

Bacheloroppgave

NTNU
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for naturvitenskap
Institutt for bioingeniørfag

Sunniva Agnete Sivertsen Myrvang
Oda Spillum Grønli

Interferenser i biokjemiske analyser forårsaket av MR- og CT- kontrastmidler

Bacheloroppgave i Bioingeniørfag
Veileder: Veronica Sommer, Lena Løfblad
Medveileder: Ragnhild Bach
Mai 2022

Sunniva Agnete Sivertsen Myrvang
Oda Spillum Grønli

Interferenser i biokjemiske analyser forårsaket av MR- og CT- kontrastmidler

Bacheloroppgave i Bioingeniørfag
Veileder: Veronica Sommer, Lena Løfblad
Medveileder: Ragnhild Bach
Mai 2022

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for naturvitenskap
Institutt for bioingeniørfag



Kunnskap for en bedre verden

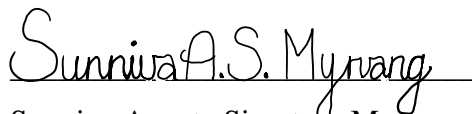
Forord

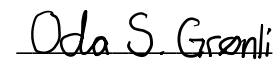
Denne bacheloroppgaven er en avslutning på bioingeniørstudiet ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU) i Trondheim. Oppgaven ble gitt av Seksjon prøvetaking og pasientnær analyse ved Avdeling for medisinsk biokjemi. Formålet med oppgaven har vært å kartlegge hvor raskt det er forsvarlig å ta blodprøver etter injisering av kontrastmiddel i forbindelse med MR- eller CT-undersøkelse.

Vi ønsker å takke våre tre veiledere; fagansvarlig bioingeniør ved Seksjon prøvetaking og pasientnær analyse, Veronica Sommer, lege ved Avdeling for medisinsk biokjemi, Lena Løfblad, samt universitetslektor ved institutt for bioingeniørfag ved NTNU, Ragnhild Bach. De har alle veiledet oss gjennom prosessen, hvor vi har lært å søke opp og sammenfatte etablert kunnskap om et gitt tema.

NTNU, St. Olavs hospital

Trondheim 2022


Sunniva Agnete Sivertsen Myrvang


Oda Spillum Grønli

Sammendrag

Kontrastmidler injiseres ofte i forkant av MR- og CT-undersøkelser, med hensikt å styrke kontrasten i vevet. Hvorvidt kontrastmidler kan skape interferens i ulike analysemetoder har i lang tid blitt diskutert, spesielt med tanke på når blodprøvetaking kan utføres etter injeksjon. På grunnlag av tidligere funn av interferenser og funksjonen til analyttene ble tre analytter valgt til oppgaven. Disse var kalsium, kreatinin og jern. Prosedyren som per dags dato følges ved St. Olavs hospital er midlertidig og følger samme retningslinjer som ved blodprøvetaking etter infusjon av intravenøs væske. Behovet for mer kunnskap rundt temaet, i tillegg til en bedre utarbeidet prosedyre er derfor forespurt.

Før søket startet ble seksjonsledere for MR, CT og nukleærmedisin ved St. Olavs hospital kontaktet vedrørende hvilke kontrastmidler som benyttes ved aktuelle undersøkelser. Dette var Clariscan™, Gadovist® 1.0, Primovist™ og Omnipaque™. For å innhente informasjon ble et systematisk litteratursøk benyttet som metode. Databasen PubMed var førstevalget ved søk etter vitenskapelige, medisinske artikler, men Google Scholar og MedLine ble også brukt.

Undersøkelser gjort på de aktuelle kontrastmidlene viste ikke til klinisk relevante interferenser ved måling av kalsium. Det ble derimot oppdaget negativ interferens forårsaket av Primovist™ ved måling av jern. Studiene som undersøkte kontrastmidlenes påvirkning på kreatininmåling resulterte ikke i noen betydningsfulle interferenser. Samtlige studier inkluderer et fåtall forsøkspersoner, og resultatene er derfor lite representative. Det er ikke funnet studier som undersøker om Primovist™ kan forårsake interferenser ved analyse av kreatinin. To av produsentene (Gadovist® 1.0 og Omnipaque™), som oppgir interferenser ved måling av kreatinin har heller ingen konkrete tall å vise til.

Det er tydelig ikke gjort nok forskning på feltet og flere studier bør gjennomføres. Blodprøvetaking bør hovedsakelig etterstrebes før injeksjon av kontrastmiddel. Hvis dette ikke lar seg gjøre, bør prøvene tas tidligst to timer etter injeksjon, ettersom dette er oppgitt halveringstid for kontrastmidlene.

Abstract

Contrast agents are injected mostly prior to MRI or CT scan with the aim of enhancing the contrast in the tissue. Whether contrast agents cause interference in various methods of analysis has been discussed over a long time, especially with regard to when blood sampling can be performed after injection. Based on previous findings of interferences and the function of the analytes, three analytes were selected for this thesis. These were calcium, creatinine and iron. The current procedure at St. Olavs hospital, is temporary and follows the same guidelines as for blood sampling after infusion of intravenous fluid. The need for more knowledge on the topic, in addition to a better prepared procedure is therefore requested.

Before the search began, section leaders for MRI, CT and nuclear medicine at St. Olavs hospital were contacted regarding which contrast agents that are used in current examinations. These were Clariscan™, Gadovist® 1.0, Primovist™ and Onipaque™. To obtain information, a systematic literature search was used as a method. The PubMed database was the preferred choice when searching for scientific medical articles, but Google Scholar and Medline were also used.

Studies performed on the relevant contrast agents did not indicate clinically relevant interferences when measuring calcium. On the contrary, negative interference caused by Omnipaque™ was detected when measuring iron. The studies examining the effect of contrast agents on creatinine measurement did not result in any significant interferences. All studies include a small number of subjects, and the results are therefore not very representative. No studies have been found to investigate whether Primovist™ can cause interferences in the analysis of creatinine. To of the manufacturers (Gadovist® 1.0 and Omnipaque™), who state interferences when measuring creatinine also have no specific methods to refer to.

Clearly not enough research has been done in the field, and more studies should be conducted. One should mainly strive for blood sampling before injection of contrast agents. If this is not possible, the samples should be drawn no earlier than two hours after injection, as this is the stated half-life of the contrast agents.

Innholdsfortegnelse

| | |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|
| Forord..... | i |
| Sammendrag | ii |
| Abstract..... | iii |
| Innholdsfortegnelse..... | iv |
| 1 Innledning..... | 1 |
| 1.1 Formålet med oppgaven..... | 1 |
| 1.1.1 Retningslinjer fra European Society of Urogenital Radiology | 2 |
| 1.2 Oversikt over kontrastmidler..... | 2 |
| 1.3 Gadoliniumbaserte kontrastmidler | 3 |
| 1.3.1 Gadolinium | 3 |
| 1.3.2 Clariscan™ | 4 |
| 1.3.3 Gadovist® 1.0 | 4 |
| 1.3.4 Primovist™ | 4 |
| 1.4 Jodbaserte kontrastmidler..... | 5 |
| 1.4.1 Joheksol..... | 5 |
| 1.4.2 Omnipaque™ | 5 |
| 1.5 Radiologiske undersøkelser | 6 |
| 1.5.1 MR-undersøkelse | 6 |
| 1.5.2 CT-undersøkelse | 6 |
| 1.6 Nyrenes funksjon ved eliminasjon av kontrastmidler | 7 |
| 1.7 Valg av analytter og deres egenskaper..... | 8 |
| 1.7.1 Kalsium..... | 8 |
| 1.7.2 Kreatinin | 9 |
| 1.7.3 Jern..... | 10 |
| 1.8 Problemstilling | 11 |
| 2 Materiale og metode | 12 |
| 2.1 Systematisk litteratursøk, datainnsamling og søkeord | 12 |
| 2.1.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier | 13 |
| 2.2 Valg av artikler..... | 14 |
| 2.2.1 Tolkning av litteraturen..... | 15 |
| 3 Resultater og diskusjon..... | 16 |
| 3.1 Generelt om kontrastmidler..... | 16 |
| 3.1.1 Stabilitet hos gadoliniumbaserte kontrastmidler..... | 16 |
| 3.1.2 Preanalytiske feil forårsaket av jodbaserte kontrastmidler | 17 |

| | | |
|-------|---------------------------------------------------------------|----|
| 3.2 | Interferenser hos analyttene kalsium, kreatinin og jern | 19 |
| 3.2.1 | Kalsium | 19 |
| 3.2.2 | Kreatinin | 23 |
| 3.2.3 | Jern..... | 25 |
| 3.3 | Øvrig diskusjon og forslag til tiltak..... | 27 |
| 3.3.1 | Sammenligning av studier..... | 27 |
| 3.3.2 | Halveringstid og transmetallering..... | 30 |
| 3.3.3 | In vivo vs in vitro | 31 |
| 3.3.4 | Forslag til tiltak | 31 |
| 4 | Konklusjon..... | 33 |
| 5 | Referanseliste..... | 34 |

1 Innledning

I innledningen beskrives formålet med oppgaven. Kapittel 1.2 viser en oversikt over kontrastmidlene og aktuell teori presenteres i kapittel 1.3–1.7. Problemstillingen er presentert i kapittel 1.8.

1.1 Formålet med oppgaven

Formålet med oppgaven var å sammenfatte tilgjengelig teoretisk kunnskap om interferenser som kan påvirke ulike analytter ved blodprøvetaking, etter injeksjon av kontrastmidler. Injeksjon av kontrastmiddel i forkant av MR- og CT-undersøkelser utføres for å forsterke kontrastene mellom vevsstrukturer til bruk ved diagnostisering. Blodprøver tas ofte i sammenheng med bildediagnostikk, og av praktiske årsaker tas disse på samme sykehusbesøk. Hovedsakelig skal aktuelle blodprøver tas før injeksjon av kontrastmiddel (European Society of Urogenital Radiology, 2018). I praksis vet man likevel at dette ikke alltid overholdes.

Tidligere studier har vist at ulike kontrastmidler kan påvirke enkelte analytter i blodet, og gi interferens ved blodprøvetaking. Eksempelvis fant Löwe *et al.* (2011) interferenser ved måling av kalsium. Analytisk interfens endrer den korrekte verdien av en målt analytt, og oppstår på grunn av en substans som er tilstede i prøven (Lippi, et al., 2014). Tiden fra injeksjon av kontrastmiddel til venøs blodprøvetaking finner sted har vist seg å ha betydning for hvor vesentlig interferensen blir (Otnes, et al., 2017). Likevel mangler det prosedyrer for hvordan ansatte ved St. Olavs hospital skal forholde seg til blodprøvetaking i slike situasjoner. Sykehuset forholder seg per nå til samme prosedyrer som ved blodprøvetaking etter infusjon av intravenøs væske, det vil si at blodprøver tidligst kan tas 10 minutter etter avsluttet injeksjon av kontrastmiddel.

Opgaven tar utgangspunkt i kontrastmidler benyttet ved Klinikk for bildediagnostikk ved St. Olavs hospital. Det benyttes tre ulike kontrastmidler ved MR-undersøkelser; Clariscan™, Gadovist® 1.0 og Primovist®. De tre midlene baserer seg på virkestoffet gadolinium (Gd), men konsentrasjonen av Gd og tilsetningsstoffer i kontrastmidlene varierer. Følgene av dette kan være at interferensene som eventuelt oppstår kan avvike fra hverandre. Ved CT-undersøkelser benyttes hovedsakelig Omnipaque™ hvor jodheksol er virkestoffet.

1.1.1 Retningslinjer fra European Society of Urogenital Radiology

Retningslinjer fra European Society of Urogenital Radiology (ESUR) skriver at blodprøver i all hovedsak skal tas før injeksjon av kontrastmidler (European Society of Urogenital Radiology, 2018). Dersom dette ikke er mulig, anbefaler de å vente fire timer. For pasienter med nedsatt nyrefunksjon er det oppgitt at prøvetaking bør utsettes så langt det er mulig. De oppgir at effekten av kontrastmidler avhenger av analysemetoden som brukes. Hvorvidt denne informasjonen er basert på akkrediterte, utførte laboratorieforsøk eller antatt sikkerhetsmargin er ikke angitt.

1.2 Oversikt over kontrastmidler

For en enkel oversikt er kontrastmidlenes viktigste egenskaper, bruksområde, produsent og anbefalt dosering oppsummert i Tabell 1.

Tabell 1: Oversikt over kontrastmidler

| Kontrastmiddel | Aktiv komponent | Kjemiske egenskaper | Bruksområde ved St. Olavs hospital | Produsent | Anbefalt dosering |
|----------------|-----------------|-----------------------------------------|------------------------------------|---------------|-------------------------|
| Clariscan™ | Gadotersyre | Makrosyklisk, ionisk chelatkompleks | MR | GE Healthcare | 0,2 mL/kg kroppsvekt |
| Gadovist® 1.0 | Gadobutrol | Makrosyklisk, non-ionisk chelatkompleks | MR av hjerte og angio | Bayer Inc | 0,1 mL/kg kroppsvekt |
| Primovist™ | Gadoksetat | Lineært, ionisk kompleks | MR av lever | Bayer Inc | 0,1 mL/kg kroppsvekt |
| Omnipaque™ | Joheksol | Non-ionisk, jodholdig | CT | GE Healthcare | Konsentrasjon varierer* |

*Konsentrasjon varierer mellom 140–350 mg I/mL. Volum varierer fra 100–400 mL for voksne. 1–3 mL/kg for barn.

