

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/36565> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Kooiman, Judith

Title: Risk and prevention of contrast induced-acute kidney injury

Issue Date: 2015-12-10

Nederlandse samenvatting



INTRODUCTIE

Het doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift was tweeledig. Ten eerste werd het risico op contrastnefropathie (CIN) in verschillende klinische situaties bestudeerd. Ten tweede werd onderzocht of de door internationale richtlijnen aanbevolen pre- en posthydratie ter preventie van CIN vervangen kan worden door een patiëntvriendelijkere behandeling, of zelfs achterwege gelaten kan worden. In **hoofdstuk 1** wordt een algemene introductie tot het onderwerp CIN weergegeven, evenals de literatuur waarop de huidige richtlijnen met betrekking tot de preventie van CIN gebaseerd zijn.

SAMENVATTING VAN STUDIERESULTATEN

De meeste richtlijnen over veiligheidsmaatregelen bij het gebruik van jodiumhoudende contrastmiddelen adviseren om patiënten met een verhoogd risico op CIN (patiënten met een pre-existente chronische nierinsufficiëntie) te behandelen met zogeheten pre- en posthydratie bestaande uit een natriumchloride-infuus dat gedurende 4-12 uur vóór en na de contrasttoediening wordt toegediend. Deze preventieve maatregel leidt tot een vertraging van diagnostiek bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die een CT-scan met contrasttoediening moeten ondergaan omdat zij verdacht worden van acute longembolie. Kennis met betrekking tot het risico op CIN na het ondergaan van een CT-scan voor deze specifieke indicatie is derhalve van klinisch belang. In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift wordt het risico op, en de risicofactoren voor het ontwikkelen van CIN bestudeerd bij patiënten die een CT-scan ondergaan in verband met een klinische verdenking op acute longembolie. Het risico op CIN in deze cohortstudie bleek 8,9%. Geen van de patiënten ontwikkelde een indicatie voor dialyse en slechts bij 0,4% van de patiënten was er sprake van een verslechtering van nierfunctie tot 1 maand na de scan. Risicofactoren voor het ontwikkelen van CIN waren: leeftijd boven de 75 jaar, diabetes mellitus, gebruik van niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAIDs) en de ziekte van Kahler. Gezien het milde klinische beloop van CIN in deze specifieke setting gaf deze studie aanleiding tot vervolgonderzoek; hierbij werd in gerandomiseerde opzet onderzocht of preventieve hydratatie achterwege gelaten kan worden bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die een CT-scan ondergaan om een acute longembolie aan te tonen dan wel uit te sluiten.

Met deze doelstelling werd de Nefros Studie opgezet waarvan de resultaten worden beschreven in **hoofdstuk 3**. In deze studie werden patiënten met chronische nierinsufficiëntie gerandomiseerd tussen geen preventieve hydratatie of een korte prehydratie met 250 ml 1,4% natriumbicarbonaat dat in één uur voor de CT-scan ter diagnostiek naar acute longembolie werd toegediend. De resultaten van deze studie tonen aan dat

het achterwege laten van hydratatie non-inferieur is aan het gebruik van een korte pre-hydratie met natriumbicarbonaat, gemiddelde creatininestijging $-0,14\%$ (IQR $-15,1$ tot $12,0\%$) en $0,32\%$ (IQR $-9,7$ tot $10,1\%$), respectievelijk (gemiddeld verschil $0,19\%$, 95%-BI $-5,9$ tot $6,3\%$, p-waarde non-inferiority $< 0,001$). Deze resultaten waren consistent voor patiëntengroepen met ernstige chronische nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min), diabetes mellitus of een leeftijd boven de 75 jaar. CIN kwam voor bij $9,2\%$ (6/65) van de patiënten uit de niet-hydratiegroep en $7,1\%$ (5/70) in de hydratiegroep (relatief risico $1,3$, 95%-BI $0,4$ - $4,0$). In beide studiegroepen was de nierfunctie binnen twee maanden hersteld bij 80% van de patiënten die CIN ontwikkelde. Geen van de patiënten ontwikkelde een indicatie voor dialyse. Daarmee tonen deze resultaten aan dat hydratatie ter preventie van CIN veilig achterwege gelaten kan worden bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die een CT-scan ondergaan met als indicatie een klinische verdenking op acute longembolie.

