

Marie Haglund, AT-läkare, Centralsjukhuset i Kristianstad

Roger Hesselstrand, med dr, överläkare, reumatologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund

Ulf Nyman, docent, överläkare, röntgenavdelningen, Lasarettet Trelleborg

Gunnar Sterner, docent, överläkare, kliniken för njurmedicin och transplantation, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
gunnar.sterner@skane.se

Kontrastnefropati efter datortomografi

Hydrering och anpassad kontrastmedelsdos ger bästa profylax

II I radiologisk diagnostik har kontrastmedel till uppgift att förstärka skillnader mellan kroppens strukturer och patologiska förändringar samtidigt som de inte skall ha några toxiska effekter. Tyvärr är detta omöjligt, och alla kontrastmedel kan ge upphov till biverkningar. De kontrastmedel som idag används vid urografi, angiografi och datortomografi (DT) är joderade, vattenlösliga medel framtagna för att vara minimalt nefrotoxiska.

Definitionen av kontrastmedelsnefropati är en ökning av S-kreatinin >25 procent eller med $44 \mu\text{mol/l}$ inom tre dygn efter kontrastmedelsundersökning, utan annan känd etiologi [1-3]. Med dagens lågsmolära kontrastmedel beräknas incidensen till <5 procent hos patienter med normala S-kreatininvärden och till 10–30 procent hos dem med förhöjda värden [1-3].

Kända riskfaktorer för att utveckla kontrastmedelsnefropati är kronisk njurinsufficiens, nedsatt njurfunktion i kombination med diabetes mellitus, dehydrering, hjärtsvikt, hypotension, hög ålder (≥ 70 år), höga kontrastmedelsdoser och högsmolära kontrastmedel samt samtidig medicinering med andra nefrotoxiska substanser (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel [NSAID], vissa antibiotika och diuretika) [1-3]. I en studie av Rudnick och medarbetare 1995 fann man högst frekvens kontrastmedelsnefropati hos patienter med nedsatt njurfunktion (S-kreatinin $>132 \mu\text{mol/l}$) och samtidig diabetes mellitus [4]. Diabetes vid normal njurfunktion utgjorde däremot ingen ökad risk.

De åtgärder man idag rekommenderar för att förhindra att en patient drabbas av kontrastmedelsnefropati är analys av riskfaktorer och kontroll av njurfunktion före undersökningen. Hos riskpatienter bör man i första hand överväga alternativa undersökningsmetoder (DT utan kontrast, ultraljud eller magnetresonanstomografi).

Om detta inte är möjligt bör man se till att patienten är välhydrerad, sätta ut andra nefrotoxiska substanser i så god tid som möjligt, använda kontrastmedel i minsta möjliga dos och med så låg njurtoxicitet som möjligt, följa diures och njurfunktion samt undvika ytterligare kontrastmedelsundersökningar eller större operationer minst 2–3 dagar efter undersökningen [1-3].

Uppskattning av risken för kontrastmedelsnefropati grundas i stor utsträckning på studier i samband med perkutana, diagnostiska och terapeutiska koronarinterventioner. Studier som avser risken vid DT är begränsade. DT är inte sällan enda tillgängliga metod för diagnostik av akut

Sammanfattat



Nefrotoxicitet efter kontrastmedelstillförelse, räknat som en 25-procentig stegring av kreatinin i plasma, förekom hos 12 procent i en oselektad grupp patienter som genomgått datortomografi.

Generell arterioskleros kan läggas till övriga kända riskfaktorer för utveckling av kontrastmedelsnefroticitet.

Uppskattning av njurfunktion, t ex med hjälp av lämplig formel, bör göras före kontrastmedelstillförelse, särskilt hos patienter över 70 års ålder.

För att minimera risken för njurpåverkan bör kontrastmedelsdosen uttryckt i gram jod understiga det numeriska värdet av den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) uttryckt i ml/min.

lungembolism, speciellt utanför ordinarie arbetstid och på de två tredjedelar av landets akutsjukhus som saknar skintigrafisk utrustning.

