

Finns nu inte kontrastmedelsutlöst nefropati längre??

Peter Aspelin
Professor, Karolinska Institutet

Röntgenveckan
2013

Contrast-Induced Nephropathy (CIN)

Definition

- New onset or exacerbation of renal dysfunction after contrast administration without other identifiable causes:

Increase by >25%

or

Absolute \uparrow of >0.5 mg/dL or $\geq 44.2 \mu\text{mol/L}$



Occurs 24–48 hours post contrast exposure, with creatinine peaking 5–7 days later and normalizing within 7–10 days in most cases

Incidence of CIN

- Third most common cause of hospital-acquired renal failure
- Occurs in less than 1% of general population
- Occurs in 5.5 – 12 % of patients with renal insufficiency
- But, occurs in 50% of patients with both renal insufficiency and diabetes mellitus

*Parfrey PS, et al. N Engl J Med. 1989;320:143–149.
Rudnick MR, et al. Kidney Int 1995; 47:254-261.*

Can “pseudo CIN ”(raise in SCr) occur
without contrast media?

“Pseudo CIN” without contrast medium

- 32.000 patients – serum creatinine measurements
- Same frequency of CIN with/without contrast media administration

Hur vet vi då att KMN verkligen finns?

Acta Medica Scandinavica. Vol. CL, fasc. IV, 1954.

From the København's Amtssygehus in Gentofte, Hellerup, Med. Dept. F
(Chief: F. Wulff, M. D.) and the Laboratory for clinical pathology
(Chief: G. C. Brun, M. D.), Denmark.

**Acute Anuria Following Intravenous Pyelography in a
Patient with Myelomatosis.**

By

ERIK D. BARTELS, G. C. BRUN, A. GAMMELTOFT and POUL A. GJØRUP.

(Submitted for publication June 9, 1954.)

Various diseases may be complicated by acute anuria, both true renal diseases and also extrarenal diseases involving toxic or anoxaemic damage of the kidney. The most frequent causes have recently been stated and the genesis of anuria

Contrast-induced nephropathy (CIN)

*Nils Alwall (Lund, Sweden)
1st clinical dialysis equipment*

*Alwall N, Johnsson S,
Tornberg, A Werkö L.*

*Acute renal failure
following
angiography.*

*Acta Chir Scand
1955;109:11-19.*



3-4/9 1946

Radiology 1966;86:835-838

Complications of "No Arteriography"¹

STANLEY BAUM, M.D., GEORGE N. STEIN, M.D., and KOSON K. KURODA, M.D.

“A striking similarity was noted in the incidence and character of untoward reactions occurring within 48h prior to angiography and those within 48h afterwards”

CIN with contrast medium

- Differences in randomized controlled studies must be due to "true CIN", but the frequency may be overestimated, especially in not "high-risk patients".
- Occur in experimental animal studies.

Risk of Iodinated Contrast Material–induced Nephropathy with Intravenous Administration'

Richard W. Katzberg, MD
Brendan J. Barrett, MD

The apparently lower risk of CIN associated with intra-venous vs. intra-arterial CM in settings such as contrast-enhanced CT makes it defensible to consider using CM even in patients with greater levels of background risk factors

Är intravenös injektion av kontrastmedel mindre skadligt än intraarteriell?

Eur Radiol (2012) 22:1366–1371
DOI 10.1007/s00330-011-2371-4

CONTRAST MEDIA

Are intravenous injections of contrast media really less nephrotoxic than intra-arterial injections?

Ulf Nyman • Torsten Almén • Bo Jacobsson •
Peter Aspelin

Slutsats

- Vi anser inte att det i dagsläget finns belägg för att i.v. kontrastmedelsinjektion är mindre farligt än intra-arteriell och uppmanar därför till samma försiktighet och screening av riskpatienter vid datortomografiundersökningar som vid coronara interventioner.

Nu har frågan väckts (nästan),
finns KMN inte alls???