1.3 Gadoliniumbaserte kontrastmidler

1.3.1 Gadolinium

Ved St. Olavs hospital benyttes tre ulike kontrastmidler i forkant av MR-undersøkelser, hvor alle midlene er basert på metallet gadolinium, som også er selve virkestoffet. Gd er et ferromagnetisk materiale ved temperaturer under 16 °C. Over denne temperaturen er det et sterkt paramagnetisk stoff, hvilket betyr at det ved bestemte forhold, som i sterke magnetfelt i magnettomografer, spontant magnetiserer. Dette utnyttes ved radiologiske undersøkelser (Kjemisk institutt, UiO, 2019).

Fritt Gd (Gd^{3+}) i kroppen er toksisk, men bundet til en ligand blir det et stabilt chelatkompleks. Et chelatkompleks er et kompleks mellom et metallion og et organisk molekyl, og i denne sammenhengen er det Gd som er metallionet. Andre ioner i samme løsning vil omslutte det toksiske metallet og hindre det fra å påføre kroppen skade (Llamas, 2022). Jern, sink, kalsium og kobber er endogene ioner som kan true stabiliteten til Gd-komplekset ved å konkurrere om bindingen til ligandene. Denne prosessen kalles transmetallering. Dechelatering kan da finne sted, og komplekset blir ustabil og dermed potensielt toksisk (Garcia, et al., 2017).

Gadoliniumbaserte kontrastmidler (GdKM) finnes i enten makrosyklisk eller lineær struktur og klassifiseres som ioniske eller non-ioniske. Makrosykliske kontrastmidler er relativt stabile kontrastmidler, blant annet fordi de har lavere dissosiasjonskonstant enn lineære kontrastmidler. En lav dissosiasjonskonstant indikerer en tettere bundet ligand, som ikke lar seg dissosiere like lett, og forblir dermed mer stabil. I tillegg vil chelatet i et makrosyklisk kontrastmedium kapsle inn Gd^{3+} , noe som gjør det vanskeligere å frigjøre ionet. De lineære kontrastmidlene har en høyere dissosiasjonskonstant. De kan med andre ord enkelt dissosiere i kontakt med et løsningsmiddel, og er derfor mer ustabil (Neils, 2021).

Ett av de GdKM som brukes ved St. Olavs hospital er non-ionisk, og to er ioniske. De non-ioniske kompleksene er mindre stabile enn de ioniske. Dette skyldes at bindingen mellom Gd^{3+} og negativt ladede karboksylsyrergrupper er sterkere enn bindingen non-ioniske midler har til amider eller alkoholgrupper. GdKM med lineær struktur og ikke-ioniske komplekser har lettere for å gjennomgå transmetallering og slippe løs Gd^{3+} -ioner (Morcos, 2008).

1.3.2 Clariscan™

Clariscan™ er det GdKM som blir hyppigst brukt ved St. Olavs hospital i forbindelse med MR-undersøkelser. Kontrastmiddelet leveres av GE Healthcare og er spesielt egnet til fullkroppskann, samt undersøkelse av hjerne og ryggmarg. Hos voksne benyttes kontrastmiddelet også til undersøkelser av ikke-koronare arterier (GE Healthcare, 2022). Clariscan™ er et makrosyklisk, ionisk chelatkompleks og består av hovedkomponenten gadotersyre (megluminsalt). 1 mL Clariscan™ inneholder gadotersyre (279,3 mg/mL), tetraeddiksyre (DOTA, 202,46 mg/mL), gadoliniumoksid (90,62 mg/mL), og vann til injeksjon. Ferdig injeksjonsløsning av Clariscan™ har konsentrasjon på 0,5 mmol/L, og normal dose er 0,2 mL per kg kroppsvekt til pasienten (GE Healthcare, 2022).

1.3.3 Gadovist® 1.0

Gadovist® 1.0 er et makrosyklisk, non-ionisk kontrastmiddel, som hovedsaklig visualiserer lever, nyrer, kranium og ryggmarg, samt fullkroppsskann ved MR-undersøkelse (Bayer Inc, 2021). St. Olavs hospital benytter for øvrig kontrastmiddelet til å undersøke hjerte og angio (blodkar). Ferdig løsning med Gadovist® 1.0 leveres av Bayer og inneholder aktiv ingrediens og hovedkomponent gadobutrol (604.72 mg i 1 mL løsning). 1.0 mmol gadobutrol inneholder Gd (157.25 mg/mL), natrium (0,013 mg/mL), trometamol (1,211 mg/mL), saltsyre (for pH-tilpasning) og vann (Bayer plc, 2020; Bayer Inc, 2021). Konsentrasjonen av Gd (1,0 mol/L) er høyere i Gadovist® 1.0 enn hos de andre kontrastmidlene som brukes før MR-undersøkelser. Anbefalt dosering av middelet er 0,1 mL/kg kroppsvekt (Bayer Inc, 2021).

1.3.4 Primovist™

Primovist™ leveres av Bayer og er et lineært, ionisk GdKM. Den kjedeformede strukturen til middelet er vist å være mer ustabil enn makrosykliske komponenter. Dette kan påvirke frigivelse av Gd^{3+} (Bayer plc, 2019). Kontrastmiddelet anvendes spesielt ved MR-undersøkelser av lever, da gadoksetat spesifikt binder seg til hepatocytter (Kuznetsova, 2021). Primovist™ brukes derfor til å detektere og diagnostisere endringer som kan oppstå i organet. 1 mL løsning Primovist™ inneholder 0,25 mmol gadoksetat-dinatriumløsning (181,43 mg/mL), hvor gadoksetat er hovedkomponent. Andre hjelpestoffer som er med i løsningen er trometamol, vann, saltsyre og natriumhydroksid. Anbefalt dose Primovist™ før MR-undersøkelse er 0,1 mL per kg kroppsvekt. Kontrastmiddelet bør ikke injiseres igjen før det har gått minst 7 dager. Dette for å unngå opphopning i vevet (Bayer plc, 2019).

1.4 Jodbaserte kontrastmidler

1.4.1 Joheksol

Joheksol er et non-ionisk, jodholdig stoff og er hovedkomponenten i kontrastmiddelet OmnipaqueTM. Middelet er vannløselig, som gjør at det kan injiseres intravenøst. Non-ioniske kontrastmidler er jodholdige benzosyrederivater (amider), som ikke dissosierer i vann. Dette gir en løsning med lav osmolalitet samt høyt jodinnhold. Jod er et grunnstoff i kroppen, som vanligvis påvirker produksjonen av hormoner i thyreoidea. Jodholdige kontrastmidler (JKM) vil derimot ikke ha noen innvirkning på stoffskiftet (Brekke & Borthne, 2022). I likhet med Gd skilles joheksol ut gjennom nyrene som et avfallsprodukt. Nyrenes funksjon spiller derfor en viktig rolle for eliminasjonen av stoffet (GE Healthcare, 2021).

Ved intravenøs injeksjon av et JKM, vil joheksol fordeles kjapt til den ekstracellulære væsken, før det etter hvert skilles ut ved glomerulær filtrasjon. Det er når kontrastmiddelet befinner seg i ekstracellulærvæsken at CT-skanningen finner sted. Virkemiddelet joheksol absorberer signaler fra CT-røntgenstråler, slik at kontrastene mellom vevene forsterkes (GE Healthcare, 2017).

Joheksol har lav affinitet for proteiner i serum eller plasma, inkludert transportproteinet albumin. Dette gjør at plasmakonsentrasjonen påvirkes like etter injeksjon, da væsken gir en fortykning av plasma som forårsaker et fall i konsentrasjon av ulike komponenter. Etter 10 minutter er intravaskulær stabilitet gjenopprettet ved hjelp av ekstracellulære komponenter er (GE Healthcare, 2017).

1.4.2 OmnipaqueTM

OmnipaqueTM er produsert av GE Healthcare og injiseres før CT-undersøkelser ved St. Olavs hospital. Virkestoffet er som nevnt joheksol og løsningen består også av stoffene trometamol (1,2 mg), natrium-kalsium løsning (0,1 mg), saltsyre for å regulere pH og vann til injeksjon (GE Healthcare, 2021).

Vanligvis benyttes en konsentrasjon på 350 mg I/mL ved injeksjon hos voksne. Da er den totale mengden jod vanligvis 30–60 gram, og volumet som injiseres er 100–150 mL. Konsentrasjonen ved injeksjon hos barn er på mellom 240 og 300 mg I/mL. (GE Healthcare, 2017). Mengden kontrastmiddel injisert avhenger blant annet av hvilken CT-undersøkelse som skal utføres, samt alder, vekt og pasientens nyrefunksjon (GE Healthcare, 2021).

1.5 Radiologiske undersøkelser

1.5.1 MR-undersøkelse

Magnetisk resonans (MR) brukes i MR-undersøkelser til å gi en radiologisk visualisering av indre organer og vevsstrukturer i kroppen. Bildet, som viser vevet i pasienten, utarbeides ved hjelp av en kraftig magnet, radiobølger og en datamaskin. MR-undersøkelse anvendes ved utredning og undersøkelser av sykdommer i hjernen, sentralnervesystemet, muskler, ledd, sener og knokler. I tillegg er MR oftest foretrukken metode til å undersøke bløtvev (Borthne & Brekke, 2019). Som nevnt vil injeksjon av Gd-baserte kontrastmidler utføres i forkant av MR-undersøkelsen for å forsterke kontrast av vevsstrukturer.

Kontrastmidler som består av Gd forkorter T1- og T2-relaksasjonstiden til protonene i hydrogenkjernene i kroppens vannmolekyler. Relaksasjonstid er tiden fra en elektromagnetisk energipuls oppstår, til protoner i vevet returnerer til opprinnelig posisjon. Denne tiden vil variere avhengig av hvilket vev undersøkelsen foregår i, samt styrken på magnetfeltet som benyttes (Van Helvoirt, 2014). T1 har kort relaksasjonstid og eksitasjonstid, hvorpå T2 har lang relaksasjonstid og eksitasjonstid. Dermed forkortes T1 ved lave Gd-konsentrasjoner, og T2 forkortes ved høyere gadoliniumkonsentrasjoner. Sistnevnte er relativt sjelden, da store mengder Gd forbindes med økt risiko for toksisitet. Kortere relaksasjonstid forsterker kontrasten i MR-bildene, som gjør det lettere å detektere abnormaliteter i vevet (Berger, 2002). Følgene er at patologisk vev virker lysere enn omkringliggende vev (Sutresno, et al., 2020).

1.5.2 CT-undersøkelse

Computertomografi (CT) er en metode som utnytter røntgenstråler for å undersøke vev i kroppen. CT-maskinen består av et røntgenrør og røntgendetektorer som roterer rundt pasienten, samtidig som det gjøres bildeopptak. Forskjellen mellom CT og vanlig røntgen er at bestrålingen skjer fra flere ulike vinkler i en CT-undersøkelse. Røntgenstrålingen detektoren mottar, varierer avhengig av det bestrålte vevets tetthet. På CT-bildet blir dermed vevets struktur tydeliggjort. Kontrastene i bildet forsterkes av kontrastmidler. (Omnipaque™). Etersom skanning skjer i flere plan kan man ved hjelp av datateknologi konstruere et 3D-bilde av pasientens vevsstruktur (Brekke, et al., 2018).

Jodbaserte kontrastmidler (JKM) øker vevstettheten, som vil føre til at røntgenfotoner svekkes og absorberes. Vev som absorberer mye stråling, slik som skjelett, vil vises som

hvite eller lyse områder. Derimot vil bløte vev la mer av strålingen passere gjennom, som resulterer i mørkere eller sorte områder (Sjøvold, et al., 2017).

1.6 Nyrenes funksjon ved eliminasjon av kontrastmidler

Nyrene er et vitalt organ med flere viktige oppgaver i menneskekroppen. De viktigste funksjonene inkluderer å fjerne avfallsstoffer fra blodet, stabilisere osmotisk trykk i ekstracellulærvæske, opprettholde syre-base-balansen i kroppen og å tilpasse blodtrykket (Holck, 2021). Plasma filtreres gjennom nyrenes glomerulus, gjennom den glomerulære filtrasjonsbarrieren. Glomerulær filtrasjonsrate (GFR) er mengden transportert plasma gjennom filtrasjonsbarrieren ved en gitt tid. Ved hjelp av kreatinin-clearance, alder, rase, kjønn og vekt til et individ kan en finne GFR, som gir en indikasjon på individets nyrefunksjon (Os, 2019).

