

Kontrastmedelsnefropati är fortfarande en realitet

RISKBEDÖMNING MÅSTE GÖRAS HOS ALLA PATIENTER SOM DT-UNDERSÖKS MED INTRAVENÖST KONTRASTMEDEL

Det har kommit till vår kännedom att man vid vissa sjukhus ger rådet att bortse från risken för kontrastmedelsinducerad nefropati i samband med datortomografi. Rådet grundas på några uppmärksammade artiklar i främst Radiology [1-4], där man rapporterat ringa eller ingen skillnad i risken för akut njurskada mellan patienter som genomgått datortomografi (DT) med respektive utan intravenöst kontrastmedel.

Vi avråder dock bestämt från att negligera risken för kontrastmedelsinducerad nefropati vid datortomografi.

Uppenbar risk för selektionsbias

Studierna är visserligen väljorda och grundar sig på en jämförelse av patienter med matchade riskfaktorer (s k propensity score-matchning) inom samma skattade GFR-intervall (t ex <30, 30-44, 45-59 och ≥60 ml/min/1,73 m² kroppsyta) och som genomgått DT med respektive utan intravenöst kontrastmedel.

Studierna är dock retrospektivt genomförda observationsstudier utifrån redan tillgängliga kliniska data med uppenbar risk för selektionsbias, dvs kvarvarande systematiska skillnader i urvalet av pa-



Ulf Nyman, docent, överläkare,

re, institutionen för translationell medicin, divisionen för medicinsk radiologi, Skånes universitetssjukhus, Malmö

• ulf.nyman@bredband.net



Peter Aspelin, professor emeritus,

institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik, enheten för medicinsk bild, funktion och teknologi, K54, Karolinska institutet, Stockholm; båda dokumentansvariga för »Jodkontrastmedel – nationella rekommendationer«, Svensk urologisk föreningens kontrastmedelsgrupp

tienter som genomgått DT med respektive utan intravenöst kontrastmedel.

Andra metodologiska brister

Studierna innehåller också andra metodologiska brister, vilket vi har diskuterat ingående i två tidigare artiklar [5, 6].

Patienterna delades in i GFR-intervall baserat på kroppsytenormerad, s k relativ, GFR (ml/min/1,73 m²) i stället för egentlig, s k absolut, GFR (ml/min) som bör användas när man vill anpassa totaldosen av läkemedel/kontrastmedel som utsöndras via glomerulär filtration. Relativ GFR kommer att felkatta den egentliga njurfunktionen – och därmed risken för njurskada – hos patienter med kroppsyta som avviker från det normerade genomsnittet 1,73 m².

Det innebär att patienter med god absolut njurfunktion men stor kroppsyta (ofta män, medelyta 2,02 m² [2011; www.scb.se]) grupperas ihop med patienter med sämre absolut njur-

funktion men mindre kroppsyta (ofta kvinnor, medelyta ca 1,75 m² [2011]). Indelningen i grupper utifrån relativ GFR uppstår därmed inte sitt syfte, dvs att gruppera patienter med likvärdig risk för njurskada. Denna felklassificering av risken kan leda till att skadliga effekter av kontrastmedel inte syns i de statistiska analyserna.

Analys av kontrastmedelsdosens inverkan relativt njurfunktionen (t ex dos/GFR-kvot) analyserades över huvud taget inte.

Effekten av icke-renala riskfaktorer för kontrastmedelsnefropati, t ex diabetes och hjärtinsufficiens, är sparsamt redovisad.

Följsamhet till profylaxrekommendationer

Följsamhet när det gäller profylaxrekommendationer, t ex hydrering eller minimering av kontrastmedelsdoser till högriskpatienter, kan vara en annan förklaring till att man inte ser uppenbara skillnader

mellan dem som fått och dem som inte fått intravenöst kontrastmedel.

