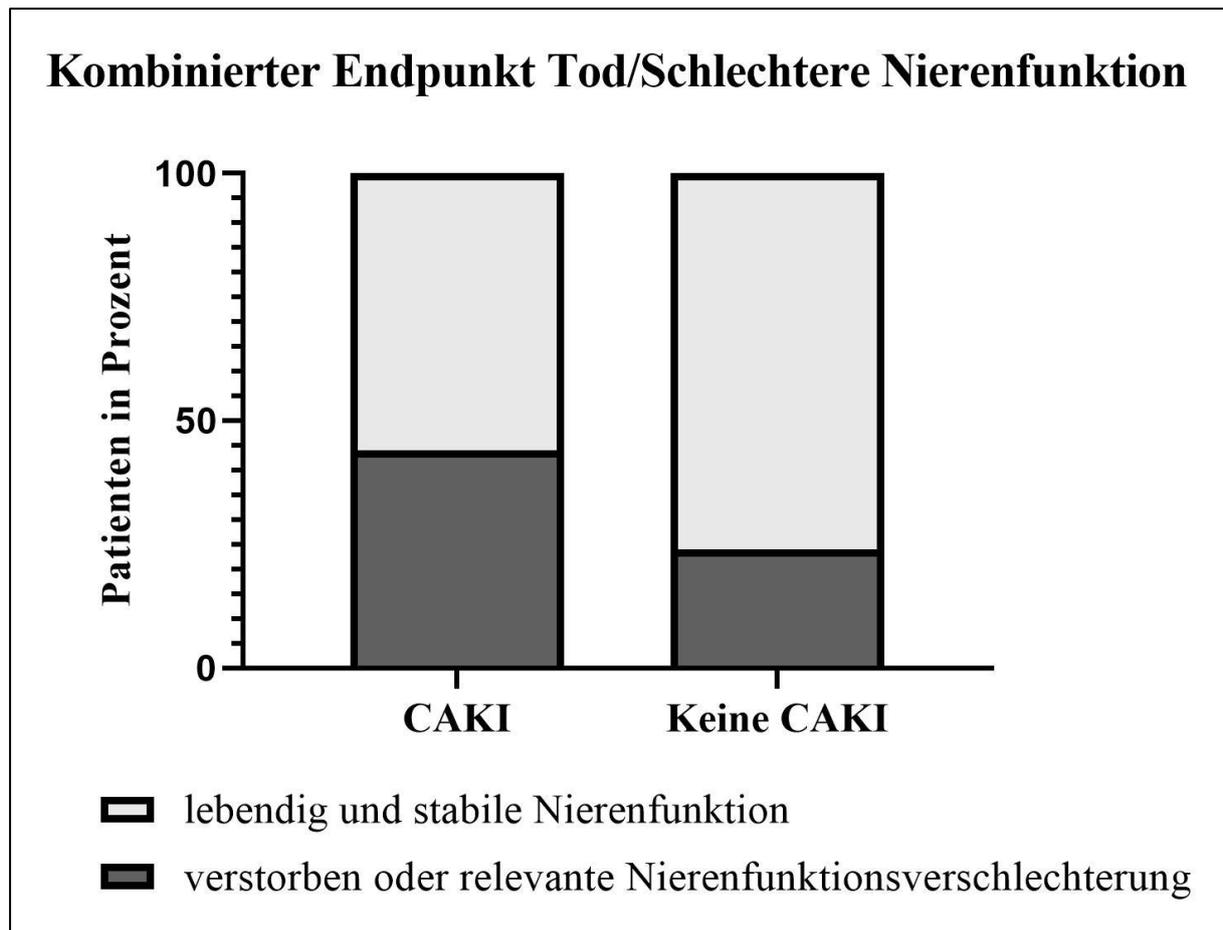


Abbildung 9: Übersicht des kombinierten Endpunkts Tod/Nierenfunktionsverschlechterung (Kreatininanstieg $\geq 0,5$ mg/dl) in der Follow-up Kontrolle, $p=0,1379$

4.4. Prognostische Aussagekraft der Biomarker für den Langzeitverlauf

Für die Analyse der Aussagekraft der Biomarker über die Langzeitprognose von Patienten wurden die Biomarker, welche im Rahmen der ersten „SAFE-T“ Studie ermittelt wurden, mit verschiedenen Endpunkten verglichen. Hierbei wurde jeweils sowohl der Maximalwert als auch der maximale Anstieg der Biomarker als Referenzpunkt gewählt. Als Endpunkte wurden Tod, Dialyse, die kombinierten Endpunkte Tod/Dialyse und Tod/Nierenfunktionsverschlechterung sowie ein Anstieg des Serumkreatinins nach 1-2 Jahren um $\geq 0,5$ mg/dl gewählt.

4.4.1. Biomarker für den Endpunkt Tod

Für den Endpunkt Tod bis zum 15.09.2014 ergaben die ROC-Analysen die höchsten AUC-Werte für die Maximalwerte des Clusterins im Urin (0,84), des NGALs im Urin (0,82) und des Cystatins im Urin (0,80). Die nachfolgende Tabelle führt die AUC-Werte für alle Biomarker detailliert auf, wobei n die Anzahl der Probanden, p die Signifikanz (nach Wilson/Brown) und p(k) die um den Alpha Fehler korrigierte Signifikanz (nach Holm/Sidak) anzeigt:

Biomarker	n	p	p (k)	AUC-Wert
Clusterin Urin max	113	<0,0001	0,002	0,84
NGAL Urin max	113	0,0002	0,003	0,82
Cystatin Urin max	113	0,0005	0,008	0,8
Gesamtalbuminurie max	116	0,001	0,02	0,78
GFR min	118	0,001	0,01	0,78
Gesamtproteinurie max	116	0,002	0,02	0,77
Cystatin Urin max Anstieg	113	0,002	0,02	0,77
Serumkreatinin max	118	0,01	0,11	0,72
KIM-1 max Anstieg	113	0,01	0,11	0,72
NGAL Urin max Anstieg	113	0,02	0,14	0,7
Clusterin Urin max Anstieg	113	0,02	0,15	0,7
Gesamtalbuminurie max Anstieg	116	0,03	0,17	0,69
KIM-1 max	113	0,06	0,3	0,66
Gesamtproteinurie max Anstieg	116	0,07	0,3	0,66
Osteopontin Urin max Anstieg	113	0,38	0,85	0,58
Serumkreatinin max Anstieg	118	0,68	0,97	0,54

Osteopontin Urin max	113	0,86	0,98	0,52
GFR max Abfall	118	0,98	0,98	0,5

Tabelle 14: AUC-Werte für alle Biomarker und deren Signifikanzen (p), Alpha-Fehler-korrigierten Signifikanzen p (k) sowie Anzahl der Patienten (n) in Bezug auf den Tod der Probanden nach 1-2 Jahren

Für den Endpunkt Tod konnten nur zwei Biomarker einen AUC-Wert über 0,8 und somit eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Sterbewahrscheinlichkeit der Patienten erreichen. Dies waren jeweils die Maximalwerte im Urin der Biomarker NGAL (AUC=0,82; p(k)=0,003) und Clusterin (AUC=0,84; p(k)=0,002). Beide Biomarker ergaben mit einem sehr niedrigen p-Wert ein hohes Signifikanzniveau. Eine besonders schlechte Trennschärfe ergaben die Analyseergebnisse des maximalen Abfalls der GFR (AUC=0,5; p(k)=0,98) und den maximalen Anstieg des Serumkreatinins (AUC=0,54; p(k)=0,97).

Die nachfolgenden Grafiken zeigen die ROC-Kurven der beiden Biomarker mit den höchsten AUC-Werten:

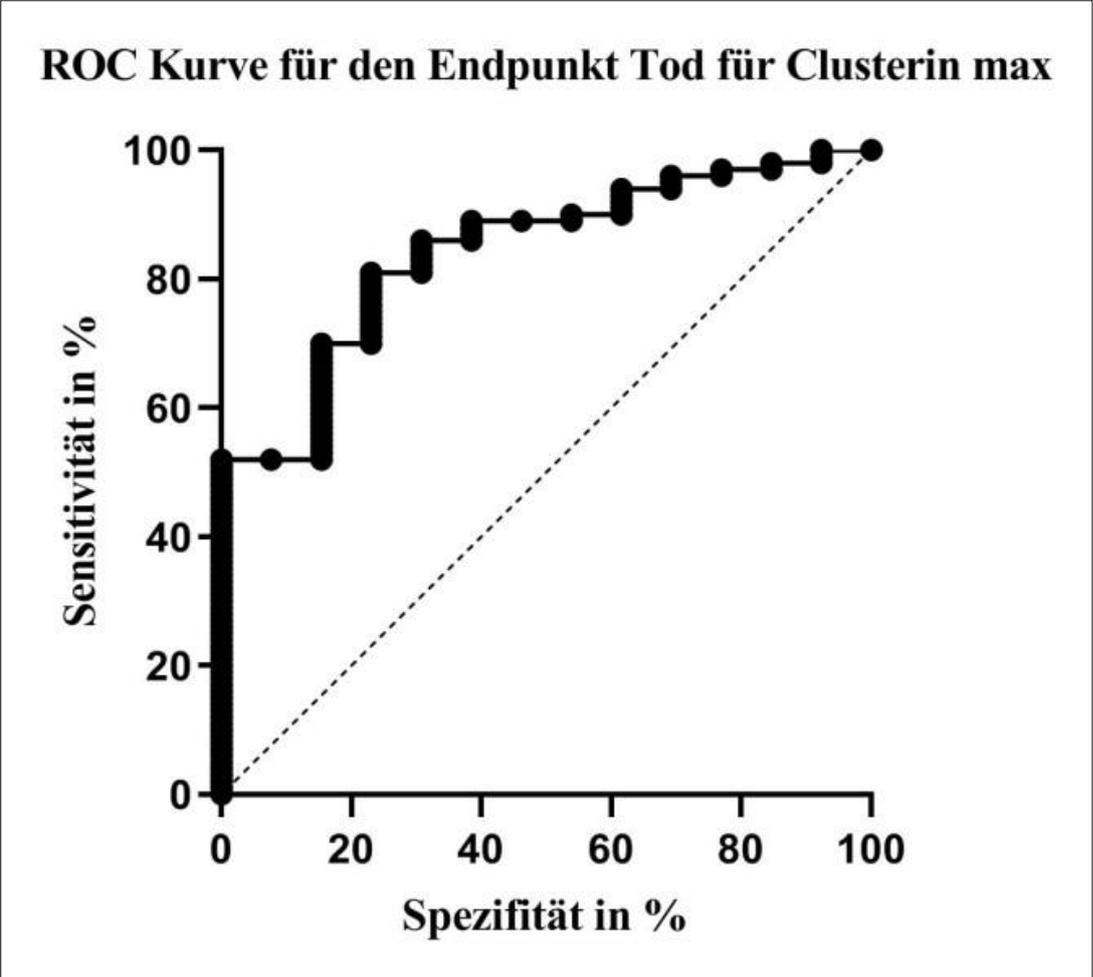


Abbildung 10: ROC-Kurve für den Endpunkt Tod für den maximalen Anstieg des Biomarkers Clusterin, $p(k)=0,002$

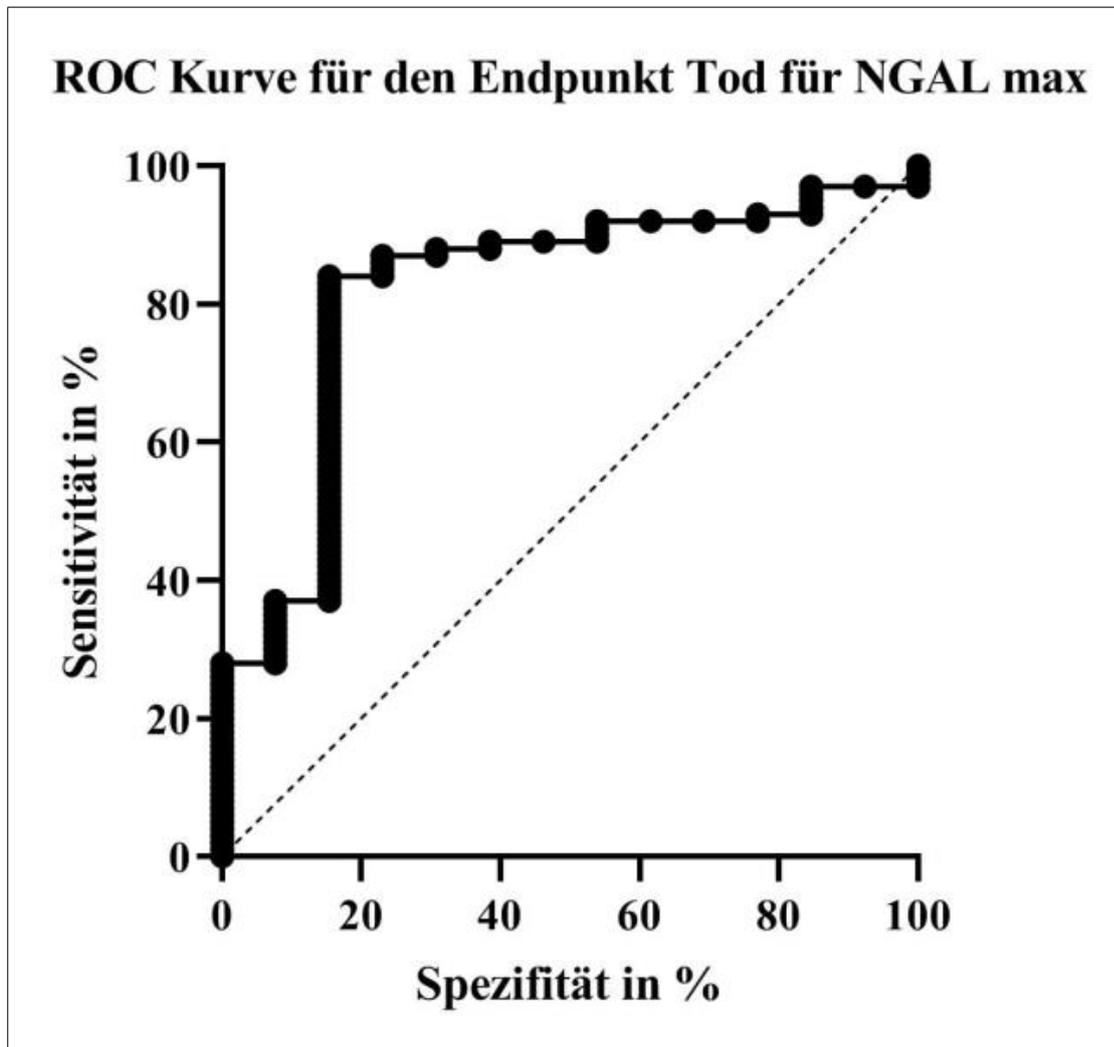


Abbildung 11: ROC Kurve für den Endpunkt Tod für den maximalen Anstieg des NGALs, $p(k)=0,003$

