

Ulf Nyman, docent, röntgenavdelningen, Lasarettet i Trelleborg (*ulf.nyman@skane.se*)

Sven-Ola Hietala, professor, röntgenavdelningen, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Mikael Hellström, professor, röntgenavdelningen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Peter Aspelin, professor, röntgenavdelningen, Huddinge Universitetssjukhus

Peter Björkdahl, specialistläkare, röntgenavdelningen, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Ulf Albrechtsson, docent, röntgenavdelningen, Universitetssjukhuset, Lund

Anders Magnusson, professor, röntgenavdelningen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Klas Måre, professor, röntgenavdelningen, Universitetssjukhuset, Linköping

Carl Törnquist, med dr, röntgenavdelningen, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Hans Ringertz, professor, röntgenavdelningen, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Gunnar Sterner, docent, njurmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Gunnar Westberg, professor, njurmedicinska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Christian Berne, professor, medicinska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Jodhaltiga röntgenkontrastmedel och nefropati – nya rekommendationer

Skattat kreatininclearance ger bättre bedömning av njurfunktion och dos

■ Moderna lågosmolära joderade kontrastmedel är mindre nefrotoxiska än föregående generations högsmolära [1-3]. Trots detta är risken för kontrastmedelsinducerad nefropati fortfarande ett dagligt, stort logistiskt problem vid planering och genomförande av röntgenundersökningar som kräver intravaskulära kontrastmedel (t ex angiografi inklusive endovaskulära interventioner, datortomografi, flebografi, urografi).

Detta kan bl a bero på att allt fler äldre och diabetessjuka patienter med reducerad njurfunktion genomgår datortomografi och kateterbaserade angiografiska undersökningar i diagnostiskt och terapeutiskt syfte. Vid båda typer av undersökningar används relativt stora mängder kontrastmedel.

Introduktionen av digital angiografi och spiraldatortomografi gör också att administrationstiden för kontrastmedlen har förkortats avsevärt. Vid datortomografi är exempelvis injektionstiden idag 20–30 sekunder jämfört med 2–3 timmar vid en angiografi på 1970-talet.

Vidare saknas ofta uppgifter om serumkreatinin på röntgenremissen.

Vid bedömning av njurfunktionen förlitar vi oss dessutom enbart på serumkreatinin, vilket kan leda till att den faktiska njurfunktionsnedsättningen underskattas.

De riktlinjer som presenteras i denna artikel (Fakta 1) avser att förhindra uppkomsten av nefropati inducerad av kontrastmedel.

SAMMANFATTAT

Risken för kontrastmedelsinducerad nefropati är ett stort problem hos patienter med nedsatt njurfunktion vid undersökningar som kräver jodhaltiga intravaskulära kontrastmedel.

Vid bedömning av patientens njurfunktion är det vanskligt att förlita sig på serumkreatinin; kreatininclearance är ett bättre mått.

En grov skattning av kreatininclearance kan göras med hjälp av serumkreatininvärde, ålder, vikt och kön.

Kontrastmedelsdosen bör relateras till skattat kreatininclearance.

Riktlinjerna är baserade på en rapport från European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Contrast Media Safety Committee <www.esur.org> [1], vetenskaplig litteratur och översiktsartiklar [1-11] samt klinisk erfarenhet. ESURs rapport [1] bygger på konsensus från en enkätundersökning bland medlemmar i ESUR och utvalda nefrologer, radiologer och biomedicinare som forskar inom området. ESURs rap-

**Artikelförfattarna representerar
följande organisationer:**

Svensk förening för medicinsk radiologi

Ulf Nyman, Sven-Ola Hietala, Mikael Hellström
Referensgrupp: Peter Aspelin, Peter Björkdahl, Ulf Albrechtsson,
Anders Magnusson, Klas Måre, Carl Törnquist
Socialstyrelsens vetenskapliga råd: Hans Ringertz

Svensk njurmedicinsk förening

Gunnar Sterner
Socialstyrelsens vetenskapliga råd för njurmedicin: Gunnar Westberg

Svensk förening för diabetologi

Christian Berne

port innefattar ej en evidensbaserad systematisk analys av vetenskapliga studier.

Definition

Kontrastmedelsinducerad nefropati definieras som försämrad njurfunktion med kreatininstegring inom 3 dygn på ≥ 25 procent eller $44 \mu\text{mol/l}$ (baserat på gräns för äldre enhet: $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$) över utgångsvärdet efter en kontrastmedelsundersökning och utan annan förklaring. En kraftig försämring kan definieras som en stegring på ≥ 50 procent eller $88 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 1,0 \text{ mg/dl}$).

Incidens och klinik

Incidensen av nefropati utlöst av kontrastmedel anges, med dagens röntgenkontrastmedel, till < 5 procent hos patienter med normal njurfunktion och till $10-30$ procent hos patienter med nedsatt njurfunktion [1]. I en prospektiv studie fann man att sannolikheten för kontrastmedelsinducerad nefropati steg exponentiellt vid kreatinivärden över $106 \mu\text{mol/l}$ [12].

