

Baggrundsnotat for Non-Ioniske Røntgenkontraststoffer til anvendelse ved CT-scanninger, Angiografier inkl. Koronar-angiografier og andre Røntgenundersøgelser

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Radiologiske afdelinger og cardiologiske laboratorier Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
Udarbejdet af	RADS Fagudvalg for Non-Ioniske Røntgenkontraststoffer til anvendelse ved CT-scanninger, Angiografier inkl. Koronarangiografier og andre Røntgenundersøgelser	
Godkendt af RADS	12. november 2013	Version: 2.0 Dok._nr: 146020 Dato: December 2013

1 Formål

Formålet med aktuelle baggrundsnotat er at danne basis for lokal lægemiddelrekommandation ved en beskrivelse af, hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der anses for ligestillede.

2 Abstract

Virkningsmåden ved jodkontrast er en rent fysisk absorption af den indkommende røntgenstråling; der er således ingen tilsigtet farmakologisk effekt. Samtlige kemiske og alle andre fysiske virkninger af det indgivne NCM (nonioniske kontrastmiddel) er derfor bivirkninger. Der er ved ækvivalente iodkoncentrationer ikke påvist klinisk signifikant betydende forskelle i kontrastvirkning.

Der findes ikke overbevisende evidens for indbyrdes betydende forskelle i symptomgivende bivirkningsmønster eller -grad mellem de enkelte CM (kontrastmiddel). Der er dog en klar sammenhæng mellem osmolalitet og varmfølelse, og dette symptom er reduceret ved det dimere NCM, som er isosmolært.

3 Baggrund

Jod indsubstitueret på en benzenring blev for årtier siden identificeret som det mindst ringe stof til at opnå god parenteral røntgenkontrastvirkning uden helt uacceptable bivirkninger, og dette har ikke siden kunnet udfordres.

Siden 1993 har kun de såkaldte lavosmolære kontrastmidler (LOCM) været i bred anvendelse i Danmark på baggrund af Sundhedsstyrelsens udmelding om ikke længere at kunne bakke op om brugen af de, på det tidspunkt, bredt anvendte ioniske, højosmolære kontraststoffer (HOCM). Denne beslutning blev taget på baggrund af flere store internationale undersøgelser som samstemmende dokumenterede en markant reduktion af bivirkningsfrekvens og -sværhedsgrad ved anvendelsen af LOCM. LOCM kunne opdeles i en gruppe af nonioniske monomere og en enkelt ionisk dimer.

Der forhandles seks forskellige LOCM i Danmark, alle nonioniske (NCM).

4 Lægemidler

Monomere nonioniske kontraststoffer:

V08AB02 Iohexol
V08AB05 Iopromid
V08AB07 Ioversol
V08AB10 Iomeprol
V08AB11 Iobitridol

Dimere nonioniske kontraststoffer:

V08AB09 Iodixanol

Farmakologi. NCM (nonioniske contrast medier) kan opdeles i monomere og dimere, afhængig af om kontraststoffet (CM) indeholder en eller to jodsubstituerede benzenringe. Der er nært slægtskab mellem alle seks NCM, hvoraf fem er monomere og kun et dimert. Det dimere NCM er isosmolært, mens de monomere er let til moderat hyperosmolære, ca. en faktor 2 højere ved en jodkoncentration på 300 mg/ml. De monomere NCM adskiller sig indbyrdes hovedsagelig ved forskelle i sidegrupperne på benzenringen. Den eventuelle betydning heraf er ikke klinisk veldokumenteret. Rent teoretisk er visse sidegrupper mere veltolererede end andre.

Farmakokinetikken intravaskulært er overordnet ens for alle seks NCM.

5 Metode

5.1

Indikationsområder - Radiologi/Kardiologi - Intravenøst/Intraarterielt – Administrationsmåder

Ikke alle NCM er registeret til alle relevante indikationer. Dette afspejler til dels historiske faktorer, firmastrategi og til dels manglende klinisk afprøvning og/eller reelle kontra-indikationer.

5.2 Litteratursøgning og – udvælgelse

Som hovedreference anvendes det internationalt anerkendte European Society of Urogenital Radiology, som årligt udsender ESUR Guidelines on Contrast Media (www.ESUR.org). Heri gengives såvel effekt som bivirkning og andre relevante forhold under et. Endvidere anvendes det godkendte produktresumé.

6 Lægemiddelvurdering

Flerdosisbeholdere på oftest 500 ml anvendes på mange røntgenafdelinger som det væsentligste røntgenkontraststof set i samlet mængde. Anvendelsen til sædvanlige CT-scanninger (computertomografiske skanninger) sker med koncentrationer fra 270 til 400 mg/ml, men der findes ikke evidens for specifikt at anbefale eller fravælge hverken de laveste eller de højeste koncentrationer i denne sammenhæng.

