

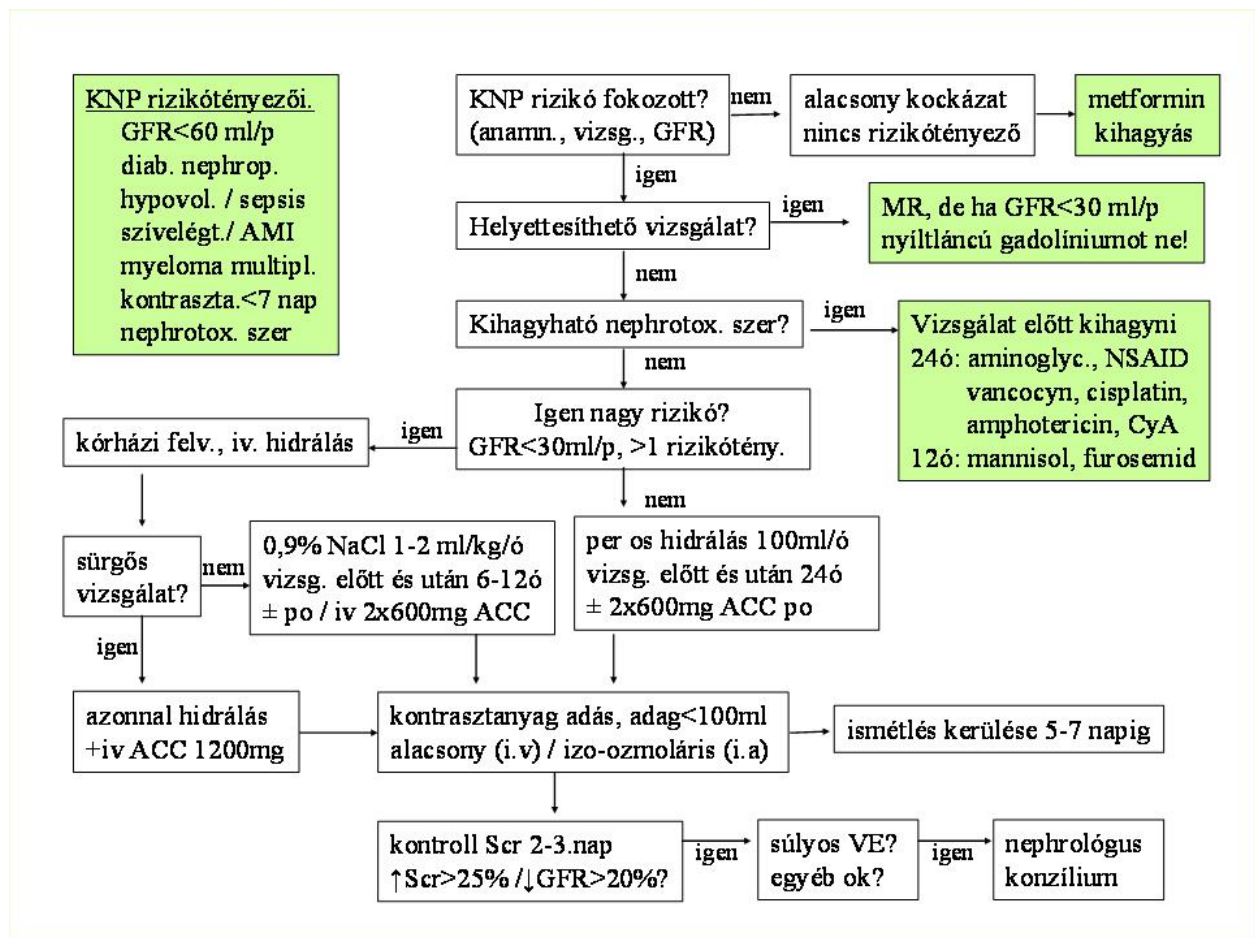
Állásfoglalás a kontrasztanyagok vesekárosító hatásának megelőzésére

Írta: dr. Haris Ágnes¹, dr. Nagy Judit², dr. Mátyus János³

¹Szent Margit Kórház II. Belgyógyászat Budapest, ²Pécsi Tudományegyetem ÁOK II. Belklinika Pécs, ³Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Belklinika, Debrecen

Elfogadta: Szakmai Kollégium Nephrologia és Dialízis Tagozat Tanácsadó Testület

1. sz. ábra Javasolt algoritmus a kontrasztanyag nephropathia (KNP) megelőzésére



1. Általános szempontok

1.1. Jódtartamú kontrasztanyagok intravasculáris (intravénás vagy intraarteriás) alkalmazása során vesekárosítás (kontrasztanyag nephropathia = KNP) léphet fel, mely a vesefunkció akut, rendszerint reverzibilis romlásában nyilvánul meg.