Noterbart är också att i en studie med enbart inläggande patienter uppvisade 3 procent av patienterna i en kontrollgrupp, som undersöktes med ultraljud och datortomografi utan kontrast, en övergående mer än 50-procentig kreatininstegring [13], vilket illustrerar att andra faktorer än enbart kontrastmedel kan förklara en kreatininstegring. Njurfunktionsnedsättningen vid nefropati inducerad av kontrastmedel når vanligtvis sitt maximum inom 3-4 dagar och återgår till utgångsvärdet inom 1-2 veckor. En bestående kreatininstegring förekommer knappast hos patienter utan kända riskfaktorer. Oliguri eller dialyskrävande uremi inträffar hos mindre än 5 procent av patienterna med nedsatt njurfunktion [3, 11].

Risken måste dock relateras till grad av njurfunktionsnedsättning, övriga riskfaktorer, kontrastmedelsdos, indirekt eller direkt kontrastexponering av njurarna samt administrationsstid.

Intravaskulära jodkontrastmedel

Jodhaltiga kontrastmedel är starkt koncentrerade vattenlösliga trijoderade bensenderivat med en molär koncentration av kontrastmedelsmolekyler varierande från 0,2 till 1,1 mol/l. Koncentrationen anges dock traditionellt efter den attenuerande atomen i mg jod (I) per ml. Kontrastmedlen klassificeras ofta utifrån deras varierande osmolalitet som hög-, låg- eller isoosmolära. Högosmolära medel finns inte längre på den svenska marknaden. Dagens joniska dimerer (ioxaglat) och

II Fakta 1

Summering och rekommendationer

Definition av kontrastmedelsinducerad nefropati

– Ökning av serumkreatinin ≥ 25 procent eller $44 \mu\text{mol/l}$ inom 3 dygn efter en kontrastmedelsundersökning, utan annan etiologi.

Riskfaktorer

- Nedsatt njurfunktion, speciellt vid diabetes.
- Dehydrering.
- Hjärtinsufficiens.
- Hypotension.
- Hypoxiska tillstånd.
- Hög ålder (> 70 år).
- Andra nefrotoxiska substanser, t ex icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel.

Krav på remitterande läkare

- Analysera riskfaktorer.
- Ange eller negera riskfaktorer på remissen.
- Vid riskfaktorer ange serumkreatinin och provtagningsdatum.
- Se till att patienten är välhydrerad.

Krav på undersökande läkare

- Kontrollera njurfunktion (serumkreatinin).
- Analysera riskfaktorer.
- Diskutera andra metoder med remitterande läkare.
- Kontrollera hydrering och instruera patient/avdelning om fortsatt hydrering efter undersökningen.
- Skatta kreatininclearance.
- Injicera minsta möjliga kontrastmedelsdos.

Undvik

- Mannitol och diuretika, särskilt loop-diuretika, i preventivt syfte.
- Upprepade kontrastmedelsundersökningar eller stora kirurgiska ingrepp inom 2-3 dagar och innan serumkreatinin kontrollerats.

Kontroll

- Följ diures och njurfunktion minst 2-3 dagar efter undersökning på riskpatienter.

icke-joniska monomerer (iohexol, iopamidol, iopromid, ioversol, iomeprol och iobitridol) benämns alla lågosmolära. Detta kommer sig av att de har lägre osmolalitet än tidigare generationers joniska monomerer, som därför kallas hög-osmolära. Lågosmolära medel är ändå hypertona relativt plasma i alla tillgängliga koncentrationer över 150 mg I/ml . Osmolaliteten vid olika koncentrationer är:

- 150 mg I/ml – ca 300 mosmol/kg kroppsvikt (isoosmolär med vävnadsvätska/blod)
- 200 mg I/ml – ca 400 mosmol/kg kroppsvikt
- 300 mg I/ml – ca 600 mosmol/kg kroppsvikt
- 370 mg I/ml – ca 800 mosmol/kg kroppsvikt

Den senaste generationens kontrastmedel, icke-joniska dimerer (iodixanol), är isoosmolära i alla kommersiellt tillgängliga koncentrationer mellan 150 och 320 mg I/ml .

Farmakokinetik. Efter intravaskulär injektion fördelar sig kontrastmedlen snabbt i det extracellulära rummet. Om njurfunk-

Tabell I. Kontrastmedelsdoser, administrationssätt och -tid samt typ av njurexponering vid olika undersökningar med jodhaltiga kontrastmedel.

Typ av undersökning	Dos i g jod	Administrationssätt	Administrationstid	Njurexponering
Datortomografi	30–45	intravenöst	10–30 s	Indirekt
Flebografi	15–30	intravenöst	<10 min	Indirekt
Urografi	15–30	intravenöst	1–2 min	Indirekt
Angiografi/intervention ¹	<90	intraarteriellt	15 min – timmar	Direkt
Angiografi/intervention, icke-renal ²	<90 ³	intraarteriellt	15 min – timmar	Indirekt

¹Inklusive juxta- och suprarenala aortografier, eftersom kontrastmedlet når njurarna »direkt« utan att passera vensystemet.

²Kontrastmedlet passerar minst en kapillärbädd och vensystemet innan det »indirekt« når njurarna, t ex koronar, cerebral, arm, infrarenal, aortofemoral samt mesenterieell arteriografi.