Quantitating Contrast Medium–induced Nephropathy: Controlling the Controls¹

Jeffrey H. Newhouse, MD
Arindam RoyChoudhury, PhD

1 From the Department of Radiology, **Columbia- Presbyterian Medical Center**, 177 Ft Washington Ave, Milstein 2-125, **New York, NY 10032**.

Radiology: Volume 267: Number 1—April 2013

Quantitating Contrast Medium-induced Nephropathy: Controlling the Controls

- Ifrågasätter (delvis) CIN (KMN) vid i.v. kontrastmedelsinjektion.
- De rekommenderar en mer liberal policy vid kontrastmedels administration.

Negativa konsekvenser av tillämpandet av återhållsamhet med kontrastmedel – enl riktlinjer

- Patienter som hade haft nytta av kontrastmedel får inte detta och diagnoser och behandlingsåtgärder fördröjs eller uteblir.
- Förlängd handläggningstid emedan patienter läggs in för att uppvätskas.
- Kostnad/tidsåtgång för hantering av kreatinivärden och kreatininmätningar.
- Kostnad/tidsåtgång för beslut på röntgenavdelningar.

Quantitating Contrast Medium-induced Nephropathy: Controlling the Controls

- Koncentrerar sina rekommendationer delvis på American College of Radiology's rekommendationer att under serum-kreatinin på ca 180 är det "safe", eller som ESUR skriver, GFR på 45 ml/min.

Två studier av CIN-incidens föreligger med Propensity matching

McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP, Carter RE, Fleming CJ, Misra S, Williamson EE, Kallmes DF.

Intravenous contrast material-induced nephropathy: causal or coincident phenomenon?

Radiology. 2013 Apr;267(1):106-18

Davenport MS, Khalatbari S, Dillman JR, Cohan RH, Caoili EM, Ellis JH.

Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material.

Radiology. 2013 Apr;267(1):94-105

Contrast Material Induced Nephrotoxicity and Intravenous Low-Osmolality Iodinated Contrast Material: Risk Stratification by Using Estimated Glomerular Filtration Rate

Propensity scoring

- En metod att kontrollera de variabler som ökar sannolikheten att en patient ska få en viss behandling.
- Flera observationsstudier har saknat de randomiserade studiernas inbyggda självbalansering.
- Detta kan man försöka kompensera genom att i efterhand efterlikna randomiseringen genom att skapa kontrollgrupper som liknar behandlingsgruppen med avseende på olika variabler.

Contrast Material Induced Nephrotoxicity and Intravenous Low-Osmolality Iodinated Contrast Material: Risk Stratification by Using Estimated Glomerular Filtration Rate

Propensity scoring

- Nackdelen är att man endast kan korrigera för kända och korrekt mätta variabler.

Frequency of Acute Kidney Injury Following Intravenous Contrast Medium Administration: A Systematic Review and Meta-Analysis¹

Jennifer S. McDonald, PhD
Robert J. McDonald, MD, PhD
Jules Comin, MD
Eric E. Williamson, MD
Richard W. Katzberg, MD
M. Hassan Murad, MD, MPH
David F. Kallmes, MD

¹From the Department of Radiology (J.S.M., R.J.M., E.E.W., D.F.K.), Division of Preventive Medicine (M.H.M.), and Department of Neurosurgery (D.F.K.), **Mayo Clinic, 200 1st St SW, Rochester, MN 55905**; Department of Medical Imaging, **St Vincent's Hospital, Melbourne, Australia** (J.C.); and Department of Radiology, **University of California, Davis, Davis, Calif** (R.W.K.)

