

12. Merchant RM, Abella BS, Peberdy MA et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: unintentional overcooling is common using ice packs and conventional cooling blankets. *Crit Care Med* 2006;34:s490-s4.
13. Kohsaka S, Menon V, Lowe A et al. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Arch Intern Med* 2005;165:1643-50.
14. Greer DM. Hypothermia for cardiac arrest. *Current neurology and neuroscience reports* 2006;6:518-24.
15. Pichon N, Amiel JB, Francois B et al. Efficacy of and tolerance to mild induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest using an endovascular cooling system. *Crit Care* 2007;R71.
16. Feldberg RA, Krieger DW, Chuang D et al. Hypothermia after cardiac arrest: feasibility and safety of an external cooling protocol. *Circulation* 2001;104:1799-804.
17. Zeiner A, Holzer M, Sterz F et al. Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. *Stroke* 2000;31:86-94.
18. Bernard S, Buist M, Monteiro O et al. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation* 2003;56:9-13.
19. Horsted TI, Wanscher MCJ, Rasmussen LS et al. Hypotermibehandling efter hjertestop – en status. *Ugeskr Læger* 2006;168:458-61.

Forsinket implementering af internationale retningslinjer for computertomografi med iodholdigt kontraststof

Læge Cecilie Holländer

Hillerød Hospital, Billeddiagnostisk Afdeling og
Onkologisk Afdeling

Resume

Introduktion: Studiet beskæftiger sig med, i hvor høj grad den kliniske praksis i forbindelse med lungecancerpatienters computertomografier med iodholdigt kontraststof stemmer overens med *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR)'s internationale retningslinjer. Lungecancer behandles med platinholdige cytostatika, der kan være nefrotoksiske. Dette øger ifølge retningslinjer fra ESUR sandsynligheden for forhøjet plasma (P)-kreatinin, hvilket medfører øget risiko for kontraststofinduceret nefropati.

Materiale og metoder: Retrospektivt studie af lungecancerpatienter på Hillerød Hospital. Inklusionskriterier: Patienter, der var i aktuelt behandlingsforløb med platinholdige cytostatika til og med 20. september 2006, som havde fået foretaget elektiv computertomografi (CT) med injektion af intravenøst iodholdigt kontraststof. I alt indgik 51 patienter. P-kreatinin samt faktorer med risiko for udvikling af kontraststofinduceret nefropati blev registreret.

Resultater: Hos 31,4% var P-kreatinin målt maks. syv dage inden CT. I alt 43,1% havde fået platinholdigt cytostatika efter måling af deres P-kreatinin inden CT. 45,1% havde fået platinholdigt cytostatika inden for 14 dage før CT. 66,7% havde yderligere risikofaktorer. Ingen havde behov for nefrologisk intervention.

Konklusion: Der var høj grad af uoverensstemmelse mellem praksis og internationale retningslinjer angående forebyggelse af kontraststofinduceret nefropati. Dette studie har ført til ændring af Hillerød Hospitals retningslinjer vedrørende kontraststofinduceret nefropati og den kliniske praksis. Således får alle elektive patienter målt P-kreatinin maks. syv dage inden CT med kontraststof.

Kontraststofinduceret nefropati (*contrast-induced nephropathy*, CIN) er blandt de hyppigste årsager til hospitalserhvervet akut

nyreinsufficiens og er associeret med øget mortalitet og morbiditet [1-3].

European Society of Urogenital Radiology (ESUR) har udarbejdet retningslinjer for intravaskulær injektion af iodholdige kontraststoffer med henblik på at mindske risikoen for kontraststofinduceret nefropati [4]. I ESURs retningslinjer anbefales en vurdering af patientens eventuelle risikofaktorer for kontraststofinduceret nefropati. Ligeledes anbefales det, at patienter med øget risiko for forhøjet plasmakreatinin (P-kreatinin) får målt P-kreatinin maks. syv dage før den elektive billeddiagnostiske undersøgelse med intravaskulær injektion af iodholdigt kontraststof [5].

