

Nefropatie indukovaná kontrastní látkou – role stanovení sérového kreatininu nebo odhad glomerulární filtrace

M. Labanczová, A. Jabor

Kontrastem indukovaná nefropatie (CIN) je v klinické praxi považována za jednu z nejčastějších příčin akutního poškození ledvin. Je definována jako stav, kdy dochází k narušení renálních funkcí v průběhu 3 dní po intravenózní (i.v.) nebo intraarteriální (i.a.) aplikaci kontrastní látky (KL), pokud dojde k vyloučení jiných možných příčin. Pro CIN svědčí zvýšení sérového kreatininu o více než 25 % nebo o 44 $\mu\text{mol/l}$ oproti původní hodnotě a je asociována se zvýšenou morbiditou a mortalitou.

Rozvoj kontrastem indukované nefropatie je nejčastější po podání jodové KL. Doporučené postupy před vyšetřením s použitím těchto látek jsou uvedeny v guidelines odborných radiologických společností. Budeme se zabývat doporučeními následujících společností:

- European Society of Urogenital Radiology (ESUR),
- The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists (RANZRC),
- American College of Radiology (ACR),
- Radiologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně.

Tato doporučení se v některých bodech liší.

1. U koho a jak dlouho před vyšetřením je nutné měřit renální funkce?

Podle RANZRC nepotřebují všichni pacienti před i.v. podáním jodové KL testování renálních funkcí. Těžká renální insuficience, která je největším rizikovým faktorem rozvoje CIN, a která by měla být ideálně rozpoznána před i.v. podáním KL, je vzácná i u pacientů s nerozpoznaným diabetem nebo onemocněním ledvin. **Studie AusDiab prokázala, že frekvence nediaagnostikovaného těžkého renálního onemocnění (s eGFR menší než 0,5 ml/s na 1.73m², tj. 30 ml/min na 1.73m², což odpovídá stadiu podle KDIGO G4 a G5) je u australských dospělých menší než 1%.**

Renální funkce je nutné posoudit u pacientů, kteří:

- mají diabetes mellitus,
- mají renální onemocnění (včetně transplantované ledviny),
- v současné době užívají léky obsahující metformin.

Hemodialyzovaní pacienti s reziduální diurézou by měli být vyšetřeni nefrologem před podáním jodové KL. Věk by neměl být považován za nezávislý rizikový faktor rozvoje CI-AKI, který by vedl k testování renálních funkcí. eGFR klesá s věkem i u zdravých jedinců. Interval mezi změřenou hodnotou eGFR a vyšetřením s KL by měl být individuálně posouzen a v případě potřeby by mělo být provedeno nové vyšetření renálních funkcí.

Podle **European Society of Urogenital Radiology** je nutné stanovit renální funkce před vyšetřením s KL u pacientů:

- se známou eGFR nižší než 1,0 ml/s na 1,73 m² (60 ml/min na 1,73 m², tj. G3a a horší)
- kterým bude KL podávána i.a.
- věk nad 70 let
- s anamnézou:
 - onemocnění ledvin
 - operace ledvin
 - proteinurie
 - diabetes mellitus
 - hypertenze
 - dna
 - užívání nefrotoxických léků

Před urgentním vyšetřením se stanovují hodnoty eGFR pouze v případě, že lze radiologické vyšetření na potřebnou dobu bezpečně oddálat. Není-li čas stanovení eGFR provést, je nutné řídit se protokolem, který se používá u pacientů s eGFR nižší než 1,0 ml/s na 1,73 m² (60 ml/min na 1,73 m²) pro intraarteriální podání a eGFR nižší než 0,75 ml/s na 1,73 m² (45 ml/min na 1,73 m²) pro intravenózní podání.

American College of Radiology v Manual on Contrast Media version 10 vyjmenovává množství rizikových faktorů, jejichž přítomnost je indikací pro stanovení renálních funkcí před i.v. podáním jodové KL. Patří mezi ně věk vyšší než 60 let, hypertenze v anamnéze vyžadující terapii, diabetes mellitus, užívání metforminu nebo metformin obsahujících léků a onemocnění ledvin v anamnéze (dialýza, transplantace ledvin, solitární ledvina, nádor ledviny, operace na ledvině). Pokud není přítomen žádný z uvedených stavů, není potřebné provádět testy renálních funkcí.

