

# Röntgen- kontrastmedel och njurskador

## Bättre uppfattning om riskmarkörer och uppföljning behövs



**GUNNAR STERNER**, docent, överläkare, kliniken för njurmedicin och transplantation, Universitetssjukhuset, MAS, Malmö  
**MIKAEL HELLSTRÖM**, professor, överläkare, avdelningen för radiologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg  
**BO LAGERQVIST**, med dr, överläkare, kardiologiska kliniken,

Akademiska sjukhuset, Uppsala  
**PETER ASPELIN**, professor, överläkare, röntgenavdelningen, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge  
**ULF NYMAN**, docent, överläkare, röntgenavdelningen, Lasarettet, Trelleborg  
[ulf.nyman@skane.se](mailto:ulf.nyman@skane.se)

Jodkontrastmedel är ovärderliga vid radiologisk diagnostik av bland annat tumörer, arteriella kärlsjukdomar och venös tromboembolism samt i samband med perkutana vaskulära interventioner (PVI). Vid riksstämman 2007 hölls ett symposium, »Röntgenkontrastmedel och njurskador – Den dolda sjukhusjukvan«, med anledning av den kraftigt ökade förbrukningen av kontrastmedel vid datortomografi (DT) och PVI. Syftet var att öka medvetenheten om riskerna för kontrastmedelsinducerad nefropati (KMN) och att motivera kravet på adekvata uppgifter om njurfunktion och potentiella riskfaktorer på röntgenremissen. KMN kan vara underskattad bland läkemedelsbetingade värdsador, ett generellt problem som belysts i Läkartidningen [1]. Underskattningen kan hänga samman med brister i uppföljningen av patienter i riskzonen för KMN varför problemet lätt negligeras. Vidare saknas kvalitetsregister för detta ändamål inom radiologin. I befintliga register som SCAAR (Svenska koronarangiografi- och angioplastikregistret <<http://www.ucl.ac.uk/scaar>>) och Swedvasc (Svenska kärlregistret <<http://www.karlkirurgi.com/swedvasc.aspx>>) registreras inte systematiskt kreatininvärden dagarna närmast före och efter endovaskulära ingrepp. Fall av KMN rapporteras sällan till röntgenavdelningen eller till Läkeemedelsverket.

Etiologin till njursvikt är inte sällan multifaktoriell, och kontrastmedel som möjlig delorsak kanske inte uppmärksammas. Incidensen i Sverige av KMN är därför okänd, men det är en vanlig komplikation bland patienter med nedsatt njurfunktion, enligt internationell litteratur [2, 3].

Försäljningen av jodkontrastmedel i Sverige har de senaste tio åren nästan fördubblats. Det avspeglar det fortsatta stigande behovet av bilddiagnostik. Förutom primär diagnostik omfattar det även uppföljning av behandlingseffekter (till exempel inom onkologi) och terapi i samband med PVI. År 2007 såldes 32 ton jodkontrastmedel i Sverige, vilket motsvarar 15 ton uttryckt som jodatomer eller cirka 500 000 undersökningar, varav ungefär 300 000 DT om man använder i medeltal 30 gram jod per undersökning (100 ml, 300 mg I/ml). Andra röntgenundersökningar som kräver jodkontrastmedel är till exempel flebografi och urografi.

Den tekniska utvecklingen inom DT och PVI har gjort metoderna lättillgängliga, snabba och tillförlitliga. Även om dagens jodkontrastmedel har en betydligt lägre toxicitet än de som användes för ett 20-tal år sedan [4, 5] kan antalet patienter i riskzonen för biverkningar vara större. Ett ökande antal allt sjukare patienter i den åldrande populationen utsätts för kontrastmedel. Trots att KMN är känt sedan decennier råder det enligt våra erfarenheter i rutinsjukvården fortfarande en förbluffande brist på adekvata röntgenremissuppgifter angående njurfunktion (kreatinin, cystatin C eller skattat GFR) och riskfaktorer, inte minst när det gäller patienter som remitteras för DT. Om riskfaktorerna är kända för radiologen eller för kärlkirurgen/kardiologen kan undersökningstekniken ofta modifieras så att kontrastmedelsdoserna drastiskt kan reduceras.

### Definition och incidens

KMN definieras enligt European Society of Urogenital Radiology som en njurfunktionsnedsättning (plasmakreatininökning  $\geq 44,2 \mu\text{mol/l}$  (= 0,5 mg/dl) eller  $\geq 25$  procent) inom tre dagar efter intravaskulär injektion av kontrastmedel i avsaknad av annan förklaring [6].

Enligt studier i USA är KMN den tredje vanligaste orsaken till sjukhusförvärd akut njursvikt och den vanligaste orsaken bland läkemedel [7]. KMN uppträder hos mindre än 1 procent i en normalpopulation men kan induceras hos 10–50 procent av patienter med riskfaktorer, ju fler riskfaktorer, desto större risk [8, 9]. Av dem som drabbas av KMN kräver 5–10 procent dialysbehandling [8, 10]. Flertalet studier har genomförts efter koronararteriografi/-angioplastik, men DT-undersökningar har också visat en frekvens av KMN på upp till 20 procent hos riskpatienter [11, 12]. I en av DT-studierna, kritiskt sjuka intensivvårdspatienter med normalt kreatinin [12], krävde 14 procent av dem som utvecklade KMN behandling med hemodialys.