Kontraststofinduceret nefropati defineres ifølge ESUR som en P-kreatinin-stigning på over 25% (eller 44 mikromol/l) i forhold til udgangsværdien, som er opstået inden for tre dage efter injektion af intravaskulært iodholdigt kontraststof samt fravær af andre alternative årsager [5]. Klinisk kommer det til udtryk ved stigning i P-kreatinin med en maks. værdi inden for 3-4 dage, hvorefter der kan observeres et fald til udgangsværdien efter 10-14 dage [2, 3, 6, 7]. Permanent nyrebeskadigelse, som kræver vedvarende dialyse, er sjælden [6]. Risikoen for udvikling af kontraststofinduceret nefropati er lav (< 2%) hos patienter med normal nyrefunktion [3, 6, 8]. Incidensen er oftest baseret på studier, hvor kontrastofferne er administreret intraarterielt [8]. Intravenøs injektion er mindre nefrotoksiske, hvorfor incidensen i disse tilfælde vil være lavere [6, 8].

Som led i lungecancerpatienters behandling foretages gentagne computertomografier (CT'er) med intravenøs injektion af iodholdigt kontraststof med henblik på diagnose såvel som vurdering af behandlingseffekt. I behandlingen af lungecancerpatienter benyttes bl.a. platinholdige cytostatika som cisplatin og carboplatin. Carboplatin bruges til behandling af småcellet lungecancer og ikke-småcellet lungecancer, som er disseminere-



Computertomografisk skanner fra AV Afdelingen, Hillerød Hospital.

ret. Cisplatin bruges som adjuverende behandling af patienter med ikkesmåcellet lungecancer. I alt 30-40% af en given dosis cisplatin udskilles gennem nyrene inden for fem døgn, resten udskilles langsommere. For carboplatin udskilles 50-70% inden for 24 timer, resten udskilles i løbet af ti dage. Cisplatin kan være nefrotoksisk. Denne bivirkning er dosisrelateret og kumulativ og indtræder 1-2 uger efter enkeltdosis. Carboplatin medfører sjældnere nefrotoksicitet. Monitorering af P-kreatinin bør finde sted under begge behandlingsforløb. Der er øget risiko for nyrebeskadigelse ved samtidig brug af andre nefrotoksiske stoffer [9]. Da disse cytostatika kan være nefrotoksiske, kan de ifølge ESURs retningslinjer give patienterne øget sandsynlighed for forhøjet P-kreatinin, som igen er indikator for øget risiko for kontraststofinduceret nefropati [5, 10].

Dette studie tager udgangspunkt i lungecancerpatienter, og den hidtidige kliniske praksis på Hillerød Hospital i forbindelse med CT med intravenøs injektion af iodholdigt kontraststof. Der er foretaget en opgørelse af, i hvor høj grad denne praksis stemmer overens med ESUR's internationale retningslinjer. Der opstilles forslag til justering af hospitalets retningslinjer med henblik på at optimere kvaliteten for patienterne.

Materiale og metoder

Studiet er et retrospektivt studie af lungecancerpatienter på Hillerød Hospital. Inklusionskriterier: Patienter i aktuelt behandlingsforløb med platinholdige cytostatika (carboplatin eller cisplatin) til og med 20. september 2006, som har fået foretaget elektiv CT med injektion af intravenøst lavosmolært, iodholdigt kontraststof (omnipaque 300 mg iod/ml (osmolalitet 643 mmol/l) eller 350 mg iod/ml (osmolalitet 783 mmol/l) henholdsvis 130 ml og 80 ml eller iomeron 300 mg

iod/ml (osmolalitet 541 mmol/l) af mængder på 130 ml) i billeddiagnostisk enhed (BDE) Hillerød Hospital, Frederiksborg Amt. I alt indgik 51 patienter

Stamdata er hentet fra journaloptagelse fra begyndelsen af behandlingsforløbet på Onkologisk Afdeling. Stamdata centrerer sig om faktorer med betydning for kontraststofinduceret nefropati baseret på ESURs retningslinjer. Følgende oplysninger blev registreret: alder, køn, onkologiskdiagnose, diabetes mellitus, hypertension, hjerteinsufficiens, nyresygdom, medicinstatus, blodprøver (P-kreatinin), type, mængde og tidspunkt for cytostatikabehandling og CT samt oplysninger om nefrologisk intervention.