Jednou z možností, jak rychle zjistit zdravotní stav pacienta před vyšetřením s jodovou KL, je použití standardizovaného dotazníku, který sestavili Choyke et al. Bylo zjištěno, že 94 % pacientů, kteří odpověděli na všechny otázky negativně, má normální sérový kreatinin a 99 % má kreatinin menší než 1,7 mg/dl. Tito pacienti mohou být bezpečně vyloučeni z měření sérového kreatininu před vyšetřením s jodovou KL. Zkoumané rizikové faktory jsou: existující renální onemocnění, proteinurie, předchozí operace na ledvině, hypertenze a dna.

Podle Věstníku Ministerstva zdravotnictví ČR je žádoucí znát aktuální hodnotu eGFR nebo alespoň hladinu kreatininu v séru. Nеспециfikuje přesně, u jakých pacientů je bezpodmínečně nutné ověřit renální funkce před podáním KL.

Bezpečný interval mezi výsledkem eGFR a podáním KL je neznámý a doporučení se liší. Většinou se jako bezpečný interval udává 7 dnů (ESUR). U nehospitalizovaných pacientů někdy až 30 dnů (ACR).

2. Jaká jsou doporučení ke zmenšení rizika rozvoje kontrastem indukované nefropatie?

Podle RANZRC by se jodové KL měly podávat všem pacientům bez ohledu na funkční stav ledvin, pokud převládají benefity nad riziky a pokud je vyšetření dostatečně odůvodněné radiologem a dalším lékařem. Urgentní vyšetření by nemělo být odloženo z důvodu provádění renálních testů.

Riziko rozvoje nefropatie indukované KL je zanedbatelné, až téměř neexistující, u pacientů s eGFR větší než 0,75 ml/s na 1,73 m² (45 ml/min na 1,73 m²). U této skupiny pacientů se nedoporučují žádná preventivní opatření před podáním jodové KL. Riziko rozvoje CIN je velmi nízké také u pacientů s eGFR v rozmezí 0,5 – 0,75 ml/s na 1,73 m² (30 – 45 ml/min na 1,73 m²). Preventivní hydratace před podáním jodové KL není všeobecně doporučena. Provádí se pouze u pacientů, kteří mají v poslední době nestabilní hodnoty eGFR.

Pacienti s vyšším rizikem rozvoje CI-AKI (s eGFR menší než 0,5 ml/s na 1,73 m², tj. 30 ml/min na 1,73 m²) by měli být jak před vyšetřením, tak po vyšetření hydratováni fyziologickým roztokem. Podávání N-acetyl cysteinu nebo bikarbonátu sodného se nedoporučuje. Jejich účinek nebyl prokázán a znamenalo by to také další zbytečný výdaj.

ESUR doporučuje u rizikových pacientů, tj. s eGFR nižší než 1 ml/s na 1,73 m² (60 ml/min na 1,73 m²) před i.a. a s eGFR nižší než 0,75 ml/s na 1,73 m² (45 ml/min na 1,73 m²) před i.v. podáním, v první řadě zvážení použití alternativní vyšetřovací metody bez

nutnosti aplikace jodové KL. Dále je nutné prodiskutovat s odesílajícím lékařem nezbytnost vysazení nefrotoxických léčiv a hydratovat pacienta fyziologickým roztokem alespoň 6 hodin před a také po vyšetření (1 – 1,5 ml/kg/h). Případně lze hydratovat hydrogenuhličitanem sodným (154 mEq/l v 5% glukóze) 3 ml/kg/h po jednu hodinu před vyšetřením a 1 ml/kg/h po dobu 6 hodin po vyšetření.

U rizikových pacientů se používají nízk- nebo izoosmolální KL, a to v co nejmenším množství, které postačuje pro diagnostický závěr. U pacientů bez zvýšeného rizika je možné použít vysokoosmolální látku, ale také v co nejmenším množství. Po výkonu je nutné u rizikových pacientů pokračovat v hydrataci a za 48 – 72 hodin po podání stanovit eGFR.

Farmakologická prevence se rovněž nedoporučuje.

Věstník MZ ČR

Vysokoosmolální jodovou KL je možné podat u pacientů bez rizikových faktorů, ale je potřebné podat ji v co nejmenším množství.

Nízk- a izoosmolální jodové KL se mají podávat u rizikových pacientů, mezi které patří:

- děti do 15 let a dospělí nad 70 let,
- s poruchou funkce ledvin (optimálně stanovení eGFR, orientačně hladina sérového **kreatininu >130 μmol/l**),
- s nutností výkonu bez zajištění řádné přípravy (perakutní výkon z vitální indikace při neznalosti renálních funkcí nebo alergické anamnézy, nespolehlivý údaj o době lačnění, apod.),
- v nestabilním klinickém stavu (srdeční selhávání, pooperační stavy, ...),
- s akutní cévní mozkovou ischemickou příhodou,
- s kumulací kontrastních vyšetření (CT, angiografie, IVU, atd.),
- s diabetes mellitus,
- s mnohočetným myelomem,
- osoby s transplantovanou ledvinou.