De incidentie van CIN varieert erg in de literatuur, namelijk van 0 tot 25% . **Hoofdstuk 4** beschrijft een meta-analyse naar het risico op CIN bij patiënten die een CT-scan ondergaan, ongeacht de indicatie voor dit diagnostisch onderzoek. Door middel van onderzoek naar de gepubliceerde literatuur over dit onderwerp gepubliceerd tussen het jaar 2000 en 2010 werden 40 identieke studies geïdentificeerd, die tezamen 19.563 patiënten includeerden. De uitkomsten van deze meta-analyse vermelden een incidentie van CIN van $6,4\%$ over de gehele populatie. Slechts $0,06\%$ van de patiënten ontwikkelde een indicatie voor dialyse na de CT-scan en in 1% van de patiënten was er sprake van een chronische achteruitgang van nierfunctie. Patiënten met chronische nierinsufficiëntie of diabetes mellitus hadden een verhoogd risico op het ontwikkelen van CIN. Het lage risico op een chronische achteruitgang van nierfunctie of een noodzaak tot dialyse in deze meta-analyse suggereert dat jodiumhoudende contrastmiddelen veilig gebruikt kunnen worden in de dagelijkse patiëntenzorg, in ieder geval bij de meerderheid van de te patiënten.

Ondanks het lage risico op CIN en het milde klinische beloop na CT-scan adviseert de Nederlandse CBO-richtlijn *Veiligheidsmaatregelen bij het gebruik van jodiumhoudende contrastmiddelen* om patiënten met chronische nierinsufficiëntie te behandelen met 1000 ml $0,9\%$ natriumchloride in 4 tot 12 uur vóór en na de CT-scan. Deze behandeling resulteert dikwijls in een opname van 2 tot 3 dagen en is daarmee belastend voor zowel de patiënt als de maatschappij vanwege de hoge kosten die deze opnames met zich meebrengen. In **hoofdstuk 5** onderzoeken we in gerandomiseerde opzet (*Saliña Studie*) of de standaard pre- en posthydratie met natriumchloride vervangen kan worden door een korte prehydratie met 250 ml $1,4\%$ natriumbicarbonaat toegediend in 1 uur voor de CT-scan bij 570 patiënten met pre-existente chronische nierinsufficiëntie. Uit deze studie blijkt dat het gebruik van natriumbicarbonaat non-inferieur is aan de lange pre- en posthydratie met natriumchloride (gemiddelde creatininestijging natriumbi-

carbonaatgroep 1,2% in vergelijking met 1,5% in de natriumchloridegroep, p-waarde non-inferiority < 0,001). Geen van de studiepatiënten ontwikkelde een indicatie voor nierfunctievervangende therapie binnen 2 maanden na de CT-scan. Daarnaast bleek de behandeling met natriumbicarbonaat gemiddeld € 459 per patiënt goedkoper.

Verscheidene cohortstudies hebben aangetoond dat CIN na CT-scan een mild klinisch beloop kent. Het is dan ook de vraag of de creatinestijging die bij sommige patiënten waargenomen wordt na de CT-scan een uiting is van nierschade. Om deze onderzoeksvraag te bestuderen zijn de urinemonsters (afgenomen vóór en na de CT-scan) van alle patiënten die deelnamen aan de Saliña Studie onderzocht op markers voor acute tubulusschade, te weten *Kidney Injury Molecule-1* en *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*. Deze analyse wordt beschreven in **hoofdstuk 6** van dit proefschrift en toont aan dat de waarden van deze biomarkers niet beïnvloed worden door het gebruik van jodiumhoudende contrastmiddelen, ook niet bij patiënten die CIN ontwikkelden of bij de patiënten met een pre-existente ernstige nierinsufficiëntie. Deze resultaten bevestigen dat jodiumhoudende contrastmiddelen veilig gebruikt kunnen worden voor het maken van een CT-scan bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