Opgørelser er foretaget ud fra data fra den første CT med intravenøs injektion af iodholdigt kontraststof efter påbegyndt behandling med platinholdige cytostatika.

Direkte risikofaktorer

Forhøjet plasmakreatinin
Dehydrering
Hjerteinsufficiens
Alder > 70 år
Aktuelt brug af nefrotoksiske stoffer

Faktorer med risiko for forhøjet plasmakreatinin

Nyligt brug af nefrotoksiske stoffer
Nyresygdom
Nyrekirurgi
Proteinuri
Diabetes mellitus
Hypertension
Gigt

Figur 1. Faktorer, der medfører risiko for kontraststofinduceret nefropati ifølge ESUR's retningslinjer [5].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

I dette studie inkluderer faktorer med risiko for kontraststofinduceret nefropati både direkte risikofaktorer og faktorer, der giver risiko for forhøjet P-kreatinin [5], **Figur 1**.

I studiet er det ikke registreret, om patienterne var dehydrerede, havde proteinuri, havde gigt eller fik andre nefrotoksiske stoffer end non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID) og platinholdige cytostatika. For patienter med pro necessitate-forbrug af NSAID-lægemidler har det ikke været muligt at registrere, hvornår dette senest er indtaget før CT.

Resultater

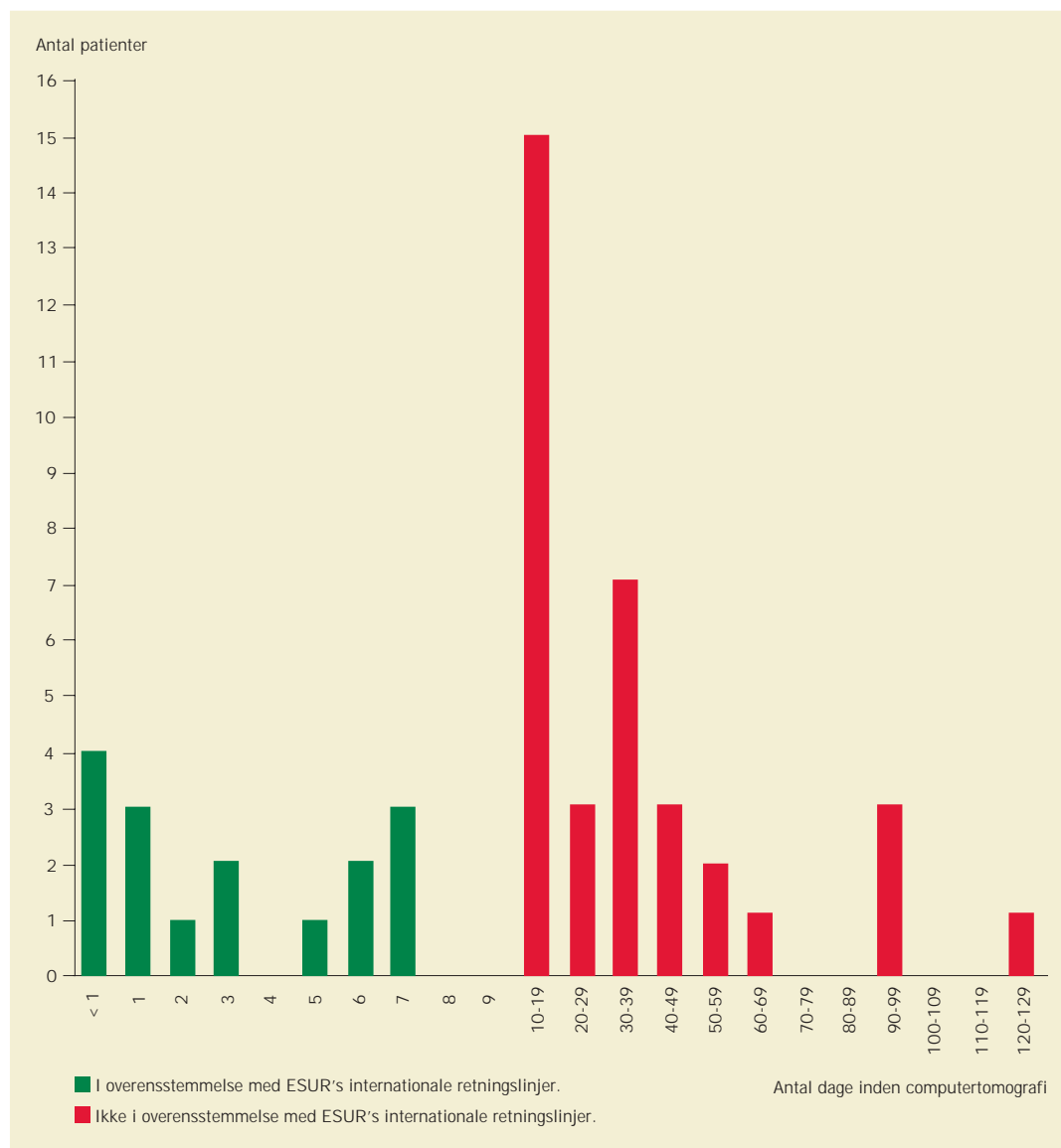
I alt 31,4% (16 patienter) havde fået målt P-kreatinin maks. syv dage inden CT. Alle patienterne havde en P-kreatinin-udgangsværdi, som var under seks måneder, se **Figur 2**. I alt 43,1% (22 patienter) havde fået platinholdigt cytostatika efter måling af deres P-kreatinin (udgangsværdi) inden CT, og in-