Ettersom kroppen oppfatter Gd som et avfallsstoff, er oppgaven til nyrene å eliminere dette. Czock (2019) angir at eliminasjonen av tungmetallet består av to faser, hvor første fase har en relativt høy hastighet som gir en halveringstid av stoffet tilsvarende to timer. I neste fase er eliminasjonshastigheten avtagende, som videre gir en seks dager lang halveringstid. Ifølge produktmonografene er eliminasjonen mellom hvert av de Gd-kontrastmidlene relativt lik. Halveringstid av eliminasjonen til Gadovist® 1.0 er på 1,8 timer, Clariscan™ er 1,6 timer. I motsetning til Czock (2019) oppgir produsentene at 95–100 % eliminasjon av GdKM oppnås etter 24 timer (Bayer plc, 2019; GE Healthcare, 2022).

Primovist™ elimineres like mye av nyrene som av leveren. Halveringstid av eliminasjonen er 60 minutter for friske personer under 39 år. For eldre personer vil halveringstiden til Primovist™ øke, da nyrenes funksjon kan være nedsatt grunnet økende alder. Da må man påregne en halveringstid på 2,3 timer eller mer. Den totale eliminasjonen oppgis derimot til å være lik med de andre GdKM, nemlig 24 timer (Bayer inc, 2017; Bayer plc, 2019).

Joheksol vil i likhet med Gd filtreres ut gjennom nyrene, via glomerulær filtrasjon. Ifølge produsenten av Omnipaque™, GE Healthcare, er det antatt at minst 90 % av kontrastmiddelet er skilt ut fra kroppen i løpet av de første 24 timene etter intravenøs injeksjon, hos en pasient med normal nyrefunksjon. Halveringstiden til joheksol er anslått til å være to timer ved normal nyrefunksjon (GE Healthcare, 2017).

1.7 Valg av analytter og deres egenskaper

På bakgrunn av funksjon og tidligere funn av interferenser forårsaket av kontrastmidler, ble tre analytter plukket ut til denne studien. Valget falt på kalsium, kreatinin og jern. Kalsium har flere viktige funksjoner i kroppen og finnes blant annet i blod, vevsvæske og skjelettet (Øye, 2019). Analytten måles hyppig da den spiller en sentral rolle ved utredning og behandling av en rekke tilstander. I tillegg var det et ønske fra fagmiljøet at kalsium skulle vurderes, og analytten ble dermed inkludert i studien.

Produktmonografene til kontrastmidlene oppgir interferenser ved måling av kreatinin etter injeksjon, ved to av de ulike GdKM. Kreatinin ble derfor tatt med i oppgaven for å vurdere om interferensen er av klinisk betydning og eventuelt undersøke hvorfor den oppstår. Analytten måles hovedsakelig for å undersøke nyrenes filtreringsevne og funksjon. Med dette var det naturlig å inkludere kreatinin, ettersom nyrene spiller en sentral rolle i eliminasjonen av GdKM.

Tredje analytt tatt med i studien er jern. Jern er et essensielt næringsstoff i kroppen ettersom nivået av metallet i kroppen kobles opp mot blodets evne til å frakte oksygen til celler og vev. Analytten måles ved mistanke om jernoverskudd eller hemokromatose, og ble vurdert som relevant for oppgaven da den som nevnt i kapittel 1.3.1 kan konkurrere med ligander og ødelegge stabiliteten til Gd-kompleks. I tillegg til dette oppgir produktmonografen til Omnipaque™ og Clariscan™ at kontrastmidlene kan gi forstyrrelser ved jern-måling samme dag som injeksjon (GE Healthcare, 2021; 2022).

1.7.1 Kalsium

Kalsium er et viktig mineral, som spesielt har sentrale funksjoner ved signaloverføring mellom synapser, for eksempel mellom nerver og muskler. Mesteparten av kalsiumet i kroppen er i skjelettet, men det finnes også i alle kroppens celler, i blodet og i vevsvæsker. I tilfeller hvor utskillelsen av kalsium er høyere enn tilførselen, vil kalsium i skjelettet frigjøres slik at kalsiumkonsentrasjonen i blodet blir opprettholdt. Unormalt høye Ca^{2+} -konsentrasjoner inni celler kan føre til celledød. Hypokalsemi og hyperkalsemi er henholdsvis unormalt lave og høye Ca^{2+} -konsentrasjoner i blodet (Øye, 2019).

Halvparten av blodets innhold av kalsium er i fri form, hvorpå 40 % er bundet til et protein, hovedsakelig albumin. Dermed benyttes tre ulike målinger for analytten; totalkalsium,

albumin-korrigert kalsium og fritt kalsium. Fritt kalsium er analysen som gir best indikasjon på mengden biologisk aktivt kalsium i blodet (Tazmini, 2020).

Ved St. Olavs hospital analyseres totalkalsium i plasma og serum på Siemens Advia Chemistry XPT. Målingen foregår fotometrisk der man utnytter fargekomplekset som dannes når kalsiumioner reagerer med Arsenazo III. Fargeintensiteten til dette fargekomplekset er proporsjonal med konsentrasjonen av kalsium i prøven (St. Olavs hospital, 2021). Pakningsvedlegget for analysemetoden til totalkalsium oppgir ingen interferenser som skyldes kontrastmidlene nevnt i denne oppgaven. Det er derimot to andre typer MR-kontrastmidler som er oppgitt til å gi interferenser med analysen (OptiMARK® og Omniscan®). Disse GdKM ble for øvrig suspendert fra markedet i 2017.

Fritt kalsium måles på instrumentet Radiometer 90 Flex Bloodgas Analyzer. Her benyttes direkte potensiometri ved hjelp av en ioneselektiv elektrode. Elektroden står i en elektrolyttløsning med kjent konsentrasjon av kalsiumioner. Differansen mellom kalsiumioner i elektrolytten og kalsiumioner i prøven gir et elektrisk potensiale som er proporsjonal med aktiviteten til kalsium i prøven. Det er ikke oppgitt interferenser forårsaket av kontrastmidler tilhørende analysen (Hansen, 2021).

1.7.2 Kreatinin

Kreatinin er et ikke-toksisk avfallsprodukt som avspaltes fra fritt kreatin og fosfokreatin ved muskelkontraksjon. Produktet filtreres i glomerulus og reabsorberes ikke før det skilles ut i urinen. Analytten er blant de vanligste in vitro biokjemiske analyser som utføres på laboratorium, verden over. Den benyttes blant annet ved utredning av nyresykdommer. Mengden kreatinin henger hovedsakelig sammen med den glomerulære filtrasjonsraten, men avhenger også av individets muskelmasse. Dette bør derfor inkluderes ved vurdering av resultatet. GFR påvirker også kreatininverdien inverst, slik at det ved høy GFR måles lav s-kreatinin og motsatt (Delanaye, et al., 2017).

S-kreatinin forblir konstant hos friske individer mellom 20 og 70 år, hvor gjennomsnittet ligger på 0,90 mg/dL hos kaukasiske menn og 0,70 mg/dL hos kaukasiske kvinner. Individer over 70 år vil normalt få økte nivåer av s-kreatinin. Dette gjelder begge kjønn (Delanaye, et al., 2017). S-kreatinin kan måles ved enzymatisk metode, slik som ved St. Olavs hospital, eller ved hjelp av Jaffé-metode, som er en kinetisk målemetode.

Siemens Advia Chemistry XPT er instrumentet som benyttes ved måling av kreatinin i serum ved St. Olavs hospital. Instrumentet benytter en enzymatisk metode, og intensiteten til blåfargen som dannes måles fotometrisk ved 596/694 nanometer. Absorbansen som måles er proporsjonal med konsentrasjonen av kreatinin. I pakningsvedlegget til analysen er det ikke oppgitt om kontrastmidler kan gi interferenser ved måling av kreatinin (Siemens, 2021).

1.7.3 Jern

Jern er et av de essensielle næringsstoffene i kroppen, og er viktig ved blant annet transporten av oksygen. Jern fungerer som byggeklosser for hemoglobinet i erytrocyttene, og oksygen bindes til hemoglobinet og fraktes til alle kroppens celler. Vitale organer er dermed helt avhengig av metallet for å opprettholde normal funksjon (Svihus & Borch-Iohnsen, 2022). For lave jernnivåer i kroppen kan medføre jernmangelanemi. Dette er en tilstand med symptomer som tretthet, svimmelhet og tung pust ved anstrengelse (Helsenorge, 2020).

Mesteparten av jernet i kroppen befinner seg i erytrocyttene. Noe av metallet er bundet til ferritin og resten er i vev som myoglobin og enzymer. Kun 0,1 % av blodets jerninnhold er serumjern/plasmajern. Et gjennomsnittlig daglig kosthold bør bestå av 5–15 milligram jern. Kun 10–15 % av dette absorberes til cellene, hovedsakelig til den røde beinmargen. Her brukes jernet til produksjon av nye blodceller. I motsetning til erytrocyttene, som dør etter 120 dager, kan jern benyttes flere ganger i den røde beinmargen (Svihus & Borch-Iohnsen, 2022).

Ved blodprøvetaking til analyse av jern er det viktig å ta hensyn til intra- og interindividuell døgnvariasjon av metallet. Døgnvariasjon kan variere med opptil 50 % hos friske individer, hvor høyeste verdi måles om morgenen, og laveste verdi om kvelden. I tillegg kan pasienter ha betydelig variasjon fra dag til dag. Dette bør tas i betraktning ved analyse og vurdering av jernprøver. Den biologiske variasjonen avtar vanligvis hos pasienter som har jernoverskudd eller jernmangel (St. Olavs hospital, 2018).

Til måling av jern ved St. Olavs hospital benyttes serum eller plasma på analyseinstrumentet Siemens Advia Chemistry XPT. Fargeintensiteten som dannes etter en rekke reaksjoner måles ved 571/658 nanometer, og er proporsjonal med konsentrasjonen av jern i prøven. I likhet med kreatinin er det ikke angitt interferenser fra kontrastmidler i pakningsvedlegget for analysen (Siemens, 2020).

1.8 Problemstilling

Følgende problemstilling ble utarbeidet for å besvare spørsmålene tilknyttet oppgaven:

«Når kan blodprøvetaking utføres etter injeksjon av kontrastmidlene Clariscan™, Gadovist® 1.0, Primovist™ eller Omnipaque™, og hvordan vil kontrastmidlene påvirke biokjemiske analyser av kalsium, kreatinin og jern?»

2 Materiale og metode

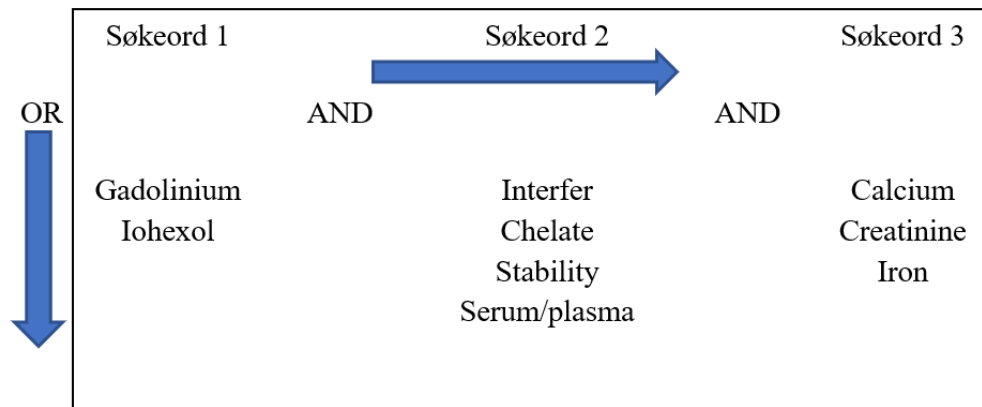
Dette kapitlet redegjør for fremgangsmåten benyttet både i forkant og underveis i oppgaveskrivingen. Kvalitativ metode var det evidente valget for denne oppgaven, da vi har valgt å fokusere på innsamling av informasjon av kunnskap som ikke er tallfestet. Brukte databaser, aktuelle søkeord, søkeprosessen og anvendte kriterier blir forklart i dette kapitlet. Før oppstarten av denne oppgaven ble vi forelagt to artikler som var relevante for problemstillingen (Lippi et al, 2014; Otnes et al, 2017). Disse artiklene, samt fagpersoner ved Avdeling for medisinsk biokjemi og Klinikk for bildediagnostikk, var til god hjelp i oppstarten av søkeprosessen.

2.1 Systematisk litteratursøk, datainnsamling og søkeord

Første del av prosessen var å undersøke hvilke kontrastmidler som vanligvis benyttes i forkant av MR- og CT-undersøkelser ved St. Olavs hospital. Seksjonsledere ved MR, CT og nukleærmedisin ble kontaktet angående dette. Clariscan™ var det GdKM som ble mest benyttet ved MR-undersøkelse. Gadovist® 1.0 var førstevalget ved MR av hjerte- og angio-undersøkelser, og Primovist™ ble brukt ved leverundersøkelser. Ved CT-undersøkelser ble Omnipaque™ benyttet.