A kontrasztanyag nephropathia a kórházban kialakult akut veseelégtelenség 3. leggyakoribb oka. Patomechanizmusa kettős: a kontrasztanyag direkt toxikus hatást fejt ki a tubulussejtekre, illetve elhúzódó vazokonstriktiót okozva károsítja a vese perfúzióját, mely különösen a medullában az oxigén ellátás elégtelenségéhez vezet.

1.2. A KNP veszélye jelentősen nő a vesefunkció beszűkülésével párhuzamosan, különösen, ha azt diabetes nephropathia (DN) okozza. Már kisfokú szérum kreatinin emelkedés és mérsékelt GFR csökkenés ($< 60 \text{ ml/perc/1,73m}^2$) is rizikótényezőként értékelendő, a $30 \text{ ml/perc/1,73m}^2$ alatti GFR pedig igen nagy kockázatot jelent.

A referencia tartományt legkisebb mértékben is meghaladó serum kreatinin $60 \text{ ml/perc/1,73m}^2$ alatti GFR-t valószínűsít. Ebben az esetben a GFR pontosabb becslésére leginkább a MDRD egyenlet (serum kreatinin mellett életkor és nem ismerete szükséges, kalkulátor: www.nephrologia.hu) alkalmazása javasolt.

A KNP incidenciája normális vesefunkció esetén alacsony ($<1\%$) mérsékelt veseelégtelenségben ($\text{GFR } 30\text{-}60 \text{ ml/perc/1,73m}^2$) $10\text{-}30\%$ az egyéb rizikófaktorok jelenlététől függően. Súlyos veseelégtelenségben ($\text{GFR } < 30 \text{ ml/perc/1,73m}^2$) a szövődmény a betegek megközelítőleg felében, a DN-ás betegek esetében még ennél magasabb arányban is kialakulhat. A 70 év feletti életkorban a GFR normálisan is jelentősen csökken, ez magyarázza az idősek veszélyeztetettségét.

1.3. További rizikótényezőt jelentenek a vese csökkent perfúzióját okozó állapotok (volumenhiány, súlyos szívelégtelenség) és gyógyszerek (diuretikum, nem-steroid gyulladásgátló), valamint a vesetubulusok károsítására hajlamosító egyéb tényezők (sepsis, postoperatív állapot, myeloma multiplex, aminoglycosid, vancomycin, cisplatin, amphotericin kezelés) egyidejű jelenléte.

1.4. A vesekárosító hatás kialakulása függ az adott kontrasztanyag dózisértől, ozmolalitásától, az alkalmazás módjától, valamint ismételt alkalmazás esetén a vizsgálatok között eltelt időtől.

Fokozott rizikóval rendelkező betegekben általánosságban a 100 ml -t meghaladó kontrasztanyag mennyiség nephrotoxicus, de jelentősen csökkent GFR esetén ettől kisebb, akár 30 ml -nyi kontrasztanyag mennyiség is NP-t idézhet elő. A magas ozmolalitású ($1400\text{-}2100 \text{ mOsm/kg}$) kontrasztanyagok vesekárosító hatása a legnagyobb, ettől kisebb rizikót jelentenek az alacsony ozmolalitásúak ($500\text{-}800 \text{ mOsm/kg}$), a legkisebb rizikót pedig az izo-ozmoláris kontrasztanyagok képezik. Fokozott rizikójú betegekben az izo-ozmoláris kontrasztanyagokhoz képest az alacsony ozmolalitású kontrasztanyagok alkalmazása mintegy $2\text{-}8$ -szoros, a magas ozmolalitású kontrasztanyagok alkalmazása még nagyobb kockázatemelkedést okoz. Az intraarteriálisan alkalmazott kontrasztanyag gyakrabban idéz elő vesekárosodást, mint az intravénás adagolás. A vizsgálat rövid időn ($5\text{-}7$ napon) belüli ismétlése jelentősen fokozza a toxicitást. A hazánkban leggyakrabban alkalmazott kontrasztanyagok ozmolalitását az 1. táblázat tartalmazza.

