

Charlotte Norstad og Hanne Vuttudal Sivertsen

Sammenligning av bivirkninger ved bruk av iso- og lav-osmolære kontrastmidler på røntgen

Bacheloroppgave i Radiografi

Veileder: Nina Hanger

Mai 2020

Charlotte Norstad og Hanne Vuttudal Sivertsen

Sammenligning av bivirkninger ved bruk av iso- og lav-osmolære kontrastmidler på røntgen

Bacheloroppgave i Radiografi

Veileder: Nina Hanger

Mai 2020

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Fakultet for medisin og helsevitenskap

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk



Norwegian University of
Science and Technology

Forord

Denne bacheloren er skrevet i forbindelse med avsluttende utdanning for studieretningen radiografi, ved NTNU. Omfanget av oppgaven har lært oss mye om forskning og økt kunnskapen vår angående ulike kontrastmidler og deres bivirkninger. Det har til tider vært krevende, samtidig som det har det vært en lærerik og spennende prosess.

Vi ønsker takke vår veileder Nina Hanger for konstruktive råd, faglige innspill og god veiledning. En takk går til Ragna Stalsberg, for god og nyttig veiledning på metodedelen av vår bacheloroppgave. Vi ønsker også takke Marit Barstad for korrekturlesning og anbefalinger til utforming.

Til slutt vil vi takke hverandre for et godt og lærerikt samarbeid.

Trondheim, 27 mai 2020.

Charlotte Norstad og Hanne Vuttudal Sivertsen

Sammendrag

Virkemiddelet i de mest anvendte røntgenkontrastmidlene i dag er jod. Kontrastmidlene klassifiseres i henhold til jodmengde og betegnes som enten iso-osmolære eller lav-osmolære. Iso-osmolære produkter har tilnærmet lik kjemisk profil som blod og plasma. I dag har iso-osmolært kontrastmiddel en høyere innkjøpspris enn lav-osmolære produkter som anvendes mest ved norske sykehus i dag.

Formålet med studien var å se om det er forskjeller i forekomst av bivirkninger ved bruk av iso- og lav-osmolære kontrastmidler på røntgen. For å kunne besvare dette ble det utført en systematisk litteraturstudie i databasene: Pubmed, Ovid MedLine og Cochrane Library. Åtte vitenskapelige artikler ble inkludert i studien.

Resultatene ble delt inn i renale og ikke-renale bivirkninger.

De fleste artiklene konkluderte med at det ikke var betydelige forskjeller i forekomsten av kontrastindusert nefropati ved bruk av iso- eller lav-osmolært kontrastmiddel. Det kan derimot se ut til at iso-osmolære kontrastmidler kan redusere risikoen for renale bivirkninger hos risikopasienter. Ved ikke-renale bivirkninger observerte artiklene i større grad bivirkninger som varme, smerte, magesmerte, ubehag og hodepine ved injeksjon av lav-osmolært kontrastmiddel. Begrenset systemisk hypotensjon og økt hjerterytme forekom oftere hos enkelte pasienter ved lav-osmolært- sammenlignet med iso-osmolært kontrastmiddelet. Den eneste ikke-renale bivirkningen som forekom hyppigere ved iso-osmolært kontrastmiddel var hudutslett.

Det var ingen betydelig forskjeller i forekomsten av kontrastindusert nefropati ved iso-osmolært og lav-osmolært kontrastmiddel. Ikke-renale bivirkninger forekom hyppigst ved lav-osmolært kontrastmiddel.

Abstract

The active ingredient in the most widely used X-ray contrast media today is iodine. The contrast agents are classified according to the amount of iodine and are referred to as either iso-osmolar or low-osmolar. Iso-osmolar products have almost the same chemical profile as blood and plasma. Today, iso-osmolar contrast media have a higher purchase price than low-osmolar products most commonly used in Norwegian hospitals today.

The purpose of the study was to see if there are differences in the incidence of side effects when using iso- and low-osmolar contrast agents on X-rays. To answer this, a systematic literature study was performed in the databases: Pubmed, Ovid MedLine and Cochrane Library. Eight scientific articles were included in the study.

Results were divided into renal and non-renal side effects.

Most articles concluded that there were no significant differences in the incidence of contrast-induced nephropathy using iso- or low-osmolar contrast agents. However, iso-osmolar contrast agents may appear to reduce the risk of renal side effects in at-risk patients. For non-renal side effects, the articles observed to a greater extent side effects such as heat, pain, abdominal pain, discomfort and headache when injecting low-osmolar contrast agent. Limited systemic hypotension and increased heart rate occurred more frequently in some patients with low-osmolar compared to the iso-osmolar contrast agent. The only non-renal side effect that occurred more frequently with iso-osmolar contrast agent was skin rash.

There were no significant differences in the incidence of contrast-induced nephropathy with iso-osmolar and low-osmolar contrast agents. Non-renal side effects occurred most frequently with low-osmolar contrast agent.

Innholdsfortegnelse

1. Innledning	1
1.1 Kontrastmiddel	1
1.2 Osmolaritet	1
1.3 Ikke-renale bivirkninger	2
1.4 Renale bivirkninger	2
2. Metode	4
2.1 Inklusjon og eksklusjonskriterier	5
2.2 Søkestrategi	6
2.3 Datautvalg og kritisk vurdering	7
3. Resultat	9
3.2 Renale bivirkninger	9
3.2.1 Definisjon av kontrastindusert nefropati	9
3.2.2 Sammenligning av renale bivirkninger	10
3.2.3 Pasienter med predisponerende faktorer	11
3.2 Ikke-renale bivirkninger	13
3.2.1 Allergiske reaksjoner	13
3.2.2 Hemodynamiske reaksjoner	13
4. Diskusjon	15
4.1 Renale bivirkninger	15
4.1.1 Målemetode	15
4.1.2 Kontrastindusert nefropati	16
4.1.3 Risikofaktorer	16
4.1.4 Innkjøpspris	17
4.1.5 Anvendt kontrastmiddel dose, styrke og lengde av undersøkelse	18
4.1.6 Alvorlige bivirkninger	18
4.2 Ikke-renale bivirkninger	19
4.2.1 Allergiske reaksjoner	19
4.2.2 Lali og Weber effekten	19
4.2.3 Hemodynamiske reaksjoner	20
4.3 Styrker og svakheter i oppgaven og artiklene	20
5. Konklusjon	23
Litteraturliste	24
Vedlegg	26
Vedlegg 1, søkestrategi tabell	26
Vedlegg 2, tabell av utvalgte artikler	29

1. Innledning

I følge § 2-2 i Loven om spesialhelsetjenesten står det følgende “Spesialisthelsetjenesten skal tilrettelegge sine tjenester slik at personell som utfører tjenestene, blir i stand til å overholde sine lovpålagte plikter, og slik at den enkelte pasient eller bruker gis et helhetlig og koordinert tjenestetilbud” (1). Spesialhelsetjenesten omhandler radiologiske tjenester. Denne paragrafen kan tolkes som at helsepersonell, uavhengig av sykehus, skal kunne gi tilstrekkelig behandlingstilbud til alle pasienter. Som radiografstudenter i praksis har vi erfart at flere mindre sykehus ikke har tilgang på iso-osmolært kontrastmiddel. Det synes som at tilbudet av kontrastmiddel er avhengig av hvilket sykehus en tilhører. Vi ønsker å se på potensielle bivirkninger ved bruk av iso-osmolært kontrastmiddel, sammenlignet med lav-osmolære kontrastmiddel som er vanlig å bruke ved alle norske sykehus i dag.

1.1 Kontrastmiddel

Kontrastmiddel er et legemiddel som brukes ved bildediagnostiske undersøkelser, for å øke kontrasten mellom ulike organer og vev (2). De mest anvendte kontrastmidlene i dag er joderte, altså de baserer seg på virkestoffet jod og styrken betegnes som mg jod per ml (mgI/ml). For joderte kontrastmidler bør det benyttes lavest mulig dose for optimal visualisering, ved lavere dose kan muligheten for bivirkninger minimeres (3).

Omnipaque er et lav-osmolært og vannløselig kontrastmiddel som brukes ved mange norske røntgenavdelinger i dag, dette produktet betegnes generisk som iohexol. Ved venøs administrering fører kontrasten til at vann trekkes ut av de røde blodcellene og de krymper, altså en hypertonisk effekt oppstår (2). Iodixanol er det generiske navnet for Visipaque (GE healthcare sitt produktnavn) som er det eneste iso-osmolære kontrastmiddelet på markedet i Norge per i dag (4).