³Vid angiografi och endovaskulära interventioner överstiger doserna sällan 90 g jod, även om doser upp till 300 g jod finns rapporterade hos njurfriska individer [9].

II Fakta 2

Riskfaktorer

- Nedsatt njurfunktion, speciellt i kombination med diabetes mellitus, är den enskilt viktigaste riskfaktorn. Speciell försiktighet bör anammas för diabetiker med proteinuri, eftersom det indikerar nefropati med kärlskador. Det bör observeras att diabetes vid normal njurfunktion i sig inte utgör någon riskfaktor.
- Tillstånd med akut försämrad njurfunktion (hjärtinsufficiens, hypotension, hypoxi, akut glomerulonefrit etc) oavsett kreatininvärde, eftersom det kan dröja något dygn innan det stiger.
- Dehydrering.
- Hög ålder (>70 år), eftersom antalet funktionsdugliga glomeruli reduceras med stigande ålder.
- Samtidig administration av andra nefrotoxiska substanser, t ex icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, vissa antibiotika (t ex gentamicin) och cytostatika (t ex mitomycin).
- Hög kontrastmedelsdos och -osmolalitet.

tionen är normal utsöndras >99 procent av injicerad mängd via glomerulär filtration och <1 procent via gallvägar, tarm, svettkörtlar m m. Halveringstiden vid normal njurfunktion är 1–2 timmar, och nära 100 procent av injicerat kontrastmedel utsöndras inom ett dygn. Uremiska patienter löper ringa risk att utveckla lungödem med dagens låg- och isoosmolära kontrastmedel. Därför behöver inte rutinmässig hemodialys tillgripas efter en kontrastundersökning [14]. Vid uremi elimineras kontrastmedlen långsamt extrarenalt, huvudsakligen via mag-tarmkanalen, utan nedbrytning i kroppen.

Administration. Kontrastmedelsdos, administrationstid och injektionsställe varierar påtagligt mellan olika typer av undersökningar enligt exempel i Tabell I.

Patofysiologi

Patofysiologin vid nefropati inducerad av kontrastmedel kan förklaras av flera mekanismer som påvisats i djurexperiment och som väsentligen manifesterar sig i medullär hypoxi och reducerad renal perfusion [6, 15]. Det har på ett övertygande sätt visats att många av de patofysiologiska mekanismerna till övervägande del beror på kontrastmedlets osmotiska effekter: dels osmotisk belastning på njurtubuli, dels hemoreologiska effekter på blodet av hyperosmolära medel som injicerats direkt i njurartären. Observera att även isoosmolära kontrastmedel innebär en osmotisk belastning på njurarna och att de är potentiellt nefrotoxiska.

Medullär hypoxi. Medullär hypoxi kan orsakas av en ökning av den syrgaskrävande tubulära återresorptionen av natrium i

den uppåtstigande delen av Henles slynga till följd av kontrastmedelsinducerad osmotisk diures och natriures i kombination med bristande syrgastillförsel. Det senare kan orsakas av reducerad renal perfusion (se nedan) eller bristande kompensatorisk vasodilatation sekundärt till reducerad cirkulerande blodvolym (dehydrering, chock, hjärtsvikt) eller defekter i de vasodilatatoriska mekanismerna (t ex prostaglandin- och kväveoxidsyntes) på grund av diabetes, ateroskleros, ålder och farmaka (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel såsom salicylsyra och indometacin).

Reducerad renal perfusion. Kontrastmedelsinducerad hypoperfusion av njurarna kan ha flera orsaker:

- Kontrastmedelsinducerad osmotisk diures och natriures, som kan aktivera den tubuloglomerulära återkopplingen i macula densa med åtföljande frisättning av vasospastiska substanser, t ex adenosin och angiotensin II.
- Direkt frisättning av vasospastiska substanser som adenosin och endotelin, oberoende av kontrastmedlets osmolalitet.
- Hemoreologiska effekter med försämrad mikrocirkulation till följd av spikklubbekbildning och förstuvning av röda blodkroppar efter injektion av hyperosmolära kontrastmedel direkt i njurartären.
- Vaskulär kompression sekundärt till förhöjt intrarenalt tryck är en omdiskuterad mekanism, som ansetts kunna orsakas av ett ökat intratubulärt tryck på grund av tubulär obstruktion (urater, oxalater eller abnorma proteiner) eller osmotisk diures.

Riskfaktorer

En rad faktorer har genom åren presenterats som relaterade till kontrastmedelsinducerad nefropati. Konsensus om vilka faktorer som torde vara de mest väsentliga presenteras i Fakta 2.

Kronisk dialys. Inverkan av kontrastmedel på kvarvarande njurfunktion hos patienter i kronisk hemo- eller peritonealdialys har inte studerats systematiskt. Det är därför inte klarlagt i vilken utsträckning undersökningar med jodkontrastmedel skadar restnjurfunktionen och diuresen hos dessa patienter. Den allmänna uppfattningen bland njurmedicinare är dock att kontrastmedelsundersökningar kan utföras om det är indicerat och om alternativa metoder som ultraljud redan utnyttjats. Kontrastmedelsdoserna bör i möjligaste mån minimeras för att inte riskera att kvarvarande funktion eventuellt slås ut helt. Patienter i dialys bör inte aktivt hydreras i samband med undersökningen utan i stället inta sin normala dygnsdos av vätska för att undvika risk för ödem.

