

# Akutní poškození ledvin asociované s kontrastními látkami – up to date 2019

**Pavína Richtrová**

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Kontrastem indukovaná nefropatie (CIN) a později používané kontrastem indukované akutní poškození ledvin (CI-AKI) je diagnóza známá již od 60. let minulého století. Běžně se považuje za 3. nejčastější příčinu poškození ledvin u hospitalizovaných nemocných. Je definována jako vzestup sérového kreatininu o 25 % či o 44  $\mu\text{mol/l}$ , a to po 48–72 hod. po podání kontrastní látky. V poslední době se však náš pohled na toto postižení mění, zejména v souvislosti s její relativně snižující se incidencí a pochopením různých úskalí, kterými jsou výsledky dosavadních studií a analýz zatíženy. Tento článek má za cíl shrnout dosavadní poznatky, popsat chybějící informace a pokusit se nabídnout nefroprotektivní opatření, která se ve světle dnešních znalostí zdají být nejúčelnější.

**Klíčová slova:** kontrast, kontrastem indukovaná nefropatie, kontrastem indukované akutní poškození ledvin, nefroprotektce.

## Contrast-associated acute kidney injury – up to date 2019

Contrast-induced nephropathy (CIN) and later used contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) have been mentioned since the 1960s. It is often considered the 3rd most common cause of kidney injury in hospitalized patients. We define CI-AKI as an increase in serum creatinine of 25% or 44  $\mu\text{mol/l}$  after 48–72 hours after administration of the contrast agent. Recently, however, our view of this diagnosis has changed. We have understood various pitfalls and bias of the results of the former studies. In this article we try to summarize the existing knowledge, describe the missing information and try to offer nephroprotective regime, which seems to be most effective.

**Key words:** contrast agent, contrast induced nephropathy, contrast induced acute kidney injury, nephroprotection.

První zmínky o poškození funkce ledvin, u kterého se předpokládala souvislost s podáním jodové kontrastní látky, se objevují již od 60. let minulého století. Jednalo se převážně o kazuistická sdělení pojednávající o akutním selhání ledvin (ASL), ke kterému docházelo s odstupem několika dní po parenterálním podání kontrastní látky (k.l.). Velice často se jednalo o nemocné s mnohočetným myelomem a kontrastním vyšetřením byla intravenózní vylučovací urografie (1, 2, 3). V průběhu let se běžně začalo používat označení kontrastem indukovaná nefropatie (CIN), později po změně názvosloví pak kontrastem indukované akutní poškození ledvin (CI-AKI). Po několika úpravách se ustálila i definice a dnes je CI-AKI definováno jako vzestup sérové koncentrace kreatininu (s-krea) o 25 % oproti vstupní hodnotě či o více

než 44  $\mu\text{mol/l}$  v absolutních hodnotách. K tomuto nárůstu dochází během 48–72 hod. po intravaskulárním podání k.l. a nemáme pro něj jiné vysvětlení či příčinu (4). Incidenci CI-AKI najdeme v literárních zdrojích s neobvykle širokým rozpětím, a to od méně než 1 % do více než 30 %. Běžně je CI-AKI uváděno jako 3. nejčastější příčina AKI u hospitalizovaných pacientů.

Při revizi dostupných literárních zdrojů, které byly podkladem pro definici a zejména pro tvorbu doporučených preventivních opatření, narazila řada současných autorů na četné bias, která vnášejí do současného náhledu na problematiku nejistoty či dokonce pochybnosti o její existenci. Jedná se např. o vývoj na poli samotných k.l. Práce z druhé poloviny minulého století velice často používaly převážně vysokoosmolární k.l., jejichž rizikovost je mnohem vyšší než dnes běžně pou-

žívaných k.l. nízkoosmolárních či izoosmolárních. Jak již bylo zmíněno, i vlastní definice se několik let utvářela a měnila, takže srovnatelnost výsledků při použití různé definice CI-AKI je jen omezená. Sledované populace jsou napříč studiemi velice rozmanité, existuje velké množství různých protektivních režimů, které byly a jsou srovnávány a velmi často se značně liší i sledované cíle (pouze vznik CI-AKI nebo i „tvrdší“ cíle, tedy mortalita). Výsledky posledních let také ukazují, že hlavní riziko je třeba vidět jen u intraarteriálního podávání k.l., tedy nejčastěji u selektivních koronarografií (SKG) a digitálních subtrakčních arteriografií (DSA), často prováděných současně s intervencemi na tepeném řečišti. Jako hlavní kámen úrazu se ukazuje u převážné části studií absence kontrolní skupiny. Většinou jsou totiž srovnávány různé protektivní režimy mezi sebou, ale chybí kontrolní skupina

pacientů bez podání k.I., která by jasně případnou efektivitu protektivního režimu prokázala. Tyto všechny faktory dost možná zkreslily správnou interpretaci výsledků dosud provedených studií a ukazují se, že výskyt CI-AKI je pravděpodobně přeceňován. Objevují se proto i otázky, zda vůbec CI-AKI jako takové existuje (5–8). Ve studiích lze totiž málokdy vyloučit i jiné možné příčiny, které se mohly na AKI podílet minimálně stejnou měrou, jako podání k.I. Většinou se obviňují další přidružené diagnózy, závažnost celkového stavu jako takového, hemodynamická nestabilita, sepse či jiný možný nefrotoxický inzult.