1.2 Osmolaritet

Tettheten til kontrastmiddelet betegnes som osmolaritet, som defineres etter antallet løste molekyler eller ioner pr liter løsning, osmol/l vann (2). “Osmolaritet er et mål for mengden

oppløst stoff i en løsning. Jo høyere osmolaritet, jo lavere vannkonsentrasjon” (5). Iso-osmolære Visipaque har seks jodatomer per kontrastmolekyl som er dobbelt så mange jodatomer per molekyl enn hva lav-osmolære Omnipaque har. “Jo flere jod-atomer på samme kontrastmolekyl, desto lavere osmolaritet” (2). Iso-osmolære kontrastmiddel har like mange partikler pr kg som blodplasma, altså lik osmolalitet og kalles derfor isotont (2).

1.3 Ikke-renale bivirkninger

Alvorlige reaksjoner kan forekomme ved bruk av joderte kontrastmiddel, men sannsynligheten er liten. Joderte kontrastmidler kan gi anafylaksi og overfølsomhetsreaksjoner (6). European Society of Urogenital Radiology (ESUR) publiserer europeiske retningslinjer for det radiologiske fagfeltet. Når ESUR guidelines betegnes i denne oppgaven siktes det til deres retningslinjer fra “*Contrast Media Safety Guidelines 10.0*”, som omtaler kontrastmiddel og aktuelle bivirkninger. ESUR betegner bivirkninger som akutte, sene eller veldig sene. *Akutte* bivirkning defineres som reaksjoner som oppstår innen en time etter kontrastmiddelinjeksjon. ESUR klassifiserer bivirkninger inn i milde, moderate eller alvorlige (3). Risikoen for *akutte* bivirkninger øker hvis pasienten tidligere har reagert med bivirkninger på kontrastmidler, eller dersom pasienten har alvorlig astma eller allergi som krever medikamentell behandling. Sene bivirkninger oppstår en time til en uke etter kontrastinjeksjon. Vanligste *sene* bivirkningen er hudreaksjoner som hevelse, utslett og kløe. Det kan også oppstå svimmelhet, oppkast, hodepine og feber. Veldig sene bivirkninger defineres som reaksjoner mer enn en uke etter kontrastmiddelinjeksjonen (3).

1.4 Renale bivirkninger

Bruk av kontrastmidler kan også medføre alvorlig reduksjon i nyrefunksjon og i verste fall fatal nyresvikt. Pasienter med kjent GFR (glomerulær filtrasjonsrate) under 45 ml/min/1.73m², pasienter over 70 år, pasienter som har eller har hatt nyresykdom, karkirurgi, proteinuri, hypotensjon, hyperurikemi, dehydrering, hjertesvikt, hypertensjon, tar nefrotoksiske medikamenter eller har diabetes mellitus er mer utsatt for renale bivirkninger (3).

Kontrastmiddelet følger blodbanen og skilles ut gjennom nyrene, dette kan virke toksisk på nyrevevet og redusere nyrefunksjonen. Administrering av joderte kontrastmidler har i utgangspunktet ingen betydning for nyrefriske pasienter. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon har økt risiko for nyreskade (2). Kontrastindusert nefropati (CIN) er en tilstand hvor reduksjon i nyrefunksjonen oppstår innen tre dager etter kontrastmiddelinjeksjon. Post-contrast acute kidney injury (PC-AKI) defineres av ESUR som en økning i SCr over 0.3 mg/dl (26.5 μ mol/l) eller en økning som er over 1,5 ganger utgangspunktet, innen 48-72 timer etter administrering av intravenøst kontrastmiddel (3).

I denne studien vil vi belyse hvilke bivirkninger som oppstår ved bruk av iso-osmolært kontrastmiddel og ved lav-osmolære kontrastmidler. Er det ulik risiko for bivirkninger ved bruk av iso-osmolært- versus lav-osmolært kontrastmiddel? Studien vil forsøke å gi svar på følgende problemstilling:

Hvilke forskjeller er det i forekomst av bivirkninger ved bruk av iso- og lav-osmolære kontrastmidler på røntgen?

2. Metode

Det er valgt en systematisk litteraturstudie som metode for å kunne gjennomgå all relevant litteratur som omhandler bivirkninger ved anvendelse av iso- og lav-osmolært kontrastmiddel. For å sikre objektivitet og etterprøvbarehet, jobbet vi systematisk og dokumenterte alle trinnene i søkeprosessen. Hvordan denne prosessen ble utført blir beskrevet senere i metoden. Den aktuelle litteraturen ble selektert ved bruk av forhåndsbestemte inklusjons- og eksklusjonskriterier, som kommer til å bli gjennomgått senere i oppgaven. Deretter ble kvaliteten av de inkluderte artiklene vurdert. Det ble gjennomført en omfattende prosess for å finne gode søkeord samt relevante inklusjons- og eksklusjonskriterier. Dette for å sikre systematikk og en mest mulig objektiv tilnærming i søk og utvelgelse av artikler. Artiklenes kvalitet og troverdighet ble blant annet vurdert ut ifra referansene i hver artikkel. For hver artikkel ble det også sett på forskningsmetode, forskningsdesign, hvor og når studien ble utført og størrelsen på pasientutvalget.

2.1 Inklusjon og eksklusjonskriterier

Relevante artikler ble vurdert opp mot disse inklusjons og eksklusjonskriteriene:

Inklusjonskriterier for utvalg av artikler

- Artikler skrevet på engelsk
- Artikler skrevet på norsk
- Artikler som rapporterte originaldata
- Artikler der studien ble utført på mennesker
- Metaanalyser
- Artikler som er tilgjengelig i fulltekst, gratis via NTNU.
- Artikler som omhandler kontrastmiddel og ulike bivirkninger

Eksklusjonskriterier for utvalg av artikler

- Litteratur som er eldre enn 10 år
- Artikler som ikke rapporterte eller henviste til originaldata
- Artikler som ikke inneholder informasjon om kontrastmiddel
- Artikler som omhandler bruk av iso-osmolært kontrastmiddel på andre modaliteter enn CT
- Artikler som alene omhandler angiografi og intervensjon eller intraarterielt kontrastinjeksjon

Metaanalyser ble inkludert på grunn av de store mengdene informasjon om iso-osmolære kontrastmidler som ble presentert samlet. Samt gir metaanalyser god oversikt, statistikker og tall som sammenligner bivirkninger av iso- og lav-osmolære kontrastmidler. Det ble valgt et tidsrom på de siste 10 årene for å kunne selektere ut oppdatert litteratur og kartlegge hvordan situasjonen er i nåtid. Videre begrunnelse for valg av kriteriene og søkeord blir beskrevet senere i teksten.

2.2 Søkestrategi

Først ble det foretatt enkle, eksplorative søk for å kartlegge feltet. Såkalte «key words» og MeSH-søkeord (Medical Subject Headings) i ulike artikler ble så gjennomgått og noen av dem ble inkludert i de systematiske søkene. For mer treffsikre søk ble det benyttet ulike kombinasjoner av MeSH-ordene. Søkeordene ble brukt både hver for seg og i kombinasjon med hverandre, for henholdsvis generelle og spesifikke søk.

Tabell 1: Oversikt over benyttet søkeord.

Søkeord tabell	
Engelsk-MeSH	MeSH alternativ
Iso-osmolar / iso osmolar	Iodixanol Iso-osmolar contrast agent Visipaque
CT	Computed tomography Diagnostic CT CT angiography coronar angio (NOT)
Side effects	Effects
Contrast	Contrast medium Contrast agent

Søkeordet iso-osmolar er selve temaet for denne studien og måtte derfor inkluderes i alle søk. Søkeordene “Iodixanol” og “Visipaque” ble benyttet fordi de er markedsnavn og således synonyme med iso-osmolært kontrastmiddel. CT (computed tomography) ble inkludert for å ha tilnærmet lik administrasjonsmetode, mengde, flow og dose, i tillegg til å ha sammenlignbare resultater for kontrastindusert nefropati risiko og andre bivirkninger. Ved administrering av kontrastmiddel på CT injiseres det venøst og ved angiografi injiseres kontrasten arterielt. Dette kan potensielt hatt påvirkning på resultatene og bivirkningene. Kombinasjonen mellom kontrastmidler og CT ble valgt grunnet kontrastmiddelets hyppige benyttelse ved denne modaliteten. I denne sammenheng ble angiografi og intervensjon ansett å være mer invasive inngrep, hvor kontrastmiddelet injiseres arterielt, derfor ble angiografi og intervensjon ekskludert ved søkene.

