

Suonensisäiset jodivarjoaineet – kenelle ja millaiset varoimet ovat tarpeen?

Erikoislääkäri Ilkka Manner, TYKS, radiologia

Suonensisäisesti annosteltavat jodipitoiset röntgenvarjoaineet ovat yleensä hyvin siedettyjä valmisteita. Niiden tunnetuimmat ja kliinisesti merkittävimmät haitat ovat yliherkkyyksireaktiot ja munuaistoksisuus. Oleellista näiden vaarojen hallinnassa ovat riskiryhmien tunnistaminen, ennaltaehkäisy ja hoitovalmius.

Yliherkkyyksireaktiot

Yliherkkyyksireaktiot ovat nykyisillä varjoaineilla harvinaisia (alle 1 %). Ne voidaan jakaa yhtäältä akuutteihin (< 1 h kuluessa ilmaantuviin) sekä viivästyneisiin, toisaalta dermatologisiin, kardiovaskulaarisiin ja respiratorisiin, ja edelleen vaikeusasteeltaan lieviin, keskivaikeisiin ja vaikeisiin reaktioihin. Aiemmin käytetyt ionisoituvat hyperosmolaaliset varjoaineet aiheuttivat yliherkkyyks- ja toksisuusreaktioita huomattavasti enemmän kuin nykyään käytettävät vähäosmolaalisemmat varjoaineet, ja edelliset ovat käytännössä hävinneet käytöstä. Lämmön tunne ja lievä kipu ruiskutusalueella ovat tavanomaisia, epäspesifisiä reaktioita, jotka eivät vaadi erityisiä hoitotoimenpiteitä.

Yliherkkyyksireaktiot ovat luonteeltaan idiosynkraattisia tai kemosensitiivisiä, ja edellisten syntymekanismi on toistaiseksi pääosin epäselvä. Varjoainespesifisiä vasta-aineita ei potilailta juuri ole todettu. Tyypin 4 viivästynyt lymfosyyttivälitteinen reaktio selittänee ainakin osan viivästyneistä ihoreaktioista. Toisin kuin varsinaisissa allergioissa, uudet altistukset samalle aineelle eivät välttämättä aiheuta uutta reaktiota. Allergiatestaus ei ole käyttökelpoinen seulontamenetelmä.

”Jodiallergia” on hyvin epämääräinen käsite, eikä sitä pidä käyttää varjoainereaktiosta puhuttaessa. Kontaktiallergia esim. jodipitoiselle ihonpesuaineelle ei juuri korreloi varjoaineyliherkkyyteen. Jokaisen reaktion yhteydessä oireet ja löydökset pitäisi kuvata mahdollisimman tarkasti, jotta jatkossa voitaisiin arvioida tarvittavat ennaltaehkäisytoimenpiteet.

Aikaisempi yliherkkyyksireaktio jodipitoiselle varjoaineelle on tärkein yksittäinen riskitekijä uudelle reaktiolle, se lisää todennäköisyyttä moninkertaiseksi. Yleinen allergiataipumus, atopia ja astma lisäävät myös

todennäköisyyttä. Interleukiini-2-lääkitys lisää viivästyneen ihoreaktion todennäköisyyttä. Eräät verenpainelääkkeet, erityisesti beetasalpaajat, saattavat altistaa vaikeammalle reaktiolle ja heikentää reaktion hoitolääkityksen tehoa.

Ennaltaehkäisevästä lääkityksestä ei ole selvää konsensusta olemassa, ja sovellettavat käytännöt vaihtelevat huomattavasti. Sekä antihistamiineja että lyhytaikaista glukokortikoidihoitoa on suositeltu ja käytetty reaktioiden estossa. Estolääkitys todennäköisesti vähentää lievempiä yliherkkyyksireaktioita, mutta suojavaikutusta henkeä uhkaavilta tai jopa fataaleilta reaktioilta ei ole todettu. Lisäksi on hoidettava suuri määrä potilaita, jotta yksikin merkittävä reaktio saadaan estetyksi. Tällöin estolääkityksen omat haittavaikutukset saattavat olla jo merkittäviä. Turvallisinta lienee mahdollisuuksien mukaan korvata varjoainetutkimus vaihtoehtoisella kuvantamismenetelmällä.

Akuutissa reaktiossa pahin virhe on olla tekemättä mitään. Etiologias- ta riippumatta on keskeytettävä varjoaineen anto, hankittava tarvittavaa apua, tarkistettava i.v.-nesteytyksen toimivuus ja ilmäteiden avoimuus, mitattava pulssi ja verenpaine, ja vakavammassa tapauksissa rekisteröitävä EKG ja varauduttava defibrillaatioon. Hapen anto maskilla (6–10 l/min) lienee hyödyllistä useimmissa tapauksissa. On erotettava toisistaan vasovagaalinen ja anafylaktoidi reaktio. Molemmissa verenpaine saattaa laskea ja esiintyä pahoinvointia ja oksentelua. Edellisessä hypotoniaan liittyy bradykardia, bronko- tai laryngospasmia tahi urtikariaa ei esiinny ja iho on kylmänhikinen. Reaktio helpottuu alaraajojen kohoasennolla, volyymikorjauksella ja tarvittaessa antikolinergisellä tai muulla inotrooppisella lääkityksellä.