Fann de facto ökad risk för akut njurskada

Davenport et al fann i sin studie [4] baserad på propensity score-matchning de facto ökad risk för akut njurskada bland patienter med GFR <30 ml/min/1,73 m² som genomgick DT med intravenöst kontrastmedel jämfört med kontrollgruppen, och patienter med skattat GFR 30-44 ml/min/1,73 m² utgjorde gränsfall för kontrastmedelsneuropati.

Låg- eller isoosmolära kontrastmedel

Metaanalyser av randomiserade kontrollerade studier avseende koronarangiografi/-intervention visar högre frekvens av akut njurskada för lågosmolära än för isoosmolära kontrastmedel, vilket talar för att åtminstone lågosmolära kontrastmedel är nefrotoxiska [7, 8]. Metaanalyser av studier avseende intravenöst kontrastmedel vid DT har inte visat någon skillnad för akut njurskada mellan lågosmolära och isoosmolära kontrastmedel, men i många studier har högriskpatienter uteslutits [9].

Noterbart är att McDonald et al [2] använde isoosmolära kontrastmedel för patienter med kreatininvärden >175 µmol/l. I en liknande retrospektiv studie fann Bruce et al [10] att en grupp som fick lågosmolära kontrastmedel hade högre frekvens av akut njurskada än en kontrollgrupp vid kreatininvärden >160 µmol/l, medan isoosmolära kontrastmedel inte skilde sig från kontrollgruppen oavsett kreatininvärde.

I en tredje retrospektiv DT-studie [11] fann man inte heller någon skillnad i frekvens av akut njurskada mellan isoosmolära kontrastmedel inklusive profylax (acetylcystein och hydrering) och en kontrollgrupp.

Från dessa tre studier skulle man lika gärna kunna dra slutsatsen att lågosmolära kontrastmedel är nefrotoxiska men att det inte finns bevis för att isoosmolära kontrastmedel (i kombination med profylax) orsakar kontrastmedelsnefropati, i stället för att dra alla kontrastmedel över en kam och förneka att kontrastmedelsnefropati över huvud taget existerar [1]. ▶

HUVUDBUDSKAP

- Färska retrospektiva studier som visat ringa/ingen risk för kontrastmedelsinducerad nefropati vid datortomografi har ett flertal metodologiska brister.
- Kontrastmedelsnefropati måste fortfarande betraktas som en reell risk vid estimerad GFR <45 ml/min eller multipla riskfaktorer.
- Fortsatt risk-nyttabedömning, hydrering och reducering av kontrastmedelsdosen med t ex lågkilovoltsteknik är indicerad hos riskpatienter.

FAKTA 1. Akut njursvikt hos två patienter

FALL 1. En 60-årig överviktig kvinna med metforminbehandlad diabetes, hypertoni, långvarig smärtproblematik (ibuprofen 800 mg × 2), makroproteinuri (U-albumin/U-kreatininkvot 62 g/mol) som gick med rullator sökte akut för svullen arm. Hon hade inga andningsbesvär, bröstsmärtor, illamående, kräkningar eller andra symtom. Stabil hemodynamik.

På grund av misstanke om djup ventrombos begärdes ultraljudsundersökning, vilken på grund av tekniska svårigheter konverterades till flebografi. Akut kreatininvärde var 109 µmol/l. GFR skattades till 45 ml/min. Checklista inför kontrastmedelsundersökningar ifylldes. Ingen profylaktisk hydrering genomfördes.

Flebografi utfördes, men på grund av tekniska problem krävdes 2 injektioner, sammanlagt 90 ml lågsmolärt kontrastmedel

300 mg I/ml (27 gram jod). Ingen trombos påvisades.

Patienten skickades hem med uppmaning att sätta ut metformin och besöka vårdcentralen efter 2 dagar för kreatininkontroll inför återinsättandet av mediciner. Man fann då en kreatininstregring till 439 µmol/l, och patienten hade utvecklat illamående med kräkningar och kissat mindre de senaste dagarna. Hon remitterades till akutmottagning och lades in.