Radiology: Volume 267: Number 1—April 2013

Frequency of Acute Kidney Injury Following Intravenous Contrast Medium Administration: A Systematic Review and Meta-Analysis

- Systematisk review och meta-analys på patienter som fått i.v. jodkontrastmedel och man mätte kreatinin nivån före och efter kontrastmedelsinjektion och på en kontrollgrupp som ej fick kontrastmedel.
- 26.000 patienter (13 studier).
-

Frequency of Acute Kidney Injury Following Intravenous Contrast Medium Administration: A Systematic Review and Meta-Analysis

- AKI i kontrastmedelsgruppen 6,4%
- AKI i icke-kontrastgruppen 6,5%

Frequency of Acute Kidney Injury Following Intravenous Contrast Medium Administration: A Systematic Review and Meta-Analysis

Sub-grupp analyser

- Ingen skillnad huruvida patienterna hade diabetes mellitus eller njurinsufficiens.
- Ingen skillnad mellan de hög-, låg- och iso-osmolära kontrastmedelsgrupperna.

Contrast Material–induced Nephrotoxicity and Intravenous Low-Osmolality Iodinated Contrast Material¹

Matthew S. Davenport, MD
Shokoufeh Khalatbari, MS
Jonathan R. Dillman, MD
Richard H. Cohan, MD
Elaine M. Caoili, MS, MD
James H. Ellis, MD

¹ From the Department of Radiology, **University of Michigan Health System**, 1500 E Medical Center Dr, B2-A209P, Ann Arbor, MI 48103 (M.S.D., J.R.D., R.H.C., E.M.C., J.H.E.); and **Michigan Institute of Clinical and Health Research, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan** (S.K.).

Radiology: Volume 267: Number 1—April 2013

Contrast Material Induced Nephrotoxicity and Intravenous Low-Osmolality Iodinated Contrast Material: Risk Stratification by Using Estimated Glomerular Filtration Rate

- Att bestämma frekvensen av CIN vid intravenös kontrastmedelsinjektion
- 430.000 CT-undersökningar, varav 20.000 patienter hade fått kontrastmedelsinjektion och 20.000 inte hade fått det, med jämförbara "propensity score"

Contrast Material Induced Nephrotoxicity and Intravenous Low-Osmolality Iodinated Contrast Material: Risk Stratification by Using Estimated Glomerular Filtration Rate

Resultat

- Patienter med normal eller <1.5 mg/dl (132.6 $\mu\text{mol/L}$) i SCr hade ingen ökad risk
- Patienter med SCr >136 $\mu\text{mol/L}$ och (154 mg/dl) hade en ökad risk
- Och fördubblades vid SCr >180 $\mu\text{mol/L}$ (2.0 mg/dl)

Intravenous Contrast Material-induced Nephropathy: Causal or Coincident Phenomenon?

Robert J. McDonald(2)

Jennifer S. McDonald

John P. Bida

Rickey E. Carter

Chad J. Fleming

Eric E. Williamson

David F. Kallmes

Robert J. McDonald et al; Radiology, 2013; 267:106-118

Intravenous Contrast Material-induced Nephropathy: Causal or Coincident Phenomenon?

- Retrospektiv studie för att se om det fanns någon skillnad mellan patienter som genomgick kontrast-CT jämfört med de som inte fick kontrast vid CT-undersökningen (maxvärde kontrollgrupper via propensity score).

Intravenous Contrast Material-induced Nephropathy: Causal or Coincident Phenomenon?

- 53.000 patienter med 1.5 milj SCr värden.

Intravenous Contrast Material-induced Nephropathy: Causal or Coincident Phenomenon?

Resultat

- Man fann ingen skillnad mellan de som fick kontrastmedel och de som inte fick det, inte heller någon skillnad i grupperna beroende på SCr (3 nivåer under 1.5 mg/ml; 1.5-2 mg/dl och >2.0 mg/dl).

Slutsats

- Författarna är tveksamma om det finns ett orsakssammanhang mellan kontrastmedel och njurinsufficiens efter kontrastmedelsinjektion.

