

Kedvezőtlen rizikóstátuszú betegek angiographiája után fellépő nephrotoxicitás

P. Aspelin, P. Aubry, S-G. Fransson és mtsai. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 491–9.

A kontrasztanyag-nephropathia továbbra is a jódos kontrasztanyagokkal végzett angiographia legfőbb klinikai szövődménye. Bekövetkezésekor az esetek zömében a vizsgálat előtti értékhez képest legalább 25%-kal emelkedik a szérumban creatinin szintje. A creatinin szint rendszerint az angiographia utáni második-harmadik napon tetőzik, majd általában 2-3 hét alatt tér vissza a vizsgálat előtti szintre. Mindazonáltal, ez nem feltétlenül jár együtt a veseműködés normalizálódásával, és emiatt fokozódik a halálozás kockázata.

Az alacsony ozmolaritású kontrasztanyag okozta nephropathia általános prevalenciáját 2%-nál alacsonyabbnak becsülik. Kialakulásának kockázata fokozott beszűkült veseműködésű, valamint cukorbetegeseken, illetve legfőképpen diabéteszes nephropathiában. Alacsony ozmolaritású kontrasztanyagok alkalmazása esetén számottevően kisebb a nephropathia kedvezőtlen rizikóstátuszú betegeket fenyegető kockázata, mint nagy ozmolaritású ágensek használatakor.

A iodixanol nem-ionos, dimer kontrasztanyag, mely izozmoláris a vérplazmával és aminek a toxicitása általánosságban véve kisebb az alacsony ozmolaritású kontrasztanyagokénál. A szerzők randomizált, prospektív, kettős-vak, multicentrikus vizsgálattal hasonlították össze a iodixanol és a iohexol nephrotoxicitását stabil diabetes mellitusban szenvedő, beszűkült veseműködésű, coronaria- vagy aortofemorális angiographiával vizsgált betegeken.

Módszerek

Vizsgálatban 18 évesnél idősebb, diabéteszben szenvedő, coronaria- vagy aortofemorális angiographiára váró betegek vehettek részt. További részvételi feltétel volt, hogy a szérumban creatinin szint a vizsgálatot megelőző 3 hónapos időszakban állandó legyen, vagy a creatinin-clearance ne haladja meg a 60 ml/perc értéket.

A vizsgálatot 5 európai ország 17 klinikai központjában bonyolítottuk le. A iodixanol (Visipaque, Amersham Health) – nem ionos, izozmoláris, dimer kontrasztanyag, melynek jódtartalma 290 mg/ml, ozmolaritása 290 mOsm/kg_{víz} – és a iohexol (Omnipaque, Amersham Health) – nem-ionos, alacsony ozmolaritású, monomer kontrasztanyag, melynek jódtartalma 350 mg/ml; ozmolaritása 780 mOsm/kg_{víz} – hasonlították össze.

A résztvevőket random válogatással sorolták be a két-féle kontrasztanyag valamelyikével vizsgált csoportokba. Az angiographia során beadott kontrasztanyag-mennyiségét nem korlátozták. Az érfejtés előtt a betegek folyadék-háztartását a hatályos intézeti előírásoknak megfelelően normalizálni kellett.

Az angiographia után 7 napon keresztül kísérték figyelemmel a betegek állapotát. A szérumban creatinin szintet az érfejtés előtt, majd az azt követő 2., 3. és 7. napon mérték. A vizeletvizsgálati eredményeket összevetették a vizelet creatinin koncentrációjának alakulásával.

Elsődleges vizsgálati végpontként a 0. napon (az angiographia napján) és az azt követő 3. napon mért szérumban creatinin szint maximális növekedését határozták meg. Másodlagos végpontként azoknak a betegeknek a számát monitorozták, akik szérumban creatinin szintje ez idő alatt legalább 0,5 mg/dl-rel, illetve 1,0 mg/dl-rel (88,4 μmol/l) – a nephrotoxicitás kórismézésére leggyakrabban alkalmazott mértékben – emelkedett.

Eredmények

A 17 klinikai központban 135 beteget vontak be a vizsgálatba. A protokollt betartó 129, a renális hatások elemzése céljából feldolgozott beteg közül 64 a iodixanollal, 65 a iohexollal vizsgált csoportba tartozott. A két csoport klinikai jellemzői hasonlóak voltak.

Az iodixanollal vizsgált betegek szérumban creatinin szintjének emelkedése szignifikánsan kisebb mértékű volt. Ebben a csoportban az angiographia után 3 nappal átlagosan 0,13 mg/dl-rel, míg a iohexol-csoportban 0,55 mg/dl-rel volt magasabb a szérumban creatinin koncentrációja ($p=0,001$; a növekmény-különbség $-0,42$ mg/dl [95% CI $-0,73 - -0,22$]). A 64 fő iodixanol-csoport 2 tagján (3%), míg a 65 fős iohexol-csoport 17 tagján (26%) észlelték a szérumban creatinin szint legalább 0,5 mg/dl-es emelkedését ($p=0,002$; a 0,5 mg/dl-es szint-emelkedés esélyhányadosa az előbbi csoportban 0,09 [95% CI: 0,02–0,41]). Az iodixanollal vizsgált betegek egyikén sem észlelték a szérumban creatinin szint 1,0 mg/dl-es vagy nagyobb mértékű növekedését, míg a iohexol-csoportban ez 10 betegen (15%) is megfigyelhető volt. A szérumban creatinin koncentráció az angiographiát követő 7 nap alatt átlagosan 0,07 mg/dl-rel nőtt az iodixanol-csoportban, míg az iohexol-csoportban 0,24 mg/dl-es növekedés mutatkozott ($p=0,003$; a növekmény-különbség $-0,17$ mg/dl [95% CI: $-0,34 - -0,07$]).

