

Natriumchloride versus bicarbonaat voor de preventie van contrastnefropathie

Literatuurstudie naar de beste manier van intraveneuze hydratatie

In dit artikel leest u over de bevindingen van een literatuurstudie naar de beste manier van intraveneuze hydratatie voor patiënten met een verminderde nierfunctie die een electieve coronair angiografie (CAG) en/of percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan.

Maïke Leguit-Elberse, verpleegkundige in opleiding tot specialist, intensieve zorg Tergooi, locatie Blaricum; kort verblijf cardiologie & postinfarct polikliniek

E-mail: mleguit-elberse@tergooi.nl

Contrastnefropathie is acute nierschade, veroorzaakt door toediening van contrastvloeistof. Het wordt gedefinieerd als een relatieve stijging van het serum creatinine van 25% of een absolute stijging van 44,2 $\mu\text{mol/L}$ binnen 48-72 uur na toediening van contrastvloeistof in de afwezigheid van alternatieve verklaringen voor de verslechtering van de nierfunctie.¹ Deze definitie wordt ook gehanteerd door het VMS veiligheidssysteem⁵ en de European Society of Cardiology (ESC).² Uit literatuur blijkt echter dat de piek van het serum creatinine zich soms pas voordoeft na drie tot vijf dagen.⁴

Een verminderde nierfunctie, gedefinieerd als een estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, is de grootste risicofactor voor het ontstaan van contrastnefropathie bij patiënten die een hartcatheterisatie (CAG) en/of percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan.² Overige risicofactoren zijn multipel myeloom, diabetes, hypotensie, anemie, dehydratie, decompensatio cordis en gebruik van nefrotoxische middelen.^{2,5} Daarnaast hebben ook leeftijd, verminderde linkerventriekjectiefraction en de hoeveelheid toegediende contrastvloeistof invloed op het ontstaan van contrastnefropathie.⁵

Incidentie

De incidentie van contrastnefropathie bij patiënten die een CAG en/of PCI ondergaan varieert tussen de 3,1 en 31% en is afhankelijk van de combinatie van risicofactoren.² Het is significant geassocieerd met het ontstaan van nierfalen, cardiovasculaire events en een verhoogde mortaliteit. Ook verlengt

het de opnameduur met 0,5-8,3 dagen.⁶ Bij patiënten met een eGFR $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ die na CAG en/of PCI een contrastnefropathie ontwikkelen, herstelt de nierfunctie zich bij 81,4% van hen echter binnen drie maanden.⁷

Contrastnefropathie is de derde meest voorkomende oorzaak van iatrogene nierschade, na dehydratie en toediening van nefrotoxische medicatie. De precieze etiologie van contrastnefropathie is ten dele onduidelijk, maar hoogstwaarschijnlijk gebaseerd op vasoconstrictie in de nieren die resulteert in hypoxie en een direct toxisch effect van de contrastvloeistof. Beide leiden tot het ontstaan van reactieve zuurstofverbindingen (ROS; reactive oxygen species) die weefsel schade als gevolg hebben.¹³

Behandeling

Er is geen actieve behandeling voor contrastnefropathie, er zijn alleen ondersteunende interventies zoals hydratatie en aanpassing van de medicatie in afwachting van het herstel van de nierfunctie. Soms dient dit herstel zich niet aan. Aangezien behandelingsmogelijkheden beperkt zijn, dient de nadruk te liggen op preventieve maatregelen en het identificeren van hoogrisicopatiënten, voorafgaand aan de toediening van contrastvloeistof.¹⁴ Diverse richtlijnen omschrijven preventieve maatregelen, zoals pre- en postprocedurele hydratatie bij patiënten met nierfunctiestoornissen, tijdelijk staken van nefrotoxische medicatie (zoals diuretica en NSAID's) en het minimaliseren van het volume contrastvloeistof dat wordt toegediend.^{2,5,8,9}

