

Effect van een protocol op incidentie van contrastmiddel-geïnduceerde nefropathie bij CT-scans van poliklinische patiënten

H.J. Kingma ^{a*}, R.W.F. Geenen ^b, P.R. Algra ^b, F. Tegelaers ^c,
W.A. Bax ^d, H.J. Doodeman ^e, T. van der Ploeg ^f en
I.M.M. van Haelst ^g

^a Ziekenhuisapotheker i.o., Medisch Centrum Alkmaar. Thans: ziekenhuisapotheker, Stichting Apotheek der Haarlemse Ziekenhuizen, Haarlem.

^b Radioloog, Medisch Centrum Alkmaar.

^c Klinisch-chemicus, Medisch Centrum Alkmaar.

^d Internist-nefroloog, Medisch Centrum Alkmaar.

^e Onderzoeker ziekenhuisapothek, Medisch Centrum Alkmaar.

^f Statisticus, Medisch Centrum Alkmaar.

^g Ziekenhuisapotheker-opleider, Medisch Centrum Alkmaar.

* Correspondentie: hkingma@sahz.nl.

Kernpunten

- Nefropathie door jodiumhoudende contrastmiddelen (CIN) is een (poli)klinisch significante bijwerking.
- Na implementatie van een ziekenhuisbreed preventieprotocol in de polikliniek is geen CIN opgetreden in de groep hoogrisicopatiënten.
- De incidentie van CIN is laag bij poliklinische patiënten.

In Nederland krijgen jaarlijks circa 1 miljoen patiënten jodiumhoudende contrastmiddelen intravasculair toegediend. Een dosisafhankelijke bijwerking van deze middelen is contrastmiddel-geïnduceerde nefropathie (CIN). De definitie van CIN is: een relatieve toename van serumcreatininegehalte met ten minste 25% ten opzichte van de Ausgangssituatie, of een toename met ten minste 44 µmol/l gemeten binnen drie dagen na de toediening zonder dat sprake is van een andere etiologie van de nierfunctievervalsing. CIN is verantwoordelijk voor 12% van de gevallen van ziekenhuisgerelateerd acuut nierfalen en is de op twee na meest voorkomende oorzaak hiervan. In de meeste gevallen herstelt het serumcreatininegehalte binnen 10-14 dagen tot het Ausgangsniveau [1-8].

CIN krijgt in toenemende mate aandacht in de patiëntenzorg. In 2007 is de CBO-richtlijn *Voorzorgsmaatregelen bij jodiumhoudende contrastmiddelen* uitgebracht en het onderwerp is opgenomen in de tien thema's van het Veiligheidsmanagementsysteem (VMS) in de zorg. In het Medisch Centrum Alkmaar is sinds het verschijnen van de CBO-richtlijn een CIN-polikliniek ingesteld om preventief beleid bij hoogrisicopatiënten af te spreken [3-5, 9].

Risicofactoren voor CIN zijn voornamelijk gerelateerd aan de nierfunctie. Het serumcreatininegehalte is geen goede weergave van de werkelijke nierfunctie. In veel ziekenhuisinformatiesystemen wordt daarom standaard de *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) gerapporteerd, die met de 4-punts MDRD-formule wordt

Abstract

Effect of a protocol on incidence of contrast-induced nephropathy in outpatients undergoing computer tomography

Objective

To determine the incidence of contrast-induced nephropathy (CIN) in outpatients undergoing contrast-enhanced computer tomography (CECT) after implementation of a prevention protocol.

Design

Prospective, observational study.

Methods

From February until November 2009, all outpatients scheduled for CECT were asked to participate. Exclusion criteria were inpatient status and peritoneal dialysis or haemodialysis. All CECTs were performed using iopromide 300 mg I/ml (Ultravist). Serum creatinine was analyzed within 7 days before and 2-4 days after CECT. eGFR was calculated using the MDRD formula. Patients were identified as high risk when eGFR was <45 (ml/min)/1.73m² or when eGFR was 45-60 (ml/min)/1.73m² and additional risk factors were present. High risk patients attended the outpatient clinic for standardized preventive measures. CIN was diagnosed when serum creatinine levels rose >44 µmol/l or >25%, in absence of an alternative aetiology.

