

Minskad risk för nefropati med isoosmolärt kontrastmedel

■ En ny studie visar att man kan minska risken för kontrastmedelsinducerad nefropati hos högriskpatienter om man använder ett isoosmolärt kontrastmedel [1]. Akut njursvikt är ett både allvarligt och kostsamt sjukdomstillstånd [2]. Från tidigare studier vet vi att röntgenkontrastmedel kan orsaka en njurskada av stor klinisk betydelse [3, 4]. Incidensen är emellertid oklar. Det beror på dels att den varierar med patientens tillstånd, dels att definitionen av nefropati har varierat mellan olika studier. Kontrastmedelsinducerad nefropati brukar definieras som en ökning av serumkreatininkoncentrationen på minst 44 µmol/l eller en relativ ökning på 25 procent från utgångsvärdet [5]. Vanligtvis nås maximum dag 2–3 efter kontrastmedelsinjektionen, och serumkreatininnivån normaliseras inom två veckor. Det förekommer emellertid också att kreatininstegringen fortsätter eller förblir hög, och då kan njurskadan bidra till en ökad mortalitet [2]. Incidensen av nefropati enligt ovanstående definitioner är låg och uppskattas till lägre än 2 procent hos normalpatienten. Om patienten redan har nedsatt njurfunktion, diabetes eller en kombination av dessa sjukdomar, har incidenser på 12–50 procent rapporterats [6–8].

Antalet patienter som genomgår röntgenundersökningar i diagnostiskt och behandlande syfte ökar idag. Den tekniska utvecklingen, framför allt med spiraldatortomografi och diagnostiska och interventionella kärlundersökningar, har kraftigt ökat användningen av kontrastmedel. Utvecklingen medför att patienter i betydligt högre åldrar nu kan bli undersökta även om de är svårt sjuka. Detta innebär att kontrastmedelsinducerad njurskada kan vara ett växande kliniskt problem.

Studie i fem europeiska länder

Studien, benämnd NEPHRIC (Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography) [1], är en prospektiv, randomiserad, dubbelblind studie som utförts i fem europeiska länder. Studien har omfattat 129 patienter med nedsatt njurfunktion och diabetes mellitus, undersökta med koronarangiografi och perifer angiografi. Ett konventionellt lågosmolärt kontrastmedel, iohexol (Omnipaque 350 mg/l/ml, osmolaritet 780 mOsm/kg H₂O, Amersham Health), jämfördes med det isoosmolära iodixanol (Visipaque 320 mg/l/ml, osmolaritet 290 mOsm/kg H₂O, Amersham Health). Den maximala ökningen i serumkreatinin dag 0–3 mättes, liksom det antal patienter som steg i serumkreatinin $\geq 44,2$ eller $\geq 88,4$ µmol/l dag 0–3. Patienterna följdes i sju dagar.

Inklusionskriterier var serumkreatinin på 133–380 µmol/l

SAMMANFATTAT

Risken för kontrastmedelsinducerad nefropati hos högriskpatienter kan reduceras om man använder ett isoosmolärt kontrastmedel.

Flera tusen presumtiva njurskador skulle kunna undvikas genom att använda iodixanol.

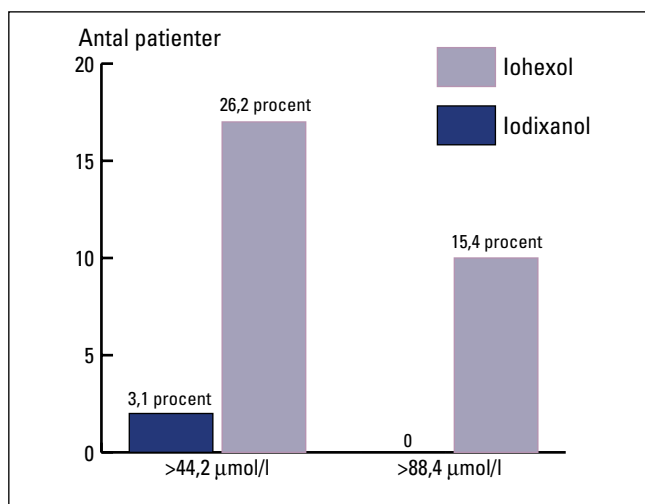
Eftersom allt fler allt äldre och svårt sjuka patienter genomgår röntgenundersökningar är resultatet av denna randomiserade studie av stor klinisk betydelse.

för män och 115–380 µmol/l för kvinnor, eller en skattad clearance enligt Cockcroft-Gault ≤ 60 ml/min. Exklusionskriterier var att patienten fått annat kontrastmedel inom sju dagar före undersökningen, patienten hade en instabil, nyupptäckt diabetes, behandling med metformin, NSAID eller andra nefrotoxiska läkemedel, patienten var njurtransplanterad eller dialyserades.

Signifikant minskad risk

Studien visar att det isoosmolära kontrastmedlet iodixanol signifikant minskar risken för utveckling av kontrastmedelsinducerad nefropati hos patienter med nedsatt njurfunktion och diabetes. Den maximala Scr-ökningen i iodixanolgruppen dag 0–3 var 11,2 µmol/l jämfört med 48,2 µmol/l i iohexolgruppen ($P=0,001$). Antalet patienter som steg i serumkreatinin >44 µmol/l var 17 (26 procent) i iohexolgruppen medan endast 2 (3 procent) steg i iodixanolgruppen ($P=0,002$). Risken för att utveckla kontrastmedelsinducerad nefropati (att serumkreatinin steg mer än 44,2 µmol/l) var 11 gånger mindre i iodixanolgruppen än i iohexolgruppen. Antalet patienter vars serumkreatinin översteg den högre definitionen av njurskada (88,4 µmol/l) var 10 i iohexolgruppen (15 procent) och 0 i iodixanolgruppen (Figur 1).