4.4.2. Biomarker für den Endpunkt Dialyse

Bei der statistischen Analyse der prognostischen Vorhersagekraft der Biomarker für die Dialysepflichtigkeit 1-2 Jahre nach Studienbeginn konnten die höchsten AUC-Werte für den maximalen Serumkreatininanstieg (1), den Maximalwert des Serumkreatinins (0,98) und der minimalen GFR (0,98) berechnet werden. Ebenfalls einen AUC-Wert über 0,9 erzielten der maximale Anstieg der Gesamalbuminurie (0,94) sowie der zugehörige Maximalwert (0,92), der maximale Anstieg der Gesamtproteinurie (0,93) mit dem zugehörigen Maximalwert (0,92), die maximalen Anstiege des Osteopontins im Urin (0,92) und des NGALs im Urin (0,91) sowie der Maximalwert des Cystatins im Urin (0,91). Auf eine grafische Auswertung wird verzichtet, da keins der Ergebnisse nach der Alpha-Fehler-Korrektur statistisch signifikant war.

Die folgende Tabelle gibt Auskunft über die vollständigen Ergebnisse für alle Biomarker:

Biomarker	n	p	p (k)	AUC-Werte
Serumkreatinin max Anstieg	93	0,02	0,25	1
Serumkreatinin max	93	0,02	0,29	0,98
GFR min	93	0,02	0,29	0,98
Gesamtalbuminurie max Anstieg	91	0,03	0,41	0,94
Gesamtproteinurie max Anstieg	91	0,04	0,41	0,93
Osteopontin Urin max Anstieg	89	0,04	0,42	0,93
Gesamtproteinurie max	91	0,05	0,43	0,92
Gesamtalbuminurie max	91	0,05	0,43	0,92
Cystatin Urin max	89	0,05	0,43	0,91
NGAL Urin max Anstieg	89	0,05	0,43	0,91
Osteopontin Urin max	89	0,06	0,43	0,9
Cystatin Urin max Anstieg	89	0,06	0,43	0,9
KIM-1 max	89	0,06	0,43	0,89
NGAL Urin max	89	0,09	0,43	0,86
Clusterin Urin max	89	0,2	0,6	0,76
Clusterin Urin max Anstieg	89	0,56	0,92	0,62
GFR max Abfall	93	0,67	0,92	0,59
KIM-1 max Anstieg	89	0,87	0,92	0,53

Tabelle 15: Vollständige Übersicht der AUC-Werte mit Signifikanzen (p), Alpha-Fehler-korrigierten Signifikanzen p (k) sowie Anzahl der Patienten (n) für alle Biomarker für den Endpunkt Dialysepflichtigkeit

4.4.3. Biomarker für den Endpunkt „Tod oder Dialyse“

Die höchsten AUC-Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt Tod/Dialyse wurden für die Maximalwerte von Clusterin im Urin (0,84), NGAL im Urin (0,83) und die minimale GFR (0,82) berechnet. In der untenstehenden Tabelle sind die AUC-Werte für alle in die Berechnung einbezogenen Biomarker aufgeführt:

Biomarker	n	p	p (k)	AUC-Werte
Clusterin Urin max	104	<0,0001	0,002	0,84
NGAL Urin max	102	<0,0001	0,002	0,83
Cystatin Urin max	102	<0,0001	0,002	0,82
GFR min	106	<0,0001	0,002	0,82
Gesamtalbuminurie max	104	0,0002	0,003	0,81
Gesamtproteinurie max	104	0,0002	0,003	0,8
Cystatin Urin max Anstieg	102	0,0003	0,004	0,8
Serumkreatinin max	106	0,0008	0,009	0,77
NGAL Urin max Anstieg	102	0,003	0,02	0,75
Gesamtalbuminurie max Anstieg	104	0,004	0,04	0,73
Gesamtproteinurie max Anstieg	104	0,01	0,08	0,71
KIM-1 max Anstieg	102	0,01	0,08	0,71
KIM-1 max	102	0,02	0,1	0,69
Clusterin Urin max Anstieg	104	0,05	0,24	0,66
Serumkreatinin max Anstieg	106	0,21	0,61	0,6
Osteopontin Urin max	102	0,48	0,86	0,56
GFR max Abfall	106	0,95	0,99	0,51

Osteopontin Urin max Anstieg	102	0,91	0,99	0,51
------------------------------	-----	------	------	------

Tabelle 16: AUC-Werte für alle in die Berechnung einbezogenen Biomarker mit Signifikanzen (p), Alpha-Fehler-korrigierten Signifikanzen p (k) sowie Anzahl der Patienten (n)

Eine gute Performance in der Vorhersagekraft für den kombinierten Endpunkt Tod oder Dialyse im Follow-up lieferten mit einem AUC Wert größer 0,8 die Maximalwerte der Biomarker Gesamtproteinurie- und Albuminurie, Clusterin, Cystatin und NGAL sowie der Minimalwert der GFR nach Kontrastmittelapplikation. Jeder einzelne dieser Parameter zeichnet sich durch ein hohes Signifikanzniveau mit einem $p(k)=0,003$ oder niedriger aus. Als besonders schlechte Testverfahren für den Endpunkt Tod/Dialyse erwiesen sich mit einem AUC um 0,5 der Maximalwert und der maximale Anstieg von Osteopontin sowie der maximale Abfall der GFR.

Die ROC-Kurven für die beiden Biomarker mit den höchsten AUC-Werten zeigen die folgenden Grafiken:

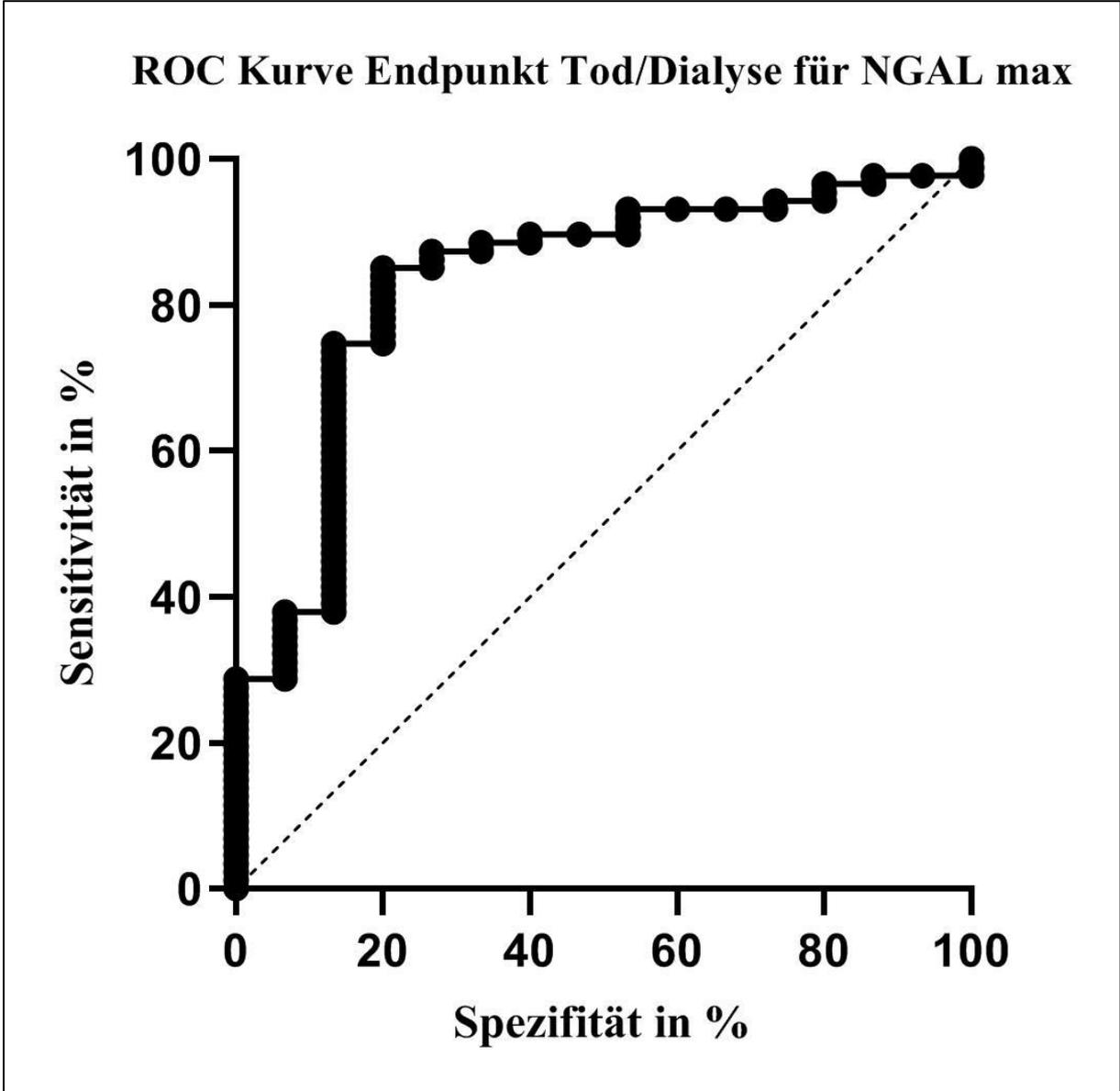


Abbildung 12: Darstellung der ROC-Kurve für den Endpunkt Tod/Dialyse für den maximalen Wert von NGAL, $p < 0,0001$

