

Richtlijn

Vorzorgsmaatregelen bij

jodiumhoudende contrastmiddelen

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

ORGANISATIE

20 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

PARTICIPERENDE VERENIGINGEN/INSTANTIES

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Federatie voor Nefrologie

25 Nederlandse Vereniging Medische Beeldvorming en Radiotherapie

Nederlandse Vereniging voor Cardiologie

Nederlandse Vereniging voor Urologie

Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers

FINANCIERING

30 Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)'.

BELANGENVERSTRENGELING

35 Geen relaties met farmaceutische industrie gemeld.

COLOFON

RICHTLIJN VOORZORGSMAATREGELEN BIJ JODIUMHOUDENDE CONTRASTMIDDELEN

- 5 © 2007, Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Postbus 1988
5200 BZ 's-HERTOGENBOSCH
Tel: 073-6141478
www.radiologen.nl
10 nvvr@radiologen.nl

- 15 De richtlijn 'Voorzorgsmaatregelen bij jodiumhoudende contrastmiddelen' is mede tot stand gekomen door het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)' van de Orde van Medisch Specialisten.

Alle rechten voorbehouden.

- 20 De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

- 25 Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

- 30 De NVvR is de wetenschappelijke vereniging van medisch specialisten in de radiologie en heeft tot doel bevordering van radiologie in ruime zin. Het gaat hierbij ondermeer om onderwijs, nascholing, bewaken en bevorderen van de praktijkvoering van radiologen en het bevorderen van inzicht in de radiologie bij derden. Adres en e-mailadres: zie boven.

- 35

INHOUDSOPGAVE

	<i>SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP</i>	1
	<i>ALGEMENE INLEIDING</i>	2
5	<i>UITGANGSVRAGEN</i>	7
	<i>HOOFDSTUK 1. INLEIDING CONTRASTMIDDELEN</i>	8
	<i>HOOFDSTUK 2. CONTRASTNEFROPATHIE</i>	11
	<i>ADVIEZEN VOOR DE PRAKTIJK</i>	21
	<i>HOOFDSTUK 3. ATOPISCHE CONSTITUTIE</i>	37
10	<i>HOOFDSTUK 4. CONTRASTREACTIE IN DE VOORGESCHIEDENIS</i>	41
	<i>HOOFDSTUK 5. METFORMINE</i>	44
	<i>HOOFDSTUK 6. HYPERTHYREOÏDIE</i>	46
	<i>HOOFDSTUK 7. CORONAIRANGIOGRAFIE BIJ HARTFALEN</i>	51
	<i>HOOFDSTUK 8. ACUTE PANCREATITIS</i>	54
15	<i>HOOFDSTUK 9. FEOCHROMOCYTOOM</i>	56
	<i>HOOFDSTUK 10. ZWANGERSCHAP</i>	58
	<i>HOOFDSTUK 11. BORSTVOEDING</i>	59
	<i>HOOFDSTUK 12. GENEESMIDDELENINTERACTIES</i>	60
	<i>BIJLAGE 1: LITERATUURZOEKACTIE</i>	62
20	<i>BIJLAGE 2: LITERATUUR</i>	64
	<i>BIJLAGE 3: LIJST VAN AFKORTINGEN</i>	75
	<i>BIJLAGE 4: PATIËNTENINFORMATIE OVER JODIUMHOUDENDE CONTRASTMIDDELEN</i>	76

SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Werkgroep

- Dr. R. van Dijk Azn, radioloog, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen, voorzitter
- 5 - Mw. drs. J.J. van Croonenborg, senior adviseur, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
- Mw. drs. S.I. van Logtestijn, adviseur, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht
- Drs. N.J.M. Aarts, radioloog, Bronovo Ziekenhuis 's-Gravenhage
- 10 - Dr. M.A.G.J. ten Dam, nefroloog, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen
- Drs. M.P. Freericks, cardioloog, Ikazia Ziekenhuis Rotterdam
- Drs. R.W.F. Geenen, radioloog, Medisch Centrum Alkmaar Alkmaar
- Drs. J.G. Idema, uroloog, Rijnstate Ziekenhuis Arnhem (vanaf juni 2005)
- J.A. Lelivelt, radiodiagnostisch laborant, Landelijk Referentie Centrum voor
- 15 Bevolkingsonderzoek op Borstkanker Nijmegen
- Drs. S.A.M. Saïd, cardioloog, Streekziekenhuis Midden-Twente Hengelo
- Mw. drs. M.L.H.H. Schimmelpenninck-Scheiffers, radioloog, Streekziekenhuis Midden-Twente Hengelo
- Drs. A. Stuurman, ziekenhuisapotheker n.p., Oosterhout
- 20 - Prof.dr. J.F.M. Wetzels, nefroloog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen

In hoofdstuk 3 werd de vraag over jodiumallergie beantwoord door Prof. dr. D.P. Bruynzeel, dermatoloog verbonden aan het VU Medisch Centrum te Amsterdam.

- 25 De werkgroep werd bij hoofdstuk 6 geadviseerd door Prof. dr. A.R.M.M. Hermus, endocrinoloog verbonden aan het Universitair Medisch Centrum St. Radboud te Nijmegen.

ALGEMENE INLEIDING

Probleemstelling

5 Geschat wordt dat in Nederland jaarlijks 0,5 tot 1 miljoen verrichtingen (diagnostisch en therapeutisch) met jodiumhoudende contrastmiddelen plaats vinden. Vrijwel alle worden verricht door of onder supervisie van een radioloog of cardioloog. Door recente innovaties van CT-scanners, met name door multislice-technieken, zal het aantal injecties met jodiumhoudende contrastmiddelen vermoedelijk eerder stijgen dan dalen.

10 In de Nederlandse ziekenhuizen wordt tegenwoordig (vrijwel) uitsluitend non-ionisch contrast gebruikt bij intravasale toepassing. De vroeger frequent voorkomende reacties (als urticaria, en minder frequent (Quinckes) oedeem, bronchospasme en anafylactische shock) komen daardoor nauwelijks meer voor. Geleidelijk verschuift de aandacht naar nefrotoxiciteit. Niet bij gezonde mensen, maar bij patiënten met risicofactoren.

15 In deze richtlijn gaat het uitsluitend om laagosmolaire* jodiumhoudende contrastmiddelen bij intravasculair gebruik. Laag- en iso-osmolaire middelen hebben veel minder bijwerkingen en zijn al geruime tijd niet meer duurder dan hoogosmolaire middelen. Andere contrastmiddelen voor radiologische technieken, zoals gadolinium, Fe-partikels voor MRI, barium voor de tractus digestivus en middelen voor echografie, blijven buiten beschouwing. Ook injectie in
20 andere lichaamsdelen blijft hier buiten beschouwing.

Om risicopatiënten tijdig te kunnen identificeren en voorzorgsmaatregelen te kunnen nemen, moeten er goede afspraken worden gemaakt tussen verwijzers en degenen die
25 contrastmiddelen toedienen. Derhalve heeft de Nederlandse Vereniging voor Radiologie het initiatief genomen een multidisciplinaire, 'evidence-based' richtlijn te ontwikkelen over voorzorgsmaatregelen bij toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen. Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO verleende hierbij methodologische expertise en logistieke steun.

30 Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

35 Deze richtlijn geeft aanbevelingen over wanneer en welke voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen bij toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.
40

* Zie ook hoofdstuk 1. Veelal gaat het om laag osmolaire, non-ionische middelen, soms over laagosmolaire ionische of over iso-osmolaire middelen.

Specifieke doelen van deze richtlijn voor het gebruik van jodiumhoudende contrastmiddelen zijn:

- inventarisatie van de meest voorkomende bijwerkingen en interacties.
- advisering over te nemen profylactische maatregelen.

5

Daar waar andere richtlijnen over gebruik van jodiumhoudende contrastmiddelen zich vaak beperken tot kwalitatieve aanbevelingen, heeft de werkgroep zich tot doel gesteld om – met name bij preventie van nierfunctiestoornissen – zoveel mogelijk tot kwantitatieve aanbevelingen te komen. De werkgroep heeft tevens gepoogd overdreven voorzichtig medisch handelen te vermijden, zoals bij toediening van contrastmiddelen bij zwangerschap en lactatie veelal wordt gezien.

10

Doelgroep

Contrastmiddelen worden voor diverse doeleinden toegepast in verschillende vakgebieden. Het meest frequent in de radiologie en cardiologie. De richtlijn is bestemd voor zowel uitvoerders van het onderzoek met jodiumhoudende contrastmiddelen (m.n. radiologen en cardiologen) als verwijzers.

15

Definitie contrastmiddelen

In deze richtlijn worden onder contrastmiddelen begrepen: in water oplosbare complexe verbindingen van jodium aan een benzeenring. Zie verder hoofdstuk 1 over contrastmiddelen.

20

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. Deze staan genoemd aan het begin van ieder hoofdstuk. De richtlijn beoogt niet volledig te zijn.

25

Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van “uitvoerders” en “verwijzers” van onderzoek met jodiumhoudende contrastmiddelen. (zie ‘Samenstelling van de werkgroep’). Namens de patiënten was tot september 2004 een vertegenwoordiger van de Nederlandse Vereniging van Slachtoffers van Medische Contrastmiddelen lid van de werkgroep.

30

Bij het samenstellen van de werkgroep werd rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, met een evenredige vertegenwoordiging van de diverse betrokken verenigingen en instanties, alsmede met een spreiding al dan niet in academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

35

40

Werkwijze van de werkgroep

De werkgroep werkte gedurende twee en half jaar (10 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. De werkgroepleden schreven afzonderlijk of groepsgewijs teksten die tijdens vergaderingen werden besproken en na verwerking van de commentaren werden geaccordeerd.

45

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptringlijn, die via de website van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg en via de beroepsverenigingen is voorgelegd aan alle leden van de betrokken disciplines.

5

Deze werd op 1 juli 2007 aan de belanghebbende wetenschappelijke verenigingen ter discussie aangeboden. De commentaren van deze verenigingen werden verwerkt in de definitieve richtlijn.

10 **Wetenschappelijke bewijsvoering**

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane Library, Medline en Embase. Ook werden andere richtlijnen over jodiumhoudende contrastmiddelen geraadpleegd. De geraadpleegde periode beslaat voor de meeste hoofdstukken de afgelopen 15 jaar; in sommige gevallen werd verder in de tijd teruggedaan. De belangrijkste zoektermen staan per hoofdstuk vermeld in bijlage 1, pagina 62.

15

De artikelen werden geselecteerd op grond van de volgende criteria: (a) overwegend Engelstalige, Duitstalige, of Nederlandstalige publicaties en (b) gepubliceerd als 'full paper'.

20

Artikelen van matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens gegradeerd naar de mate van bewijs, waarbij de indeling is gebruikt zoals te zien is in tabel 1.

25

De beschrijving en beoordeling van de verschillende artikelen staan in de verschillende teksten onder het kopje "samenvatting van de literatuur". De literatuur is samengevat in een conclusie, waarbij het niveau van het relevantste bewijs is weergegeven.

Totstandkoming van de aanbevelingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit 'format' heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

40

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, en er zal in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn.

- 5 Om de implementatie en evaluatie van deze richtlijn te stimuleren, is het aan te bevelen een implementatieplan op te stellen en een of meer indicatoren te ontwikkelen aan de hand waarvan de implementatie kan worden gemeten. Indicatoren geven in het algemeen de zorgverleners de mogelijkheid te evalueren of zij de gewenste zorg leveren. Zij kunnen daarmee ook onderwerpen voor verbeteringen van de zorgverlening identificeren.

10

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

15

20 Autorisatie

De richtlijn is geautoriseerd door de volgende verenigingen:

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Federatie voor Nefrologie

- 25 Nederlandse Vereniging Medische Beeldvorming en Radiotherapie

Nederlandse Vereniging voor Cardiologie

Nederlandse Vereniging voor Urologie

Herziening

- 30 Uiterlijk in 2010 wordt door de Nederlandse Vereniging voor Radiologie, na raadpleging van of op advies van andere aan de richtlijn participerende verenigingen, bepaald of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen als nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

35

Tabel 1 Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiëntcontrole onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiëntcontrole onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

5 Niveau van conclusies

	Conclusie gebaseerd op:
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

UITGANGSVRAGEN

1. Welke maatregelen zijn zinvol ter preventie van contrastnefropathie?
2. Is er bij atopische constitutie een verhoogd risico op een contrastreactie?
- 5 3. Is bij atopische constitutie profylaxe geïndiceerd?
4. Zijn voorzorgsmaatregelen noodzakelijk bij patiënten met astma?
5. Hebben patiënten met jodiumallergie een verhoogde kans op chemotoxische bijwerkingen door contrastmiddelen?
6. Hebben patiënten met een reactie op een jodiumhoudend contrastmiddel in de
10 voorgeschiedenis een verhoogd risico op het krijgen van een nieuwe contrastreactie?
7. Is bij patiënten met een reactie op een jodiumhoudend contrastmiddel in de voorgeschiedenis profylaxe geïndiceerd en waaruit bestaat deze?
8. Wat is het beleid bij injectie van jodiumhoudende contrastmiddelen bij patiënten die metformine gebruiken?
- 15 9. Zijn er patiëntengroepen met verhoogd risico op hyperthyreoïdie als gevolg van vrij jodium in contrastmiddelen?
10. Hoe vaak komt hyperthyreoïdie voor als gevolg van vrij jodium in contrastmiddelen?
11. Is profylactische behandeling ter preventie van hyperthyreoïdie na injectie van jodiumhoudend contrastmiddel zinvol?
- 20 12. Wat is de kans op symptomatisch hartfalen bij toediening van contrastmiddelen, in het bijzonder bij coronairangiografie en coronaire interventies?
13. Hoe moet de patiënt met een verminderde kamerfunctie en nierinsufficiëntie voorbereid worden bij gepland contrastgebruik?
14. Kan intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen een acute
25 pancreatitis verergeren dan wel de genezing vertragen?
15. Kan perifere intraveneuze toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen een hypertensieve crisis induceren bij patiënten bekend met een feochromocytoom?
16. Is bij feochromocytoom profylaxe met een α -receptorblokker geïndiceerd?
17. Zijn er risico's bij intravasculair gebruik van jodiumhoudend contrastmiddel tijdens de
30 zwangerschap?
18. Is er reden borstvoeding te staken na toedienen van jodiumhoudende contrastmiddelen?
19. Moet bij de toediening van contrastmiddelen rekening worden gehouden met andere geneesmiddelen die de patiënt gebruikt?

35

HOOFDSTUK 1. INLEIDING CONTRASTMIDDELEN

Inleiding

5 Zoals in de inleiding genoemd, gaat het in deze richtlijn uitsluitend om intravasculair gebruik van laagosmolaire non-ionische jodiumhoudende contrastmiddelen. Injectie in andere lichaams holten, zoals gal- en urinewegen en tractus digestivus leidt nauwelijks tot opname in de bloedbaan en ook niet tot bijwerkingen. Een uitzondering hierop is intrathecale injectie. Hier kan door direct contact met het hersenweefsel prikkeling ontstaan.

