



Användning av iohexol från kontrastförstärkt datortomografi för bedömning av njurfunktion inom intensivvården

Frida Oskarsson, ST-läkare Anestesikliniken

frida.oskarsson@kronoberg.se

Handledare: Sofia Almerud Österberg, Specialistsjuksköterska,
Docent i vårdvetenskap, vetenskaplig handledare

Sammanfattning/Abstract

Patienter som vårdas inom intensivvården drabbas ofta av akut njursvikt, men kan också drabbas av ett tillstånd med ökad renal utsöndring, så kallad augmented renal clearance (ARC). Standardmetoderna för bedömning av njurfunktion är bristfälliga vid akuta förändringar av njurfunktionen och läkemedelsdoseringar som baseras på detta riskerar att orsaka över- och underbehandling av allvarliga tillstånd. Iohexolclearance är en säker metod för bedömning av njurfunktion, men begränsas på intensivvårdsavdelningarna delvis pga nyligen genomförda kontrastförstärkta datortomografier vilket stör iohexolanalyserna. Studien syftar till att klargöra hur iohexol från kontrastförstärkt datortomografi kan användas för mätning av iohexolclearance samt hur nära efter en högdos-iohexol som lågdos-iohexolclearance kan analyseras utan påverkan av den tidigare. Efter att studiedeltagaren genomgått en kontrastförstärkt datortomografi tas upprepade blod- och urinprover enligt tidsschema. Dagarna efter genomförs iohexolclearance med 5 mL iohexol, vilket följs av blod- och urinprover tagna enligt tidsschema. Analys av iohexolclearance, eGFR för kreatinin och cystatin c samt kreatininclearance genomförs efter insamling av data.

Innehåll

Introduktion/bakgrund.....	3
Syfte	5
Material och metod.....	5
Studiepopulation/urval.....	6
Metoder	6
Etik.....	7
Tidsplan.....	8
Finansiering.....	8
Referenser	8

Introduktion/bakgrund

När läkemedel som utsöndras via njurarna doseras behöver hänsyn tas till patientens glomerulära filtrationshastighet (GFR). Patienter som vårdas på intensivvårdsavdelningar är ofta kritiskt sjuka med stora vätskeskiften och påverkad njurfunktion. Upp till 25 % av dessa patienter drabbas av en akut njursvikt och har en stor ökad mortalitetsrisk (Uchino et al. 2005). I dessa situationer är de vanliga proverna för estimerad GFR (eGFR), baserade på plasmakoncentrationen av kreatinin och cystatin c, inte alltid tillförlitliga (Bragadottir et al, 2013; Royakkers et al. 2011).

Njurfunktion estimeras idag med hjälp av plasmaclearance av kreatinin och cystatin c. Detta är kroppsegna ämnen som helt eller delvis elimineras genom glomerulär filtration. eGFR baserat på kreatinin och cystatin c i plasma kan vara bra mätmetoder för att uppskatta njurfunktion vid stabil eller långsamt progredierande njurfunktionsnedsättning, men har brister som gör att de fungerar sämre vid akut påverkan på njurfunktionen. Flera faktorer påverkar t.ex. både produktion och elimination av dessa ämnen.

Kreatinin är en produkt som bildas vid kreatinmetabolism, primärt i muskelcellerna. Detta resulterar i en högre kreatininkoncentration i plasma hos individer med större muskelmassa jämfört med individer med låg muskelmassa (Baxmann et al. 2008). Även intag av kreatinrika produkter, t.ex. rött kött, kan öka koncentrationen av kreatinin i plasma. Kreatinin elimineras genom en kombination av renal och tubulär utsöndring (Delanaye, Cavalier & Pottel 2017), vilket gör att eGFR av kreatinin ofta överskattar njurfunktionen.

Produktion av cystatin c sker kontinuerligt i alla kärnförande celler i kroppen (Xu et al. 2015), elimineras helt via glomeruli och reabsorberas i proximala tubuli där en, i princip, total nedbrytning av proteinet sker (Mussap & Plebani 2004). På grund av detta har eGFR av cystatin c ansetts vara en bra metod för att uppskatta njurfunktionen. På senare år har det dock visats att flera andra faktorer påverkar produktionen av cystatin c. Behandling med dexametason kan t.ex. uppreglera produktionen med upp till 80%, likväl kan skador i centrala nervsystemet, rökning, fetma och förhöjda nivåer av C-reaktivt protein (CRP) orsaka ökad produktion av cystatin c (Xu et al. 2015; Delanaye, Melsom et al. 2016).