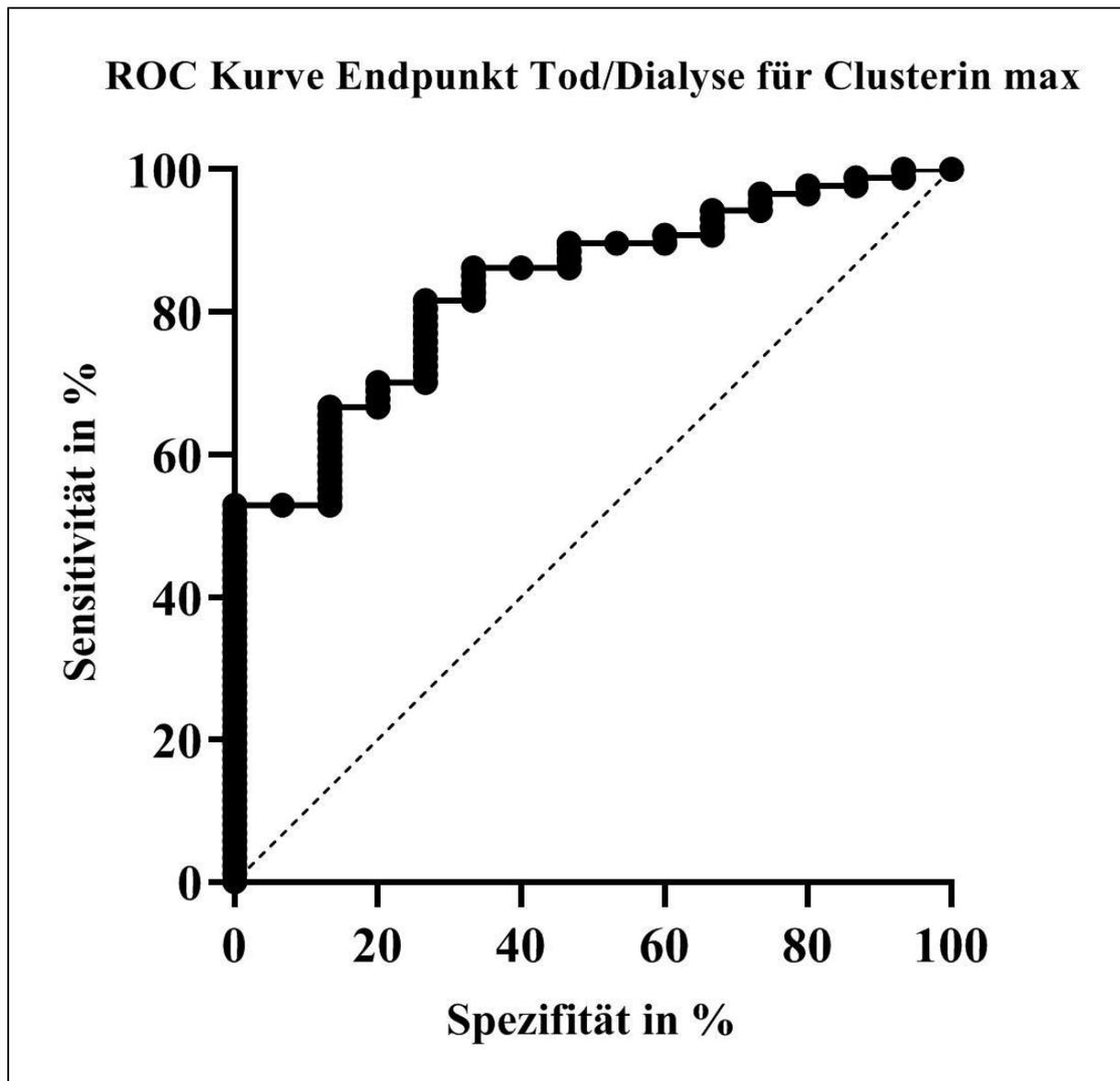


Abbildung 13: ROC-Kurve mit dem Endpunkt Tod/Dialyse für das maximale Clusterin, $p < 0,0001$

4.4.4. Biomarker für den Endpunkt Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,5$ mg/dl

Für die prognostische Einordnung der Biomarker für die Progredienz der vorbestehenden Niereninsuffizienz wurde als Endpunkt ein Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 0,5 mg/dl innerhalb von 1-2 Jahren nach Beginn der Studie gewählt. Die höchsten AUC-Werte zeigten hier der maximale Anstieg des Serumkreatinins (0,80) und das maximale Serumkreatinin (0,76) sowie die minimale GFR (0,71). Die vollständigen Berechnungsergebnisse sind nochmals in der folgenden Tabelle dargestellt:

Biomarker	n	p	p (k)	AUC-Werte
Serumkreatinin max Anstieg	67	0,002	0,04	0,81
Serumkreatinin max	67	0,02	0,31	0,73
GFR min	67	0,03	0,35	0,72
GFR max Abfall	67	0,04	0,43	0,71
Cystatin Urin max Anstieg	65	0,05	0,5	0,7
Cystatin Urin max	65	0,09	0,71	0,67
Gesamtproteinurie max Anstieg	66	0,31	0,99	0,6
Gesamtproteinurie max	66	0,45	0,99	0,58
Gesamtalbuminurie max Anstieg	66	0,43	0,99	0,58
NGAL Urin max Anstieg	65	0,5	0,99	0,57
Clusterin Urin max	65	0,57	0,99	0,56
KIM-1 max Anstieg	65	0,56	0,99	0,56
KIM-1 max	65	0,65	0,99	0,55
NGAL Urin max	65	0,59	0,99	0,55
Osteopontin Urin max Anstieg	65	0,66	0,99	0,54
Gesamtalbuminurie max	66	0,82	0,99	0,52

Clusterin Urin max Anstieg	65	0,85	0,99	0,52
Osteopontin Urin max	65	0,88	0,99	0,51

Tabelle 17: Tabellarische Darstellung der Berechnungsergebnisse der AUC-Werte für den Endpunkt Kreatininanstieg $\geq 0,5$ mg/dl für alle Biomarker mit Anzahl der Probanden (n) und Signifikanz (p)

Bei den Berechnungen der AUC-Werte erwies sich nur der maximale Anstieg des Serumkreatinins als signifikant, die dazugehörige ROC-Kurve wird in der nachfolgenden Grafik abgebildet:

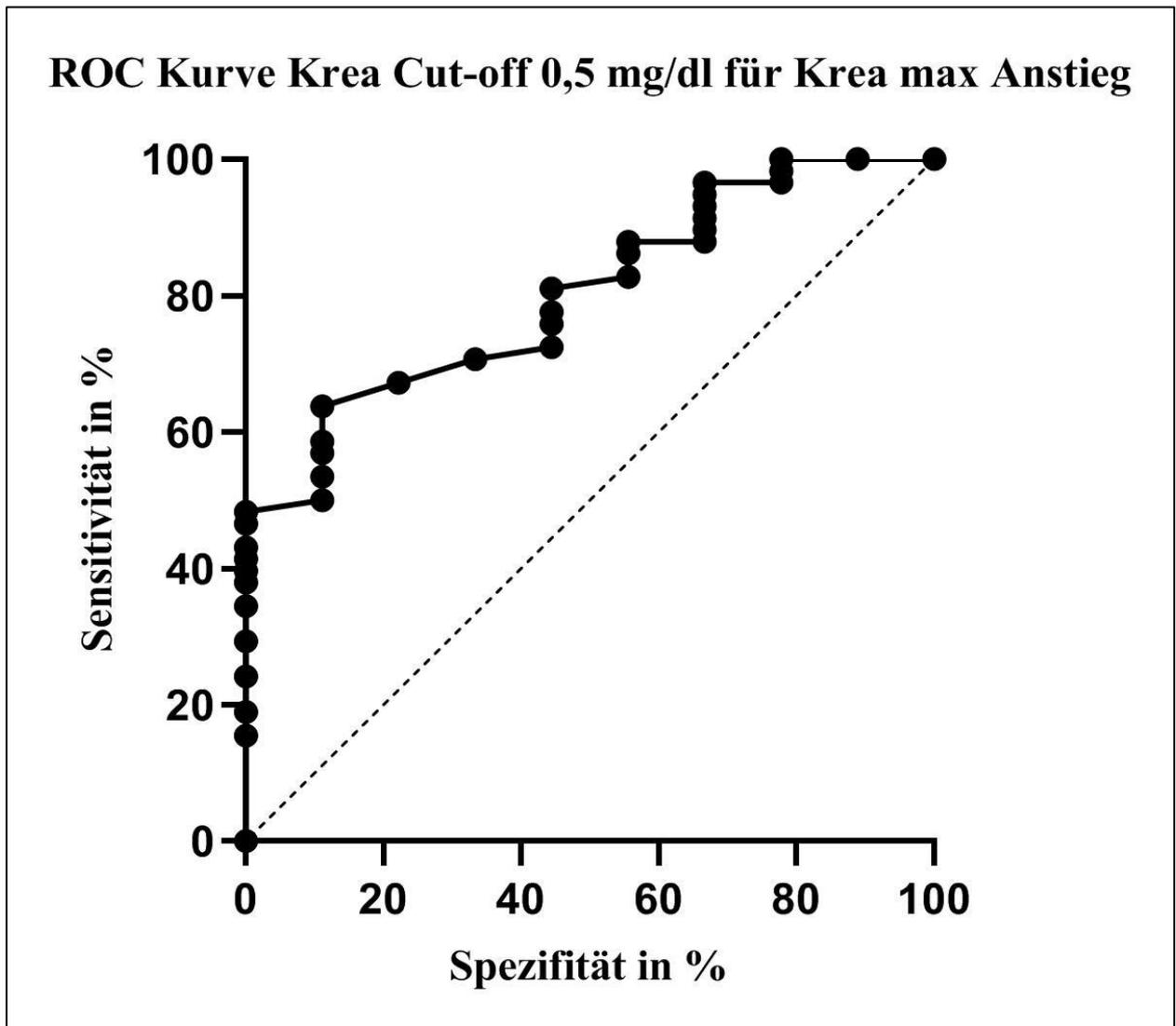


Abbildung 14: ROC-Kurve für den Serumkreatininanstieg um 0,5 mg/dl im Follow-up für den maximalen Serumkreatininanstieg zu Beginn der Studie, $p(k)=0,04$

4.4.5. Biomarker für den kombinierten Endpunkt Tod/Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,5$ mg/dl

Als Marker für eine schlechte Langzeitprognose wurden die Endpunkte „Tod“ und „Voranschreiten der Niereninsuffizienz“ (Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 0,5 mg/dl im Follow up Intervall) kombiniert. Die höchsten AUC-Werte ergaben sich hier für den maximalen Anstieg von KIM-1 (0,81), die minimale GFR (0,76) sowie den maximalen Anstieg und das maximale Cystatin C im Urin (0,74). Die Ergebnisse sind nochmals ausführlich in der folgenden Tabelle dargestellt:

Biomarker	n	p	p (k)	AUC-Werte
KIM-1 max	65	<0,0001	0,002	0,81
GFR min	67	0,0004	0,007	0,76
Serumkreatinin max	67	0,0008	0,01	0,74
Cystatin Urin max	65	0,001	0,02	0,74
Cystatin Urin max Anstieg	65	0,001	0,02	0,74
Gesamtproteinurie max	66	0,002	0,02	0,73
Clusterin Urin max	65	0,004	0,05	0,71
NGAL Urin max	65	0,007	0,07	0,7
KIM-1 max Anstieg	65	0,008	0,08	0,69
Gesamtproteinurie max Anstieg	66	0,03	0,22	0,66
Gesamtalbuminurie max Anstieg	66	0,04	0,28	0,65
NGAL Urin max Anstieg	65	0,05	0,29	0,64
Serumkreatinin max Anstieg	67	0,05	0,29	0,64
Clusterin Urin max Anstieg	65	0,25	0,76	0,58
Gesamtalbuminurie max	66	0,48	0,78	0,57
GFR max Abfall	67	0,31	0,78	0,57

Osteopontin Urin max Anstieg	65	0,36	0,78	0,57
Osteopontin Urin max	65	0,46	0,78	0,55

Tabelle 18: Tabellarische Darstellung der Berechnungsergebnisse der AUC-Werte für den Endpunkt Tod/ Kreatininanstieg $\geq 0,5$ mg/dl für alle Biomarker mit Signifikanzen (p), Alpha-Fehler-korrigierten Signifikanzen p (k) sowie Anzahl der Patienten (n)

Bezüglich des Endpunkts Tod/Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,5$ mg/dl konnte ebenfalls mit dem maximalen KIM-1 Anstieg (AUC=0,81; p(k)=0,002) nur ein Biomarker mit einem AUC Wert von über 0,8 detektiert werden, dieser ist jedoch hoch signifikant. Auch die Berechnungen der AUC Werte für die Biomarker Serumkreatinin (Maximalwert), Gesamtproteinurie (Maximum), Clusterin im Urin (Maximalwert), Cystatin C im Urin (sowohl Maximalwert als auch maximaler Anstieg) als auch für den Maximalwert von KIM-1 ergaben signifikante Ergebnisse. Hierbei lag der AUC Wert jedoch unter 0,8.