Contrast-induced acute kidney injury and clinical outcomes after intra-arterial and intravenous contrast administration: Risk comparison adjusted for patient characteristics by design

Judith Kooiman, MSc,^{a,b} Pum A. Le Haen, MD,^c Gülçin Gezgin, BSc,^a Jean-Paul P. de Vries, MD, PhD,^d Doeke Boersma, MD,^d Harald F. Brulez, MD, PhD,^e Yvo W. Sijpkens, MD, PhD,^f Aart J. van der Molen, MD,^g Suzanne C. Cannegieter, MD, PhD,^h Jaap F. Hamming, MD,ⁱ and Menno V. Huisman, MD, PhD^a *Leiden, The Hague, Nieuwegein, and Amsterdam, The Netherlands*

From the ^aDepartment of Thrombosis and Haemostasis, **Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden**, The Netherlands, ^bDepartment of Nephrology, **LUMC, Leiden**, The Netherlands, ^cDepartment of Radiology, **Haga Ziekenhuis, The Hague**, The Netherlands, ^dDepartment of Vascular Surgery, **St. Antonius Hospital, Nieuwegein**, The Netherlands, ^eDepartment of Nephrology, **St. Lucas Andreas Hospital, Amsterdam**, The Netherlands, ^fDepartment of Nephrology, **Bronovo Hospital, The Hague**, The Netherlands, ^gDepartment of Radiology, **LUMC, Leiden**, The Netherlands, ^hDepartment of Clinical Epidemiology, **LUMC, Leiden**, The Netherlands, and ⁱDepartment of Vascular Surgery, **LUMC, Leiden**, The Netherlands.

(Am Heart J 2013;0:1-7.e1.)

Contrast-induced acute kidney injury and clinical outcomes after intra-arterial and intravenous contrast administration: Risk comparison adjusted for patient characteristics by design

- Jämförande studie av patienter som fick både intra-arteriell och intravenös kontrastmedelsinjektion (inom 1 års intervall).

Contrast-induced acute kidney injury and clinical outcomes after intra-arterial and intravenous contrast administration: Risk comparison adjusted for patient characteristics by design

Resultat

- 14% CIN efter intra-arteriell kontrastinjektion och 11,7% efter intravenös kontrastadministration.
- Ingen statistisk skillnad.