Dag 7 hade kreatininvärdet stigit till 987 µmol/l, varefter tillståndet vände med konservativ behandling utan dialys.

Patienten kunde skrivas ut efter drygt 2 veckor med något försämrad njurfunktion, kreatinin 139 µmol/l.

Sammanfattning: Akut njursvikt efter flebografi med intravenöst kontrastmedel hos patient med multipla riskfaktorer för

kontrastmedelsnefropati (NSAID, diabetesnefropati och GFR 45 ml/min) utan hållpunkter för annan uppenbar etiologi. Efter avvikelserapportering utfördes händelseanalys.

FALL 2. En 65-årig man kallades till ultraljudsundersökning för screening av bukaortaaneurysm. Undersökningen var inte konklusiv på grund av kroppskonstitutionen (172 cm, 116 kg, BMI 39). Patienten remitterades i stället med begäran om DT utan intravenöst kontrastmedel, då endast diameter behövde mätas.

Kreatininvärdet 3 dagar före DT-undersökningen var 122 µmol/l, och GFR skattades till 63 ml/min. DT-undersökningen utfördes av okänd anledning med intravenöst kontrastmedel, 93 ml lågsmolärt kontrastmedel 350 mg I/ml (33 gram jod).

På kvällen efter DT-undersökningen blev patienten akut försämrad

med minskande urinmängder och mörkbrunfärgad urin. Under de följande dagarna kände han tilltagande trötthet, kontaktade njurmottagningen och blev akut inlagd dag 5 med ett kreatininvärde på 412 µmol/l. Han skrevs ut efter 1 veckas sluten vård med kreatininvärde 128 µmol/l.

Patienten hade känd typ 2-diabetes, kronisk njursvikt, kronisk hjärtsvikt med vätskerestriktion och pacemaker. Inga uppgifter om detta fanns i remissen och ingen rutinmässig kontroll för riskfaktorer gjordes vid röntgenkliniken.

Sammanfattning: En multisjuk man som i onödan DT-undersöktes med intravenöst kontrastmedel för screening av aortaaneurysm och som utvecklade akut njursvikt trots skattad GFR 63 ml/min men med multipla riskfaktorer för kontrastmedelsnefropati. Efter avvikelserapportering utfördes händelseanalys.

I en era av individualiserad medicin vill vi presentera två fallbeskrivningar för att ge läsaren möjlighet att fundera på om akut njurskada i dessa fall ska betraktas som kontrastmedelsinducerad nefropati eller inte (Fakta 1).

De svenska rekommendationerna håller än American College of Radiology konstaterar i sina senaste rekommendationer 2016 att »kontrastmedelsnefropati existerar även om det är en sällsynt förekomst» [12]. Vidare skriver man att »det finns mycket lite bevis för att intravenöst kontrastmedel är en oberoende riskfaktor för akut njurskada hos patienter med estimerad GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² och »om ett tröskelvärde över huvud taget ska användas angående risk för kontrastmedelsnefropati tycks 30 ml/min/1,73 m² vara det med störst evidens» [12].

Vi anser att nuvarande svenska rekommendationer (www.sfm.se/sidor/jodkontrastmedel) fortfarande är tillämpliga med tanke på

- metodologiska svagheter i de aktuella studierna [2, 4]
- att patienter med skattad GFR 30–44 ml/min/1,73 m² utgjorde gränfall för kontrastmedelsnefropati i en studie [4]
- osäkerheten med GFR-ekvationer med stora (≥ 30 procent) felskattningar i 20–30 procent av fallen [13] och att skattad GFR är helt otillförlitlig vid akut njurpåverkan (t ex sepsis, akut hjärtsvikt, chock

etc) då ändringar i plasmakoncentrationen av kreatinin släpar många timmar efter förändringar i njurfunktionen och, som American College of Radiology påpekar, »patienter med akut njurpåverkan är speciellt känsliga för nefrotoxiner och därför är det klokt att undvika intravaskulära kontrastmedel hos dessa patienter när det är möjligt»

- den möjliga additiva effekten av icke-renala riskfaktorer.