Utöver den ökade risken att drabbas av akut njursvikt kan patienter som vårdas på intensivvårdsavdelningar istället också drabbas av en ökad renal utsöndring av ämnen vid svår sjukdom eller trauma, så kallad augmented renal clearance (ARC), definierat som kreatininclearance $>130 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ (Bilbao-Meseguer et al 2018). Vad som ligger bakom detta är inte helt känt,

men i djurmodeller har påverkan på systemcirkulationen, med ökad cardiac index och minskad systemvaskulär resistens tillsammans med aggressiv vätskebehandling och vasopressorstöd demonstrerats bidra till detta (Udy et al 2013). Detta innebär att läkemedel som utsöndras via njurarna, t.ex. antibiotika som piperacillin/tazobactam eller meropenem, riskerar att elimineras för snabbt och ge subterapeutisk effekt (Chen & Nicolau 2020).

Kritiskt sjuka patienter riskerar därmed antingen en överbehandling med risk för toxiska effekter för vissa läkemedel vid akut njursvikt under intensivvårdsperioden, men är också i större utsträckning drabbade av underbehandling av livshotande infektioner och andra tillstånd när njurfunktionen är betydligt högre än förväntat. Att kunna mäta GFR och kunna dosera läkemedel korrekt till varje enskild patient kan göra stor skillnad för dessa utfall.

Iohexolclearance i plasma har länge använts för att mäta GFR (Delanaye, Ebert, Melsom et al. 2016). 5 mL av en koncentrerad iohexollösning ges då som en intravenös bolusinjektion varefter plasmaclearance mäts via upprepade blodprover efter den första distributionsfasen. Detta är säkert för patienten (Nilsson-Ehle 2001; Carrara and Gaspari 2018; Delanaye, Ebert, Melsom et al. 2016) Även om undersökningen kan göras med bra resultat även på cirkulatoriskt sviktande patienter inom intensivvården (Salmon Gandonniere et al. 2019) används den sällan i kliniken då den är tidskrävande och komplicerad att genomföra. Många patienter som vårdas på en intensivvårdsavdelning har dessutom genomfört en kontrastförstärkt datortomografi under början av sin vårdtid (Salmon Gandonniere et al. 2019), och enligt riktlinjer bör det gå minst 4 dagar efter en kontrastförstärkt datortomografi tills iohexolclearance med standarddos iohexol genomförs eftersom den stora dosen kontrastmedel vid datortomografin riskerar att störa analysen (Karolinska universitetslaboratoriet 2023).

Då farmakokinetiken för iohexol är oberoende av dos (Olsson et al. 1983; Bäck, Krutzen, and Nilsson-Ehle 1988) skulle plasmaclearance av iohexol som ges vid kontrastförstärkt datortomografi, ofta i doser om 50-125 mL, möjligen kunna användas för att mäta GFR som vid iohexolclearance. Gong et al. (Gong et al. 2022) har visat att 10 gånger högre dos av iohexol gav samma clearance-värde som standarddosering med 5 mL hos friska individer. Huruvida detta stämmer även för kritiskt sjuka patienter har bara nyligen studerats (Dejaco et al. 2024)

Syfte

Studien syftar till att klargöra hur iohexol givet som kontrastmedel vid datortomografi kan användas för beräkning av njurfunktionen, samt hur nära efter kontrastförstärkt datortomografi som lågdos iohexolclearance kan utföras utan att påverkas av den tidigare givna kontrasten.

Material och metod

Studiedeltagare inkluderas från intensivvårdsavdelningen i Växjö. Inför kontrastförstärkt datortomografi tas blodprov som analyseras för P-kreatinin och P-cystatin c. Ett blodprov á 2 mL tas i ett serumrör utan gel för att kunna analysera eventuella rester av iohexol från tidigare undersökningar. Uppsamlingsspåsen för urin töms precis innan avfärd till röntgenavdelningen.

När patienten genomgår en kontrastförstärkt datortomografi ges iohexol (Omnipaque 350 mg jod/mL = 755 mg iohexol/mL; GE Healthcare) intravenöst i en dos som bestäms av röntgenpersonal baserat på kriterier för den planerade undersökningen. Exakt dos och tidpunkt registreras av medföljande personal.

Fyra blodprover á 2 ml tas i serumrör utan gel enligt ett tidsschema som arbetats fram av Bröchner-Mortensen (Bröchner-Mortensen 1972; Bröcher-Mortensen & Rödbro 1976). Dygnsurin samlas med hjälp av urinkateter i 4 portioner á 6 h vardera. Mängden urin mäts genom vägning och noteras i gram. Från varje portion tas två urinprov á 6 mL varav ett analyseras för U-kreatinin och det andra analyseras för U-iohexol.