För att försöka utröna frekvensen av kontrastmedelsnefropati efter DT på misstanke om akut lungembolism gjorde vi därför vid Universitetssjukhuset MAS, Malmö, en retrospektiv genomgång av alla patienter som undersöktes med DT på grund av denna misstanke under ett år. Resultatet har tidigare delvis presenterats i en poster på Läkaresällskapets riksstämman 2001 [5]. Vi var också intresserade av att belysa vilka faktorer som eventuellt kunde förklara att vissa patienter utvecklade försämrad njurfunktion efter DT. Vi gjorde även en litteraturgenomgång för att om möjligt hitta studier där det gick att analysera frekvensen av kontrastmedelsnefropati efter DT i relation till njurfunktion.

II Material och metod

Under 1999 DT-undersöktes 705 patienter sammanlagt 733 gånger vid Universitetssjukhuset MAS, Malmö, på misstanke om akut lungembolism. Genom sjukhusets digitala laboratoriesystem efterforskades patienternas S-kreatininvärden

Tabell I. Uppföljning av 725 patienter efter datortomografi (DT) på klinisk misstanke om lungemboli. Definitioner: »normalt« = alla S-kreatininvärden $\leq 1,25 \times$ utgångsvärdet, »patologiskt« = något S-kreatininvärde $> 1,25 \times$ utgångsvärdet före undersökningen.

| | S-kreatininvärde dag 1–7 efter DT | S-kreatininvärde >1 vecka-efter DT | Antal |
|---------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------|
| Grupp 0 | Saknas | Saknas | 173 |
| Grupp 1 | Normalt | Saknas | 27 |
| Grupp 2 | Normalt | Normalt | 196 |
| Grupp 3 | Saknas | Normalt | 285 |
| Grupp 4 | Patologiskt | Normalt | 23 |
| Grupp 5 | Patologiskt | Saknas | 3 |
| Grupp 6 | Normalt | Patologiskt | 3 |
| Grupp 7 | Saknas | Patologiskt | 9 |
| Grupp 8 | Patologiskt | Patologiskt | 6 |
| Totalt | | | 725 |

före och inom en vecka efter undersökningen samt under perioden från dag 8 efter undersökningen fram till och med juni 2000. Utgångsvärde för S-kreatinin taget inom 24 timmar före undersökningen återfanns vid 725 tillfällen.

Röntgenundersökningen var standardiserad, och en kontrastmedelsdos på 100–150 ml iohexol (Omnipaque, Amersham Health AB, Stockholm, 300 mg I/ml), dvs 30–45 gram jod, gavs till samtliga patienter. Kontrastmedelsnefropati definierades som en stegring av S-kreatinin > 25 procent inom första veckan efter undersökningen. Tabell I visar de olika patientgrupperna indelade efter dels om S-kreatininvärdet hade kontrollerats efter undersökningen, dels hur resultatet utföll. Under första veckan hade S-kreatinin kontrollerats hos 258 patienter, och under perioden fram till juni 2000 fann vi att S-kreatinin hade kontrollerats hos 522 patienter vid åtminstone ett tillfälle.

För analys av riskfaktorer för kontrastmedelsnefropati gjordes en jämförelse mellan grupperna 2, 4 och 8. Patienterna i grupp 2 uppvisade ingen kreatininstegetring, medan patienterna i grupp 4 hade övergående kreatininstegetring dag 1–7, och patienterna i grupp 8 hade kreatininstegetring dag 1–7, vilken kvarstod även efter 1 vecka. Grupperna 5–7 uteslöts från denna analys. De tre patienterna i grupp 5 var svårt sjuka och avled samtliga inom 7 dagar efter DT av hjärtsvikt, massiv lungembolism respektive respiratorisk insufficiens på basis av KOL (kroniskt obstruktiv lungsjukdom). Grupp 6 uppvisade kreatininstegetring först efter 1 vecka, en för kontrastmedelsnefropati icke-typisk utveckling. S-kreatininanalys dag 1–7 saknades för patienterna i grupp 7.

Till varje patient i grupp 4 och 8 utvaldes två ålders- och könsmatchade kontrollpatienter från grupp 2, nämligen de två patienter som låg närmast i födelsedatum. För samtliga patienter söktes efter uppgifter om tidigare sjukdomar, läkemedel som patienten behandlades med vid ankomsten, dia-

gnos och läkemedelsbehandling under vårdtillfället. Sjukdomar som söktes i anamnesen var diabetes mellitus, hjärtin-kompensation, hypertoni och generell arterioskleros (definierad som minst två av följande: genomgången hjärtinfarkt, angina pectoris, perifer ischemi, aortaaneurysm och stroke).

