

# Stellt die Angiographie mit gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln bei chronischer Niereninsuffizienz eine sichere Alternative zu jodhaltigen Kontrastmitteln dar?

Silvia Ulrich<sup>a</sup>, Johann Debrunner<sup>a</sup>, Thomas Meier<sup>b</sup>, Beatrice Amann-Vesti<sup>b</sup>

Departement für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich

<sup>a</sup> Medizinische Klinik, <sup>b</sup> Abteilung für Angiologie

## Angiography with gadolinium containing contrast agents: a safe alternative to iodine containing contrast agents in chronic renal insufficiency?

### Summary

*In high risk patients with preexisting renal insufficiency gadolinium has been increasingly used to visualise arterial anatomy in magnetic resonance angiography and digital subtraction angiography in order to prevent iodinated contrast agent-induced nephrotoxicity. We describe a diabetic patient with chronic nephropathy who developed acute renal failure after digital subtraction angiography using a gadolinium-based contrast agent. This exemplary case calls into question previous reports of negligible nephrotoxicity from gadolinium-based contrast agents and emphasises the need for prophylactic measures to reduce nephrotoxicity in high risk patients also undergoing angiography with gadolinium.*

### Fallbeschreibung

Eine 74jährige Frau wurde uns zur perkutanen transluminalen Angioplastie bei einer chronisch kritischen Ischämie des rechten Beins zugewiesen. Aus der persönlichen Anamnese ist ein seit 20 Jahren bestehender insulinbedürftiger Diabetes mellitus Typ 2 bekannt, welcher zu verschiedenen Sekundärkomplikationen wie Nephropathie, Polyneuropathie, Hyperurikämie sowie Mikro- und Makroangiopathie geführt hat. Im Eintrittsstatus zeigte sich eine adipöse Patientin (BMI 32 kg/m<sup>2</sup>) mit einem kalten, stark druckdolenten rechten Vorfuß mit livid verfärbten Zehen I–III bei fehlenden Fuss- und Poplitealpulsen beidseits, schwachen Femoralispulsen und einem Strömungsgeräusch femoral rechts. Die Frau war hyperten (170/95 mm Hg) und normokard. Bis auf ein 2/6-Systolikum über dem aortalen Auskultationspunkt ohne Ausstrahlung, einen verminderten Vibrationssinn und fehlende Patellar- und Achillessehnenreflexe war der klinische Status normal. Die Eintrittsmedikation bestand aus Aspirin<sup>®</sup> 100 mg/d, Perindopril 4 mg/d, Nitroglycerin-TTS 10 mg/d, Torasemid 60 mg/d, Pravastatin 20 mg/d, Hydrochlorothiazid 12,5 mg/d, Actrapid<sup>®</sup> und Insulatard, Erythropoetin 3000 E s.c./Woche sowie Allopu-

rinol 100 mg/d. Die Laboruntersuchung bei Eintritt zeigte eine schwere Niereninsuffizienz mit einem Serumkreatinin von 182 µmol/L (Norm: 60–90 µmol/L), entsprechend einer errechneten Kreatinin-Clearance von 23 ml/min, und folgende pathologische Werte: Hämoglobin 11,7 g/dl (Norm: 12–14,7 g/dl), Harnstoff 39 mmol/L (Norm: <11,9 mmol/L), Harnsäure 470 mmol/L (Norm: 150–350 mmol/L), Phosphat 1,82 mmol/L (Norm: 0,87–1,45 mmol/L) und Kalzium 2,47 mmol/L (Norm: 2,1–2,6 mmol/L). Die übrigen Blutlaborwerte lagen im Normbereich.

Nach adäquater Hydrierung (0,9% NaCl, 1,5 L/24 h, Beginn 12 h präinterventionell zusätzlich zur normalen Trinkmenge) und prophylaktischer Gabe von N-Acetylcystein (2mal 600 mg/d peroral) wurden am zweiten Hospitalisationstag die multiplen Stenosen der Arteria femoralis superficialis, der Arteria poplitea sowie der Arteria fibularis rechts dilatiert. Als Kontrastmittel wurden 120 ml bzw. 60 mmol Gadoteridol (ProHance<sup>®</sup>), ein gadoliniumhaltiges Kontrastmittel (GDKM), entsprechend 1 mmol/kgKG, und zur Darstellung der Unterschenkelarterien 5 ml Iopromid (Ultravist<sup>®</sup> 300), ein jodhaltiges Kontrastmittel, entsprechend 1500 mg Jod bzw. 0,025 g Jod/kg, appliziert. Am zweiten postinterventionellen Tag kam es zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit ausgeprägter Müdigkeit, Übelkeit mit mehrmaligem Erbrechen und Oligurie. Es zeigte sich ein Anstieg des Serumkreatinins auf ein Maximum von 445 mmol/L und des Serumkaliums auf 5,1 mmol/L am fünften postinterventionellen Tag. Es wurde die Verdachtsdiagnose einer kontrastmittelinduzierten akuten Verschlechterung der diabetischen Nephropathie gestellt. Unter erneuter kontrollierter Hydrierung, Pausierung jeglicher potentiell nephrotoxischer Medikamente (ACE-Inhibitoren, Diuretika, Allopurinol) und Gabe von Phosphatbindern sanken die Nierenretentionswerte während der nächsten drei Tage auf das Niveau der Ausgangswerte, eine Hämodialyse war nicht notwendig. Die Patientin konnte nach zehntägiger Hospitalisation in ordentlichem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden.