10 Gebruik van hoogosmolaire middelen voor intravasculair gebruik, is – gelet op het veel vaker voorkomen van bijwerkingen – niet meer te verdedigen, mede omdat het prijsverschil niet meer relevant is.

Soorten contrastmiddelen

15 **Tabel 2 Indeling contrastmiddelen op basis van osmolariteit**

osmolariteit	ionisch / non-ionisch	stofnaam (merknaam)
Hoogosmolair (1500 – 1800 mOsmol/kgH ₂ O)	ionisch	diatrizoaat (Hypaque, Renografin, Urografin) iothalamaat (Conray) metrizoaat (Isopaque) ioxithalaat (Telebrix)
Laagosmolair (600-850 mOsmol/kgH ₂ O)	ionisch	ioxaglaat (Hexabrix)
Laagosmolair (600-850 mOsmol/kgH ₂ O)	non-ionisch	iobitrol (Xenetix) iohexol (Omnipaque) iopamidol (Isovue) iopromide (Ultravist) ioversol (Optiray) iomeprol (Iomeron) iotralan (Isovist)
Iso-osmolair (290 mOsmol/kgH ₂ O)	non-ionisch	iodixanol (Visipaque)

Oorspronkelijk bestonden de jodiumhoudende contrastmiddelen uit in water oplosbare jodiumzouten. Met de mogelijkheid om drie jodiumatomen te binden aan een benzeenring ontstond de mogelijkheid om een hoge concentratie jodium te verkrijgen met een minimum aan vrije jodiumatomen. Het ging hier om ionische oplossingen die een hoge osmolariteit bezaten. Nadelen waren de frequente bijwerkingen, de volumebelasting door aantrekken van water en de pijnsensaties bij snelle injectie. Een nieuwe ontwikkeling was destijds het joxaglinezuur: een ionische dimeer met een lagere osmolariteit. Daarna werden non-ionische monomeren ontwikkeld, ook met een lagere osmolariteit. Zowel bijwerkingen als pijnsensaties werden sterk gereduceerd bij deze middelen. De laatste ontwikkeling was een non-ionische dimeer met een osmolariteit die zeer laag is, gelijk aan dat van plasma. Om die reden werd dit middel iso-osmolair genoemd. Het verwarrende van deze benaming is dat de osmolariteit van iso-osomolaire middelen lager is dan die van laagosmolaire. Iso-osmolaire middelen zijn qua bijwerkingen vergelijkbaar met andere laagosmolaire middelen. Wel wordt frequenter optreden van late chemische reacties genoemd (Idée 2005).

Bijwerkingen

Een uitgebreid overzicht van alle bijwerkingen wordt o.a. gevonden in Manual on Contrastmedia van American College of Radiology (American College of Radiology 2005). Onderstaand beknopte overzicht is hier voor een belangrijk deel op gebaseerd.

- 5 Er zijn verschillende indelingen in bijwerkingen mogelijk: naar ernst, naar vroege of late reacties en naar afhankelijkheid van dosis.

Bijwerkingen naar afhankelijkheid van dosis

10 Reacties die niet afhankelijk zijn van de dosis worden nog vaak aangeduid als allergische reacties. Men onderscheidt o.a.:

- Urticaria
- Quinckes oedeem
- Glottis- of bronchospasme of oedeem
- Anafylaxie

15

De naam allergische reactie is misleidend want een allergisch mechanisme is hierbij nooit aangetoond. Het contrastmolecuul is te klein om een klassieke (type I-IV) allergische reactie uit te lokken. Tevens kunnen reacties voorkomen bij patiënten die nooit tevoren een contrastmiddel kregen, dus niet gesensibiliseerd kunnen zijn. Om die redenen wordt hier de voorkeur gegeven aan de term anafylactoïde reacties.

20

Urticaria – de meest frequente uit deze groep - komen veel voor bij hoogsmolaire contrastmiddelen, maar worden heden ten dage nog maar weinig gezien. Andere anafylactoïde reacties zijn uiterst zeldzaam geworden. Ernstige reacties komen bij laagsmolaire middelen in 1-2 per 10.000 onderzoeken voor.

25

Daarnaast zijn er bijwerkingen die afhankelijk zijn van de dosis:

- Misselijkheid en braken
- Pijn bij injectie
- Volume belasting met longoedeem
- 30 ○ Vasovagale collaps
- Thrombose in de vene van injectie
- Epileptisch insult
- Nierfunctiestoornis
- Verstoring schildklierfunctie

35

Ook voor deze reacties die samenhangen met de hoeveelheid gegeven contrastvloeistof, geldt dat ze veel minder voorkomen bij laagsmolaire non-ionische middelen.

Bijwerkingen naar ernst

40 Lichte reacties komen frequent voor en behoeven geen behandeling. Misselijkheid en eventueel braken hangen samen met de hoeveelheid contrastvloeistof en snelheid van injectie en komen vooral bij hoogsmolaire middelen voor. Dit geldt ook voor het ontstaan van enkele galbulten, niezen en pijn ter plaatse van de injectieplaats.

45 Matig ernstige reacties zijn niet levensbedreigend maar behoeven wel behandeling. Het kan hier gaan om vele urticaria al dan niet overgaand in diffuus erytheem, vasovagale reacties, bronchospasme en larynxoedeem.

Ernstige reacties zijn in potentie of direct levensbedreigend. Hieronder vallen hartstilstand, ernstig bronchospasme, larynxoedeem of anaphylactoïde shock.

Bijwerkingen naar vroege en late reacties

- 5 De meeste reacties ontstaan snel, maar late reacties kunnen zelfs 24 uur na injectie ontstaan. Dit is tegenwoordig het meest relevant bij iso-osmolaire middelen, waarbij frequenter late reacties worden gezien, vooral voorbijgaande huidreacties (Idée 2005).

HOOFDSTUK 2. CONTRASTNEFROPATHIE¹

Uitgangsvraag

Welke maatregelen zijn zinvol ter preventie van contrastnefropathie (CN)?

5

Inleiding

In de literatuur wordt CN gedefinieerd als een achteruitgang van nierfunctie na toediening van contrastmiddel. In vrijwel alle studies wordt de serumcreatinineconcentratie (hierna verder aangeduid als serumcreatinine) gebruikt als maat voor de nierfunctie. CN wordt dan gedefinieerd als een absolute stijging van het serumcreatinine van meer dan 44 $\mu\text{mol/l}$ of 88 $\mu\text{mol/l}$, danwel een relatieve stijging met meer dan 25% of 50%. Dit zijn arbitraire afkappunten die min of meer algemeen geaccepteerd zijn. In een beperkt aantal studies wordt de indicatie tot dialyse gebruikt als maat voor CN. Onder nierfunctie wordt in de praktijk verstaan de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR). Het serumcreatinine is een relatief slechte maat voor de GFR. Het verdient dan ook aanbeveling om voor de inschatting van de GFR van patiënten die een contrastonderzoek moeten ondergaan gebruik te maken van formules voor de schatting van de GFR.

CN treedt op direct na toediening van het contrastmiddel. Het serumcreatinine bereikt een maximum waarde op dag 3 tot 5 na de contrasttoediening. In een multivariate analyse bleek CN een onafhankelijke factor te zijn die een verhoogde kans op overlijden met zich meebrengt. (Rihal 2002, Dangas 2005)

In de pathofysiologie van CN die voornamelijk in diermodellen (Persson 2005) is onderzocht, onderscheidt men twee mechanismen:

1. *Contrastmiddelen veroorzaken een disbalans tussen zuurstofaanbod en zuurstofbehoefte.* Het buitenste deel van het niermerg is hier het meest gevoelig voor. Het zuurstof aanbod daalt door vasoconstrictie waarbij adenosine, stikstofdioxide (NO) en endotheline als mediator fungeren. Er worden vrije zuurstofradicalen gevormd die bijdragen aan vasoconstrictie en ook directe schade aan tubuluscel veroorzaken. De osmolare belasting van contrastmiddelen leidt tot een verminderde renale doorbloeding en verminderde glomerulaire filtratie (tubuloglomerulaire feedback) maar ook tot een toegenomen zuurstofbehoefte. Resultaten van dierexperimentele studies wijzen er op dat iso-osmolare contrastmiddelen vanwege hun rheologische effecten een negatief effect hebben op de renale doorbloeding.

2. *Contrastmiddelen hebben een direct toxisch effect op de tubuluscel.*

Het onderzoek naar preventieve maatregelen is gebaseerd op deze pathofysiologische mechanismen.

Samenvatting van de literatuur

De risicofactoren voor CN zijn onderzocht in enkele grote studies bij patiënten die een coronairangiografie moesten ondergaan, al dan niet gevolgd door een dotterprocedure (McCullough 1997, Mehran 2004, Bartholemew 2004). In deze studies komen pre-existent nierfunctieverlies, hypotensie, intra-aortale ballonpomp, diabetes mellitus, anemie, perifeer vaatlijden, hartfalen en contrastvolume naar voren als onafhankelijke risicofactoren. Op grond van deze factoren bleek het mogelijk om met behulp van een risicoscore een goede

¹ Zie voor een praktische vertaling van de inhoud van dit hoofdstuk bladzijde 21 e.v.: Praktische adviezen voor de praktijk.

voorspelling te doen van het risico op CN of dialyse (Mehran 2004, Bartholemew 2004). In de studie van Mehran kregen alle patiënten pre- en posthydratie. In de studie van Bartholemew is het onduidelijk of patiënten gehydrateerd werden. In geen van beide studies is geregistreerd welk soort contrastmiddel is gebruikt. De resultaten van deze studies kunnen derhalve niet geëxtrapoleerd worden naar patiënten die zonder preventie een laagosmolair contrastmiddel krijgen. De vraag of preventie bij deze patiënten geïndiceerd is, wordt met deze studies maar gedeeltelijk beantwoord. Bij morbus Kahler is er ook een hogere kans op CN (McCarthy 1992). Het effect van contrastmiddelen op intratubulaire obstructie door lichte ketens kan hierbij een rol spelen (Holland 1985)

Soort contrastmiddel

Contrastmiddelen worden ingedeeld op grond van hun osmolariteit (zie tabel 2) in hoog osmolaire contrastmiddelen (1500-1800 mosmol/kg), laag osmolaire contrastmiddelen (600-850 mosmol/kg) en iso-osmolaire contrastmiddelen (290 mosmol/kg). De incidentie van CN na toediening van laagosmolaire contrastmiddelen is lager dan die na toediening van hoogosmolaire contrastmiddelen (Rudnick 1995, Barrett 1993).

Het onderzoek naar het voordeel van iso-osmolaire contrastmiddelen ten opzichte van laagosmolaire contrastmiddelen is beperkt. In een gerandomiseerde studie werd een voordeel aangetoond in een groep van 129 diabeten die een angiografie ondergingen van wie slechts een deel geprehydrateerd werd (Aspelin 2003). Een stijging van het serumcreatinine met meer dan 44 $\mu\text{mol/l}$ werd gezien bij 3% van de patiënten die het iso-osmolaire iodixanol als contrastmiddel kregen versus 26% van de controlepatiënten die een laagosmolair contrastmiddel kregen ($p=0,002$). In deze studie waren de uitgangsparameters in de controlegroep en de experimentele groep echter niet helemaal dezelfde. Zo was de gemiddelde duur van diabetes 5 jaar langer in de controlegroep. Ook kan de GFR in de controlegroep meer dan in de iodixanolgroep overschat zijn door het hogere gemiddelde gewicht van de patiënten en het groter aantal vrouwen in de controlegroep. Chalmers et al vonden wel een significante reductie van CN wanneer dit gedefinieerd werd als meer dan 10% stijging van het serumcreatinine, maar geen significant verschil wanneer dit gedefinieerd werd als meer dan 25% stijging van het serumcreatinine (Chalmers 1999).

In andere studies werd geen voordeel aangetoond van iodixanol ten opzichte van laagosmolaire contrastmiddelen wat betreft de kans op CN (Carraro 1998, Davidson 2000).

Een potentieel nadeel van iso-osmolaire contrastmiddelen is de hogere viscositeit die nadelige gevolgen kan hebben voor de renale doorbloeding (Persson 2005).

Volume contrastmiddel

Beperking van het volume van het contrastmiddel kan CN voorkomen. Limitering van dosis op basis van gewicht volgens de formule:

dosis limiet (ml) = 5 ml x lichaamsgewicht (kg) x 88,4 / serumcreatinine (in $\mu\text{mol/L}$) leidde tot een reductie van incidentie van CN van 21 naar 2 % (Cigarroa 1989) en een reductie van noodzaak tot dialyse van 2,4 naar 0,18% (Freeman 2002).

In een groep diabeten met een ernstige nierfunctiestoornis (serumcreatinine > 522 $\mu\text{mol/l}$) bleek dat er ook na toediening van minder dan 20 ml contrastmiddel bij 20% CN optrad (Manske 1990). In diezelfde studie werd door toediening van 20-30 ml contrastmiddel 6%

van de patiënten dialyseafhankelijk. Er is dus geen ondergrens aan te geven waar beneden er geen schadelijke effecten te verwachten zijn van contrastmiddelen.

Hydratie

5 De gedachte achter het preventieve effect van hydratatie is dat volume-expansie renale vasoconstrictie voorkomt en dat door verdunning van contrastmiddel er minder tubulustoxiciteit optreedt.

Prehydratie is algemeen geaccepteerd als middel ter voorkoming van CN. Dit blijkt onder meer uit het feit dat prehydratie standaard wordt gebruikt in vrijwel alle recente studies
10 waarin de effectiviteit van een farmacologische interventie wordt onderzocht. Bij het gebruik van pre- en posthydratie wordt vooral verwezen naar studies waarin geen vergelijking werd gemaakt met een placebogroep.

De studie van Eisenberg (Eisenberg 1981) betrof een cohortonderzoek waarin 537 patiënten werden behandeld met een isotone zoutoplossing van 550 ml, gevolgd door 250 ml per uur
15 voor de duur van de interventie. Het betrof een gemengde groep patiënten, met 33% diabetes en 27% nierinsufficiëntie. Opvallend was de lage incidentie van CN (0%), waarbij wel moet worden aangetekend dat CN gedefinieerd werd als een stijging van het serumcreatinine van meer dan 1 mg/dl (88 µmol/l). Toch zijn deze resultaten
20 belangwekkend, vooral omdat in die periode nog hoogsmolair contrastmiddel werd gebruikt en een incidentie van CN werd gerapporteerd van 12%.