Voor pre- en posthydratie kan isotonie natriumchloride (NaCl 0,9%)

of bicarbonaat (natriumwaterstofcarbonaat, NaHCO_3 1,4%) gegeven worden. De ESC adviseert in haar richtlijnen het gebruik van NaCl 0,9% met evidence level IA.^{2,8}

NaCl wordt, afhankelijk van linkerventriekfunctie en eventueel kleplijden, gegeven in hoeveelheden variërend tussen de 500 en 1000 ml, zowel pre- als postprocedureel. Het kan worden toegediend in vier of twaalf uur voor én na de procedure.^{5,8}

Hydratie is ook mogelijk met NaHCO_3 , in een gewichtsafhankelijke dosering. Er wordt dan een bolus van 3 ml/kg gegeven in één uur voorafgaand aan de procedure en er wordt geposthydreerd gedurende zes uur met een hoeveelheid van 1 ml/kg/uur.^{5,9}

Onderzoeken

Het beschermende mechanisme van NaCl wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de volume expansie, verdunning van de contrastvloeistof en verhoogde tubulaire flow. Hierdoor verlaagt de concentratie contrastvloeistof en vindt een kleine stijging van de pH plaats in de tubuli. Het beschermende mechanisme van NaHCO_3 wordt ook veroorzaakt door volume expansie, echter geeft het een sterker effect op de pH. Verhoging van de pH in de tubuli heeft een beschermende werking tegen de reactieve zuurstofverbindingen.¹³

De kosten tussen NaCl en NaHCO_3 ontlopen elkaar niet veel. Per 500 ml kost NaCl €1,66 en NaHCO_3 €5,35.³

Er zijn meerdere grote onderzoeken gedaan naar de effectiviteit van NaCl en NaHCO_3 in de preventie van contrastnefropathie. Deze laten wisselende resultaten zien. Twee systematische

reviews concluderen dat hydratatie met NaHCO_3 superieur is aan hydratatie met NaCl .^{21,22}

Een studie met bijna 8000 patiënten toont juist een verband tussen toediening van NaHCO_3 en een verhoogde incidentie van contrastnefropathie.²³ Deze studies waren niet specifiek gericht op patiënten met nierfunctiestoornissen.

Methode

De PICO luidde als volgt:

Patient: patiënten met een eGFR < 60 ml/min/1.73m² die een electieve coronaire angiografie en/of percutane coronaire interventie ondergaan.

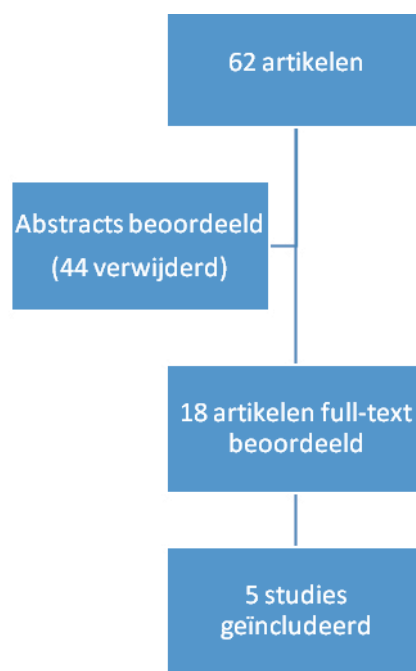
Intervention: Pre- en postprocedurele hydratatie met NaHCO_3 1,4%.

Comparison: Pre- en postprocedurele hydratatie met NaCl 0,9%.

Outcome: Incidentie van contrastnefropathie, gemeten als een stijging van het serum creatinine van 25% of een stijging van 44,2 $\mu\text{mol/L}$ binnen 48-72 uur na toediening van contrastvloeistof.