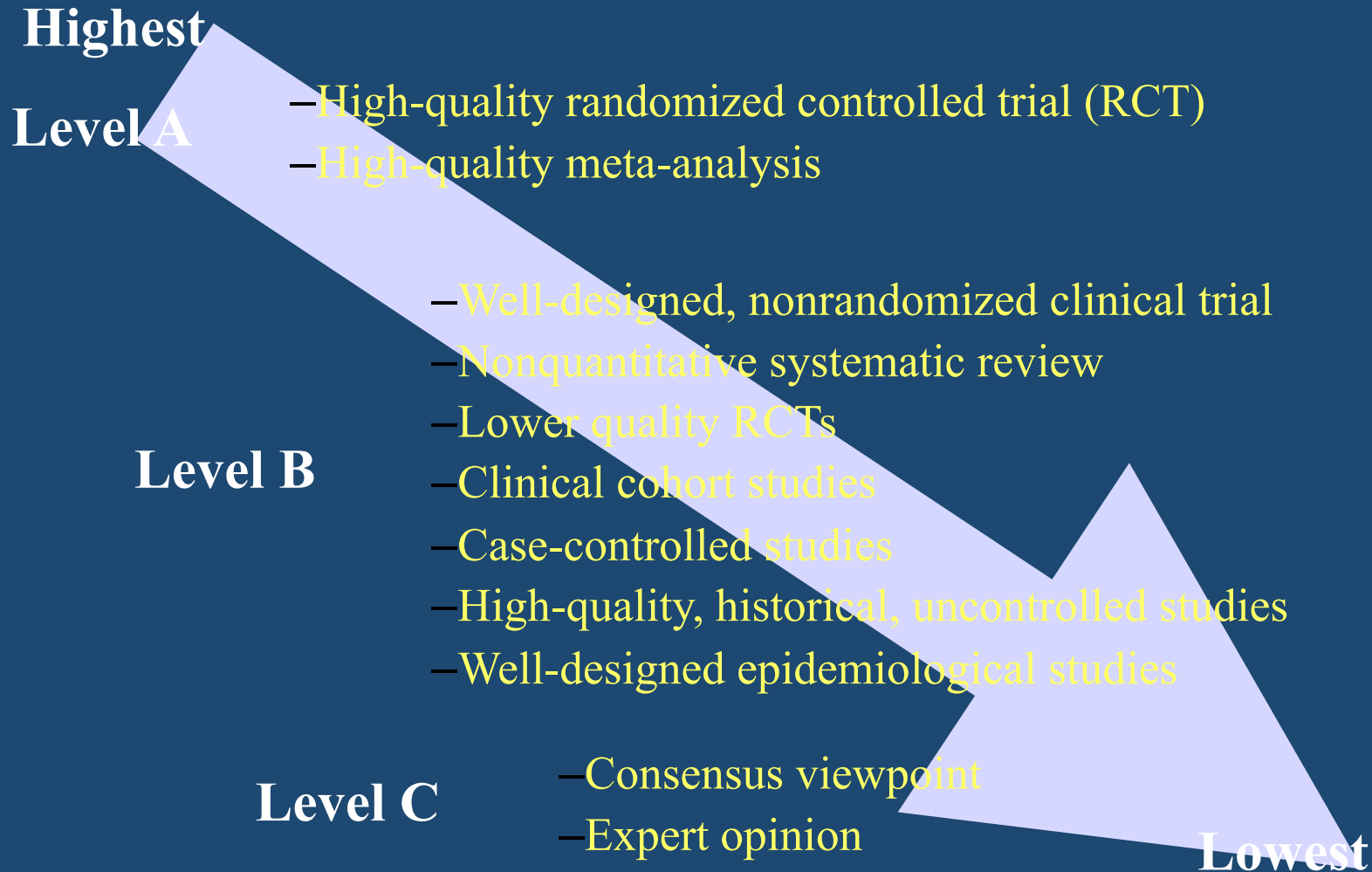
Slutsats

- Efter justering för patientrelaterade riskfaktorer var frekvensen CI-AKI samma efter intravenös som intra-arteriell kontrastmedelsinjektion.

Hur skall man förhålla sig till detta?

1. Olika studier har olika bevisvärde.
2. Vi behandlar inte grupper utan patienter.
3. Säkerhet framför allt.

Levels of Evidence



Hur stor är risken?

- Viktigt är att inse att KMN inte är en "folksjukdom".
- Det är en relativt sällan förekommande biverkan av kontrastmedel, men den kan minimeras/undvikas om vi hela tiden är medvetna om risken.

Fallbeskrivning

- Screening med ultraljud för bukaortaaneurysm går ej att utföra pga habitus.
- Remitteras då för CT för screening av bukaortaaneurysm.
- I remissen anges att man inte vill att patienten ska ha kontrast.
- Emellertid ges ingen orsak till detta och röntgenläkaren väljer en undersökning innefattande kontrastmedel för att få bästa möjliga utfall.
- 65 årig patient med hypertoni, insulinbehandlad diabetes med komplikationer från bl a njuren med lätt sänkt njurfunktion.

Fallbeskrivning

- På kvällen samma dag upplever patienten akut försämring med minskade urinmängder och mörkbrunfärgad urin. Under dagarna som följer känner han också nypåkommen stark trötthet, utöver vad han brukar uppleva.
- 5 dagar senare ringer patienten den undersökande kliniken och undrar över sina symtom. Bokningspersonalen som tar emot samtalet rådfrågar radiolog och patienten ombeds att kontakta sin ordinarie läkare.

Patienten ringer själv njurmottagningen för att få hjälp med symtomen. Labremiss till nytt kreatinivärde skrivs av mottagningen.