Řada informací o CI-AKI je získávána analýzou velkých databází s údaji o hospitalizacích zejména v USA. To je samozřejmě zatíženo specifiky tamního zdravotnického systému i retrospektivním charakterem studií, ale přínos tato data nepochybně mají. Například u nemocných hospitalizovaných v roce 2009 v nemocnicích přispívajících do databáze NIS (National Insurance System) v USA (jedná se o téměř 6 milionů hospitalizací ve více než 1000 nemocnicích a 45 státech), se ukázala řada překvapivých informací (8). Výskyt AKI se u pacientů bez ohledu na podání k.I. totiž významně nelišil a byl relativně nízký (5,6 v.s. 5,5 %,  $p = 0,51$ ). Při sledování faktorů a komorbidit, u kterých se souvislost s vyšším rizikem CI-AKI předpokládá, se jako nejvýznamnější ukázala akutní pankreatitis, kdy bylo riziko rozvoje CI-AKI 2× větší než bez podání k.I. Ostatní diagnózy jako sepse, pneumonie nebo močové infekce byly sice spojené s vyšším rizikem rozvoje AKI po podání k.I., ale rozdíly nebyly tak nápadné. Na první pohled možná trochu překvapivě ukázala tato analýza nižší výskyt AKI po podání k.I. u nemocných s chronickým srdečním selháním a akutním koronárním syndromem. Nicméně pokud si uvědomíme, že v tomto konkrétním případě bylo podání k.I. vázáno nejčastěji na proceduru selektivní koronarografie, na kterou navazovala léčebná koronární intervence, je asi dobře akceptovatelné, že tento léčebný zásah zlepšil prognózu nemocných a podání k.I. se mohlo stát spíše protektivním než rizikovým faktorem. Jiným vysvětlením je hypotéza odpovídající „selection bias“ – tedy, že nemocného, u kterého vnímáme vysoké riziko AKI, jednoduše ke kontrastnímu vyšetření neindikujeme. Pak skupinu bez podání k.I. tvoří mnohem rizikovější pacienti s vyšší incidencí AKI jen z principu své

polymorbidity. Autoři této práce celkem podrobně diskutují na téma, jak vysvětlit tyto výsledky získané retrospektivní analýzou a tím pádem zatížené řadou bias. Shoda panuje v tom, že incidence CI-AKI je relativně nižší oproti výsledkům ze starších studií a že koncepce prospektivní randomizované studie, která by skutečnou incidenci CI-AKI prokázala, je velice komplikovaná.

Zajímavá analýza velké elektronické databáze s více než 30 000 pacienty otištěná v roce 2008 v časopise American Journal of Radiology ukazuje, že i bez podání k.I. dochází u více než poloviny nemocných během prvních 5 dní hospitalizace k vzestupu sérového kreatininu o 25 % a u více než dvou pětín k vzestupu o 44  $\mu\text{mol/l}$  v absolutních hodnotách (9). Všichni tito nemocní tedy splňují definici CI-AKI, aniž by ale kontrastní vyšetření podstoupili. To nepřímou ukazuje na existenci jiných faktorů, které mají na tuto dynamiku renálních funkcí vliv a současně výrazně limituje interpretaci a analýzu pouze retrospektivních dat. Přínosnější jsou tedy práce, ve kterých je k dispozici kontrolní skupina. Problém je ten, že se velká část takových prací týká CT vyšetření, a tedy intravenózního podání k.I., u kterých se riziko podání prakticky již neuznává. Intraarteriální podání k.I. a jeho riziko stran vzniku AKI popisuje práce Caspiho a spoluautorů (10). Srovnávají dvě skupiny se STEMI – skupinu léčenou primární perkutánní koronární intervencí (pPCI) a skupinu léčenou fibrinolýzou (FL). Obě skupiny jsou dobře srovnatelné v základních charakteristikách. Studie probíhala téměř 15 let, a proto v souladu s v té době zavedenými postupy byla zpočátku větší část nemocných léčena FL a teprve postupně během let začala převažovat léčba pPCI. Incidence AKI byla 12,1 % a 10,3 % resp. a rozdíl nebyl statisticky významný. Jako rizikové faktory zvyšující riziko vzniku AKI se ukázaly vyšší věk, nižší glomerulární filtrace (GFR), přítomné srdeční selhání a hemodynamická nestabilita. Podání k.I. jako takové významným rizikovým faktorem nebylo.