Allmänna riktlinjer för prevention hos riskpatienter

Det bör observeras att både radiolog och remitterande läkare har ett medikolegalt ansvar för att adekvata preventiva åtgärder genomförs för att förhindra uppkomsten av nefropati vid

II Fakta 3

Riktlinjer för prevention

- Värdera graden av njurfunktionsnedsättning, förekomst av diabetes och övriga riskfaktorer
- Överväg metoder som ej kräver jodhaltiga kontrastmedel (t ex ultrasonografi, datortomografi utan intravenös kontrast, magnetisk resonanstomografi eller skintigräfi).
- Serumkreatinin, provtagningsdatum och vikt skall anges på remissen vid alla angiografier samt inför intravenösa kontrastundersökningar hos patienter med riskfaktorer för kontrastmedelsinducerad nefropati. Ange alltid riskfaktorerna.
- Hydrera! Alla patienter med nedsatt njurfunktion bör ha god diures och vara välhydrerade både före och efter undersökningar med jodhaltiga kontrastmedel. Vänta om möjligt med undersökningen tills adekvat hydrering har genomförts: ≥ 100 ml/tim peroral dryck eller intravenös vätska under 4–12 timmar före och 12–24 timmar efter undersökningen med hänsyn tagen till eventuell hjärt-/njursvikt eller andra riskfaktorer för lungödem.
- Använd minsta möjliga dos av låg- eller isoosmolära kontrastmedel med hänsyn tagen till injektionsplats och administrationstid. Vid direktexponering av njurartärerna bör enbart isoosmolära lösningar användas.
- Sätt ut andra nefrotoxiska substanser minst 24 timmar före undersökningen (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel!).
- Följ diures och njurfunktion minst 2–3 dygn efter undersökningen.
- Undvik upprepade kontrastmedelsundersökningar med kort intervall eller större kirurgiska ingrepp i nära anslutning efter kontrastmedelstillförelse. Kontrollera serumkreatinin efter 2–3 dygn inför ny undersökning eller operativt ingrepp.
- Undvik preventivt given mannitol och diuretika, speciellt loopdiuretika (furosemid).

röntgenundersökning med intravaskulära kontrastmedel. Det gäller inte minst akut sjuka patienter, som skall genomgå datortomografi med stora doser kontrastmedel. Riktlinjerna för prevention framgår av Fakta 3. Värdet av olika kärldilaterande medel är omdiskuterat [6] och kan hos diabetiker till och med potentiellt njurskadan, möjligen på grund av ett »steal-fenomen« där den syrefattiga medullan berövas blod om vasodilatationen huvudsakligen sker i cortex [16]. Omedelbar hemodialys efter en kontrastmedelsundersökning har ingen bevisad profylaktisk effekt [17].

Acetylcystein. Nyligen har två randomiserade placebokontrollerade studier publicerats, man fann där en skyddande effekt av acetylcystein hos patienter med reducerad njurfunktion [18, 19]. Det har spekulerats över om acetylcysteins profylaktiska effekt skulle kunna bero på dess antioxidativa egenskaper. Därigenom skulle fria syreradikaler, bildade sekundärt till den medullära hypoxin, reduceras och celledöd förhindras. Acetylcystein kan också ha vasodilatatoriska effekter via kväveoxid [20]. Resultaten i de två studierna är synnerligen intressanta med tanke på att acetylcystein är billigt, lättillgängligt, lätt att administrera och har begränsade biverkningar. Innan man ger generella rekommendationer för patienter med nedsatt njurfunktion bör resultaten konfirmeras i större randomiserade studier, speciellt som ytterligare en mindre prospektiv randomiserad placebokontrollerad studie [21] och en retrospektiv jämförelse [22] nyligen presenterats och ej visade någon signifikant effekt av acetylcystein.

Bedömning av njurfunktion

Serumkreatinin kan ha ett begränsat värde som mått på njur-

II Fakta 4

Kontrastmedelsreduktion vid angiografi

Olika sätt finns att minska doserna av kontrastmedel hos patienter som har ökad risk för kontrastmedelsinducerad nefropati och som behöver genomgå angiografi och/eller kärlintervention:

- Undersökningar planeras efter tidigare utförda icke-invasiva undersökningar (ultraljud, datortomografi [t ex icke-kontrastförstärkt undersökning för att identifiera njurartärvägningarna för bästa projektion inför en renal angiografi avseende njurartärstenos] och magnetisk resonanstomografi).
- Biplan (koronarangiografi) används.
- Lägre kontrastmedelskoncentrationer än vanligt används, speciellt vid digital subtraktionsangiografi och vid injektioner i eller i närheten av njurartärerna, där isoosmolära koncentrationer bör användas.
- Koldioxid som kontrastmedel används vid infradiafragmala arteriografier och vid kateterbaserade venografier i avsaknad av höger-vänstershuntar.
- Selektiva undersökningar utförs i stället för aortainjektioner, speciellt vid aortofemoral angiografi.
- Kärl ockluderas temporärt för att styra kontrastmedlet från »friska« kärllområden, som inte är aktuella för undersökning, till det aktuella sjuka kärllområdet, t ex genom att använda blodtrycksmanschetter för att stänga cirkulationen till »friska« benet under kontrastinjektion och bildtagning av kontralaterala »sjuka« benet vid femoralisangiografi.
- Tryckmätning utförs av misstänkta kärlstenoser i stället för att värdera signifikansgraden med upprepade kontrastinjektioner i olika projektioner.