Vissa menar att intraarteriell injektion av kontrastmedel vid till exempel koronararteriografi/-angioplastik skulle utgöra en större risk för KMN än intravenös injektion vid till exempel DT [13, 14]. Det skulle därför vara försvarbart att använda kontrastmedel vid DT även på patienter med allvarligare riskfaktorer (till exempel svårare grad av njurinsufficiens) [14]. Detta resonemang tar vi avstånd från så länge som det saknas jämförande studier mellan DT och till exempel koronararteriografi/-angio-

### SAMMANFATTAT

**Användningen av jodkontrastmedel** vid datortomografi och endovaskulära ingrepp har fördubblats under den senaste tioårsperioden.

**Jodkontrastmedel** kan inducera njurskador med förlängd sjukhusvård, dialysbehov, ökad morbiditet och mortalitet som följd, men drabbar sällan friska individer.

**Nedsatt njurfunktion**, stora kontrastmedelsdoser, dehydrering, diabetes, hjärtsvikt, hypotoni och hypoxi är viktiga riskfaktorer.

**Analys av njurfunktion** och riskfaktorer är primärt remittentens ansvar, men uppgifter saknas ofta på röntgenremissen, vilket äventyrar

patientsäkerheten vad gäller både diagnostik och risk för njurskador.

**Förebyggande åtgärder** omfattar byte till metoder som inte kräver kontrastmedel, optimering av patientens allmäntillstånd inklusive hydrering, minimering av kontrastmedelsdosen och eventuell medikamentell profylax.

**Vid kända riskfaktorer** finns möjligheter att avsevärt reducera kontrastmedelsdoserna, vilket inte alltid utnyttjas.

**Det saknas ett** nationellt kvalitetsregister för kontrastmedelsanvändning, vilket försvårar kartläggning av den verkliga risken för njurskador.

plastik med matchade kontrastmedelsdoser och riskfaktorer. Att det skulle vara en skillnad beroende på administrations-sättet är dessutom svårt att förstå eftersom kontrastmedlet vid de flesta arteriografier (koronar, cerebral, mesenteriell, iliako-femoral, et cetera) först måste passera den lokala kärlbädden och sedan lungcirkulationen (som vid en intravenös injektion) innan det når njurarna. Den till synes större risken vid koronararteriografi/-angioplastik jämfört med DT skulle däremot kunna bero på att hjärtpatienterna har fler riskfaktorer. Vår uppfattning är att samma rekommendationer och restriktioner som utarbetats huvudsakligen baserade på erfarenheter från koronararteriografi/-angioplastik bör också gälla vid DT.

Incidensen av KMN i Sverige är okänd i avsaknad av adekvat uppföljning av njurfunktionen på riskpatienter. I oselektade material av patienter som genomgått koronarinterventioner uppträder KMN i 1–3 procent [9], och i ett DT-material var motsvarande siffra 4,4 procent [15]. Försiktigt räknat kan det betyda 5 000–10 000 fall per år, i värsta fall uppemot 20 000, baserat på 2007 års skattade siffra på 500 000 undersökningar med jodkontrastmedel, fall som sällan upptäcks och där kontrastmedel sannolikt ingår i ett multifaktoriellt orsakssammanhang med sjuka patienter som drabbas av njursvikt.

## Patofysiologi och riskfaktorer

Risken för KMN är relaterad till kontrastmedelsdos, njurfunktion och tillstånd som påverkar njurperfusionen negativt.

KMN beskrevs redan på 1950-talet av Nils Alwall [16], en av pionjärerna bakom hemodialys, men uppmärksammades inte på allvar förrän på 1970-talet. Innan dess var en vanlig rutin vid urografi att öka kontrastmedelsdosen med stigande kreatininvärde för att få ut mesta möjliga diagnostiska information. När riskgrupper identifierats och preventiva åtgärder introducerats reducerades antalet fall av KMN. Trots de mindre toxiska låg- och isoosmolära kontrastmedel, som kom i bruk under 1980- och 90-talen, tycker vi oss se en ökning av KMN och att den i många fall kan kopplas till ökande användning av DT.

Patofysiologin vid KMN är bara delvis kartlagd, och såväl medullär hypoxi, direkt tubulotoxisk skada som tubulär obstruktion har diskuterats som orsaker [17, 18]. Tidigt efter administration av jodkontrastmedel sker en vasodilatation i njurarna, vilket tillsammans med en osmotisk belastning och sekundär natriures ger en ökning av det tubulära transportarbetet (återresorption av natrium) med ökade krav på syre. Detta följs av fördröjd vasokonstriktion, som drabbar framför allt medullan, vilken redan har en relativt sett låg genomblödning. Det är därför inte förvånande att tillstånd som påverkar framför allt genomblödningen i njurarna, till exempel diabetes mellitus, hjärtinkompensation och arterioskleros, oftare är förknippade med KMN.

Riskfaktorer för KMN (Fakta 1) kan delas in i icke påverkbara och påverkbara [9]. Bland de förra kan nämnas nedsatt njurfunktion, speciellt i samband med diabetesnefropati, nedsatt hjärtfunktion (NYHA III/IV), hög ålder, njurtransplantat och arteriosklerotiska manifestationer. Bland viktiga påverkbara riskfaktorer märks kontrastmedelsdos, upprepade undersökningar med kort intervall, lågt plasmalbumin (reducerad plasmavolym), hypotoni, dehydrering, akut hjärtsvikt, grav anemi/hypoxi, kort tidsintervall till stora kirurgiska ingrepp och potentiellt nefrotoxiska farmaka. Metformin (peroralt anti-diabetikum) är inte nefrotoxiskt i sig. Däremot kan KMN leda till försämrade utsöndring av metformin med ackumulering i blodet och risk för potentiellt livshotande laktatacidos [19].