Tabell 2-4 gir oversikt over søkeprosessene i de ulike databasene. Søkene ble, som nevnt, gjennomført i følgende databaser; PubMed, Cochrane Library og Ovid MedLine. Dersom søket identifiserte flere enn 500 artikler ble ikke titler og eventuelle abstrakter gjennomlest. Disse databasene ble benyttet fordi de er anerkjente medisin- og helsevitenskapelige databaser som NTNU har gratis tilgang til. Søk nr. 5 - 10 inneholder ulike kombinasjoner av de forskjellige søkeordene. Søkestrategi-tabellene finnes som vedlegg 1.

Det ble brukt samme søkeord-kombinasjoner i alle databasene, som resulterte i noen duplikater. Antallet inkluderte artikler i søkestrategi-tabellene ble derfor høyere enn antallet som var inkludert og beskrevet i resultatdelen. For å vurdere relevans, ble det sett etter bruk og kombinasjon av ulike nøkkelord i titlene. Hvis dette fremsto relevant ble sammendragene gjennomlest. Titler som ikke kombinerte flere av søkeordene ble ekskludert. De første eksplorative søkene (søk 1-4) ga over 500 treff og ble derfor ikke gjennomlest. Ved mer spesifikke søk ble søkeordene som står beskrevet i søkeord tabellen anvendt, som resulterte i et lavere utvalg artikler. Alle titlene i søket ble gjennomlest og hvis titlene inneholdt flere søkeord eller nøkkelord, ble de inkludert for videre gjennomlesing av sammendrag. I søkene utført gjennom PubMed ble filteret “publication date: 10 years” anvendt for å finne artikler som fulgte inklusjonskriteriene. Søk i databasen Cochrane Library ble foretatt i “advanced search” modus. Deretter ble søket gjort i “Cochrane Central Register of Controlled Trials”, dette ga flere treff og dermed et større utvalg artikler. Søkenet i Ovid Medline ble utført i “advanced search” modus, det ble huket av på “keyword” og “titles”, dette var for å kunne gi mer konkrete og begrensede søk, som var overkommelige å gjennomgå. Ved søkene i Cochrane Library og Ovid Medline ble treff sortert kronologisk etter nylig publiseringsdato, slik at en kunne slutte å lese titler når en kom frem til artikler som var over 10 år gamle. Det ble lest 65 sammendrag fra de tre ulike databasene, hvor 57 artikler ble utelukket grunnet inklusjons- og eksklusjonskriteriene, samt manglende relevans til problemstilling.

2.3 Datautvalg og kritisk vurdering

Når sammendragene skulle vurderes ble dette gjort på grunnlag av inklusjons- og eksklusjonskriteriene, hvor abstraktets metode- og resultatdel ble vektlagt. Artiklene som kvalifiserte seg for gjennomlesning ble igjen vurdert i henhold til eksklusjons- og inklusjonskriteriene, samt etter relevans til problemstilling.

De relevante artiklene ble deretter gjennomlest og inklusjon ble gjort utfra nøye seleksjon. Åtte artikler ble inkludert og deretter kategorisert etter tema. Informasjon om anvendt kontrastmiddel, forekomst av uønskede hendelser, rapporterte bivirkninger og pasientutvalget ble registrert. Ved å trekke ut denne informasjonen, ble forekomsten av uønskede bivirkninger ved bruk av iso- og lav-osmolære kontrastmidler fremhevet. For å kunne sikre at vi ikke fikk overlappende informasjon fra samme studier i de ulike metaanalysene og andre inkluderte artiklene, ble litteraturlistene i metaanalysene gjennomgått og sammenlignet med resterende materiale. Hovedfunnene i det inkluderte materialet presenteres i resultatdelen.

3. Resultat

Resultatene fra artiklene deles opp i renale og ikke-renale bivirkninger. Blant de åtte artiklene som ble inkludert, omhandler to ikke-renale bivirkninger (7,8) og resterende artikler omhandler renale bivirkninger. Oversikt over de inkluderte artiklene presenteres i tabell 5 i vedlegg 1.

3.2 Renale bivirkninger

3.2.1 Definisjon av kontrastindusert nefropati

De inkluderte artiklene viste seg å anvende ulike måter for å definere kontrastindusert nefropati. De fleste artiklene definerte kontrastindusert nefropati (CIN) som en økning i kreatinin konsentrasjonen (SCr) på 0.5 mg/dl eller en økning på 25% i henhold til utgangspunkts målingen (9–14). Cernigliaro definerte også kontrastindusert nefropati som en minskning i GFR på $\geq 20\%$, her ble altså begge målemetodene anvendt (11).

Artiklene varierer også i forhold til når blodprøvene for kreatinin målingen ble tatt. Blodprøvene ble tatt alt fra 32-72 timer eller 32-96 timer etter kontrastmiddelinjeksjon (11,13).

Tabell 6: Oversikt over studiene som omhandler renale bivirkninger.

Studie:	Målemetode:	Utvalg:	Anvendt lav-osmolært kontrastmiddel:	Ulik kontrastindusert nefropati risiko:	Favoriserer:	Signifikant forskjell:
Eng	SCr	5879	Iohexsol, iopromide, iopamidol, iobitridol, ioversol, iomeprol, ioxaglate	Ja	Iso-osmolært	Ja
Moos	SCr	18790	Iopamidol, iohexsol, iopromide, iomeprol	Ja	Iso-osmolært	Nei

Lencinoni	SCr	493	Ikke aktuelt (omhandler kun iso-osmolært kontrastmiddel)	Ikke aktuelt	Ikke aktuelt	Ikke aktuelt
Cernigliaro	GFR og SCr	102	Iohexol	Ja	Lav-osmolært	Nei
Zhao	SCr	2190	Iopromide, iopamidol, iohexol, ioversol og ioxaglate	Ja	Iso-osmolært	Nei
Terrenato	SCr	491	Iopromide	Ja	Iso-osmolært	Nei

Tabell 6 ovenfor viser ikke signifikant forskjell i forekomst av kontrastindusert nefropati (CIN) ved iso- og lav-osmolære kontrastmidler i de fleste artiklene. Eng sin metaanalyse er den eneste som konkluderte med signifikant forskjell.

3.2.2 Sammenligning av renale bivirkninger

Engs metaanalyse som ble gjennomført i 2016 besto av 25 studier hvor totalt 5879 pasienter ble inkludert (15). Metaanalysen inkluderte flere typer lav-osmolære kontrastmidler som ble sammenlignet med det iso-osmolære iodixanol. Analysen viste moderat bevis for minskning av risiko for kontrastindusert nefropati (CIN) ved iodixanol, sammenlignet med ulike grupper lav-osmolær kontrast. Av de 25 studiene konkluderer 21 med en ikke signifikant forskjell mellom iso-osmolært og lav-osmolært kontrastmiddel. De resterende fire studiene konkluderer med at iodixanol førte til lavere forekomst av CIN. Engs metaanalyse fant ingen sammenheng mellom CIN og kontrastdose eller pasientrelaterte faktorer. Flere av studiene i Engs metaanalyse oppga ikke kontrastdose, lengde av undersøkelsen og injeksjonsrate, som kunne vært kilder til variasjon i studiene. Av de syv ulike typene lav-osmolært kontrastmiddel i metaanalysen var det flere artikler som indirekte antyder at det lav-osmolære kontrastmidlet iohexol viste betydelig høyere CIN risiko i studiene hvor det ble sammenlignet med iodixanol (15).