De incidentie van CIN zoals vermeld in cohortstudies van patiënten die een CT-scan ondergaan, blijkt in de literatuur vele malen lager te zijn dan de incidentie van CIN in patiëntenpopulaties die het jodiumhoudend contrastmiddel intra-arterieel krijgen toegediend, zoals onder andere gebeurt bij hartkatheterisatie. Het is de vraag of dit komt door de route van contrasttoediening of door het gegeven dat patiënten die contrast intra-arterieel krijgen toegediend, veelal meer risicofactoren hebben voor het ontwikkelen van CIN dan patiënten die een CT-scan ondergaan. Om dit te onderzoeken hebben we in **hoofdstuk 7** de incidentie van CIN vergeleken na intraveneuze (zoals gebruikt wordt bij CT-scan) en intra-arteriële toediening bij dezelfde patiënt. In dit studiedesign wordt dus automatisch gecorrigeerd voor patiëntgebonden risicofactoren voor het ontstaan van CIN. Uit deze studie blijkt dat het risico na intraveneuze ten opzichte van intra-arteriële contrasttoediening gelijk is, met een relatief risico van 1,2, (95%-BI 0,7-2,1). Er werd een gelijke mate van nierfunctieherstel bij patiënten die CIN ontwikkelden waargenomen in de twee groepen en geen van de patiënten had een indicatie voor dialyse. Ook het overlijdensrisico was gelijk na beide procedures, hazardratio 1,7 (95%-BI 0,7-4,4). Deze bevindingen suggereren dus dat het risico op CIN niet beïnvloed wordt door de route van contrasttoediening.

Of de resultaten van de Saliña Studie gelden voor patiënten die contrast intra-arterieel krijgen toegediend is onbekend. In **hoofdstuk 8** wordt een gerandomiseerde studie (*Helios Studie*) beschreven waarin 348 patiënten met chronische nierinsufficiëntie die een radiologische of cardiovasculaire diagnostische of therapeutische interventie ondergaan met toediening van intra-arteriële contrasttoediening, gerandomiseerd worden tussen korte prehydratie met 250 ml 1,4% natriumbicarbonaat of de standaard

pre- en posthydratie met natriumchloride. De gemiddelde serumcreatininestijging was 3,1% (SD 13,6%) in de natriumbicarbonaat- en 1,1% (SD 15,0%) in de natriumchloridearm (gemiddeld verschil 1,9%, p-waarde non-inferiority < 0,001). Het risico op CIN tussen beide groepen was gelijk: 6,7% in de natriumbicarbonaatgroep en 7,5% in de natriumchloridegroep (relatief risico 0,9, 95%-BI 0,4-2,0). Er was geen sprake van interactie tussen randomisatiegroep en patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van CIN (diabetes mellitus, eGFR < 30 ml/min, leeftijd > 75 jaar). De kosten voor preventieve hydratatie waren significant lager in de natriumbicarbonaatgroep, namelijk € 1079 ten opzichte van € 1583 in de natriumchloridegroep (p < 0,001). Deze resultaten bevestigen dat de resultaten van de Saliña Studie ook gelden voor patiënten die jodiumhoudende contrastmiddelen krijgen toegediend in het kader van een radiologische of cardiovasculaire diagnostische of therapeutische interventie.