Die folgenden Abbildungen stellen die ROC-Kurven für die beiden vielversprechendsten Biomarker dar:

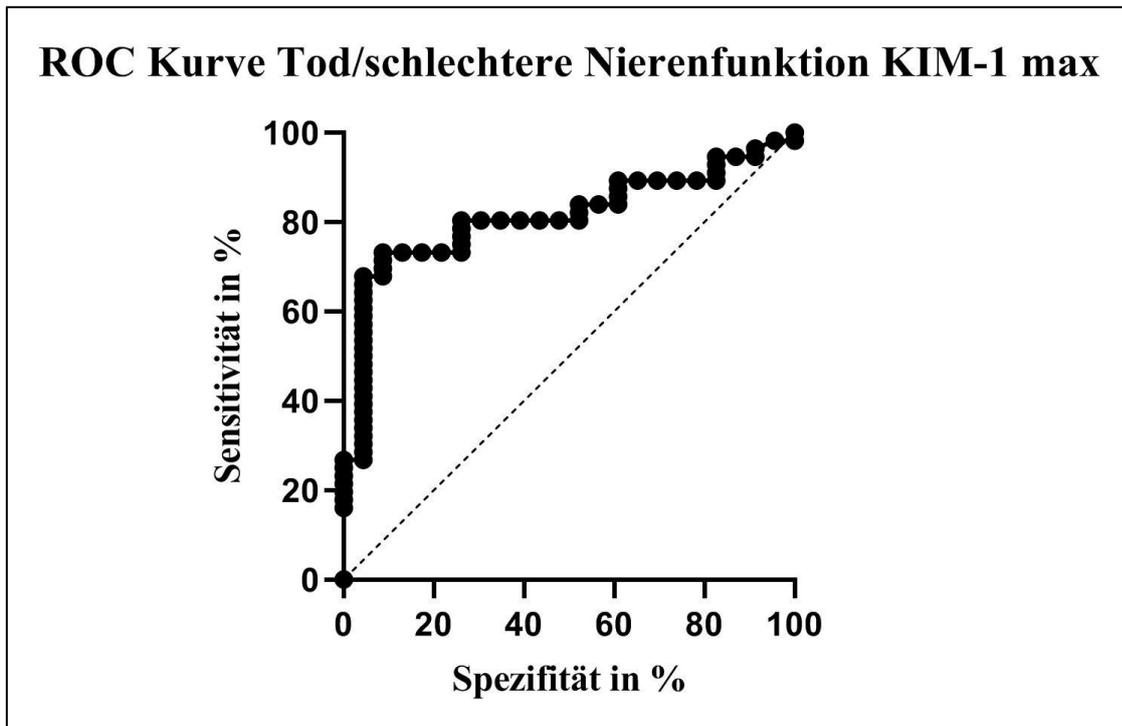


Abbildung 15: ROC-Kurve für den Endpunkt Tod/relevante Nierenfunktionsverschlechterung den maximalen Anstieg von KIM-1 zu Beginn der Studie, $p(k)=0,002$

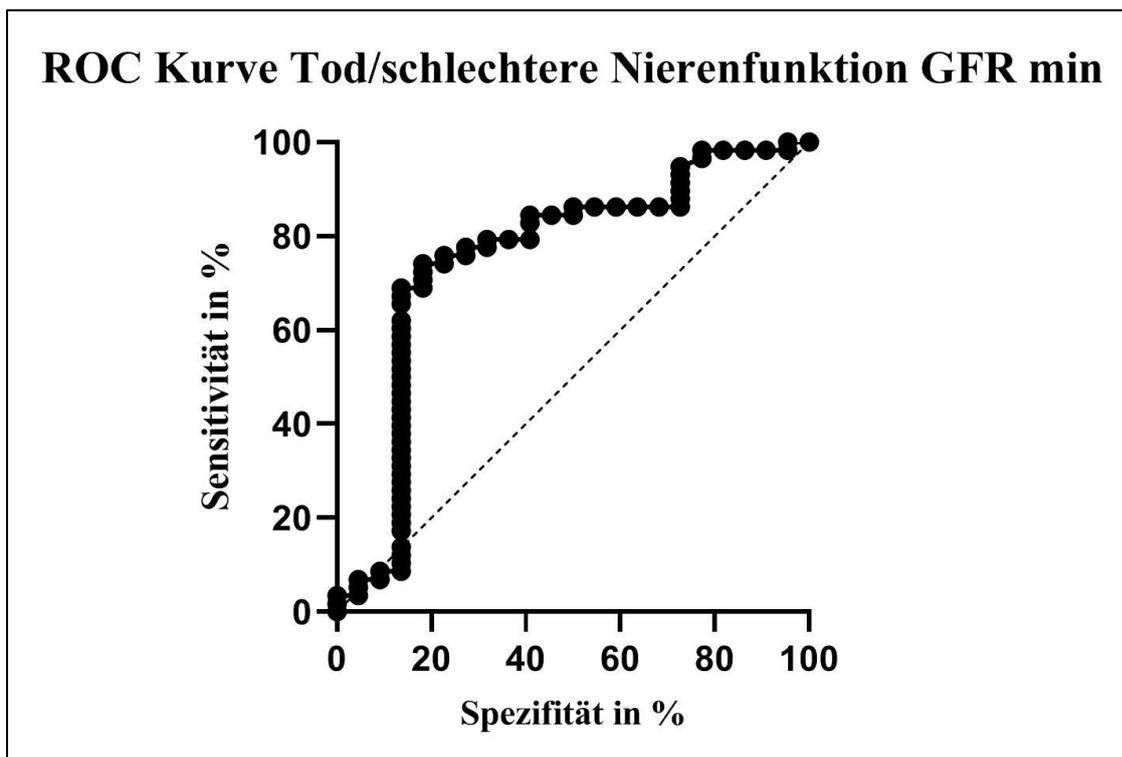


Abbildung 16: ROC-Kurve für den Endpunkt Tod/relevante Nierenfunktionsverschlechterung die minimale GFR zu Beginn der Studie, $p(k)=0,007$

5. Diskussion

5.1. Langzeitfolgen der Nephropathie nach Koronarangiografie

Zur Untersuchung der Langzeitfolgen der Nephropathie nach Koronarangiografie wurden Mortalität und Morbidität von Fall- und Kontrollgruppe verglichen.

Das Langzeitüberleben von Patienten mit und ohne Nephropathie nach Koronarangiografie war im Rahmen dieser Arbeit nicht signifikant verschieden ($p=0,19$), bei der Betrachtung der Kaplan-Meyer-Kurve lässt sich allerdings ein Trend zu einer höheren Langzeitmortalität bei den Patienten mit CAKI ablesen. Die fehlende Signifikanz kann durch die relativ geringe Fallzahl von insgesamt 119 Patienten bedingt sein. Andere Langzeitstudien mit deutlich größeren Probandengruppen kommen zu ähnlichen Ergebnissen: Es konnte ein Zusammenhang zwischen einer AKI nach Koronarangiografie und erhöhter Mortalität klar nachgewiesen werden. Neyra et al. veröffentlichten 2013 eine Studie an 1.160 Patienten, von denen sie 927 Patienten ein Jahr nach Kontrastmittelexposition im Rahmen einer Koronarangiografie nachbeobachten konnten. Bei diesem Patientenkollektiv war die Langzeitmortalität in der CIN Population signifikant höher im Vergleich zu den Patienten ohne CIN. Neben dem größeren Patientenkollektiv definierten Neyra et al. auch die AKI erst ab einem Serumkreatininanstieg von 0,5 mg/dl (116). Dies könnte ebenfalls eine Komponente für den signifikanten Anstieg der Langzeitmortalität in der CIN Gruppe sein im Sinne einer schlechteren Langzeitprognose im Verhältnis zur Schwere des Nierenversagens.

Weisbord et al. verglichen 2011 insgesamt 6 Studien mit größeren Patientenkollektiven zum Thema Langzeitfolgen von Kontrastmittelnephropathie. In allen diesen Studien konnte eine signifikante Zunahme der Mortalität bei CIN Patienten nachgewiesen werden. Jedoch muss kritisch angemerkt werden, dass zwar zwei Studien mit über 7.000 Patienten miteinbezogen wurden, jedoch eine Studie auch nur 78 Probanden untersuchte (132).

Coca et al. schlussfolgerten in einer großen Meta-Analyse aus insgesamt 48 Studien mit einem Follow-up Intervall von mindestens 6 Monaten ebenfalls, dass die Mortalität für Patienten nach einer akuten renalen Schädigung erhöht ist, hier wurde sich allerdings nicht nur auf die Kontrastmittelnephropathie bezogen, weshalb die Studie nicht direkt mit der selbst durchgeführten

Follow-up Studie verglichen werden kann. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der Länge der Nachbeobachtung nach AKI sowie der Schwere der AKI und der Mortalität festgestellt (106).

Pesarini et al. hingegen konnten bei einer Langzeitbeobachtung von 216 Patienten keinen Unterschied zwischen der Langzeitmortalität von Patienten mit und ohne CIN nachweisen, was auch hier wie in der eigenen Studie an einem zu kleinen Probandenkollektiv liegen könnte (118).

In der Nachfolgestudie wurden sowohl die Entwicklung des Serumkreatinins als auch die Endpunkte „Tod“, „Dialyse“ und „Relevante Nierenfunktionsverschlechterung“, definiert als ein Anstieg des Serumkreatinins, mit einer Latenz von mindestens einem und höchstens zwei Jahren nach Eintritt der Probanden in die Studie verfolgt. Weiterhin wurde der absolute Kreatininwert im Follow-up Intervall untersucht.

Bezüglich der Langzeitkreatininverläufe konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe gefunden werden, lediglich ein Trend zu höheren Werten in der Fallgruppe. Jedoch konnten auch nur die Werte von 67 Patienten zur Analyse herangezogen werden, sodass den Ergebnissen eine statistisch geringe Aussagekraft beizumessen ist.

Beurteilt man die Kontingenzanalysen hinsichtlich verschiedener klinischer Endpunkte im Langzeitverlauf, ergaben sich signifikante Ergebnisse bezüglich der Dialysepflichtigkeit im Vergleich von Fall- und Kontrollgruppe. Jedoch waren nur drei Patienten dialysepflichtig, so dass die Aussagekraft der gewonnenen Erkenntnisse als nicht endgültig einzustufen ist. Weiterhin wurde nicht genau ermittelt, zu welchem Zeitpunkt die Patienten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von zwei Jahren dialysepflichtig wurden und ob hierfür eventuell noch andere klinische Ereignisse begründend sein könnten. Es ist nur bekannt, dass kein Patient innerhalb der ersten 21 Tage nach der Koronarangiografie eine Dialyse benötigte.

Für den kombinierten Endpunkt Tod/Dialyse ein Jahr nach Koronarangiografie ergaben sich ebenfalls signifikante Ergebnisse bezüglich eines Zusammenhangs mit dem Auftreten einer CAKI. Für diesen Endpunkt konnte ein Patientenkollektiv von insgesamt 95 Patienten herangezogen werden, von denen 16 den Endpunkt erreichten. Dementsprechend ist aufgrund der höchsten Probandenzahl dieser Kontingenzanalyse von den beiden signifikanten Analysen die höhere Aussagekraft beizumessen, auch wenn diese Ergebnisse ebenfalls an einem größeren Patientenkollektiv zu prüfen sind.

Die weiteren Kontingenzanalysen zeigten keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Nephropathie nach Koronarangiografie und den Endpunkten „Relevante

Nierenfunktionsverschlechterung“ sowie „Tod/Relevante Nierenfunktionsverschlechterung“. Hierbei sollte insbesondere die Wahl des Cut-offs Serumkreatininanstieg um mindestens 0,5 mg/dl kritisch hinterfragt werden, da es sich beim Patientenkollektiv um chronisch niereninsuffiziente Patienten handelt, deren Erkrankung einerseits einer natürlich fortschreitenden Dynamik unterworfen ist. Andererseits ist zu bemängeln, dass nur eine Messung durchgeführt wurde und das Serumkreatinin z.B. auch aufgrund eines schlechten Flüssigkeitsstatus erhöht hätte sein können.

Vergleicht man die Ergebnisse der Langzeitmorbidity mit anderen Studien, findet man ähnliche Ergebnisse. Neyra et al. konnten sowohl für die langfristige Dialysepflichtigkeit als auch für das Voranschreiten der Niereninsuffizienz (definiert als ein Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 0,5 mg/dl im Follow-up) ein signifikant höheres Auftreten bei Patienten mit CIN nachweisen, die kombinierten Endpunkte Tod/Dialyse und Tod/Nierenfunktionsverschlechterung wurde nicht untersucht (116).

Einen Vergleich von drei verschiedenen Studien bezüglich des Einflusses der akuten Kontrastmittelnephropathie auf die Entwicklung der Nierenfunktion führten Weisbord et al. durch. In den drei betrachteten Analysen konnte eine signifikante Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten nach Kontrastmittelnephropathie gegenüber Patienten ohne Nephropathie nach Koronarangiografie beobachtet werden. Allerdings kam es in diesen Studien im Gegensatz zur eigenen Studie sogar zu einem signifikant höheren Anstieg des mittleren bzw. medianen Serumkreatinins bzw. Abfall der GFR (132).

Solomon et al. führten eine Langzeitbeobachtung an 294 Patienten nach Kontrastmittelapplikation durch und wählten einen kombinierten Endpunkt (Tod, Schlaganfall, Dialysepflichtigkeit, Herzinfarkt). Auch aus dieser Studie lässt sich ableiten, dass die Morbidity bei CIN Patienten (43%) im Vergleich zu Patienten ohne CIN (29%) im Langzeitverlauf signifikant erhöht ist ($p=0,04$) (112). Zwar unterscheidet sich das Studiendesign von Solomon et al. durch die Wahl nur eines kombinierten Endpunkts von der eigens durchgeführten Analyse, doch ist der Tenor der Aussage vergleichbar.

Valle et al. zeigten in einer systematischen Nachuntersuchung von knapp 450000 Patienten nach Koronarangiografie mithilfe eines US-weiten Registers eine signifikant höhere Rate an Dialysepatienten in der Gruppe mit CIN im Vergleich zur Gruppe ohne CIN (133).

5.2. Prognostische Bedeutung der Biomarker

In der Follow-up Studie, mit welcher diese Arbeit sich beschäftigt, wurde die prognostische Bedeutung von verschiedenen Biomarkern für die Endpunkte „Tod“, „Dialyse“, „Tod/Dialyse“ und „Voranschreiten der Niereninsuffizienz“ analysiert.

Bezüglich des Endpunkts Tod ergaben die AUC Wert Berechnungen für die Maximalwerte der Biomarker NGAL, KIM-1 und Cystatin C signifikante Ergebnisse mit einem AUC von mindestens 0,8 und dementsprechend einer guten Trennschärfe, während der AUC Wert des Serumkreatinins unter 0,8 betrug. Mit dem Einbeziehen der Daten von 119 Patienten und 13 ermittelten Todesfällen im Langzeitverlauf handelt es sich um das Langzeitereignis mit dem größten im Rahmen dieser Studie ausgewerteten Patientenkollektiv.