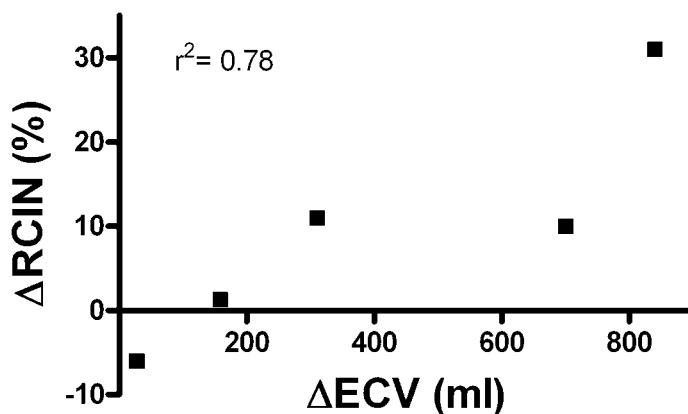
Een andere, veel aangehaalde studie is die van Solomon (Solomon 1994). Op grond van deze studie is het bekende prehydratieschema geïntroduceerd (NaCl 0,45%, 1 ml/kg/uur van
25 12 uur voor tot 12 uur na de interventie.) In deze studie werden drie groepen patiënten vergeleken die naast dit hydratieschema en placebo, furosemide of mannitol kregen. Het laagste percentage CN werd gezien in de groep met alleen hydratatie. Deze studie bewijst weliswaar de onwerkzaamheid van furosemide en mannitol, maar niet de werkzaamheid van hydratatie.

In de afgelopen 10 jaar is slechts een beperkt aantal RCT's uitgevoerd waarin het effect van hydratatie is onderzocht. Een overzicht van deze studies is weergegeven in tabel 5.

30 De studie van Trivedi (Trivedi 2003) is de enige met een placebo arm. Als pre- en posthydratie werd NaCl 0,9% intraveneus (1ml/kg/uur) gegeven vanaf 12 uur voor tot 12 uur na toediening contrastmiddel. De incidentie van CN bleek significant lager in de hydratatie groep (3,7% vs 34,6%).

In de andere studies werden diverse infuusschema's (met variatie in duur infuus en concentratie NaCl) met elkaar vergeleken (Krasuski 2003, Bader 2004, Taylor 1998, Mueller
35 2002).

Wanneer de afname in CN van deze studies wordt uitgezet tegen het verschil in de toename van extracellulair volume dan blijkt er een lineaire correlatie (figuur 1). Het preventieve effect van hydratatie wordt dus vooral bepaald door de hoeveelheid zoutoplossing die voor en na
40 contrasttoediening wordt gegeven.



Figuur 1: Correlatie tussen percentage afname in CN (Δ RCIN) en verschil in de toename van extracellulair volume (Δ ECV (ml)) op basis van hydratiestudies.

5 Natriumbicarbonaat

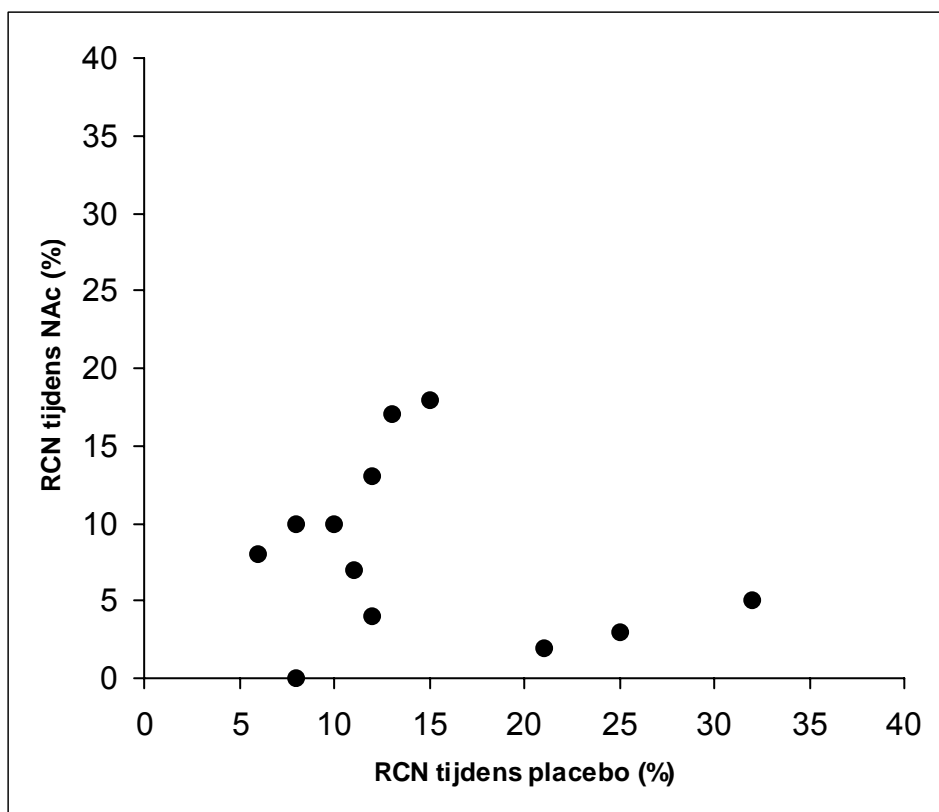
In een recente studie van Merten (Merten 2004) werd in een groep van 119 patiënten met nierinsufficiëntie een infuus met natriumbicarbonaat 154 mmol/l met een snelheid van 3 ml/kg per uur gegeven gedurende 1 uur voorafgaande aan de procedure. Gedurende 6 uur na procedure werd hetzelfde infuus gegeven met een snelheid van 1 ml/kg/uur. De controlegroep kreeg in plaats van natriumbicarbonaat NaCl 154 mmol/l als infuusvloeistof. De incidentie van CN was significant lager in de natriumbicarbonaat groep dan in de NaCl groep (1,7 vs 13,6%). Het additionele effect werd onder andere toegeschreven aan een vermindering van oxidatieve stress. Een tweede studie is recent gepubliceerd (Briguori 2007). In dit dubbelblind uitgevoerd onderzoek werd natriumbicarbonaat 154 mmol/l volgens het schema van Merten (n = 108) vergeleken met NaCl 0,9% 1 ml/kg/uur vanaf 12 uur vóór contrast tot 12 uur na contrast (n = 111). Bij 11% van de patiënten werd vanwege een verminderde linker ventrikel ejectiefractie, de loopsnelheid van het NaCl-infuus beperkt tot 0,5 ml/kg/uur. Bij alle patiënten werd een iso-osmolair contrastmiddel gebruikt en werd N-Acetylcysteïne 1200 mg twee maal daags op dag vóór en een dag van contrast aan het regime toegevoegd. Ook in deze studie was de incidentie van CN significant lager in de natriumbicarbonaatgroep dan in de NaCl-groep (1,9 vs 9,9%). Afgemeten aan de diuresis op de dag vóór contrast (resp. 1485 ± 650 en 1703 ± 746 ml) waren beide groepen goed gehydrateerd voor de contrasttoediening. Als aan deze voorwaarde wordt voldaan, is het op grond van deze studie aannemelijk dat met natriumbicarbonaatinfusie volgens bovenstaand kortlopend schema een betere preventie bereikt kan worden dan met een langlopend NaCl 0,9% infuus. Deze resultaten kunnen niet geëxtrapoleerd worden naar patiënten waarvan de uitgangshydratietoestand minder optimaal is.

N-Acetylcysteïne

Afgelopen jaren is er veel onderzoek gedaan naar N-Acetylcysteïne (NAC) als middel ter preventie van CN. Een van de eerste studies was die van Tepel (Tepel 2000). In deze studie werd NAC 2 x 600 mg per os gegeven op de dag voor en de dag van contrasttoediening naast een pre- en posthydratieschema. De controlegroep kreeg alleen pre- en posthydratie als preventieve maatregel. De incidentie van CN was significant lager in de NAc groep (1 vs 21%). Opvallend was wel het lage volume contrastmiddel in de studie (75 ml).

Het is onduidelijk via welk mechanisme NAc tot bescherming zou leiden. Behalve een antioxiderend effect zijn er ook studies die een vasodilaterend effect laten zien door potentiering van NO (Drager 2004, Efrati 2003, Fishbane 2004)).

5 Na de studie van Tepel zijn er nog 21 RCT's gevolgd (zie figuur 2). Deze RCT's zijn
onderwerp geweest van 10 meta-analyses. De meeste meta-analyses concluderen dat NAc
effectief is, al wordt wel toegegeven dat de interpretatie bemoeilijkt wordt door de
heterogeniteit van de studies. In de meeste van de RCT's werd NAc oraal gegeven in een
10 dosering van 2 x 400-600 mg per dag op de dag voor en de dag van contrasttoediening.
Omdat er een beperkte biologische beschikbaarheid is zal het effect na orale toediening
verlopen via de metabolieten van NAc. In drie RCT's werd NAc intraveneus gegeven in een
dosering van 150 mg/kg als eenmalig infuus. In deze dosering zal de bereikte bloedspiegel
een factor 1000 hoger zijn dan na orale toediening en is er wel een direct effect van NAc
mogelijk. In twee van de deze drie RCT's werd er geen preventief effect aangetoond van
15 intraveneuze toediening van NAc.
In figuur 2 is een selectie gemaakt van studies die minimaal 2 x 400 mg NAc gaven op de
dag voor en de dag van contrasttoediening naast hydratatie met NaCl 0,45% of 0,9% van 12
uur voor tot 12 uur na de procedure (Tepel 2001, Allaquaband 2002, Briguori 2002, Shyu
2002, Boccallandro 2003, Efrati 2003, Kay 2003, Oldenmeyer 2003, MacNeill 2003, Fung
2004, Goldenberg 2004, Gomes 2005). Er werd vergeleken met een controlegroep die
20 alleen hydratatie kreeg. Het percentage CN in de controlegroep is uitgezet tegen dat van de
NAc groep. Vier studies laten een preventief effect zien, maar juist in deze studies zijn er
opvallende aspecten in de methodologie en de resultaten. Twee van deze vier gebruikten
een laag volume contrastmiddel resp. 75 en 100 ml (Tepel 2000, MacNeill 2003). In de
studie van MacNeill kregen niet alle patiënten een volledige pre- en posthydratie. In de
25 studie van Efrati (2003) was er een significant betere nierfunctie in de NAc groep 24 uur na
de contrasttoediening maar waren er geen verschillen 96 uur na contrasttoediening.
Bovendien werd in deze studie 2 x 1000 mg NAc gegeven.
Alle studies maakten gebruik van het serumcreatinine als maat voor CN. De studie van
Hoffmann suggereerde dat NAc de tubulaire secretie van creatinine stimuleert. (Hoffmann
30 2004). Veel studies laten dan ook een opvallende daling van het serumcreatinine zien na
toediening van NAc die verklaard zou kunnen worden door een toename van de tubulaire
secretie en dus niet berust op een verbetering van GFR.



Figuur 2: Percentage CN in de controlegroep van diverse studies is uitgezet tegen dat van de NAc groep. Elke stip geeft één studie weer met op de x-as de resultaten in de placebogroep en op de y-as de resultaten in de NAc groep.

5

Ascorbinezuur

Ascorbinezuur heeft net als NAc antioxidatieve eigenschappen. Het effect op CN werd onderzocht in een RCT bij 231 patiënten met een gemiddeld serumcreatinine van 106 $\mu\text{mol/l}$, die een electieve hartkatheterisatie moesten ondergaan (Spargias 2004).

10 Ascorbinezuur werd gegeven in een dosering van 3 gram 2 uur voor de procedure en 2 gram in de nacht of ochtend na de procedure. Ongeveer 72 % van de patiënten kreeg een iso-osmolair contrastmiddel, de overige patiënten kregen een laag osmolair contrastmiddel. Prehydratie met NaCl 0,9% 50-125 ml/uur werd 2 uur voor de procedure gestart en gecontinueerd tot 6 uur na de procedure. De incidentie van CN in de ascorbinezuurgroep was significant lager dan in de placebo groep (9 vs 20%; $p=0,02$). Het is onduidelijk of deze
 15 resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar patiënten die een laagosmolair contrastmiddel krijgen en wel een volledig pre- en posthydratieschema krijgen. Briguori et al konden dit preventieve effect van ascorbinezuur niet reproduceren. Toegevoegd aan N-acetylcysteïne 1200 mg twee maal daags oraal en hydratatie met NaCl 0,9% 1 ml/kg/uur
 20 gedurende 12 uur vóór en 12 uur na contrasttoediening werd een vergelijkbare incidentie van CN gevonden als in de controlegroep (Briguori 2007).

25

Hemodialyse/hemofiltratie

Er zijn drie RCT's verricht naar het effect van hemodialyse op het voorkomen van CN (Frank 2003, Vogt 2001, Lehnert 1998) (tabel 7). Hoewel alle studies een daling van de

plasmaconcentratie van het contrastmiddel lieten zien, werd er geen effect aangetoond op de incidentie van CN.

5 Marenzi (Marenzi 2003) onderzocht het effect van CVVH (continue venoveneuze hemofiltratie) in een groep van 114 patiënten met een gemiddeld serumcreatinine van 273 $\mu\text{mol/l}$. CVVH zou in vergelijking met hemodialyse minder hemodynamische instabiliteit veroorzaken en zo gunstiger kunnen werken bij de preventie van CN. De CVVH werd gestart 6 tot 8 uur voor de ingreep en gecontinueerd gedurende 18-24 uur. CN werd gedefinieerd als een stijging van het serumcreatinine met meer dan 25%. Deze stijging werd gezien bij 5% van de patiënten uit de hemofiltratiegroep en 50% van de patiënten uit de controlegroep 10 ($p < 0,001$). Omdat hemofiltratie het serumcreatinine doet dalen, is het op zijn minst twijfelachtig of dit verschil in serumcreatinine tussen de groepen geïnterpreteerd kan worden als een reële afname van de incidentie van CN. Hemodialyse was geïndiceerd bij 25% in de controlegroep en bij 3 % in de hemofiltratiegroep. Ook dit is geen bewijs voor een preventief effect, omdat in de hemofiltratiegroep er sowieso tot 24 uur na de procedure CVVH werd 15 toegepast, waardoor de noodzaak tot hemodialyse al afneemt. In de subgroep met een serumcreatinine $< 355 \mu\text{mol/l}$ was er geen verschil in 1-jaarsmortaliteit. In de subgroep met een serumcreatinine $> 355 \mu\text{mol/l}$ was het relatieve risico op overlijden binnen een jaar in de controle groep verhoogd in vergelijking met de hemofiltratiegroep (RR 3,53). Behalve door hemofiltratie zouden de verschillen in incidentie van CN, in dialyse frequentie en in 20 mortaliteit ook verklaard kunnen worden door de andere verschillen in behandeling. De hemofiltratiegroep werd opgenomen op de intensive care en kreeg heparine vanwege de hemofiltratie. De controlegroep werd opgenomen op een "step down unit " en kreeg pre- en posthydratie.