2. Gyakorlati teendők a KNP megelőzésére (lásd mellékelt algoritmust is)

2.1. Kontrasztanyag alkalmazása előtt minden esetben tisztázandó a vesefunkció, diabetes nephropathia, ill. az 1.3 pontban felsorolt további rizikótényezők jelenléte. Ez a vizsgálatot kérő orvos feladata. Fokozott rizikó esetén az ő kötelessége hogy erről tájékoztassa a beteget és a radiológust, és a KNP megelőzése céljából szükséges intézkedésekről gondoskodjon.

Amennyiben a beteg állapota instabil, kórházi kezelésre szorul, akkor a szérum kreatinin meghatározása közvetlenül a vizsgálat előtt történjen. Sürgős vizsgálat esetében, ha a serum kreatinin (és így a GFR) eredménye még nem ismert, a beteget fokozott kockázatúnak kell

tekinteni. Akut veseelégtelenség gyanújakor nagy kockázatot kell véleményezni a serum kreatinin (és GFR) értékétől függetlenül, mert ezek ilyenkor csak lassan követik a vesefunkció változását. Nem sürgős esetekben, amennyiben a GFR kevesebb, mint 30 ml/perc/1,73m², kórházi felvétel, és az alábbiakban felsorolt preventív lépések megtétele javasoltak. Ha a GFR 30-60 ml/perc/1,73m² közötti és egyéb rizikótényező nincs, hospitalizáció nem szükséges, de a preventív stratégia követése indokolt (C szintű).

2.2. Fokozott kockázatú (rizikótényezővel rendelkező) beteg esetén megfontolandó más, KNP veszélyével nem járó képalkotó vizsgálat (ultrahang, natív CT, MRI) alkalmazása, azonban veseelégtelenségben a MRI során adott gadolinium tartamú kontrasztanyagok szisztémás fibrosist okozhatnak. Amennyiben súlyos vagy végstádiumú veseelégtelenségben a MRI vizsgálat a betegellátás érdekében nem kerülhető el, a stabilabb (ciklikus láncú) gadolinium komplexek alkalmazása javasolt, melyek a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján ebben a betegpopulációban biztonságosabbnak tűnnek.

Az MRI vizsgálathoz adott gadolinium a rutin gyakorlatban alkalmazott dózisban nem bizonyult nephrotoxikusnak, azonban a legújabb adatok szerint ez sem mentes a mellékhatástól. Előrehaladott veseelégtelen ill. dializált betegekben írták le a nyílt láncú gadolinium tartamú kontrasztanyagok alkalmazása során kialakult nefrogén szisztémás fibrózist, mely a bőrben, illetve ritkábban a parenchymás szervekben fellépő, rapidan progrediáló, kiterjed kollagén depozíció. A jelenleg még nem teljes mértékben tisztázott szövődmény miatt súlyos veseelégtelenségben (GFR<30 ml/perc/1,73m²) a stabilabb, ciklikus láncú gadolinium komplexek (jelenleg Gadovist, Dotarem) alkalmazása javasolt.

2.3. Kacsdiuretikum ill. mannit adása kerülendő a kontrasztanyag adását közvetlenül megelőzően és azt követően (A szintű). A nem-steroid gyulladásgátló, ill. ismertén vesetubulust károsító szerek (aminoglycosid, vancomycin, cisplatin, amphotericin) alkalmazását lehetőleg legalább 24 órával a vizsgálat előtt le kell állítani (C szintű).

Rendszeres furosemid adását nem kell szüneteltetni a vizsgálat előtti napon, csak a megelőző 12 órában. A cél a beteg dehidrálásának elkerülése a vizsgálat előtt.

2.4. A KNP kialakulása csökkenthető a beteg megfelelő hidrátságának biztosításával, ezért nagy kockázata esetén intravénás folyadékbevitel alkalmazása javasolt (A szintű).

A beteg kiszáradásának megelőzése minden kontrasztanyaggal végzett vizsgálatnál alapfeltétel, ezért a per os folyadék bevitel a vizsgálat előtti 2-3 óráig megengedett. Ezen túl a nagy rizikójú betegekben a vizsgálatot megelőző 3-12 órában 1-2 ml/tskg/óra i.v. 0,9%-os NaCl infúzió adása javasolt, mely a vizsgálatot követő 6-24 órában folytatandó. A beavatkozás során figyelni kell a beteg folyadék túlterhelésének elkerülésére. A per os folyadékbevitel hatékonysága a KNP megelőzésében nem tisztázott, ezért nem is javasolható.