Für den kombinierten Endpunkt Tod/Dialyse ergaben die ROC-Analysen für alle Biomarker abgesehen vom Osteopontin signifikante Ergebnisse. Vergleicht man jedoch die AUC-Werte der Referenzmarker Serumkreatinin und der GFR mit den restlichen Biomarkern, können jedoch nur die Maximalwerte von Clusterin und NGAL höhere Werte erzielen und sind damit als relevant einzustufen. Bei 95 einbezogenen Patienten und Erreichen des Endpunkts in 16 Fällen handelt es sich um den Endpunkt mit dem zweitgrößten auswertbaren Patientendatensatz.

In Bezug auf den Endpunkt Tod/Relevante Nierenfunktionsverschlechterung erreichte nur die ROC-Analyse des Maximalwertes des Biomarkers KIM-1 einen AUC-Wert größer 0,8 und ein signifikantes Ergebnis für die Langzeitprognose. Die AUC-Werte waren auch höher als die des Serumkreatinins. Bei 80 für diesen Endpunkt ausgewerteten Patienten und dem Eintreten des Endpunktes bei 23 Probanden ist die Aussagekraft des Ergebnisses jedoch kritisch zu bewerten.

Betrachtet man die gewonnenen Ergebnisse, schneiden die gemessenen Biomarker bezüglich ihrer Vorhersagekraft für die Endpunkte Dialyse und Relevante Nierenfunktionsverschlechterung besonders schlecht ab. Da es allerdings auch nur drei Dialysepatienten im Langzeitverlauf gab, ist die Aussagekraft der Analyse klein und es lässt sich auch keinerlei Trend ableiten. Da auch bei der relevanten Nierenfunktionsverschlechterung nur zehn Patienten den Endpunkt erreichten, ist die Power dieser Ergebnisse vergleichbar gering.

Insgesamt ist an den hier gewonnen Ergebnissen kritisch zu bewerten, dass das Patientenkollektiv klein war, was zu einer Fehleranfälligkeit und möglicher Überinterpretation der Ergebnisse führen kann. Daher folgt der Vergleich mit Studien mit größerer Probandenzahl. Weiterhin ist bei der

Biomarkeranalyse das Einbeziehen von Serumkreatinin und GFR als Biomarker kritisch zu hinterfragen, da sich über den Anstieg des Serumkreatinins überhaupt erst das Ereignis des akuten Nierenversagens nach Koronarangiografie definiert und die GFR sich aus dem Serumkreatinin berechnet. Trotzdem hat eine Auswertung dieser beiden Parameter stattgefunden, um einerseits eine Vergleichsmöglichkeit zu anderen Biomarkern zu schaffen, da schließlich ein besserer Indikator für die Langzeitprognose der Nephropathie nach Koronarangiografie als das Serumkreatinin gefunden werden soll.

Der Biomarker, für den es die meisten Vergleichsstudien gibt, ist das Serumkreatinin. In der selbst durchgeführten Follow-up Studie zeigte sich ein signifikantes Ergebnis für den Endpunkt Voranschreiten der Niereninsuffizienz bei jedoch sehr geringer Fallzahl. Andere Studien mit an größeren Patientengruppen bestätigen diesen Trend. Valle et al. beispielsweise verglichen zwar nicht die absoluten Serumkreatininwerte mit dem Langzeitverlauf, aber zogen dafür den Schweregrad der akuten renalen Schädigung nach AKIN heran. Hierfür wurden 453.475 Patienten mit Kontrastmittelexposition im Rahmen einer Koronarangiografie retrospektiv untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Mortalität und Dialysepflichtigkeit bei Patienten mit AKIN 2 oder 3 hochsignifikant ($p < 0,001$) häufiger auftraten als bei AKIN 1 Patienten (133).

Yang et al. untersuchten 305 Patienten 12 Monate nach einer Kontrastmittelgabe im Rahmen einer peripheren arteriellen Angiografie nach. Prä- und postinterventionell wurden Serumkreatinin und Cystatin C im Serum gemessen. Während sich in dieser Analyse das Cystatin C als unabhängiger signifikanter Prädiktor ($p < 0,001$) für den kombinierten Endpunkt Tod oder Dialysepflichtigkeit erwies, konnte dies für das Serumkreatinin nicht nachgewiesen werden (134). Sowohl der gewählte Endpunkt als auch die Aussagen, welche die Ergebnisse über die prognostische Wertigkeit von Serumkreatinin und Cystatin C für den kombinierten Endpunkt Tod/Dialyse haben, sind gut mit der eigens durchgeführten Studie vergleichbar und Stützen die Hypothese, dass Cystatin C einen Rückschluss auf den Endpunkt Tod/Dialyse zulässt. Allerdings verwendeten Yang et al. den Serumwert des Cystatins während er in der eigenen Studie im Urin ermittelt wurde und der AUC Wert auch nicht höher war als beim Serumkreatinin. In der Studie von Budano et al. an 713 Patienten mit einer zehnjährigen Nachbeobachtung konnte der aus der eigenen Studie ablesbare Trend über eine höhere Langzeitmortalität bei hohen Cystatin C Werten zum Zeitpunkt beziehungsweise nach der Koronarangiografie an einem deutlich größeren Patientenkollektiv und mit längerer Nachbeobachtungszeit bestätigt werden. Jedoch wurde das Cystatin hier bereits 24 Stunden vor Koronarangiografie bestimmt (123). Briguori et al. hingegen bestimmten den Serumwert von Cystatin C 24 Stunden nach Koronarangiografie und evaluierten den kombinierten

Endpunkt Tod/Dialysepflichtigkeit bei 377 Patienten nach zwölf Monaten vergleichbar mit der eigenen Studie. Auch hier konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem Cystatin C nach Koronarangiografie mit dem definierten Endpunkt nachgewiesen werden (83).

Studien, welche die prädiktive Aussagekraft über Langzeitmortalität und -morbidity von NGAL, Clusterin, Albumin- und Proteinurie oder KIM-1 für Patienten mit einer Nephropathie nach Koronarangiografie untersuchen, existieren aktuell nicht (Stand 15.04.2020) und können dementsprechend auch nicht mit den eigenen Ergebnissen verglichen werden. Es gibt allerdings Studien, welche die Wertigkeit von Biomarkern für Langzeitprognosen nach nicht kontrastmittelinduzierter akuter renaler Schädigung untersuchten. Die wichtigste dieser Studien wird im Folgenden aufgeführt, erläutert und mit den eigenen Ergebnissen verglichen.

Eine groß angelegte Langzeitstudie über prädiktive Biomarker nach akuter Nierenschädigung ist die TRIBE-AKI Studie. Hierbei wurden insgesamt 1.199 Patienten nach einem herzchirurgischen Eingriff über einen Zeitraum von 3 Jahren nachuntersucht. Die untersuchten Biomarker waren NGAL, KIM-1, I-FABP, Albumin und IL-18. Waren diese Biomarker im Rahmen einer akuten Nephropathie postoperativ im Urin erhöht, korrelierte dies mit einer signifikant längeren Persistenz der Serumkreatininelevation, was wiederum mit einer signifikant höheren Langzeitmortalität einherging (121). Diese Ergebnisse passen zu der guten Performance des NGALs und KIM-1 im Urin in der eigenen Studie für die Langzeitmortalität. Für die Albuminurie konnten in der eigenen Studie jedoch kein relevanter Rückschluss auf die Langzeitprognose geschlossen werden. Dies könnte sowohl auf die größere Studienpopulation der TRIBE-AKI Studie als auch auf die Verwendung verschiedener Assays zurückzuführen sein.

Trotz der im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Hinweise bezüglich eines Zusammenhangs einer Elevation der Biomarker NGAL, KIM-1, Cystatin C und Clusterin nach Koronarangiografie und einer schlechteren Langzeitprognose von Patienten, stellt sich die Frage der klinischen Anwendbarkeit.

Die Forschung am Biomarker Clusterin für akute Nierenschäden wurde bisher hauptsächlich am Tiermodell betrieben. Auch wenn es Hinweise auf einen Anstieg von Clusterin im Rahmen einer AKI gibt, zeigten andere Marker bisher eine bessere Performance, sodass sie Studienlage dünn bleibt. Studien zur Relevanz nach Kontrastmittelgabe im Rahmen einer Koronarangiografie oder in Bezug auf die Vorhersagekraft für die Langzeitfolgen einer AKI fehlen (135, 136). Dementsprechend fehlen auch Referenzbereiche und kostengünstige Testmethoden, eine Anwendung im klinischen Alltag erscheint unrealistisch.

KIM-1 ist in den USA bereits im Rahmen von klinischen Phase 1 und 2 Studien zur frühen Detektion von nephrotoxischen Effekten zugelassen, semiquantitative Ergebnisse können mit einem Test-Kit innerhalb von 15 Minuten gewonnen werden. Da allerdings die Vorhersagekraft für eine AKI je nach Studie sehr schwankt und es verschiedene Störfaktoren wie Alter und Geschlecht des Patienten gibt sowie die Studienlage bezüglich der prognostischen Aussagekraft des Biomarkers für die kurz- und langfristigen Folgen nach AKI bisher ernüchternd ist, wird ein Eingang in die klinische Praxis als eher unwahrscheinlich angesehen (137).

Betrachtet man den Biomarker NGAL, so gibt es hier bereits POCT Messmethoden. Es haben zwar verschiedenste Studien einen Anstieg des Markers in Blut und Urin im Falle einer akuten Nierenschädigung nachweisen können, doch konnte NGAL bisher aufgrund seiner wechselnden Sensitivität und Spezifität für eine AKI sowie deren Langzeitfolgen je nach Studie, bisher fehlende Referenzbereiche, uneinheitliche Testmethoden mit einer unzureichenden Differenzierbarkeit zwischen den verschiedenen gewebespezifischen Formen sowie Störanfälligkeiten durch z.B. akute Entzündungen und chronische Niereninsuffizienz nicht den Einzug in die klinische Praxis finden (84, 138).

Cystatin C hat als Biomarker den Vorteil, dass bereits Referenzbereiche bestehen. Doch auch dieser Marker fand bisher keinen Einzug in die Risikostratifizierung für die Langzeitprognose nach CAKI in der praktischen Anwendung. Dies mag auch an der bisher nicht abgeschlossenen Suche nach dem optimalen Messzeitpunkt sowie wechselnder Performance des Markers liegen (57). Lüders et al. kombinierten beispielsweise die beiden gängigsten klinischen Messmethoden für die Nierenfunktion und wiesen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Quotienten von Cystatin C und Serumkreatinin 24 Stunden vor der Koronarangiografie mit dem Auftreten einer CAKI und einer höheren Langzeitmortalität nach (139). Chen et al. hingegen analysierten zehn verschiedene Studien mit insgesamt 2554 Patienten bezüglich des optimalen Messzeitpunkts für Cystatin C und detektierten die Messung 24 Stunden nach der Kontrastmittelgabe im Rahmen einer Angiografie als am aussagekräftigsten für das Auftreten einer CAKI (140). Insgesamt scheint Cystatin C jedoch der Marker zu sein, der von den in der eigenen Studie analysierten Parametern die beste Chance auf einen Einzug in die klinische Praxis für die Langzeitprognose nach CAKI hat.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es bisher in der klinischen Praxis keinen Biomarker gibt, der dem Serumkreatinin für die Bewertung einer akuten Nephropathie nach Koronarangiografie und deren Langzeitfolgen gleichgesetzt oder vorgezogen wird. Doch liefern

sowohl die eigene Studie als auch andere Studien wichtige Hinweise darauf, dass insbesondere NGAL und Cystatin C in Zukunft ergänzend oder sogar bevorzugt zum Serumkreatinin für diese Entität eingesetzt werden könnten, sollten weitere Studien ebenfalls positive Ergebnisse für die Zuverlässigkeit der Marker erbringen.

5.3. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv hatte ein medianes Alter von 70,5 (Fallgruppe) bzw. 74 (Kontrollgruppe) Jahren. Dies entspricht zwar nicht dem Durchschnittsalter der Bevölkerung, korreliert aber mit dem gehäuften Auftreten der chronischen Niereninsuffizienz im höheren Lebensalter (141). Die Probanden waren zu ca. 1/3 weiblich und 2/3 männlich, was einem höheren Auftreten von koronarer Herzkrankheit bei Männern entspricht (142), allerdings einem etwas häufigerem Auftreten der chronische Niereninsuffizienz bei Frauen widerspricht (143). Insgesamt tritt die Kontrastmittelnephropathie bei Frauen mit einem Alter von über 65 Jahren vermehrt im Vergleich mit Männern desselben Alters auf (144), sodass ein höherer Frauenanteil im Patientenkollektiv mutmaßlich zu einer höheren Fallzahl in der AKI Gruppe geführt hätte. Dies hat zwar keinen direkten Einfluss auf die Ergebnisse der Follow-up Studie, indirekt hätte es aber statistisch bei einer größeren Fallgruppe auch zu mehr Dialysefällen kommen können.