Vid tre kliniska situationer med renal hypoperfusion är KMN speciellt vanligt: nedsatt njurfunktion, reducerad plasmavolym/lågt blodtryck (dehydrering, blödning och lågt P-albumin)

## FAKTA 1

### Patientrelaterade riskfaktorer för KMN [19]

- Njurfunktionsnedsättning (GFR <60 ml/min), speciellt i kombination med andra tillstånd som kan påverka njurfunktionen
- Njursjukdom, framför allt arteriosklerotisk sjukdom
- Diabetes mellitus, både typ 1 och typ 2
- Reducerad blodvolym/renal perfusion
  - dehydrering/blödning/hypotension
  - hjärtsvikt (NYHA III/IV)
  - levercirros (också risk för falskt lågt P-kreatinin)
- Hög ålder (>70 år)
- Nedsatt allmäntillstånd/inneliggande patienter
- Grav anemi, hypoxi och

sepsis

- Nefrotoxiska substanser:
    - daglig konsumtion av NSAID
    - antibiotika, till exempel aminoglykosider, amfotericin
    - cytostatika, till exempel cisplatin, mitomycin
  - Nyligen utsatts för kontrastmedel eller större kirurgi
- Observera* att vid normal njurfunktion utgör inte diabetes mellitus eller myelom riskfaktorer för KMN.
- Transplanterade njurar*  
Litteraturen angående risken för KMN är bristfällig. Risken ska därför behandlas med stor respekt vid kontrastmedelsundersökning av transplanterade njurar.

och hjärtsvikt [9]. När multipla riskfaktorer föreligger samtidigt löper patienten extra stor risk att drabbas. Speciellt frekvent tycks KMN förekomma efter akuta DT-undersökningar där patienten inte varit optimalt förberedd och kontrastmedelsdosen inte justerats för patientens njurfunktion. I Fakta 2 exemplifieras några fall av KMN och vilka åtgärder som kunde ha vidtagits

Poängsystem finns för att förutsäga risken för KMN i samband med koronarangioplastik [9]. Med ett sådant system kan olika riskfaktorer vägas in, och den totala poängsumman visar sig korrelera starkt med utveckling av KMN efter koronarangiografi/-angioplastik. Motsvarande poängsystem för DT-undersökningar saknas, men samma principer torde råda som vid koronarangiografi/-angioplastik.

## Mortalitet och morbiditet

KMN kan förlänga sjukhusvården och leda till ökad såväl morbiditet som mortalitet.

Det finns ett nära samband mellan njurfunktion och kranskärslsjukdom, sannolikt beroende på gemensamma riskfaktorer. I en studie [20] var risken för kardiovaskulära händelser under sex år 38 procent högre vid GFR under 60 ml/min än vid normal njurfunktion. Patienter med njurpåverkan i samband med koronarinterventioner kräver förlängd sjukhusvård och har såväl ökad morbiditet som mortalitet [8]. En stor studie från 1997 visar att patienter utan KMN hade en mycket låg sjukhusmortalitet (cirka 1 procent) medan siffran hos patienter med KMN var 7 procent. Hos patienter som hamnade i dialys efter undersökningen steg KMN till 35 procent [10]. Mortalitetens ökning kan förklaras med den ökade komorbiditet som är förenad med nedsatt njurfunktion. En studie med kontrollpatienter med matchad komorbiditet tydde dock på att den ökade mortaliteten inte förklarades enbart av patientens bakomliggande sjukdomstillstånd [21]. I en nyligen publicerad studie var även KMN efter intravenösa kontrastmedelsinjektioner (95 procent DT) en oberoende riskfaktor för död inom 30 dagar. Den var dessutom en större riskfaktor än intraarteriella injektioner (76 procent koronarangiografier och PCI) [22].

Trots en ökad risk för KMN hos patienter med nedsatt njurfunktion efter koronarangioplastik har man inte visat att den

## »Undersökarens dilemma är att använda tillräckligt med kontrastmedel för adekvat diagnostik eller endovaskulär terapi och samtidigt undvika KMN.«

totala nyttan av behandlingen skulle vara mindre [23]. Det är alltså viktigt att så långt som möjligt undvika KMN, men det är också viktigt att inte undanhålla njursjuka patienter med kranskärlssjukdom möjligheten till en god revaskularisering av hjärtat. Detsamma gäller vid diagnostik av allvarliga, potentiellt dödliga sjukdomar som till exempel lungembolism och aortadissektion när annan form av diagnostik saknas.

### Njurfunktion och riskbedömning

Remittenten har den samlade informationen om patienten och är ytterst ansvarig för att uppgifter om njurfunktion och tillstånd som kan påverka njurfunktionen, och risken för KMN, förmedlas till undersökaren. Undersökarens dilemma är att använda tillräckligt med kontrastmedel för adekvat diagnostik eller endovaskulär terapi och samtidigt undvika KMN. För att kunna värdera risk mot nytta och modifiera undersöknings-tekniken för att reducera kontrastmedelsdosen på riskpatienter måste adekvata uppgifter finnas, till exempel på röntgenremissen:

- Ange njurfrisk när så är fallet (baserat på anamnes och vid behov blod- och urinprov).