S-kreatinin mättes med kinetisk Jaffé-metod med följande normalgränser: kvinnor 60–100 $\mu\text{mol/l}$, män 80–115 $\mu\text{mol/l}$. Frånsett värdet av S-kreatinin skattades också kreatininclearance enligt Cockcroft–Gault [6] som ett mått på glomerulär filtrationshastighet (GFR). Formeln för kvinnor är: $1,04 \times (140 - \text{ålder i år}) \times \text{vikt (kg)}/\text{S-kreatinin} (\mu\text{mol/l})$, för män är faktorn 1,23 i stället för 1,04. Skillnader mellan grupper testades med icke-parametrisk statistik enligt Mann–Whitneys samt Cochran–Armitages trendtest, och vid jämförelse av grupp 4 och 8 med kontrollerna i grupp 2 användes Fishers exakta test.

Skillnader med P-värde på 0,05 eller mindre ansågs som statistiskt signifikanta.

Litteraturgenomgång. Vid en sökning av Medline/PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) med sökorden »computed tomography and contrast medium and nephropathy« och genomgång av referenslistor lyckades vi identifiera fyra studier [7–10] (Tabell II) där man prospektivt studerat frekvensen av kontrastmedelsnefropati vid DT med i huvudsak lågsmolära kontrastmedel och där man också angett ett skattat eller uppmätt GFR. I tre av studierna var inklusionskriterierna nedsatt njurfunktion: »severe renal impairment« [9], S-kreatinin $> 106 \mu\text{mol/l}$ eller skattat GFR $< 50 \text{ ml/min}$ [7] och S-kreatinin $> 140 \mu\text{mol/l}$ [10]. I den fjärde studien var indikationen enbart klinisk misstanke om njurartärstenos [8]. Frekvensen kontrastmedelsnefropati enligt författarnas definitioner (stegring av S-kreatinin med $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ eller ≥ 20 –25 procent) jämfördes i varje studie med en bildad kvot mellan angiven medeldos kontrastmedel uttryckt i gram jod och uppgivet medelvärde av GFR (ml/min). Ett sammanvägt medelvärde, viktat för antalet individer i varje i studie, beräknades för joddosen/GFR-kvoten respektive frekvens av kontrastmedelsnefropati.

II Resultat

Ingen patient utvecklade oliguri eller krävde dialysbehandling som följd av njurpåverkan efter DT-undersökningen. Första veckan efter kontrastmedelsundersökningen återfanns > 25 procent stegring av S-kreatinin hos 12 procent av patienterna (32/258; grupperna 1, 2, 4, 5, 6, 8 i Tabell I). Medianstegringen var 41 procent (32 och 86 procent; 1:a och 3:e kvartilen). Om vi antar att de 9 patienter i grupp 7 för vilka kreatininvärde saknades under första veckan efter DT men där värdet därefter var patologiskt förhöjt, också hade haft en kreatininstegetring > 25 procent dag 1–7 efter DT skulle frekvensen bli 15 procent. Stratifiering för kreatininvärdet före DT-undersökningen visade följande risker att utveckla krea-

Tabell II. Frekvens av kontrastmedelsinducerad nefropati (KMN) i samband med datortomografi i studier där kontrastmedelsdosen i gram jod kan relateras till skattad eller uppmätt glomerulär filtrationshastighet (GFR). (DTRA = datortomografisk renal angiografi, I = jod, S-kr = S-kreatinin, ea = ej angivet.)

| Författare | N | Studie | Män, % | Medel-ålder, år | Diabetes mellitus, % | Kontrastmedel | Medel-volym, ml | Kontrast-koncentration, mg/ml | Medel-dos, g I | Medel-S-kr, $\mu\text{mol/l}$ | Medel-GFR, ml/min | Kontrast-dos/GFR, kvot | Kontrast-medels-nefropati, % ¹ |
|-----------------------|----|------------------------|--------|-----------------|----------------------|---------------|-----------------|-------------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------|------------------------|---|
| Tepel 2000 [7] | 42 | Kropp-DT | 55 | 65 | 33 | jopromid | 75 | 300 | 23 | 212 | 34 | 0,7 | 21 |
| Lufft 2002 [8] | 33 | DTRA | 61 | 56 | 9 | jopentol | 163 | 300 | 49 | 157 | 63 | 0,78 | 9 |
| Kolehmainen 2003 [9] | 25 | DT | ea | ea | ea | jobitridol | 113 | 300 | 34 | 242 | 29 | 1,2 | 16 |
| Kolehmainen 2003 [9] | 25 | Kraniell och kropps-DT | ea | ea | ea | jodixanol | 113 | 320 | 36 | 243 | 28 | 1,3 | 16 |
| Garcia-Ruiz 2004 [10] | 50 | DTRA | 86 | 67 | 28 | jopromid | 160 | 300 | 48 | 258 | 30 | 1,6 | 4 |