Systematisk litteratursøk ble anvendt som metode i denne oppgaven. Denne metoden baserer seg på et omfattende søk av allerede publisert forskning. Det ble utarbeidet en fremdriftsplan som innebar søk i ulike databaser, hvor PubMed ble hyppigst brukt. PubMed er en anerkjent database for medisinsk forskning, og ble ansett som mest pålitelig. I tillegg ble kilder hentet fra andre databaser som Google Scholar og MEDLINE. Det ble tatt utgangspunkt i at materialet skulle begrenses til fagfelleverderte artikler, men da søket etter artikler ga et begrenset antall treff, ble det nødvendig å inkludere artikler som ikke hadde denne vurderingen. Disse artiklene ble derimot nøye vurdert på bakgrunn av utgiver, dato for publisering, forfattere og antall siteringer via PubMed. «Den nasjonale brukerhåndboken for medisinsk biokjemi» og «Analysesøk» er digitaliserte hjelpemidler ansett som pålitelige kilder. Dette fordi førstnevnte er utarbeidet av medisinsk personell fra fire norske sykehus hvorpå «Analysesøk» er administrert av helsepersonell ved St. Olavs hospital. Begge kildene ble brukt spesielt ved søk vedrørende analytter og analysemetoder.

De boolske operatorene AND og OR ble benyttet, med den hensikt å oppnå relevante treff. AND brukes for å kombinere to eller flere søkeord. Begge eller alle søkeordene blir da inkludert i artikkelen. Ved å bruke OR i søket vil artiklene inneholde minst ett av søkeordene. Søkeresultatene ble dermed adekvate og spesifikke (Helsebiblioteket, 2016). Søkemetoden baserer seg på oppsettet i Figur 1, som illustrerer et eksempel på hvordan de boolske operatorene ble brukt, her med GdKM som utgangspunkt.



Figur 1: Eksempel på bruk av de boolske operatorene

Et annet nyttig verktøy brukt i søkeprosessen var trunkering, som går ut på å bruke stammen av et ord for å oppnå flere treff av ordet i ulike varianter. Eksempelvis ga et søk på «interfere», treff på artikler som inneholdt ordene «interfere», «interference», «interferences» og «interfering» (Helsebiblioteket, 2016). Dette gjorde søket mer omfangsrikt, og bidro til at relevante artikler ikke gikk tapt.

2.1.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

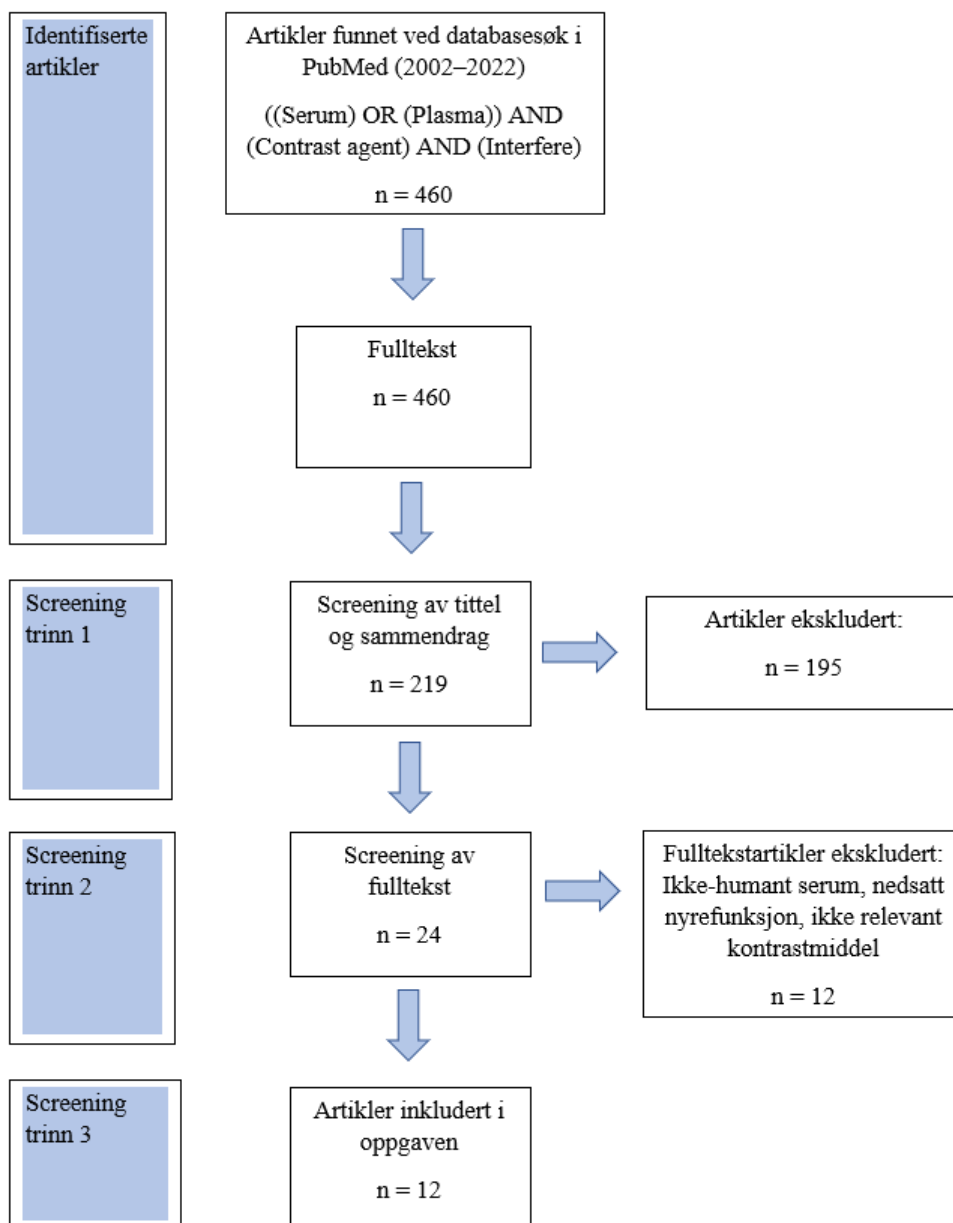
For å kvalitetssikre søket ble det satt ulike kriterier til artiklene som ble innhentet, også kalt inklusjons- og eksklusjonskriterier. Inklusjonskriteriene bestemmer hva artiklene skal inneholde, hvorpå eksklusjonskriteriene forteller hva som skal utelukkes fra litteraturen. Et av inklusjonskriteriene som ble satt i denne oppgaven var å bruke artikler skrevet fra og med 2002 til og med mai 2022. Artikler skrevet fra de siste åtte årene er mest vektlagt. Dette bidro til å utelukke potensielt utdaterte artikler.

Ettersom mesteparten av litteraturen er engelsk, ble et av inklusjonskriteriene at artiklene skulle avgrenses til norsk og engelsk språk. Inklusjonskriteriene for forsøkspersoner tatt med i studien skulle inkludere human art, alle aldre, begge kjønn og all etnisk opprinnelse.

Eksklusjonskriteriet var å utelukke individer med nedsatt nyrefunksjon, ettersom nedbrytning av kontrastmidler hos denne gruppen avviker fra personer med normal nyrefunksjon.

2.2 Valg av artikler

Søkeprosessen gikk videre ut på å eliminere artiklene som ikke var relevante for oppgaven. Første steg var å ekskludere artikler skrevet før 2002. Videre ble overskriftene til artiklene lest. Overskrifter som samsvarte med den aktuelle problemstillingen ble beholdt og resterende artikler forkastet. Videre ble sammendraget finlest og dersom teksten fortsatt var av interesse, ble hele artikkelen skimlest. Dette er illustrert i et flytskjema i Figur 2.



Figur 2: Flytskjema som illustrerer litteratursøk av artikler brukt til resultater

Ved bruk av denne metoden kunne en systematisk finne aktuelle artikler uten å lese for mye unødvendig tekst (Torgersen, et al., 2020). Primærkilder ble benyttet i resultatdel, men grunnet manglende forskning rundt temaet, var dette ikke alltid tilstrekkelig ved informasjonsheiting til teori. For å få nok grunnlag til oppgaven, ble derfor enkelte sekundærkilder tidvis brukt. Søkestrategien for å finne litteratur er vist i Tabell 2. Tabellen viser mer detaljert hvilke søkemotorer og søkeord som ble brukt, samt antall treff per søk.

Tabell 2: Søkestrategi for litteratur brukt i resultater

| Søk | Søkestrategi | Treff | Potensielt relevant | Inkludert i oppgaven |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------|------------|---------------------|----------------------|
| MEDLINE/PubMed | | | | |
| 1 | ((serum) OR (plasma)) AND (contrast agent) AND (interfere) | 241 | 39 | 11 |
| 2 | (contrast agent) AND (gadolinium) AND (safety) AND (chelate) | 219 | 4 | 1 |
| 3 | ((gadolinium) OR (iohexol)) AND (interfere) AND (calcium) | 34 | 7 | 4* |
| 4 | ((gadolinium) OR (iohexol)) AND (interfere) AND (creatinine) | 6 | 2 | 2* |
| 5 | ((gadolinium) OR (iohexol)) AND (interfere) AND (iron) | 19 | 5 | 4* |
| Google Scholar | | | | |
| 6 | (contrast agent) AND (biochemical) AND (interfere) | | | |
| Total | | 460 | 41 | 12 |

*Litteratur er også inkludert i søk 1

2.2.1 Tolkning av litteraturen

Hermeneutikk handler om hvordan en tolker litteratur som et subjekt (Alnes, 2020). Selv med en objektiv innstilling til litteratursøket vil ens egen bakgrunn, erfaringer og fordommer spille en rolle. Følgen blir da at man ofte søker etter og leser det som er av størst personlig interesse. I tillegg er all tolkning av artiklene til en viss grad subjektiv, uansett hvilken innstilling man har.

I denne oppgaven ble hermeneutikk brukt for å hindre at personlige interesser skulle komme i veien for studien. Det var likevel ikke til å unngå at noe av ens subjektive forståelse preget hvordan informasjonen ble lest og tolket. Målet var da å bevisstgjøre hvordan innhentet litteratur ble tolket, slik at den ikke ble valgt ut på grunnlag av egeninteresse.

3 Resultater og diskusjon

Som nevnt i kapittel 2.2 ble det utført et strategisk søk for å finne relevant litteratur. Figur 2 viser et flytskjema av litteratursøket som resulterte i 12 egnede studier. Samtlige av studiene i gjeldende kapittel inkluderer analyser hvor kontrastmidlene ble tilsatt serum eller plasma in vitro. Artikkene er som nevnt publisert de siste tjue årene, og flesteparten er fra de ti siste årene.

I kapittel 3.1 blir viktige egenskaper om kontrastmidlene presentert og diskutert. Videre følger en oversikt over resultater fra analyse av de ulike analyttene og kontrastmidlene i kapittel 3.2. Disse presenteres i Tabell 3–5 og resultatene diskuteres fortløpende i samme kapittel. I kapittel 3.3 presenteres Tabell 6, som sammenligner konsentrasjon av kontrastmidler, inkubasjon og antall forsøkspersoner i studiene, samt en diskusjon av dette. I tillegg følger øvrig diskusjon og forslag til tiltak i samme kapittel.

3.1 Generelt om kontrastmidler

3.1.1 Stabilitet hos gadoliniumbaserte kontrastmidler

Makrosykliske kontrastmidler har ifølge en rekke studier vist seg å være mer stabile enn de lineære kontrastmidlene. I tillegg til funn av avleiringer fra stoffene i ulike typer vev i kroppen hos flere individer, har dette ført til at flere lineære kontrastmidler har blitt suspendert fra markedet (European Society of Urogenital Radiology, 2018). I motsetning til makrosykliske kontrastmidler, har også lineære kontrastmidler vist å gi større interferenser ved måling av ulike analytter (European Medicines Agency, 2017). Frenzel *et al.* (2008) gjorde en studie i 2008 hvor stabiliteten til GdKM i humant serum ved 37 °C ble testet. Primovist™ og Gadovist® 1.0 var blant kontrastmidlene i denne studien. Det ble oppdaget frigjøring av Gd³⁺ fra ioniske lineære kontrastmidler (Primovist™) opptil 15 dager etter injeksjon. Makrosykliske kontrastmidler forble imidlertid stabile i humant serum.

I en tredje studie utført i nyere tid ble relaksasjonen til tre GdKM (blant annet Gadovist® 1.0 og Primovist™) undersøkt. Ved injeksjon er kontrastmidlene stabile gadoliniumkomplekser, men etter strålingen fra MR er det fare for at kompleksene dissosieres i pasientene hvis de organiske ligandene degraderes. Oppløsningen av chelatet fører til frigivelse av gadolinium (Gd³⁺) i kroppen, som er toksisk. Mengden Gd³⁺ ble målt før MR, samt 2 og 48 timer etter bestråling. Resultatet viste ikke til noen detekterbare forskjeller i korrelasjonen mellom prøver som ble bestrålt og ikke bestrålt (Mahmood, et al., 2022).