- Ange befintliga riskfaktorer för KMN (Fakta 1).
- Aktuellt plasmakreatinin eller plasmacystatin C ska finnas för patienter med känd njurfunktionsnedsättning eller tillstånd som kan orsaka nedsatt njurfunktion, alla patienter  $\geq 70$  år och alla ineliggande patienter.

Saknas dessa uppgifter, speciellt om njurfunktionen, kan det få två allvarliga konsekvenser: Antingen råder försiktighetsprincipen, och en DT utförs utan kontrastmedel med risk för inadekvat diagnostik, eller så utgår undersökaren från att patienten är njurfrisk när remittenten inte meddelat annat och ger kontrastmedel med onödig risk för KMN.

### Skattning av GFR

GFR bör skattas med ekvationer som bygger på plasmakreatinin eller plasmacystatin C från alla patienter  $\geq 70$  år eller när dessa prov visar förhöjda värden. GFR bör uttryckas i absoluta tal (ml/min), det vill säga utan normering till kroppsytta.

Plasmanivån av kreatinin bestäms förutom av den glomerulära filtrationshastigheten i hög grad av individens muskelmassa. Speciellt hos äldre individer med sjunkande muskelmassa tenderar därför plasmakreatinin att gravt överskatta njurfunktionen. I en studie hade 50 procent av patienterna  $\geq 70$  år med normalt plasmakreatinin ett GFR  $\leq 50$  ml/min [24]. För att få en bättre uppfattning om njurfunktionen i rutinsjukvården rekommenderas därför att GFR skattas med ekvationer som förutom kreatinin bygger på antropometriska (vikt, längd) och/

## FAKTA 2

Exempel på allvarlig njurpåverkan efter datortomografi (fall 1, 2, 4, 5, 6) respektive efter kombinationen leverangiografi och datortomografi med ett dygns mellanrum (fall 3).

Fall	Kön	Ålder	Indikation	P-kreatinin <sup>2</sup> , GFR <sup>3</sup>		Riskfaktorer	Kontrastmedelsdos, gram jod	Max P-kreatinin <sup>5</sup> , (µmol/l)	Förlopp	Utgång
1	K	79	LE? <sup>1</sup>	101	36	DM <sup>4</sup> , kronisk hjärtsvikt, lungfibros med hypoxi	20	400 (dag 4)	Oliguri	Restitution efter 12 dagar
2	K	88	Ileus	90	34	DM, kronisk hjärtsvikt	27	303 (dag 3)	Anuri	Ad mortem dag 7
3	M	71	Pre-op Leverhilustumör	90	Ej skattat	DM, diarré, dehydrerad, P-albumin 15 g/l, hypovolemi, leversvikt, P-bilirubin 431 µmol/l	50+28	665 (dag 3)	Oliguri	Hemodialys, ad mortem efter 2 månader
4	K	86	Akut buk	192	17	Kronisk hjärtsvikt	27	450 (dag 4)	Oliguri	Restitution efter 10 dagar
5	K	68	LE?	76	52	Anemi – Hb 82 g/l, Blodtryck 100/60 mm Hg, Lungröntgen: akut hjärtsvikt	19	230 (dag 3)	Oliguri	Restitution efter 7 dagar
6	M	77	Chock, ruptur a iliaca efter stentning?	147	Ej skattat	DM, hypotension, dehydrering av diarré, lågt P-albumin	22		Anuri	Ad mortem dag 2

<sup>1</sup>LE = lungembolism, <sup>2</sup>P-kreatinin = plasmakreatinin före undersökningen, <sup>3</sup>GFR = skattad glomerulär filtrationshastighet, <sup>4</sup>DM = diabetes mellitus, <sup>5</sup>Max P-kreatinin = maximal plasmakreatininstegring efter undersökning.

Vad hade kunnat förhindra utvecklingen av njursvikt?  
**Fall 1.** Halverad kontrastmedelsdos med 80-kilovolts-teknik och upplysning om hjärtsvikt.  
**Fall 2 och 4.** CAVE datortomografi rutinmässigt med kontrastmedel på riskpatienter

med akut buk! Utför datortomografi primärt utan kontrastmedel, diskutera fynd med remittenten före ställningstagande till kontrastmedel.  
**Fall 3.** Vid elektiv utredning: optimera patientens tillstånd, speciellt dehydrering, utför inte två undersökningar med

mindre än 3 dagars intervall på riskpatienter utan vitalindikation, kontrollera kreatinin före nästa undersökning.  
**Fall 5.** När lungröntgen visar hjärtsvikt (extra hög risk), ge lågmolekylärt heparin och behandla hjärtsvikten, avvakta förloppet och tag därefter ställ-

ning till om undersökningen verkligen behövs.  
**Fall 6.** Ingen indikation för kontrastmedel finns då primär undersökning utan kontrastmedel inte visade något hematom; inget hematom, ingen extravasering av kontrastmedel!

eller demografiska data (ålder, kön) [25, 26]. (Se rekommendationer för skattning av GFR från Svensk förening för klinisk kemi 2008 <<http://www.kliniskkemi.se>>.)