¹ S-kreatininökning med $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ eller ≥ 20 –25 procent

Tabell III. Utgångsvärden vad gäller S-kreatinin, blodtryck och skattat kreatininclearance enligt Cockcroft–Gault före datortomografi för grupp 2, 4 och 8. Medianvärde (1:a och 3:e kvartilen inom parentes).

| Grupp | Antal | Män | Kvinnor | Ålder, år | S-kreatinin ¹ , µmol/l | Blodtryck ¹ , mm Hg | Kreatininclearance ^{1,2} , ml/min |
|-------|-----------------|-----|---------|---------------|-----------------------------------|--------------------------------|--|
| 2 | 56 | 22 | 34 | 79 (65–84) | 94 (76–117) | 140/80 120–150/70–80 | 45 (37–66) |
| 4 | 22 ³ | 10 | 12 | 79 (71–84) | 111 (86–134) | 135/70 120–152/70–80 | 33 (28–53) |
| 8 | 6 | 1 | 5 | 76 (57–80) | 83 (63–124) | 118/65 107–162/65–79 | 53 (32–92) |

¹ Inga statistiskt signifikanta skillnader

² Skattat enligt Cockcroft–Gaults formel

³ Journalhandling gick inte att återfinna hos en patient

Tabell IV. Utveckling av S-kreatininvärde (µmol/l) före, inom 7 dagar och mer än 7 dagar efter datortomografi (DT). Medianvärde (1:a och 3:e kvartilen inom parentes).

| Grupp | Före DT ¹ | Inom 7 dagar efter DT ² | Mer än 7 dagar efter DT ³ |
|------------|----------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| 2 (n = 56) | 94 (76–117) | 87 (74–107) | 87 (68–108) |
| 4 (n = 22) | 111 (86–134) | 162 (117–228) | 105 (93–127) |
| 8 (n = 6) | 83 (63–124) | 145 (112–312) | 127 (88–246) |

¹ Inga signifikanta skillnader

² Grupp 4 signifikant högre än grupp 2 (P<0,001)
Grupp 8 signifikant högre än grupp 2 (P=0,005)

³ Grupp 4 signifikant högre än grupp 2 (P=0,007)
Grupp 8 signifikant högre än grupp 2 (P=0,021)

tininstegring >25 procent under första veckan efter undersökningen:

- ≤100 µmol/l, 9,4 procent (14/149)
- 101–150 µmol/l, 16,1 procent (14/87)
- >150 µmol/l, 18,2 procent (4/22).

Skillnaderna var dock inte statistiskt signifikanta (P=0,11 Cochran–Armitages trendtest). Bland de patienter som utvecklade >25 procents kreatininstegring dag 1–7 (grupp 4 och 8) noterades kvarstående kreatininstegring >25 procent av utgångsvärdet efter första veckan hos 6/29 patienter (21 procent, samtliga från grupp 8). Medianstegringen från före undersökningen till efter dag 7 hos de sex patienterna var 62 procent (variationsvidd 30–104 procent). I grupp 8, dvs patienter med kvarstående kreatininstegring, fanns några svårt sjuka patienter, och fyra av sex avled inom 2 månader efter undersökningen. Dödsorsakerna var koloncancer, aortadis-sektion, hjärtinfarkt och kardiomyopati.

Som framgår av Tabell III skiljde sig inte utgångsvärdet för S-kreatinin eller skattat GFR signifikant mellan grupperna 2, 4 och 8. Utvecklingen av njurfunktionen efter DT-undersökningen skiljde sig dock åt (Tabell IV). Patienterna i grupp 4 och 8 hade statistiskt signifikant högre S-kreatininvärden än kontrollpatienterna i grupp 2 både under första veckan efter DT och under de fortsatta kontrollerna fram till juni 2000. Denna skillnad förelåg trots att patienterna i grupp 4 hade ≤25 procents kreatininstegring efter första veckan jämfört med utgångsvärdet.