Hieruit is de volgende vraag geformuleerd: Zorgt hydratatie met NaHCO_3 voor een verminderde incidentie van contrastnefropathie vergeleken met hydratatie met NaCl bij patiënten met een verminderde nierfunctie die een electieve CAG en/of PCI ondergaan? Er is naar literatuur gezocht in PubMed, Cinahl en Cochrane tussen 01-12-2015 en 31-01-2016 met de volgende zoektermen: Coronary angiography (MESH), percutaneous coronary intervention, coronary angioplasty, contrast induced nephropathy, contrast induced acute kidney injury, acute kidney injury (MESH), sodium bicarbonate, sodium chloride, saline (figuur 1).

De studies van Hafiz et al. (2014), Yang et al. (2014), Gomes et al. (2012), Castini et al. (2010) en Koc et al. (2013) voldeden aan de criteria en werden geïncludeerd in deze literatuurstudie. De studies zijn beoordeeld volgens de methode beschreven door Dassen et al.¹¹ en met behulp van de Randomised Controlled Trials Critical Appraisal Sheets van het Centre for Evidence Based Medicine.¹¹ Verdere informatie over deze studies is te lezen in tabel 1. Evidence levels zijn vastgesteld volgens de methode van het Centre for Evidence Based Medicine.¹²



Figuur 1: Artikelselectie flowchart

Resultaten

In deze literatuurstudie zijn vijf randomised controlled trials (RCT's) geïncludeerd. In geen van de studies zijn significante verschillen aangetoond in de incidentie van contrastnefropathie tussen de verschillende studiegroepen. In twee van de studies zijn patiënten met willekeurige nierfunctie geïncludeerd, maar is er een subgroep analyse uitgevoerd voor patiënten met een nierfunctiestoornis.

In enkele studies werd ook acetylcysteïne toegediend als interventie. Deze data zijn niet gebruikt voor dit literatuuronderzoek omdat er geen overtuigend bewijs is voor de effectiviteit van acetylcysteïne in de preventie van contrastnefropathie.² De incidentie van contrastnefropathie lag in deze studies tussen de 4,5 en 14,7%. De relevante resultaten van de RCT's worden hieronder kort besproken.

Vijf studies

In de studie van Hafiz et al.¹⁵ zijn 320 patiënten geïncludeerd, verdeeld over vier studiegroepen. Inclusiecriteria waren een serum creatinine van > 141,4 $\mu\text{mol/L}$, of 123,8 $\mu\text{mol/L}$ bij diabeten. Contrastnefropathie werd gemeten 48 uur na toediening van contrastvloeistof. Er waren geen significante verschillen in uitkomsten tussen de studiegroepen. Uit een mul-

tivariate regressieanalyse bleek dat een leeftijd > 75 jaar, een contrastvolume > 3 ml/kg en gebruik van diuretica het risico op contrastnefropathie significant verhoogden bij deze patiënten.

In de studie van Yang et al.¹⁶ werden 627 patiënten geïncludeerd met een willekeurige nierfunctie. Een subgroep analyse werd uitgevoerd voor patiënten met een verminderde nierfunctie (n = 51) en voor patiënten met zowel een verminderde nierfunctie als diabetes (n = 29). Contrastnefropathie werd gemeten na 72 uur. Ook hierbij werden geen significante verschillen in uitkomsten tussen de studiegroepen gezien.

Gomes et al.¹⁷ concludeerden uit de resultaten van hun studie onder 301 diabeten met een eGFR < 50 ml/min/1.73m² dat er geen significante verschillen zijn in de incidentie van contrastnefropathie, gemeten na 48 uur, tussen de beide studiegroepen. In de studie van Castini et al.¹⁸ zijn 156 patiënten geïncludeerd met een serumcreatinine > 106 $\mu\text{mol/L}$. Incidentie van contrastnefropathie werd gemeten na 24 en 48 uur en na vijf dagen. Ook hier waren geen significante verschillen in de incidentie van contrastnefropathie, op alle drie de gemeten tijdsintervallen.