Plasmacystatin C är en relativt ny GFR-markör och har fördelen att den inte är beroende av muskelmassa. Det finns även laboratoriespecifika formler för skattning av GFR som bygger på cystatin C [27], som kan ge högre säkerhet än kreatininbaseerade ekvationer på individer med muskelatrofi.

Vid dosering av läkemedel som utsöndras via glomerulär filtration bestäms risken för toxiska biverkningar av individens verkliga GFR [25, 26]. Riskbedömning för KMN bör därför göras i relation till absolut GFR (ml/min) och inte till kroppsytenormerat relativt GFR (ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>). Absolut och relativt GFR kan skilja sig markant åt för stora och små individer, inte minst barn. Därför är det kritiskt att uppge korrekt sort för det GFR-värde som anges på remissen.

## Farmakologisk profylax

Risken för KMN kan reduceras, men inte elimineras, med preventiva åtgärder. Hydrering med fysiologisk koksaltlösning har dokumenterat värde medan hydrering med bikarbonatlösning, och/eller farmakologisk profylax med acetylcystein har gett heterogena resultat, och ytterligare studier krävs för att veta vilka patientgrupper som kan gynnas. Forcerad diures som profylax är direkt skadlig.

För patienter med riskfaktorer för KMN är den säkraste preventionen att undvika kontrastmedel genom icke-kontrastförstärkt DT alternativt MRT, ultraljud eller skintigrafi. Krävs kontrastmedelsinjektion gäller principen att om möjligt sätta ut nefrotoxiska läkemedel minst ett par dygn före undersökningen, optimera patientens tillstånd bland annat genom hydrering och behandling av riskfaktorer (till exempel hjärtsvikt, hypotension, hypoxi, grav anemi och lågt P-albumin), överväga medikamentell profylax och individanpassa kontrastmedelsdosen utan att den diagnostiska informationen förloras. Profylaktisk hemodialys i direkt anslutning till en kontrastmedelsundersökning har ingen bevisad effekt mot KMN [28].

**Profylax med hydrering (volymexpansion).** Dehydrering är en viktig riskfaktor för KMN och profylaktisk hydrering (plasmavolymsexpansion och förbättrad njurperfusion) minskar risken avsevärt [29]. En allmän rekommendation är att alla patienter ska vara väl hydrerade inför, under och efter en kontrastmedelsundersökning [6, 19], givetvis med hänsyn tagen till patientens kardiovaskulära och renala status, för att inte riskera övervätskning. Patienter utan riskfaktorer för KMN kan hydreras genom att dricka några extra glas vatten timmarna före och dygnet efter undersökningen. Hos riskpatienter bör hydreringen ske kontrollerat med klar peroral dryck (med vätskelista) eller med intravenös vätska, beroende på den kliniska situationen. Bäst dokumentation finns för intravenös hydrering med fysiologisk koksaltlösning (0,9 procent NaCl), minst 100 ml/timme eller 1–1,5 ml/kg/timme under 4–12 timmar före och 12–24 timmar efter undersökningen.

I dag diskuteras huruvida hydrering med isoton natriumbikarbonatlösning ger bättre skyddande effekt än fysiologisk koksaltlösning. Natriumbikarbonat anses kunna bidra till höjning av pH i njurparenkym och urin (alkalisering) och till minskad oxidativ skada i njuren (antioxidativ effekt). En randomiserad studie [30] visade bättre preventiv effekt mot KMN vid hydrering med natriumbikarbonat (154 mEq/l infusion; 3 ml/kg/timme i en timme före undersökningen + 1 ml/kg/timme under och 6 timmar efter undersökningen) än med motsvarande doser fysiologisk koksaltlösning. Den kortare infusionstiden (1 timme) med natriumbikarbonat är en möjlig

## »I dag diskuteras huruvida hydrering med isoton natriumbikarbonatlösning ger bättre skyddande effekt än fysiologisk koksaltlösning.«

fördel jämfört med infusion av koksaltlösning, som bör ges under 4–12 timmar före undersökningen. Försiktighet med natriumbikarbonat rekommenderas för patienter med alkalos, hypernatremi eller hypokalcemi, dessutom måste risken för hypertension, övervätskning och lungödem beaktas.

Sju publicerade randomiserade studier avser profylax mot KMN med natriumbikarbonatlösning ensamt [30–33] eller i kombination med acetylcystein [34–36]. De fem först publicerade studierna visade en bättre preventiv effekt av bikarbonatlösning än av fysiologisk koksaltlösning ensamt eller i kombination med acetylcystein medan två senast publicerade [33, 36] inte visade någon skillnad. Osäkerhet råder om lämpligaste administrationsätt (peroral tillförsel är väsentligen oprövad), lämpligaste dosering och tidpunkt samt effekter på kliniskt relevanta resultatmått utöver kreatininstegring, till exempel förlängd vårdtid, dialysbehov eller annan morbiditet till följd av KMN. En retrospektiv genomgång [37] visade högre risk för KMN hos patienter som fått natriumbikarbonat, och man bör därför avvakta med alltför säkra slutsatser avseende bikarbonatets roll som profylax mot KMN.