Frenzel *et al.* (2008) oppdaget frigjøring av Gd^{3+} , som kan føre til interferenser ved målinger. Dette fordi metallet kan binde seg til andre analytter, blant annet jern, sink, kobber og kalsium. Som nevnt i kapittel 1.3.1 er dette analytter som har vist å forstyrre stabiliteten til Gd-komplekser (Garcia, et al., 2017). Forsøket til Frenzel *et al.* ble imidlertid utført i 2008, og markedet har endret seg siden den gang. I 2017 anbefalte blant annet European Medicines Agency (EMA) at flere lineære kontrastmidler måtte suspenderes fra markedet grunnet funn av Gd^{3+} i hjernevev, noe som viser til dårlig stabilitet hos disse GdKM. Primovist™ var ikke blant disse kontrastmidlene, hvilket antyder at middelets stabilitet ifølge EMA ble ansett som god nok (European Medicines Agency, 2017).

Mahmood *et al.* (2022), som undersøkte Gadovist® 1.0 og Primovist™, viste ikke til frigjørelse av Gd^{3+} . Studien anslår at kontrastmidlene holder seg like stabile før som etter MR-skann. Imidlertid utførte de målingene innen to døgn etter MR-stråling, og resultatene kan dermed ikke sammenlignes med Frenzel *et al.* (2008), som hadde økt nivå av Gd^{3+} etter 15 dager. Sistnevnte strider imot oppgitt fullstendig eliminasjon for Primovist™, som er 24 timer. Igjen viser dette at blodprøvetakingstidspunkt er avgjørende, ettersom Gd^{3+} kan forstyrre målingen av ulike analytter. For å kunne fastslå hvor lenge Gd^{3+} er til stede i kroppen bør det utføres studier som undersøker dette, spesielt vedrørende lineære kontrastmidler.

3.1.2 Preanalytiske feil forårsaket av jodbaserte kontrastmidler

Ved blodprøvetaking brukes ofte prøveglass med separasjonsgel, hvor gelen separerer blodkomponentene fra serum/plasma i prøven. En studie utført av Spiritus *et al.* (2003) viste at tilstedeværelse av JKM i serum- eller plasmaprøver øker tettheten i prøven. Dette kommer som følge av jodmolekylene i prøven. Hvis tettheten i plasma eller serum overskrider tettheten til separasjonsgelen, vil dette påvirke gelen slik at det ikke dannes et holdbart lag mellom serum/plasma og blodcellene. Gelen vil heller flyte helt eller delvis til toppen av serum/plasma. Undersøkelsen viste at ved injeksjon av mer enn 300 mL kontrastmiddel (Omnipaque™) og blodprøve tatt umiddelbart etter CT-skann, vil barrieren ikke være god nok i et plasma-separator-rør. Det er også nevnt at ioniske JKM i høyere grad påvirker osmolaliteten enn det non-ioniske JKM gjør. En viss økning i tettheten vil likevel finne sted her også. Derfor konkluderer Spiritus *et al.* med at en bør vente minst to timer med å ta blodprøver etter injeksjon av JKM, da det ikke ble oppdaget interferenser etter dette.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon har vanligvis lengre elimineringstid og studien anbefaler derfor å utsette prøvetakingen ytterligere for disse pasientene.

En separasjonsgel som ikke er intakt vil ikke skille blodceller fra serum/plasma godt nok. Dette kan for eksempel resultere i at hemolyserte blodceller kontaminerer serum/plasma-sjiktet. Omtrent 98 % av kroppens kaliumioner finnes intracellulært, og hemolyserte erythrocytter kan dermed interferere ved måling av kalium. Kaliumionene vil da sive ut ekstracellulært ved hemolyse, og potensielt gi en falsk forhøyet kaliumkonsentrasjon.

Hvis gelen helt eller delvis flyter til toppen av sjiktet, som Spiritus *et al.* (2003) beskriver, vil dette trolig kontaminere prøven som følge av at separasjonen ikke blir vellykket.

Sannsynligvis vil dette oppdages med det blotte øyet før prøven analyseres. Dersom prøvene likevel analyseres, vil prøvesvarene være ugyldige grunnet kontamineringen og kan derfor ikke godkjennes.

Som nevnt i kapittel 1.4.1 oppgir produktmonografen til Omnipaque™ at plasmakonsentrasjonen vil påvirkes like etter injeksjon (GE Healthcare, 2017). Dette kommer av at kontrastmiddelet i væskeform fortynner plasma, hvilket medfører et fall i konsentrasjonen av ulike analytter eller komponenter. Ifølge produsenten vil ikke denne påvirkningen vare lenger enn ti minutter, da kontrastmiddelet fordeles kjapt til intracellulærvæske ved hjelp av ekstracellulære komponenter.

Med denne informasjonen er det rimelig å anta at blodprøver som tas innenfor ti minutter etter injeksjon, trolig medfører relativt store interferenser ved ulike biokjemiske analyser. Hvis plasma er fortynnet, vil dette kunne gi falsk for lave konsentrasjoner av analytter. Dersom det ikke oppdages at de lave konsentrasjonene skyldes preanalytiske feil, kan det i verste fall føre til feilbehandling av pasienter, og potensiell pasientskade. Vurderingen av hvor lenge en skal vente med blodprøvetaking blir derfor et viktig moment. En kan anta at lignende også gjelder for GdKM, da fortynningen av plasma skyldes injeksjon av en væske generelt, og ikke selve innholdet av væsken.

3.2 Interferenser hos analyttene kalsium, kreatinin og jern

3.2.1 Kalsium

Tabell 3 viser en oversikt over hvilke instrumenter, metoder, kontrastmidler og resultater som tilhører de ulike studiene. I tillegg er instrument og metode anvendt ved St. Olavs hospital oppgitt i øverste rad for sammenligning. Arsenazo-III, *o*-kresolftalein og NM-BAPTA er alle fotometriske målemetoder, men oppgis etter prinsipp i tabellen. Datta *et al.*(2009) har gjort sine forsøk med kontrastmidlene Optimark® og Omniscan®, som ikke er inkludert i oppgaven. Studien er likevel diskutert på bakgrunn av interessante resultater, men blir ikke tillagt like stor vekt.

Tabell 3: Instrument, metode, kontrastmidler og resultat ved analyse av kalsium

| Studie | Instrument | Metode | Kontrastmidler | Resultat |
|---------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------------|----------|
| St.Olavs Hospital | ADVIA® Chemistry XPT | Arsenazo-III | | |
| Löwe et al. | Vitros 950 | Arsenazo-III | Gadovist® 1.0 og Primovist™ | ISI* |
| | AA300 Spectrometer | AAS** | | ISI |
| | Cobas Mira Plus | <i>o</i> -kresolftalein | | ISI |
| | Cobas Integra | <i>o</i> -kresolftalein | Gadovist® 1.0 | ISI |
| | Architect System | Arsenazo-III | | ISI |
| Otnes <i>et al.</i> | Vitros 5.1 | Arsenazo-III | Gadovist® 1.0 og Primovist™ | ISI |
| | Konelab™ | Direkte potensiometri | | ISI |
| Yan <i>et al.</i> | Abbot Architect 16000 | Arsenazo-III | Gadovist® 1.0 og Primovist™ | ISI |
| | Cobas Integra 400 | <i>o</i> -kresolftalein | | ISI |
| | Modular P platform | NM-BAPTA | | ISI |
| Park <i>et al.</i> | Hitachi 7600 | <i>o</i> -kresolftalein | Omnipaque™ | ISI |
| | Cobas c702 | | | ISI |
| | AU5800, Beckman | | | ISI |
| Johansson | Cobas 6000 | NM-BAPTA | Clariscan™ og Omnipaque™ | ISI |
| Datta <i>et al.</i> | ADVIA 1650 | Arsenazo-III | OptiMARK® og Omniscan® | ISI |
| | ADVIA 2400 | | | ISI |
| | ADVIA 1200 | | | ISI |

*ISI = Ingen signifikant interferens

**AAS = Atomabsorpsjonsspektrofotometri

Löwe *et al.* (2011) undersøkte hvorvidt gadobutrol (Gadovist® 1.0) og gadoksetat (Primovist™) interfererte ved kolorimetrisk måling av kalsium i serum og plasma. Resultatene er oppsummert i Tabell 3. Studien ble utført *in vitro* i prøver fra fem friske personer, hvor serum og plasma ble spiket med ulike konsentrasjoner av kontrastmidlene. Resultatene viste ikke til betydelige interferenser fra verken gadobutrol eller gadoksetat. En viss interferens ble likevel målt ved tilsetning av 50 mM Gadovist® 1.0 og 25 mM Primovist™. Dette er derimot ikke av klinisk betydning, da St. Olavs hospital ikke injiserer pasienter med så høye doser.

Som Tabell 3 viser, bruker Löwe *et al.* (2011) i likhet med St. Olavs hospital, Arsenazo-III kolorimetrisk metode til måling av kalsium. Videre har studien utført analysene med to andre målemetoder og benyttet totalt fem ulike instrumenter, der alle resultatene er de samme. Et slikt bredt utvalg av ulike instrumenter og kolorimetrisk metode reduserer sannsynligheten for variasjon i interferenser som gjerne oppstår ved bruk av forskjellige instrumenter. Til tross for at St. Olavs hospital benytter et annet instrument, kan en derfor hevde at resultatene er generaliserbare til sykehuset. Med det sagt er serum- og plasmaprøver kun hentet fra fem individer, et antall som er lite representativt. Resultatet gir derfor kun en indikasjon, og omfanget av ulike instrumenter og metoder bør utvides. I tillegg bør et større antall individer inkluderes.

Den danske undersøkelsen utført av Otnes *et al.* (2017) observerte ingen interfererende effekt av gadobutrol (Gadovist® 1.0) eller gadoksetat (Primovist™). Otnes *et al.* kan relateres til metoden St. Olavs hospital benytter, da de selv har samme analysemetoder både for totalkalsium og fritt kalsium. Dette kan sees i Tabell 3. Derimot benyttes instrumentene Vitros 5.1 og Konelab™, og ikke ADVIA. Analysene ble utført ved hjelp av 14 ulike serum- og/eller plasmaprøver, og ble først inkubert før analyse etter 2–4 timer, og igjen etter 24 timer. Dette er den eneste studien i oppgaven som har inkludert målinger av fritt kalsium, i tillegg til totalkalsium. Resultatene viser at Gadovist® 1.0 og Primovist™ ikke forårsaker klinisk relevante interferenser ved måling av kalsium. Det må imidlertid påpekes at denne studien benytter et lite representativt antall individer. Likevel underbygger resultatene studien til Löwe *et al.* (2011).

Lignende resultater ble funnet i en kanadisk studie som også undersøkte interferenser observert etter injeksjon av Gadovist® 1.0 og Primovist™ (Yan, *et al.*, 2013). Studien utførte analysene ved hjelp av tre ulike målemetoder, se Tabell 3. Plasma brukt i studien ble hentet

fra fem friske frivillige på 23–52 år og prøvene ble spiket med ulike konsentrasjoner fra de GdKM. Ingen betydelige interferenser ble funnet ved måling av kalsium. Resultatene viste likevel til en liten positiv bias (8 %, $p < 0,01$) ved høye konsentrasjoner (25 mM) av gadoksetat (Primovist™) ved bruk av den ene metoden. St. Olavs hospital benytter ikke så høye konsentrasjoner ved injeksjon, og dette resultatet er derfor ikke av klinisk interesse.

Yan *et al.* (2013) har i likhet med Löwe *et al.* (2011) og Otnes *et al.* (2017) undersøkt påvirkningen Gadovist® 1.0 og Primovist™ har på kalsiummålinger. Studien har også bare inkludert et fåtall forsøkspersoner. Ettersom resultatene heller ikke her viser til signifikante interferenser, underbygger de tre studiene hverandre. Til tross for dette er ikke totalt antall forsøkspersoner tilstrekkelig for å fastslå påstanden. Dette fordi studiene blant annet ikke dekker hele aldersspennet hos begge kjønn. I tillegg er de tre forsøkene utført ved ulike betingelser, hvilket gjør det noe vanskeligere å sammenligne dem.

Park *et al.* (2017) gjorde en studie som undersøkte interferenser i humant serum på flere ulike analytter. Analysene ble utført in vitro, hvor JKM ble spiket i ti serumprøver fra forskjellige individer, ved fem ulike konsentrasjoner. Som Tabell 3 viser ble det brukt tre ulike automatiserte instrumenter i studien. Blant annet ble kalsium i serum målt ved ulike konsentrasjoner av joheksol (Omnipaque™). Ingen interferenser ble påvist ved måling av kalsium i serum, uavhengig av konsentrasjonen til joheksol.

Park *et al.* (2017) bruker en annen målemetode enn St. Olavs hospital ved analyse av kalsium. Ulike metoder innebærer at ulike faktorer påvirker målingen. Utfallet av kalsiumkonsentrasjonen i prøven kan derfor være påvirket i ulik grad, avhengig av instrument og metode. Dette gjør det mer utfordrende å sammenligne resultatene fra studien med St. Olavs hospital sine resultater. En annen svakhet ved studien er at den baseres på prøver fra ti forsøkspersoner innenfor et smalt aldersspenn. Til tross for dette er Park *et al.* likevel inkludert for å gi en indikasjon på hvorvidt Omnipaque™ har interferert ved måling av kalsium tidligere.