Die Adipositas (Mittlerer BMI liegt in Fall- und Kontrollgruppe bei > 25), das hohe Vorkommen der Nebendiagnosen Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, Lipidstoffwechselstörungen und ischämischen Herzerkrankungen passen zu den Komorbiditäten und Risikofaktoren von chronisch niereninsuffizienten Patienten (145-147). Passend zu den Vorerkrankungen finden sich hohe prozentuale Anteile von Antihypertonika, Statinen, Diuretika und Thrombozytenaggregationshemmern in der Hausmedikation der Probanden.

Zusammenfassend lässt sich dementsprechend feststellen, dass das Patientenkollektiv nicht dem allgemeinen Bevölkerungsdurchschnitt entspricht, aber gut mit der zu erwartenden Patientenpopulation mit koronarer Herzkrankheit korreliert.

Im Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe konnte bei den CAKI Patienten zunächst ein signifikant höherer BMI sowie eine signifikant häufigere Einnahme von NSAID und Diuretika festgestellt werden. Korrigiert man die Signifikanzen jedoch um den Alpha-Fehler nach Holm-Sidak, sind die Ergebnisse nicht mehr signifikant. Dementsprechend gab es zwischen Fall- und

Kontrollgruppe insgesamt keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Basisparameter. Dies deutet darauf hin, dass das im Rahmen der eigenen Studie analysierte höhere Auftreten von Dialysefällen im Langzeitverlauf sowie des Langzeitereignisses Tod oder Dialysepflichtigkeit nicht auf einen schlechteren Gesundheitszustand der Patienten in der Fallgruppe, sondern auf die Nierenschädigung im Rahmen der Koronarangiografie zurückzuführen ist.

Betrachtet man eine retrospektive Studie von Lüders et al. von 2015 an 373 Patienten, zeigt sich hier, dass die Patienten mit CAKI eine signifikant höhere Ko-Morbidität aufweisen. In dieser Studie hatten die Patienten mit dem höchsten Anteil an Nephropathien nach Koronarangiografie und der höchsten Mortalität auch signifikant häufiger Diabetes mellitus, waren älter, hatten niedrigere Hämoglobin- und Hämatokritlevel sowie eine höhergradige Niereninsuffizienz, welche sich in einer niedrigen GFR sowie höheren Cystatin C und Serumkreatininwerten niederschlug (139). Hieraus ließe sich ableiten, dass nicht die CAKI selbst die Langzeitmortalität erhöht, sondern eine schlechtere Nierenfunktion und mehr Vorerkrankungen die Wahrscheinlichkeit für eine CAKI und eine Verschlechterung der Langzeitprognose bedingen. Da es sich sowohl bei der eigenen Studie als auch bei der Analyse von Lüder et al. um Studien mit eher kleinen Patientenkollektiven handelt, sind dementsprechend weiterführende Untersuchungen mit größeren Probandengruppen nötig, um den Sachverhalt zu klären.

5.4. Limitationen der Studie

Obwohl die Studie in bestem Wissen und Gewissen und nach den Standards des guten wissenschaftlichen Arbeitens an der Charité Berlin durchgeführt wurde, gibt es einige mögliche Fehlerquellen in der Ausführung sowie der Analyse der Ergebnisse.

Eine wichtige potenzielle Fehlerquelle in der durchgeführten Follow-up Studie ist die geringe Fallzahl insbesondere bei den Dialysefällen mit nur drei Fallpatienten als auch bei den Serumkreatininverläufen (67 Patienten insgesamt, hierunter nur 11 Patienten mit einem relevanten Serumkreatininanstieg im Langzeitintervall). Hierdurch könnte insbesondere für den Endpunkt „Dialyse“ eine bessere Performance der Biomarker vorgetäuscht und der CIN an sich als prognostischem Faktor vorgetäuscht worden sein als sie es bei einem repräsentativeren Patientenkollektiv tatsächlich wäre. Dies spiegelt sich in den geringen Signifikanzniveaus in der Biomarkeranalyse trotz hohen AUC-Werten für die Dialysepflichtigkeit wider.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle sind die Biomarkerdaten aus einer externen Quelle. Da die Daten nicht selbst erhoben und gemessen wurden, kann eine fehlerhafte Ausführung der Analysen nicht ausgeschlossen werden, obwohl bei einem internationalen Konsortium mit sehr genauen Studienprotokollen von einer exakten Arbeitsweise ausgegangen wird.

Mögliche Ungenauigkeiten ergeben sich außerdem aus der Methodik der durchgeführten Langzeitbeobachtung. Es wurde beispielsweise nicht erfasst, wann genau die Patienten dialysepflichtig wurden. So kann nicht unterschieden werden, ob dies direkt als Folge der CIN oder im Rahmen einer stetigen längerfristigen Abnahme der Nierenfunktion geschah. Weiterhin gab es keinen exakten Nachbeobachtungszeitraum, sondern nur ein Zeitfenster von 12-24 Monaten. Außerdem konnten nur bei wenigen Patienten schwerwiegende Krankheitsereignisse seit Beginn der Studie erfasst werden, weshalb auch keine Auswertung jener stattfand. Ein Effekt auf die Endpunkte beispielsweise durch eine erneute Kontrastmittelexposition kann also nicht ausgeschlossen werden. Ein Matching der Patientengruppen wurde ebenfalls nicht durchgeführt und die Analyse der Patientengruppen hat gezeigt, dass die Fallgruppe etwas mehr vorerkrankt war (höherer BMI, mehr Diuretika-Einnahme) als die Kontrollgruppe.

Weiterhin könnte die Definition der Fall- und Kontrollgruppe anhand des Serumkreatinin-Anstiegs nach Koronarangiografie die Studienergebnisse verfälscht haben, da das Serumkreatinin, wie bereits in der Einleitung erläutert, die Nierenfunktion erst ab einer eGFR von unter 60 ml/min adäquat abbildet. So könnten relevante akute Nierenschädigungen bei Patienten mit einer eGFR über 60 ml/min unbemerkt geblieben und die Patienten somit fälschlich in die Kontrollgruppe eingeteilt worden sein. Da der Serumkreatinin-Anstieg auch im Langzeitintervall die Bezugsgröße darstellt, ist hier ebenso eine Verfälschung der Ergebnisse möglich.

5.5. Schlussfolgerungen und Beantwortung der Fragestellung

Aus der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Langzeitstudie lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1. Eine akute Nephropathie nach Koronarangiografie bei chronisch niereninsuffizienten Patienten ist signifikant für die Entwicklung einer terminalen, dialysepflichtigen Niereninsuffizienz und den kombinierten Endpunkt Tod/Dialyse in der Langzeitprognose. Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs ist die Aussagekraft der Ergebnisse jedoch eingeschränkt und eher als Trend zu sehen, der an einem größeren Studienkollektiv verifiziert werden muss.
2. Die Biomarker NGAL, KIM-1, Clusterin und Cystatin C weisen im Falle eines Anstiegs nach Koronarangiografie eine signifikante prognostische Bedeutung für die Mortalität und Morbidität von chronisch nierengeschädigten Patienten auf. Auch hier müssen die Ergebnisse aufgrund der geringen Probandenanzahl als Trend verstanden werden mit der Notwendigkeit von Untersuchungen an einem größeren Kollektiv.
3. Die Patientengruppen unterschieden sich geringfügig lediglich hinsichtlich BMI sowie der Einnahme von Diuretika und NSAID, bezüglich einer Vielzahl von anderen geprüften Komorbiditäten und Basischarakteristika nicht. Diese Unterschiede waren jedoch nach der Alpha-Fehler-Korrektur nicht signifikant. Das schlechtere Langzeitergebnis in der CAKI-Gruppe kann also nicht auf höhere Ko-Morbidität zurückgeführt werden. Dementsprechend deuten die Studienergebnisse darauf hin, dass die Nephropathie nach Koronarangiographie einen unabhängigen Risikofaktor für eine schlechte Langzeitprognose darstellt. Aufgrund der geringen Patientenzahlen sollte dies anhand von weiteren, größer angelegten Studien geprüft werden.

6. Literatur

1. Silvain J, Nguyen LS, Spagnoli V, Kerneis M, Guedeney P, Vignolles N, Cosker K, Barthelemy O, Le Feuvre C, Helft G, Collet JP, Montalescot G. Contrast-induced acute kidney injury and mortality in ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2018;104(9):767-72.
2. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Contrast media-associated nephrotoxicity. *Semin Nephrol*. 1997;17(1):15-26.
3. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med*. 1990;150(6):1237-42.
4. Weisbord SD, du Cheryon D. Contrast-associated acute kidney injury is a myth: No. *Intensive Care Med*. 2018;44(1):107-9.
5. McCullough PA, Sandberg KR. Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2003;4 Suppl 5:S3-9.
6. Rosner MH. Prevention of Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *The New England journal of medicine*. 2018;378(7):671-2.
7. Andreucci M, Faga T, Pisani A, Sabbatini M, Michael A. Acute Kidney Injury by Radiographic Contrast Media: Pathogenesis and Prevention. *BioMed Research International*. 2014;2014:362725.
8. Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L, Van Biesen W. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(12):4263-72.
9. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical practice*. 2012;120(4):c179-84.
10. Karapanagiotou A, Dimitriadis C, Papadopoulos S, Kydona C, Kefsenidis S, Papanikolaou V, Gritsi-Gerogianni N. Comparison of RIFLE and AKIN criteria in the evaluation of the frequency of acute kidney injury in post-liver transplantation patients. *Transplantation proceedings*. 2014;46(9):3222-7.
11. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(1):136-48.

12. Andreucci M, Faga T, Pisani A, Sabbatini M, Russo D, Michael A. Prevention of contrast-induced nephropathy through a knowledge of its pathogenesis and risk factors. *TheScientificWorldJournal*. 2014;2014:823169.
13. Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(1):288-96.
14. Marenzi G, Cabiati A, Milazzo V, Rubino M. Contrast-induced nephropathy. *Internal and emergency medicine*. 2012;7 Suppl 3:S181-3.
15. Quintavalle C, Brenca M, De Micco F, Fiore D, Romano S, Romano MF, Apone F, Bianco A, Zabatta MA, Troncone G, Briguori C, Condorelli G. In vivo and in vitro assessment of pathways involved in contrast media-induced renal cells apoptosis. *Cell death & disease*. 2011;2:e155.
16. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney international*. 2005;68(1):14-22.
17. 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, Palevsky PM. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018;378(7):603-14.
18. Hossain MA, Costanzo E, Cosentino J, Patel C, Qaisar H, Singh V, Khan T, Cheng JS, Asif A, Vachharajani TJ. Contrast-induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2018;29(1):1-9.
19. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, Tumlin J. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *The American journal of cardiology*. 2006;98(6A):5K-13K.
20. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *The American journal of medicine*. 1990;89(5):615-20.
21. Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Contrast-Induced Nephropathy: An "All or None" Phenomenon? *Angiology*. 2015;66(6):508-13.
22. Stolker JM, McCullough PA, Rao S, Inzucchi SE, Spertus JA, Maddox TM, Masoudi FA, Xiao L, Kosiborod M. Pre-procedural glucose levels and the risk for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(14):1433-40.

23. Caiazza A, Russo L, Sabbatini M, Russo D. Hemodynamic and tubular changes induced by contrast media. *Biomed Res Int.* 2014;2014:578974.
24. Vanmassenhove J, Kielstein J, Jorres A, Biesen WV. Management of patients at risk of acute kidney injury. *Lancet (London, England).* 2017;389(10084):2139-51.
25. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, Turban S, Zhang A, Sherrod C, Aboagye J, Eng J, Choi MJ, Hutfless S, Bass EB. Effectiveness of Prevention Strategies for Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164(6):406-16.
26. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg.* 2012;256(1):18-24.
27. Jo HA, Park S, Kim CD, Jung HY, Cho JH, Cha RH, Kang EW, Chang TI, Kim S, Kim HJ, Chung BH, Lee JP, Park JT, Han SH, Yoo TH, Ryu DR, Moon SJ, Chang JH, Kim DK, Joo KW. Efficacy and safety of a balanced salt solution versus a 0.9% saline infusion for the prevention of contrast-induced acute kidney injury (BASIC trial): a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):461.
28. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, Fergusson DA. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013;309(7):678-88.
29. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, McGuinness S, Mehrtens J, Myburgh J, Psirides A, Reddy S, Bellomo R. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(16):1701-10.
30. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012;367(20):1901-11.
31. Perduca M, Nicolis S, Mannucci B, Galliano M, Monaco HL. Human plasma retinol-binding protein (RBP4) is also a fatty acid-binding protein. *Biochimica et biophysica acta.* 2018;1863(4):458-66.
32. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2000;343(3):180-4.