**Annan farmakologisk profylax.** Utöver plasmavolymsexpansion har farmakologisk intervention riktats bland annat mot den renala vasokonstriktionen och de cytotoxiska effekterna från fria radikaler som kontrastmedel anses orsaka. Mekanismerna bakom KMN är ofullständigt kända, och en uppsjö av substanser har prövats som profylax, till exempel teofyllamin, dopamin, fenoldopam, furosemid, mannitol, kalciumkanalblockerare, iloprost, statiner, askorbinsyra och acetylcystein [38]. Vissa av dessa är direkt olämpliga, och forcerad diures med furosemid eller mannitol har till och med visat sig öka risken för KMN. I en metaanalys av farmakologisk prevention av KMN [38] hade endast acetylcystein en signifikant preventiv effekt mot KMN (26 studier; relativ risk 0,62 med 95 procents konfidensintervall 0,44–0,88) jämfört med enbart koksalthydrering. Övriga substanser visade sig verkningslösa eller omfattade endast enstaka studier. Acetylcystein är billigt, väsentligen ofarligt och lätt för patienten att inta (brustabletter 600 mg · 2 dagen före undersökningen och undersökningsdagen). Av de 26 studierna med acetylcystein är det dock endast fem som enskilt visar statistiskt signifikant riskreduktion, medan tio visar icke-signifikant riskreduktion och elva icke-signifikant riskökning. Resultaten är således mycket heterogena, och det är därför oklart vilka patientgrupper som verkligen är betjänta av profylax med acetylcystein.

## Dosering och typ av kontrastmedel

Kontrastmedelsdosen uttryckt i gram jod bör numeriskt understiga GFR-värdet med så stor marginal som möjligt på patienter med nedsatt njurfunktion och speciellt om multipla riskfaktorer föreligger.

De flesta röntgenavdelningar använder ett datorprogram (OmniVis) för skattning av absolut GFR (baserat på plasmakreatinin, ålder, vikt, längd och kön), som bygger på formler som nyligen validerats i Sverige [26]. Värdet på GFR kan direkt relateras till dosen i gram jod. Växande evidens tyder på att risken för allvarlig KMN är minimal hos en patient utan andra riskfaktorer än nedsatt njurfunktion om dosen i gram jod inte tillåts överstiga det numerära absoluta GFR-värdet, det vill säga gram

## »Uppgifter om njurfunktion och riskfaktorer ... är av central betydelse för att kunna anpassa undersökningsteknik och kontrastmedelsdos till risksituationen.«

jod/GFR-kvot = 1:1 [11, 39, 40]. Dos/GFR är ett farmakokinetiskt uttryck direkt proportionellt mot AUC (area under the plasma concentration-time curve) för ett läkemedel (kontrastmedel) som utsöndras genom njurarna [41]. AUC är direkt relaterat till systemexponering för läkemedlet och korrelerar väl med dess effekt och toxicitet [42]. Finns det riskfaktorer utöver nedsatt njurfunktion, speciellt multipla, bör kontrastmedelsdosen om möjligt ytterligare begränsas utan att det diagnostiska värdet förloras. Vid GFR nära eller under 30 ml/min (gräns mot kraftigt nedsatt GFR) bör kontrastmedel injiceras endast om det är absolut nödvändigt.

GFR och kännedom om riskfaktorer är avgörande information för radiologen som ska kunna bedöma risk och modifiera undersökningstekniken för att inte i onödan skada njurarna eller ställa fel diagnos. Informationen kan leda till att patienter som annars skulle förvägras kontrastmedelsundersökning faktiskt kan bli undersökta med individanpassad och reducerad kontrastmedelsdos.

Vid DT, kateterbaserad arteriografi och PVI finns många möjligheter att reducera kontrastmedelsdoserna (Fakta 3 och 4) så att den osmotiska belastningen på njurarna i vissa fall till och med kan bli mindre än när gadoliniumkontrastmedel används vid MRT [43, 44]. Risken för KMN med låga doser jodkontrastmedel kan alltså vara mindre än vid gadoliniumförstärkt MRT, som inte heller visat sig vara ofarligt för njurarna [45, 46]. Jodkontrastmedel har dessutom fördelen att det inte finns någon risk för nefrogen systemisk fibros, en allvarlig komplikation till gadoliniumkontrastmedel vid kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) [47].

### FAKTA 3

#### Strategier för reduktion av risken för KMN vid datortomografi <<http://www.arwen.se>> <<http://www.3ct.se>>

- Diskutera riskpatienter med radiologen.
- Använd alternativa metoder, DT utan kontrastmedel, ultraljud, skintigrafi och/eller MRT.
- Om kontrastförstärkt DT måste göras, sätt om möjligt ut nefrotoxiska läkemedel 24–48 timmar före.
- Hydrera, fördröj om möjligt akuta undersökningar tills patientens tillstånd är optimerat: Vid till exempel frågeställning lungemboli, behandla först eventuell akut hjärtsvikt under skydd av lågmolekylärt heparin.
- Utför om möjligt först DT utan kontrastmedel; analysera och diskutera

med remittenten, speciellt akuta fall.

- Om kontrastmedel krävs:
  - dosera per kg kroppsvikt
  - gram jod/GFR-kvot < 1, minsta möjliga dos
  - använd 80 kV i stället för 120–140 kV och reducera kontrastmedelsdosen, vilket kan ge samma kontrastförstärkning som vid 120–140 kV [60]
  - reducera kontrastmedelsdosen vid nedsatt hjärtfunktion vid DT-angiografi och artärfasundersökningar för att erhålla samma kontrastförstärkning som vid normal hjärtfunktion (anamnes på hjärtsvikt, känd hjärtförstoring, sänkt EF på ekokardiografi, elektrisk velocimetri (Aesculon <<http://www.aesculon.se>>) [61].

