

# Zhodnocení rizika vývoje kontrastem indukované nefropatie

Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G.

*Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. J Am Soc Nephrol 2017;28:653–659.*

Kontrastem indukované akutní poškození ledvin (CI-AKI) je považováno za jednu z nejčastějších příčin akutního poškození ledvin (AKI) v klinické praxi. U hospitalizovaných pacientů je na třetí příčce příčin akutního selhání ledvin.<sup>1</sup> Kontrastem indukované akutní poškození ledvin je asociováno se zvýšenou morbiditou a mortalitou. Definice CI-AKI se v literatuře liší, nejčastěji je za CI-AKI považován vzestup sérové koncentrace kreatininu o 44  $\mu\text{mol/l}$  (0,5 mg/dl) nebo více nebo 25% vzestup sérové koncentrace kreatininu oproti vstupní hodnotě během 24–72 hodin po podání radiokontrastní látky.<sup>2</sup> Diagnóza by měla být stanovena *per exclusionem*, pokud nelze najít jiný rozumný etiologický faktor AKI. Incidence CI-AKI se pohybuje od méně než 1 % až k více než 30 % v závislosti na studované populaci a definici CI-AKI.<sup>3,4</sup> Vyšší incidence CI-AKI byla nalezena u populace s chronickým onemocněním ledvin (CKD)<sup>5,6</sup> a u pacientů v akutních stavech.<sup>7</sup> Na druhé straně dostupná evidence obsahuje i studie jak prospektivní, tak retrospektivní, které nebyly schopny ukázat zvýšený výskyt CI-AKI u pacientů po podání radiokontrastní látky, v porovnání se skupinou pacientů, kterým kontrastní látka podána nebyla.<sup>8–10</sup> Cílem studie bylo stanovení výše rizika vývoje AKI po podání radiokontrastní látky u hospitalizovaných pacientů v porovnání s pacienty s podobnou mírou a závažností přidružených onemocnění, kterým kontrastní látka nebyla aplikována. Autoři vycházeli z nulové hypotézy, že podání radiokontrastní látky nezvyšuje významně riziko vývoje AKI.

Jedná se o retrospektivní sledování. Data do studie byla získána z databáze NIS (Nationwide Inpatient Sample) US, do které přispívají veškerými záznamy z hospitalizačních nemocnic úhrnem hospitalizující 96 % populace Spojených států amerických. Zaznamenány byly všechny hospitalizace v roce 2009 u pacientů starších 18 let s délkou hospitalizace maximálně 10 dní. Vyloučeny byly hospitalizace s neúplnými záznamy a hospitalizace pacientů s diagnózou AKI při příjmu. Dohromady bylo do studijní kohorty zahrnuto 5 931 523 hospitalizací. Kontrastem indukované akutní poškození ledvin bylo celkově zaznamenáno v 29 940 445 případech. Ve skupině s aplikovanou

kontrastní látkou bylo zahrnuto 1 667 694 případů AKI, ve skupině s absencí kontrastu 28 272 751 případů. Limitací studie je nemožnost identifikace pacienta, proto nelze vyloučit, že do analýzy byly zahrnuty opakované hospitalizace s vývojem AKI u jednoho pacienta. Primárním výstupem byla diagnóza AKI a nezávislou proměnou byl kód pro podání radiokontrastní látky. Dále byla zaznamenána demografická data, přidružená onemocnění, komorbidity index Charlsonové a Elixhauserové a přítomnost nebo absence kódu pro umělou plicní ventilaci z důvodu posouzení závažnosti stavu. Pro odhad rizika vývoje AKI po podání kontrastní látky byla užitá metoda logistické regrese. Dále byla počítána pravděpodobnost vývoje AKI při současné přítomnosti nebo nepřítomnosti přidruženého onemocnění pomocí logistického regresního modelu upraveného k predikci rizika vývoje AKI na základě závažnosti preexistujícího přidruženého onemocnění a provedena diskriminační analýza.

Pacienti, kterým byla podána kontrastní látka, byli častěji starší, muži, bílé rasy. Radiokontrastní látka byla častěji podávána v univerzitních nemocnicích. Pacienti, kteří absolvovali zobrazovací vyšetření bez podání kontrastu, měli vyšší komorbidity index. Vývoj AKI během hospitalizace byl zaznamenán u 5,5 % pacientů, kterým byla podána kontrastní látka, a u 5,6 % pacientů bez anamnézy aplikace radiokontrastní látky. Pacienti, kteří absolvovali kontrastní zobrazovací vyšetření, měli významně vyšší riziko vývoje AKI, pokud u nich byla současně přítomna sepse (35,8 % vs. 32,9 %), pneumonie (16,3 % vs. 12,7 %), infekce močových cest (17,4 % vs. 15,7 %), krvácení do gastrointestinálního traktu (16,8 % vs. 13,8 %) nebo akutní pankreatitida (16,4 % vs. 8,2 %). Absolutní rozdíl rizik vývoje AKI při přítomnosti nebo nepřítomnosti daného přidruženého onemocnění byl 2–3 %, relativní 15–20 %. Nejrizikovějším přidruženým onemocněním z hlediska vývoje AKI byla akutní pankreatitida. Pokud pacient s akutní pankreatidou absolvoval vyšetření s aplikací radiokontrastní látky, měl dvojnásobně vyšší riziko vývoje AKI, než pokud by mu kontrastní látka nebyla podána. Byla zaznamenána i přidružená onemocnění, jejichž přítomnost snižovala ri-