Symtomgivande arterioskleros var den enda bakomliggande diagnos som förekom statistiskt signifikant oftare hos patienter med kontrastmedelsnefropati i grupp 4 och 8 än hos den matchade kontrollgruppen utan kontrastmedelsnefropati i grupp 2 (Tabell V). Trots att diabetes förelåg i nästan dub-belt så hög frekvens i grupp 4 och 8 som i grupp 2 var skillnaden inte signifikant. Enligt samma tabell framkom inte några skillnader vad gäller patientens läkemedelsbehandling vid ankomsten till sjukhuset.

Under vårdtillfället observerades att två diagnoser var sig-nifikant oftare förekommande bland de 28 patienterna med kontrastmedelsnefropati i grupperna 4 och 8 än bland de ål-

Tabell V. Riskfaktorer och presumtiva skyddsfaktorer i samband med dator-tomografi. (NSAID = icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel.)

| | Grupp 2 (kontroll, n = 56) | Grupp 4 och 8 (n = 28 ¹) | Statistisk signi-fikans, P-värde |
|--|-------------------------------|---|----------------------------------|
| Penicillin | 3 (5 %) | 1 (5 %) | 1,000 |
| Cefalosporin | 2 (4 %) | 0 | 0,550 |
| Aminoglykosid | 0 | 0 | |
| Diuretika | 28 (50 %) | 15 (54 %) | 0,819 |
| NSAID | 1 (2 %) | 1 (5 %) | 1,000 |
| Cytostatika | 1 (2 %) | 0 | 1,000 |
| Acetylcystein | 2 (4 %) | 1 (5 %) | 1,000 |
| Kalciumflödeshämmare | 14 (25 %) | 5 (23 %) | 0,584 |
| Teofyllin | 3 (5 %) | 2 (9 %) | 1,000 |
| Diabetes mellitus | 6 (11 %) | 6 (21 %) | 0,202 |
| Hjärtsvikt | 10 (18 %) | 7 (25 %) | 0,566 |
| Hypertoni | 13 (23 %) | 8 (29 %) | 0,603 |
| Arterioskleros (enligt definition i text) | 6 (11 %) | 9 (32 %) | 0,031 |

¹ Journalhandling gick inte att återfinna hos en patient

dersmatchade kontrollerna i grupp 2, nämligen anemi (P=0,034) och urinretention (P=0,034). Av de läkemedel som gavs under vårdtillfället visade det sig att kontrollpatienterna signifikant oftare behandlats med teofyllin än patienterna som utvecklade kontrastmedelsnefropati (P=0,032). Antalet kontrastmedelsundersökningar och genomgångna operationer under vårdtiden skiljde sig inte åt mellan grupperna. Graden av hydrering under vårdtillfället kunde inte tillfreds-ställande rekonstrueras från journalhandlingarna.

Litteraturgenomgång. Kvoten »joddos/GFR« varierade från 0,7 till och med 1,6, och frekvensen kontrastmedelsnefropati varierade från 4 till och med 21 procent. Antalet individer i varje studie var relativt litet och varierade från 25 till och med 50. Det sammanvägda, viktade medelvärdet för kvoten »jod-dos/GFR« och frekvensen kontrastmedelsnefropati blev 1,1 respektive 13 procent. Ingen patient uppgavs ha drabbats av oliguri eller krävt dialys (Tabell II).

II Diskussion

Kontrastmedelsnefropati har angetts som den tredje ledande orsaken till sjukhusförvärd akut njurinsufficiens [3] och är förenad med förlängd sjukhusvistelse samt ökad morbiditet och mortalitet.

Detta understryker vikten av dels adekvat bedömning av njurfunktion hos patienter med riskfaktorer när en undersökning med joderade kontrastmedel måste utföras, dels anpassning av kontrastmedelsdosen efter njurfunktion.

Resultatet från denna retrospektiva undersökning visar att efter DT på klinisk misstanke om lungembolism förekom stegring av kreatininvärdet kopplad till kontrastmedelspåverkan hos cirka 12 procent av patienterna. Det anges att en dy-

lik stegring oftast är självlimiterande och ytterst sällan leder till bestående njurskada [1]. Det är därför viktigt att notera att i denna studie hade drygt 20 procent av patienterna med initial kreatininstegring bestående stegring >25 procent mer än en vecka efter undersökningen. Man kan naturligtvis inte utesluta att andra sjukdomsrelaterade faktorer kan ha bidragit till denna bestående stegring.