gen af disse havde fået målt en P-kreatinin inden for syv dage før CT. 45,1% (23 patienter) havde fået platinholdigt cytostatika inden for 14 dage før CT.

I alt 66,7% (34 patienter) havde yderligere faktorer, der medfører øget risiko for kontraststofinduceret nefropati (risikofaktorer og/eller risiko for forhøjet P-kreatinin), foruden platinholdige cytostatika, se **Figur 3** for fordeling af typerne af faktorer. 54,9% (28 patienter) havde mere end en faktor, der giver øget risiko for kontraststofinduceret nefropati, se **Figur 4** for fordeling af antal faktorer pr. patient. 21,6% (11 patienter) havde ingen yderligere risikofaktorer eller risiko for forhøjet P-kreatinin, men havde modtaget cytostatikabehandling 14 dage inden CT. Ingen af de 51 patienter havde behov for nefrologisk intervention.

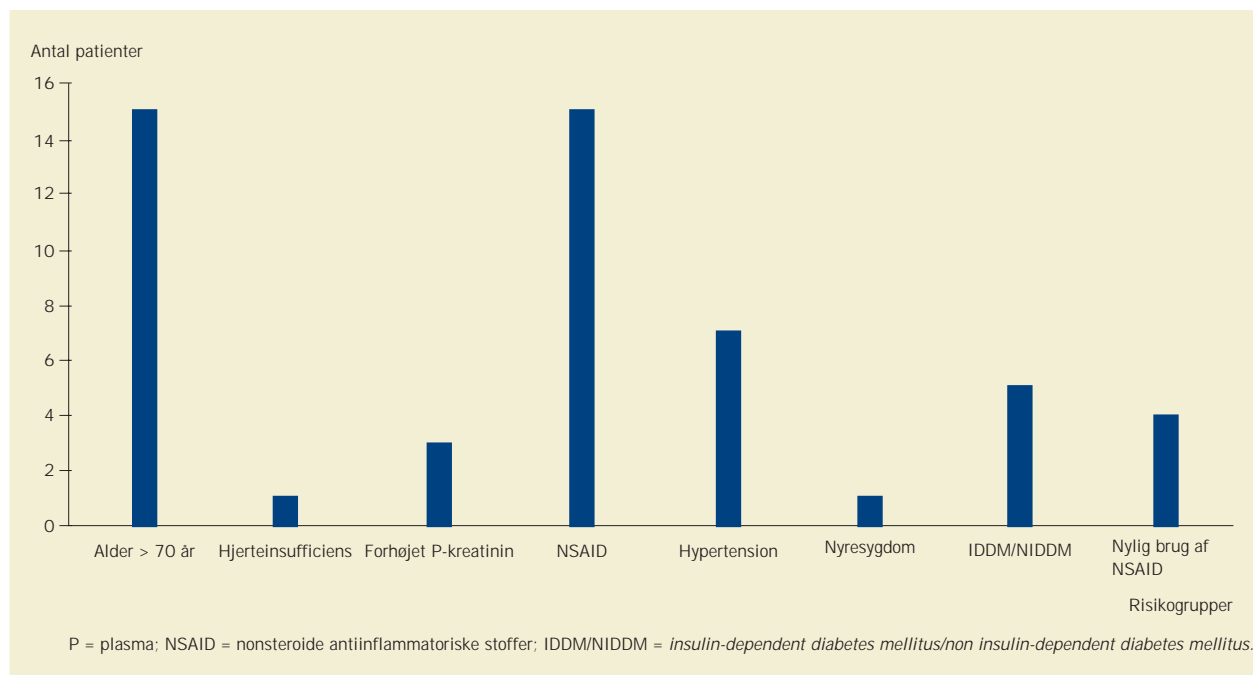
Diskussion

Det fremgår af studiet, at praksis ikke stemmer overens med