33. Kang X, Hu DY, Li CB, Ai ZS, Peng A. N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency or diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2015;37(10):297-303.
34. Loomba RS, Shah PH, Aggarwal S, Arora RR. Role of N-Acetylcysteine to Prevent Contrast-Induced Nephropathy: A Meta-analysis. *Am J Ther.* 2016;23(1):e172-83.
35. Caulfield JL, Singh SP, Wishnok JS, Deen WM, Tannenbaum SR. Bicarbonate inhibits N-nitrosation in oxygenated nitric oxide solutions. *J Biol Chem.* 1996;271(42):25859-63.
36. Zhang B, Liang L, Chen W, Liang C, Zhang S. The efficacy of sodium bicarbonate in preventing contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency: a meta-analysis. *BMJ open.* 2015;5(3):e006989.
37. Zapata-Chica CA, Bello Marquez D, Serna-Higueta LM, Nieto-Rios JF, Casas-Arroyave FD, Donado-Gomez JH. Sodium bicarbonate versus isotonic saline solution to prevent contrast-induced nephropathy : a systematic review and meta-analysis. *Colombia medica (Cali, Colombia).* 2015;46(3):90-103.
38. Bugani G, Ponticelli F, Giannini F, Gallo F, Gaudenzi E, Laricchia A, Fisicaro A, Cimaglia P, Mangieri A, Gardi I, Colombo A. Practical guide to prevention of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2020.
39. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *The New England journal of medicine.* 2019;380(22):2146-55.
40. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin MF, Bertolotto M, Clement O, Heinz-Peer G, Stacul F, Webb JAW, Thomsen HS. 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. *European radiology.* 2018;28(7):2856-69.
41. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung www.dm-nierenerkrankungen.versorgungsleitlinien.de2010 [updated Sep 2015. 1. Auflage, Version 6: [
42. Whiting P, Morden A, Tomlinson LA, Caskey F, Blakeman T, Tomson C, Stone T, Richards A, Savovic J, Horwood J. What are the risks and benefits of temporarily

- discontinuing medications to prevent acute kidney injury? A systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2017;7(4):e012674.
43. Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G. Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2017;28(2):653-9.
 44. McDonald JS, McDonald RJ, Lieske JC, Carter RE, Katzberg RW, Williamson EE, Kallmes DF. Risk of Acute Kidney Injury, Dialysis, and Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease After Intravenous Contrast Material Exposure. *Mayo Clinic proceedings*. 2015;90(8):1046-53.
 45. McDonald JS, McDonald RJ, Williamson EE, Kallmes DF. Is Intravenous Administration of Iodixanol Associated with Increased Risk of Acute Kidney Injury, Dialysis, or Mortality? A Propensity Score-adjusted Study. *Radiology*. 2017;285(2):414-24.
 46. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, Williamson EE, Katzberg RW, Murad MH, Kallmes DF. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013;267(1):119-28.
 47. Hinson JS, Ehmann MR, Fine DM, Fishman EK, Toerper MF, Rothman RE, Klein EY. Risk of Acute Kidney Injury After Intravenous Contrast Media Administration. *Annals of emergency medicine*. 2017;69(5):577-86.e4.
 48. McDonald JS, Leake CB, McDonald RJ, Gulati R, Katzberg RW, Williamson EE, Kallmes DF. Acute Kidney Injury After Intravenous Versus Intra-Arterial Contrast Material Administration in a Paired Cohort. *Investigative radiology*. 2016;51(12):804-9.
 49. Cronin RE. Renal failure following radiologic procedures. *Am J Med Sci*. 1989;298(5):342-56.
 50. Ghumman SS, Weinerman J, Khan A, Cheema MS, Garcia M, Levin D, Suri R, Prasad A. Contrast induced-acute kidney injury following peripheral angiography with carbon dioxide versus iodinated contrast media: A meta-analysis and systematic review of current literature. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2017;90(3):437-48.
 51. Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Dillman JR, Myles JD, Ellis JH. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material: risk stratification by using estimated glomerular filtration rate. *Radiology*. 2013;268(3):719-28.

52. Ingelfinger JR, Marsden PA. Estimated GFR and risk of death--is cystatin C useful? *The New England journal of medicine*. 2013;369(10):974-5.
53. Beauvieux MC, Le Moigne F, Lasseur C, Raffaitin C, Perlemoine C, Barthe N, Chauveau P, Combe C, Gin H, Rigalleau V. New predictive equations improve monitoring of kidney function in patients with diabetes. *Diabetes care*. 2007;30(8):1988-94.
54. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai NA, Safford MM, Zhang X, Muntner P, Warnock D. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *Jama*. 2011;305(15):1545-52.
55. Ronco C, Stacul F, McCullough PA. Subclinical acute kidney injury (AKI) due to iodine-based contrast media. *European radiology*. 2013;23(2):319-23.
56. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;54(6):1012-24.
57. Liu Y, Duan CY, Wang K, Bei WJ, Guo XS, Li HL, Wang Y, Chen SQ, Xian Y, Chen PY, Geng QS, Tan N, Chen JY. Could late measurement of serum creatinine be missed for patients without early increase in serum creatinine following coronary angiography? *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(50):e8460.
58. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a meta-analysis. *Clinical biochemistry*. 2007;40(5-6):383-91.
59. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, Chawla LS, Cruz D, Ince C, Okusa MD. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney international*. 2014;85(3):513-21.
60. Han WK, Bonventre JV. Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Current opinion in critical care*. 2004;10(6):476-82.
61. Halawa A. The early diagnosis of acute renal graft dysfunction: a challenge we face. The role of novel biomarkers. *Annals of transplantation*. 2011;16(1):90-8.
62. Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Martin-Cleary C, Pizarro-Sanchez MS, Sanchez-Nino MD, Sanz AB, Fernandez-Fernandez B, Ortiz A. Kidney Injury Marker 1 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 2017;136(4):263-7.

63. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008;52(3):595-605.
64. Kamis F, Yegenaga I, Musul M, Baydemir C, Bek S, Kalender B, Baykara N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels during the first 48 hours of intensive care may indicate upcoming acute kidney injury. *Journal of critical care*. 2016;34:89-94.
65. Hang CC, Yang J, Wang S, Li CS, Tang ZR. Evaluation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting acute kidney injury in critically ill patients. *The Journal of international medical research*. 2017;45(3):1231-44.
66. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2003;14(10):2534-43.
67. Gonzalez-Calero L, Martin-Lorenzo M, Ramos-Barron A, Ruiz-Criado J, Maroto AS, Ortiz A, Gomez-Alamillo C, Arias M, Vivanco F, Alvarez-Llamas G. Urinary Kininogen-1 and Retinol binding protein-4 respond to Acute Kidney Injury: predictors of patient prognosis? *Scientific reports*. 2016;6:19667.
68. Heise D, Rentsch K, Braeuer A, Friedrich M, Quintel M. Comparison of urinary neutrophil glucosaminidase-associated lipocalin, cystatin C, and alpha1-microglobulin for early detection of acute renal injury after cardiac surgery. *European journal of cardiothoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2011;39(1):38-43.
69. Devarajan P, Krawczeski CD, Nguyen MT, Kathman T, Wang Z, Parikh CR. Proteomic identification of early biomarkers of acute kidney injury after cardiac surgery in children. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;56(4):632-42.
70. Yavuz I, Asgun FH, Bolcal C, Bingol H, Yokusoglu M, Baysan O, Ozgurtas T, Demirkilic U, Tatar H. Importance of urinary measurement of glutathione S-transferase in renal dysfunction patients after on- and off-pump coronary artery bypass surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2009;57(3):125-9.
71. Polak WP, Kosieradzki M, Kwiatkowski A, Danielewicz R, Lisik W, Michalak G, Paczek L, Lao M, Walaszewski J, Rowinski WA. Activity of glutathione S-transferases

- in the urine of kidney transplant recipients during the first week after transplantation. *Annals of transplantation*. 1999;4(1):42-5.
72. Caron A, Desrosiers RR, Beliveau R. Ischemia injury alters endothelial cell properties of kidney cortex: stimulation of MMP-9. *Experimental cell research*. 2005;310(1):105-16.
 73. Fernandez-Llama P, Andrews P, Turner R, Saggi S, Dimari J, Kwon TH, Nielsen S, Safirstein R, Knepper MA. Decreased abundance of collecting duct aquaporins in post-ischemic renal failure in rats. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1999;10(8):1658-68.
 74. Hardy J, Hambly B, Ko H, Wyburn K, Eris J, Yin J. Stimulation of mesangial cells by angiotensin II and lipopolysaccharide increases expression of interleukin-18, but not IL-18 receptor. *Nephron Experimental nephrology*. 2010;116(4):e63-71.
 75. Obermuller N, Geiger H, Weipert C, Urbschat A. Current developments in early diagnosis of acute kidney injury. *International urology and nephrology*. 2014;46(1):1-7.
 76. Nath KA, Dvergsten J, Correa-Rotter R, Hostetter TH, Manivel JC, Rosenberg ME. Induction of clusterin in acute and chronic oxidative renal disease in the rat and its dissociation from cell injury. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1994;71(2):209-18.
 77. Persy VP, Verstrepen WA, Ysebaert DK, De Greef KE, De Broe ME. Differences in osteopontin up-regulation between proximal and distal tubules after renal ischemia/reperfusion. *Kidney international*. 1999;56(2):601-11.
 78. Xu Y, Xie Y, Shao X, Ni Z, Mou S. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2015;445:85-90.
 79. Connolly M, McEneaney D, Menown I, Morgan N, Harbinson M. Novel Biomarkers of Acute Kidney Injury After Contrast Coronary Angiography. *Cardiology in review*. 2015;23(5):240-6.
 80. Kandasamy Y, Rudd D, Smith R. The relationship between body weight, cystatin C and serum creatinine in neonates. *Journal of neonatal-perinatal medicine*. 2017;10(4):419-23.
 81. Hayek SS, Leaf DE, Samman Tahhan A, Raad M, Sharma S, Waikar SS, Sever S, Camacho A, Wang X, Dande RR, Ibrahim NE, Baron RM, Altintas MM, Wei C, Sheikh-Hamad D, Pan JS, Holliday MW, Jr., Januzzi JL, Weisbord SD, Quyyumi AA, Reiser J. Soluble Urokinase Receptor and Acute Kidney Injury. *The New England journal of medicine*. 2020;382(5):416-26.
 82. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, Rothenbacher D, Sarnak MJ, Astor BC, Coresh J, Levey AS, Gansevoort RT. Cystatin C versus

- creatinine in determining risk based on kidney function. *The New England journal of medicine*. 2013;369(10):932-43.
83. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, Focaccio A, Golia B, Giannone R, Castaldo D, De Micco F, Ricciardelli B, Colombo A. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010;121(19):2117-22.
 84. Martensson J, Bellomo R. The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. *Blood purification*. 2014;37(4):304-10.
 85. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, Buchen C, Khan F, Mori K, Giglio J, Devarajan P, Barasch J. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Annals of internal medicine*. 2008;148(11):810-9.
 86. Wang K, Duan CY, Wu J, Liu Y, Bei WJ, Chen JY, He PC, Liu YH, Tan N. Predictive Value of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Cardiac Catheterization: A Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2016;32(8):1033 e19-29.
 87. Connolly M, Kinnin M, McEneaney D, Menown I, Kurth M, Lamont J, Morgan N, Harbinson M. Prediction of contrast induced acute kidney injury using novel biomarkers following contrast coronary angiography. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2018;111(2):103-10.
 88. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, Sanicola M. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *The Journal of biological chemistry*. 1998;273(7):4135-42.
 89. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, Stevens JL, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *American journal of physiology Renal physiology*. 2004;286(3):F552-63.
 90. Akdeniz D, Celik HT, Kazanci F, Yilmaz H, Yalcin S, Bilgic MA, Ruzgaresen N, Akcay A, Eryonucu B. Is Kidney Injury Molecule 1 a Valuable Tool for the Early Diagnosis of Contrast-Induced Nephropathy? *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*. 2015;63(8):930-4.
 91. Noiri E, Doi K, Negishi K, Tanaka T, Hamasaki Y, Fujita T, Portilla D, Sugaya T. Urinary fatty acid-binding protein 1: an early predictive biomarker of kidney injury. *American journal of physiology Renal physiology*. 2009;296(4):F669-79.

92. Maatman RG, Van Kuppevelt TH, Veerkamp JH. Two types of fatty acid-binding protein in human kidney. Isolation, characterization and localization. *The Biochemical journal*. 1991;273 (Pt 3):759-66.
93. Doi K, Katagiri D, Negishi K, Hasegawa S, Hamasaki Y, Fujita T, Matsubara T, Ishii T, Yahagi N, Sugaya T, Noiri E. Mild elevation of urinary biomarkers in prerenal acute kidney injury. *Kidney international*. 2012;82(10):1114-20.
94. Asada T, Isshiki R, Hayase N, Sumida M, Inokuchi R, Noiri E, Nangaku M, Yahagi N, Doi K. Impact of clinical context on acute kidney injury biomarker performances: differences between neutrophil gelatinase-associated lipocalin and L-type fatty acid-binding protein. *Scientific reports*. 2016;6:33077.
95. Manabe K, Kamihata H, Motohiro M, Senoo T, Yoshida S, Iwasaka T. Urinary liver-type fatty acid-binding protein level as a predictive biomarker of contrast-induced acute kidney injury. *European journal of clinical investigation*. 2012;42(5):557-63.
96. Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, Dobrzycki S. NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and L-FABP after percutaneous coronary interventions due to unstable angina in patients with normal serum creatinine. *Advances in medical sciences*. 2009;54(2):221-4.
97. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;43(3):405-14.
98. Wybraniec MT, Chudek J, Bozentowicz-Wikarek M, Mizia-Stec K. Prediction of contrast-induced acute kidney injury by early post-procedural analysis of urinary biomarkers and intra-renal Doppler flow indices in patients undergoing coronary angiography. *Journal of interventional cardiology*. 2017;30(5):465-72.
99. He H, Li W, Qian W, Zhao X, Wang L, Yu Y, Liu J, Cheng J. Urinary interleukin-18 as an early indicator to predict contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Experimental and therapeutic medicine*. 2014;8(4):1263-6.
100. Bulent Gul CB, Gullulu M, Oral B, Aydinlar A, Oz O, Budak F, Yilmaz Y, Yurtkuran M. Urinary IL-18: a marker of contrast-induced nephropathy following percutaneous coronary intervention? *Clinical biochemistry*. 2008;41(7-8):544-7.
101. Munshi R, Johnson A, Siew ED, Ikizler TA, Ware LB, Wurfel MM, Himmelfarb J, Zager RA. MCP-1 gene activation marks acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2011;22(1):165-75.