6.1 Effekt og bivirkninger

Virkningsmåden ved jodkontrast er en rent fysisk absorption af den indkommende røntgenstråling; der er således ingen tilsigtet farmakologisk effekt. Samtlige kemiske og alle andre fysiske virkninger af det indgivne NCM er derfor bivirkninger. Der er ved ligestillede jodkoncentrationer ikke påvist klinisk signifikant betydelige forskelle i kontrastvirkning.

Bivirkningsmekanismerne ved CM er ikke forstået til bunds, men der skelnes forklaringsmæssigt mellem osmolalitäts- og kemotocitetsbetingede bivirkninger. Fremkomsten af NCM har markant reduceret betydningen af begge slags bivirkninger. De kemotocitetsbetingede bivirkninger afhænger i væsentlig grad af sidegruppernes kemiske sammensætning, samt disses grad af "afskærmning" af jod-atomet på benzenringen mod det omgivende blod.

Der er klinisk tale om et bredt spektrum af akutte reaktioner fra det helt banale til livstruende, som kun yderst sjældent kan resultere i dødelig udgang. Herudover kendes til senreaktioner bl.a. i form af hudmanifestationer som også, om end sjældent, kan være alvorlige. På grund af den markante reduktion i forekomsten af især alvorligere bivirkninger ved overgangen til NCM, er det forskningsmæssige og kliniske fokus drejet over på den umiddelbart asymptomatiske, akutte nyrepåvirkning: Kontrast-induceret nefropati.

Der findes ikke overbevisende evidens for indbyrdes betydende forskelle i symptomgivende bivirkningsmønstre eller -grad mellem de enkelte CM. Der er dog en klar sammenhæng mellem osmolalitet og varmfølelse, og dette symptom er reduceret ved det dimere NCM, som er isosmolært.

Der findes adskillige artikler om forskelle i graden af nyrepåvirkning. Enkelte af disse arbejder har påvist en tendens i retning af lavere grad af nyrepåvirkning ved brug af det dimere NCM i forhold til et enkelt af de monomere NCM ved enkelte specifikke procedurer intraarterielt i stærkt selekterede patientmaterialer, mens dette ikke har kunnet verificeres i senere undersøgelser.

De senere år er der endvidere stillet spørgsmålstegn ved robustheden af definitionen og opgørelserne over forekomsten af CIN (kontrastinduceret nefropati). Der har været anvendt 2 forskellige definitoriske grænser for forekomsten af CIN, og disse stemmer ikke indbyrdes overens. Der er således en betydelig gråzone. Endvidere har det vist sig, at udsving i eGFR (estimeret glomerulær filtrationsrate), der overskrider de vedtagne definitoriske grænser for CIN, også forekommer i stort set samme omfang hos kontrolgrupper, der ikke har fået CM.

De dimere NCM har en tendens til at udløse senreaktioner lidt hyppigere.

Det skal bemærkes, at alle kendte NCM kasuistisk har udløst anafylaktoidt chok ved intravenøs anvendelse. Der er ikke dokumenteret egentlige allergiske reaktioner. I Katayama's store japanske arbejde fra 1986-88 fandtes direkte lavere incidens af allergilignende manifestationer hos patienter, der tidligere havde fået CM end hos patienter, som aldrig havde været eksponeret (Radiology 175, 621-628). Samme patient vil således ikke nødvendigvis reagere ved senere eksponering for det samme CM. De allergilignende manifestationer forekommer erfaringsmæssigt langt sjældnere ved intraarteriel end ved intravenøs indgift.

Manglen på store kontrollerede undersøgelser på bivirkningsområdet skal givet ses i lyset af manglende motivation pga. den relativt sjældne forekomst af bivirkninger og den heraf følgende astronomiske opgave, der ville ligge i gennemførelsen og styringen af en kvalitativt og kvantitativt robust, multinational undersøgelse. Der er uden tvivl en stor akkumuleret empirisk viden blandt brugerne af NCM, men denne er usystematiseret og dermed utilgængelig for en evidensbaseret beslutningsproces, men bør medinddrages i helhedsbilledet.

Udvalget har fra Lægemiddelstyrelsen indhentet oplysninger om indberettede bivirkninger, samt oplysninger fra Sundhedsstyrelsen om utilsigtede hændelser rapporteret til Dansk Patientsikkerhedsdatabase og konkluderer, at indberetningerne er særdeles sporadiske og uegnede som vurderingsgrundlag.