### FAKTA 4

#### Strategier för reduktion av risken för KMN vid kateterarteriografi och kärllinterventioner

- Kartlägg anatomi/patologi så långt möjligt med icke-invasiva metoder, det vill säga ultraljud, MRT.
- Planera bästa projektion (reducera antalet serier) efter till exempel MR-angiografi eller DT utan kontrastmedel för att kartlägga exempelvis njurararterernas avgångar.
- Inga onödiga testinjektioner – alla injektioner »filmas«.
- Använd biplan, speciellt vid koronarangiografi.
- Detaljstudera varje serie för anatomi och patologi före nästa injektion – inga onödiga serier/projektioner.
- Lägsta möjliga rörsänkning för att öka tätheten av jod och därmed kunna reducera kontrastmedelskoncentrationen.
- Använd plasmaisoosmotiska koncentrationer av lågsmolära eller isoos-

molära kontrastmedel vid injektion i a renalis.

- Använd CO<sub>2</sub> som kontrastmedel alternativt motsvarande kontrasteffekt av jodkontrastmedel, cirka 40 mg I/ml.
- Använd inte gadoliniumkontrastmedel eftersom de är mer nefrotoxiska än jodkontrastmedel för samma kontrasteffekt. Då kontrasteffekten av 0,5–1,0-molara gadoliniumkontrastmedel av vissa författare anses som diagnostisk bör jodkontrastmedel kunna spädas till motsvarande nivå: 75–150 mg I/ml.
- Utför vid behov diagnostisk arteriografi och endovaskulär behandling i separata sessioner och med kontroll av njurfunktion dessemellan.
- Utför tryckmätning för att bedöma stenosgrad i stället för multipla projektioner.
- Gör selektiva/superselektiva injektioner i stället för injektion i aorta.

Det finns klara belegg för att lågsmolära kontrastmedel (cirka 500–900 mOsm/kg H<sub>2</sub>O vid 300–400 mg I/ml) ger mindre risk för KMN än hyperosmolära kontrastmedel (>1500 mOsm/kg H<sub>2</sub>O vid 280–370 mg I/ml) [4, 5]. I dag används enbart låg- och isoosmolära kontrastmedel för intravaskulärt bruk i Sverige. Huruvida isoosmolära kontrastmedel, som är isotona med plasma (290 mOsm/kg) vid alla koncentrationer, ger mindre risk för KMN än lågsmolära medel hos riskpatienter är inte helt klarlagt. Några studier talar till förmån för isoosmolära kontrastmedel [48–50], medan andra studier inte bekräftat detta [51–56]. Två metaanalyser baserade på randomiserade kontrollerade studier talar för att isoosmolära kontrastmedel påverkar njurarna mindre än lågsmolära medel [57, 58]. Möjliga framträder skillnaden främst hos patienter med multipla riskfaktorer och hög risk för KMN [48, 58].

#### Uppföljning av njurfunktion på riskpatienter

Det är viktigt att följa plasmakreatinin eller plasmacystatin C på riskpatienter för KMN och att undvika nya undersökningar med kontrastmedel eller större kirurgiska ingrepp innan en påverkan på njurfunktionen uteslutits.

Inträffar KMN tar det i de flesta fall cirka 1–3 veckor innan njurarna återhämtar sig, såvida inte en permanent skada inträffat [9]. Under reparationsfasen bör man undvika ett nytt trauma, som ny kontrastmedelsundersökning, större kirurgiska ingrepp, andra nefrotoxiska läkemedel, et cetera. Det är därför av avgörande betydelse att njurfunktionen kontrolleras någon av de närmaste dagarna efter en kontrastmedelsundersökning på riskpatienter. Om remittenten inte gör detta polikliniskt kan röntgenavdelningen skicka med riskpatienter en remiss för provtagning, en rutin som förstbör förankras lokalt.

## »Avsaknad av uppgifter om njurfunktion och riskfaktorer i remisser till DT medför en avsevärd risk för patienten.«

Det finns ytterligare argument för uppföljning av njurfunktionen hos riskpatienter. KMN, även om det bara rör sig om en lätt övergående kreatininstegring, är en varningssignal för framtida undersökningar. Upprepade små trauman, som vart och ett kan te sig banalt, kan leda till progredierande njurinsufficiens.

Kontrastmedel används många gånger vid DT som en »bratt-ha«-rutin. Känner man till att patienten tidigare reagerat med en övergående kreatininstegring kan man kanske reducera mängden vid nästa undersökning eller helt avstå från kontrastmedel. Rutinmässig uppföljning av riskpatienter är nödvändig om vi överhuvudtaget ska få en uppfattning om den verkliga incidensen av KMN och kunna utveckla system för att bättre kunna bedöma risken.

### Sammanfattning

KMN har rönt stort vetenskapligt intresse det senaste decenniet med bland annat två internationella översikter i ämnet 2006 [2, 3], och det finns både europeiska [6] och nationella [19] rekommendationer. Centralt i rekommendationerna är att varje patient som ska genomgå en undersökning med jodkontrastmedel ska utvärderas avseende njurfunktion, anamnestiskt och/eller med njurfunktionsprov (kreatinin eller cystatin C), och riskfaktorer som kan potentiella risken för KMN. För att underlätta detta har förslag till frågeformulär utarbetats både internationellt [59] och nationellt [19].