2.5. A vizsgálat során, fokozott kockázatú betegben kerülendő a magas ozmolalitású kontrasztanyag alkalmazása, nagy rizikó esetén lehetőleg izo-ozmoláris kontrasztanyagok alkalmazása javasolt (B szintű). Kerülendő a kontrasztanyag adással járó vizsgálatok rövid időn (5-7 nap) belüli ismétlése (C szintű).

2.6. Egyéb megelőző intézkedések hatásossága, így az un. profilaktikus dialízis sem nyert megerősítést, ezért alkalmazásuk felesleges. A dialízis kezelés még közvetlenül a

vizsgálat után végezve sem képes kivédeni a KNP-t, mert annak nephrotoxikus hatása, a vazokonstriktio és a tubulussejt toxicitás azonnali hatás (B szintű).

Veszélytelensége és olcsósága miatt megpróbálható 2 napig 2x600 mg acetylcystein per os vagy iv. adása a vizsgálat előtti napon kezdve, bár ennek eredményességét számos vizsgálat megkérdőjelezte. Néhány egyéb preventív hatású szer klinikai vizsgálatokkal végzett kipróbálása folyamatban van (pl. bikarbonát infúzió), de hatékonyságukkal kapcsolatban még nem rendelkezünk kellő bizonyítékkal.

2.7. Kontrasztanyag adását követően a vesefunkció (vizeletmennyiség, szérum kreatinin, GFR) ellenőrzése szükséges a KNP fokozott kockázata esetén. Amennyiben 72 órán belül a szérum kreatinin 25%-kal emelkedik, vagy a GFR 20%-al csökken a KNP gyanúja felmerül. A szükséges differenciál diagnosztikai és terápiás teendők eldöntése céljából nephrológus konzílium javasolt. KNP valószínű, ha vesefunkció romlás hátterében egyéb kóroki tényező kizárható.

Angiographia után gondolni kell cholesterin kristály embolizációra is. KNP-ban a veseelégtelenség rendszerint non-oliguriás, ritkán dialízis igényű. A serum kreatinin emelkedés már az első nap megkezdődik, a 3-5 napon éri el a maximumát, és az esetek 75%-ában visszatér a kiindulási szintre.

3. Állásfoglalás a dializált betegek kontrasztanyaggal végzett vizsgálatairól

3.1. Dializált betegek esetében szükségtelen soron kívüli művesekezést alkalmazni kontrasztanyag adását követően, figyelmet kell azonban fordítani az ozmotikus és volumen túlterhelés lehetőségére.

Dializált betegek esetében mind a hemodialízis, mind a peritoneális dialízis eliminálja a kontrasztanyagot, de több hemodialízis kezelés, illetve több napon keresztüli CAPD kezelés szükséges a kontrasztanyag teljes eltávolításához (B szintű).

3.2. Amennyiben a betegnek van maradék vesefunkciója, annak megőrzése érdekében javasolt a 2. pontban részletezett ajánlások betartása, de a bevitt folyadék mennyiségét a beteg aktuális klinikai állapotát figyelembe véve kell meghatározni (C szintű).

4. Állásfoglalás a metformin (ill. buformin) szedéséről cukorbetegek kontrasztanyag vizsgálat során

Minden betegben a metformin (ill. buformin) teljes elhagyása javasolt a vizsgálat előtt 24 órával és csak a vizsgálat után 48 órával adható vissza, amennyiben a vesefunkció nem romlott (C szintű).

A metformint (buformint) szedő betegek esetében a vesefunkció romlásakor fokozott a laktát acidózis kialakulásának veszélye. A klinikai képet hányinger, hányás, hasmenés, epigastriális fájdalom, fokozott szomjúságérzés és somnolencia jellemzi. A laktát acidózis diagnózisa pH < 7,25 és szérum laktát szint > 5 mmol/l esetén állítható fel. Az életveszélyes szövödmény megelőzése miatt a metformin (buformin) szüneteltetése javasolt az akut veseelégtelenségre hajlamosító állapotokban (pl. intenzív osztályon), így a kontrasztanyag alkalmazásakor is. Maga a kontrasztanyag nem lép interakcióba a fenti szerekkel.