## Diskussion

Die Definition der röntgenkontrastmittelinduzierten Nephropathie ist nicht einheitlich, am häufigsten wird die folgende gebraucht: Anstieg des Serumkreatinins um  $\geq 25\%$  des Ausgangswertes bzw. um  $44 \mu\text{mol/L}$  bis 72 Stunden nach intravenöser oder intraarterieller Kontrastmittelgabe bei Fehlen einer anderen Ursache. Eine vorbestehende Niereninsuffizienz gilt als unabhängiger Hauptrisikofaktor für eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie. Weitere Risikofaktoren sind u.a. Dehydratation und Diabetes mellitus [1]. Pathogenetisch werden vor allem die kontrastmittelinduzierte Vasokonstriktion und die direkte tubuläre Toxizität infolge Kontrastmittelpräzipitation verantwortlich gemacht. Prophylaktisch wird bei Risikopatienten eine ausreichende Hydrierung und die periinterventionelle Anwendung des vermutlich antioxidativ wirksamen N-Acetylcysteins zur Protektion der renalen Tubuli empfohlen [2, 3]. Die Nephrotoxizität von jodhaltigem Kontrastmittel steigt proportional zur applizierten Dosis und der vorbestehenden Niereninsuffizienz [1]. Die bei der von uns beschriebenen Patientin verwendete Menge des jodhaltigen Kontrastmittels Iopromid (Ultravist® 300), entsprechend  $0,025 \text{ g Jod/kgKG}$ , liegt deutlich unter der in der Fachinformation für eine Angiographie empfohlenen Dosis von  $0,9\text{--}1,5 \text{ g Jod/kgKG}$ . Somit dürfte das jodhaltige Kontrastmittel in diesem Fall für die akute Nierenfunktionsverschlechterung eine untergeordnete Rolle gespielt haben.

Im Gegensatz zu jodhaltigen Kontrastmitteln sind GDKM als vermeintlich ungefährlich bei niereninsuffizienten Patienten weit verbreitet. Gadolinium wird hauptsächlich intravenös bei der Magnetresonanztomographie, aber auch intraarteriell bei der digitalen Subtraktionsangiographie als Ersatz für jodhaltige Kontrastmittel bei Niereninsuffizienz verwendet. Zur Zeit sind drei verschiedene GDKM auf dem Markt, die sich unter anderem bezüglich ihrer Osmolarität unterscheiden: GD-Diethylen-Triamin-Pentaacetat (Gadopentat = Magnevist®), GD-DTPA-BMA (Gadodiamid = Omniscan®) und GD-HP-DO3A (Gadoteridol = ProHance®). Die Pharmakokinetik von GDKM entspricht derjenigen von jodhaltigen Kontrastmitteln, sie wird nach der intravasalen Applikation rasch im extrazellulären Kompartiment verteilt und unverändert dosisabhängig glomerulär mit einer Clearance von ungefähr  $120 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  analog zu Inulin filtriert [4]. Mehrere Studien haben die Sicherheit von GDKM bei einer Dosis bis zu  $0,3 \text{ mmol/kgKG}$  bei der Magnetresonanztomographie belegt [5]. Die intraarterielle Anwendung von Gadolinium bei Niereninsuffizienz wurde bisher nicht untersucht. Es gibt jedoch mehrere Fallberichte, welche eine akute Niereninsuffizienz nach intraarterieller Anwendung von GDKM beschreiben

[6, 7]. In einer retrospektiven Analyse, bei der 260 Personen nach Anwendung von GDKM untersucht wurden, entwickelte sich bei  $3,5\%$  der 195 Patienten mit vorbestehender mittelschwerer Niereninsuffizienz ein akutes Nierenversagen, während bei keinem der 65 Patienten mit normaler Nierenfunktion eine Niereninsuffizienz auftrat [8]. Zudem konnte gezeigt werden, dass die intraarterielle Verabreichung von Gadolinium häufiger zu einer GDKM-induzierten Nephropathie führt als die intravenöse [8]. Dies könnte mit einer höheren Kontrastmittelkonzentration im Nierenparenchym bei intraarterieller Anwendung zusammenhängen; auch Mikroembolien bei suprarenaler aortaler Injektion wurden postuliert. Die applizierte GDKM-Menge in dieser Studie betrug  $0,27\text{--}0,42 \text{ mmol/kgKG}$  und lag somit unterhalb der bei unserer Patientin verwendeten Dosis von  $1 \text{ mmol/kgKG}$  [8]. Aufgrund der in der Literatur beschriebenen Fälle deuteten wir die erhebliche Verschlechterung der Nierenfunktion nach der perkutanen Angioplastie bei unserer Patientin als Folge der relativ hohen intraarteriellen Dosis Gadolinium.