Results

583 consecutive patients were invited to participate. 207 patients provided informed consent. Data were complete for 148 patients [88 males and 60 females, mean age 65 years (range 21-83)]. The mean volume of contrast administered was 120 ml (range 85-160). 15 patients (10%) were high-risk patients and attended the outpatient clinic for preventive measures. None of these met CIN criteria after contrast administration. In the other 133 low risk patients, 2 met CIN criteria.

Conclusion

CIN incidence in outpatients undergoing CECT after implementation of a prevention protocol is 1.4% (2/148). None of the high-risk patients developed CIN after taking preventive measures.

PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(7/8):143-146

berekend. De eGFR wordt gebruikt bij de inschatting van het risico op CIN van patiënten [1-4, 8-11].

De incidentie van CIN is <5% bij klinische patiënten zonder risicofactoren, maar kan oplopen tot 50% bij opgenomen hoogrisicopatiënten, indien geen preventieve maatregelen worden genomen. Deze complicatie gaat gepaard met een hoge mortaliteit en een verlengde opnameduur [1-3]. Poliklinische patiënten zijn na de CT-scan uit het zicht van de kliniek, zodat toediening van het

Tabel 1

Patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van contrastmiddel-geïnduceerde nefropathie volgens de risicoclassificatie

- Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid <45 ml/min per 1,73m²
- Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid <60 ml/min per 1,73m² plus diabetes mellitus
- Multipel myeloom of ziekte van Waldenström (macroglobulinemie) met uitscheiding van lichte ketens in de urine
- Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid <60 ml/min per 1,73m² plus twee of meer van de volgende risicofactoren:
 - perifeer vaatlijden
 - hartfalen
 - hoge leeftijd (>75 jaar)
 - anemie (hematocriet <0,39 bij mannen en <0,41 bij vrouwen)
 - symptomatische hypotensie
 - toegediend volume jodiumhoudend contrastmiddel >150 ml
 - verminderd effectief circulerend vermogen
 - gelijktijdig gebruik van diuretica en/of andere nefrotoxische medicatie als NSAID's en cytostatica

jodiumhoudende contrastmiddel een extra risico met zich meebrengt. De incidentie van CIN in een poliklinische patiëntenpopulatie na het instellen van een ziekenhuisbreed CIN-protocol is niet bekend.

De huidige werkwijze volgens het ziekenhuisbrede CIN-protocol is dat bij het verzoek om een CT-scan de aanvrager op het aanvraagformulier de risicofactoren voor CIN invult. De aanvrager en de radioloog beoordelen per patiënt de risicofactoren. Indien een patiënt aan een van de vier punten uit de risicotabel (tabel 1) voldoet, dan wordt deze beschouwd als hoogrisicopatiënt en naar de CIN-polikliniek gestuurd voor een consult door een nefroloog. Op de polikliniek wordt geprotocolleerd preventief beleid afgesproken dat bestaat uit een hydratatieschema met natriumwaterstofcarbonaat 1,4% en het staken van nefrotoxische medicatie [1-4, 8-11]. Het primaire doel van dit onderzoek is de incidentie van CIN te bepalen bij poliklinische patiënten die jodiumhoudende contrastmiddelen bij een CT-scan krijgen toegediend na de implementatie van een ziekenhuisbreed preventief protocol. Het secundaire doel is de verschillen te bepalen in serumcreatininegehalte en in eGFR voor en na de toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen.

Methoden

In het Medisch Centrum Alkmaar is tussen 1 februari en 1 november 2009 een prospectieve, observationele studie uitgevoerd. Het onderzoeksprotocol is geaccordeerd door de METC Noord-Holland. Alle poliklinische patiënten ouder dan 18 jaar die een CT-scan met jodiumhoudende contrastmiddelen ondergingen, zijn aangeschreven en aan hen is gevraagd om een bloed- en urinemonster binnen zeven dagen voor de CT-scan en binnen twee tot vier dagen na de scan. Patiënten zijn geïnccludeerd indien de monsternamen binnen deze periode heeft plaatsgevonden. Hemodialysepatiënten en

Tabel 2

Karakteristieken onderzoekspopulatie Cinema-studie (n = 148; 100%)