25 Als vervolg op deze studie vergeleken dezelfde auteurs drie preventieve regimes: prehydratie in combinatie met 18-24 uur hemofiltratie vanaf de contrasttoediening, hemofiltratie vanaf 6 uur voor contrasttoediening tot 18 - 24 uur erna en pre- en posthydratie zonder hemofiltratie (Marenzi 2006). De auteurs concludeerden dat een duidelijk beschermend effect alleen gezien werd indien hemofiltratie werd gestart 6 uur voor contrasttoediening. Ook voor deze studie geldt dat de bijdrage van hemofiltratie aan de 30 reductie van CN en mortaliteit niet onomstotelijk kon worden vastgesteld omdat serumcreatinine als uitkomstmaat werd gebruikt voor CN, en omdat toepassing van hemofiltratie gekoppeld was aan opname op een intensive care afdeling. Mogelijk speelde bij het beschreven effect de heparinetoediening in het kader van de hemofiltratie een belangrijke rol, omdat met name opvallend was dat preventieve hemofiltratie leidde tot 35 minder acute myocardinfarcten. Tot slot moet men zich realiseren dat de conclusies gelden voor een populatie met een mortaliteit van 20% na coronairangiografie.

Dopamine en dopamine-agonisten

40 Dopamine en dopamine-1receptoragonisten zouden vanwege hun vasodilaterend effect CN kunnen voorkomen. Dopamine is onderzocht in vier RCT's (Abizaid 1999, Hans 1998, Kapoor 1996, Gare 1999). Alleen in twee RCT's waarin patiënten niet werden behandeld met prehydratie werd enig beschermend effect gezien (Hans 1998, Kapoor 1996) (*tabel 8*). Fenoldopam is een selectieve dopamine-1 agonist. In een pilotonderzoek werden gunstige effecten beschreven. In vier RCT's werd geen beschermend effect gezien wanneer het werd 45 toegevoegd aan een preventief hydratieschema (Tumlin 2002, Stone 2003, Allaqband 2002, Briguori 2004) (*tabel 8*).

Theofylline

Er zijn twee meta-analyses verricht naar de effectiviteit van theofylline ter voorkoming van CN (Ix 2004; Bagshaw 2005). De meta-analyse van Ix omvatte 7 RCT's met in totaal 480 patiënten. Deze RCT's zijn weergegeven in tabel 9. De meta-analyse van Bagshaw omvatte
5 dezelfde RCT's aangevuld met Huber 2002 en Gandhi 1992. De studie van Huber 2003 bestond voor meer dan de helft uit dezelfde patiënten als Huber 2002. Gandhi beschreef het effect van theofylline in een brief, het betrof een kleine studie met in totaal 21 patiënten. De vermelde gegevens zijn onvoldoende.

De uitkomst van beide meta-analyses was volgens de auteurs dat de profylactische
10 toediening van theofylline mogelijk een beschermend effect had. Het verschil in serumcreatinine werd berekend op 11.5 $\mu\text{mol/l}$ resp. 15.2 $\mu\text{mol/l}$. Bagshaw meldde wel dat er een heterogeniteit was tussen de studies ($p=0.08$), en geen statistisch significant verschil in optreden van CN ($p=0.09$).

De beschreven RCT's staan vermeld in tabel 9. De studies blijken in belangrijke mate te
15 verschillen, zowel wat betreft inclusiecriteria, gebruikt hydratieschema, type contrast, dosering en route van toediening van theofylline. Op basis hiervan is het niet mogelijk om deze studies in een meta-analyse samen te voegen. Het is dan ook beter om in dit geval te spreken van systematic review. Het beschermende effect van theofylline werd alleen gezien in studies met hoogsmolair contrastmiddel (Kapoor 2002, Katholi 1995, Kolonko 1998) of
20 studies die geen eenduidig gedefinieerd hydratieschema opgaven (Huber 2003, Huber 2002). In de twee studies waarin het effect van theofylline werd onderzocht bij patiënten die een standaard hydratieschema kregen voorafgaand aan laagsmolair contrastmiddel kon geen voordeel worden aangetoond (Abizaid 1999, Erley 1999).

25 Overige interventies (furosemide, mannitol, atriaal natriuretisch peptide, endotheline receptor blokkers, prostaglandine E1, calciumantagonisten, ACE remmers)

Furosemide en mannitol zijn onderzocht met de gedachte dat door een geforceerde diurese
nephropathie kan worden voorkomen (Weinstein 1992, Solomon 1994, Stevens 1999, Weisberg 1994). Er werd in deze studies geen voordeel aangetoond ten opzichte van pre-
30 en posthydratie. Een aantal studies laat een nadelig effect zien hetgeen gerelateerd is aan een negatieve natriumbalans.

Er zijn enkele gerandomiseerde onderzoeken verricht met betrekking tot de preventieve
werking van atriaal natriuretisch peptide, endotheline receptorblokkers, prostaglandine E1 en calciumantagonisten ter preventie van CN. Ofschoon beperkt van omvang (Kurnik 1998,
35 Wang 2000, Sketch 2001, Khoury 1995) werd hierbij geen voordeel gezien ten opzichte van pre- en posthydratie.

Het preventieve effect van ACE-remmers is vooralsnog alleen gevonden in een kleine RCT
(Gupta 1999). In deze studie werd oraal captopril gegeven in de drie dagen voorafgaande
aan de procedure. Bij het gebruik van ACE-remmers moet rekening gehouden worden met
40 een nadelig effect bij patiënten met een prerenale nierinsufficiëntie indien de patiënt gedehydriseerd is. Bij goed gehydrateerde patiënten met voldoende renale perfusie is geen nadeel te verwachten.

Conclusies

Niveau 1	Laagsmolaire contrastmiddelen veroorzaken minder frequent nefropathie dan hoogsmolaire contrastmiddelen. <i>A1 Barrett 1993</i> <i>A2 Rudnick 1995</i>
Niveau 2	Het voordeel van iso-osmolaire contrastmiddelen ten opzichte van laagsmolaire contrastmiddelen bij het ontstaan van nefropathie is nog onvoldoende bewezen. <i>B Aspelin 2003, Carraro 1998, Chalmers 1999, Davidson 2000</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat hydratatie met NaCl 0,9% intraveneus 1 ml/kg/uur vanaf 12 uur voor tot 12 uur na toediening van het contrastmiddel de kans op contrastnefropathie reduceert. <i>A2 Trivedi 2003</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat het preventief effect van pre- en posthydratie ter vermindering van contrastnefropathie afhankelijk is van de mate van volume-expansie. <i>A2 Mueller 2002</i> <i>B Bader 2004, Krasuski 2003, Taylor 1998, Trivedi 2003</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat infusies met natriumbicarbonaatoplossing in kortdurende prehydratieschema's effectiever zijn dan oplossingen met natriumchloride. <i>A2 Merten 2004</i> <i>A2 Briguori 2007</i>
Niveau 1	Onderzoeken naar effecten van N-Acetylcysteïne leveren onvoldoende bewijs voor preventie van contrastnefropathie. <i>A1 zie tabel 6</i>
Niveau 2	Hemodialyse gestart kort voor of kort na contrasttoediening gedurende drie tot vierenhalf uur voorkomt contrastnefropathie niet. <i>A2 Vogt 2001</i> <i>B Lehnert 1998, Frank 2003</i>

5

Niveau 2	<p>Dopamine of een dopamine-1 receptoragonist fenoldopam hebben geen additioneel preventief effect ter vermindering van contrastnefropathie indien toegevoegd aan een pre- en posthydratieschema.</p> <p><i>A2 (fenoldopam) Briguori 2004, Stone 2003</i> <i>B (fenoldopam) Allaqaband 2002, Tumlin 2002</i> <i>B (dopamine) Abizaid 1999, Gare 1999</i></p>
-----------------	--

Niveau 2	<p>Bij het gebruik van laagsmolair contrastmiddel en toepassing van hydratatie heeft theofylline geen toegevoegd beschermend effect ter vermindering van contrastnefropathie.</p> <p><i>B Abizaid 1999, Erley 1999</i></p>
-----------------	--

Overige overwegingen

5 Het optreden van CN is een klinisch relevant probleem. Er zijn duidelijke risicofactoren aan te wijzen die de kans op CN verhogen. Om CN te voorkomen moeten deze risicofactoren bekend zijn. Op grond van deze risicofactoren worden preventieve maatregelen genomen. Adequate hydratatie is op dit moment de enige maatregel die voldoende bewezen effectief is. Gezien het grote aantal radiologische onderzoeken waarbij jodiumhoudend contrastmiddel gebruikt wordt, zal het identificeren van risicofactoren evenals prehydratie 10 belangrijke logistieke consequenties hebben. Gestreefd wordt naar een procedure die in de dagelijkse praktijk goed is toe te passen. Om hieraan tegemoet te komen geeft de werkgroep een aantal adviezen voor de praktijk, die vermeld worden in het addendum na de aanbevelingen.

15 Aanbevelingen

Ter preventie van contrastnefropathie (RCN)CN zijn de volgende maatregelen zinvol bij aanwezigheid van risicofactoren:

- a. staken van nefrotoxische medicatie
- b. pre- en post hydratatie

Er is onvoldoende bewijs voor een preventief effect van hemofiltratie, dopamine, fenoldopam, theofylline, furosemide, mannitol, atriaal natriuretisch peptide, endotheline receptor blokkers prostaglandine E1, ascorbinezuur en calciumantagonisten, of ACE remmers. Deze middelen worden vooralsnog niet aanbevolen.

Het optreden van CN is een klinisch relevant probleem. Er zijn risicofactoren die de kans op CN verhogen: preëxistent nierfunctieverlies, hypotensie, het gebruik van een intra-aortale ballonpomp, diabetes mellitus, anemie, perifere vaatlijden, hartfalen en contrastvolume. Om CN te voorkomen moeten deze risicofactoren bekend zijn. Op grond van deze risicofactoren kunnen preventieve maatregelen genomen worden.

ADVIEZEN VOOR DE PRAKTIJK

5 Aan het begin van dit hoofdstuk is beschreven welke interventies effectief zijn voor de preventie van CN. Toepassing van deze richtlijnen vraagt om een praktische vertaling naar de praktijk. Interventies zijn met name gericht op patiënten met een duidelijk verhoogd risico op het optreden van CN. De onderstaande adviezen geven een mogelijke uitwerking voor de praktijk weer. Waar mogelijk worden wel argumenten gegeven die de adviezen ondersteunen.

10

1. Het bepalen van de nierfunctie

De nierfunctie is de belangrijkste risicofactor voor het optreden van CN. Omdat het voorgestelde beleid (zie verder) afhankelijk is van het geschatte risico op CN is informatie over de nierfunctie van groot belang. De nierfunctie is in de praktijk synoniem met de GFR. 15 In de literatuur wordt echter nog vaak gebruik gemaakt van het serumcreatinine als maat voor de nierfunctie. Dit is geen goede maat omdat serumcreatinine niet alleen wordt bepaald door de GFR, maar ook door de spiermassa (en dus door geslacht, leeftijd, gewicht, ras). Het verdient daarom aanbeveling om gebruik te maken van formules voor de schatting van de GFR. In de afgelopen jaren zijn hiervoor een aantal formules ontwikkeld. Voorbeelden 20 van formules staan in figuur 3. De 4-punts MDRD-formule heeft de voorkeur van de werkgroep en zal naar verwachting in 2007 door veel ziekenhuislaboratoria standaard worden gerapporteerd bij het aanvragen van serumcreatinine. Voordeel hiervan is ook dat leeftijd als risicofactor minder belangrijk wordt.

20

Het gebruik van GFR vergemakkelijkt ook een inschatting van de ernst van nierfunctieachteruitgang. Hierbij wordt de achteruitgang vooral bepaald door de uitgangs- 25 GFR. Een daling van de GFR van 25-50% is bijvoorbeeld relevanter bij een uitgangs-GFR van 30 ml/min dan bij een GFR van 60 ml/min.

25

30 Moet bij iedereen de nierfunctie worden bepaald voorafgaande aan toediening van contrastmiddel? Gezonde personen hebben slechts een zeer gering risico op bestaan van een gestoorde nierfunctie. Het is daarom niet noodzakelijk om in alle gevallen nierfunctie te laten bepalen. In tabel 3 wordt een overzicht gegeven van patiëntkarakteristieken waarbij berekening van de GFR door de werkgroep wordt aanbevolen, gebaseerd op klinische 35 ervaring.

35

2. Inschatting van het risico op CN

Om de praktische toepasbaarheid van de richtlijnen te verhogen worden aanbevelingen gedaan waarbij getracht wordt een balans te vinden tussen de complexiteit van de interventie en het risico op CN. De werkgroep heeft gekozen voor een eenvoudige indeling 40 in twee risicoklassen zoals weergegeven in tabel 4.

40

De werkgroep is zich bewust van het feit dat een dergelijke indeling een verregaande simplificatie is. In een aantal studies wordt gebruik gemaakt van een risicoscore, op basis van een groot aantal risicofactoren. Er wordt gesuggereerd dat met deze score het risico op CN nauwkeuriger en meer kwantitatief is te schatten. Hoewel het gebruik van een dergelijke 45 score aantrekkelijk lijkt zijn er een aantal kanttekeningen bij te plaatsen:

45

1. Niet alle risicoscores zijn gevalideerd in een onafhankelijke populatie.
2. Het is niet bekend of alle studies dezelfde factoren hebben gemeten en hebben herkend. In ieder geval verschillen de modellen. Een onderlinge vergelijking is dus niet mogelijk. Het is op dit moment niet goed mogelijk een gefundeerde keuze te maken voor een bepaald model.
3. Het is op zijn minst twijfelachtig of de vermeende nauwkeurigheid van zo'n score leidt tot een ander, beter beleid dan een meer globale indeling in risicoklassen.
4. De risicoscores zijn ontwikkeld in studies zonder standaard pre- en posthydratieschema.

3. Beleid ter preventie van CN

Onderstaand worden aanbevelingen gedaan voor het beleid ter preventie van CN.

Een GFR minder dan 45 ml/min wordt als hoog risico beschouwd. De literatuur is nogal wisselend en rapporteert een risico op dialyse van meer dan 1% bij GFR tussen 35 en 47 ml/min. De werkgroep heeft gekozen voor 45 ml/min omdat: bij GFR onder 45 ml/min het risico op cardiovasculaire morbiditeit duidelijk toeneemt. Verder zal reductie van meer dan 25% (hetgeen voorkomt bij 10-30% van deze groep patiënten) vaak leiden tot GFR onder 30 ml/min. Een GFR onder 30 ml/min wordt in het algemeen aangeduid als een ernstige vorm van nierfalen waarbij begeleiding door nefroloog noodzakelijk wordt.