Vid två efterföljande dagar genomförs standardundersökning av iohexolclearance. Inför undersökningen tas blodprov som analyseras för P-kreatinin och P-cystatin c och ett blodprov á 2 mL i serumrör utan gel för att analysera kvarvarande mängd iohexol i blodet. Därefter ges 5 mL iohexol (Omnipaque 300 mg jod/mL = 647 mg iohexol/mL; GE Healthcare) intravenöst. Fyra blodprover á 2 mL tas i serumrör utan gel enligt ett tidsschema baserat på patientens $eGFR_{\text{kreatinin}}$ och $eGFR_{\text{cystatin c}}$ från de tidigare tagna proverna. Urinmätning och provtagning av urin genomförs på samma sätt som tidigare nämnts.

Tidsschema för blodprover dag 2 och 3.

GFR, mL/min/1,73 m ²	GFR ≥40	GFR <40
Prov IHX 1	Före injektion	Före injektion
Prov IHX 2	Efter 180 min	Efter 6 timmar
Prov IHX 3	Efter 200 min	Efter 7 timmar
Prov IHX 4	Efter 220 min	Efter 8 timmar
Prov IHX 5	Efter 240 min	Efter 9 timmar

Studiepopulation/urval

Inklusionskriterier för att delta i studien är att patienten är ≥18 år, vårdas på en intensivvårdsavdelning och ska genomgå en kontrastförstärkt datortomografi. Exklusionskriterier är pågående dialysbehandling, pågående graviditet samt allergi mot kontrastmedel.

Inklusion till studien startade hösten 2021.

Metoder

Blodproverna och urinproverna som analyseras för iohexolclearance centrifugeras på kliniskt kemiska laboratoriet i Växjö, fryses och skickas till Universitetssjukhuset i Linköping för analys.

Analys av iohexol och beräkning av iohexolplasmaclearance

Plasmakoncentration av iohexol bestäms genom en modifierad reversed-phase high performance liquid chromatography (HPLC)-metod som rapporterats av Gaspari et al. (1995). Plasmaproverna deproteiniseras genom tillförelse av 4 volymer av 3.5 mol/L perklorsyra innehållandes 0.33 mol/L Isopaque cysto som intern standard. Efter 15 minuter centrifugeras proverna vid 10 000 g i 4 minuter. Tjugo µL av supernatanten chromatograferas med en Alliance HPLC från Waters med PDA-detektorn satt på 254 nm och en 125x4 mm kolumn fylld med LiChrosorb C-18 (Merck, Darmstadt, Tyskland). Iohexol utvinns med hjälp av en mixtur av 20 mmol/L citratbuffert och acetonitril (95:5 av volymen) med en flödes hastighet på 1 mL/min. Kalibreringskurvor har förberetts för varje propaket. Den nedre gränsen för kvantifiering sätts vid 2 mg/L.

Iohexolclearance beräknas med hjälp av Bröchner-Mortensens metod (Bröchner-Mortensen, 1972). Linjära semilogaritmiska kurvor används för att beräkna iohexolclearance.

Kroppsytan (BSA) för varje studiedeltagare beräknas enligt Dubois & Dubois (1989). För att få de relativa värdena av iohexolclearance (mL/min/1.73 m²) multipliceras de absoluta clearancevärdena (mL/min) med faktorn 1.73/BSA.

Estimerat clearance, eGFR _{kreatinin} och eGFR_{cystatin c} samt mätt kreatininclearance, CL_{kreatinin}

P-Cystatin C samt P- och U-kreatinin analyseras på kliniskt kemiska laboratoriet i Växjö med standardmetod. eGFR_{cystatin c} beräknas enligt Inker et al (2012). eGFR_{kreatinin} samt kombinerat eGFR, eGFR_{kreatinin, cystatin c} beräknas enligt Inker et al (2021).

Kreatininclearance beräknas genom formeln $CL_{kreatinin} = \frac{U \times V \times 1000}{P-kreatinin \times T}$ där U är kreatininkoncentrationen i urin i mmol/L, V är urinmängd i mL, P-kreatinin är plasmakreatinin i µmol/L, och T är tiden i minuter. Medelvärdena beräknas per 24 timmar från de fyra olika mätningarna.