Mannen (aantal; %)	88	59
Gemiddelde leeftijd in jaren [spreiding]	65	[21-83]
Aantallen per aanvragend specialisme (aantal; %)		
• urologie	44	30
• oncologie	39	26
• interne geneeskunde	22	15
• chirurgie	19	13
• longgeneeskunde	18	12
• overig	6	4
Aantallen per soort CT-scan (aantal; %)		
• thorax/abdomen (volume jodiumhoudende contrastmiddelen 120 ml, toediensnelheid 3 ml/s)	71	48
• abdomen (150 ml, 3 ml/s)	51	34
• angiografie (variabel volume tot 150 ml en variabele infusiesnelheid)	17	11
• thorax (120 ml, 3 ml/s)	8	5
• hersenen (100 ml, 2 ml/s)	1	1
Gemiddeld volume intraveneus contrastmiddel in ml [spreiding]	120	[85-160]
Gemiddelde toediensnelheid in ml/s [spreiding]	3	[2-6]
Aantal patiënten die de CIN-polikliniek bezochten (aantal; %)	15	10

klinische patiënten zijn geëxcludeerd. Het toegediende jodiumhoudende contrastmiddel is de niet-ionische monomeer jopromide (Ultravist 300 mg I/ml).

Het serumcreatininegehalte is bepaald met de kinetische Jaffé-methode. De eGFR is berekend met de 4-punts MDRD-formule [10, 11].

Voor het beantwoorden van de primaire onderzoeksvraag zijn 384 patiënten benodigd. Dit aantal is gebaseerd op een geschatte incidentie van 10% en een nauwkeurigheidsmarge van 3% bij een betrouwbaarheidsinterval van 95%. Verschillen in serumcreatininegehalte en in eGFR voor en na de CT-scan zijn getoetst met behulp van de Wilcoxon signed ranks test.

Resultaten

In de periode van negen maanden zijn 583 patiënten aangeschreven. Informed consent is verkregen van 207 patiënten. Van 148 patiënten lagen de serumcreatinineafnames binnen de vereiste perioden van zeven dagen voor en twee tot vier dagen na de CT-scan. Alle 148 patiënten hebben jodiumhoudende contrastmiddelen toegediend gekregen. Tabel 2 geeft een overzicht van de karakteristieken van de onderzoekspopulatie.

In de totale onderzoekspopulatie voldeden twee patiënten aan de criteria voor CIN; dit aantal komt overeen met een incidentie van 1,4% (95%-betrouwbaarheidsinterval 0-3,2%).

Op basis van de vermelde eGFR en risicofactoren op het aanvraagformulier en de kliniek van de patiënt zijn 15 patiënten (10%) door

Tabel 3

Serumcreatininegehalte en eGFR voor en na de CT-scan in de totale onderzoekspopulatie en in de groepen met hoog en laag risico

	Categorie	n	Voor CT scan	Na CT-scan	p-waarde [□]
Gemiddelde serumcreatininegehalte ± SD (μmol/l)	totaal	148	87 ± 23	86 ± 23	0,50
	hoog risico	15	134 ± 32	124 ± 25	0,26
	laag risico	133	81 ± 14	82 ± 18	0,27
Gemiddelde eGFR ± SD (ml/min per 1,73 m ²)	totaal	148	77 ± 19	78 ± 19	0,53
	hoog risico	15	47 ± 10	51 ± 11	0,25
	laag risico	133	81 ± 16	81 ± 18	0,30

eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid
[□] Wilcoxon signed ranks test; significant indien p < 0,05.

de aanvrager en de radioloog geïdentificeerd als hoogrisicopatiënt. Deze 15 patiënten bezochten allen de CIN-polikliniek voor consultatie door een nefroloog (tabel 2). Geen van de 15 hoogrisicopatiënten voldeed na toediening van het jodiumhoudende contrastmiddel aan de criteria voor CIN.

De 2 CIN-patiënten waren voor de scan laagrisicopatiënt en bezochten de CIN-polikliniek niet. Bij een van deze patiënten waren de eGFR (45 ml/min per 1,73m²) en de risicofactoren (relevante urologische voorgeschiedenis) ingevuld op het aanvraagformulier van de radiologie. Bij de andere patiënt waren geen risicofactoren ingevuld en was de eGFR 69 ml/min per 1,73m². De patiënten hebben 150 respectievelijk 130 ml jodiumhoudend contrastmiddel toegediend gekregen. Het serumcreatininegehalte was 143 respectievelijk 99 μmol/l voor en 181 respectievelijk 133 μmol/l na de CT-scan. De stijging van het serumcreatininegehalte was 27% respectievelijk 34%. Deze stijging correspondeerde met een daling van de eGFR met 11 respectievelijk 20 ml/min per 1,73 m². Binnen tien dagen na het doormaken van een CIN bleken bij beide patiënten het serumcreatininegehalte en de corresponderende eGFR te zijn hersteld tot het niveau van voor de CT-scan.