De laatste studie die geïncludeerd is in deze literatuurstudie is die van Koc et al.¹⁹. In deze studie zijn 195 diabeten gerandomiseerd naar één van de twee studiegroepen. Contrastnefropathie werd gemeten na 48 uur. Er vond subgroep analyse plaats voor patiënten met een eGFR < 60 ml/min/1.73m² (n = 59). In deze subgroep waren geen significante verschillen in de incidentie van contrastnefropathie. Er was wel een significant verschil in het serum creatinine gemeten na 48 uur in de groep patiënten met nierfunctiestoornissen, waarbij in de NaCl groep het serum creatinine daalde met 7,1 $\mu\text{mol/L}$ en in de NaHCO_3 groep het creatinine steeg met 2,1 $\mu\text{mol/L}$.

Discussie

In deze literatuurstudie is gekeken naar de beste methode van intraveneuze hydratatie voor de preventie van contrastnefropathie bij patiënten met een nierfunctiestoornis die een electieve CAG en/of PCI ondergaan. Hiervoor zijn de twee meest gebruikte methoden

Literatuurtabel

Studie ID	Type studie	Evidence level	Patiënten populatie	N	Follow-up	Interventiegroep	Controlegroep	Uitkomsten	Relevante resultaten
Hafiz. 2012	Randomized Controlled Trial	1B	Patiënten met een nierfunctiestoornis die een electieve CAG/PCI ondergaan	320	Opname duur	NaHCO ₃ 1,4% ± Acetylcysteïne	NaCl 0,9% ± Acetylcysteïne	Contrastnefropathie na 48 uur	Geen significante verschillen in de incidentie van contrastnefropathie tussen studiegroepen
Yang. 2014	Randomized Controlled Trial	1B	Patiënten met een willekeurige nierfunctie die een electieve cardiovasculaire procedure (inclusief CAG/PCI) ondergaan	627	72 uur	NaHCO ₃ 1,4% ± Acetylcysteïne	NaCl 0,9% ± Acetylcysteïne	Contrastnefropathie na 72 uur	Geen significante verschillen in de incidentie van contrastnefropathie in de subgroep met nierfunctiestoornissen.
Gomes. 2012	Randomized Controlled Trial	1B	Patiënten met een nierfunctiestoornis die een electieve CAG/PCI ondergaan	301	Opname duur	NaHCO ₃ 1,4%	NaCl 0,9%	Contrastnefropathie na 48 uur	Geen significante verschillen in de incidentie van contrastnefropathie tussen studiegroepen
Castini. 2010	Randomized Controlled Trial	1B	Patiënten met een nierfunctiestoornis die een electieve CAG/PCI ondergaan	156	Vijf dagen	1: NaHCO ₃ 1,4% 3: NaCl 0,9% + Acetylcysteïne	NaCl 0,9%	Contrastnefropathie na 24 uur, 48 uur en vijf dagen	Geen significante verschillen in de incidentie van contrastnefropathie tussen studiegroepen
Koc. 2013	Randomized Controlled Trial	1B	Diabeten met een willekeurige nierfunctie die een electieve CAG/PCI ondergaan	195	48 uur	NaHCO ₃ 1,4%	NaCl 0,9%	Contrastnefropathie na 48 uur	Geen significante verschillen in de incidentie van contrastnefropathie in de subgroep met nierfunctiestoornissen.

Tabel 1.

CAG: coronair angiografie, PCI: percutane coronaire interventie. NaHCO₃: natriumwaterstofcarbonaat, NaCl: natriumchloride

van pre- en posthydratie met elkaar vergeleken, NaCl en NaHCO₃. In deze literatuurstudie zijn vijf randomized controlled trials geïncludeerd. Er zijn alleen niet-geblindeerde, randomised controlled trials gebruikt. Randomisatieprocessen werden over het algemeen goed omschreven. Het is onwaarschijnlijk dat blindering in deze studies invloed zou hebben gehad op de uitkomsten. In geen enkele studie waren er verschillen in baseline kenmerken van de patiënten in verschillende studiegroepen.