Patiënten zonder verhoogd risico (tabel 4)

In het algemeen zijn geen specifieke maatregelen nodig. Deze kunnen wel noodzakelijk zijn bij mogelijke recente verslechtering van de nierfunctie, bijvoorbeeld door ernstige diarree, braken, hoge koorts, het starten van geneesmiddelen zoals NSAID's, ontstaan van vasculaire problemen. Patiënten die diuretica of NSAID's gebruiken moeten deze vanaf 24 uur voor contrasttoediening niet meer innemen. Deze patiënten worden geïnstrueerd goed te drinken en voldoende zout te gebruiken de dag voor de interventie.

Patiënten met verhoogd risico (tabel 4)

Indien er sprake is van een *verhoogd risico* gelden dezelfde instructies als bij patiënten zonder verhoogd risico. Als specifieke maatregel wordt aanbevolen de infusie van isotoon NaCl 0,9% in een hoeveelheid van 12 tot 16 ml per kg lichaamsgewicht, zowel voorafgaand aan als na de ingreep. Voor een patiënt van 70 kg komt dit neer op twee keer 1000 ml. Het preventieve effect is afhankelijk van de toename van het extracellulair volume dat ermee bereikt wordt en niet van de loopsnelheid. Voor patiënten die een hoge loopsnelheid van het infuus kunnen verdragen, kan het van praktisch voordeel zijn de prehydratie pas te starten op de dag van het onderzoek (4-6 uur voorafgaande aan onderzoek) en ook de posthydratie in een kortere tijd te geven.

De werkgroep ziet onvoldoende reden voor andere aanvullende behandelingsmodaliteiten.

Uitzonderingen

Infusie met isotone zoutoplossing in de genoemde hoeveelheid en snelheid is niet verstandig bij patiënten die bekend zijn met of neigen naar decompensatio cordis of overvulling, dus ook patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 20-30 ml/min). In dit geval verdient het de voorkeur om patiënt op te nemen voor een langzamere, op hem toegesneden hydratatie, bijvoorbeeld te starten vanaf 12 uur vóór contrasttoediening.

Bij spoedinterventies is toediening van NaCl in een tijdsperiode van 4 uur vaak niet haalbaar. Indien er een beperkte tijd is voor voorbereiding kan intraveneus natriumbicarbonaat 154 mmol/l, 3 ml/kg/uur) gegeven worden gedurende 1 uur voorafgaande en natriumbicarbonaat 1 ml/kg/uur in de 6 uur na contrast toediening.

5 Natriumbicarbonaat geeft minder goede hydratatie en daarom mag het gebruik ervan niet leiden tot het achterwege laten van adequate hydratatie. Het is niet bewezen dat de positieve resultaten van natriumbicarbonaat uit de literatuur geëxtrapoleerd mogen worden naar minder goed gehydrateerde patiënten die contrast gaan krijgen. Op grond hiervan heeft de werkgroep geconcludeerd dat, indien de tijd dit toelaat, pre- en posthydratie met NaCl 0,9 %

10 de voorkeur heeft.

Figuur 3. Formules voor berekening van de GFR

Cockcroft-Gault formule (uitgedrukt in ml/min)

$[(140 - \text{leeftijd (in jaren)}) \times \text{gewicht (in kg)}] / 0.81 \times (\text{serumcreatinine (in } \mu\text{mol/L)}) \times 0.85 \text{ indien vrouw.}$

MDRD-formule (6 punts, in ml/min/1,73m²)*

$170 \times (\text{serumcreatinine (in } \mu\text{mol/L)} / 88.4)^{-0.999} \times (\text{leeftijd (in jaren)})^{-0.176} \times (\text{ureum (in mmol/l)} \times 2,8)^{-0.170} \times (\text{albumine}/10)^{+0.318} \text{ (x 1.18 indien negroïde ras) (x 0.762 indien vrouw).}$

MDRD formule (4 punts, in ml/min/1.73m²)*

$186 \times (\text{serumcreatinine (in } \mu\text{mol/L)} / 88.4)^{-1.154} \times (\text{leeftijd (in jaren)})^{-0.203} \text{ (x 1.212 indien negroïde ras) (x 0.742 indien vrouw).}$

* Deze formule is tot stand gekomen in de 'Modified Diet in Renal Disease' (MDRD)-studie.

15

Tabel 3 Indicaties bepaling van GFR voor toedienen contrastmiddel

leeftijd > 60 jaar diabetes mellitus hart- en vaatlijden hypertensie urologische of nefrologische voorgeschiedenis M. Kahler of M. Waldenström met uitscheiding van lichte ketens in urine gebruik van medicatie zoals diuretica en NSAID's, metformine, aminoglycosiden
--

Tabel 4 Indeling in risicocategorie

20 * risicofactoren zijn: perifeer vaatlijden, hartfalen, leeftijd > 75 jaar, anemie (=hematocriet < 0,39 voor mannen en < 0,36 voor vrouwen), symptomatische hypotensie, hoog volume contrastmiddel (== contrastindex > 1**), dehydratie, gebruik van diuretica en/of NSAID's. Cardiogene shock en gebruik intra-aortale ballonpomp zijn ook risicofactoren, maar buiten beschouwing gelaten.

25 ** Contrastindex = hoeveelheid contrastmiddel/standaardcontrast; standaardcontrast = 5 ml x lichaamsgewicht (kg) x 88,4 / serumcreatinine (in μmol/L).

Risico niet verhoogd	Geen indicatie om GFR te bepalen GFR > 45 ml/min
Verhoogd risico	GFR < 45 ml/min GFR < 60 ml/min en diabetes mellitus GFR < 60 ml/min en twee of meer andere risicofactoren* M. Kahler of M. Waldenström met uitscheiding van lichte ketens in urine

Voor patiënten met een hoog risico wordt risico op dialyse geschat op meer dan 1%. Dit is o.i. klinisch relevant.

Tabel 5 Studies effectiviteit pre- en posthydratie

Studie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Gem Scr (1) $\mu\text{mol/l}$	Procedure (2)	Contrast type en volume (3)	Interventie	Definitie CN (4)	% CN interventie groep	p-waarde
Solomon 1994	A2	78	185	CAG	32%HO 67%LO 130 ml	NaCl 0,45% 1ml/kg/uur 12 uur voor en 12 uur na vs idem + mannitol 25 gram 60 min voor vs idem + furosemide 80 mg 30 min voor	Δ Scr >44 $\mu\text{mol/l}$ binnen 48 uur	NaCl alleen 11% mannitol 28% furosemide 40%	0,16 (ns) mannitol vs NaCl alleen 0,02 furosemide vs NaCl alleen
Krasuski 2003	A2	63	183	electieve CAG	LO 134 ml	NaCl 0,45% 1ml/kg/uur 12 uur voor en 12 uur na vs NaCl 0,9% 250 ml 20 min voor en NaCl 0,45% 12 uur na	Δ Scr >44 $\mu\text{mol/l}$ binnen 48 uur	12 uur prehydratie 0% bolus prehydratie 11%	0,136 (ns)
Bader 2004	A2	39	79	CT, DSA	LO 211 ml	NaCl 0,9% 1 liter 12 uur voor en 1 liter 12 uur na vs NaCl 0,9% 300 ml gedurende ingreep	daling GFR met 50% binnen 48 uur	24 uurs hydratatie 5,3% bolus hydratatie 15%	0,605 (ns)

Studie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Gem Scr (1) μmol/l	Procedure (2)	Contrast type en volume (3)	Interventie	Definitie CN (4)	% CN interventie groep	p-waarde
Mueller 2002	A2	1620	82	CAG	LO 234 ml	NaCl 0,9% 1 ml/kg/uur vanaf 8 uur ochtend CAG tot 8 uur ochtend na CAG vs NaCl 0,45% 1 ml/kg/uur vanaf 8 uur ochtend CAG tot 8 uur ochtend na CAG In beide groepen bij spoed CAG 500 ml NaCl 147 mmol/l voor ingreep	Δ Scr >44μmol/l binnen 48 uur	NaCl 0,9 % 0,7% NaCl 0,45% 2%	0,04
Taylor 1998	A2	36	154	CAG	LO 175 ml	NaCl 0,45% 75 ml/uur 12 uur voor en 12 uur na vs orale water met NaCl 0,45% 300 ml/uur 6 uur voor	maximale Δ Scr binnen 48 uur	24 uurs iv hydratatie 19 μmol/l bolus hydratatie 11 μmol/l	ns

Studie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Gem Scr (1) μmol/l	Procedure (2)	Contrast type en volume (3)	Interventie	Definitie CN (4)	% CN interventie groep	p-waarde
Trivedi 2003	A2	53	106	electieve CAG	LO 194 ml	NaCl 0,9% 1 ml/kg/uur 12 uur voor en 12 uur na Vs orale waterintake	Δ Scr >44μmol/l binnen 48 uur	NaCl 0,9% iv 3,7% oraal water 35%	0,005

1. Gem Scr: gemiddeld serumcreatinine patiëntenpopulatie
2. CAG = coronair angiografie; CT = Computertomografie; DSA = Digital Subtraction Angiography
3. LO = laagsmolair; HO = hoogsmolair
- 5 4. Δ Scr: stijging serumcreatinine

Tabel 6 Studies effectiviteit N-acetylcysteine

Studie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Gem Scr (1) $\mu\text{mol/l}$	Procedure (2)	Contrast type en volume (3)	Hydratie-schema	Interventie (4)	Definitie CN (5)	% CN interventie groep	% CN controle groep	p-waarde (6)
MacNeill 2003	B	43	167	CAG	LO 110 ml	NaCl 0,45% 1ml/kg/uur van -12 tot +12 uur (prehydratie soms ook 2ml/kg/uur vanaf -4 uur)	Nac 2*600 + 3*600 Start Nac ofwel -12 of -4 uur	Δ Scr > 25%	5	32	0,046
Bocallandro 2003	C	181	163	CAG	IO 192 ml	NaCl 0,45% 1ml/kg/uur -12 tot +12	Nac 2*600 + 2*600	Δ Scr > 44 $\mu\text{mol/l}$	13	12	ns
Allaqua-band 2002	B	75	186	CAG	LO 1,5 ml/kg	NaCl 0,45% 1ml/kg/uur -12 tot +12	Nac 2*600 + 2*600	Δ Scr > 44 $\mu\text{mol/l}$	18	15	ns
Ochoa 2004	B	80	174	CAG	LO 144 ml	NaCl 0,9% 150 ml/uur -4 uur totaal 10 uur	Nac 1000 mg -1 uur +3 uur	Δ Scr > 44 $\mu\text{mol/l}$ en Δ Scr > 25%	8	25	ns
Tepel 2001	B	83	216	CT	LO 75 ml	NaCl 0,45% 1ml/kg/uur -12 tot +12	Nac 2*600 + 2*600	Δ Scr > 44 $\mu\text{mol/l}$	2	21	0,01
Durham 2002	B	79	199	CAG	LO 81 ml	NaCl 0,45% 1ml/kg/uur -12 tot +12 uur	Nac 1200 mg -1 uur +3 uur	Δ Scr > 44 $\mu\text{mol/l}$	26	22	ns
Fung 2004	B	91	205	CAG	LO 129 ml	NaCl 0,9% 100 ml/uur -12 tot +12 uur	Nac 3*400 mg + 3*400	Δ Scr > 44 $\mu\text{mol/l}$	17	13	ns

Studie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Gem Scr (1) $\mu\text{mol/l}$	Procedure (2)	Contrast type en volume (3)	Hydratie-schema	Interventie (4)	Definitie CN (5)	% CN interventie groep	% CN controle groep	p-waarde (6)
Kay 2003	A2	200	120	CAG	LO 125 ml	NaCl 0,9% 100 ml/uur - 12 tot +6uur	Nac 3*600 + 1*600	Δ Scr > 25%	4	12	0,03
Shyu 2002	A2	121	247	CAG	LO 117 ml	NaCl 0,45% 1ml/kg/uur -12 tot + 12 uur	Nac 2*400 + 2*400	Δ Scr > 44 $\mu\text{mol/}$	3,3	25	0,001
Baker 2003	B	80	159	CAG	IO 230 ml	Verschillend tussen interventie en controle!	Nac i.v. 150 mg/kg -1uur + 50mg/kg*4 uur	Δ Scr > 25%	5	21	0,045
Briguori 2002	A2	183	133	CAG of DSA of PTA	LO 197 ml	NaCl 0,45% 1ml/kg/uur -12 tot +12 uur	Nac 2*600 +2*600	Δ Scr > 25%	6,5	11	ns
Briguori 2004	A2	223	144	CAG	LO 179 ml	NaCl 0,45% 1ml/kg/uur -12 tot +12 uur	Nac 2 dd 600 vs 2 dd 1200	Δ Scr > 44 $\mu\text{mol/}$	11	3,5	0,038
Diaz-Sandoval 2002	B	54	141	CAG	LO 184 ml	NaCl 0,45% 1ml/kg/uur - 12/-2 tot +12 uur	1*600 +3*600	Δ Scr > 44 $\mu\text{mol/}$	8	45	0,005 NB meer mannen en meer PVD in controle groep
Goldenberg 2004	B	80	177	CAG	LO 116 ml	NaCl 0,45% 1ml/kg/uur -12 tot +12 uur	3*600 + 3*600	Δ Scr > 44 $\mu\text{mol/}$	10	8	ns

Studie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Gem Scr (1) $\mu\text{mol/l}$	Procedure (2)	Contrast type en volume (3)	Hydratie-schema	Interventie (4)	Definitie CN (5)	% CN interventie groep	% CN controle groep	p-waarde (6)
Webb 2004	A2	487	141	CAG	LO 120 ml	NaCl 200 ml voor + 1,5 ml/kg * 6 uur	500 mg i.v	Δ Scr > 44 $\mu\text{mol/l}$	7,3	5,7	ns
Oldemeyer 2003	B	95	146	CAG	LO 129 ml	NaCl 0,45% 1ml/kg/uur -12 tot +12	2*1500 + 2*1500	Δ Scr > 44 $\mu\text{mol/l}$	8,2	6,4	ns
Drager 2004	B	24	156	CAG	LO 101 ml	NaCl 0,9% 2ml/kg -4 uur tot +4 uur	2 dd 600 mg dag -2 tot +2	NA	NA	NA	0,02 stijging ECC in interventiegroep
Kefer 2003	A2	104	97	CAG	LO 199 ml	200 ml NaCl 0,9% samen met Nac	1200 mg iv -12 uur en +1 uur	Δ Scr > 44 μmol of Δ Scr > 25%	3,8	5,9	ns
Miner 2004	B	180	127	CAG	LO 347 ml	NaCl 0,45% vanaf start studie gedurende 24 uur; start studie = -1 a 4 of -12 uur	2000 mg op t = -12, -1 en +12 uur	Scr > 25%	9,6	22,2	0,04
Rashid 2004	B	94	116	DSA/ PTA	LO 143 ml	500 ml NaCl 0,9% tussen 6-12 voor en na, totaal 1000	1000 mg iv opgelost in de 500 NaCl	Δ Scr > 44 μmol Scr > 25%	7	6	ns
Efratie 2003	B	49	133	CAG	LO 140 ml	NaCl 0,45% 1ml/kg/uur -12	2 dd 1000 oraal, -24 -	Scr > 25%	0	8	ns