Hoofdstukken 9 tot en met 12 beschrijven observationele cohortstudies gebaseerd op data van de Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (Universiteit Michigan, VS). Dit consortium verzamelt gegevens van alle patiënten die in niet-federale ziekenhuizen in de staat Michigan percutane coronaire interventies (PCI) ondergaan. Acute nierinsufficiëntie (AKI) is een vaak voorkomende complicatie na PCI. De etiologie van AKI na PCI is multifactorieel en wordt niet alleen veroorzaakt door het gebruik van jodiumhoudende contrastmiddelen. In **hoofdstuk 9** wordt onderzocht of op basis van patiëntkenmerken het risico op AKI na PCI ingeschat kan worden. Huidige risicoscores bevatten namelijk vaak het item 'contrastvolume ten tijde van PCI'. Echter, dit item is voor de uitvoering van PCI nog niet bekend. Hierdoor kunnen de bestaande risicoscores niet gebruikt worden om voorafgaande aan de procedure patiënten met een verhoogd risico op AKI te identificeren. Voor deze analyse werden alle patiënten geïncludeerd die tussen 2010 en 2012 PCI ondergingen. Deze populatie werd vervolgens opgedeeld in een derivatie- (n = 48.001) en validatiecohort (n = 20.572). De ontwikkelde risicoscore bestaat uit vijftien variabelen en had een goede voorspellende waarde voor het optreden van CIN (c-statistic 0,84, 95%-BI 0,82-0,86) of de noodzaak tot dialysebehandeling (c-statistic 0,88, 95%-BI 0,82-0,93) na PCI. Gebruikmakende van deze risicoscore wordt in **hoofdstuk 10** onderzocht of het gebruik van een groot contrastvolume ten tijde van PCI een belangrijke risicofactor is voor het optreden van AKI over de continue schaal van het a-prioririsico op AKI. Binnen deze studie uitgevoerd met data van 82.120 patiënten ontving 25% een hoog contrastvolume ten tijde van PCI (contrastvolume > 3 × baseline eGFR). Het gebruik van een hoog contrastvolume bleek een belangrijke voorspeller ongeacht de a-priorikans voor het ontstaan van AKI. Echter, bij patiënten met een a-prioririsico op AKI < 10% en pre-existente nierinsufficiëntie bleek de voorspellende waarde van een hoog contrastvolume voor het ontstaan van CIN het grootst.

PCI kan uitgevoerd worden door de katheter in te brengen via de arterie femoralis of radialis. Het uitvoeren van PCI via de femorale route is geassocieerd met een verhoogd

risico op bloedingscomplicaties en cholesterolembolisatie naar het renale vaatbed. In **hoofdstuk 11** wordt onderzocht of de route van katheterisatie het risico op het ontstaan van AKI of een noodzaak tot dialyse na PCI beïnvloedt, gebruikmakende van propensity-matching. Het risico op AKI in de populatie van 17.714 patiënten bleek lager wanneer PCI via de radiale in plaats van femorale route werd uitgevoerd (OR 0,76, 95%-BI 0,62-0,92). Het risico op dialyse was ook lager na PCI via de radiale toegang. Dit verschil was echter niet statistisch significant (OR 0,61, 95%-BI 0,36-1,04). Deze resultaten bevestigen dat niet alle gevallen van AKI na PCI toe te schrijven zijn aan het gebruik van jodiumhoudende contrastmiddelen.

In **hoofdstuk 12** wordt de associatie tussen AKI en sterfte na PCI onderzocht. Deze associatie is reeds door verschillende studies beschreven. Echter, met de analyses gebruikt voor deze eerdere studies kunnen aan de hand van de onderzoeksresultaten geen duidelijke conclusies worden getrokken omdat ze niet (voldoende) gecorrigeerd hebben voor gemeenschappelijke risicofactoren voor het optreden van zowel AKI als sterfte na PCI in de statistische analyse. Om dit te voorkomen is in het design van de studie beschreven in hoofdstuk 12 gebruikgemaakt van propensity-matching, waarbij patiënten met AKI gematcht werden met patiënten die geen AKI ontwikkelden na PCI. De resultaten van dit onderzoek bij 92.317 patiënten tonen aan dat AKI sterk geassocieerd is met sterfte na PCI (OR 12,5, 95%-BI 9,29-16,86). Naar schatting is 31,4% van de sterfgevallen na PCI toe te schrijven aan het ontstaan van AKI. Om één sterfgeval te voorkomen zou AKI bij negen patiënten voorkomen moeten worden na PCI.