3.2.3 Pasienter med predisponerende faktorer

En metaanalyse av Moos inkluderte 43 studier, hvor totalt 18 790 pasienter ble inkludert (10). Metaanalysen kartla ulike risikofaktorer for CIN ved bruk av kontrastmiddel på CT. Her kom det frem at hyppigheten av CIN kan knyttes til bruk av NSAIDs (Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs) og tilstedeværelse av malignitet. I denne studien hadde pasienter med diabetes mellitus eller høy alder (>65 år) høyere sannsynlighet for å utvikle CIN. Bruk av nefrotoksisk cellegift medførte også økt risiko for utvikling av CIN. Denne metaanalysen viste noe lavere forekomst av CIN ved bruk av iso-osmolære (4,28%) i forhold til lav-osmolære kontrastmidler (5,37%), mens kombinert risiko ved bruk av begge var 7,47%. Analysen konkluderte med at de viktigste risikofaktorene for CIN hos pasienter som fikk intravenøs kontrast var nedsatt nyrefunksjon, høy alder, bruk av NSAIDs og diabetes mellitus (10).

Lencinoni (9) utførte en observasjonsstudie, hvor det ble tatt utgangspunkt i ulike risikogrupper definert av ESUR. Det deltok 493 pasienter som fikk administrert iso-osmolære iodixanol ved CT-undersøkelser. I studien hadde 76,4% av pasientene en risikofaktor for CIN, 19,8% hadde to risikofaktorer, 3,4% hadde tre og totalt hadde 169 pasienter (34,3%) nedsatt nyrefunksjon. Det ble ikke registrert signifikant endring i SCr etter kontrastinjeksjon hos mesteparten av pasientene, men det var 13 pasienter som fikk påvist signifikant økning. To av disse 13 pasientene som utviklet CIN hadde flere risikofaktorer. Begge pasientene var over 80 år, hadde i utgangspunktet høyt SCr nivå (2 mg/dl) og en pasient hadde diabetes mellitus. Forekomsten av CIN var høyest hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og diabetes mellitus (7,1%), etterfulgt av pasienter med kun nedsatt nyrefunksjon (5,9%). Total forekomst av CIN for pasienter med nedsatt nyrefunksjon var 4,7% (9).

Cernigliaro (11) sin studie omhandler bruk av lav-osmolære iohexol og iso-osmolære iodixanol hos 102 pasienter med mild svekkelse i nyrefunksjon (GFR 45 ml/min-59,9 ml/min). Hvor 47 av pasientene fikk administrert iohexol og 55 pasienter iodixanol. Det ble observert CIN hos 2,1% av iohexol pasientene og 9,1% av iodixanol pasientene, som i motsetning til annet inkludert materiale i vår studie viser en høyere forekomst av CIN ved iso-osmolære iodixanol. Blant de fem pasientene som fikk CIN, hadde to av dem andre risikofaktorer, en hadde diabetes mellitus og en hadde leversykdom. Hos pasienten som utviklet CIN etter injeksjon av iohexol var det ingen predisponerende sykdommer, men

pasienten var 81 år og kunne vært plassert i risikogruppen for høy alder. I pasientgruppen som mottok iodixanol ble det registrert en gjennomsnittlig reduksjon i SCr nivået etter kontrastmiddel-administrasjon (fra 1,2 mg/dl før administrering til 1,1 mg/dl etter administrering). Fire av iodixanol pasientene (7,3%) fikk en økning i GFR på over 20%. Studien konkluderte med at iodixanol ikke hadde lavere nefrotoksisk profil enn iohexol i denne pasientgruppen. Cernigliaro påpekte at utvalget i denne studien er lavt (n=102). På grunn av gunstige resultater ved lav-osmolære iohexol og betydelig lavere kostnader ved dette kontrastmiddelet, konkluderer artikkelen med at en ikke burde bytte ut lav-osmolært med iso-osmolært kontrastmiddel (11).

De 15 studiene i metaanalysen til Zhao (14) inkluderte 1122 diabetespasienter som fikk administrert iso-osmolære iodixanol og 1068 diabetespasienter som fikk administrert ulike typer lav-osmolært kontrastmiddel. Analysen viste ikke signifikante forskjeller i økning av SCr nivå når det kom til iso-osmolært- og lav-osmolært kontrastmiddel. Totalt sett fant analysen en liten fordel ved bruk av iodixanol hos diabetespasienter, men denne var ikke signifikant. Et par studier indikerer derimot et større nefrotoksisk potensiale ved bruk av lav-osmolært kontrastmiddel, basert på høyere kreatinin økning og større forekomst av bivirkninger (14).

Terrenato (13) studerte 491 kreftpasienter som ble henvist til CT thorax-abdomen-bekken og hadde en GFR-verdi på over 60 ml/min. Noen pasienter utviklet CIN etter 24 timer, syv ved bruk av lav-osmolære iopromide og tre ved iso-osmolære iodixanol. Etter 72 timer forelå det CIN hos ti pasienter, åtte ved iopromide og to ved iodixanol. Studien viste lavere forekomst av CIN ved bruk av iso-osmolært kontrastmiddel. De 20 CIN tilfellene forekom hos 17 pasienter, det tre pasienter som hadde CIN etter både 24 og 72 timer. Hvor to av tilfellene var ved iopromide og en ved iodixanol. Ingen av pasientene fikk permanent CIN. Konklusjonen for denne studiepopulasjonen var at iodixanol ble foretrukket fremfor iopromide, på grunn av iodixanols mer gunstige nefrotoksiske profil (13).

Oppsummert viser resultatene ikke signifikante forskjeller i forekomst av kontrastindusert nefropati ved iso- og lav-osmolære kontrastmidler. Det var mangel på samsvar i hvordan artiklene definert og målte kontrastindusert nefropati. Noen av artiklene antydte lavere forekomst av kontrastindusert nefropati ved iso-osmolært kontrastmiddel hos predisponerte

pasienter. Det ble vist en tydelig sammenheng mellom bruk av nefrotoksiske medikamenter og økt risiko for kontrastindusert nefropati.

3.2 Ikke-renale bivirkninger

To av artiklene i denne oppgaven omtaler ikke-renale reaksjoner som følge av kontrastmiddelinjeksjon. Gharekhanloos artikkel fokuserte på allergiske reaksjoner, imens Widmann sin artikkel omtaler kardiovaskulære reaksjoner (7,8).

3.2.1 Allergiske reaksjoner

Gharekhanloo (7) sammenlignet forekomst av allergiske reaksjoner ved iso-osmolære iodixanol og lav-osmolære iopromide blant 120 pasienter. Deltakerne ble henvist til CT abdomen-bekken, hvor de ble delt inn i to grupper ut ifra hvilket kontrastmiddel de fikk administrert. Gruppe A mottok 300 mg I/ml Visipaque (iodixanol) og gruppe B mottok 300 mg I/ml Ultravist (iopromide). Resultatene viste at injeksjons-assosierte smerter og varmfølelse forekom sjeldnere ved iso-osmolære iodixanol (8,1% og 5,7%) sammenlignet med lav-osmolære iopromide (12,3% og 8,9%). Iodixanol så derimot ut til å fremstå mer gunstig med tanke på umiddelbare bivirkninger etter injeksjon, ga mindre ubehag for pasienten under undersøkelsen. Kvalme (22,8%) og andre bivirkninger ved iopromide skapte litt problemer for injeksjons-prosessen og avbildning. Magesmerter og hodepine ble forekom hyppigere ved iopromide (8,9% og 22,8%) enn ved iodixanol (1,6% og 9,5%). Svimmelhet ble rapportert hyppigere ved iopromide (12,3%) sammenlignet med iodixanol (0,6%). Den eneste bivirkningen som forekom hyppigere ved iodixanol var hudreaksjoner som utslett (iodixanol 14,3% og iopromide 1,8%). Umiddelbare og sene reaksjoner i denne studiepopulasjonen var mindre frekvent ved benyttelse av iodixanol (23%) i motsetning til iopromide (35%). Det ble ikke observert noen alvorlige bivirkninger i løpet av studien, kun forekomst av milde bivirkninger (7).