Insgesamt ist die intraarterielle Anwendung von GDKM bei niereninsuffizienten Personen ungenügend untersucht. Auch wenn GDKM bei intraarterieller Applikation schon wegen der seltener auftretenden allergischen Reaktionen und der Unbedenklichkeit bei Hyperthyreosen [9] möglicherweise sicherer sind als jodhaltige Kontrastmittel, sollte das Risiko eines kontrastmittelinduzierten akuten Nierenversagens analog zur Verwendung von jodhaltigen Kontrastmitteln abgewogen werden. Zur Prophylaxe einer gadoliniuminduzierten Nephropathie bei Risikopatienten gilt es daher möglichst wenig GDKM zu verwenden, wobei in der Literatur als sichere Maximaldosis  $0,3\text{--}0,4 \text{ mmol/kgKG}$  angegeben wird. Wie bei der Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel bei niereninsuffizienten Patienten ist auf eine ausreichende Hydrierung ( $0,9\%$  NaCl,  $0,1 \text{ ml/kgKG/h}$ , 12 h vor und nach GDKM-Gabe) zu achten. Ferner empfiehlt sich infolge der vergleichbaren Pharmakokinetik der beiden Substanzen die periinterventionelle Verabreichung von N-Acetylcystein (2mal  $600 \text{ mg/d}$  peroral einen Tag vor und einen Tag nach GDKM-Gabe) [3], auch wenn hierzu keine Studiendaten vorliegen.

## Schlussfolgerung

Auch die intraarterielle Anwendung von GDKM birgt bei Risikopatienten, d.h. Personen mit vorbestehend eingeschränkter Nierenfunktion und allfälligen additiven Risikofaktoren wie z.B. Diabetes mellitus, Hypovolämie und Herzinsuffizienz ein nicht zu vernachlässigendes Risiko einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie, sobald die empfohlene Maximaldosis von  $0,3\text{--}$

0,4 mmol/kgKG überschritten wird. Beim Gebrauch von GDKM sollten daher die gleichen Vorsichtsmassnahmen eingehalten werden wie bei jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln. Aufgrund der heutigen Datenlage bleibt unklar, ob GDKM

bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz bei der intraarteriellen Angiographie eine sichere Alternative zu jodhaltigen Kontrastmitteln darstellen.

#### Literatur

- 1 Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989; 36:730–40.
- 2 Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, et al. A prospective randomised trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy. Results of the P.R.I.N.C.E. study. Prevention of radiocontrast induced nephropathy clinical evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:403–11.
- 3 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;343:180–4.
- 4 Kaufman JA, Geller SC, Waltman AC. Renal insufficiency: gadopentetate dimeglumine as a radiographic contrast agent during peripheral vascular interventional procedures. *Radiology* 1996;198:579–81.
- 5 Tombach B, Bremer C, Reimer P, Kisters K, Schaefer RM, Geens V, et al. Renal tolerance of a neutral gadolinium chelate (gadobutrol) in patients with chronic renal failure. Results of a randomised study. *Radiology* 2001;218:651–7.
- 6 Schenker MP, Solomon JA, Roberts DA. Gadolinium arteriography complicated by acute pancreatitis and acute renal failure. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:393.
- 7 Gemery J, Idelson B, Reid S, Yucel EK, Pagan-Marin H, Ali S, et al. Acute renal failure after arteriography with a gadolinium-based contrast agent. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171: 1277–8.
- 8 Sam AD 2<sup>nd</sup>, Morasch MD, Collins J, Song G, Chen R, Pereles FS. Safety of gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency. *J Vasc Surg* 2003;38:313–8.
- 9 Spinosa DJ, Matsumoto AH, Hagspiel KD, Angle JF, Hartwell GD. Gadolinium-based contrast agents in angiography and interventional radiology. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173: 1403–9.

#### Korrespondenz:

Dr. med. Silvia Ulrich  
Departement für Innere Medizin  
Universitätsspital  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
Tel. 044 255 25 52  
[silvia.ulrich@usz.ch](mailto:silvia.ulrich@usz.ch)