Bioingeniørstudenten Isabelle Johansson testet ut effekten til joheksol (Omnipaque™) og gadotersyre (Clariscan™) på flere ulike biokjemiske analytter, herav kalsium, kreatinin og jern. Johansson (2018) samlet 10–12 vilkårlige Na-heparinprøver og utførte kalsiumanalyse ved hjelp av NM-BAPTA målemetode. Prøvene ble delt opp i alikvoter og spiket med enten

en maks-dose eller en halv dose av kontrastmidlene Clariscan™ eller Omnipaque™. Kalsiummålingene viste ingen signifikant interferens for verken gadotersyre eller joheksol.

Johansson (2018) underbygger studien til Park *et al.* (2017) sine resultater ved analyse av kalsiummåling med tilsetning av Omnipaque™. Ingen av dem viser til resultater med signifikante interferenser. Studiene dekker til sammen to ulike målemetoder og tre ulike instrumenter. Ettersom det kun er ti helt vilkårlige prøver som er plukket ut, kan ikke utvalget sies å være representativt. Studien til Johansson bruker ikke samme metode eller instrument som anvendes ved St. Olavs hospital. Til vår kjennskap er dette likevel den eneste studien som ble funnet, som undersøker interferenser ved bruk av Clariscan™.

Det er ikke funnet nyere studier som analyserer relevante kontrastmidler ved hjelp av samme metode og instrument som St. Olavs hospital anvender. Derfor ble en studie som benytter ADVIA-instrumenter med metoden Arsenazo-III tatt med i oppgaven. Dette til tross for at kontrastmidlene avviker (Datta & Dasgupta, 2009). Undersøkelsene ble utført på tre ulike ADVIA-instrumenter og blodprøvene ble spiket med to GdKM (OptiMARK® og Omniscan®). Kontrastmidlene som ble valgt til studien ble basert på stabiliteten, og forfatterne av artikkelen hevder at dette var de to minst stabile GdKM på markedet i 2009. Studien viste som nevnt ikke til noen interferenser, og fastslår at Arsenazo-III-metoden har bedre affinitet til kalsium enn Gd³⁺-ioner. Dette betyr at Gd³⁺ ikke forstyrrer målingene. Kontrastmidlene er som tidligere nevnt blitt suspendert fra markedet grunnet lav stabilitet og funn av avleiringer av Gd³⁺ i hjernevev hos mennesker.

Resultatene fra studien til Datta & Dasgupta (2009) viste at metoden på ADVIA hadde bedre affinitet til kalsiumioner enn Gd³⁺-ioner. Dette resulterte i at det ikke oppstod interferenser. Ettersom Omniscan® og OptiMARK® oppgis å være de GdKM med lavest stabilitet på markedet i 2009, kan en vurdere at Clariscan™, Gadovist® 1.0 og Primovist™ er mer stabile GdKM. Dermed vil disse GdKM ikke gi ytterligere interferenser ved den aktuelle metoden, gitt at de er utført ved samme betingelser.

Til sammen har alle de 6 nevnte studiene brukt 15 ulike instrumenter og 5 ulike målemetoder ved analyse av kalsium. Studiene har også til sammen tatt for seg eventuell påvirkning av alle relevante kontrastmidler i denne oppgaven (Clariscan™, Gadovist® 1.0, Primovist™ og Omnipaque™). Ettersom alle klinisk relevante resultater viser til det samme, altså ingen signifikante interferenser, er det lett å konkludere med at disse kontrastmidlene ikke skaper

interferenser ved måling av kalsium. Konklusjonen kan likevel ikke utelukkende baseres på de fem ovennevnte studiene, da de ikke inkluderer tilstrekkelig med forsøkspersoner.

3.2.2 Kreatinin

Tabell 4 gir en oversikt over navn på studie, instrument, metode, kontrastmidler og resultater oppnådd ved analyser av kreatinin. Metoden benyttet ved analyse av jern ved St. Olavs hospital er nevnt i øverste rad.

Tabell 4: Instrument, metode, kontrastmidler og resultat ved analyse av kreatinin

| Studie | Instrument | Metode | Kontrastmidler | Resultat |
|----------------------|---------------------|-------------------|--------------------------|----------|
| St. Olavs hospital | ADVIA Chemistry XPT | Enzymatisk metode | | |
| Haylor <i>et al.</i> | Vitros 950 | Enzymatisk metode | Gadovist® | ISI* |
| | Beckman | Jaffé-metode | | ISI |
| Park <i>et al.</i> | Hitachi 7600 | | Omnipaque™ | ISI |
| | AU5800 | | Omnipaque™ | ISI |
| | Cobas c702 | | | ISI |
| Johansson | Cobas 6000 | | Clariscan® og Omnipaque™ | ISI |

*ISI = Ingen signifikant interferens

Haylor *et al.* (2009) utførte en studie som undersøkte interferenser på s-kreatinin med to ulike analysemetoder. En enzymatisk metode ble brukt på Vitros 950, og Jaffés kinetiske metode ble brukt på Beckman. Blant annet var Gadovist® 1.0 en av kontrastmidlene som ble testet. Resultatene viste ikke til signifikante interferenser ved noen av metodene. Emc.org, en informasjonsside om medikamenter, oppgir at ulike variasjoner i blodprøver vedrørende nyrefunksjon har blitt observert etter injeksjon av Gadovist® 1.0 (Bayer plc, 2020).

I likhet med St. Olavs hospital benytter Haylor *et al.* (2009) enzymatisk metode for måling av kreatinin, men dette på et annet instrument. Uavhengig av metode eller instrument, ble ingen signifikante interferenser oppdaget i studien, hvilket strider i mot opplysningen gitt av emc (Bayer Inc, 2021). Emc har ikke informert om omfanget av deres studie, noe som gjør det vanskelig å sammenligne med Haylor *et al.* sine funn. Videre står det ingenting om hvor lenge denne variasjonen varer. Dermed kan man ikke vurdere når blodprøvetaking kan gjennomføres etter injeksjon.

Produktmonografen tilhørende Omnipaque™ oppgir at en økning i s-kreatinin etter injeksjon av joderte kontrastmidler kan oppstå, men at dette er forbigående. Hvor lenge denne økningen varer er ikke oppgitt (GE Healthcare, 2021). Som vist i Tabell 4 har Park *et al.* (2017) også undersøkt, ved hjelp av Jaffé-metoden, hvordan joheksol kan påvirke s-kreatinin. I motsetning til antydninger fra produsenten, ble ingen signifikante interferenser oppdaget ved noen av de fem ulike konsentrasjonene av dette JKM. Det samme viste Johansson (2018). Her ga Clariscan™ og Omnipaque™ ingen betydelige interferenser ved måling av kreatinin.

Igjen er det vanskelig å fastslå hvilke studier produktmonografen til Omnipaque™ er basert på. GE Healthcare (2021) informerer ikke hvor lenge denne økningen kan vare, og en kan derfor heller ikke her avgjøre når blodprøvetaking bør gjennomføres. Verken metode eller mengden prøvemateriale er oppgitt, og det er dermed vanskelig å etterprøve undersøkelsen og å sammenligne med metoden benyttet ved St. Olavs hospital.

Litteratursøket førte ikke til treff ved søk etter studier som undersøker Primovist™ sin påvirkning ved analyse av kreatinin. Produktmonografen oppgir heller ikke hvorvidt kontrastmiddelet interfererer ved måling av kreatinin (Bayer inc, 2017). Behovet for flere studier er følgelig nødvendig for å bedre kunnskapen rundt påvirkning av Primovist™ ved analyse av kreatinin og eventuelle andre analytter.

3.2.3 Jern

For fire ulike studier gir Tabell 5 en oversikt over hvilke instrumenter, metoder, kontrastmidler og resultater oppnådd ved analyse av jern. St. Olavs hospital sin målemetode ved analyse av jern er plassert øverst.

Tabell 5: Instrument, metode, kontrastmidler og resultat ved analyse av jern

| Studie | Instrument | Metode | Kontrastmidler | Resultat |
|--------------------------|-------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------|
| St.Olavs Hospital | ADVIA | Kolorimetrisk direkte metode | | |
| Otnes <i>et al.</i> | Vitros 5.1 | To-punkts rate | Primovist™ og Gadovist® 1.0 | Negativ interferens* |
| Park <i>et al.</i> | Hitachi 7600 | Kolorimetrisk direkte metode | Omnipaque™ | ISI** |
| | Cobas c702 | | | ISI |
| | AU5800 | | | Negativ interferens*** |
| Johansson | Cobas 6000 | Kolorimetrisk direkte metode | Clariscan™ og Omnipaque™ | ISI |
| Fretellier <i>et al.</i> | Vitros DT60 | Kolorimetrisk direkte metode | Clariscan™ Gadovist® 1.0 | ISI |
| | Cobas Integra 400 | | | ISI |

*Ikke statistisk signifikant

**ISI = Ingen signifikant interferens

***Kan skyldes kontaminering

Otnes *et al.* (2017), også nevnt i kapittel 3.2.1, analyserte s-jern ved hjelp av to-punkts rate-metode. Studien fant en negativ interferens ved tilstedeværelse av gadoksetat (Primovist™) med økt effekt ved tilsetning av høyere konsentrasjoner av GdKM, men funnene var ikke statistisk signifikante. Gadovist® 1.0 forårsaket ikke interferenser ved måling av jern. Studien angir at konsentrasjonen av de GdKM er på 0,5 mM.

Forfatterne angir at interferensene som oppstod ved jernmålingen kan skyldes dissosiasjon av Gd-komplekset grunnet transmetallering mellom jernioner og Gd-ionene, også beskrevet i kapittel 1.3.1. En annen analytt som kan føre til transmetallering med Gd er sink, som Otnes *et al.* interessant nok har analysert i samme studie. Tilsetning av Primovist™ resulterte nemlig i falsk for lave konsentrasjoner av sink, noe som ble antydnet å være klinisk relevante interferenser. Interferensene ble mer betydelige ved tilsetning av høyere konsentrasjoner av Primovist™. Otnes *et al.* (2017) har som kjent benyttet prøver fra fem ulike individer i sin studie. Som tidligere nevnt er ikke dette representativt. Dette tatt i betraktning, i tillegg til resultater med signifikant interferens, understreker det behovet for mer forskning på kontrastmidler og interferenser ved måling av jern.

I en annen studie ga s-jern negativ bias ved tilsetning av joheksol (Omnipaque™) for en av tre analyser (Park, et al., 2017). Studien oppgir at forsøkspersonene ikke nødvendigvis var friske, noe som kan ha medført interferenser. En kunne derfor ikke fastslå at det falskt lave s-jern-resultatet utelukkende skyldes interferens av joheksol. Man kunne heller ikke utelukke at forsøkspersonene har nedsatt nyrefunksjon. Ved nedsatt nyrefunksjon vil kontrastmidlene forbli i kroppen over lengre tid, og prøver vil trolig påvirkes av dette. Dermed bør også blodprøvetaking utsettes ytterligere, da sjansen for at kontrastmidlene oppløses i kroppen øker. Eksklusjonskriteriet i kapittel 2.2.1 beskriver at personer med nedsatt nyrefunksjon skal ekskluderes fra oppgaven. Da det ikke er oppgitt hvorvidt forsøkspersonene i Park *et al.* har nedsatt nyrefunksjon, ble ikke studien ekskludert fra oppgaven. Studien ble derimot ikke tillagt like stor vekt i konklusjonen.

Park *et al.* (2017) har flere forslag til hva interferensen ved måling av s-jern kan skyldes. Først og fremst antyder studien at interferensen ikke kommer av kontrastmidlene, da de tre målingene av s-jern har store variasjoner. Interferensen kan komme av kontaminert EDTA-rør, som mistenkes på bakgrunn av unormale verdier av kalsium og kalium. Studien oppgir også at interferensen kan skyldes ukjente materialer, noe som kan ha med preanalytiske feil å gjøre. Resultatene er med andre ord ikke fullverdige, da bakgrunnen for interferens ikke er kjent.

I Johansson (2018) sin studie analyseres jern ved hjelp av fotometrisk måling av fargeintensiteten som oppstår når Fe^{3+} reduseres til Fe^{2+} . Fe^{2+} -ioner reagerer videre med FerroZine som danner et farget kompleks. Konsentrasjonen av jernionene er proporsjonal med fargeintensiteten. Resultatet viser ikke til signifikant endring i konsentrasjonen av jern, verken ved tilsetning av joheksol (Omnipaque™) eller gadotersyre (Clariscan™).

Johansson anvender ikke samme instrument eller prinsipper som ved St. Olavs hospital, men begge måle metodene benytter fotometriske målinger. De ulike instrumentene som er anvendt gjør det likevel vanskelig å fastslå hvorvidt fraværet av interferenser i studien til Johansson også gjelder for analysemetoden ved St. Olavs hospital. Som nevnt har studien inkludert ti vilkårlige prøver for de biokjemiske analysene. Også her ville det vært optimalt å bruke flere prøver for å oppnå et representativt utvalg.