Anafylaktoidi reaktio seuraa mm. vasoaktiivisten välittäjäaineiden vapautumisesta syöttösoluista, ja sen tyypillisiä löydöksiä ovat urtikaria ja eryteema, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio ja takykardia, yskä, hengenahdistus ja bronko- tai laryngospasmiin liittyvä vinkuminen ja vaikeissa tapauksissa syanoosi, shokki, tajunnanmenetyks ja sydämenpysähdys. Hoitona voidaan käyttää i.v. antihistamiineja, sekä H1- että H2-reseptorinsalpaajat katsotaan hyödyllisiksi. Vaikean anafylaktisen reaktion hoidossa nopein ja tehokkain lääke on adrenaliini. Sen puoliintumisaika on lyhyt, injektion voi uusia tiheästi. Glukokortikoidien vaste on hidask eikä niistä ole välitöntä apua akuuttitilanteissa. Niitä voi käyttää suurin kerta-annoksien ilman merkittäviä sivuvaikutuksia. Hoitoa on syytä jatkaa vielä kaksi vuorokautta reaktion jälkeen.

Varjoainenefropatia

Varjoainenefropatia on toinen tunnettu varjoaineiden haittavaikutus. Tämä on useimmiten määritelty muutoin selittämättömäksi seerumin kreatiniiniarvon lisääntymiseksi joko yli 25 % lähtöarvosta tai 44 $\mu\text{mol/l}$ (= 0,5 mg/dl) kolmen vuorokauden kuluessa varjoaineen annosta. Normaalin munuaistoiminnan yhteydessä tila kehittyy harvoin, ja tärkein altistava tekijä onkin aiempi munuaisten vajaatoiminta. Diabeettisen nefropatian yhteydessä vaurio näyttää kehittyvän useammin kuin muissa munuaisten vajaatoiminnan etiologioissa. Munuaisten verenkierron heikkeneminen hypovolemian, sydämen vajaatoiminnan ja myeloomaan liittyvän paraproteinemian yhteydessä lisää edelleen riskiä, samoin eräät lääkkeaineet, joista tärkeimpiä ovat diureetit, anti-inflammatoriset kipulääkkeet ja aminoglykosidit. Varjoaineen antotavallakin on merkitystä, suprarenaaliseen aorttaan tai munuaisvaltimoihin selektiivisesti annettava injektio on vahingollisempaa kuin laskimonsisäinen annostelu.

Entuudestaan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla varjoainenefropatian riskiksi on arvioitu 3–8 %. Vaurio tapahtuu nopeasti, ja johtaa vaikeammassa tapauksissa oligo- tai anuriaan 24 tunnin kuluessa. Tällöin voidaan joutua jopa dialyysihoitoon. Valtaosalla potilaista vaurio korjaantuu muutaman viikon kuluessa ennalleen. Harvoissa tapauksissa vajaatoiminta on jäänyt pysyväksi, useimmiten silloin, jos potilaalla on ollut jo entuudestaan vaikea, predialyysitasoinen atsotemia. Varjoainenefropatiaa on pidetty hyvänlaatuisena sairautena; kuitenkin sairaalapotilailla sen esiintyminen assosioituu merkittävään kuolleisuuden riskiin, mutta syy-seuraussuhde on osoittamatta. Toisaalta nefropatian yleisyyttä sairaala-aineistossa on kyseenalaistettu: laajassa retrospektiivisessä tutkimuksessa epäselviä, nefropatian kriteerit täyttäviä kreatiniinitason nousuja on raportoitu tapahtuneen yhtä yleisesti, olipa potilas saanut varjoainetta tai ei.

Magneettikuvauksessa käytettävät gadoliniumkelaatit ovat heikohkosti röntgenpositiivisia, mutta tiheydeltään vertailukelpoisina pitoisuuksina jodivarjoaineita munuaistoksisempia. Niitä ei pidä käyttää jodivarjoaineiden korvikkeina. Lisäksi munuaispotilaille aiheutuu niiden käytöstä nefrogeenisen systeemisen fibroosin riski.

Tärkein varotoimi on riskipotilaiden ja -tekijöiden tunnistaminen. Vaara on täysin vältettävissä, ellei varjoainetta tarvita, vaan voidaan sovel-

taa korvaavia tutkimusmenetelmiä. Seerumin kreatiniiniarvo on puutteellinen munuaisfunktion mittari. Toimintaa voidaan arvioida tarkemmin määrittämällä laskennallinen kreatiniinipuhdistuma esim. Cockcroft-Gaultin kaavalla. Jos varjoainetta tarvitaan riskipotilaalla, on sen käyttö optimoitava, dehydraatio on korjattava mieluiten i.v. nesteytyksellä, ja munuaistoksinen lääkitys on pyrittävä tauottamaan. Munuaisia suojaavia lääkityskokeiluja on tehty runsaasti, mutta pääosin ne eivät ole osoittaneet hyötyä. Eniten tutkimuksia on asetyylikysteiniinistä, meta-analyyseissä tällä näyttää olevan vähäistä hyötyä saavutettavissa. Lääke on edullinen ja p.o. käytössä turvallinen, joten sitä käytetään jonkin verran. Munuaistoimintaa on syytä kontrolloida riskipotilailla toimenpiteen jälkeen. Niillä dialyysipotilailla, joilla ei enää ole merkittävää residuaalifunktiota, voidaan jodivarjoaineita käyttää tavalliseen tapaan.