Er is geen statistisch significant verschil gevonden in serumcreatininegehalte en in eGFR voor en na de CT-scan in de onderzoekspopulatie, de hoogrisicopatiënten en de laagrisicopatiënten (tabel 3).

Beschouwing

De incidentie van CIN in de onderzoekspopulatie is laag (1,4%). Geen van de patiënten die als hoogrisicopatiënt zijn geclassificeerd en de CIN-polikliniek hebben bezocht voor een consult bij de nefroloog, heeft een periode van CIN doorgemaakt. De twee patiënten die voldeden aan de criteria voor CIN behoorden tot de groep laagrisicopatiënten. Na invoering van een ziekenhuisbreed preventief beleid bestaat in de onderzoekspopulatie geen verschil in de nierfunctie voor en na de CT-scan.

De incidentie van CIN in de onderzoekspopulatie is moeilijk vergelijkbaar met reeds bekende incidentiecijfers uit de literatuur. Voorgaande studies naar de incidentie van CIN beschreven voornamelijk intensive-carepatiënten en patiënten die een percutane coronaire interventie ondergingen [1-3, 5]. De incidentie in een algemene populatie poliklinische patiënten die een geplande

CT-scan met jodiumhoudende contrastmiddelen ondergaan, was vooraf niet bekend, maar is geschat op 10%.

Het enige ons bekende onderzoek naar de incidentie van CIN in een poliklinische patiëntenpopulatie waarbij preventieve maatregelen worden toegepast, is recent gepubliceerd door Mitchell e.a. (2010) [12]. In dit onderzoek onder eerstehulppatiënten die in acute setting een CT-scan met jodiumhoudende contrastmiddelen ondergaan en vervolgens niet worden opgenomen, wordt een incidentie van 11% beschreven. Opvallend is dat 9 van de 58 patiënten die preventief zijn behandeld om de kans op CIN te reduceren, toch CIN hebben doorgemaakt. Er is geen statistisch significant verschil gevonden in het optreden van CIN tussen de groepen die al of niet preventief zijn behandeld. Een mogelijke verklaring voor het verschil in resultaten is dat de onderzoekspopulatie in onze studie (de Cinema-studie) bestond uit poliklinische patiënten die een electieve CT-scan met jodiumhoudende contrastmiddelen ondergingen, terwijl Mitchell poliklinische patiënten in de acute setting heeft onderzocht. Een sterk punt van de Cinema-studie is dat er voor zover bekend nog geen andere studies zijn naar de incidentie van CIN bij poliklinische patiënten in electieve setting na ziekenhuisbrede implementatie van preventief beleid. Een beperking van de studie is dat het beoogde aantal te includeren patiënten niet is gehaald. De opzet was 384 patiënten te includeren in een periode van zes maanden. De haalbaarheid van dit aantal patiënten was getoetst middels een retrospectief pilotonderzoek [13]. In een periode van negen maanden konden weliswaar 583 patiënten worden aangeschreven, maar van hen hebben na telefonische benadering slechts 207 patiënten informed consent gegeven. Bij 148 patiënten waren de gegevens evalueerbaar. Oorzaken voor het lage aantal geïncludeerde patiënten waren de korte wachttijd voor de CT-scan, een overschatting van het aantal aan te schrijven poliklinische patiënten dat een CT-scan ondergaat en een aanzienlijk aantal negatieve reacties op de vraag om participatie.

Concluderend blijkt uit de Cinema-studie dat na de invoering van een ziekenhuisbreed preventief beleid de incidentie van CIN bij poliklinische patiënten laag is.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van H.J. Kingma.