Relativní kontraindikace podání jodové KL:

- závažná alergická/chemotoxická reakce na předchozí podání jodové KL,
- těžké funkční poruchy ledvin a jater (**kreatinin orientačně nad 300 μmol/l**),
- tyreotoxikóza (před podáním jodové KL nutno podávat tyreostatika – thiamazol: tři dny před a pokračovat dva týdny po podání),
- mnohočetný myelom (při podání jodové KL nutno zajistit řádnou hydrataci k prevenci precipitace bílkoviny v ledvinách, nepoužívat vysokoosmolální jodové KL),

- léčba a vyšetření radioaktivními izotopy jodu (jodová KL nesmí být podána dva měsíce před léčbou a izotopovým vyšetřením štítné žlázy). U těchto stavů vždy zvážit provedení jiného typu vyšetření (UZ, MR), případně podání alternativní KL (CO₂).

Před podáním jodové KL:

Pro prevenci kontrastní nefropatie je **žádoucí znát aktuální hodnotu eGFR** nebo alespoň hladiny kreatininu v séru. Je nutné zajistit **dostatečnou hydrataci** vyšetřované osoby p.o. nebo i.v. alespoň 6 hodin před aplikací jodové KL (obzvláště u starších osob a v teplejších letních měsících), vhodný i.v. režim je 1,0 – 1,5 ml/kg/hod fyziologického roztoku. Čtyři hodiny před aplikací jodové KL vyšetřovaný omezí perorální příjem pouze na čiré tekutiny v malém množství (např. 100 ml/hod.) a nepřijímá již žádnou pevnou stravu. Biguanidy (perorální antidiabetika), nesteroidní antirevmatika, případně jiné nefrotoxické léky je nutné vysadit 48 hodin před podáním jodové KL. Dále se odebera alergická anamnéza (včetně podání KL v minulosti), zajistí se periferní cévní přístup (pro aplikaci KL a pro případnou léčbu komplikací) a **zvolí se co nejmenší možné množství KL** pro dosažení plně diagnostického výsledku. **U osob s rizikem kontrastní nefropatie se podává nízkoozsmolální jodová KL**, a to s preferenčně nízkou viskozitou. Lze zvážit i podání nefroprotektivních látek (acetylcystein, infuze hydrogenuhličitanu sodného – ovšem jejich účinek není potvrzen). U katetrizačních výkonů je dobré zvážit podání alternativní KL (např. CO₂).

Po aplikaci KL:

Po dobu alespoň 30 minut je nutné vyšetřovanou osobu pozorovat, případně předat do péče jinému zdravotnickému personálu a po aplikaci jodové KL zajistit **dostatečnou hydrataci vyšetřovaného po dobu minimálně 6 hodin**.

Podle ACR je největším rizikovým faktorem rozvoje CIN již existující těžká renální insuficience. Další rizikové faktory jako jsou diabetes mellitus, dehydratace, kardiovaskulární onemocnění, užívání diuretik, pokročilý věk, mnohočetný myelom, hypertenze, hyperurikemie a několikeré podání KL v krátkém časovém období (<24hodin) byly sice navrženy, ale nikdy dostatečně potvrzeny.

Neexistuje domluvená hladina sérového kreatininu nebo eGRF, za kterou by bylo riziko rozvoje tak velké, že by KL nikdy neměla být podána. Nicméně v současnosti existuje velmi málo důkazů, že by jodová KL podaná i.v. byla nezávislým rizikovým faktorem rozvoje CIN u pacientů s eGFR 0,5 ml/s na 1,73 m² a vyšší (30 ml/min/1,73 m²). Proto se často

uvádí tato hodnota jako prahová z hlediska rizika rozvoje CIN. Podání KL ovšem musí být posouzeno individuálně s hodnocením všech rizik a benefitů, které přinese.

Hlavní prevencí rozvoje CIN je dostatečná hydratace. Jeden z možných protokolů je podávat fyziologický roztok 100 ml/hod 6 - 12 hodin před a pokračovat 4 - 12 hodin po vyšetření. Podání N-acetylcysteinu by nemělo být považováno za náhradu screeningu nebo adekvátní hydratace. V současnosti jsou nedostatečné důkazy o přínosu N-acetylcysteinu a jeho podávání není doporučeno.