Figur 2. Tidspunkt for plasmakreatininmåling inden computertomografi med injektion af iodholdigt kontraststof.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL



Figur 3. Fordelingen af faktorer, der medfører risiko for kontraststofinduceret nefropati eksklusive platinholdige cytostatika.

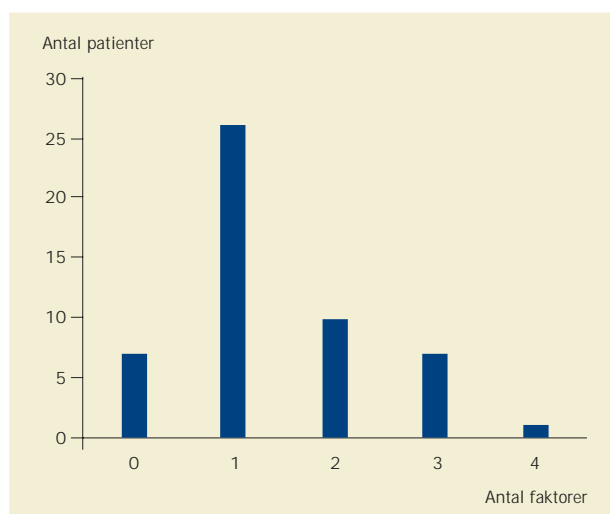
ESURs retningslinjer. Det bliver i stigende omfang foretaget CT med intravenøs injektion af iodholdigt kontraststof på Hillerød Hospital. Undersøgelser med intravenøs injektion af iodholdige kontraststoffer er blevet foretaget hos patienter med risiko for forhøjet P-kreatinin, uafhængig af om P-kreatinin forelå inden for syv dage. Dette er ifølge litteraturen og internationale retningslinjer ikke optimalt. Klinisk er der øget morbiditet og mortalitet, hvilket medfører længere hospitalsophold og dermed øgede omkostninger [11].