De geïncludeerde studies kennen wel enkele beperkingen. In alle studies waren de onderzoeksgroepen klein, maar wel vooraf statistisch berekend. Van twee van de studies is alleen de subgroep van patiënten met een nierfunctiestoornis gebruikt, deze subgroepen zijn waarschijnlijk te klein om statistische significantie te bereiken.

Bij contrastnefropathie spelen diverse risicofactoren een rol. In de geïncludeerde trials zijn deze risicofactoren niet of onvolledig meegenomen in de

analyse. Daarom is het onduidelijk welke factoren nog meer hebben bijgedragen aan het ontstaan van contrastnefropathie bij deze patiënten. Hierdoor is mogelijk sprake van confounding.

Hydratieprotocollen verschilden tussen de geïncludeerde studies in hoeveelheid toegediende vloeistof en tijdsduur van infusie. Het is niet bekend hoe strikt de hydratieprotocollen werden nageleefd qua timing van de procedure in deze studies. Dit zou van invloed kunnen zijn op de uitkomsten.


In- en exclusiecriteria varieerden tussen de geïncludeerde studies. Eén van de studies¹⁶ hanteerde een zodanig lange lijst exclusiecriteria dat daardoor de patiëntenpopulatie niet overeenkomt met de populatie patiënten die onder normale omstandigheden een CAG/PCI ondergaat. De externe validiteit is hierdoor ernstig beperkt.

In vier van de vijf studies werd de eGFR berekend met de “modification of diet in renal disease” (MDRD) formule, in één van de studies werd de “Cockcroft-Gault” methode gebruikt. Echter, de “Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration” (CKD-EPI) formule geeft de beste schatting van de eGFR.²⁰ De definitie van contrastnefropathie in deze studies komt redelijk overeen met de door ons gebruikte definitie, een stijging van het serum creatinine van 25% of een stijging van 44,2 $\mu\text{mol/L}$ binnen 48-72 uur na toediening van contrastvloeistof. De momenten waarop contrastnefropathie is gemeten, wisselde in deze studies echter tussen de 48 uur en vijf dagen. Doordat de piek van het serum creatinine zich soms pas na drie tot vijf dagen voordoet, is het mogelijk dat in studies waarbij contrastnefropathie gemeten wordt na 48 uur de incidentie wordt onderschat. Voor hydratatie met NaCl is acht tot 24 uur nodig, hydratatie met NaHCO_3 kan preproceduureel in één uur uitgevoerd worden met een posthydratieduur van zes uur. Dit heeft een kortere opnameduur tot gevolg. Mogelijk is het daarom ook beter af te stemmen met een soms wat onvoorspelbare planning op de hartcatheterisatiekamer.

Conclusie en aanbevelingen

Er zijn geen significante verschillen in de incidentie van contrastnefropathie in patiënten met een verminderde nierfunctie die een electieve CAG/PCI ondergaan wanneer NaCl en NaHCO_3 met elkaar worden vergeleken. Echter, de geïncludeerde studies kennen allen beperkingen. De European Society of Cardiology adviseert hydratatie met NaCl.^{2,8}

NaHCO_3 heeft als voordeel dat de infusietijd korter is en heeft daarom met het oog op procedures in dagbehandeling

mogelijk de voorkeur. Om mogelijke superioriteit vast te stellen van een van de hydratiemethoden voor patiënten met een verminderde nierfunctie zou meer onderzoek nodig zijn. 