Statistik

Kontinuerliga variabler beräknas med medelvärde och standarddeviation (SD). Korrelationer beräknas med Statistica (TIBCO software Inc.) och SPSS. T-test används för att jämföra signifikansen mellan olika CL_{iohexol} och mGFR. Nivån för signifikans är P < 0.05. För jämförelser av eGFR med mGFR_{iohexol} används Bland-Altman-analys (Bland & Altman 1986, 1995; Ng, Munoz & Investigators 2024).

Etik

Upprepade blodprover kan utgöra en källa till smärta, men då patienter som inkluderas i studien redan har en artärkateter för provtagning och monitorering bör inte detta orsaka något ökat lidande hos patienten. De extra blodprover som tas under studien motsvarar en mycket liten mängd av patientens blodvolym och förväntas inte orsaka några ytterligare skador. Det kan tänkas att insamling av dygnsurin hade kunnat orsaka lidande hos patienten om denne erhållit en urinkateter endast pga detta, men patienter som vårdas på intensivvårdsavdelningen har redan erhållit urinkateter i samband med ankomst till avdelningen.

Möjliga studiedeltagare får skriftlig och muntlig information som ska godkännas för att delta i studien. I denna information framgår att deltagande är helt frivilligt, att beslut om deltagande i studien inte påverkar vården som ges samt att samtycke till deltagande kan dras tillbaka utan

konsekvenser för patienten. Om samtycket dras tillbaka kasseras alla insamlade data och provmaterial. Om patienten har en sådan påverkan på kognition eller medvetandegrad att ett informerat samtycke inte kan medges, tillfrågas anhörig till patienten och medgivande ges från denne. Om och, i sådana fall när, studiedeltagaren återfår en sådan kognition eller medvetandegrad att denne kan ta ställning till deltagande i studien, tillfrågas den på nytt. Om medgivande till studien då dras tillbaka kasseras alla insamlade data. Studiedeltagaren erhåller ingen fördel av att delta i studien.

Insamlade data hanteras enligt personuppgiftslagen (PUL). Studien har godkänts av Etikprövningsmyndigheten, diarienummer 2020-04197 samt tilläggsansökan 2021-01917.

Tidsplan

Inklusion av studiedeltagare startade hösten 2021 med målet att inkludera 20 patienter fram till våren 2025. Analys av prover genomförs efter inklusion av samtliga studiedeltagare.

Finansiering

Studien finansieras delvis med medel från Forskningsrådet i sydöstra Sverige (FORSS) samt via ALF-avtalet.

Referenser

Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, Menon VB, Pereira AB, Kirsztajn GM, & Heilberg IP. (2008) 'Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C'. *Clin J Am Soc Nephrol*. Mar;3(2):348-54.

Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Isla A, Solinís MÁ. (2018) 'Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review'. *Clin Pharmacokinet*. Sep;57(9):1107-1121. doi: 10.1007/s40262-018-0636-7. PMID: 29441476.

Bland JM & Altman DG. (1986) 'Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement', *Lancet*, 1: 307-10.

Bland JM & Altman DG. (1995) 'Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading', *Lancet*, 346: 1085-7.

- Bragadottir G, Redfors B, & Ricksten SE. (2013) 'Assessing glomerular filtration rate (GFR) in critically ill patients with acute kidney injury - true GFR versus urinary creatinine clearance and estimating equations', *Crit Care* 17, R108.
- Bröchner-Mortensen J. (1972) 'A simple method for the determination of glomerular filtration rate', *Scand J Clin Lab Invest*, 30: 271-4.
- Bröchner-Mortensen J, & Rödbro P. (1976) 'Optimum time of blood sampling for determination of glomerular filtration rate by single-injection [51Cr]EDTA plasma clearance', *Scand J Clin Lab Invest*, 36: 795-800.
- Bäck SE, Krutzen E, & Nilsson-Ehle P. (1988) 'Contrast media and glomerular filtration: dose dependence of clearance for three agents', *J Pharm Sci*, 77: 765-7.
- Carrara F, & Gaspari F. (2018) 'GFR measured by iohexol: the best choice from a laboratory perspective', *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, 3: 1-10.
- Chen IH, Nicolau DP. (2020) 'Augmented Renal Clearance and How to Augment Antibiotic Dosing'. *Antibiotics (Basel)* Jul 9;9(7):393.
- Dejaco A, Dorn C, Paal M, Gruber M, Graf BM, & Kees MG. (2024) 'Determination of glomerular filtration rate "en passant" after high doses of iohexol for computed tomography in intensive care medicine - a proof of concept', *Front. Pharmacol.*: 1-8.
- Delanaye P, Cavalier E, & Pottel H. (2017) 'Serum Creatinine: Not So Simple!' *Nephron* 136 (4): 302–308.
- Delanaye P, Ebert N, Melsom T, Gaspari F, Mariat C, Cavalier E, Bjork J, Christensson A, Nyman U, Porrini E, Remuzzi G, Ruggenenti P, Schaeffner E, Soveri I, Sterner G, Eriksen BO, & Back SE. (2016) 'Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol?', *Clin Kidney J*, 9: 682-99
- Delanaye P, Melsom T, Ebert N, Back SE, Mariat C, Cavalier E, Bjork J, Christensson A, Nyman U, Porrini E, Remuzzi G, Ruggenenti P, Schaeffner E, Soveri I, Sterner G, Eriksen BO, & Gaspari F. (2016) 'Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 2: Why to measure glomerular filtration rate with iohexol?', *Clin Kidney J*, 9: 700-4.
- Dubois D, & Dubois EF. (1989) 'Nutrition Metabolism Classic - a Formula to Estimate the Approximate Surface-Area If Height and Weight Be Known (Reprinted from Archives Internal Medicine, Vol 17, Pg 863, 1916)', *Nutrition*, 5: 303-11.