Lungecancerpatienter er en gruppe, man bør være opmærksomme på i forebyggelsen af kontraststofinduceret nefropati. For det første fordi de kan være i behandling med nefrotoksiske cytostatika. For det andet fordi dette studie har vist, at en stor del (66,7%) af patienterne havde yderligere risiko for kontraststofinduceret nefropati. I alt 31,4% fik målt P-kreatinin i henhold til ESURs retningslinjer. Alle patienterne havde en P-kreatinin-udgangsværdi, som var under seks måneder, som det anbefales for patienter uden risiko for kontraststofinduceret nefropati. Ydermere får patienterne ofte foretaget flere CT'er til vurdering af behandlingseffekten. Dog havde ingen af de 51 patienter haft nefrologisk intervention. Flere patienter havde mere end en faktor, der kunne udgøre en risiko for kontraststofinduceret nefropati, men det er ikke klart, om dette har en betydning ved intravenøs injektion, som det menes at have det ved intraarterielle injektioner.

Med hensyn til de platinholdige cytostatika er der stor variation i, hvornår den sidste var blevet givet inden CT. Litteraturen og de medicinalfirmaer, som leverer platinholdige cytostatika til Hillerød Hospital, har ikke vejledninger, der inddra-

ger de tidsmæssige aspekter. I en kasuistik foreslås det, at billeddiagnostik med injektion af intravaskulære iodholdige kontraststoffer først bør foretages 14 dage efter behandling med nefrotoksiske cytostatika [12]. I ESURs retningslinjer står der, at *nylig brug* af nefrotoksiske stoffer kan give risiko for forhøjet P-kreatinin. Det er således op til den enkelte at fortolke denne tidsmæssige ramme for *nyligt brug*.

Givet ovenstående og kendskabet til de platinholdige stof-



Figur 4. Antal faktorer pr. patient, inklusive platinholdig behandling inden for 14 dage for computertomografi, som udgør en risiko for kontraststofinduceret nefropati.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

fers farmakokinetik kan 14 dage antages at være en acceptabel grænse for, hvor længe der bør gå mellem platinholdig cytostatikabehandling og CT. I dette studie overholdt 54,9% denne grænse. Med 14-dages grænsen havde 86,3% af patienterne i studiet fortsat øget risiko for kontraststofinduceret nefropati. I Kræftplan 2 henstilles der til optimerede patientforløb, hvilket også bør inkludere forebyggelse af kontraststofinduceret nefropati [13].

Således kan følgende forløb anbefales:

- Platinholdige cytostatika administreres mindst 14 dage før CT.
- Måling af P-kreatinin foretages maks. syv dage før elektiv CT.
- Elektiv CT med iodholdigt kontraststof udføres. Hos patienter med risikofaktorer eller forhøjet P-kreatinin tager Billeddiagnostisk Enhed stilling til eventuelle hensyn i henhold til internationale retningslinjer.
- Eventuel kontrolmåling af P-kreatinin foretages efter CT.

Hos patienter med risikofaktorer og patienter med forhøjet P-kreatinin gøres følgende [5]:

- Overvej, om det er muligt at bruge en anden billeddiagnostisk undersøgelse uden kontraststof.
- Pauser brugen af nefrotoksiske stoffer mindst 24 timer inden undersøgelsen.
- Brug mindst mulig dosis af lav- eller isosmolært kontraststof.
- Sørg for, at patienten er velhydreret. Til hydrering anbefales intravenøs injektion af NaCl 0,9% 1ml/kg/time i mindst seks timer før og efter undersøgelsen.

Dette studie har kun fokuseret på de renale bivirkninger.

Yderligere skal man være opmærksom på ikke-renale bivirkninger [5]. I oktober 2008 udarbejdede ESUR nye retningslinjer for brug af kontraststoffer, der er i overensstemmelse med den tidligere version, som dette studie har taget udgangspunkt i [14]. Dog skal man have yderligere opmærksomhed ved intraarteriel og hos patienter i metforminbehandling, hvor der skal foreligge en P-kreatinin, som er målt maks. syv dage inden CT [14].