Studie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Gem Scr (1) μmol/l	Procedure (2)	Contrast type en volume (3)	Hydratie-schema	Interventie (4)	Definitie CN (5)	% CN interventie groep	% CN controle groep	p-waarde (6)
						tot +12	+24				
Gomes 2005	A2	156	117	CAG	LO 103 ml	NaCl 0,9% 1 ml/kg/uur -12 +12	2 * 600 + 2 * 600	Δ Scr > 44 μmol/l	10	10	ns

1. Gem Scr = gemiddeld serumcreatinine patiëntenpopulatie
2. CAG = coronair angiografie; CT = computertomografie; DSA = Digital Subtraction Angiography; PTA = percutane transluminale angioplastiek
3. LO = laagosmolair; HO = hoogosmolair; IO = iso-osmolair
- 5 4. Nac = N-acetylcysteïne
5. Δ Scr = stijging Serumcreatinine
6. ns = niet significant

Tabel 7 Studies effectiviteit hemodialyse of hemofiltratie

Studie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Gem Scr (1) $\mu\text{mol/l}$	Procedure (2)	Contrast type en volume (3)	Hydratie schema	Interventie (4)	Definitie CN (5)	% CN interventie groep	% CN controle groep	p-waarde (6)
Frank 2003	A2	17	360	CAG	LO 82 ml	NaCl 0,9% 1 liter in 6 uur voor en 1 liter in 6 uur na	HD start 10 min voor CAG gedurende 4 uur	verandering ECK 2 dagen en 1 week na CAG	ECK ml/min: baseline 19,4 \pm 9,6 2 dag 19,9 \pm 7,3 1week 23,5 \pm 10,7	ECK ml/min: baseline 17,4 \pm 7,2 2 dag 20,3 \pm 7,7 1week 19,3 \pm 8,7	ns ns
Vogt 2001	A2	113	312	PTA, CT, CAG	LO HD 210 ml controle 143 ml	NaCl 0,9% 1ml/kg/uur in 12 uur voor en in 12 uur na	HD start 30-280 min na gedurende 3,1 \pm 0,7 uur	Δ Scr > 44 $\mu\text{mol/l}$ dag 1-6	44	35	0,43 (ns)
Lehnert 1998	A2	30	213	DSA	LO 245 ml	NaCl 0,9% 89ml/uur in 12 uur voor en in 12 uur na en nitredipine 10 mg	HD start 63 \pm 6min na gedurende 3 uur	Δ Scr > 44 $\mu\text{mol/l}$ binnen 48 uur	53	40	ns

Studie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Gem Scr (1) $\mu\text{mol/l}$	Procedure (2)	Contrast type en volume (3)	Hydratie schema	Interventie (4)	Definitie CN (5)	% CN interventie groep	% CN controle groep	p-waarde (6)
Marenzi 2003	A2	114	273	CAG, PTCA, PTA, DSA	LO 253 ml	NaCl 0,9% 1ml/kg/uur in 6-8uur voor en in 24 uur na (alleen controle groep)	CVVH op IC start 4-6 uur voor, ged 18-24 uur	$\Delta \text{Scr} > 25\%$	5	50	<0,001

1. Gem Scr = gemiddeld serumcreatinine patiëntenpopulatie
2. CAG = coronair angiografie; CT=computertomografie; DSA= Digital Subtraction Angiography; PTA= percutane transluminale angioplastiek ; PTCA = Percutane Transluminale Coronair Angioplastiek
- 5 3. LO = laagsmolair
4. HD = Hemodialyse; CVVH=continue veno-veneuze hemofiltratie
5. ΔScr = stijging Serumcreatinine; ECK=Endogene creatinine klaring
6. ns = niet significant

Tabel 8 Studies effectiviteit dopamine of dopamine-agonisten

Studie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Gem Scr (1) µmol/l	Procedure (2)	Contrast type en volume (3)	Hydratie-schema	Interventie	Definitie CN (4)	% CN interventie groep	% CN controle groep	p-waarde (5)
Abizaid 1999	B	40	185	CAG, DSA	LO 205 ml	NaCl 0,45% 1ml/kg/uur 12 uur voor en 12 uur na	Dopamine 2,5 ugr/kg/min	Δ Scr> 25%	50	30	ns
Hans 1998	B	55	171	DSA	LO 143 ml	Neen	Dopamine 2,5 ugr/kg/min van -1 tot +11 uur	Δ Scr> 44 umol/l	7	29	0,026
Kapoor 1996	B	40	133	CAG	HO 124 ml	Neen	Dopamine 5 ugr/kg/min van -0,5 tot +6 uur	Δ Scr> 25%	0	50	NA
Gare 1999	B	66	100	CAG	LO 168 ml	NaCl 0,45% 1ml/kg/uur 12 uur voor en 12 uur na	Dopamine 2 ugr/kg/min van - 8 tot + 40 uur	Δ Scr> 40%	12	6	ns
Tumlin 2002	B	45	231	CAG	LO 88 ml	NaCl 0,45% van -3 tot +4 uur	Fenoldopam 0,1 ugr/kg/min van - 0,5 tot +4 uur	Δ Scr> 25%	21	41	ns
Stone 2003	A2	315	160	CAG	LO 158 ml	NaCl 0,45% van -2 tot +12 h	Fenoldopam 0,1 ugr/kg/min van -0,5 tot + 12 uur	Δ Scr> 25%	20	16	ns
Allaqaband 2002	B	78	175	CAG	LO 108 ml	NaCl 0,45% 1ml/kg/uur 12 uur voor en 12 uur na	Fenoldopam 0,1 ugr/kg/min van - 4 tot + 4 uur	Δ Scr> 44 umol/l	16	15	ns
Briguori 2004	A2	192	153	CAG, DSA	IO 164 ml	NaCl 0,45% 1ml/kg/uur 12 uur voor en 12 uur na	Fenoldopam 0,1 ugr/kg/min van	Δ Scr> 44 umol/l	13.7	4.1	0,019 NB controle krijgt Nac!!

1. Gem Scr = gemiddeld serumcreatinine patiëntenpopulatie
2. CAG = coronair angiografie; DSA = Digital Subtraction Angiography
3. LO = laagosmolair; HO=hoogosmolair; IO = iso-osmolair
4. Δ Scr = stijging Serumcreatinine
5. ns = niet significant; NA = niet beschikbaar

5

Tabel 9 Studies effectiviteit theofylline of aminophylline

Studie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Gem Scr (1) µmol/l	Procedure (2)	Contrast type en volume (3)	Hydratie-schema	Interventie (dosis theofylline)	Definitie CN (4)	% CN interventie groep	% CN controle groep	p-waarde (5)
Erley 1994	B	39	106	CT, DSA	LO Min. 100 ml	onbekend	5 mg/kg t = -45 min	NA	NA	NA	Afname ECK in controle groep, niet in interven tiegroep
Katholi 1995	B	48	110	CAG	LO 1,49 ml/kg	Glucose 5% iv	2,88 mg/kg per os per 12 uur, vanaf 1 uur voor CAG	NA	NA	NA	Geen sign verschil in ECK na 48 uur
Katholi 1995	B	45	110	CAG	HO 1,46 ml/kg	Glucose 5% iv	2,88 mg/kg per os per 12 uur, vanaf 1 uur voor CAG	NA	NA	NA	0,05 ECK na 48 uur
Erley 1999	B	64	159	CT, DSA	LO 114 ml	NaCl 0,45% of water 2- 2,5 l/24 uur van -24 tot +24 uur	810 mg/dag per os, dag -2 tot +3	Δ Scr > 44 µmol/l	5.7	3.4	ns
Kapoor 2002	A2	70	104	CAG	HO 79 ml	NaCl 0,9% 1 ml/kg/uur 12 uur voor en 12 uur na	400 mg/dg per os, dag -1 tot +2	Δ Scr > 25%	0	20	0,017

Studie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Gem Scr (1) $\mu\text{mol/l}$	Procedure (2)	Contrast type en volume (3)	Hydratie-schema	Interventie (dosis theofylline)	Definitie CN (4)	% CN interventie groep	% CN controle groep	p-waarde (5)
Kolon-ko 1998	B	58	88	Onbekend	HO 40 ml	onbekend	165 mg i.v.	NA	NA	NA	ns ECK na 48 uur
Huber 2002	A2	100	176	CAG, CT	LO 207 ml	onbekend	200 mg i.v.	$\Delta \text{Scr} > 44 \mu\text{mol/l}$	4	16	0.046
Huber 2003	A2	100	149	CAG	LO 206 ml	onbekend	200 mg i.v.	$\Delta \text{Scr} > 44 \mu\text{mol/l}$	4	20	0,0138
Abizaid 1999	B	40	186	CAG	LO 190 ml	NaCl 0,45% 1ml/kg/uur 12 uur voor en 12 uur na	4 mg/kg i.v bolus + 0,4 mg/kg/uur	$\Delta \text{Scr} > 25\%$	35	30	ns

NB: de studie van Katholi is één studie met 2x2 design

NA = niet beschikbaar

- 5
1. Gem Scr = gemiddeld serumcreatinine patiëntenpopulatie
 2. CAG = coronair angiografie; DSA = Digital Subtraction Angiography; CT=computertomografie; DSA= Digital Subtraction Angiography
 3. LO = laagosmolair; HO = hoogosmolair
 4. ΔScr = stijging Serumcreatinine
 5. ns = niet significant; ECK = Endogone Creatinine Klaring

HOOFDSTUK 3. ATOPISCHE CONSTITUTIE

Uitgangsvragen

1. Is er bij atopische constitutie een verhoogd risico op een contrastreactie?
- 5 2. Is bij atopische constitutie profylaxe geïndiceerd?
3. Zijn voorzorgsmaatregelen noodzakelijk bij patiënten met astma?
4. Hebben patiënten met jodiumallergie een verhoogde kans op chemotoxische bijwerkingen door contrastmiddelen?¹

10 Inleiding

Van oudsher wordt aangenomen dat patiënten met een atopische constitutie een verhoogd risico hebben op een contrastmiddelreactie, waarbij de mate van atopie en de betrokkenheid van de longen een rol lijkt te spelen. In dat kader worden bij deze patiënten allerlei voorzorgsmaatregelen genomen. In dit hoofdstuk worden deze risico's geïventariseerd.

15 Hier wordt een aantal aanbevelingen aan verbonden.

Samenvatting van de literatuur

Uitgangsvraag 1

Het beste onderzoek dat een antwoord geeft op deze vraag is uitgevoerd door Katayama et al (1990). Deze studie is de grootste in zijn soort. In hun studie van 337.647 patiënten (waarbij 49,9 % een non-ionisch (laagosmolair) contrastmiddel kreeg toegediend) vonden zij dat patiënten met een atopische constitutie een hogere kans hebben op het krijgen van een contrastreactie. In deze studie was de overall kans op het krijgen van een reactie bij gebruik van een non-ionisch (laagosmolair) contrastmiddel 3,13% en de kans op het krijgen van een ernstige reactie 0,04%. Bij patiënten met een atopische constitutie was de overall kans op het krijgen van een reactie bij non-ionisch gebruik 6,85%. De kans op het krijgen van een ernstige reactie was 0,1%. Uit deze getallen kan worden geconcludeerd dat de kans op bijwerkingen bij een atopische constitutie 2 tot 2,5 maal hoger is dan bij de normale populatie. Wanneer de patiënten met een atopische constitutie werden onderverdeeld in een 6-tal subgroepen (atopie, astma, hooikoorts, medicijnovergevoeligheid, voedselallergie en overige) bleek er alleen een significant hoger risico op een ernstige reactie te bestaan in de groep van de astma patiënten (0,23% tegen 0,1% voor de totale groep).

25 Een zelfde studieconcept is ook gebruikt door Palmer et al (1988). In hun studie van 109.546 patiënten komen zij tot dezelfde conclusies. Ook bij deze studie lag het risico bij patiënten met een atopische constitutie ongeveer 2 maal hoger.

35 Bettman et al (1997) publiceerde een multicentrumstudie die gecoördineerd werd door de Amerikaanse vereniging van interventieradiologen. Hierbij werd de incidentie van contrastreacties vergeleken bij 60.891 patiënten die een vasculaire (arterieel of veneus) interventie ondergingen. In 56% werd non-ionisch contrastmiddel toegediend, in 8% laagosmolair ionisch en in 36% hoogosmolair ionisch. Patiënten met een ernstige atopische constitutie hadden gemiddeld een 1.67 hoger risico op het krijgen van een contrastreactie dan de gemiddelde populatie. Opmerkelijk is dat dit voor astmapatiënten lager lag op 1.10. Er was geen significant verschil tussen de verschillende contrastmiddelen.

¹ Deze vraag werd beantwoord door prof. dr. D.P. Bruynzeel, VU Medisch Centrum, Amsterdam.

Een laatste studie in dit kader is een recent verschenen artikel van Mortelé et al (2005). In een prospectieve ééncentrumstudie registreerden zij de bijwerkingen van non-ionische contrastmiddelen bij 29.508 patiënten. Het percentage patiënten met een atopische constitutie is niet vermeld. In totaal werden 211 contrastreacties geregistreerd (0,7%).
5 Hiervan werden er 188 (89%) gecategoriseerd als mild, 19 (9%) als matig tot ernstig en 4 (2%) als ernstig, waarvan eenmaal fataal. Bij 111 patiënten (53%) was er sprake van een of andere vorm van allergie. Bij 17% (n=19) van deze patiëntengroep was astma het onderliggende lijden.

10 *Uitgangsvraag 2*

In een tweetal gerandomiseerde multicentrumstudies onderzochten Lasser et al (1987,1994) of het toedienen van profylaxe de incidentie van contrastreacties verminderde.

De studie uit 1987 heeft alleen betrekking op het effect van profylaxe bij toediening van ionische contrastmiddelen en wordt hier buiten beschouwing gelaten. In hun tweede studie
15 wordt het effect van premedicatie (32 mg methylprednisolon 6-24 uur en 2 uur voorafgaande aan het onderzoek) geanalyseerd bij toediening van twee non-ionische contrastmiddelen. In totaal werden 1.155 patiënten ad random geïnccludeerd. Ongeveer 30% van de patiënten had een atopische constitutie of astma. In de onbehandelde groep kwam bij 4,9% van de atopici een contrastreactie voor, tegenover 1,7% in de behandelde groep. Voor milde
20 reacties was dit respectievelijk 1,9% - 0,2%. Er kon geen significant verschil worden aangetoond voor een matige tot ernstige reactie mogelijk door het beperkte aantal patiënten. Ook in de studie van Katayama e.a. (1990) is gekeken naar het effect van profylaxe. De patiëntengroepen kwamen qua aantal echter onvoldoende overeen en er werd niet vermeld waaruit de profylaxe bestond.