Uppgifter om njurfunktion och riskfaktorer, vilket primärt är remittentens ansvar, är av central betydelse för att kunna anpassa undersökningsteknik och kontrastmedelsdos till risk-situationen. I dialog med röntgenavdelningen bör remittenten

diskutera om kontrastmedel verkligen krävs, alternativa radiologiska undersökningar, liksom möjligheten att skjuta upp en undersökning tills patienten är optimalt förberedd.

För att underlätta för remittenten kan man med dagens IT-baserade remissystem införa tvingande uppgifter om riskfaktorer och kreatinin eller cystatin C (vid riskfaktorer eller ålder över en viss gräns) med automatisk omräkning till absolut GFR. Ett alternativ är att röntgenavdelningen skickar ut remiss för kreatinin/-cystatin C med DT-kallelsen när så är indicerat, baserat på riskfaktorer i remissen. Radiologen är den som vet bäst när kontrastmedel ska användas. Det har också fördelen att patienten kan uppmanas till provtagning inom en vecka före undersökningen så att man alltid har ett färskt njurfunktionsvärde. En annan möjlighet är att röntgenavdelningen i samråd med det lokala kliniskt kemiska laboratoriet investerar i patientnära analysinstrument för kreatinin.

För att optimera patientsäkerheten och minimera risken för vårdskador skulle speciella kontrastmedelskoordinatorer på röntgenavdelningarna, i likhet med andra discipliner, kunna underlätta insamling av riskfaktorer, se till att njurfunktionsanalys utförs på riskpatienter och att information ges till patienter och vårdgivare om förberedelser och uppföljning i samband med kontrastmedelsbaserade undersökningar.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Ulf Nyman har sålt distributionsrätten för datorprogrammet OmniVis i Sverige, Norge och Danmark till GE Healthcare AB samt anlitats som föreläsare med arode av GE Healthcare, Initios Medical AB. Peter Aspelin har fått arvode för föreläsningar av GE Healthcare AB, Schering och Bracco, och Gunnar Sterner har anlitats som föreläsare av GE Healthcare AB.*

**Kommentera denna artikel på lakartidningen.se**

### REFERENSER

- Laskey W, editor. Contrast-induced nephropathy: Clinical insights and practical guidance. A report from the CIN Consensus Working Panel. *Am J Cardiol.* 2006;98(6 Suppl 1):1K-78K.
- The Consensus Panel for CIN. Contrast-induced nephropathy. *Kidney Int Suppl.* 2006;(100):S1-S53.
- European Society of Urogenital Radiology. ESUR guidelines on contrast media. 2007. [Hämtat 24 november 2008]. [http://www.esur.org/fileadmin/Guidelines/ESUR\\_2007\\_Guideline\\_6\\_Kern\\_Ubersicht.pdf](http://www.esur.org/fileadmin/Guidelines/ESUR_2007_Guideline_6_Kern_Ubersicht.pdf)
- Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl.* 2006;(100):S11-5.
- Alwall N, Johnsson S, Tornberg A, Werkö L. Acute renal failure following angiography especially the risk of repeated examination, revealed by eight cases (two deaths). *Acta Chir Scand.* 1955;109:11-9.
- Nationella rekommendationer för kontrastmedelsanvändning. 2008. [Hämtat 24 november 2008]. <http://www.sfm.se/sok/riktlinjer.htm>
- From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, Cha SS, McDonald FS. Mortality associated with nephropathy after radiographic contrast exposure. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:1095-100.
- Nyman U, Björk J, Sterner G, Bäck SE, Carlsson J, Lindström V, et al. Standardization of p-creatinine assays and use of lean body mass allow improved prediction of calculated glomerular filtration rate in adults: a new equation. *Scand J Clin Lab Invest.* 2006;66:451-68.
- Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA.* 2008;300:1038-46.
- 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;3:10-8.
- Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med.* 2008;148:284-94.
- Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R, et al. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:584-90.
- Nyman U, Björk J, Aspelin P, Marenzi G. Contrast medium dose-to-GFR ratio: A measure of systemic exposure to predict contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Acta Radiol.* 2008;49:658-67.
- Elmståhl B. Are gadolinium contrast media really less nephrotoxic than iodine agents in radiographic examinations? A comparison in relation to their ability to attenuate x-rays in a pig model [dissertation]. Lund University Faculty of Medicine Doctoral Dissertation Series 2006:9. 2006. [Hämtat 24 november 2008]. <http://luur.lub.lu.se/luur?func=downloadFile&fileId=546104>
- Sam AD 2nd, Morasch MD, Collins J, Song G, Chen R, Pereles FS. Safety of gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency. *J Vasc Surg.* 2003;38:313-8.
- Ergun I, Keven K, Uruc I, Ekmekci Y, Canbakan B, Erden I, et al. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:697-700.
- Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med.* 2003;348:491-9.
- McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:692-9.
- Morcos SK, Bellin MF, Thomsen HS, Almen T, Aspelin P, Heinz-Peer G, et al. Reducing the risk of iodine-based and MRI contrast media administration: recommendation for a questionnaire at the time of booking. *Eur J Radiol.* 2008;66:225-9.
- Holmquist F, Hansson K, Pasquariello F, Björk J, Nyman U. Minimizing contrast medium doses to diagnose pulmonary embolism with 80-kVp MDCT in azotemic patients. *Acta Radiol* 2009;50:181-93.