ziko vývoje AKI: akutní srdeční selhání (16,6 % vs. 19,0 %), akutní koronární syndrom (6,9 % vs. 9,2 %), tromboembolismus (6,9 % vs. 9,2 %) a cerebrovaskulární příhoda (6,7 % vs. 7,5 %). Negativní vztah mezi aplikací kontrastní látky a vývojem AKI u některých diagnóz je pravděpodobně vysvětlitelný tím, že pacienti, u kterých je předpoklad vysokého rizika vývoje AKI po podání kontrastní látky, absolvují nativní zobrazovací vyšetření. Riziko vývoje AKI se zvyšovalo v obou skupinách (expozice radiokontrastní látce a absence radiokontrastní látky) se zvyšujícím se komorbiditním indexem. V diskriminační analýze bylo podání kontrastní látky asociováno s nevýznamně o 2 %

nižším rizikem vývoje AKI (nízká věrohodnost). Po zahrnutí věku, pohlaví, přítomnosti umělé plicní ventilace a komorbiditního indexu do diskriminační analýzy bylo podání kontrastní látky spojeno se 7,4% poklesem rizika vývoje AKI (95% CI: 2,6–12) (vysoká věrohodnost).

Výsledky studie naznačují, že podání radiokontrastní látky vede k akutnímu poškození ledvin v menší míře, než je všeobecně předpokládáno, a incidence kontrastem indukovaného akutního poškození ledvin je velmi pravděpodobně nadhodnocená. Riziko vývoje AKI po aplikaci kontrastní látky se liší v závislosti na množství přidružených onemocnění a s ohledem na stav pacienta.

### KOMENTÁŘ

MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Zobrazovací metody jsou důležitým nástrojem v klinické medicíně. Užití kontrastních médií při zobrazovacích vyšetřeních vzrůstá. Indikace jsou široké jak v diagnostické, tak v intervenční radiologii. Každoročně je pro více než 80 milionů celosvětově provedených výkonů užito více než 8 milionů litrů intravaskulárně podané kontrastní látky.<sup>11</sup> Vzhledem k jejich extenzivnímu užití mohou mít nežádoucí reakce, jak anafylaktoidní, tak neanafylaktoidní, dalekosáhlé konsekvence. Naštěstí většina reakcí s výjimkou renální dysfunkce je buď relativně lehkých, nebo ojedinělých. Kontrastní nefropatie (CI-AKI) je v současnosti jednou z hlavních příčin iatrogenního akutního poškození ledvin (AKI).<sup>12</sup> Nicméně navzdory tomuto povědomí není přesná incidence známa. Ve všeobecné populaci se pohybuje mezi 1–2 %, u populace s vysokým rizikem se po angiografii koronárních tepen udává až 50 %.<sup>13</sup> Důvodů pro rozporuplnost dat je mnoho, různá diagnostická kritéria, rozdílné skupiny pacientů, dávky a typy kontrastních látek, způsob podání a další.<sup>14</sup>

Stanovení reálného výskytu kontrastní nefropatie by vyžadovalo randomizaci pacientů do skupiny s podáním kontrastní látky nebo do skupiny se zobrazovací metodou bez podání kontrastní látky, což je neetické a neproveditelné. Pokud by do studie byli zahrnuti pouze pacienti, u kterých jsou obě vyšetření možná, šlo by již o vybranou skupinu pacientů zatíženou zkráslením. Z tohoto důvodu pocházejí uváděné incidence z observačních studií postrádajících kontrolu, ve kterých CI-AKI může být přičítáno jiným formám AKI, což reálnou incidenci nadhodnocuje. Tato hypotéza byla poprvé potvrzena ve studii se 426 pacienty (u 193 pacientů bylo provedeno CT s podáním kontrastu, u 233 CT bez kontrastu), kterým byla měřena hodnota kreatininu v séru před vyšetřením a tři dny po vyšetření. Výskyt AKI se mezi oběma skupinami nelišil.<sup>8</sup> O několik let později Heller a spol. opět nenalezli spojitost mezi podáním kontrastního média a vývojem AKI.<sup>15</sup>