3.2.2 Hemodynamiske reaksjoner

Widmann (8) utførte en observasjonsstudie med 40 tilfeldige pasienter. Formålet med studien var å sammenligne iso-osmolære iodixanol og lav-osmolære iopromide, ved å observere de hemodynamiske effektene av intravenøst kontrastmiddel hos pasienter under generell

anestesi. Dette ble utført ved å benytte kontinuerlig invasiv blodtrykksovervåkning under kontrastmiddeladministrasjonen. Kontrastmidlene som ble benyttet var lav-osmolære Ultravist (iopromide) 370 mg I/ml og iso-osmolære Visipaque (iodixanol) 320 mg I/ml. For å kunne sammenligne hemodynamiske reaksjoner i Widmann sin studie ble det i tillegg til lav-osmolært og iso-osmolært kontrastmiddel administrert natriumklorid, for å teste placebo-effekten. Gjennomsnittlig tid fra administrering til fall i blodtrykk oppstod var 65 ± 36 sekunder for iopromide og 73 ± 43 sekunder for iodixanol. En signifikant nedgang i systolisk blodtrykk med systemisk hypotensjon (systolisk trykk <80 mm Hg) ble kun observert etter administrering av iopromide. Det gjennomsnittlige blodtrykket etter kontrastmiddelinjeksjon faller ved iopromide til 79/43 mm Hg, det ble ved iodixanol observert et gjennomsnittlig mindre trykkfall (119/62 mm Hg). Samme studie fant også en signifikant begrenset systemisk hypotensjon og økt hjerterytme ved bruk av iopromide. Administreringen av iso-osmolære iodixanol og natriumklorid viste ingen signifikant innflytelse på blodtrykket. Widmann konkluderer med at anestetisk- og radiologisk personale burde være bevisste på disse potensielle utslagene ved kontrastmiddel, med tanke på pasienter som har høy risiko ved hypotensjon (8).

Artiklene fant større forekomst av milde bivirkninger ved bruk av lav-osmolære kontrastmidler. En signifikant nedgang i blodtrykk ble kun observert etter administrering av lav-osmolært kontrastmiddel.

4. Diskusjon

I dette kapitlet vil resultatene bli diskutert, samtidig som det settes opp mot teori og etablerte europeiske retningslinjer. Drøftingen blir delt inn i renale og ikke-renale bivirkninger og deretter diskuteres styrker og svakheter ved våre resultater og de inkluderte artiklene.

4.1 Renale bivirkninger

4.1.1 Målemetode

Det viste seg at artiklene hadde ulik definisjon og målemetode for kontrastindusert nefropati og dette kan ha betydning for resultatene. SCr eller plasmakreatinin er et mål på mengde kreatinin i blodet og er ikke en optimal indikator på nyrefunksjon (3). Kreatinin er et nedbrytningsprodukt fra biokjemiske reaksjoner som regulerer energiomsetningen i muskulaturen, og elimineres via nyrene (2). SCr som målemetode har begrensinger siden den ikke tar med alder, muskelmasse eller kjønn i beregningen. Basert på kreatininmåling får man et grovt inntrykk av nyrefunksjonen. Kreatinin som målemetode er derfor velegnet til å følge endringer hos pasienten individuelt, men er et dårlig absolutt mål for nyrefunksjon. Estimert GFR (glomulær filtrasjonsrate) beregnes ut ifra kreatinin i blodet, hvor kreatininverdien settes inn i en formel som tar hensyn til blant annet kjønn og alder. Vedvarende redusert eGFR-verdier er et sikkert tegn på kronisk nyresykdom (2).

European Society of Urogenital Radiology anbefaler å benytte estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) som målemetode før kontrastmiddel administrasjon, som er et anerkjent mål for nyrefunksjon (3). Bruk av ulike målemetoder vanskeliggjør sammenligning av resultat på tvers av studier. Det hadde vært mer optimalt hvis all forskning benyttet ESUR sin anbefalte målemetode, slik at resultatene er sammenlignbare og gir en realistisk fremstilling av nyrefunksjonen. Ulike krav for definering av kontrastindusert nefropati i artiklene kan gi forskjellig framstilling av pasientenes nyrefunksjon og kontrastindusert nyreskade. På grunn av artiklenes anvendelse av serumkreatinin som målemetode er det vanskelig å kunne konkludere.

4.1.2 Kontrastindusert nefropati

Hovedfunnene viste ingen signifikant forskjell for forekomsten av kontrastindusert nefropati (CIN) ved iso-osmolært eller lav-osmolært kontrastmiddel. Ulike typer lav-osmolære kontrastmidler ble inkludert, som kan gi ulikheter ved sammenligning. Det var kun Eng sin metaanalyse som viste signifikant forskjell i forekomst mellom iso- og lav-osmolære kontrastmidler, men Engs metaanalyse brukte kun kreatinin som mål på nyrefunksjon (12). SCr som målemetode er i seg selv en svakhet og gyldigheten av resultatet blir derfor svekket.

4.1.3 Risikofaktorer

Det er samsvar mellom risikogruppene som kom frem i de inkluderte artiklene og det som ESUR oppgir som risikofaktorer for økt forekomst av kontrastindusert nefropati. Diabetes, bruk av NSAIDs og GFR under 45 ml/min er kjente risikofaktorer i følge ESUR og resultater fra artiklene støtter dette. Lencioni sitt funn av lav forekomst av CIN er oppsiktsvekkende ettersom hele studiepopulasjonen hadde minst en risikofaktor (9). I Eng sin metaanalyse omhandler 8 av 29 studier pasienter med risikofaktorer, men dette ble ikke belyst i artikkelen og kunne dermed gitt misvisende resultater for forekomsten av kontrastindusert nefropati i pasientutvalget (12).

Definisjonen av risikofaktoren “høy alder” viste seg å være litt uklar. ESUR definerer risikogruppen “høy alder” som pasienter over 70 år (3). Felleskatalogen definerer alder over 60 år som en risikofaktor (6). To av artiklene definerte ikke “høy alder” likt som ESUR guidelines (10,11). Høy alder er en risikofaktor på grunn av at antallet nefroner reduseres med økende alder, dette reduserer filtrasjonsoverflaten og den glomerulær filtrasjonsraten (GFR) vil reduseres naturlig over tid (16). Ulike definisjoner for hva artiklene klassifisert som “høy alder” i artiklene, kan være årsak til en høyere eller lavere forekomst av CIN i denne risikogruppen.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon vil kunne oppleve en forverring av nyrefunksjonen etter kontrastmiddel administrasjon. Administrering av kontrastmiddel vil nedsette nyrefunksjonen og ha en toksisk effekt på nyrevevet, pasienter som allerede har nedsatt nyrefunksjon vil være mer utsatt for å oppleve kontrastindusert nefropati (2). Noen av artiklene viser tydelig sammenheng mellom bruk av nefrotoksiske medikamenter og økt forekomst av

kontrastindusert nefropati. ESUR guidelines anbefaler at det bør utøves forsiktighet og oppmerksomhet ved administrering av kontrastmiddel kombinert med cellegift, metformin eller NSAIDs, på grunn av medikamentenes nefrotoksiske profil. Kombinasjonen av kontrastmiddel og nefrotoksiske medikamenter vil gi økt risiko for nyreskade. Det er derfor viktig at nyrefunksjonen kontrolleres hos risikogrupper før injeksjon av kontrastmidler. Dette er i tråd med ESUR sine retningslinjer som anbefaler at GFR bør måles i løpet av de syv siste dagene før kontrastmiddel administrasjon, imens nyrefriske pasienter trenger kun en måling innen de siste tre månedene (3).

Felleskatalogen skriver at bruk av joderte kontrastmidler kan medføre nedsatt nyrefunksjon, kontrastindusert nefropati og akutt nyresvikt, derfor bør det utøves forsiktighet blant pasienter med pre-eksisterende nyresvikt og diabetes mellitus før administrering av kontrastmidler (6). Selv om kreftpasientene i Terrenato sin artikkel hadde GFR over 60 ml/min utviklet en stor andel kontrastindusert nefropati (13). Kreftpasienter er ikke anerkjent som en risikogruppe av ESUR, men bruk av nefrotoksisk medisiner er listet opp som en risikofaktor (3).

4.1.4 Innkjøpspris

Det legges frem i Cernigliaros artikkel at den høye innkjøpsprisen ved iso-osmolært kontrastmiddel gjør at terskelen for å bytte ut det rimeligere lav-osmolære kontrastmiddelet er høy (11). Ifølge felleskatalogen koster det lav-osmolære kontrastmiddelet Omnipaque med styrken 350 mg I/ml, 2840,70 kr (10 × 100 ml plastflaske) (6). Visipaque og Omnipaque finnes ikke i samme styrke og det kan dermed medføre uegnet grunnlag for sammenligning. Styrken som er tilnærmet Omnipagues for iso-osmolære Visipaque blir 320 mg I/ml og koster 3041,20 kr (10 × 100 ml plastflaske) (4).