25 Sinds de studies van Lasser et al zijn er geen gerandomiseerde studies meer gepubliceerd over dit onderwerp. Wel zijn er richtlijnen opgesteld en gepubliceerd door de European Society of Uroradiology (Morcos 2001) en door het American College of Radiology (2004). In beide richtlijnen wordt gesteld dat er alleen een harde indicatie is voor profylaxe bij patiënten met een eerdere matig tot zeer ernstige contrastreactie. Beide richtlijnen zien dus geen
30 indicatie voor profylaxe bij patiënten met een atopische constitutie of astma. Er wordt aangegeven dat er onvoldoende literatuurgegevens zijn die deze strategie valideren.

Uitgangsvraag 3

Er zijn geen studies waaruit blijkt dat specifieke voorzorgsmaatregelen nodig zijn bij astma
35 patiënten. Uit bovengenoemde richtlijnen komt geen eenduidig beeld naar voren. Hoewel in de richtlijn van de ESUR astma wordt beschouwd als een significante risicofactor, geeft in een door hen uitgevoerde enquête, slechts 48% van de respondenten profylaxe (Morcos 2001). Bettmann (2004) geeft het advies om bij patiënten tijdens een exacerbatie van hun astma terughoudend te zijn met contrasttoediening, dan wel een inhalator (β_2 -agonist) ter
40 beschikking te hebben voor directe behandeling van eventuele bronchospasme.

Uitgangsvraag 4

Reacties op jodiumhoudende contrastmiddelen treden op bij patiënten die nooit eerder
45 contact hadden met deze middelen en ook niet bekend zijn met een contactallergie voor jodium(tinctuur) of povidone-iodine. De mechanismen die een rol spelen bij het ontstaan van de beruchte snel optredende reacties zijn niet bekend; verschillende mechanismen worden –

al jaren dezelfde – in de literatuur genoemd. Bewezen IgE gemedieerde reacties zouden zeer zeldzaam zijn. Een relatie met jodium allergie wordt hier bij niet gelegd (Patterson 1993, Konrady 2006.) Alleen door Rietschel (2001) wordt melding gemaakt van de mogelijkheid dat: “Topical inorganic iodine preparations such as povidone-iodine are rare sensitizers that may cross-react with injectable radiopaque iodine”. Een referentie wordt niet opgevoerd. Op theoretische gronden zou jodiumhoudend contrastmiddel bij een bestaande jodiumallergie eventueel een “systemic contact dermatitis” (een late reactie) kunnen veroorzaken (Meth, 2006) en opnieuw op theoretische gronden zouden het dan ook mogelijk zijn dat er op dat moment een type I (IgE) gemedieerde reactie zou kunnen ontstaan. Er zijn echter veel publicaties die duidelijk maken dat de snel optredende reactie op contrastmiddelen niet immunologisch gemedieerd zijn (pseudo-allergische reacties of anafylactische reacties). De conclusie is gerechtvaardigd om te stellen dat jodium bij deze reacties waarschijnlijk geen rol speelt.

15 Conclusions

Niveau 2	<p>Patiënten met een atopische constitutie lijken een licht verhoogd risico te hebben op een contrastreactie.</p> <p><i>A2 Mortelé 2005</i> <i>B Katayama 1990, B Palmer 1998, B Bettman 1997</i></p>
-----------------	---

Niveau 1	<p>Het toedienen van profylaxe vermindert bij patiënten met atopische constitutie het risico op een milde tot matige contrastreactie. Het is niet bewezen dat dit ook geldt voor een ernstige reactie.</p> <p><i>A2 Lasser 1987, 1994, D Morcos 2001, D ACR 2004</i></p>
-----------------	--

Niveau 4	<p>De werkgroep is op basis van “expert-opinion” van mening dat er geen specifieke voorzorgsmaatregelen noodzakelijk zijn bij patiënten met een atopische constitutie.</p>
-----------------	--

Niveau 3	<p>De reactie die optreedt na toediening van een jodiumhoudend contrastmiddelen is waarschijnlijk niet immunologisch gemedieerd. Een allergie voor jodium op de huid (type IV-allergische reactie) speelt hierbij dan ook geen rol</p>
-----------------	--

20

Overige overwegingen

De incidentie van (ernstige) reacties op contrastmiddelen in de gewone populatie is, door algemeen gebruik van non-ionische contrastmiddelen, uitermate laag. Dit verklaart ook waarom er na het artikel van Katayama in 1990 geen studies meer zijn verricht in dezelfde orde van grootte. Er zijn er slechts artikelen verschenen waarbij contrastmiddel A met B werd vergeleken met beperkte aantallen patiënten.

25

Hoewel er een licht verhoogd risico is op een milde en mogelijk ook op een ernstige contrastreactie bij patiënten met atopische constitutie, blijkt dit in de praktijk niet relevant: een al zeer klein risico wordt bij deze patiënten nauwelijks groter.

Er is in de literatuur geen consensus over het nut van profylaxe bij atopische patiënten.

- 5 Mede gezien de beperkte betekenis van profylaxe en de grote belasting voor de ziekenhuisorganisatie en de patiënt (tijdstip van toediening van medicatie, receptuur, contra-indicaties, kosten) is het verdedigbaar om hiervan af te zien.

Aanbevelingen

10 Medicamenteuze profylaxe is niet noodzakelijk bij gebruik van non-ionische contrastmiddelen bij patiënten met een atopische constitutie.

Het verdient aanbeveling om voor patiënten met exacerbatie astma of met chronisch obstructief longlijden een inhalator (β_2 -agonist) beschikbaar te hebben (in noodset) ter bestrijding van eventuele bronchospasme.

Bij mensen met een huidallergie voor jodium behoeven bij toediening van een jodiumhoudend contrastmiddel geen extra voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

HOOFDSTUK 4. CONTRASTREACTIE IN DE VOORGESCHIEDENIS

Uitgangsvragen

1. Hebben patiënten met een reactie op een jodiumhoudend contrastmiddel in de voorgeschiedenis een verhoogd risico op het krijgen van een nieuwe contrastreactie?
2. Is bij patiënten met een reactie op een jodiumhoudend contrastmiddel in de voorgeschiedenis profylaxe geïndiceerd en waaruit bestaat deze?

Inleiding

Van oudsher wordt aangenomen dat patiënten met een eerdere reactie op een jodiumhoudend contrastmiddel in de voorgeschiedenis een verhoogd risico hebben op een contrastmiddelreactie. In dat kader worden bij deze patiënten allerlei voorzorgsmaatregelen genomen. In dit hoofdstuk worden deze risico's geïnterpreteerd. Hier wordt een aantal aanbevelingen aan verbonden.

Samenvatting van de literatuur

Uitgangsvraag 1

Het grootste onderzoek is uitgevoerd door Katayama et al (1991). Deze studie is de grootste uitgevoerd in zijn soort. Zij vonden bij 337.647 patiënten (van wie 49,9 % een non-ionisch (laagsmolair) contrastmiddel kreeg toegediend) dat patiënten met een contrastreactie in de voorgeschiedenis een hogere kans hebben op het krijgen van een nieuwe reactie dan patiënten met blanco voorgeschiedenis. In de totale populatie was de overall kans op het krijgen van een reactie bij gebruik van een non-ionisch (laagsmolair) contrastmiddel 3,13% en de kans op het krijgen van een ernstige reactie 0,04%. Voor patiënten met een reactie in de voorgeschiedenis was de kans op het krijgen van een reactie bij gebruik van non-ionische middelen 11,24% en voor een ernstige reactie 0,18%. Hierbij dient wel vermeld te worden dat de contrastreactie in de voorgeschiedenis het gevolg was van toediening van een ionisch contrastmiddel. Uit dit onderzoek, evenals uit het onderzoek van Yamaguchi et al (1991), valt niet op te maken welke percentage van deze patiëntengroep profylaxe heeft gekregen. Volgens deze studie ligt het risico voor deze groep dus drie à vier keer hoger dan voor de normale populatie.

Greenberger et al (1991) onderzochten in een observationele studie eveneens de incidentie van contrastreacties bij een reactie in de voorgeschiedenis. Deze patiënten kregen profylaxe met corticosteroïden en antihistaminica, eventueel aangevuld met adrenergica. Tevens kregen zij een non-ionisch contrastmiddel toegediend. Het percentage contrastreacties bedroeg in deze studie 0,5%. In een eerder gepubliceerd onderzoek van Greenberger et al (1988) met dezelfde profylaxe maar met toediening van een ionisch contrastmiddel was het percentage contrastreactie 9,1%. Door Greenberger et al werd geconcludeerd dat in deze patiëntengroep toediening van non-ionisch contrast obliagaat is.

Een derde grote studie is gepubliceerd door Schrott et al (1986). Hierbij werd onder meer de incidentie van een contrastreactie vergeleken van patiënten zonder en met een contrastreactie op een ionisch middel in de voorgeschiedenis. In de groep "zonder reactie in het verleden" betrof het 31.919 IVP's met 1,2% contrastreacties. In de "met reacties in het verleden" betrof het 7.629 IVP's met in 4,1% contrastreacties.

In een multicentrumstudie van de Amerikaanse vereniging van interventieradiologen, gepubliceerd door Bettman et al (1997), wordt de incidentie van contrastreacties onderzocht

bij 60.891 patiënten die een vasculaire (arteriële of veneuze) interventie ondergingen (totaal 75.616 onderzoeken). De verschillende groepen waren niet evenredig verdeeld. Non-ionisch contrastmiddel werd toegediend in 56%, laagosmolair ionisch in 8% en hoogosmolair ionisch in 36%. Bij patiënten met een reactie in de voorgeschiedenis was de kans op het krijgen van een contrastreactie bij non-ionisch contrast twee maal zo hoog als gemiddeld en deze vormden hiermee de groep met het hoogste risico. Afhankelijk van het soort interventie varieerde dit percentage tussen de 3 en 10%.

Uitgangsvraag 2

10 In de richtlijnen opgesteld en gepubliceerd door de European Society of UroRadiology (ESUR) in 2001 en door het American College of Radiology (2004) is geen eenduidigheid bij beleid voor profylaxe. Dit wordt vooral veroorzaakt door onduidelijkheid over mediators die een rol spelen bij het ontstaan van de contrastreactie. In een klein percentage van patiënten zijn verhoogde concentraties IgE, histamine en mastcellen vastgesteld (Halpern 1996, Laroche 1998, Morcos 2005). In een artikel van Cohan (1995) worden vergelijkbare percentages en medicatieschema's gerapporteerd als in het Europese onderzoek.

15 De American College beschrijft in hun manual het nut van profylaxe maar gaat verder niet in op de indicaties behoudens de algemene term "patiënten met een verhoogd risico". Wel wordt door hen benadrukt dat niet bekend is of profylaxe de kans op een ernstige reactie verlaagt. Dit laatste wordt eveneens genoemd in een editorial geschreven door MA Bettmann (2004).

Als voorbeeld van veel gebruikte profylaxeschema's geven zij 2 regimes:

- Prednison 50 mg oraal (13,7 en 1 uur voor het onderzoek) en een H1-antihistaminicum (1 uur voor het onderzoek);
- 25 - Methylprednisolon 32 mg oraal 12 en 2 uur voor het onderzoek met eventuele toevoeging van een antihistaminicum.

Bij onvermogen tot het innemen van orale medicatie en bij spoedindicaties wordt 200 mg hydrocortison intraveneus geadviseerd (herhalen à 4 uur) met eventueel ook toediening van een antihistaminicum.

30 In een tweetal gerandomiseerde multicentrumstudies onderzochten Lasser et al (1987,1994) het effect op het toedienen van profylaxe op de incidentie van contrastreacties.

De eerste studie uit 1987 heeft alleen betrekking op het effect van profylaxe bij toediening van ionische contrastmiddelen.

35 In hun 2^e studie met non-ionische contrastmiddelen (1994) kregen 580 patiënten profylaxe met methylprednisolon en 575 patiënten een placebo. Van de patiënten met een reactie in de voorgeschiedenis kreeg 11% een nieuwe contrastreactie. Helaas wordt niet vermeld hoe deze waren verdeeld over de 2 groepen. Dit percentage lag beduidend hoger dan het gemiddelde van de hele studie. Voor de "placebo" groep bedroeg dit 4,9% tegen 1,7% in de "profylaxe" groep.

40 Er kon geen significant verschil worden aangetoond voor een matige tot ernstige reactie mogelijk door het beperkte aantal patiënten.

Conclusies

Niveau 2	Patiënten met een contrastmiddelreactie in de voorgeschiedenis hebben bij hernieuwde toediening een licht verhoogd risico op een volgende contrastreactie. <i>B Katayama 1990, B Greenberger 1991, B Schrott 1986, B Bettman 1997</i>
-----------------	--

Niveau 1	Het toedienen van profylaxe vermindert bij patiënten met een eerdere contrastreactie het risico op een milde tot matige contrastreactie bij hernieuwde toediening. Het is niet bewezen dat dit ook geldt voor een ernstige reactie. <i>A2 Lasser 1987,1994, D Morcos 2001, D ACR 2004</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

- 5 De incidentie van reacties op contrastmiddelen in de gewone populatie is, door het algemene gebruik van non-ionische contrastmiddelen, uitermate laag. Dit verklaart ook waarom na het artikel van Katayama in 1990 geen grote studies meer zijn verricht. Er zijn slechts artikelen verschenen waarbij contrastmiddel A met B werd vergeleken in zeer beperkte patiëntengroepen.
- 10 In de patiëntengroep met een contrastreactie in de voorgeschiedenis is het risico verhoogd. Het onderliggend mechanisme is nog steeds niet volledig bekend. De kans op een nieuwe reactie ligt tussen de 8 - 25%. De overgrote meerderheid reageert dus niet. Ook is niet aangetoond dat bij een milde reactie (zie hoofdstuk 1) in het verleden er bij een nieuw contact een groter risico is op een matig tot ernstige reactie.
- 15 Mede gezien de beperkte betekenis van profylaxe en de grote belasting voor de ziekenhuisorganisatie en de patiënt (tijdstip van toediening van medicatie, receptuur, contra-indicaties, bijwerkingen, kosten) is het verdedigbaar om bij een milde reactie in het verleden hiervan af te zien, zeker als de reactie een gevolg was van toediening van een ionisch contrastmiddel.
- 20 Bij matig tot ernstige reacties (zie hoofdstuk 1) lijkt dit echter wel zinvol. In de literatuur is er een tendens dat werking van profylaxe in deze patiëntengroep wel aanwezig is.

Aanbevelingen

Maak voor intravasale toediening gebruik van non-ionische jodiumhoudende contrastmiddelen.

Profylaxe is niet nodig bij een milde reactie in het verleden; dit wordt wel geadviseerd bij matig tot ernstige reacties.