Efter at dette studie sat fokus på problemet, har man på Hillerød Hospital indført, at alle patienter får målt P-kreatinin maks. syv dage før CT med kontraststof. Man har fundet, at dette er den sikreste og mindst tidskrævende måde at opfylde de internationale retningslinjer på.

Konklusion

Dette studie har vist, at der ikke har været tilstrækkelig overensstemmelse mellem klinisk praksis og ESUR's internationale retningslinjer angående forebyggelse af kontraststofinduceret nefropati, selv om størstedelen af studiets patientgruppe

havde en øget risiko herfor. Der er fokus på forebyggelse af kontraststofinduceret nefropati i litteraturen, men dette studie er et eksempel på, at der kan forekomme latenstid inden forebyggelsen er implementeret på hospitalsniveau. Dette studie har ført til ændring af Hillerøds Hospitals retningslinjer på dette område og ændringer i den kliniske praksis. Således får alle elektivt henviste patienter målt P-kreatinin maks. syv dage inden CT med kontraststof. Dette med henblik på integrerede og optimerede patientforløb.

Korrespondance: *Cecilie Holländer*, Howitzvej 51 A, 4. tv., DK-2000 Frederiksberg. E-mail: c.hollaender@dadlnet.dk

Antaget: 5. december 2008

Interessekonflikter: Projektet er blevet støttet af Kræftens Bekæmpelse med et stipendium på 30.000 kr.

Taksigelse: Overlæge *Steen Bo Wieslander* takkes for supervision.

Litteratur

1. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J kidney Dis* 2002;39:930-6.
2. Barret BJ, Parfrey PS. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Eng J Med* 2006;354:379-86.
3. Parfrey P. The clinical epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:3-11.
4. Thomsen HS. Guidelines for contrast media from the European society of urogenital radiology. *AJR* 2003;181:1463-71.
5. ESUR guidelines on contrast media version 5.0. www.esur.org/ESUR_Guidelines.23.0.html. European Society of Urogenital Radiology, Contrast Media Safety Committee (1. august 2006).
6. Morcos SK. Contrast media-induced nephrotoxicity- questions and answers. *Br J Radiol* 1998;71:357-65.
7. Sanaei-Ardekani M, Movahed MR, Movafagh S et al. Contrast-induced nephropathy: a review. *Cardiovasc revasc med* 2005;6:82-8.
8. Thomsen HS, Morcos SK, Barrett BJ. Contrast-induced nephropathy: The wheel has turned 360 degrees. *Acta Radiol* 2008;49:646-57.
9. Parenterale røntgenkontrastmidler, carboplatin og cisplatin. www.medicin.dk (1. oktober 2006).
10. Morcos SK, Thomsen HS, Exley CM. Contrast media: interactions with other drugs and clinical tests. *Eur Radiol* 2005;15:1463-8.
11. Subramanian S, Bapat B, Zyczynski et al. Economic burden and contrast-induced nephropathy (CIN): implications for prevention strategies. Presentation at the International Society for Pharmacoeconomics and outcomes Research (ISPOR) 9th European Congress.
12. Raynal-Raschilas N, Deray G, Bagnis C et al. Severe acute renal failure after administration of contrast media in a patient treated with cisplatin. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2522-3.
13. Sundhedsstyrelsen Kræftplan II – Sundhedsstyrelsens anbefalinger til forbedringer af indsatsen på kræftområdet, 2005. København: Sundhedsstyrelsen, 2005. [www.sst.dk/publ/publ2005/plan/kræftplan2/kræftplan2.pdf#search=%22kr%C3%A6ftplan%20%22\(1.oktober.2006\)](http://www.sst.dk/publ/publ2005/plan/kræftplan2/kræftplan2.pdf#search=%22kr%C3%A6ftplan%20%22(1.oktober.2006)).
14. ESUR Guidelines on Contrast Media Version 6.0. European Society of Urogenital Radiology, Contrast Media Safety Committee 2007. www.esur.org/ESUR_Guidelines.23.0.html (1. oktober 2008).