Denne prisforskjellen er tilsynelatende ikke så stor, men for å se differansen i et større perspektiv har vi satt opp et lite regnestykke:

Ut ifra prisene presentert tidligere i teksten koster 120 ml Omnipaque 340,884 kr og 120 ml Visipaque 364,944 kr. Vi tar utgangspunkt i 120 ml kontrast per undersøkelse som er en standard mengde som anvendes ved ulike CT-undersøkelser. Dersom det foretas 30 undersøkelser per hverdag og 50 undersøkelser i løpet av helgen, tilsvarer dette 180 undersøkelser per uke. Dette resulterte i 9 360 CT-undersøkelser per år ved en CT-lab. Ifølge

Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet (DSA) ble det i 2008 gjennomført 918 361 CT undersøkelser i Norge (17). De fleste CT undersøkelser anvender kontrastmiddel, så i utregningen nedenfor har vi tatt utgangspunkt i at alle undersøkelsene anvender kontrastmiddel. Hvis det skulle blitt benyttet iso-osmolært kontrastmiddel ved røntgen burde forekomsten av bivirkninger vært betydelig lavere, slik at det har vært gunstig for sykehuset og pasientene.

Tabell 7: Eksempel på kostnader.

	Lav-osmolære Omnipaque	Iso-osmolære Visipaque	Differanse
Daglig på en CT-lab	≈ 10 200 kr	≈ 11 000 kr	≈ 800 kr
Ukentlig på en CT-lab	≈ 60 700 kr	≈ 65 000 kr	≈ 4 300 kr
Årlig på en CT-lab	≈ 3 190 000 kr	≈ 3 416 000 kr	≈ 226 000 kr
Årlig, alle CT-undersøkelser i Norge (2008)	≈ 313 000 000 kr	≈ 335 100 000 kr	≈ 22 100 000 kr

4.1.5 Anvendt kontrastmiddel dose, styrke og lengde av undersøkelse

På grunn av artiklenes manglende benevnelse av anvendt kontrastmiddel styrke, anvendt dose og lengde av undersøkelsen, blir det utfordrende å tolke resultatene. Slike faktorer kunne vært kilder til variasjon i artiklene. Det kan for eksempel blitt anvendt lavere eller høyere styrker av iso- og lav-osmolært kontrastmiddel, som kunne gitt utslag på resultatene. Artiklene viste relativt ulik praksis angående kontrastmiddel mengden og administrasjons detaljer. ESUR guidelines anbefaler at kontrastmiddeldosen bør være lavest mulig for å minimere risikoen for bivirkninger, så lenge det er tilstrekkelig for diagnostikk (3).

4.1.6 Alvorlige bivirkninger

De mest alvorlige bivirkningene ved bruk av kontrastmiddel er anafylaksi og nyresvikt som kan føre til død. Artiklene fant ingen forekomst av alvorlige bivirkninger og død ved bruk av iso- og lav-osmolært kontrastmiddel. Felleskatalogen oppgir at det er liten risiko for alvorlige reaksjoner ved bruk av både lav-osmolære Omnipaque og iso-osmolære Visipaque (4,6).

Grunnen til at alvorlige bivirkninger ikke inkluderes i artiklene kan være på grunn av den lave forekomsten og dermed mangelen på dokumentasjon.

4.2 Ikke-renale bivirkninger

4.2.1 Allergiske reaksjoner

ESUR omtaler at det ikke er forskjell i forekomst av akutte reaksjoner mellom iso-osmolært og lav-osmolært kontrastmiddel (3). Kvalme og svimmelhet blir av ESUR betegnet som akutte, milde reaksjoner. Gharekhanloo sin artikkel la frem signifikante funn for forekomst av hodepine og svimmelhet ved bruk av lav-osmolært kontrastmiddel (7). Kvalme, hodepine og svimmelhet ved lav-osmolære iopromide (Ultravist) blir av Felleskatalogen omtalt som vanlige bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) (18). Felleskatalogen omtaler kvalme og hodepine ved iso-osmolære iodixanol som mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og svimmelhet som sjelden bivirkning (4).

Den eneste reaksjonen i Gharekhanloos artikkel som forekom hyppigere ved iso-osmolært kontrastmiddel var hudutslett (7). Utslett blir betegnet som mindre vanlig bivirkning ved iso-osmolært kontrastmiddel av Felleskatalogen. Hudreaksjoner kan forårsakes en overfølsomhetsreaksjon, som opptrer umiddelbart eller opptil noen få dager etter kontrastmiddelinjeksjon (4). ESUR betegner sene hudreaksjoner som utslett blant de mest vanlige bivirkningene, de er ofte milde til moderate og begrenset (3). Det er bemerkelsesverdig med stor forekomst av hudreaksjoner ved iso-osmolære iodixanol, dette kan forklares gjennom artikkelens lave pasientutvalg eller weber effekten (se neste avsnitt) (7).

4.2.2 Lali og Weber effekten

Gharekhanloo redegjør ikke hvordan innhenting av resultatene ble utført. Det nevnes at akutte allergiske reaksjoner ble registrert en time etter injeksjon og en uke etter (7). Pasienten kunne blitt påvirket av hvordan spørsmålene ble stilt, verbalt eller skriftlig. Resultatene kan påvirkes av deltakerne og forskerens subjektivitet. Forskeren kan for eksempel formulere og stille spørsmålene etter hva han/hun ønsker pasienten skal svare. Pasientens svar er avhengig

av forutsetningene og kunnskapen angående temaet. Hvis pasienten hadde informasjon om aktuelle bivirkninger, kunne han/hun vært oppmerksom og kjente etter bivirkningene. Lali beskriver i sin rapport betydningen av pasientens frykt og bekymring i relasjon til rapporterte bivirkninger. Lali sikter til at alle kontrastmiddelreaksjoner kan forårsakes av reaksjoner i sentralnervesystemet (19). Weber beskriver at når et nytt legemiddel introduseres på markedet, blir kartleggingen av bivirkninger ofte påvirket av overrapportering (19). Kartlegging av bivirkninger ved et nytt kontrastmiddel kan påvirkes av denne effekten som Lali og Weber betegner. ESUR støtter opp under Lali og Weber effekten, ved at de har valgt å inkludere denne i retningslinjene (3). Forskeren kan utnytte pasientens frykt og bekymring til å vinkle spørsmål og svaralternativ. Artikkelens reliabilitet svekkes når det ikke er opplyst hvordan resultatene ble hentet inn.

4.2.3 Hemodynamiske reaksjoner

ESUR betegner hypotensjon som en *alvorlig akutt bivirkning* som kan oppstå ved kontrastmiddel administrasjon. Videre omtaler ESUR at det ikke er forskjell i forekomsten av akutte reaksjoner mellom iso-osmolært og lav-osmolært kontrastmiddel (3). I Felleskatalogen betegnes hypotensjon ved iso-osmolært kontrastmiddel (Visipaque) som en sjelden bivirkning ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og mindre vanlig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) ved lav-osmolært kontrastmiddel (Ultravist) (4,18). I Widmanns artikkel var det større forekomst av akutte reaksjoner ved lav-osmolært kontrastmiddel, noe som motsier ESUR (8). Dette kan kobles til at iso-osmolært kontrastmiddel er isotont og har lik osmolalitet som blodplasma (2). Siden dette resultatet framkom kun i denne studien og med et lite pasientutvalg, kan man ikke konkludere, men det er viktig å forske videre på dette for å sikkert kunne konkludere (8).

4.3 Styrker og svakheter ved oppgaven og artiklene

Å inkludere et tilstrekkelig pasientutvalg som inneholder ulike predisponerende faktorer og dermed gjenspeiler den generelle befolkningen kan være utfordrende. Enkelte artikler hadde et lavt pasientutvalg som svekker validiteten (7,8,11). For eksempel hadde Gharekhanloo sin artikkel ikke forhåndsbestemte kriterier for selektering av pasientutvalget (7). En annen svakhet ved noen av artiklene er at selektering av pasienter ikke ble beskrevet, som kunne resulterte i et ikke-tilfeldig pasientutvalg.