Indikationer som angivet i produktresumeeerne (www.produktresume.dk):

SPC'er pr. 2013.10.08	V08AB02	V08AB05	V08AB07	V08AB09	V08AB10	V08AB11
	Iohexol	Iopromide	Ioversol	Iodixanol	Iomeprol	Iobitridol
Angiografier:	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Cerebral angiografi		Ja	Ja	Ja	Ja	
Visceral angiografi			Ja	Ja	Ja	
Koronar angiografi		Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Perifer angiografi			Ja	Ja	Ja	
Renal angiografi			Ja			
Venografi (angiografi)		Ja	Ja	Ja	Ja	
Flebografi (angiografi)	Ja	Ja			Ja	
Venstre ventrikulografi			Ja	Ja	Ja	Ja
Aortografi		Ja	Ja	Ja	Ja	
Ateriografi	Ja				Ja	Ja
Artrografi		Ja		Ja	Ja	Ja
Børn	Ja	Ja	300 mg/ml	Ja	Ja	Ja
Cavernosografi					Ja	
CT-scanning	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Dacryocystografi					Ja	
Diskografi					Ja	
Digital subtraktionsangiografi	Ja	Ja		Ja	Ja	Ja
ERCP	Ja				Ja	
Enteral	Ja			Ja		
Fistulografi		Ja			Ja	
Galctografi					Ja	
Gastrointestinale studier	Ja			Ja	Ja	
Herniografi	Ja					
Hysterosalpingsografi (HSG)	Ja	Ja			Ja	Ja
Miktionscystou-retrografi (MCU)					Ja	
Myelografi (Lumbal- og lavere torakal)	Ja			Ja	Ja	
Myelografi (Torakal- og cervikal)	Ja			Ja	Ja	
Intratekal	Ja			Ja		
Pyelo-Ureterografi					Ja	
Sialografi	Ja				Ja	
Uretrografi					Ja	
Urografi	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

6.2 Værdier og præferencer

Monomere henholdsvis dimere kan foretrækkes, når den undersøgende enhed vurderer, at de eventuelle indbyrdes forskelle i karakteristika kan have betydning for undersøgelsens resultat eller bivirkninger/følgevirksomheder på kortere eller længere sigt.

Dispensering i plastemballage foretrækkes på nogle afdelinger i forhold til glasemballage af ergonomiske (vægt ved håndtering) eller sikkerhedsmæssige årsager (potentielt mulighed for at skære sig ved åbning af flasken).

Levering af kontraststof i forfyldte sprøjter frem for flerdosisbeholdere foretrækkes på nogle afdelinger af arbejdsressourcemæssige, personale- og patientsikkerhedsmæssige samt ergonomiske årsager.

6.3 Compliance/convenience

Omtalt i 6.2

6.4 Lægemiddelhåndtering

Intraarteriel anvendelse af NCM finder ofte sted på selekterede patientgrupper, herunder koronarangiografier, med en vis risiko for udvikling af renale bivirkninger hos patienter med i forvejen forringet nyrefunktion. Differentieret anvendelse af monomere henholdsvis dimere kan derfor være berettiget.

Dansk Radiologisk Selskab henviser til ESUR's Guidelines (som foreligger på nettet på dansk). I disse anbefales fra og med vers. 8.0 differentierede eGFR-grænser afhængig af administrationsvej. Ved intravenøs indgift accepteres lavere eGFR uden forholdsregler, end ved intrarteriel indgift. Se nærmere her: <http://www.esur.org/guidelines/dk/index.php>

Fagudvalget anbefaler de enkelte afdelinger/enheder, at indskrænke deres sortiment af det enkelte CM til få, nationalt accepterede pakningsstørrelser og iodkoncentrationer.

Fagudvalget anbefaler, at alle afdelinger begrænser sig til:

- 3-4 pakningsstørrelser: 50 ml, 100-125 ml, 200-250 ml og 500 ml
- 3 koncentrationsområder (I/ml): 180-250 mg, 270-320 mg og >340mg.

Se Bilag a. lægemiddelliste.

Et smallere sortiment vil kunne medføre større sikkerhed og mindre kompleksitet for sundhedspersonale, apoteker og leverandører. Der vil kunne opnås større rutine og erfaring med det enkelte CM, styrke og volumen og den mindre lagerbredde vil kunne forbedre forhold som lagerøkonomi, udløbs- og kassationsproblematik.

6.5 Konklusion vedr. lægemidlerne

Der findes ikke, og der forventes ikke, tilvejebragt ny videnskabelig dokumentation der sagligt kvalificerer eller diskvalificerer et eller flere NCM, med de undtagelser som er nævnt vedr. indikationer og dispenseringer.

7 Sammenligningsgrundlag

De enkelte kontraststoffer kan i vidt omfang indbyrdes erstatte hinanden som det fremgår af punkt 6 med underpunkter, men de er ikke generisk identiske., . Bl.a pga forekomsten af idiopatiske reaktioner vil der også fremover være behov for fastholdelse af valgmuligheder i et relevant sortiment fra forskellige udbydere.