- 7 dagar senare: Patientens kreatinivärde har stigit till 412.
- 8 dagar senare: Patienten läggs in akut. Prov visar sjunkande kreatinin mot 300.
- 14 dagar senare: Patienten går hem. Kreatinivärde då 128.

Fallbeskrivning

Sammanfattning

- Patienten fick en övergående försämring av sin njursvikt, vilken föranledde akut inläggning och en veckas slutenvård.
- I det akuta skedet fanns risk för behov av akut/kronisk dialysbehandling. Patienten har nu inga kända men av händelse.

Konklusion

1. KMN finns.
2. Kanske är risken överskattad.
3. Med adekvata preventiva åtgärder minskar risken och därigenom även skillnader mellan olika Kontrastmedel.
4. Stora grupper löper liten risk, den individuella patienten kan löpa stor risk att få KMN- känn till riskfaktorer (f.f.a GFR<45 ml/min).
5. Oklart om skillnad mellan i.v och i.a. injektion.
6. Känn till och gör vad som går för att förhindra KMN- Safety First.

Gör därför alltid så att ta reda på

- patientens njurfunktion
- andra riskfaktorer såsom diabetes, vänsterkammars funktion, etc.
- överväg annan metod
- om kontrastmedel ska ges, anpassa dosen till njurfunktionen
- hydrera patienten (plasmaexpansion)

Datortomografi – försiktighetsåtgärder och teknik vid risk för KMN

- Etablera rutiner för rutinmässig i.v. hydrering före och efter ingreppen
- Om möjligt skjut på undersökningen och behandla riskfaktorer, t.ex.
 - lungembolismisstanke och lungröntgen visar hjärtinkompensation; ge LMWH, behandla inkompensationen och avvakta med DT
 - Icke KM-förstärkt DT vid misstanke rupturerat aortaaneurysm; beredskap för KM-injektion om ruptur diagnostiseras och endovaskulär behandling bedöms möjlig enligtativ DT
- Försök hålla KM-dosen i gram jod under halva det skattade GFR-värdet
- Dosera per kg kroppsvikt

Forts... Datortomografi – försiktighetsåtgärder och teknik vid risk för KMN

- Halvera KM-dosen genom att
 - reducera röntgenrörspänningen från 120 till 80 kV och öka röntgenrörladdningen (milliamperesekund = mAs) med en faktor fyra och
- Använd konstant injektionstid anpassad till aktuell skan-tid vid DT angiografi
- Efterspola omedelbart med koksalt för att utnyttja den KM-volymer som annars skulle temporärt stanna i armvenerna vid slutet av injektionen.
- KM-dosen kan avsevärt reduceras med intra-arteriell DT-angiografi.

RCT

- Statistical difference is superior to no difference
- “No difference” does not automatically imply equality
“Absence of evidence not equal to evidence of absence”

Limitations

- Number of and level of risk-patients, sample size, time for measuring Scr and timing and number of postdose SCR measures etc

Editorial

Criticism of the contradictory results by the two McDonald articles and by Davenport

Main messages:

- High value of a control group
- Caution: the control groups are not necessarily similar to the enhanced groups, in the same study and among studies:
 - *“Real effects of CM may be erroneously underestimated or even obscured altogether”*
 - *“We are unable to find reliable explanations for the different conclusions in the accounts of the experiments.”*
 - *“Patients with diseases requiring examinations with contrast medium for diagnosis may be sicker than patients who do not, and these patients may be sicker in ways that may affect renal function.”*

Bakgrund

1. Hur vanlig är KMN – finns verkligen KMN?
2. Är problemet relevant?
3. Är KMN farligt?
4. Är intravenös injektion av kontrastmedel mindre skadligt än intra-arteriell?
5. (Röntgenveckan 2012)

Säkerhet framför allt

- Genom att det saknas jämförbara studier utsätter vi patienten för en onödig risk om vi utgår från att en i.v. kontrastmedelsinjektion är mindre farlig än en i.a.
- Rekommendationen är därför att behandla alla patienter utifrån samma riskanalys.