En annen svakhet til ved artiklene var små pasientutvalg. Vårt mål gjennom prosjektet var å kunne konkludere om det var forskjell i forekomst av bivirkninger mellom iso- og lav-osmolært kontrastmiddel. Hvis det skal være mulig å komme med en konklusjon må det kunne vises til signifikante forskjeller mellom to pasientutvalg. Det krever store pasientutvalg for å kunne tydeliggjøre signifikante forskjeller mellom to fenomen hvor forskjellene i virkeligheten ikke er så store. Når vi skulle inkludere artikler i studien, ville det vært hensiktsmessig å inkludere artikler med store pasientutvalg. Litteratursøkene våre viser derimot at det ikke fantes store enkeltstudier med stort pasientutvalg ved dette temaet. Derfor kan ikke vi konkludere om det er signifikante forskjeller mellom de to kontrastmidlene på dette grunnlaget. Tendensene som ble vist i materialet må eventuelt bekreftes gjennom større studier.

Noen av artiklene antyder at det iso-osmolære kontrastmiddelet medførte færre bivirkninger, men det kreves mer forskning og bedre designede studier for å kunne konkludere. Det burde absolutt forskes mer på ikke-renale bivirkninger ved bruk av iso-osmolære kontrastmidler i fremtiden. Fremtidige studier burde også ta hensyn til og anvende etablerte målemetoder på nyrefunksjon, samtidig ha tydeligere definisjoner for ulike risikogrupper. Detaljer angående forholdende rundt kontrastmiddel administrasjon som injeksjonsparametre burde tydeliggjøres i fremtidige studier. Når og hvordan spørsmål stilles og registreres i forhold til opplevelse av bivirkninger bør man ta Lali og Webers resultater i betraktning for å sikre reliable rapporteringer.

Under kartleggingen av søkeord og spesifikke kombinasjoner måtte vi være bevisst, objektiv, systematisk og grundig slik at relevante artikler ikke ble oversett. Vi jobbet med å skape gode søkeord og kombinasjoner slik at søkene ikke ga over 500 treff. Inklusjon- og eksklusjonskriteriene ble grundig utformet for å finne relevant materiale, men for strenge avgrensninger kan også ekskludert relevante artikler.

Det viste seg utfordrende å finne forskning angående ikke-renale reaksjoner. Det var minimalt med forskning angående anafylaksi og ikke-renale bivirkninger ved bruk av iso-osmolært kontrastmiddel på røntgen. Grunnen til at det finnes lite forskning angående anafylaksi kan være fordi denne bivirkning opptrer svært sjeldent. Det finnes godt dekkende forskning angående nefropati og risikofaktorer ved bruk av iso-osmolært kontrastmiddel.

Vi kunne utvidet søket vårt til å omhandle andre kontrastundersøkelser, men vi gjorde en avveining i forhold til at det var viktig å inkludere undersøkelser hvor administrasjonsmetoden, mengde, flow og dose var mest mulig likt. Derfor ble det avgjort å inkludere kun artikler som omhandlet CT-undersøkelser. Ved å inkludere andre type undersøkelser, ville vi kunne fått flere treff som omhandlet ikke-renale reaksjoner og artikler som hadde større pasientutvalg.

Ved presentasjon av resultatene var det ytterst viktig at behandling av informasjonen ikke endret fremstillingen av materialet, men ga en reell formidling uten endringer eller subjektive innspill. Vi kan likevel ikke utelukke at vi i tilfeller hvor vi har oversatt engelske tekster til norsk har mistolket og misforstått både tekst og innhold.

5. Konklusjon

Det er vanskelig å komme med en konklusjon på grunn av smalt pasientutvalg og ulike målemetoder for kontrastindusert nefropati. Resultatene viste ingen betydelig forskjell i forekomsten av kontrastindusert nefropati ved bruk av iso-osmolært og lav-osmolært kontrastmiddel. Flere artikler viste lavere forekomst av kontrastindusert nefropati og konkluderte med at iso-osmolært kontrastmiddel kan være mer gunstig for risikopasienter.

Ikke-renale bivirkninger forekom hyppigst ved lav-osmolært kontrastmiddel. Uavhengig av anvendt kontrastmiddel må radiografen være bevisst på endringer som kan oppstå i blodtrykk, puls, hypotensjon og andre bivirkninger. Det finnes lite forskning på ikke-renale bivirkninger ved iso-osmolært kontrastmiddel, dette burde forskes mer på i fremtiden.

Funnene ved iso-osmolært kontrastmiddel var ikke betydelige bedre, dermed anbefales det ikke å bytte ut eksisterende lav-osmolært kontrastmiddel på røntgen.

Litteraturliste

1. Lov om spesialisthelsetjenesten m.m. I 2020 [sitert 18. februar 2020]. Tilgjengelig på: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1999-07-02-61>
2. Hanger N. Kontrastmidler i Røntgendiagnostikk: for radiografer. Bd. 2. utgave. Akademika; 2018.
3. ESUR Guidelines 10.0 [Internett]. ESUR; 2018. Tilgjengelig på: http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf
4. Felleskatalogen. Visipaque «GE Healthcare» - Felleskatalogen. I [sitert 3. februar 2020]. Tilgjengelig på: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/visipaque-ge-healthcare-565245>
5. Kierulf P. osmolalitet. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2020 [sitert 29. april 2020]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/osmolalitet>
6. Felleskatalogen. Omnipaque «GE Healthcare» - Felleskatalogen. I [sitert 3. februar 2020]. Tilgjengelig på: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/omnipaque-ge-healthcare-562411>
7. Gharekhanloo F, Torabian S. Comparison of Allergic Adverse Effects and Contrast Enhancement Between Iodixanol and Iopromide. *Iran J Radiol.* juni 2012;9(2):63–6.
8. Widmann G, Bale R, Ulmer H, Putzer D, Schullian P, Wiedermann F-J, mfl. Systemic Hypotension Following Intravenous Administration of Nonionic Contrast Medium During Computed Tomography: Iopromide Versus Iodixanol. *Anesth Analg.* mars 2018;126(3):769–775.
9. Lencioni R, Fattori R, Morana G, Stacul F. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing computed tomography (CONNECT) – a clinical problem in daily practice? a multicenter observational study. *Acta Radiol.* 1. september 2010;51(7):741–50.
10. Moos SI, van Vemde DNH, Stoker J, Bipat S. Contrast induced nephropathy in patients undergoing intravenous (IV) contrast enhanced computed tomography (CECT) and the relationship with risk factors: A meta-analysis. *Eur J Radiol.* 1. september 2013;82(9):e387–99.

11. Cernigliaro JG, Haley WE, Adolphson DP, Jepperson MA, Crook JE, Thomas CS, mfl. Contrast-induced nephropathy in outpatients with preexisting renal impairment: a comparison between intravenous iohexol and iodixanol. *Clin Imaging*. 1. september 2016;40(5):902–6.
12. Eng J, Wilson RF, Subramaniam RM, Zhang A, Suarez-Cuervo C, Turban S, mfl. Comparative Effect of Contrast Media Type on the Incidence of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 15. mars 2016;164(6):417.
13. Terrenato I, Sperati F, Musicco F, Pozzi AF, Turi A di, Caterino M, mfl. Iodixanol versus iopromide in cancer patients: Evidence from a randomized clinical trial. *J Cell Physiol*. 2018;233(3):2572–80.
14. Zhao F, Lei R, Yang S-K, Luo M, Cheng W, Xiao Y-Q, mfl. Comparative effect of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media on the incidence of contrast-induced acute kidney injury in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging*. 18. juni 2019;19(1):38.
15. Eng J, Wilson RF, Subramaniam RM, Zhang A, Suarez-Cuervo C, Turban S, mfl. Comparative Effect of Contrast Media Type on the Incidence of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 15. mars 2016;164(6):417.
16. Os I. glomerulær filtrasjon. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2019 [sitert 18. mai 2020]. Tilgjengelig på: http://sml.snl.no/glomerul%C3%A6r_filtrasjon
17. Almén A, Friberg EG, Widmark A, Olerud HM. Radiologiske undersøkelser i Norge per 2008 [Internett]. Statens Strålevern; 2010. Tilgjengelig på: <https://www.dsa.no/publikasjon/straalevernrapport-2010-12-radiologiske-undersoekelser-i-norge-per-2008.pdf>
18. Felleskatalogen. Ultravist «Bayer AB» - Felleskatalogen. I [sitert 23. april 2020]. Tilgjengelig på: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/ultravist-bayer-ab-636918>
19. Thomsen H, Webb J. The Lalli and Weber effects and the incidence of acute non-renal adverse reactions to contrast media. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 1. november 2012;53:953–4.