8 Behandlingskriterier

Ikke relevant for dette terapiområde

9 Monitorering af effekten

Effekten fremgår af billedvisningen, bivirkninger håndteres symptomatisk og indrapporteres som vanligt.

10 SkiftekrITERIER

Ikke relevant for dette terapiområde

11 Seponeringskriterier/Behandlingsvarighed

Ikke relevant for dette terapiområde

12 Algoritme

Alle kontraststoffer kan indbyrdes erstatte hinanden, med de begrænsninger som er omtalt i punkt 6 med underpunkter samt i punkt 7.

13 Monitorering af lægemiddelforbruget

Da der ikke er efterlevelsescrav er dette punkt ikke relevant.

14 Revurderingskriterier

Fagudvalget anbefaler, at der sker en revurdering, når der er indtrådt ændringer, som skønnes at have væsentlig indflydelse på anvendelsen af lægemidlerne indenfor terapiområdet.

15 Bilag

Bilag a. Lægemiddelliste er inkluderet i baggrundsnotatet.

16 Referencer

ESUR Guidelines on Contrast Media (www.ESUR.org)

Thomsen et al.: Contrast Media – Safety Issues and ESUR Guidelines, 2nd edition, Springer ISBN 978-3-540-72783-5 / e-ISBN 978-3-540-72784-2 Ch. 1,6,7 & 9

Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Carsten Sloth, Formand. Ledende overlæge, Dansk Radiologisk Selskab og Region Sjælland</p> <p>Søren Søholm, specialeansvarlig overlæge, Region Nordjylland.</p> <p>Jørn Baun Christensen, overlæge, Region Midtjylland.</p> <p>Jens Jørgen Jensen, Ledende overlæge, Inviteret af formanden.</p> <p>Ilse Vejborg, klinikchef, overlæge, Region Hovedstaden.</p> <p>Jacob Westergaard Poulsen, ledende overradiograf, Region hovedstaden.</p> <p>Christian Smith-Siversen, overlæge, Region Syddanmark.</p> <p>Carsten John Floor Varney, ledende overradiograf, Region Sjælland.</p> <p>Anette Hartvig Sode, radiograf, Region Syddanmark.</p> <p>Anne Marie Schmidt, farmaceut, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse.</p> <p>Per Damkier, overlæge, ph.d., Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi.</p> <p>Thomas Engstrøm, overlæge, dr. med, ph.d., Dansk Cardiologisk Selskab</p>
-----------------------------------	---

Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	2012.01	
2.0	2013.10	Ny vurdering, uden principielle ændringer.

**Bilag a. Lægemiddelliste.
Røntgenkontrastmiddel – baggrundsnotatet.**

Iohexol (V08AB02)	
140 mg jod / ml	10 x 200 ml
240 mg jod / ml	10 x 50 ml 25 x 20 ml
300 mg jod / ml	25 x 20 ml 10 x 50 ml 10 x 100 ml 6 x 500 ml
350 mg jod / ml	10 x 50 ml 10 x 100 ml 6 x 500 ml
Iopromid (V08AB05)	
370 mg jod / ml	10x100 ml forfyldt sprøjte
370 mg jod / ml	10 x 100 ml 10 x 200 ml 8 x 500 ml
Ioversol (V08AB07)	
300 mg / ml	10 engangssprøjter a 50 ml 10 engangssprøjter a 100 ml 5 x 500 ml
320 mg / ml	10 x 50 ml 10 x 100 ml 5 x 500 ml
350 mg / ml	10 engangssprøjter a 75 ml 10 engangssprøjter a 100 ml 10 engangssprøjter a 125 ml
Iodixanol (V08AB09)	
270 mg jod / ml	10 x 50 ml 10 x 100 ml 6 x 500 ml
320 mg jod / ml	10 x 50 ml 10 x 100 ml 10 x 200 ml 6 x 500 ml

Fortsætter på side 9

**Bilag a. Lægemiddelliste.
Røntgenkontrastmiddel – baggrundsnotatet.**

Fortsat fra side 8

Iomeprol (V08AB10)	
300 mg / ml	10 htgl. a 50 ml
	10 htgl. a 100 ml
	6 x 500 ml
350 mg / ml	10 htgl. a 50 ml
	10 htgl. a 100 ml
	10 htgl. a 200 ml
	6 x 500 ml
400 mg / ml	10 htgl. a 50 ml
	10 htgl. a 100 ml
	10 htgl. a 150 ml
	6 x 500 ml
Iobitridol (V08AB11)	
300 mg / ml	25 htgl. a 50 ml
	10 htgl. a 500 ml