To je několik prací, které vedou k zamyšlení, do jaké míry je naše obava z kontrastního poškození ledvin úměrná jeho reálnému riziku. Ve světle výsledků z posledních let a po kritickém náhledu na výsledky z dřívější doby lze připustit, že riziko vzestupu sérového kreatininu existuje. Že by tento vzestup příčinně souvisel s podáním k.I., na to data a podklady nemáme. I proto se dnes nově vyskytuje termín CA-AKI, tedy s kontrastem asociované akutní poško-

zení ledvin, které aktuální situaci našich znalostí na toto téma popisuje nejpřesněji. Různé nefroprotektivní režimy pak spíše nepůsobí izolovaně na podání k.I., ale na komplex vlivů a okolností, ve kterých se nemocný v danou chvíli nachází. Tento nový náhled na problematiku jim efekt nefroprotektce úplně neupírá. Ale jedná se o pozitivní ovlivnění přidružených komplikací jako hemodynamická nestabilita, dehydratace, probíhající infekce, eliminace dalších nefrotoxických inzultů.

A jaký je tedy náš aktuální pohled na účelnou nefroprotektci? Na začátku celého procesu je třeba správně identifikovat rizikového nemocného – konkrétně jde o pacienty s preexistující dysfunkcí ledvin, často ve spojení s diabetes mellitus a proteinurií, výše zmíněnou hemodynamickou nestabilitou a obecně nemocné v „kritickém“ stavu. Současně je třeba zdůraznit, že považujeme-li kontrastní vyšetření za indikované, není správné jej z obavy o AKI neprovést. Své opodstatnění může mít nanejvýš určité pozdržení, které využijeme ke stabilizaci nemocného. Hlavním pilířem nefroprotektce je optimální hydratace. Tento postup podporují zejména výsledky studie POSEIDON (Prevention of Contrast Injury with Different Hydration Strategies) (11). Velice elegantně designovaná studie, která tzv. „cílenou“ hydrataci řídila podle enddiastolického tlaku v levé komoře srdeční (LVEDP). Zaměřila se na rizikové pacienty (CKD 3 a méně + další rizikový faktor) přicházející k elektivní SKG. Výsledky ukázaly, že cíleně hydratovaná skupina nemocných měla významně nižší incidenci AKI, aniž by byla zatížena vyšším výskytem možných komplikací z hyperhydratace. V tomto směru tedy podporovala aktivní přístup k hydrataci na rozdíl od studie AMACING, která o několik let dříve doporučovala spíše přístup zdrženlivější (12). V této práci totiž pasivní přístup bez hydratace nebyl horší než hydratování, a navíc skupina s vyšší zátěží tekutinami vykazovala také vyšší výskyt kardiální insuficience. Díky preciznímu designu a metodice s objektivizací cílené hydratace ale můžeme považovat výsledky studie POSEIDON za pádnější a individualizovanou hydrataci jako prevenci AKI doporučit.

Na rozdíl od hydratace nemáme pro většinu dalších, v minulosti používaných nefroprotektivních přístupů, dostatečnou evidenci. Týká se to hlavně N-acetylcysteinu, bikarbonátu, statinu, ale

i případného vysazování metforminu, ACEi či sartanů (13–16). Určitou nevýhodou je skutečnost, že máme k dispozici velice málo studií a dat o pacientech s pokročilou chronickou dysfunkcí ledvin (CKD), a to stadia CKD 4 a CKD 5 (17, 18). Proto nelze zcela jednoznačně a univerzálně přenést veškeré závěry i na tuto skupinu pacientů. Přesto si můžeme dovolit s určitou individualizací doporučení akceptovat a v aktivitě celého nefroprotektivního přístupu zohlednit hlavně zbytkovou diurézu a kardiální kondici nemocného.