funktion, inte minst vid värden nära de normala, om ingen hänsyn tas till ålder, muskelmassa och kön. Njurfunktionen sjunker naturligt med åldern, vilket innebär att äldre individer kan vara känsligare för kontrastmedelspåverkan. Eftersom äldre individer, särskilt kvinnor, inte sällan har liten muskelmassa kan serumkreatinin vara normalt trots nedsatt njurfunktion. Det krävs ofta en 50-procentig nedsättning av den glomerulära filtrationen innan en kreatininstegring kan påvisas.

Det bör också uppmärksammas att hos diabetiker åter speglar serumkreatinin sämre en nedsättning av glomerulär filtration än hos friska.

Skattning av kreatininclearance. Kreatininclearance är ett bättre mått på njurfunktionen men är omständligt att mäta i klinisk rutin, eftersom det kräver 24-timmars urinsamling. Med utgångspunkt i serumkreatininvärde, ålder, vikt och kön kan en grov skattning av kreatininclearance göras med hjälp av Cockcrofts och Gaults formel [23, 24]. Den finns tillgänglig på Fass hemsida <<http://www.fass.nu/avsnitt/Kreatinin.asp>>. Formeln skiljer sig med en faktor 1,2 mellan kvinnor och män:

$$\text{Kvinna, 80 år, 50 kg: } \frac{(140-80) \times 50}{100} = 30 \text{ ml/min}$$

$$\text{Man, 50 år, 80 kg: } \frac{1,2 \times (140-50) \times 80}{100} = 86 \text{ ml/min}$$

Kvinnor med normal njurfunktion har ett kreatininclearance på cirka 75–115 ml/min och män 85–125 ml/min. Skattning av kreatininclearance enligt Cockcrofts och Gaults formel hos

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS

II Fakta 5

Kontrastmedelsreduktion vid datortomografi

Exempel på hur kontrastmedel kan reduceras vid datortomografi hos patienter i riskzon för kontrastmedelsinducerad nefropati:

- Rutinmässiga buk- och/eller toraxundersökningar: Utför först undersökning utan kontrastmedel och ta därefter ställning till kontrastmedelsförstärkt undersökning, eventuellt av begränsat område, med reducerad dos.
- Aortadissektion: Kan diagnostiseras genom att injicera 50 ml av 300 mg I/ml (15 g jod!) och utföra sekvenssnitt var 10–15 sekund under 60–90 sekunder på en och samma nivå genom mitten på aorta ascendens, varvid aorta descendens inkluderas automatiskt (ytterligt sällsynt med isolerade dissektioner i aorta abdominalis). Med flerskiktsdatortomografi torde större delen av aorta thoracica kunna undersökas med denna joddos.
- Trauma: Undersökningen utförs först utan kontrast, använd sedan reducerad kontrastmedelsdos för att kartlägga oklarheter; det kan ofta räcka med 15–20 g jod för att få relativt bra kontrastuppladdning i lever, mjälte och njurar eller för en kort spiraldatortomografi genom arcus aortae om ruptur misstänks.
- Lungemboli: På äldre magra patienter (kvinna 80 år, 50 kg, serumkreatinin 100 µmol/l = skattat kreatininclearance 30 ml/min) fås adekvata undersökningar med halverad dos, dvs 140 ml av 140 mg I/ml (20 g jod) jämfört med de vanligt förekommande 120–150 ml av 300 mg I/ml.
- Differentialdiagnostik mellan cysta, tumör, venös kärlemisbildning (»kavernösa hemangiomer«) etc kan utföras med 50 ml av 300 mg I/ml (15 g jod) och sekvenssnitt på en och samma nivå centralt genom förändringen.
- Misstanke om rupturerat aortaaneurysm: Kräver ej kontrastmedel för primär diagnostik, eftersom extravasalt blod specifikt kan diagnostiseras med datortomografi; kontrastmedel kan vara indicerat om en endovaskulär behandling planeras.

två olika patienter, båda med serumkreatinin på 100 µmol/l, kan ge följande divergerande resultat:

Kvinnor: $\frac{(140 - \text{ålder i år}) \times \text{vikt i kg}}{\text{serumkreatinin } (\mu\text{mol/l})}$

Män: 1,2 × formeln för kvinnor

Observera att en 40-årig kvinna på 60 kg och ett serumkreatinin på 200 µmol/l erhåller samma skattade kreatininclearance som en 80-årig kvinna med serumkreatinin 100 µmol/l i exemplet ovan.

Cockrofts och Gaults formel har vissa begränsningar. Kreatininclearance kan t ex överskatta glomerulär filtration hos adipösa patienter, där vikten snarare speglar mängden fettvävnad än muskelmassan. Formeln gäller ej för individer under 20 år (se Fass hemsida).