Frekvensen kontrastmedelsnefropati i denna studie återspeglar sannolikt en selekterad och sjukare kategori av patienter än de 485 patienter (63 procent) där S-kreatinin inte analyserades under första veckan efter DT-undersökningen. Man kan kanske anta att den senare gruppen utgjordes av en yngre och friskare kategori patienter där flertalet hade låg risk för nefropati, och därmed var behovet att följa njurfunktionen begränsat. Den sanna frekvensen nefropati i hela populationen som genomgick DT torde därför vara lägre än 12 procent.

Skattat GFR – bättre än bara S-kreatinin

Sänkt njurfunktion är en viktig faktor i utvecklingen av kontrastmedelsinducerad nefropati. Det är väl känt att njurfunktionen sjunker med stigande ålder. Denna njurfunktionsnedsättning avslöjas dock inte alltid hos äldre patienter med hjälp av enbart S-kreatininanalys. Stigande ålder medför samtidigt minskad muskelmassa och därmed minskad kreatininbildning med falskt för låga kreatininvärden i förhållande till njurfunktionen.

Mätning av GFR är därför det ideala måttet, men det är dyrare och opraktiskt, och det kan ofta inte genomföras tillräckligt snabbt i den kliniska vardagen. Skattning av GFR baserat på S-kreatininvärde, antropometriska data och/eller ålder och kön är därför en bättre metod än enbart S-kreatininvärde för att avslöja reducerad njurfunktion [11], vilket också denna undersökning tyder på.

Trots att patienterna med hög medelålder (Tabell III) hade kreatininvärden kring övre normalgränsen och därunder var njurfunktionen i medeltal reducerad till 33–57 ml/min enligt skattat GFR. Därför rekommenderas att man vid dosering av läkemedel som utsöndras via glomerulär filtration (t ex kontrastmedel) skall skatta GFR med hjälp av t ex Cockcroft-Gault-formeln eller den som framtagits i studien MDRD (»modification diet in renal disease») [11].

Dessa formler bör alltså finnas på akut-, vård- och röntgenavdelningar för att man snabbt skall kunna skatta GFR inför röntgenundersökningar med kontrastmedel på riskpatienter.

I en tidigare artikel i Läkartidningen [12] har också pekats på möjligheten att på ett enkelt sätt relatera kontrastmedelsdosen i gram jod till skattat GFR för att inte i onödan överdosera, särskilt hos äldre patienter med kreatininvärden nära den övre normalgränsen. Rekommendationen var att dosen i gram jod helst bör understiga det numeriska värdet av skattat GFR hos patienter med nedsatt njurfunktion för att undvika allvarlig njurpåverkan, dvs oliguri eller dialyskrävande nefropati. I vårt material varierade dosen från 30 till och med 45 gram jod, medan medelvärdet av skattat GFR hos flera grupper enligt Tabell III varierade från 33 till och med 57 ml/min, utan att någon allvarlig nefropati inträffade.

Litteraturgenomgången av datortomografistudier tyder också på att 1:1-kvoten »joddos/GFR« inte medför någon risk för allvarlig njurskada. Däremot erhöles en cirka 10-procentig incidens av kreatininstegring. Denna siffra representerar ett genomsnitt för patienter med okänt antal olika typer av riskfaktorer. Man kan kanske förvänta sig att incidensen vid en 1:1-kvot kan vara lägre om enbart nedsatt njurfunktion föreligger. Risken kan däremot stiga exponentiellt med ökande antal riskfaktorer [3, 13].

Dessa resultat tycker vi stärker den tidigare postulerade rekommendationen [12] att relatera dosen i gram jod till skattat GFR och att dosen helst bör understiga GFR med så god marginal som möjligt med samtidig hänsyn tagen till de diagnostiska kraven.