102. Askenazi DJ, Koralkar R, Patil N, Halloran B, Ambalavanan N, Griffin R. Acute Kidney Injury Urine Biomarkers in Very Low-Birth-Weight Infants. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2016;11(9):1527-35.
103. Sasaki D, Yamada A, Umeno H, Kurihara H, Nakatsuji S, Fujihira S, Tsubota K, Ono M, Moriguchi A, Watanabe K, Seki J. Comparison of the course of biomarker changes and kidney injury in a rat model of drug-induced acute kidney injury. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. 2011;16(7):553-66.
104. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, Van Aken H, Wempe C, Gerss J, Zarbock A. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive care medicine*. 2017;43(11):1551-61.
105. Bonventre JV, Vaidya VS, Schmouder R, Feig P, Dieterle F. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nature biotechnology*. 2010;28(5):436-40.
106. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(6):961-73.
107. Vanmassenhove J, Vanholder R, Lameire N. Points of Concern in Post Acute Kidney Injury Management. *Nephron*. 2018;138(2):92-103.
108. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(11):3365-70.
109. Lindsay J, Apple S, Pinnow EE, Gevorkian N, Gruberg L, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Suddath W, Waksman R. Percutaneous coronary intervention-associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patients with normal baseline serum creatinine. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;59(3):338-43.
110. Greenberg JH, Coca S, Parikh CR. Long-term risk of chronic kidney disease and mortality in children after acute kidney injury: a systematic review. *BMC Nephrol*. 2014;15:184.
111. Parikh CR, Coca SG, Wang Y, Masoudi FA, Krumholz HM. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2008;168(9):987-95.

112. Solomon RJ, Mehran R, Natarajan MK, Doucet S, Katholi RE, Staniloae CS, Sharma SK, Labinaz M, Gelormini JL, Barrett BJ. Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(7):1162-9.
113. Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM, Ray JG. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA*. 2009;302(11):1179-85.
114. James MT, Ghali WA, Knudtson ML, Ravani P, Tonelli M, Faris P, Pannu N, Manns BJ, Klarenbach SW, Hemmelgarn BR. Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. *Circulation*. 2011;123(4):409-16.
115. Wi J, Ko YG, Kim JS, Kim BK, Choi D, Ha JW, Hong MK, Jang Y. Impact of contrast-induced acute kidney injury with transient or persistent renal dysfunction on long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2011;97(21):1753-7.
116. Neyra JA, Shah S, Mooney R, Jacobsen G, Yee J, Novak JE. Contrast-induced acute kidney injury following coronary angiography: a cohort study of hospitalized patients with or without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(6):1463-71.
117. Abe M, Morimoto T, Akao M, Furukawa Y, Nakagawa Y, Shizuta S, Ehara N, Taniguchi R, Doi T, Nishiyama K, Ozasa N, Saito N, Hoshino K, Mitsuoka H, Toma M, Tamura T, Haruna Y, Kita T, Kimura T. Relation of contrast-induced nephropathy to long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2014;114(3):362-8.
118. Pesarini G, Lunardi M, Ederle F, Zivelonghi C, Scarsini R, Gambaro A, Lupo A, Vassanelli C, Ribichini F. Long-Term (3 Years) Prognosis of Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Coronary Angiography. *Am J Cardiol*. 2016;117(11):1741-6.
119. Sun G, Chen P, Wang K, Li H, Chen S, Liu J, He Y, Song F, Liu Y, Chen JY. Contrast-Induced Nephropathy and Long-Term Mortality After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Angiology*. 2018;3319718803677.
120. Lee S, Park S, Kang MW, Yoo HW, Han K, Kim Y, Lee JP, Joo KW, Lim CS, Kim YS, Kim H, Kim DK. Postdischarge long-term cardiovascular outcomes of intensive care unit survivors who developed dialysis-requiring acute kidney injury after cardiac surgery. *J Crit Care*. 2019;50:92-8.

121. Coca SG, Garg AX, Thiessen-Philbrook H, Koyner JL, Patel UD, Krumholz HM, Shlipak MG, Parikh CR. Urinary biomarkers of AKI and mortality 3 years after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(5):1063-71.
122. Coca SG, Nadkarni GN, Garg AX, Koyner J, Thiessen-Philbrook H, McArthur E, Shlipak MG, Parikh CR. First Post-Operative Urinary Kidney Injury Biomarkers and Association with the Duration of AKI in the TRIBE-AKI Cohort. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161098.
123. Budano C, Andreis A, De Filippo O, Bissolino A, Lanfranco G, Usmiani T, Gai M, Levis M, Bergamasco L, Marra S, Rinaldi M, Ferrari GM. A single cystatin C determination before coronary angiography can predict short and long-term adverse events. *International journal of cardiology.* 2020;300:73-9.
124. Matheis K, Laurie D, Andriamandroso C, Arber N, Badimon L, Benain X, Bendjama K, Clavier I, Colman P, Firat H, Goepfert J, Hall S, Joos T, Kraus S, Kretschmer A, Merz M, Padro T, Planatscher H, Rossi A, Schneiderhan-Marra N, Schuppe-Koistinen I, Thomann P, Vidal JM, Molac B. A generic operational strategy to qualify translational safety biomarkers. *Drug discovery today.* 2011;16(13-14):600-8.
125. Bendjama K, Guionaud S, Aras G, Arber N, Badimon L, Bamberger U, Bratfalean D, Brott D, David M, Doessegger L, Firat H, Gallas JF, Gautier JC, Hoffmann P, Kraus S, Padro T, Saadoun D, Szczesny P, Thomann P, Vilahur G, Lawton M, Cacoub P. Translation strategy for the qualification of drug-induced vascular injury biomarkers. *Toxicol Pathol.* 2014;42(4):658-71.
126. Hallbach J e. Creatinin und Cystatin C. *Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg.* 2006;2nd ed. Stuttgart(Georg Thieme Verlag):208-10.
127. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2010;55(4):622-7.
128. Dörner Kea. Proteinbestimmungsmethoden. *Taschenlehrbuch Klinische Chemie und Hämatologie.* 2009;7. Auflage:117-8.
129. Rassow J HK, Roland N, Deutzmann R. . Enzyme-linked immunosorbent Assay. *Duale Reihe Biochemie,* Georg Thieme Verlag 2008;2nd ed. Stuttgart:543.
130. Aickin M, Gensler H. Adjusting for multiple testing when reporting research results: the Bonferroni vs Holm methods. *American journal of public health.* 1996;86(5):726-8.

131. Choi Y-K, Johnson W, Collins M, Gardner I. Bayesian Inference for Receiver Operating Characteristic Curves in the Absence of a Gold Standard 2006. 210-29 p.
132. Weisbord SD, Palevsky PM. Contrast-induced acute kidney injury: short- and long-term implications. *Semin Nephrol.* 2011;31(3):300-9.
133. Valle JA, McCoy LA, Maddox TM, Rumsfeld JS, Ho PM, Casserly IP, Nallamothu BK, Roe MT, Tsai TT, Messenger JC. Longitudinal Risk of Adverse Events in Patients With Acute Kidney Injury After Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the National Cardiovascular Data Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(4).
134. Yang Y, Zhao X, Tang X, Lu J, Zhou M, Wang W, Wang L, Guo D, Ding F. Comparison of Serum Cystatin C and Creatinine Level Changes for Prognosis of Patients After Peripheral Arterial Angiography. *Angiology.* 2015;66(8):766-73.
135. Griffin BR, Faubel S, Edelstein CL. Biomarkers of Drug-Induced Kidney Toxicity. *Therapeutic drug monitoring.* 2019;41(2):213-26.
136. Da Y, Akalya K, Murali T, Vathsala A, Tan CS, Low S, Lim HN, Teo BW, Lau T, Ong L, Chua HR. Serial Quantification of Urinary Protein Biomarkers to Predict Drug-induced Acute Kidney Injury. *Current drug metabolism.* 2019;20(8):656-64.
137. Kashani K, Cheungpasitporn W, Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clinical chemistry and laboratory medicine.* 2017;55(8):1074-89.
138. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Annals of clinical biochemistry.* 2014;51(Pt 3):335-51.
139. Lüders F, Meyborg M, Malyar N, Reinecke H. The Preinterventional Cystatin-Creatinine-Ratio: A Prognostic Marker for Contrast Medium-Induced Acute Kidney Injury and Long-Term All-Cause Mortality. *Nephron.* 2015;131(1):59-65.
140. Chen CT, Chang LY, Chuang CW, Wang SC, Kao MC, Tzeng IS, Kuo KL, Wu CC, Tsai PS, Huang CJ. Optimal measuring timing of cystatin C for early detection of contrast-induced acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Toxicology letters.* 2020;318:65-73.
141. Brown WW, Davis BB, Spry LA, Wongsurawat N, Malone JD, Domoto DT. Aging and the kidney. *Arch Intern Med.* 1986;146(9):1790-6.
142. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet.* 1999;353(9147):89-92.

143. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nature reviews Nephrology*. 2018;14(3):151-64.
144. Sidhu RB, Brown JR, Robb JF, Jayne JE, Friedman BJ, Hettleman BD, Kaplan AV, Niles NW, Thompson CA. Interaction of gender and age on post cardiac catheterization contrast-induced acute kidney injury. *Am J Cardiol*. 2008;102(11):1482-6.
145. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-52.
146. Lakkis JI, Weir MR. Obesity and Kidney Disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):157-67.
147. Bakris GL. Hypertension and nephropathy. *Am J Med*. 2003;115 Suppl 8A:49S-54S.

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Alina Klug, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Inzidenz und Prognose einer Nephropathie nach Koronarangiografie mit Kontrastmittel – Prädiktive Biomarker und Langzeitprognose“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Unterschrift

Berlin, den 12.08.2020

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

- 1 Poster mit dem Titel „Kontrastmittel-induziertes Nierenversagen – Prädiktive Biomarker und Langzeitfolgen“ (A. Baer; R. Schindler; V. Schmitz; N. Koch; A. Sherif; N. Otto), präsentiert in einer Poster Session im Rahmen des deutschen Nephrologen Kongresses 6.-9.09.2014
- 2 Poster mit dem Titel “Contrast-Induced Nephropathy – Predictive Biomarkers and Long-Term Effects” (Alina Baer, Ralf Schindler, Ahmed Sherif, Maria Fechner, Nadine Koch und Natalie M. Otto), präsentiert im Rahmen einer Poster Session des World Congress of Nephrology 2015 13.-17.03.2015

Danksagung

Ich bedanke mich ganz besonders bei meinem Betreuer Prof. Dr. Schindler für die Bereitstellung des Themas und die kompetente Betreuung in allen Phasen meiner Arbeit.

Frau Dr. Natalie Otto war für mich bei Fragen vor allem in der Anfangszeit meiner Arbeit aber auch darüber hinaus jederzeit eine Ansprechpartnerin, weswegen ich mich auch bei ihr bedanken möchte. Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. Nadine Koch für ihre methodische Unterstützung bedanken.

Dank gebührt auch den medizinisch-technischen Assistentinnen aus dem Zentrallabor der Charité, die mir die Kenntnisse der Laboranalysen vermittelt haben.

Weiterhin danke ich meinen Eltern Guido Baer und Brigitte Anderl-Baer sowie meinem Ehemann Stefan Klug für die stetige Unterstützung und Ermutigung.

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Baer Alina
Emailadresse: alina.baer@charite.de
Matrikelnummer: 215272
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Ralf Schindler
Promotionsinstitution/ Klinik: Klinik mit Schwerpunkt
Nephrologie und internistische Intensivmedizin, CVK

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Alina Baer innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 27.08.2019

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Welcher Test wurde verwendet- Beschriftung in den Tabellen anpassen
- Chi-Quadrat-Test bei kategorialen Variablen verwenden
- Adäquate statistische Analysen wurden verwendet

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 27.08.2019

Name des Beraters/ der Beraterin: Alice Schneider


UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und Klinische Epid
Campus Charité Mitte
Unterschrift BeraterIn, Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift: Rahel-Hirsch-Weg 5