Gaspari F, Perico N, Ruggenenti P, Mosconi L, Amuchastegui CS., Guerini E, Daina E, & Remuzzi G. (1995) 'Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate', *J Am Soc Nephrol*, 6: 257-63.

Gong K, Zou Y, Zhu H, Peng X, Qin D, Sun B, & Wang X. (2022) 'Comparative study of plasma clearance of iohexol at different injection doses', *Clin Chim Acta*, 525: 34-39.

Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, Crews DC, Doria A, Estrella MM, Froissart M, Grams ME, Greene T, Grubb A, Gudnason V, Gutierrez OM, Kalil R, Karger AB, Mauer M, Navis G, Nelson RG, Poggio ED, Rodby R, Rossing P, Rule AD, Selvin E, Seegmiller JC, Shlipak MG, Torres VE, Yang W, Ballew SH, Couture SJ, Powe NR, Levey AS, for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. (2021) 'New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race', *N Engl J Med*, 385: 1737-49.

Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, Van Lente F, Zhang YL, Coresh J, & Levey AS. (2012) 'Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C', *N Engl J Med*, 367: 20-9.

Karolinska universitetslaboratoriet (2023) Iohexolclearance, Pt-. [https://www.karolinska.se/pta/klinisk-kemi/iohexolclearance-pt-/](https://www.karolinska.se/pta/klinisk-kemi/iohexolclearance-pt/) [2024-04-01]

Mussap M, & Plebani M. (2004) 'Biochemistry and Clinical Role of Human Cystatin C', *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 41:5-6, 467-550.

Ng DK, Munoz A, and CKiD Study Investigators. (2024) 'Assessing bias in GFR estimating equations: improper GFR stratification can yield misleading results', *Pediatr Nephrol*.

Nilsson-Ehle, P. (2001) 'Iohexol Clearance for the Determination of Glomerular Filtration Rate: 15 Years' Experience in Clinical Practice', *EJIFCC*, 13: 48-52.

Olsson B, Aulie A, Sveen K, & Andrew E. (1983) 'Human pharmacokinetics of iohexol. A new nonionic contrast medium', *Invest Radiol*, 18: 177-8

Royackers AA, Korevaar JC, van Suijlen JD, Hofstra LS, Kuiper MA, Spronk PE, Schultz MJ, Bouman CS. (2011) 'Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy', *Intensive Care Med*, Mar; 37(3):493-501.

Salmon Gandonniere C, Helms J, Le Tilly O, Benz-de Bretagne I, Bretagnol A, Bodet-Contentin L, Mercier E, Halimi JM, Benzekri-Lefevre D, Meziani F, Barin-Le Guellec C, Ehrmann S, Care Clinical Research in Intensive, TRIal Group for Global Evaluation Sepsis, and SEPsIs Network Research in. (2019) 'Glomerular Hyper- and Hypofiltration During Acute Circulatory Failure: Iohexol-Based Gold-Standard Descriptive Study', *Crit Care Med*, 47: e623-e29.

Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, & Ronco C. (2005) 'Acute Renal Failure in Critically Ill Patients: A Multinational, Multicenter Study', *JAMA* 294(7):813–818.

Udy AA, Roberts JA, Shorr AF, Boots RJ & Lipman J. (2013) 'Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients', *Crit Care*. Feb 28;17(1):R35.

Xu Y, Ding Y, Li X, Wu X. (2015) 'Cystatin C is a disease-associated protein subject to multiple regulation', *Immunol Cell Biol*. May-Jun;93(5):442-51.