Kontrastmedelsdosering vid datortomografi

Datortomografi är den enskilda undersökning som idag sammantaget bidrar med den största renala kontrastmedelsbelastningen. Detta hänger samman med dosernas storlek, injektionshastighet och att antalet undersökningar vida överstiger dem vid urografi, angiografi och flebografi. Därför kan datortomografi idag vara den undersökning som orsakar flest fall av kontrastmedelsinducerad nefropati.

Vid datortomografi och även urografi på »njurfriska« vuxna individer har traditionen många gånger bjudit att använda

en fix dosering utan hänsyn tagen till kroppsstorlek, frågeställning eller undersökningsområde. Typiska standarddosor av 300 mg I/ml vid olika undersökningar med spiraldatortomografi är 100, 125 eller 150 ml. Kontrastmedelsdoseringen vid angiografiska undersökningar inklusive venografier styrs i stor utsträckning utifrån behovet att kartlägga kärlanotomi/patologi och med hänsyn tagen till njurfunktion. De individuella variationerna vad gäller dosering blir härvidlag stora. Exempel på angiografisk teknik för att kunna reducera kontrastmedelsdoserna presenteras i Fakta 4.

Hos barn som undersöks med urografi och datortomografi individualiseras doserna likaså och baseras på barnets kropps-vikt. Men detta sker alltså inte alltid hos vuxna individer.

I samband med införandet av kontrastförstärkning med gadoliniumbaserade kontrastmedel vid magnetisk resonanstomografi blev det omedelbart rutin att på vuxna individer dosera efter kropps-vikt. Det finns all anledning att också införa dosering efter kropps-vikt när jodhaltiga kontrastmedel används vid datortomografi för att undvika onödig överdosering och risk för nefropati. Det händer också att patienter med endast lätt förhöjt serumkreatinin kategoriskt nekas en datortomografiundersökning därför att »det krävs så stor kontrastmedelsdos«, när i själva verket en betydligt mindre dos anpassad efter kropps-vikt skulle vara tillräcklig för adekvat diagnostik utan påtaglig risk för nefropati (Fakta 5).

Om standarddosor på 100–150 ml av 300 mg I/ml (30–45 g jod) vid spiraldatortomografi med enkelsnittsteknik av buk eller vid frågeställningar som aortadissektion och lungemboliserings anses tillräckliga hos en person på 90 kg, motsvarar det en dos på cirka 0,3–0,5 g jod/kg kropps-vikt. Om en dos på 0,3–0,5 g jod/kg kropps-vikt appliceras på en person på 50 kg skulle dosen teoretiskt kunna sänkas med nära 50 procent, dvs 15–25 g jod, med bevarat diagnostiskt utbyte.

Initiala erfarenheter av att omsätta detta resonemang i praktiken har visat sig ge fullt tillräcklig kontrastförstärkning hos äldre magra individer samtidigt som risken för nefropati reduceras.

Kontrastmedelsdos i förhållande till njurfunktion

Det finns inga systematiska vetenskapliga studier som analyserat sambandet mellan graden av njurfunktionsnedsättning och antal riskfaktorer, undersökningstyp, injektionsställe, administrationshastighet och den kontrastmedelsdos som skulle kunna ges utan risk för nefropati.

Maximal kontrastmedelsdos till patienter med normal njurfunktion (glomerulär filtration cirka 80–120 ml/min) var redan på 1970-talet vid vissa svenska röntgenavdelningar empiriskt begränsad till 90 g jod vid angiografi med högosmolära kontrastmedel.

I en neuroangiografisk studie på 228 patienter med normalt serumkreatinin gavs i medeltal 99 g jod (variationsvidd 75–240 g jod) av lågosmolärt kontrastmedel utan att någon patient utvecklade patologiska kreatininvärden [25]. I samband med kranskärlsinterventioner har patienter med normal njur- och hjärtfunktion tolererat över 500 ml av 320 mg I/ml isosmolära dimerer (iodixanol, 166–326 g jod) utan tecken på nefropati [9].

Om en kontrastmedelsundersökning måste utföras på en patient med reducerad njurfunktion finns dock all anledning att försöka relatera dosen till graden av njurfunktionsnedsättning, eftersom risken för nefropati anses öka med ökande doser [3, 6, 8].

Det har också visat sig i en studie av McCullough och medarbetare [11] omfattande 1 826 respektive 1 869 kranskärlsinterventioner fördelade på två grupper. De fann att kontrastmedelsdos, diabetes och njurfunktion bestämd med ett skat-

Tabell II. Risk för att utveckla dialyskrävande kontrastmedelsinducerad nefropati med en kontrastmedelsdos på cirka 90 g jod vid kranskärlsintervention [11]. (I studien anges 250 ml men ej koncentrationen av kontrastmedlen; vi har antagit att man använt de för koronarinterventioner vanliga koncentrationerna 370 mg I/ml för diatrizoat och 320 mg I/ml för ioxaglat.)