Pod diagnózou CI-AKI se mohou skrývat dva případy elevace sérové koncentrace kreatininu, které nemají vazbu na podání kontrastní látky. Newhouse a spol.<sup>16</sup> demonstrovali, že samotný fakt hospitalizace je spojen s vyšším výskytem AKI nezávislým

na podání kontrastní látky. Následně Moore a spol.<sup>17</sup> vyšetřili 100 hospitalizovaných pacientů s CI-AKI po CT vyšetření s podáním kontrastního média a zjistili, že 99 ze 100 pacientů má nejméně jeden jiný rizikový faktor pro vývoj AKI než podání kontrastní látky. Medián rizikových nefrotoxických faktorů byl 5. Tyto nálezy naznačují, že hospitalizovaní pacienti jsou exponováni téměř vždy na kontrastu nezávislým rizikovým faktorem akutního poškození ledvin, přičemž CI-AKI je neodlišitelné od příčin AKI, jejichž etiologie je jiná. Za druhé, sekundární fluktuační sérových koncentrací kreatininu na podkladě fyziologické variability může být mylně považována za CI-AKI, v závislosti na čase odběru pro stanovení kreatininemie a na stupni preexistující renální dysfunkce. Intraindividuelní variabilita je významně vyšší u pacientů s těžkou renální insuficiencí. Navíc u této skupiny je riziko vývoje CI-AKI nejvyšší.<sup>18</sup> Tato fakta je nutno brát v úvahu, jelikož v současnosti neexistují prospektivní randomizované kontrolované studie, které by potvrdily příčinnou souvislost mezi potenciálně nefrotoxickými moderními nízko- nebo izoosmolárními jodovanými kontrastními médii podanými intravenózně nebo intrakardiálně a vývojem CI-AKI. V dosud publikovaných metaanalýzách<sup>19–20</sup> byla incidence AKI u kontrast-naivních pacientů často signifikantně vyšší než u kohorty exponované kontrastnímu médiu. Vyšší počet AKI nezávislých na kontrastní látce v kontrolních skupinách byl téměř jistě manifestací léčebného zkráslení, kdy lékaři méně často indikovali vyšetření s kontrastem u pacientů s významnou renální dysfunkcí.

Ve světle současných poznatků s vědomím přetrvávající nejistoty lze říci, že riziko kontrastem indukovaného AKI je u stabilních pacientů s normální renální funkcí nebo pouze s lehkou renální insuficiencí zanedbatelné. U pacientů se středně těžkou renální dysfunkcí je riziko stále nízké a pacientům by vyšetření s kontrastem nemělo být odepřeno, pokud to stav vyžaduje. U pacientů s glomerulární filtrací nižší než 0,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> by pravděpodobně mohlo dojít k uvolněnějšímu užití kontrastních médií, zvláště v případech, kdy absence užití kontrastní látky může vést k suboptimální péči.

## LITERATURA

1. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930–936.
2. 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;9:1602–1613.
3. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259–2264.
4. Lufft V, Hoogstraat-Lufft L, Fels LM, 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;40:236–242.
5. Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, et al. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol. *Invest Radiol* 2006;41:815–821.
6. Chong E, Shen L, Poh KK, et al. Risk scoring system for prediction of contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal impairment undergoing percutaneous coronary intervention. *Singapore Med J* 2012;53:164–169.
7. Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, et al. Incidence of contrast-induced nephropathy after contrast-enhanced computed tomography in the outpatient setting. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:4–9.
8. Cramer BC, Parfrey PS, Hutchinson TA, et al. Renal function following infusion of radiologic contrast material. A prospective controlled study. *Arch Intern Med* 1985;145:87–89.
9. Bruce RJ, Djamali A, Shinki K, et al. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *Am J Roentgenol* 2009;192:711–718.
10. 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;271:65–73.
11. Katzberg RW, Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. *Kidney Int Suppl* 2006;100:S3–S7.
12. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl* 2006;100:S11–S15.
13. Rivara MB, Soohoo M, Streja E, et al. Association of Vascular Access Type with Mortality, Hospitalization, and Transfer to In-Center Hemodialysis in Patients Undergoing Home Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:298–307.
14. McDonald RJ, McDonald JS, Newhouse JH. Controversies in Contrast Material-induced Acute Kidney Injury: Closing in on the Truth? *Radiology* 2015;277:627–632.
15. Heller CA, Knapp J, Halliday J, et al. Failure to demonstrate contrast nephrotoxicity. *Med J Aust* 1991;155:329–332.
16. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, et al. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *Am J Roentgenol* 2008;191:376–382.
17. Moore A, Dickerson E, Dillman JR, et al. Incidence of nonconfounded post-computed tomography acute kidney injury in hospitalized patients with stable renal function receiving intravenous iodinated contrast material. *Curr Probl Diagn Radiol* 2014;43:237–241.
18. Ricós C, Iglesias N, García-Lario JV, et al. Within-subject biological variation in disease: collated data and clinical consequences. *Ann Clin Biochem* 2007;44:343–352.
19. Rao QA, Newhouse JH. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis. *Radiology* 2006;239:392–397.
20. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Am J Neuroradiol* 2013;34:1035–1039.