Samtidigt visar NEPHRIC-studien att njurskada orsakad av kontrastmedel är ett kliniskt relevant problem. 26 procent av patienterna i iohexolgruppen utvecklade nefropati, och sex patienter blev inlagda på sjukhus med akut njursvikt. Ingen av patienterna i iodixanolgruppen utvecklade akut njursvikt. Påverkan på njurfunktionen efter sju dagar var fortsatt avsevärt



Figur 1. Skillnad i nefrotoxicitet mellan iodixanol och iohexol. Staplarna visar antalet patienter (och i procent) som fick en maximal serumkreatininökning mellan dag 0 och 3, uttryckt i två nivåer av nefrotoxicitet (44,2 och 88,4 µmol/l).

lägre i iodixanolgruppen. Studien visar också att det antal patienter (number needed to treat) som behöver undersökas med iodixanol för att undvika en presumtiv njurskada är så lågt som fem.

Konklusionen är att man med betydligt större säkerhet kan låta patienter med diabetes och nedsatt njurfunktion genomgå röntgenundersökningar med ett isoosmolärt kontrastmedel.

Kommentar

I Sverige utförs ca 300 000 röntgenundersökningar med jodhaltiga kontrastmedel per år. Av dessa är ca 100 000 hjärtkärlangiografier, och enligt uppskattningar kan 20 procent av denna grupp idag vara högriskpatienter. I övriga patientgrupper torde incidensen vara ett par procent. Totalt kan ca 25 000 patienter per år i Sverige riskera att utveckla en njurskada i samband med röntgenundersökning.

Det är inte helt kartlagt varför röntgenkontrastmedel kan inducera njurskada, och orsaken är multifaktoriell. Osmolariteten är sannolikt den viktigaste faktorn, men inte den enda avgörande. Hög osmolaritet hos kontrastmedel belastar njuren framför allt genom sin diuretiska effekt och ställer därigenom ett ökat krav på natriumabsorption distalt i njuren. Detta energikrävande arbete kan ge hypoxi i medullan och inducera ytterligare vasoregulerande mekanismer. Även via andra direkta och indirekta frisättningar av vasoaktiva substanser kan kontrastmedel orsaka njurischemi. Patienter med diabetes och nedsatt njurfunktion har redan försämrad reservkapacitet. Deras regulativa mekanismer fungerar sämre, och därför kan en ökad belastning hos dessa patienter leda till nekros av njurcellerna och ge en permanent njurskada [4, 9].

Man har försökt att förebygga denna njurskada i första hand genom hydrering. På senare tid har även acetylcystein använts för att försöka minska den skadliga effekten på njurarna. Effekten av acetylcystein har emellertid ifrågasatts. Den nu presenterade studien visar entydigt att resultatet (lägre frekvens av njurskada) med iodixanol är betydligt bättre än det som tidigare erhållits med andra kontrastmedel, och också bättre än de resultat som erhållits med andra kontrastmedel i kombination med t ex acetylcystein [10].

Tidigare studier har visat att lågosmolära kontrastmedel (osmolaritet 500–800 mOsm/kg H₂O) ger en mindre frekvens av njurskador än högosmolära (>1000 mOsm/kg H₂O) kontrastmedel [11]. Före NEPHRIC-studien har man i endast en

studie visat en positiv effekt av isoosmolära kontrastmedel. Förklaringen till detta är sannolikt den låga incidensen av njurskador hos normalpopulationen. Om man däremot undersöker högriskpatienter, dvs patienter med nedsatt njurfunktion och diabetes, kommer fördelarna med ett isoosmolärt kontrastmedel tydligare fram. I en tidigare bukangiografistudie kunde man på ett material på 124 patienter med nedsatt njurfunktion, av vilka en tredjedel hade diabetes, också visa en 60-procentig reduktion av risken att utveckla njurskada [12]. Denna undersökning, som var randomiserad men öppen, tillsammans med vår randomiserade dubbelblinda undersökning talar för att resultaten hos riskpatienter har högt evidensvärde.

Om man beräknar antalet högriskpatienter i Sverige till 25 000 per år skulle man kunna undvika flera tusen presumtiva njurskador genom att använda iodixanol.

Eftersom allt äldre och svårt sjuka patienter – som ofta har just diabetes och nedsatt njurfunktion – i ökad omfattning genomgår röntgenundersökningar är resultatet av denna randomiserade studie av stor klinisk betydelse.

*

Deklaration av potentiella bindningar och jävsförhållanden: Företaget Amersham Health har sponsrat studien.

Referenser

- Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *New Engl J Med* 2003;348:491-9.
- Turney JH. Acute renal failure – a dangerous condition. *JAMA* 1996;275:1516-7.
- Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol* 1999;9:1602-13.
- Nyman U, Hietala SO, Hellström M, Aspelin P, Björkdahl P, Albrechtsson U, et al. Skattat kreatininclearance ger bättre bedömning av njurfunktion och dos. *Läkartidningen* 2003;100:840-8.
- Waybill MM, Waybill PN. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:3-9.
- Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Ha EF, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995;47:254-61.
- McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-75.
- Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Wither J, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989;320:143-9.
- Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999;34:685-91.
- Tepe M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liemann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180-4.
- Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171-8.
- Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999;72:701-3.