Skattat kreatininclearance ¹ (ml/min)	Procentuell risk	
	Diabetiker	Ikke-diabetiker
50	0,2	0,04
40	2	0,3
30	10	2
20	43	12
10	84	48

¹Beräknat enligt Cockcrofts och Gaults formel.

tat kreatininclearance enligt Cockcrofts och Gaults formel utgjorde oberoende riskfaktorer för att utveckla akut dialyskrävande kontrastmedelsinducerad nefropati. Man beräknade också teoretiskt den procentuella risken för att inducera dialyskrävande nefropati i relation till skattat kreatininclearance (Tabell II) förutsatt en kontrastmedelsdos på cirka 90 g jod i form av högosmolärt diatrizoat (1 225 av 1 826 patienter) och lågosmolärt ioxaglat (824 av 1 826 patienter).

De patienter som utvecklade dialyskrävande nefropati erhöi i medeltal 280 ml kontrastmedel (variationsvidd 100–470 ml) och hade i medeltal ett skattat kreatininclearance på 24 (variationsvidd 7,5–46) ml/min.

Således utvecklade ingen patient (inte heller någon diabetiker) med ett skattat kreatininclearance över 46 ml/min dialyskrävande nefropati.

Kontrastmedelsdos i förhållande till kreatininclearance

Om vi antar att njurtoxiciteten är linjärt proportionell till kontrastmedelsdosen över en viss tröskelnivå, att dosen i gram jod numeriskt anpassas till skattat kreatininclearance och att ett konsekvent användande av låg-/isoosmolära kontrastmedel ytterligare skulle halvera den toxiska effekten [2, 3], så skulle teoretiskt sett risken för allvarlig nefropati kunna reduceras till de värden som anges i Tabell III.

Vid ett skattat kreatininclearance på 30 ml/min och en dos på 30 g jod skulle teoretiskt risken för dialyskrävande nefropati i McCulloughs och medarbetares exempel kunna reduceras med en faktor 6: dvs från 10 till 1,7 procents risk för diabetiker och från 2 till 0,3 procent för ikke-diabetiker. Som jämförelse kan nämnas att i amerikansk litteratur [8, 26, 27] finns en formel rekommenderad för »säker« kontrastdosering i relation till serumkreatinin som skulle ge betydligt högre dosering. Cigarroas formel [26] lyder:

$$\frac{5 \text{ ml kontrastmedel per kg kroppsvikt}}{\text{serumkreatinin (mg/dl)}}$$

Formeln användes empiriskt vid hjärtangiografier med högosmolära kontrastmedel, koncentration 370 mg I/ml, och har utvärderats retrospektivt på endast 115 patienter med nedsatt njurfunktion. En 70-årig kvinna vägandes 75 kg och med ett serumkreatinin 177 $\mu\text{mol/l}$ ([2,0 mg/dl], motsvarande ett skattat kreatininclearance på 30 ml/min) skulle enligt Cigarroas formel kunna erhålla en dos på 70 g jod högosmolärt medel.

Anpassas joddosen i stället numeriskt till skattat kreatininclearance enligt vårt resonemang i det aktuella fallet skul-

Tabell III. Teoretisk risk för allvarlig kontrastmedelsinducerad nefropati om kontrastmedelsdosen i gram jod numeriskt anpassas till skattat kreatininclearance och enbart låg-/isoosmolära kontrastmedel används (uträknat från Tabell II).

Skattat kreatininclearance (ml/min)	Kontrastmedelsdos (g jod)	Procentuell risk	
		Diabetiker	Ikke-diabetiker
50	50	0,06	0,01
40	40	0,4	0,07
30	30	1,7	0,3
20	20	4,8	1,3
10	10	4,7	2,7

le den högst bli 30 g. Genom att använda låg-/isoosmolära kontrastmedel skulle denna maxdos teoretiskt vara endast en fjärdedel så toxisk som maxdosen enligt Cigarroas formel.

ESURs konsensusgrupp [1] ansåg nyligen att följande volymer av lågosmolära kontrastmedel (300 mg I/ml) utgör en riskfaktor för kontrastmedelsinducerad nefropati (utan att definiera typ av undersökning, injektionsplats eller -tid):

Serumkreatinin <130 $\mu\text{mol/l}$:	300–400 ml (90–120 g I)
Serumkreatinin 130–300 $\mu\text{mol/l}$:	150 ml (45 g I)
Serumkreatinin >300 $\mu\text{mol/l}$:	100 ml (30 g I)

Om den kvinnliga patienten i vårt tidigare exempel (70 år, 75 kg) haft ett serumkreatinin på 300 $\mu\text{mol/l}$, motsvarande skattat kreatininclearance på 17,5 ml/min, skulle hon enligt ESURs rekommendationer tillåtas en dos på 45 g jod men endast 17,5 g jod om dosen relaterades till skattat kreatininclearance.

Resonemanget att låta det numeriska värdet av ett skattat kreatininclearance utgöra ett riktmärke för maximal kontrastmedelsdos i gram jod ger alltså betydligt lägre doser än den amerikanska rekommendationen och europeisk konsensus. Teoretiskt skulle risken för dialyskrävande nefropati kunna reduceras till enstaka procent. Fortfarande finns dock en viss risk för övergående eller ikke dialyskrävande permanent njurfunktionsnedsättning.

Hänsyn måste också tas till administrationstid. McCulloughs och medarbetares [11] beräkningar är gjorda vid koronarinterventioner, som kan ta en timme eller mer i anspråk, medan injektionstiderna vid en spiraldatortomografi är kortare än minuten.