De svenska rekommendationerna bygger på europeiska (www.esur.org) och andra internationella [14] rekommendationer. Rekommendationerna påbjuder försiktighet på grund av risk för kontrastmedelsnefropati hos patienter med skattad GFR <45 ml/min eller då multipla icke-renala riskfaktorer föreligger. Detta gäller också patienter i dialys med betydande restfunktion, medan man inte behöver spara på doserna om restfunktion saknas.

Om en adekvat bedömning ändå kommer till slutsatsen att nyttan med kontrastmedel anses överstiga risken hos patienter med riskfaktorer ska preventiva åtgärder (t ex hydrering) initieras och dosen vid DT reduceras med lågkilovoltsteknik. Därigenom kan de rutinmässiga doserna närmast halveras. Protokoll för detta bör finnas för varje datortomograf.

Det borde också vara en självklarhet att patienter med riskfaktorer för kontrastmedelsnefropati som undersökts med kon-

trastmedel får njurfunktionen kontrollerad 2–4 dagar efter undersökningen. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Ulf Nyman har fått föredrags- och konsultarvode samt arvode för datorprogrammet OmniVis för skattning av GFR från GE Healthcare AB. Peter Aspelin har fått föredrags- och konsultarvode från GE Healthcare AB.

Citera som: *Läkartidningen*. 2017;114:EHTY

REFERENSER

1. McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP, et al. Intravenous contrast material-induced nephropathy: causal or coincident phenomenon? *Radiology*. 2013;267(1):106-18.
2. McDonald JS, McDonald RJ, Carter RE, et al. Risk of intravenous contrast material-mediated acute kidney injury: a propensity score-matched study stratified by baseline-estimated glomerular filtration rate. *Radiology*. 2014;271(1):65-73.
3. Davenport MS, Khalatbari S, Dillman JR, et al. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material. *Radiology*. 2013;267(1):94-105.
4. Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, et al. 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.
5. Nyman U, Aspelin P, Jakobsen J, et al. Controversies in contrast material-induced acute kidney injury: propensity score matching of patients with different dose/absolute glomerular filtration rate ratios. *Radiology*. 2015;277(3):633-7.
6. Nyman U, Aspelin P, Jakobsen J, et al. Some clarifying points regarding controversies in contrast material-induced acute kidney injury. *Radiology*. 2016;279(3):982-4.
7. Dong M, Jiao Z, Liu T, et al. Effect of administration route on the renal safety of contrast agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nephrol*. 2012;25(3):290-301.
8. McCullough PA, Brown JR. Effects of intra-arterial and intravenous iso-osmolar contrast medium (iodixanol) on the risk of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *Cardiorenal Med*. 2011;1(4):220-34.
9. Nyman U, Almén T, Jacobsson B, et al. Are intravenous injections of contrast media really less nephrotoxic than intra-arterial injections? *Eur Radiol* 2012;22(6):1366-71.
10. Bruce RJ, Djamali A, Shinki K, et al. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(3):711-8.
11. Tong GE, Kumar S, Chong KC, et al. Risk of contrast-induced nephropathy for patients receiving intravenous vs. intra-arterial iodixanol administration. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(1):91-9.
12. American College of Radiology. Manual on contrast media. Version 10.2. 2016 [citerat 21 dec 2016]. <https://www.acr.org/quality-safety/resources/contrast-manual>
13. Nyman U, Grubb A, Larsson A, et al. The revised Lund-Malmö GFR estimating equation outperforms MDRD and CKD-EPI across GFR, age and BMI intervals in a large Swedish population. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(6):815-24.
14. Owen RJ, Hiremath S, Myers A, et al. Canadian Association of Radiologists consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy: update 2012. *Can Assoc Radiol J*. 2014;65(2):96-105.