En studie utført av Fretellier *et al.* (2014) undersøkte påvirkningen gadobutrol har ved måling av s-jern hos rotter. Rottenserum ble spiket med syv ulike konsentrasjoner mellom 0,05 og 5,0

mM gadobutrol (Gadovist® 1.0) og gadotersyre (Clariscan™). Videre ble prøvene inkubert en time i romtemperatur og analysert med kolorimetrisk metode på to ulike instrumenter. Ingen signifikant interferens ble funnet ved måling på verken Cobas eller Vitros.

Hvorvidt funnene ved analyse av rotteserumet er overførbare til humane forhold, vet man ikke. Inklusjonskriteriet presentert i kapittel 2.2.1. sier at forsøkspersonene brukt til oppgaven skal være av human art. Dermed faller studien til Fretellier *et al.* (2014) i utgangspunktet utenfor kriteriene. Den ble likevel inkludert da det var mangel på studier som undersøker påvirkningen kontrastmidler har ved analyse av jern.

Relativt få studier som tar for seg interferenser ved måling av jern ble funnet. Da resultatene fra studiene også gir forskjellige utfall, kan en ikke konkludere med hvilket resultat en kan forvente etter injeksjon av kontrastmidler. To av studiene viser til negative interferenser forårsaket av Primovist™ og Omnipaque™. Park *et al.* (2017) mener imidlertid at interferensene kommer av andre årsaker enn kontrastmiddelet i seg selv. Otnes *et al.* (2017) skriver at analysen ikke kan godkjennes da resultatet ikke er statistisk signifikant, og Johansson (2018) fant ingen interferenser. De avvikende resultatene viser igjen til viktigheten av å undersøke kontrastmidlenes påvirkning nærmere.

Som nevnt i kapittel 1.8.3 er det en betydelig dag-til-dag- og døgnvariasjon ved måling av jern. Blodprøven skal helst tas når pasienten er fastende, og til samme tidspunkt på dagen. Med andre ord er det viktig at prøven tas ved like betingelser hvis en skal oppnå sammenlignbare resultater. Dag-til-dag variasjonen kan også være vanskelig å vurdere i forhold til interferenser skapt av kontrastmidler. For å få en indikasjon på hvorvidt variasjoner skyldes interferenser eller biologiske faktorer, kan en regne ut om endringen overstiger nivået av intraindividuell biologisk variasjon. Dette har Otnes *et al.* (2017) tatt høyde for ved sin måling av jern. Videre ser det ut til at verken Park *et al.*, (2016), Fretellier *et al.* (2014) eller Johansson har tatt dette i betraktning ved vurdering av jernresultatene.

3.3 Øvrig diskusjon og forslag til tiltak

3.3.1 Sammenligning av studier

For å enklere kunne sammenligne studienes metode og omfang, gir Tabell 6 en oversikt over konsentrasjon av kontrastmidler. Enkelte studier har oppgitt konsentrasjonen før kontrastmiddelet ble tilsatt prøven. Andre har oppgitt endelig konsentrasjon i prøven.

Sistnevnte er merket med «i prøve» i tabellen. Videre er også inkubasjon før analyse og antall forsøkspersoner oppgitt.

Tabell 6: Konsentrasjon(er) av kontrastmidler og inkubasjonstid

| Studier | Konsentrasjon(er), kontrastmidler | Inkubasjon før analyse | Antall forsøkspersoner |
|--------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Johansson | 0,71/1,42 mg/mL gadotersyre | 1 time i romtemperatur | 10–12 |
| | 6/12 mg jod/mL joheksol | | |
| Park <i>et al.</i> | Tot. 1,8–9,1 % joheksol i prøve | 1 time i romtemperatur | 10 |
| Fretellier <i>et al.</i> | 0,05–5,0 mM gadotersyre og gadobutrol | 1 time i romtemperatur | Ikke oppgitt |
| Otnes <i>et al.</i> | 0,125–0,5 mM gadoksetat og gadobutrol | 2–4 timer og 24 timer | 14 |
| Haylor <i>et al.</i> | 0,5–50,0 mM gadobutrol | Ikke oppgitt | Ikke oppgitt |
| Yan <i>et al.</i> | 0,005–50 mM gadobutrol og 0,0025–25 mM gadoksetat | 5–60 min. | 5 |
| Löwe <i>et al.</i> | 5 µM–50,0 mM gadobutrol | Ikke oppgitt | 5 |
| | 2,5 µM–25,0 mM gadoksetat | | |
| Datta <i>et al.</i> | Opptil 1,5 mg/dL (Optimark® og Omniscan®) | 2 ganger per dag i 10 dager | 61/50 (2 ulike undersøkelser) |
| Garcia <i>et al.</i> | Ukjent kons. gadobutrol | 15 dager | Ikke oppgitt |
| Spiritus <i>et al.</i> | 0–44 mL/L joheksol | 40 min. | 43 |
| Frenzel <i>et al.</i> | 1 mM i prøve, gadoksetat og gadobutrol | Ved 37 °C, etter: 8 timer og 1–9, 11, 13 og 15 dager | 3 |
| Mahmood <i>et al.</i> | 10–100 mM i prøve, gadotersyre og gadobutrol | Før MR-stråling, 2 og 48 timer etter stråling | Ikke oppgitt |

Konsentrasjonen av kontrastmidlene som anvendes i de ulike studiene varierer. Det er ved flere undersøkelser vist at konsentrasjonen spiller en rolle for hvor betydelig interfensen blir (Löwe *et al.* 2011; Otnes *et al.* 2017). Jo høyere konsentrasjon, desto større er risikoen for interferens. St. Olavs hospital anvender derimot faste konsentrasjoner av de ulike kontrastmidlene. Resultater som viser til interferens forårsaket av en høyere konsentrasjon er

dermed ikke av klinisk relevans. Löwe *et al.* fant interferenser ved tilsetning av kontrastmidler som hadde ti ganger så høy konsentrasjon som ved normal løsning (50 mM Gadovist® 1.0 og 25 mM Primovist™).

En annen faktor å diskutere er inkubasjonstid fra *in vitro* tilsetning av kontrastmiddel til prøven analyseres. Dette varierer i stor grad mellom studiene, og to av dem har verken oppgitt tid eller temperatur ved inkubasjon. Tre av studiene analyserer prøver helt til 10–15 dager etter tilsetning (Frenzel *et al.* 2008; Datta *et al.* 2009; Garcia *et al.* 2017). Studiene som presenterer de viktigste resultatene er derimot analysert etter 40 minutter og 4 timer inkubasjon (Spiritus *et al.*, 2003; Yan *et al.*, 2013; Fretellier *et al.*, 2014; Otnes *et al.*, 2017; Park *et al.*, 2017; Johansson, 2018). Resultatene anses som viktige fordi disse studiene har utført analysert kalsium, kreatinin og/eller jern. Studiene som foregår over flere dager har derimot undersøkt stabiliteten til kontrastmidlene, og ikke interferenser ved biokjemiske analyser.

Inkubasjonstid er den viktigste faktoren som gjenspeiler tiden en må vente mellom injeksjon og blodprøvetaking. Studiene anvender ulike kontrastmidler og undersøker forskjellige analytter. Etersom disse faktorene ikke er konstante blir det vanskelig å vurdere rollen inkubasjonstiden kan ha. Det er derimot med sikkerhet kan si er at det er funnet signifikante interferenser innenfor et døgn etter injeksjon (Otnes, *et al.*, 2017). I tillegg er det funnet økt mengde Gd^{3+} 15 dager etter injeksjon (Frenzel, *et al.*, 2008). Prøvene ble i denne studien inkubert ved 37 °C. Frigjøring av Gd^{3+} kan som kjent forstyrre analyttmålinger. En bør derfor undersøke om interferenser også kan oppstå flere dager etter injeksjon, og ikke bare etter 1–24 timer, slik som studiene i denne oppgaven dekker.

Som det fremgår av Tabell 3 har flestparten av studiene i oppgaven i underkant av 15 forsøkspersoner. Fire av studiene har ikke oppgitt antall, mens to av dem har inkludert over 40 individer. Et av inklusjonskriteriene i oppgaven er å inkludere personer i alle aldre, begge kjønn og all etnisk opprinnelse. For at en studie skal dekke samtlige av kriteriene bør minst én prøve fra hvert kjønn inkluderes i hver aldersgruppe. For eksempel kan aldersspennet 0–90 år deles inn i 9 ulike grupper. Hvis en går ut i fra to kjønn per aldersgruppe, blir dette totalt 18 ulike individer. Dersom etnisitet også skal inkluderes vil antallet øke ytterligere. Etersom flestparten av studiene inkluderer færre enn 15 forsøkspersoner, kan en med denne aldersinndelingen konkludere med at disse resultatene ikke er representative for alle parametrene.

Litteratursøket ga ingen funn av studier som vektlegger hvorvidt kontrastmidlene interferer ulikt basert på alder, kjønn og etnisitet. Derfor bør hver enkelt parameter følges opp ved videre studier. Dersom det oppstår avvikende resultater ved for eksempel ulik alder må dette tas hensyn til ved blodprøvetaking. Som nevnt er det i to av produktmonografene oppgitt at enkelte av kontrastmidlene kan medføre interferenser ved måling av kreatinin (Bayer plc, 2020; GE Healthcare, 2021). Kreatininmåling kan gi varierende resultater avhengig av nyrefunksjonen, som endrer seg med alderen.

3.3.2 Halveringstid og transmetallering

Halveringstiden har vist seg å være relativt lik for de ulike kontrastmidlene (Clariscan™, Gadovist® 1.0, Primovist™ og Omnipaque™), det vil si omtrent to timer. I tillegg til en fullstendig eliminering på 24 timer, som her tilsier at mer enn 90 % av kontrastmiddelet er ute av kroppen. Dette er vel å merke beregnet hos personer med normal nyrefunksjon. Nedsatt nyrefunksjon fører oftest til lengre eliminering av kontrastmidlene. Det er tidligere antatt at elimineringen av kontrastmidlene spiller en rolle for interferenser. Jo lengre tid kontrastmidlene er i kroppen, desto større sjans er det for at frigjørelse av virkemidlene oppstår. Det er nettopp dette som har vist seg å interferere ved måling av blant annet jern i tidligere studier (Garcia et al., 2017; Otnes et al., 2017).

Frenzel *et al.* (2008) fant som nevnt i kapittel 3.1.2 i sin studie, frigjøring av Gd^{3+} som var detekterbar i 15 dager etter injeksjon av GdKM. Dette gjaldt i størst grad non-ioniske lineære kontrastmidler, men det ble også funnet frigjøring fra ioniske GdKM. Det interessante her var at graden av Gd^{3+} viste seg å være stigende frem til 15 dager etter injeksjon. Ettersom samtlige produsenter av GdKM i denne oppgaven oppgir at kontrastmidlene elimineres bortimot fullstendig i løpet av 24 timer, motstrider funnene til Frenzel *et al.* nettopp dette.

Som nevnt i kapittel 1.3.1 kan de endogene ionene sink, kobber, jern og kalsium konkurrere med bindingen til gadoliniumchelatat (Garcia, et al., 2017). De endogene ionene har høy affinitet til de organiske ligandene som binder gadoliniumkomplekset. Denne konkurransen kan endre stabiliteten og føre til dechelatering av gadoliniumkomplekset. Hvorvidt dechelateringen og påfølgende transmetalleringen påvirker blodprøver bør undersøkes ytterligere.

Transmetalleringen, som løser opp komplekset, vil gi en annen sammensetning enn det gadoliniumkomplekset som injiseres med kontrastmiddelet. Dette kan påvirke hvor lenge Gd

forblir i kroppen, og dermed anbefalingen om når blodprøvetaking etter injeksjon kan utføres. Ettersom flere studier har funnet interferenser linket opp mot transmetallering, vil det spesielt være viktig å undersøke biokjemiske analyser av de endogene ionene nærmere (Frenzel *et al.*, 2014; Otnes *et al.*, 2017). Når det er sagt, hadde ingen av studiene som undersøkte kalsium rapportert signifikante interferenser. Hvorvidt dette skyldes at GdKM tilhørende oppgaven er så stabile at graden av dechelatering er neglisjerbar, eller om studiene ikke er nok omfattende, kan diskuteres. En utvidet studie angående dette vil uansett være mer opplysende.

3.3.3 In vivo vs in vitro

Studiene i denne oppgaven har utført undersøkelser in vitro. Dette er mindre ressurskrevende enn in vivo undersøkelser, da det blant annet sparer pasientene for flere stikk, hvilket både er økonomisk lønnsomt og mindre tidkrevende. Når det er sagt, vil det ikke være mulig å oppdrive alle faktorer som er til stede i kroppen in vitro (Eldridge, 2021). Dette gjelder uansett hvor nøye man er med laboratorieanalysene. Derfor er det nødvendig å utføre in vivo undersøkelser for å fastslå hvor lenge kontrastmidlene forblir i kroppen.