Mellékhatások

A 135 fős betegpopuláció 31 tagján (23%) összesen 42 mellékhatást észleltek – 13-at az iodixanol-, illetve 29-et az iohexol-csoportban. Mind a 7, gyógyszerfüggőnek ítélt jelentős mellékhatás az iohexol-csoportban fordult elő: 5 betegen heveny veseelégtelenség alakult ki.

Megbeszélés

A vizsgálat eredményei azt bizonyítják, hogy iodixanol alkalmazása esetén szignifikánsan kisebb mértékű a szérumban a kreatinin szint emelkedése, mint iohexol adása után. A szérumban a kreatinin koncentráció angiographiát követő 3 nappal mért maximális emelkedése az iodixanol-csoportban szignifikánsan kisebb volt és ez a különbség még 7 nappal az érrestés után is szignifikáns maradt. A szérumban a kreatinin szint 0,5 mg/dl-es emelkedése alapján kórismétett kontrasztanyag-nephropathia gyakorisága az iodixanol-csoportban 3%, az iohexol-csoportban 26% volt. Iohexol használata esetén 11-szer nagyobb volt a kontrasztanyag-nephropathia kialakulásának kockázata, mint iodixanol alkalmazásakor. Az iohexollal vizsgálatot betegek 15%-ának szérumban a kreatinin szintje legalább 1,0 mg/dl-rel emelkedett – az iodixanol-csoportban egyáltalán nem észlelték ilyen mértékű szintemelkedést.

Továbbra sem ismert, hogy az izozmoláris kontrasztanyagok nephrotoxicitása miért kisebb az alacsony ozmolaritásúakénál. Ezt a különbséget a kontrasztanyagok ozmolaritása, kemotoxicitása vagy ionösszetétele egyaránt indokolhatja. Az alacsony ozmolaritású kontrasztanyagok az izozmolárisak adása után észlelnél általában nagyobb mértékű diuresist váltanak ki. Az utóbbi hatására nagyobb mennyiségben juthat nátrium a distális vesetubulusokba, fokozódhat a vesevelő terhelése, hypoxia vagy volumenhiány léphet fel – mindez a hormonális vasoreguláció aktiválódásához vezet. E szabályozó mechanizmusok (diabeteseben vagy/és vesekárosodásban fennálló) zavara a kontrasztanyag adása után kialakuló nephropathia jelentős oka lehet – és ez kézenfekvő magyarázattal szolgál az izozmoláris kontrasztanyagok előnyére.

A vizsgálat egyik megállapítása, hogy iohexol alkalmazása esetén 26%-os a kontrasztanyag-nephropathia gyakorisága.

Az angiographia előtt mért albuminürítés és szérumban a kreatinin szint között nem volt összefüggés, sőt az előbbi nem tükrözte a nephropathia kialakulásának veszélyét. Ezen eredmények mellett szólnak, hogy az angiographia előtt magas kreatinin szintű, diabéteszes nephropathiában szenvedő betegeket iodixanollal vizsgálva kisebb a nephropathia kialakulásának kockázata.

A kontrasztanyag-nephropathia megelőzésére kidolgozott, többféle stratégia közül az erőteljes folyadékpótlás bizonyult a leghathatósabbnak. Különböző gyógyszerekkel is próbálkoztak – meggyőző eredmény nélkül.

A vizsgálat iodixanollal kezelt csoportjában 3%-os volt a kontrasztanyag-nephropathia gyakorisága – ez valamivel kedvezőbb a korábbi, alacsony ozmolaritású kontrasztanyag hatásait preventív kezelés nélkül tanulmányozó vizsgálatok eredményeinél. Az iodixanol használatával elkerülhetők a gyógyszeres profilaxis mellékhatásai, illetve alkalmazásának logisztikai nehézségei. Mindezek alapján leszögezhetjük, hogy alacsony ozmolaritású, nem-ionos kontrasztanyag helyett izozmoláris iodixanolt alkalmazva valószínűleg számottevően mérsékelhető az angiographia után kialakuló kontrasztanyag-nephropathia kedvezőtlen rizikóstatuszú betegeket fenyegető kockázata.

Összefoglalás

A kedvezőtlen rizikóstatuszú betegek angiographiáját iodixanollal végezve kisebb a kontrasztanyag-nephropathia kockázata, mint alacsony ozmolaritású, nem-ionos kontrasztanyag alkalmazása esetén.

Forgács Sándor dr.