Suurin osa varjoainenefropatiaa koskevista tutkimuksista on tehty koronaariangiografian yhteydessä sydänpotilaille. Tällöin varjoaine ruis- kutetaan sepelvaltimoiden suuaukkoihin, ja osittain täältä sekä kokonaan vasemman kammion ja aortan tyven kuvauksista se päätyy aorttaan. Runsas konsentraatio alempana munuaisverenkierrossa saattaa pahentaa munuaisvauriota, jos varjoaine on hyperosmolaalista veri- plasmaan nähden. Joissakin tutkimuksissa on iso-osmolaalisen dimeerivarjoaineen käytöstä saatu osoitettavaa hyötyä. Laskimonsisäisessä annostelussa ei vastaavaa etua ole todettu.

Viime vuosina on kiinnitetty runsaasti huomiota metformiinilääkityksen tauottamiseen kaksi vuorokautta ennen varjoainetutkimuksia. Koska metformiini eliminoituu munuaisten kautta, varjoaineesta aiheutuva akuutti munuaisvaurio johtaa lääkityksen jatkuessa metformiinin kumuloitumiseen ja aiheuttaa maitohappoasidoosin riskin. Tämä komplikaatio saattaa olla fataali, mutta se on erittäin harvinainen. Asidoosin vaaraa on suuresti liioiteltu. Munuaisten vajaatoimintaa pidetään ensinnäkin jo sinänsä kontraindikaationa metformiinilääkitykselle. Kumulaatiota tapahtuu vain, jos lääkkeen nauttimista jatketaan munuaisvaurion jo tapahduttua. Lääkitys on syytä keskeyttää edellisenä iltana tai tutkimuksen yhteydessä, ja munuaisten toiminnan säilyminen tai palautuminen tutkimuksen jälkeen on varmistettava ennen lääkityksen jatkamista. Kevyin perustein tekemättä jätetty tarpeellinen varjoainetutkimus on monessa akuuttitilanteessa potilaalle selvästi vahingollisempaa kuin minimaalinen asidoosivaara.

Muuta

Laskimon puhkeamisesta aiheutuva varjoaineen ekstravasaatio on yleensä hyvänlaatuinen tapahtuma, joka hoituu konservatiivisesti. Vaikeassa turvotuksessa on ihonekroosin vaara, näissä tapauksissa on koekeltu sekä drenaasia paksuilla neuloilla että kirurgista dekompressiota. Varjoaineiden turvallisuus raskauden aikana on puutteellisesti selvitetty. Viitteitä teratogeenisyydestä ei ole, mutta röntgentutkimuksia sinänsä tulee välttää säteilyaltistuksen vuoksi. Röntgenvarjoaineet erittyvät jossain määrin äidinmaitoon, mutta niiden imeytyminen mahasuolikanavasta on olemattoman vähäistä, eikä imetystauko ole tutkimusten jälkeen aiheellista.

Kirjallisuutta

- Tramer MR, Elm von E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ*. 2006 Sep 30;333(7570):675. Epub 2006 Jul 31. Review.
- Dickinson MC, Kam PCA. Intravascular iodinated contrast media and the anesthesiologist. *Anesthesia* 2008;63:626–634.
- Navasivayam S, Kalra MK, Torres W, Small W. Adverse Reactions to Intravenous Iodinated Contrast Media: An Update. *Curr Probl Diagn Radiol* 2006;35:164–9.
- Thomsen HS. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines on the safe use of iodinated contrast media. *Eur J Radiol*. 2006 Dec;60(3):307–13. Epub 2006 Sep 11.
- Thomsen HS, Morcos SK. Contrast-medium-induced nephropathy: is there a consensus? A review of published guidelines. *Eur J Radiol* 2006;16:1835–40.
- Thomsen HS, Morcos SK, Barrett BJ. Contrast-induced nephropathy: the wheel has turned 360 degrees. *Acta Radiol* 2008;49:646–57.
- Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, Hartwig KC, Sonel AF, Fine MJ, Palevsky PM. Prevention, incidence and outcomes of contrast-induced acute kidney injury. *Arch Intern Med* 2008;168:1325–32.
- Wong GT, Irwin MG. Contrast-induced nephropathy. *Br J Anaesth* 2007;99:474–83.
- Katzberg RW, Barrett BJ. Risk of iodinated contrast material-induced nephropathy with intravenous administration. *Radiology* 2007;243:622–8.
- Newhouse JH, Kho D, Rao QA, Starren J. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:376–82.
- Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RS. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008;148:284–94.