1. táblázat: Magyarországon jelenleg forgalmazott ionos és nem-ionos kontrasztanyagok ozmolalitása

Kontrasztanyag (Hatóanyag, gyári név)	Jódtartalom (mg J/ml)	Ozmolalitás (mOzm/kg H₂O, 37 C)
<u>Magas ozmolalitású-Ionos</u>		
Ioxitalamat: Telebrix 30 Meglumine, 35	300	1500
	350	2160
Amidotrizoat: Peritrast 300-60%	600	1500
<u>Alacsony ozmolalitású -Ionos</u>		
Ioxaglat: Hexabrix 320	320	600
Iobitridol: Xenetix 300, 350	300	695
	350	915
<u>Alacsony ozmolalitású - Nem-ionos</u>		
Iopromid: Ultravist 300, 370	300	610
	370	780
Iopamidol: Iopamiro / Scanlux 300, 370	300	616/636
	370	832
Iohexol: Omnipaque 240, 300, 350	240	520
	300	690
	350	820
Ioversol: Optiray 240, 300, 320, 350	240	530
	300	645
	320	695
	350	780
Iomeprol: Iomeron 300, 350, 400	300	512
	350	618
	400	726
<u>Izoozmoláris – Nem ionos</u>		
Iotrolan: Isovist 300	300	294
Iodixanol: Visipaque 150, 270, 320	150, 270, 320	290

Felhasznált irodalom

Az irányelv elsősorban a Contrast Induced Nephropathy Consensus Working Panel alábbi ajánlásai:

McCullough PA et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast induced nephropathy. Am J Cardiol 2006.98:(Suppl.) 5K-13K.

Tumlin J et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. Am J Cardiol 2006. 98:(Suppl.) 14K-20K.

Lameire N et al. Baseline renal function screening. Am J Cardiol 2006.98:(Suppl.) 21K-26K.

McCullough PA et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. Am J Cardiol 2006. 98:(Suppl.) 27K-36K.

Becker CR et al. High-risk situations and procedures. Am J Cardiol 2006.98:(Suppl.) 37K-41K.

Davidson C et al. Contrast medium use. Am J Cardiol 2006.98:(Suppl.) 42K-58K.

Stacul F et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. Am J Cardiol 2006.98:(Suppl.) 59K-77K

és az European Society of Urogenital Radiology által javasolt alábbi ajánlás alapján készült:

ESUR guidelines on contrast media version 7.0 (www.esur.org)

További irodalom:

1. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW and members of the Contrast Media Safety Committee of the ESUR. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Eur. Rad. 1999. 9: 1602-13.
2. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW and members of the Contrast Media Safety Committee of the ESUR. Dialysis and contrast media. Eur Radiol. 2002. 12:3026-30.
3. Schindler R et al. Removal of contrast media by different extracorporeal treatments. 7. Thomsen HS, Morcos SK, ESUR Contrast Media Safety Committee. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. Eur Radiol. 1999. 9: 738-740.
4. Kramer BK et al. A primer in radiocontrast-induced nephropathy. Nephrol Dial Transplant 1999. 14: 2830-34.
5. Aspelin P et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. NEJM 2003. 348: 491-99.
6. Speck U.: Physicochemical properties of contrast media: osmotic pressure, viscosity, solubility, lipophilicity, hydrophilicity, electrical charge. In: Contrast media in practice Ed.: Dawson P., Clauss. Springer 1999. pp. 25-39.
7. Brinkel J.: What every cardiologist should know about intravascular contrast. Rev. Cardiovasc. Med. 2003. 4(S5); S19-27.

8. Grobner T.: Gadolinium - a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant.* 2006. 21:1104-7.
9. ESUR contrast media safety committee (Thomsen HS): ESUR guideline: gadolinium based contrast media and nephrogenic systemic fibrosis. *Eur Radiol* 2007.17: 2692-2696.

Jelen irányelv a Magyar Nephrológiai Társaság korábbi ajánlásának (Útmutató a kontrasztanyagok vesekárosító hatásának megelőzésére, Hypertonia és Nephrológia 2004; 8: 30-34.) megújítása, annak helyébe lép.

A szakmai irányelv érvényességi ideje: 2012.12.31.