Arterioskleros och diabetsnefropati kända riskfaktorer

Vår undersökning pekar på att arteriosklerotisk sjukdom kan vara en riskfaktor för njurpåverkan av kontrastmedel. Det stöds av andra studier där man funnit att arterioskleros varit en oberoende riskfaktor [13, 14]. Förutom arterioskleros är diabetesnefropati en välkänd riskfaktor [4], även om det inte klart framgick i denna studie. Rimligen kan både arterioskleros och diabetesnefropati påverka genomblödningen av njurarna i kombination med endotel-dysfunktion [15]. En redan nedsatt renal cirkulation kan sedan accentueras av kontrastmedelsinducerad vasokonstriktion. Därmed kan medullan inte svara med adekvat vasodilatation på den relativa medullära hypoxi som kan uppstå sekundärt till kontrastutlöst osmotisk diures och natriures, och följderna blir tubulär nekros [15, 16]. Möjligen är detta en förklaring till varför kontrastmedelsnefropati lättare uppträder vid vissa njursjukdomar (t ex diabetesnefropati och nefroskleros) än vid andra (t ex glomerulonefrit och tubulointerstitiell nefrit).

I vår undersökning var diabetes och hjärtsvikt numerärt, men inte signifikant, vanligare i gruppen som drabbades av kontrastmedelsnefropati. Utfallet kan bero på att antalet fall av kontrastmedelsnefropati var relativt litet. Kontrollgruppen omfattade patienter med nedsatt njurfunktion som likväl inte försämrades efter kontrastmedelsundersökning, vilket talar för att andra faktorer än sviktande renal funktion, t ex grundsjukdomen, spelade roll.

Komplicerande tillstånd som urinretention och anemi förekom oftare i gruppen med nefropati, vilket talar för att andra tillstånd som påverkar njurfunktionen kan förstärka stegringen av S-kreatinin. En tänkbar anledning till att patienter med anemi drabbas i större utsträckning kan vara att denna bidrar till medullär hypoxi. Alternativt är anemien kopplad till sänkt njurfunktion som redan i sig är en etablerad riskfaktor.

Profylax – god hydrering har effekt

Värdering av vätskestatus och adekvat uppvätskning före kontrastmedelsundersökning, speciellt med isoton koksaltlösning, anses vara den viktigaste profylaktiska åtgärden för att motverka kontrastmedelsnefropati [17]. Graden av hydrering i denna studie gick inte att analysera på grund av dess retrospektiva karaktär.

Vid sidan av hydrering har farmakologisk profylax prövats i ett stort antal randomiserade studier. Vi fann inga skillnader vad beträffar patienternas medicinering vid ankomsten, vare sig det gällde läkemedel som kan skydda mot eller förvärra nefropatin.

Det enda som skiljde grupperna åt var behandling med teofyllin under själva vårdtillfället, något som var vanligare hos dem som inte utvecklade njurpåverkan. Vi kan naturligtvis inte utesluta att bakomliggande sjukdom och avsaknad av arteriosklerotiska komplikationer snarare än teofyllin bidrog till den minskade risken för kontrastmedelsinducerad nefropati. I en tidigare publicerad studie fann man att teofyllin, en icke-selektiv adenosinreceptorantagonist, förhindrade den sänkning i GFR och försämring av njurgenomblödningen som sågs i en icke-behandlad grupp efter tillförsel av kontrastmedel [18]. Ytterligare studier har inte kunnat bekräfta detta fynd.

Andra substanser som man studerat i hopp om att hitta något som skulle kunna skydda mot kontrastmedelsnefropati är dopamin, ANP (natriuretisk förmakspeptid), prostaglandin

E1 och endotelinreceptorblockerare [3, 17]. En del studier har visat på marginella effekter, men de flesta studier har varit för små för att några säkra slutsatser skall kunna dras. En läkemedelsgrupp som ägnats stort intresse i detta sammanhang är kalciumflödeshämmare [19]. Diuretika som furosemid och mannitol kan ha rent deletära effekter om de används i profylaktiskt syfte [3].

Acetylcystein har på grund av sina antioxidativa och vasodilatatoriska egenskaper varit föremål för ett flertal profylaxstudier under senare år. Resultaten har varit divergerande. I en metaanalys har acetylcystein visat sig reducera antalet fall av kontrastmedelsnefropati, men effekten var marginellt signifikant [20]. I en undersökning på friska frivilliga som fick »profylaktiska doser« acetylcystein sjönk S-kreatinin men inte cystatin C. Det kan tala för att acetylcystein, liksom många andra läkemedel, påverkar kreatininmetabolismen eller den tubulära sekretionen och ger ett falskt intryck av reducerad frekvens av kontrastmedelsnefropati [21, 22].