Literatuur

- Mehran R, Nikolsky E, CIN: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl.* 2006 Apr;(100):S11-5.
- Victor SM, Mullasari A. Update on contrast induced nephropathy. *e-journal of the ESC council for cardiology practice*, 13(4). 2014
- www.medicijnkosten.nl. Geraadpleegd op 01 februari 2016
- Deek H, Newton P, Sheerin N, Noureddine S, Davidson PM. Contrast media induced nephropathy: A literature review of the available evidence and recommendations for practice. *Aust Crit Care.* 2014 Nov;27(4):166-71.
- VMS Veiligheidsprogramma. Voorkomen van nierinsufficiëntie bij intravasculair gebruik van jodiumhoudende contrastmiddelen. 2009. http://www.vmszorg.nl/_library/5541/web_2009.0105_praktijkids_nierinsufficiëntie.pdf
- James MT, Samuel SM, Manning MA, Tonelli M, Ghali WA, Faris P, et al. Contrast-induced acute kidney injury and risk of adverse clinical outcomes after coronary angiography - a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013 Feb;6(1):37-43.
- Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Musilli N, Bellandi F. Persistent renal damage after contrast-induced acute kidney injury: incidence, evolution, risk factors, and prognosis. *Circulation.* 2012 Jun 26;125(25):3099-107
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2014 Oct 1;35(37):2541-619.
- ESUR Contrast Media Safety Committee. 9.0 Contrast Media Guidelines. 2014. <http://www.esur.org/esur-guidelines/>
- Dassen TW, Keuning FM, Jansen GJ, Jansen WS. Lezen en beoordelen van onderzoekpublicaties, een handleiding voor studenten HBO en WO gezondheidszorg, geneeskunde en gezondheidswetenschappen. 2014. Amersfoort, Nederland: ThiemeMeulenhoff.
- Centre for Evidence Based Medicine. Randomised Controlled Trials Critical Appraisal Sheet. 2016. <http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/04/PICO.pdf>
- Centre for Evidence Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence. 2009. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
- Burgess WP, Walker, PJ. Mechanisms of CIN Reduction for Saline (NaCl) and Sodium Bicarbonate (NaHCO_3). *BioMed Research International.* Volume 2014 (2014), Article ID 510385, 6 pages
- Finn, W. F. (2006). The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation*, 21, 2-10. doi:10.1093/ndt/gfl213
- Hafiz AM, Fuad Jan M, Mori N, Shaikh F, Wallach J, Bajwa T, et al. Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients with Stable Chronic Renal Disease Undergoing Elective Percutaneous Coronary and Peripheral Interventions: Randomized Comparison of Two Preventative Strategies *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012 May 1;79(6):929-37.
- Yang K, Liu W, Ren W. Different interventions in preventing contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Int Urol Nephrol.* 2014 Sep;46(9):1801-7.
- Gomes V, Lasevitch R, Lima VC, Brito Jr. FS, Perez-Alva JC, Moulin B, et al. Hydration with Sodium Bicarbonate Does Not Prevent Contrast Nephropathy: A Multicenter Clinical Trial. *Arq Bras Cardiol.* 2012 Dec;99(6):1129-34.
- Castini D, Lucreziotti S, Bosotti L, Salerno Uriarte D, Sponzilli C, Verzoni A, et al., Prevention of Contrast-induced Nephropathy: A Single Center Randomized Study. *Clin Cardiol.* 2010 Mar;33(3):E63-8
- Koc F, Ozdemir K, Altunkas F, Celik A, Dogdu O, Karayakali M, et al. Sodium Bicarbonate Versus Isotonic Saline for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Diabetes Mellitus Undergoing Coronary Angiography and/or Intervention: A Multicenter Prospective Randomized Study. *J Investig Med.* 2013 Jun;61(5):872-7.
- Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliot EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Jun;5(6):1003-9.
- Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, Rahimizadeh E, Ghodrati-pour Z, Sarrafan-Chaharsoughi Z, Dehghan AM, et al. Current status of sodium bicarbonate in CAG: an updated comprehensive meta-analysis and systematic review. *Cardiol Res Pract.* 2015;2015:690308
- Jang JS¹, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, Kim TH, et al. Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast-induced acute kidney injury – a systematic review and meta-analysis. *Circ J.* 2012;76(9):2255-65.
- From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, Cha SS, Pflueger A, McDonald FS.. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at mayo clinic. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Jan;3(1):10-8.

Deze literatuurstudie is uitgevoerd als onderdeel van de Master Advanced Nursing Practice aan de Hogeschool Utrecht.