LITERATUUR

- 1 Gleeson TG, Bulugapitaya S. Contrast-induced nephropathy. *Am J Roentgenol* 2004;183:1673-89.
- 2 Richtlijn Voorzorgsmaatregelen bij jodiumhoudende contrastmiddelen. 's-Hertogenbosch/Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Radiologie/CBO; 2007. www.cbo.nl/Downloads/397/rI_jodium_2007.pdf.
- 3 European Society of Urogenital Radiology Contrast Media Safety Committee. ESUR guidelines on contrast media. version 7.0. 2008. www.esur.org/Contrast-media.51.o.html#c279. Geraadpleegd 25 maart 2010.
- 4 Voorkomen van nierinsufficiëntie bij intravasculair gebruik van jodiumhoudende contrastmiddelen. *VMS Zorg*; 2009. www.nvvc.nl/media/richtlijn/80/Praktijkgids_nierinsufficiëntie_VMS.pdf.
- 5 Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, et al. Prevention, incidence, and outcomes of contrast-induced acute kidney injury. *Arch Intern Med* 2008;168(12):1325-32.
- 6 Rudnick M, Feldman H. Contrast-induced nephropathy: what are the true clinical consequences? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:263-72.
- 7 Thomsen HS. Current evidence on prevention and management of contrast-induced nephropathy. *Eur Radiol Suppl* 2007;17(S6):F33-F38.
- 8 Rensma PL, Hagen EC, van Bommel EFH, et al., red. Richtlijn voor de behandeling van patiënten met chronische nierschade (CNS). 2009. www.nefro.nl/uploads/VQ/6B/VQ6BSQAjJdNY_JaMS1zxYQ/CNS-2009.pdf.
- 9 CIN protocol. Alkmaar: Medisch Centrum Alkmaar, 2007. www.mca.nl/webframe/modules/mod_voorlichting/getFile.php?item_id=186&zone_id=2&x=8859.
- 10 Verhave JC, Kramers C, Wetzels JFM. Nauwkeuriger indruk van de nierfunctie. *Pharm Weekbl* 2007;142(40):18-21.
- 11 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
- 12 Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, et al. Incidence of contrast-induced nephropathy after contrast-enhanced computed tomography in the outpatient setting. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:4-9.
- 13 Kingma HJ, Geenen RWF, Algra PR, et al. Incidence of contrast-induced nephropathy in a general CT population: a retrospective cohort study [abstract]. *PW Wet Platform* 2009;3(4):76.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Aangeboren afwijkingen geassocieerd met valproïnezuur

Maarten Postma

Epilepsie is een van de meest prevalentie neurologische ziekten bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. De meeste vrouwen met epilepsie kunnen niet zonder medicatie, ook niet wanneer zij een kinderwens hebben. Valproïnezuur is in Nederland het meest gebruikte anti-epilepticum: door 1,7 per 1000 vrouwen in de vruchtbare leeftijd en 1,3 per 1000 zwangere vrouwen (bron: www.iadb.nl; de 'in-house' prescriptiedatabase van de Rijksuniversiteit Groningen). Het gebruik van valproïnezuur tijdens het eerste trimester van de zwangerschap wordt al jaren geassocieerd met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen en specifiek op spina bifida. Gegevens over de risico's op andere aangeboren afwijkingen zijn beperkt.

Op basis van een literatuurreview zijn specifieke aangeboren afwijkingen gevonden die vaker leken voor te komen onder aan valproïnezuur blootgestelde embryo's. Deze signalen zijn getest in een *population-based* case-controle-studie met de Eurocat Antiepileptic Study Database. Gedurende de studieperiode waren er bijna vier miljoen zwangerschappen; bij bijna honderdduizend daarvan is een aangeboren aandoening geregistreerd door een van de negentien deelnemende Eurocat-registraties van aangeboren afwijkingen in Europa.

In de case-controle-analyse is, naast een dertienmaal zo hoog risico

op spina bifida, een twee- tot zevenmaal zo hoog risico gevonden op atriumseptumdefecten, open gehemelte, hypospadie, polydactylie, craniosynostose en ledemaatdefecten bij embryo's van zwangeren die valproïnezuur gebruikten tijdens het eerste trimester dan bij embryo's van vrouwen die geen anti-epileptica gebruikten tijdens de zwangerschap. In de vergelijking van valproïnezuurgebruik met gebruik van andere anti-epileptica tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn vergelijkbare resultaten gevonden. Ondanks de verhoogde risico's worden de meeste kinderen zonder aangeboren afwijkingen geboren. De keuze voor het geschiktste anti-epilepticum kan alleen op individuele basis worden gemaakt in overleg tussen behandelaar en vrouw. In de afweging voor de beste therapie voor vrouwen met een (toekomstige) kinderwens is de teratogeniteit van valproïnezuur een van de belangrijke factoren die meegenomen moeten worden.

Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, de Jong-van den Berg LT. Eurocat Antiepileptic Study Working Group. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010 10;362(23):2185-93.