Vedlegg

Vedlegg 1, søkestrategi tabeller

Tabell 2	Søkestrategi - PubMed			
Database	PubMed			
Søk nr.	Søkeord	Antall treff	Antall relevante artikler basert på abstrakt	Inkluderte artikler
1	Iso-osmolar OR Iodixanol	2 355	Ikke vurdert	Ikke vurdert
2	Contrast OR Contrast medium	1 116 970	Ikke vurdert	Ikke vurdert
3	CT OR Computed tomography	441 876	Ikke vurdert	Ikke vurdert
4	Side effects OR effects	6 543 703	Ikke vurdert	Ikke vurdert
5	(1) AND (2)*	662	Ikke vurdert	Ikke vurdert
6	(1) AND (2) AND (3)*	292	10	3
7	(1) AND (2) AND (3) AND (4)*	148	7	3
8	(1) AND (4)*	462	11	5
9	(1) AND (2) AND (4) *	413	10	4
10	(2) AND (4)*	112 176	Ikke vurdert	Ikke vurdert

*Bruk av filter: publication date: 10 years

Tabell 3	Søkestrategi - Cochrane Library			
Database	Cochrane Library			
Søk nr.	Søkeord	Antall treff	Antall relevante artikler basert	Inkluderte artikler

			på abstrakt	
1	Iso-osmolar OR Iodixanol	405	5	2
2	Contrast or contrast medium	43 286	Ikke vurdert	Ikke vurdert
3	CT OR Computed tomography	90667	Ikke vurdert	Ikke vurdert
4	Side effects OR effects	923 017	Ikke vurdert	Ikke vurdert
5	1 AND 2	2 741	Ikke vurdert	Ikke vurdert
6	1 AND 2 AND 3	1 025	Ikke vurdert	Ikke vurdert
7	1 AND 2 AND 3 AND 4	119	1	1
8	1 AND 4	302	2	1
9	1 AND 2 AND 4	265	4	1
10	2 AND 4	28 081	Ikke vurdert	Ikke vurdert

Ved søkene har det ikke blitt brukt noen avgrensninger. Det er blitt hentet litteratur fra mappen “trails”, ettersom det var lite søkeresultat ved å kun bruke “cochrane reviews”.

Tabell 4	Søkestrategi - Ovid MedLine			
Database	Ovid Medline			
Søk nr.	Søkeord	Antall treff	Antall relevante artikler basert på abstrakt	Inkluderte artikler
1	Iso-osmolar OR Iodixanol **	510	Ikke vurdert	Ikke vurdert
2	Contrast OR Contrast Medium	1028678	Ikke vurdert	Ikke vurdert

	**			
3	CT OR Computed tomography **	479005	Ikke vurdert	Ikke vurdert
4	Side effects OR Effects **	6553025	Ikke vurdert	Ikke vurdert
5	1 AND 2 ***	238	4	3
6	1 AND 2 AND 3 ***	33	2	2
7	1 AND 2 AND 3 AND 4 **	225	7	5
8	1 AND 4 ***	50	1	1
9	1 AND 2 AND 4 ***	35	1	1
10	2 AND 4 ***	50885	Ikke vurdert	Ikke vurdert

** Huket av keyword

*** Huket av titles

Grunnen til valg av titles og keyword var forskjellig på noen av søkene, var at søkene enten gå veldig lite treff eller ga flere treff enn det som var overkommelig å gjennomgå.

Vedlegg 2, tabell av utvalgte artikler

Tabell 5 viser en oversikt over de inkluderte studiene.

Studie (Forfatter, utgivelsesår, land)	Formål	Studiedesign og metode	Utvalg	Resultat	Konklusjon
Fei Zhao, Rong Lei, Shi-Kun Yang, Min Luo, Wei Cheng, Ye-Qing Xiao, Xu-Wei Li, Jun Guo og Shao-Bin Duan, 2019, Kina.	Kartlegge forekomsten av CIN blant diabetespasienter ved bruk av lav- og iso-osmolært kontrastmiddel.	Meta-analyse, 15 studier, RCT	Totalt 2190 pasienter	SCr økning og uønskede bivirkninger ved lav-osmolært kontrastmiddel indikerer et større nefrotoksisk potensiale enn ved bruk av iso-osmolære iodixanol.	Fant ingen signifikant forskjell, men studien anbefaler at iso-osmolært kontrastmiddel anvendes ved diabetikere og kronisk nyreskadde pasienter.
John Eng, Renee F. Wilson, Rathan M. Subramaniam, Allen Zhang, Catalina Suarez-Cuervo, Sharon Turban, Michael J. Choi, Cheryl Sherrod, Susan Hutfless, Emmanuel E. Iyoha, Eric B. Bass, 2016, USA	Kartlegge risikofaktorer for forekomst av CIN på bildediagnostikk.	Meta-analyse, 25 studier, RCT	Totalt 5879 pasienter	Fant liten reduksjon i CIN risiko ved iodixanol sammenliknet med ulike grupper av lav osmolært kontrastmiddel.	Fant ingen signifikant forskjell i CIN-risiko.
Irene Terrenato, Francesca Sperati, Felice Musicco, Anna F. Pozzi, Annunziata di Turi, Mauro Caterino, Elisabetta de Lutio di Castelguidone, Sergio V. Setola, Massimo Bellomi, Carlo E. Neumaier, Laura Conti, Giovanni Cigliana, Roberta Merola, Anna Antenucci, Giulia Orlandi, Antonio Giordano, Maddalena Barba, Stefano Canitan, 2017, Italia.	Kartlegge risikoen for CIN ved lav- og iso-osmolært kontrastmiddel hos kreftpasienter.	Kontrollert studie	491 pasienter	Ved iopromide forekom CIN hos 15 av 250 pasienter, mens ved iodixanol forekom CIN ved 5 av 247 pasienter.	Fant ingen signifikant forskjell, men ga en mer gunstig sikkerhetsprofil for iodixanol.
Joseph G.Cernigliaro, William E.Haley, Doug	Kartlegge forekomsten av	Rapport, RCT	102 pasienter	Forekomst av CIN ved	Fant ingen signifikant forskjell i CIN-risiko.

P.Adolphson, Maria A.Jepperson, Julia E.Crook, Colleen S.Thomas og Alexander S.Parker, 2016, USA.	CIN ved Iodixanol og Iohexol os pasienter med eksisterende nyre-svekkelse.			iodixanol var 2% og ved iohexol 9%	
Farideh Gharekhanloo og Saadat Torabian, 2012, Iran.	Sammenligne allergiske bivirkninge mellom iodixanol og iopromide.	Rapport, RCT	120 pasienter	Det forekom bivirkninger hyppigere ved iopromide, men hudreaksjoner forekom hyppigere ved iodixanol.	Allergiske reaksjoner forekom hyppigere ved iopromide, sammenlignet med iodixanol.
Riccardo Lencioni, Rossella Fattori, Giovanni Morana og Fulvio Stacul, 2010, Italia	Kartlegge forekomsten av CIN hos risikofylte pasienter.	Observas jonsstudi e	493 risiko pasienter	CIN forekomsten var størst hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og diabetes mellitus etterfulgt av de med nedsatt nyrefunksjon.	Studien indikerer at pasienter med nedsatt nyrefunksjon har økt CIN-risiko. Ved bruk av iodixanol ses lavere forekomst av CIN.
Shira I. Moos, David N.H.van Vemde, Jaap Stoker, Shandra Bipat 2013, Nederland	Kartlegge forekomsten av CIN og sammenhengen med risikofaktorer.	Meta- analyse, 43 studier, RCT	Totalt 18.790 pasienter	Høy alder, diabetes, kjønn, kongestiv hjertesvikt og ingen hydrering viste assosiasjon med CIN- forekomst.	Nedsatt nyrefunksjon, høy alder, bruk av NSAID og diabetes var signifikante risikofaktorene for CIN.
Widmann, Gerlig. Bale, Reto. Ulmer, Hanno. Putzer, Daniel. Schullian, Peter. Wiedermann, Franz-Josef. Lederer, Wolfgang, 2018, Østerrike	Kartlegge de hemodynamisk e effektene ved kontrastmiddel hos pasienter under generell anestesi.	Observas jonsstudi e	40 pasienter	Iopromide forårsaket hypotensjon, minskning i blodtrykk og økt hjerterytme.	Fant signifikant forskjell i risiko for systemisk hypotensjon og økt hjerterytme.