Hemodialys har inte heller visat sig ha någon effekt på kontrastmedelsinducerad nefropati [3, 23]. Däremot visade hemofiltration en markant profylaktisk effekt i en studie, möjligen på grund av att hemofiltration bevarar cirkulerande blodvolym och förhindrar renal hypoperfusion till skillnad från hemodialys som kan inducera hypovolemi [3]. Kostnader och tillgänglighet omöjliggör ett mer generellt bruk av hemofiltration, men denna metod kan kanske vara motiverad hos högriskpatienter där stora kontrastmedelsdoserna krävs, t ex vid komplicerade perkutana koronarinterventioner.

Modifierad undersökningsteknik viktigast för minskad risk

Den förhoppning som kopplats till en rad läkemedel för att kunna förhindra eller reducera risken för kontrastmedelsinducerad nefropati har således inte kunnat infrias. När röntgenundersökningar med kontrastmedel inte kan ersättas med annan teknik bör i stället fokus vad gäller riskpatienter sättas på adekvat bedömning av GFR, hydrering före och efter undersökningen, reducering av riskfaktorer där så är möjligt och användning av låg- eller kanske hellre isoosmolära kontrastmedel [24-26]. Uppföljning bör göras med dagliga analyser av kreatinivärdet under 2-3 dagar för att adekvat behandling skall kunna sättas in [3, 12].

Den viktigaste riskreducerande åtgärden torde vara att anpassa kontrastmedelsdosen till GFR och antalet riskfaktorer genom att modifiera undersökningstekniken. Exempel på detta vid DT är dosering per kg kroppsvikt och sänkning av rörspänningen från 120 till 80 kV. Vid 80 kV ökar kontrasten av jod med faktor 1,6, varför kontrastmedelsdosen kan sänkas motsvarande grad med bibehållen diagnostisk kvalitet [27]. Ytterligare exempel vid DT samt angiografi och vaskulära interventioner finns tidigare beskrivna [12, 28].

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast media induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol* 1999;9:1602-13.
- Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1673-89.
- Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients. The Iohexol Cooperative Study. A randomized trial. *Kidney Int* 1995;47:254-61.
- Hesselstrand R, Nyman U, Sterner G. Akut lungemboli, spiral-DT och kontrastmedelsinducerad nefropati (KMN). Stockholm: Svenska Läkaresällskapetets handlingar Hygiea 2001;110(2). p. 217.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.
- 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.
- Lufft V, Hoogstraat-Lufft L, Fels LM, Egbeyong-Baiyee D, Tusch G, Galanski M, et al. Contrast media nephropathy: intravenous CT angiography versus intraarterial digital subtraction angiography in renal artery stenosis: a prospective randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2002;40:236-42.
- Kolehmainen H, Soiva M. Comparison of xenetix 300 and visipaque 320 in patients with renal failure (P27). 10th European Symposium on Urogenital Radiology. *Eur Radiol* 2003;13:B32-3.
- Garcia-Ruiz C, Martinez-Vea A, Sempere T, Sauri A, Olona M, Peralta C, et al. Low risk of contrast nephropathy in high-risk patients undergoing spiral computed tomography angiography with the contrast medium iopromide and prophylactic oral hydration. *Clin Nephrol* 2004;61:170-6.
- National Kidney Foundation. National Kidney Foundation Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Disease* 2002;2(Suppl 1):S46-110.
- Nyman U, Hietala SO, Hellström M, Aspelin P, Björkdahl P, Albrechtsson U, et al. Jodhaltiga röntgenkontrastmedel och nefropati – nya rekommendationer. Skattat kreatininclearance ger bättre bedömning av njurfunktion och dos. *Läkartidningen* 2003;10:840-8.
- Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002;90:1068-73.
- Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259-64.
- Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy. A role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999;34:685-91.
- Mintz E, Gruberg L. Radiocontrast-induced nephropathy and percutaneous coronary intervention: a review of preventive measures. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:639-52.
- Pannu N, Manns B, Tonelli LH. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004;65:1366-74.
- Hoffmann U, Fischereder M, Kruger B, Drobnik W, Kramer BK. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:407-10.
- Sterner G, Frennby B, Kurkus J, Nyman U. Does post-angiographic hemodialysis reduce the risk of contrast-medium nephropathy? *Scand J Urol Nephrol* 2000;34:323-6.
- Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491-9.
- Sterner G, Nyman U, Valdes T. Low risk of contrast-medium-induced nephropathy with modern angiographic technique. *J Intern Med* 2001;250:429-34.



I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://ltaarkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



=artikeln är referentgranskad