U pacientů s rizikovými faktory by se měla podávat nízkoozsmolální KL, a to v co nejmenším množství. Některá pracoviště jinou než nízkoozsmolální KL již nepoužívají.

3. Je možné použít POCT stanovení kreatininu?

POCT testování kreatininu v doporučených postupech velkých odborných společností není, nicméně některé nemocnice s tímto testováním pravděpodobně začínají. Například Duke University Hospital v Durhamu v Severní Karolině má možnost provádět POCT testování kreatinu zahrnuje ve svých interních radiologických standardech.

Shrnutí

V posledních letech užití KL při zobrazovacích vyšetřeních vzrůstá jak v diagnostické, tak v intervenční radiologii. Zvyšuje se tedy i počet případů nežádoucích reakcí, mezi které kontrastem indukovaná nefropatie patří. Vzhledem k tomu, že se nejedná o benigní komplikaci, ale je spojená se zvýšenou morbiditou a mortalitou, světové radiologické odborné společnosti vydávají doporučené postupy, jak ohrožené pacienty identifikovat a jak k nim přistupovat, aby počet nežádoucích reakcí byl co nejmenší.

Všechny guidelines se shodují, že nejdůležitějším rizikovým faktorem rozvoje kontrastem indukované nefropatie je snížení renálních funkcí.

Podle RANZRC je plošné testování renálních funkcí u pacientů před radiologickým vyšetřením zbytečné. Nepoznaná těžká renální insuficience, o které by pacient nevěděl, je velmi vzácná. Preventivní opatření mají smysl jen u pacientů s těžkým postižením ledvin, tedy s eGFR menší než 0,5 ml/s na 1,73 m² (30 ml/min na 1,73 m²). Stejnou prahovou hodnotu pro riziko rozvoje CIN udává i ACR. ESUR pokládá za rizikovou hladinu eGFR již 0,75 ml/s na 1,73 m² (45 ml/min na 1,73 m²) pro intraarteriální podání a 60 ml/min na 1,73 m² pro intraarteriální podání, čímž se shoduje s českými standardy. V českém

Tabulka 1: Koncentrace kreatininu odpovídající určitým hodnotám eGFR počítané podle rovnice CKD-EPI. Použit kalkulačtor z <https://www.ikem.cz/cs/odhad-glomerularni-filtrace-podle-rovnice-ckd-epi-2009-kreatinin/a-2183/>

	Muži (roky)		Ženy (roky)			
eGFR (mL/sec/1.73 m ²)	40	60	80	40	60	80
1	127	113	101	101	90	80
0,75	162	144	129	129	114	102
0,5	227	202	179	179	160	142

Věstníku MZ udává Radiologická společnost ČLS JEP, že je žádoucí zjistit eGFR nebo alespoň hladinu kreatininu vždy. Pacienti s hladinou kreatininu větší než 130 $\mu\text{mol/l}$ (což odpovídá přibližně eGFR 0,75 ml/s na 1,73 m², tj. 45 ml/min na 1,73 m²) patří mezi rizikové. Odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) spočítaná ze sérového kreatininu je přesnější k posouzení renálních funkcí než samotný kreatinin. Jak je vidět z tabulky 1, eGFR zohledňuje i další faktory jako je věk a pohlaví. Tatáž hodnota kreatininu může u mladého člověka znamenat jiné postižení než u starého.

Požadavek vyšetřit renální funkce bezprostředně před radiologickým zákrokem neznámá nutně zjišťovat eGFR například ten den či dokonce hodinu předtím. Bezpečný interval je 7 dnů. POCT testování eGFR se proto nejeví jako zcela nezbytné, spíše by mohlo fungovat jako určitý doplněk ve vyšetřovacím postupu u rizikovějších pacientů v případě, že není dostupný laboratorní výsledek měření. Faktorů, které je nutné posuzovat před radiologickým vyšetřením s jodovou KL, je mnoho. Každý pacient by měl být posuzován individuálně při pečlivém zvážení všech rizik a benefitů.

Literatura

<http://www.crs.cz/media/File/pdf/NRS/StandardyCT.pdf> - Věstník ministerstva zdravotnictví (vydáno 26. ledna 2016). Staženo ze stránek Radiologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně.

<http://www.esur.org/guidelines/cz/index.php#a> Evropská společnost urogenitální radiologie (2014)

<https://radiology.duke.edu/wp-content/uploads/2016/10/Duke-Radiology-Contrast-Media-Guidelines-Final-10.13.16.pdf> Duke radiology – contrast media guidelines (2016)

<https://www.ranzcr.com/> The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists (2017)

https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf

ACR Manual on Contrast Media – version 10.3/ May 31, 2017