Ved in vivo undersøkelse bør blodprøvetaking gjennomføres både før og etter injeksjon av kontrastmidlene. Videre bør prøvene analyseres ved flere tidspunkt for å undersøke når reduksjonen av interferens oppstår. Dette krever at en har nok forsøkspersoner som er villige til å ta flere blodprøver. Helsetilstanden deres må også tas i betraktning. Pasienter som skal gjennomgå MR- eller CT-undersøkelser har ikke sjeldent nedsatt allmenntilstand, noe som kan innebære unormal nyrefunksjon. Dette vil påvirke halveringstiden til kontrastmidlene og potensielt interferenser ved biokjemiske analyser.

3.3.4 Forslag til tiltak

Den enkleste måten å unngå potensiell analytisk interferens fra kontrastmidler er at blodprøver tas før MR- og CT-undersøkelse. Hovedproblemet basert på funn i denne oppgaven er at det er mangelfull kunnskap og bevissthet rundt problemstillingen blant helsepersonell generelt. Hvordan en lettest kan formidle informasjon om dette er vanskelig å fastslå. En mulighet kan være at rekvirenten mottar en melding ved bestilling av MR- eller CT-undersøkelser, hvor kontrastmidler skal benyttes. Denne bør informere om at dersom pasienten skal ta blodprøver bør dette utføres i forkant av undersøkelsen. Vedkommende kan deretter viderefremde denne informasjonen til pasienten. I tilfeller der kontrastmidler skal

benyttes i radiologiske undersøkelser burde det også fremgå av generell informasjon til pasienten, for eksempel i innkallingsbrevet eller tilsvarende.

Samme informasjon bør også gis ved opplæringen av helsepersonell som har som oppgave å ta blodprøver av inneliggende pasienter. Det kan være en fordel å oppgi at dette vil gjøre utredning og et eventuelt behandlingsforløp mindre utfordrende. Denne begrunnelsen vil øke pasientens forståelse og dermed motivasjon til å prioritere blodprøvetakingen i forkant av injeksjon.

Ved akutte tilfeller eller andre situasjoner der det ikke lar seg gjøre å utføre blodprøvetaking før injeksjon av kontrastmiddel, burde dette angis på rekvisisjonen. Dermed kan en ta høyde for dette som eventuell feilkilde ved rapportering av resultater.

4 Konklusjon

I kapittel 3.1.3 nevnes det at interferenser som ikke oppdages i verste fall kan føre til feilbehandling av pasienter. Blodprøveresultater spiller en viktig rolle i vurderingen av pasienters tilstand. Dette gir en indikasjon på hvorvidt behandling skal iverksettes. Ved for lite fokus på kontrastmidlenes påvirkning på blodprøver kan viktig behandling utebli, eller motsatt, at unødvendig behandling fører til ytterligere plager hos pasienten.

En gjenganger i litteratur brukt i denne oppgaven er at blodprøver bør tas tidligst to timer etter injeksjon av kontrastmiddel, hovedsakelig på bakgrunn av kontrastmidlenes halveringstid. Andre studier viser derimot til at det ikke er nok å kun ta hensyn til halveringstiden, men at Gd^{3+} er detektert i kroppen utover dette, noe som potensielt kan påvirke enkelte biokjemiske analyser. Blodprøver bør optimalt tas før injeksjon av kontrastmiddel for å fjerne risikoen for all potensiell interferens.

Den endelige konklusjonen ender imidlertid med at det er gjort for lite forskning på feltet. Flere studier bør gjennomføres for å kunne avgjøre hvilken påvirkning de ulike kontrastmidlene har ved biokjemiske analyser.

5 Referanseliste

- Alnes, J. H., 2020. *Store Norske Leksikon*. [Internett]
Tilgjengelig på: https://www.academia.edu/41164478/Hermeneutikken_som_metode_og_vitenskapsteori_Om_forskeren_og_forforst%C3%A5elsen
[Funnet 26 mars 2022].
- Bayer inc, 2017. *Bayer global*. [Internett]
Tilgjengelig på: <https://www.bayer.com/sites/default/files/2020-11/primovist-pm-en.pdf>
[Funnet 6 april 2022].
- Bayer Inc, 2021. *Bayer global*. [Internett]
Tilgjengelig på: https://www.bayer.com/sites/default/files/2020-11/gadovist-pm-en_0.pdf
[Funnet 16 mars 2022].
- Bayer plc, 2019. *emc (electronic medicines compendium)*. [Internett]
Tilgjengelig på: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3904/pil#gref>
[Funnet 17 mars 2022].
- Bayer plc, 2020. *emc (electronic medicines compendium)*. [Internett]
Tilgjengelig på: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2876/pil#gref>
[Funnet 16 mars 2022].
- Berger, A., 2002. *Nationaly Library of Medicine*, Rockville: BMJ Publishing Group.
- Borthne, A. & Brekke, M., 2019. *Store Medisinske Leksikon*. [Internett]
Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/MR-unders%C3%B8kelse>
[Funnet 17 mars 2022].
- Brekke, M. & Borthne, A., 2022. *Store Medisinske Leksikon*. [Internett]
Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/kontrastmiddel>
[Funnet 28 april 2022].
- Brekke, M., Kolbenstvedt, A. & Borthne, A., 2018. *Store medisinske leksikon*. [Internett]
Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/CT>
[Funnet 17 mars 2022].
- Czock, D., 2019. *Pharmacokinetics of gadolinium-based contrast agents.*, Heidelberg: Radiologe
- Datta, P. & Dasgupta, A., 2009. *New Method for Calcium on the ADVIA Analyzer is Free from Interference of Gadolinium-Type Contrast Agents*, Houston: Wiley-Liss, Inc.
- Delanaye, P., Cavalier, E. & Pottel, H., 2017. *Serum Creatinine: Not So Simple!*, Liège: nephron Clinical
- European Medicines Agency, 2017. *European Medicines Agency (EMA)*. [Internett]
Tilgjengelig på: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/gadolinium-containing-contrast-agents>
[Funnet 26 mars 2022].

European Society of Urogenital Radiology, 2018. *ESUR Guidelines on Contrast Agents*, s.l.: European Society of Urogenital Radiology.

Frenzel, T. et al., 2008. *Stability of Gadolinium-Based Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents in Human Serum at 37C*, Berlin: Bayer Schering Pharma.

Fretellier, N. et al., 2014. Analytical Interference in Serum Iron Determination Reveals Iron Versus Gadolinium Transmetallation With Linear Gadolinium-Based Contrast Agents. *Investigate Radiology*, juni, p. 7.

Garcia, J., Liu, S. Z. & Louie, A. Y., 2017. *Biological effects of MRI contrast agents: gadolinium retention, potential mechanisms and a role for phosphorus*, California: National Library of Medicine.

GE Healthcare, 2017. *GE Healthcare*. [Internett]

Tilgjengelig på:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018956s099lbl.pdf

[Funnet 25 mars 2022].

GE Healthcare, 2021. *GE Healthcare*. [Internett]

Tilgjengelig på: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-07139.pdf>

[Funnet 20 mars 2022].

GE Healthcare, 2022. *GE Healthcare*. [Internett]

Tilgjengelig på: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/16-11097.pdf?fbclid=IwAR0Jz96hbzqANtK7pYGjWphDPn-k3e3NkPykmMx2Ig8dne1U9Cn152U1Jq8>

[Funnet 22 mars 2022].

Hansen, F., 2021. *Kalsium, fritt i blod og serum. ABL 90*. [Internett]

[Funnet 24 april 2022].

Haylor, J., Vickers, M. E. & Morcos, S. K., 2009. *Interference of gadolinium-based contrast agents with the measurement of serum creatinine by the Jaffe reaction*, Sheffield: The British Journal of Radiology.

Helsebiblioteket, 2016. *Helsebiblioteket.no*. [Internett]

Tilgjengelig på: <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/litteratursok/soketeknikker>

[Funnet 23 mars 2022].

Helsenorge, 2020. *Helsenorge*. [Internett]

Tilgjengelig på: <https://www.helsenorge.no/sykdom/blod-og-lymfe/jernmangelanemi/>

[Funnet 16 april 2022].

Holck, P., 2021. *Store Medisinske Leksikon*. [Internett]

Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/nyrene>

[Funnet 28 mars 2022].

Johansson, I., 2018. *The Effect of Contrast Media on Several Common Laboratory Assays*, Uppsala: Digitala Vetenskapliga Arkivet.

- Kjemisk institutt, UiO, 2019. *Periodesystemet..* [Internett]
Tilgjengelig på: <https://www.periodesystemet.no/grunnstoffer/gadolinium/index.html>
[Funnet 18 mars 2022].
- Kuznetsova, S., 2021. *Exploring the Role of GD-EOB-DTPA (Primovist®) MRI*, Calgary: University of Calgary.
- Lippi, G., Daves, M. & Mattiuzzi, C., 2014. *Interference of medical contrast media on laboratory testing*, Trento: National Library of Medicine.
- Llamas, M., 2022. *Drugwatch.* [Internett]
Tilgjengelig på: <https://www.drugwatch.com/gadolinium/side-effects/>
[Funnet 29 mars 2022].
- Löwe, A. M., Breuer, J. M. & Palkowitsch, P. M., 2011. *Evaluation of the effect of Two Gadolinium-Containing Contrast-Enhancing Agents, Gadobutrol and Gadoxetate Disodium, on Colorimetric Calcium Determinations in Serum and Plasma*, Berlin: Bayer Healthcare .
- Mahmood, F. et al., 2022. *Safety of gadolinium based contrast agents in magnetic resonance imaging-guided radiotherapy - An investigation of chelate stability using relaxometry*, København: Elsevier.
- Morcos, S., 2008. *Extracellular gadolinium contrast agents: Differences in stability*, Sheffield: European Journal of Radiology.
- Neils, T., 2021. *Chemistry LibreTexts.* [Internett]
Tilgjengelig på:
[https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_\(Physical_and_Theoretical_Chemistry\)/Equilibria/Chemical_Equilibria/Dissociation_Constant](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_(Physical_and_Theoretical_Chemistry)/Equilibria/Chemical_Equilibria/Dissociation_Constant)
[Funnet 7 april 2022].
- Os, I., 2019. *Store Medisinske Leksikon.* [Internett]
Tilgjengelig på: https://sml.snl.no/glomerul%C3%A6r_filtrasjon
[Funnet 30 mars 2022].
- Otnes, S., Fogh-Andersen, N., Rømsing, J. & Thomsen, H. S., 2017. *Analytical Interference by Contrast Agents in Biochemical Assays*, København: Copenhagen University Hospital Herlev.
- Park, Y. J. et al., 2017. *Effects of two types of medical contrast media on routine chemistry results by three automated chemistry analyzers*, Seoul: Elsevier.
- Siemens, 2020. *Iron_2 (IRON_2)*, New York: Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
- Siemens, 2021. *Enzymatic Creatinine_2 (ECRE_2)*, New York: Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
- Sjøvold, B. H., Hofstad, E. & Reidunsdatter, R. J., 2017. Effekten av jodholdig kontrastmiddel på thyroidea. *Hold Pusten*, 19 juni.
- Spiritus, T., Zaman, Z. & Desmet, W., 2003. *Iodinated Contrast Media Interfere with Gel Barrier Formation in Plasma and Serum Separator Tubes*, Oxford: Oxford University Press.

St. Olavs hospital, 2018. *Analysesøk*. [Internett]
Tilgjengelig på: https://data.stolav.no/labhandboker/Medisinsk_biokjemi/ask/TestFinder.html
[Funnet 28 april 2022].

St. Olavs hospital, 2021. *data.stolav.no*. [Internett]
Tilgjengelig på: https://data.stolav.no/labhandboker/Medisinsk_biokjemi/ask/TestFinder.html
[Funnet 20 april 2022].

Sutresno, A., Haryanto, F., Virido, S. & I, A., 2020. *National Library of Medicine*, Bandung: National Clinical Library of Medicine.

Svihus, B. & Borch-Iohnsen, B., 2022. *Store medisinske leksikon*. [Internett]
Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/jern-ern%C3%A6ring>
[Funnet 7 april 2022].

Tazmini, K., 2020. *Store Medisinske Leksikon*. [Internett]
: <https://sml.snl.no/hyperkalsemi>
[Funnet 6 april 2022].

Torgersen, S., Passi, P. & Frostrud, H., 2020. *Hvorfor tar det tid å fremstille en vaksine mot SARS-CoV-2 på markedet?*, Ålesund: NTNU.

Van Helvoirt, R., 2014. *Onkonytt.no*. [Internett]
Tilgjengelig på: <https://onkonytt.no/mr-scanning-del-1-historie-virkningsprinsipp-t1-og-t2-weighted-imaging-signallokalisasjon-og-kontrast/>
[Funnet 6 april 2022].

Yan, R. et al., 2013. *Interference of gadolinium-based contrast agents on colorimetric calcium assays*, New Brunswick: Elsevier.

Øye, I., 2019. *Store medisinske leksikon*. [Internett]
Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/kalsium-fysiologi>
[Funnet 1 april 2022].

Øye, I., 2019. *Store Medisinske Leksikon*. [Internett]
Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/kalsium-fysiologi>
[Funnet 29 april 2022].