Vid läkarstämman 2001 presenterades en retrospektiv genomgång av ett ettårsmaterial av 733 konsekutiva spiraldatortomografier i samband med kliniskt misstänkt lungemboli där 30–45 g jod injicerades på 20–30 sekunder. Totalt 95 procent av patienterna hade ett initialt serumkreatinin <150 $\mu\text{mol/l}$, alltså säkerligen många äldre med serumkreatinin kring 30–50 ml/min.

Man fann >25 procents stegring av serumkreatinin under första veckan efter undersökningen hos 12 procent av patienterna (32/251) där serumkreatinin kontrollerats; 3,5 procent (18/517) hade en kvarstående kreatininstegring efter mer än en vecka [28]. Inget fall av dialyskrävande nefropati noterades dock.

Dosering i förhållande till skattat kreatininclearance

Med stöd av ovanstående resonemang, tillgängligt vetenskapligt underlag och klinisk erfarenhet av kontrastmedelsinducerad nefropati vill vi rekommendera att kontrastmedelsdosen i antal gram jod numeriskt relateras till skattat kreatininclearance i ml/min.

Denna rekommendation gäller enbart undersökningar med

indirekt kontrastmedelsexponering av njurarna hos patienter med normal njurfunktion eller kronisk stabil nedsättning av njurfunktionen enligt följande:

- Vid normal njurfunktion (kreatininclearance cirka 80–120 ml/min) bör dosen helst inte överskrida 80–120 g jod.
- Riskpatienter: Väg risk mot nytta och överväg alternativa metoder. Om en undersökning måste genomföras på en riskpatient gäller alltid i första hand minsta möjliga dos.
- Risken för allvarlig kontrastmedelsinducerad nefropati torde vara minimal vid en nedsättning av njurfunktionen motsvarande kreatininclearance $>50 < 80$ ml/min om kontrastmedelsdosen uttryckt i gram jod numeriskt inte överskrider värdet för skattat kreatininclearance.
- Risken för allvarlig kontrastmedelsinducerad nefropati ökar påtagligt när kreatininclearance sjunker under 50 ml/min om stora doser kontrastmedel används. Undersökningstekniken måste därför anpassas till en preciserad frågeställning så att dosen i antal gram jod numeriskt helst underskrider värdet för skattat kreatininclearance med så stor marginal som möjligt utan att undersökningen blir inkonklusiv (ingen nytta – enbart risk!). Hänsyn vid dosering måste också tas till andra riskfaktorer än enbart nedsatt njurfunktion, speciellt diabetes, klinisk frågeställning och egen erfarenhet av kontrastmedelsinducerad nefropati.
- Diagnostisk dos, speciellt vid datortomografi, bör anpassas till den aktuella patientens kroppsvikt.

Särskild försiktighet med kontrastmedelsdosering bör gälla vid:

- direkt kontrastmedelsexponering av njurarna vid aortorenal angiografi/intervention på patient med nedsatt njurfunktion,
- vid akuta tillstånd där serumkreatinin gravt kan underskatta den faktiska njurfunktionsnedsättningen, eftersom serumkreatinin inte hunnit stiga.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW and members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast media induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol* 1999;9:1602-13.
2. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171-8.
3. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1 196 patients: A randomized trial. *Kidney Int* 1995;47:254-61.
4. Katzberg RW. Urography into the 21st century: New contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology* 1997;204:297-312.
5. Morcos SK. Contrast media-induced nephrotoxicity – questions and answers. *Br J Radiol* 1998;71:357-65.
6. Morcos SK. Contrast medium-induced nephrotoxicity. In: Dawson P, Cosgrove DO, Grainger RG, editors. *Textbook of contrast media*. Oxford: Isis Medical Media Ltd; 1999. p. 135-48.
8. Waybill MM, Waybill PN. Contrast media-induced nephrotoxicity: Identification of patients at risk and algorithms for prevention. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:3-9.
10. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990;89:615-20.
11. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-75.
12. Davidson CJ, Hillatky M, Morris KG, Pieper K, Skelton TN, Schwab

SJ, et al. Cardiovascular and renal toxicity of a non-ionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial. *Ann Intern Med* 1989;110:119-24.

13. Parfey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. *N Engl J Med* 1989;320:143-9.
14. Younathan CM, Kaude JV, Cook MD, Shaw GS, Peterson JC. Dialysis is not indicated immediately after administration of nonionic contrast agents in patients with end-stage renal disease treated by maintenance dialysis. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163:969-71.
15. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy. A role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999;34:685-91.
16. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BRC. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes. *Kidney Int* 1994;45:259-65.
18. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180-4.
19. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo W. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (The APART Trial). *Am J Cardiol* 2002;89:356-8.
23. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
24. Gault MH, Longrich LL, Harnett JD, Wesolowski C. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron* 1992;62:249-56.
25. Rosovsky MA, Rusinek H, Berenstein A, Basak S, Setton A, Nelson PK. High-dose administration of non-ionic contrast media: A retrospective report. *Radiology* 1996;200:119-22.
26. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989;86:649-52.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.