#### Základní stručná doporučení týkající se péče o nemocné před intraarteriálním kontrastním vyšetřením jsou na našem pracovišti následující:

- Rizikový nemocný =  $GFR < 0,5 \text{ ml/s}$  nebo  $GFR < 0,75 \text{ ml/s}$  + další rizikový faktor (oběhová nestabilita, sepse, diabetes mellitus, nefrotická proteinurie, srdeční selhání, mnohočetný myelom).
- Eliminace nefrotoxických a rizikových látek = v lůžkové nemocniční péči nejčastěji nesteroidní antiflogistika, aminoglykosidová antibiotika. Naopak zavedenou medikací ACEi/ARB, metformin, diuretikum není nutné vysazovat.
- Pokud nejsou kontraindikace a je časový prostor, je u pacienta s výše definovaným rizikem vhodná parenterální tekutinová volumexpanze. Provádíme balancovaným krystaloidním roztokem (např. Plasmalyte) v dávce  $1 \text{ ml/kg/hod.}$  6–12 hod. před plánovaným vyšetřením a 6–12 hod. postprocedurálně. Míru hydratace individualizujeme dle klinického stavu a kardiálních funkcí.
- Pro podávání jakékoliv jiné „nefroprotektivní“ medikace (N-acetylcystein, statin...) či post-procedurální hemodialýzy nejsou v současné době žádné přesvědčivé důkazy.
- Používané kontrastní látky jsou výhradně nízkosmolární, méně často izosmolární a běžný nefroprotektivní přístup ze strany radiologa je použití co nejmenšího objemu (objem je zaznamenáván).

- U rizikových nemocných je s odstupem 48–72 hod. vhodná laboratorní kontrola renálních funkcí, v případě potřeby dle klinického úsudku i později. Při nejasnostech je k dispozici konzultace nefrologa.

#### Závěr

Po přehodnocení a revizi studií zabývajících se CIN a CI-AKI si v posledních letech formujeme nový pohled na tuto problematiku. Dříve jsme pravděpodobně přeceňovali výskyt i příčinnou souvislost poškození funkce ledvin s předchozím podáním kontrastní látky. Současná data ukazují, že hlavně optimální stav hydratace je nejúčinnějším preventivním opatřením a významnější nebezpečí hrozí jen velmi malé skupině nejrizikovějších nemocných. Na studii, která by svým designem pomohla odpovědět na klinickou otázku, zda skutečně existuje nefrotoxicita k.l., zatím stále čekáme. Do té doby se zdá správnější novější a popisné označení CA-AKI, tedy s kontrastem asociované akutní poškození ledvin.

#### LITERATURA

1. Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, Gjørup PA. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Med Scand.* 1954; 150(4): 297–302.
2. Brodwall EK, Knutsen SB, Myhre JR. Acute renal failure following intravenous pyelography in case of myelomatosis. *Acta Med Scand.* 1956 Dec 31; 156(4): 263–266.
3. Berlyne N, Berlyne GM. Acute renal failure following intravenous pyelography with hypaque. *Acta Med Scand.* 1962 Jan; 171: 39–41.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter.* 2012; 2(Suppl): 1–138.
5. Luk L, Steinman J, Newhouse JH. Intravenous Contrast-Induced Nephropathy-The Rise and Fall of a Threatening Idea. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017; 24: 169–175.
6. McDonald RJ, McDonald JS, Newhouse JH, Davenport MS. Controversies in Contrast Material-induced Acute Kidney Injury: Closing in on the Truth? *Radiology.* 2015 Dec; 277(3): 627–632.
7. Benjamins S, Yakar D, Slart RHJA, Sanders JF, Pol RA. The fear for contrast-induced nephropathy in kidney transplant recipients: time for a paradigm shift? *Transpl Int.* 2018 May 15.
8. Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G. Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Feb; 28(2): 653–659.
9. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, Starren J. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Aug; 191(2): 376–382.
10. Caspi O, Habib M, Cohen Y, Kerner A, Roguin A, Abargel E, et al. Acute Kidney Injury After Primary Angioplasty: Is Contrast-Induced Nephropathy the Culprit? *J Am Heart Assoc.* 2017 Jun 24; 6(6).
11. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet.* 2014 May 24; 383(9931): 1814–1823.
12. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017 Apr 1; 389(10076): 1312–1322.
13. ACT Investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation.* 2011 Sep 13; 124(11): 1250–1259.
14. Weisbord SD, Gallagher M, Palevsky PM. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2018 Feb 15; 378(7): 603–614.
15. Rosenstock JL, Bruno R, Kim JK, et al. Michelis MF. The effect of withdrawal of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers prior to coronary angiography on the incidence of contrast-induced nephropathy. *Int Urol Nephrol.* 2008; 40(3): 749–755.
16. Toso A, Maioli M, Leoncini M, et al. Usefulness of atorvastatin (80 mg) in prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal disease. *Am J Cardiol.* 2010 Feb 1; 105(3): 288–292.
17. 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 Sep; 268(3): 719–728.
18. McDonald RJ, McDonald JS, Carter RE, et al. Intravenous contrast material exposure is not an independent risk factor for dialysis or mortality. *Radiology.* 2014 Dec; 273(3): 714–725.