25

Indien profylaxe wordt gegeven is een combinatie van corticosteroïden en antihistaminicum het meest gebruikelijk. Hierbij dient men te starten met de corticosteroïden ten minste 12 uur voor het onderzoek en het antihistaminicum tenminste 1 uur voor het onderzoek. Intraveneuze toediening is alleen geïndiceerd wanneer orale medicatie niet mogelijk is.

HOOFDSTUK 5. METFORMINE

Uitgangsvraag

5 Wat is het beleid bij injectie van jodiumhoudende contrastmiddelen bij patiënten die metformine gebruiken?

Inleiding

10 Sinds de beschrijving van fatale gevallen van lactaatacidose (enkele tientallen casusbeschrijvingen sinds 1974) na contrastinjectie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die metformine gebruikten, zijn in de literatuur uiteenlopende adviezen gegeven over het beleid bij metformine gebruik. Nagegaan werd of er een reden is om metformine te staken als contrastinjectie noodzakelijk is.

Samenvatting van de literatuur

15 Metformine wordt uitgescheiden door de nieren. Bij tijdelijke nierfunctieachteruitgang na contrastinjectie is er ook een verminderde uitscheiding van metformine. Metformine interfereert met de hepatische klaring van lactaat en stimuleert lactaat aanmaak intestinaal en in spier. Bij nierfalen worden metformine en lactaat niet geklaard. (Rasuli 1998).

20 Thomsen et al (1999) geven sinds 1999 namens het ESUR Contrast Media Safety Committee het advies om de toediening van metformine na contrastinjectie te staken gedurende 48 uur. Dit wordt ook in de bijsluiters van metformine geadviseerd.

25 McCartney (1999) daarentegen heeft in een overzicht van de literatuur in 1999 geconcludeerd dat er geen reden is het metformine gebruik te staken na contrastinjectie, mits de nierfunctie normaal is. In nagenoeg alle gerapporteerde gevallen van lactaatacidose bleek de patiënt een pre-existente nierfunctiestoornis te hebben, dan wel een andere contra-indicatie voor metformine gebruik. In hun overzicht van de literatuur uit 2000 geven Landewé-Cleuren et al (2000) eveneens aan dat een met metformine samenhangende lactaatacidose bij patiënten met een normale nierfunctie nooit beschreven is. Zowel McCartney als Landewé-Cleuren betwijfelen het nut van het staken van het metformine gebruik bij een normale nierfunctie.

30 In de richtlijnen van het American College of Radiology (2004) en de ESUR Guidelines (2006) wordt geadviseerd om bij patiënten met een *normale* nierfunctie metformine te staken gedurende 48 uur na contrastinjectie en pas te hervatten nadat is vastgesteld dat de nierfunctie normaal is. Bij een *gestoorde* nierfunctie wordt door de ESUR geadviseerd om metformine zowel 48 uur voorafgaand als 48 uur na het onderzoek te staken. De metformine kan weer gestart worden als de nierfunctie op het oude niveau is. Gedurende deze tijd zal alternatieve diabetesmedicatie gegeven moeten worden. Bij spoedonderzoeken bij patiënten met een gestoorde nierfunctie zal een zorgvuldige afweging moeten plaats vinden en naar alternatieve onderzoeksmogelijkheden moeten worden gezocht. Als contrastinjectie noodzakelijk wordt geacht, dan wordt geadviseerd metformine te staken, de patiënt te hydreren en de nierfunctie na contrastinjectie te bewaken. Zonodig zou onderzoek naar lactaatacidose moeten worden verricht.

Conclusies

Niveau 3	Er is geen bewijs voor verhoogd risico op lactaatacidose na contrastinjectie bij patiënten met een <i>normale</i> nierfunctie die metformine gebruiken. <i>C McCartney 1999</i> <i>C Landewé-Cleuren 2000</i>
-----------------	---

Niveau 3	Er bestaat een verhoogd risico op lactaatacidose na contrastinjectie bij patiënten met een <i>gestoorde</i> nierfunctie die metformine gebruiken. <i>C McCartney 1999</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

- 5 De aanbeveling in bestaande richtlijnen om bij een *normale* nierfunctie metformine gedurende 48 uur na contrastinjectie te staken, is niet gebaseerd op bewijs voor verhoogd risico op lactaatacidose. De werkgroep is van mening dat bij alle patiënten met diabetes mellitus de nierfunctie (GFR: glomerular filtration rate) moet worden berekend (zie addendum bij hoofdstuk 2: Adviezen voor de praktijk). Indien de GFR groter is dan 60
- 10 ml/min/1.73m², wordt het risico op contrastnefropathie (CN) klein geacht. De werkgroep vindt het dan ook niet zinvol om bij deze patiënten routinematig het gebruik van metformine gedurende 48 uur na contrastinjectie te staken. Wel verdient het aanbeveling om deze
- 15 patiënten er op te wijzen dat het gebruik van metformine bijwerkingen kan geven bij gestoorde nierfunctie. Als algemeen advies kan dan gelden dat de patiënt contact moet opnemen met de behandelend arts indien de urineproductie afneemt of laag is. (minder dan 1000-1500 ml/dag). Indien de GFR lager is dan 60 ml/min/1.73m² wordt het risico op CN groot geacht (hoog risico, zie hoofdstuk 2). Deze patiënten dienen dus behandeld te worden (met hydratatie etc.) volgens de richtlijnen zoals beschreven in het betreffende hoofdstuk. Daarnaast dienen zij inname van metformine te staken op de dag van het onderzoek.
- 20 Metformine kan worden hervat na 48 uur mits bij controle blijkt dat de nierfunctie niet ernstig is afgenomen. Onduidelijk is waarom de geciteerde richtlijnen (American College of Radiology (2004) en de ESUR Guidelines (2006)) in de literatuur aanbevelen om de metformine te staken al 48 uur voor toediening van de contrastinjectie.

25 Aanbevelingen

Bij alle patiënten met diabetes mellitus dient de nierfunctie (GFR) bepaald te worden voorafgaande aan contrastinjectie.

Bij patiënten met een normale GFR (>60 ml/min/1.73m²) is het niet nodig de inname van metformine te staken na contrastinjectie.

Patiënten met een verlaagde GFR (<60 ml/min/1.73m²) hebben een verhoogd risico op contrastnefropathie en lactaatacidose. Deze patiënten dienen inname van metformine te staken op de dag van het onderzoek. Metformine kan worden hervat na 48 uur mits bij controle blijkt dat de nierfunctie niet ernstig is afgenomen. Voor deze patiënten gelden onverkort de richtlijnen, zoals beschreven in hoofdstuk 2.

HOOFDSTUK 6. HYPERTHYREOÏDIE¹

Uitgangsvragen

1. Zijn er patiëntengroepen met verhoogd risico op hyperthyreoïdie als gevolg van vrij jodium in contrastmiddelen?
2. Hoe vaak komt hyperthyreoïdie voor als gevolg van vrij jodium in contrastmiddelen?
3. Is profylactische behandeling ter preventie van hyperthyreoïdie na injectie van jodiumhoudend contrastmiddel zinvol?

10 Inleiding

Voldoende inname van jodium is een essentiële voorwaarde voor het normaal functioneren van de schildklier. De door de WHO (2004) aanbevolen dagelijkse hoeveelheid jodium ligt tussen de 100-199 µg (µg/l). Bij toename van de jodiuminname reageert een normale schildklier met een 48 uur durende vermindering van de hormoonsynthese, het zogenaamde Wolff-Chaikoff effect (Roti et al, 2001). Inname tot 500 µg /dag heeft geen effect op de schildklierfunctie bij normaal werkende schildklieren (Roti, 2001). Meer inname tot 2 mg/dag, bij een normaal dieet en een normale schildklier, geeft een voorbijgaande daling van T3 en T4 en een stijging van het thyreoid stimulerend hormoon (TSH) (Surks, 2001). De waarden van deze parameters blijven binnen de norm (Roti et al, 2001). Patiënten met een schildklierandoening kunnen op twee manieren op een overmaat jodium reageren. Er kan hypothyreoïdie ontstaan bij chronisch auto-immuun thyreoiditis, met ¹³¹I behandelde hyperthyreoïdie of partiële thyreoïdectomie (Surks et al, 2001). Er kan hyperthyreoïdie ontstaan bij patiënten met autonoom werkende foci of nodi in de schildklierfunctie (Stanbury et al, 1998). Patiënten in deze categorie hebben dan ook een multinodulair struma of een hyperfunctionerende schildklier adenoom (Surks et al, 2001). Ook zijn jodiumhoudende contrastmiddelen een bron van jodiuminname, omdat een klein deel in ongebonden vorm aanwezig is. De hoeveelheid vrij jodium verschilt per soort contrastmiddel. Bij ionische contrastmiddelen varieert de hoeveelheid vrij jodium 0,2mg/100ml tot 4,6mg/100ml (Coel et al, 1975). Bij non-ionische contrastmiddelen werden waarden tussen 0.15mg/100ml tot 2,1mg/100ml gevonden (Laurie et al, 1992).

Samenvatting van de literatuur

Uitgangsvraag 1

In drie retrospectieve studies worden in totaal 19 patiënten beschreven met een nieuw ontstane hyperthyreoïdie waarbij contrasttoediening de meest waarschijnlijke oorzaak was (Martin et al, 1993; Henzen et al, 1999; De Bruin et al, 1994). Van hen hadden 16 multinodulair struma. De totale jodiumdosis in de contrastvloeistof varieerde van 14 – 210 gram en de hyperthyreoïdie werd klinisch manifest na 2 – 18 weken. Bij 4 patiënten werd geen behandeling ingesteld, de hyperthyreoïdie verdween na 32 – 69 weken. De overige 15 werden met diverse (combinaties) thyreostatica behandeld en na 4 – 54 weken waren allen euthyreood.

¹ Bij dit hoofdstuk werd dankbaar gebruik gemaakt van adviezen van Prof.dr. A.R.M.M. Hermus, endocrinoloog, verbonden aan de Radboud Universiteit te Nijmegen.

Hintze et al (1999) onderzochten prospectief 788 patiënten, waarvan 144 patiënten (18,3%) een vergrote schildklier en 133 patiënten (16,9%) noduli hadden. Bij geen van deze patiënten trad hyperthyreoïdie op, evenmin als bij patiënten met een verlaagd TSH.

5 Fassbender et al (2001) onderzochten prospectief 102 patiënten met in 49% een of meer noduli op de echo. In deze groep werd geen hyperthyreoïdie gezien als gevolg van vrij jodium.

10 Fricke et al (2004) beschreven een prospectief onderzoek van 75 patiënten die een CAG met iopromide zouden ondergaan. In een groep was een hoger risico voor hyperthyreoïdie als gevolg van vrij jodium (verlaagd TSH en normaal vrij-T4 (FT4) en T3) en werd schildklierscintigrafie verricht om de technetium thyreoid uptake (TcTU) te bepalen. Bij 56 patiënten was de TcTU <1%. Deze ondergingen CAG zonder profylaxe en er trad tijdens de controle periode van 4 weken geen hyperthyreoïdie op. Wel was er een significante stijging van het TSH op dag 1 en dag 14 na CAG. FT4 daalde significant na 14 en 28 dagen. De overige 19 patiënten met TcTU >1% werden profylactisch behandeld met 900mg Na-perchlooraat en eventueel 20-60mg thiamazol. In deze groep ontstond bij 2 patiënten, ondanks profylaxe, hyperthyreoïdie.

20 De grootste prospectieve studie van 788 patiënten zou qua definities en patiëntselectie geclassificeerd worden als bewijsniveau B, maar gezien de omvang van het bewijs wordt deze als A2 aangemerkt. De overige prospectieve studies hebben bewijs B en de 3 retrospectieve studies bewijs C. De conclusie heeft derhalve niveau 2. Alhoewel de 3 kleine retrospectieve series de suggestie wekken dat multinodulair struma een risicofactor is voor hyperthyreoïdie als gevolg van vrij jodium, wordt dit beeld wordt echter door 2 grote prospectieve studies niet bevestigd.

25

Conclusie

Niveau 2	Het is niet aangetoond dat er schildklieraandoeningen zijn die het risico op hyperthyreoïdie als gevolg van vrij jodium verhogen. <i>A2 Hintze 1999</i> <i>B Fassbender 2001, Fricke 2004</i>
-----------------	---

Uitgangsvraag 2 (zie tabel 10)

30 In de grootste prospectieve studie beschreven Hintze et al (1999) 788 patiënten die CAG met iopromide ondergingen. Behalve het gebruik van jodiumbevattende medicijnen of een bekende hyperthyreoïdie waren hiervoor geen contra-indicaties. De hoeveelheid toegediend contrastmiddel wordt niet vermeld. TSH en FT4 werden bepaald voor CAG en na 7 dagen, 4 weken en 12 weken. Hyperthyreoïdie was gedefinieerd als symptomen met verhoogd FT4 en verlaagd TSH. Subklinische hyperthyreoïdie: verlaagd TSH en normaal FT4.
35 Hypothyreoïdie: verlaagd FT4 en verhoogd TSH. Subklinische hypothyreoïdie: verhoogd TSH, normaal FT4.

40 Slechts twee patiënten ontwikkelden een subklinische hyperthyreoïdie, beiden een week na CAG en slechts 2 patiënten ontwikkelden een hyperthyreoïdie, beiden vier weken. Alle patiënten uit de risicogroepen (verlaagd TSH en/of afwijkende echo schildklier) vertoonden geen tekenen van hyperthyreoïdie als gevolg van vrij jodium. Hypothyreoïdie trad gedurende de controleperiode op bij 8 patiënten, bij 6 na 7 dagen en bij 2 na 12 weken.

Fassbender et al (2001) deden een prospectieve studie met 102 euthyreote patiënten met CAG of PTCA met iopromide. Geen enkele patiënt kreeg een hyperthyreoïdie.

Fricke et al (2004) onderzochten 75 patiënten met een verhoogd risico op hyperthyreoïdie die CAG met iopromide ondergingen. Zie hierboven bij vraag 1.

5 Conn et al (1996) beschreven 73 patiënten die een IVP, CT, perifere angiografie of een CAG met non-ionisch contrastmiddel ondergingen. FT4 veranderde niet significant tussen 0 en 4 weken. TSH daalde significant ($p=0,03$) tussen 0 en 4 weken. Twee patiënten ontwikkelden een hyperthyreoïdie en 4 anderen of een verhoogd FT4 of een verlaagd TSH.

10 Nygaard et al (1998) onderzochten 28 patiënten prospectief, waarvan 22 in de voorgeschiedenis een behandelde genezen schildklierandoening en 6 een normale schildklier hadden. Na toediening van iohexol ontwikkelden vier patiënten hyperthyreoïdie, allen na 1-3 maanden. Drie van de 4 patiënten hadden een multinodulair struma en werden met succes expectatief behandeld. De andere patiënt had M. Graves en werd behandeld met propylthiouracil. Desondanks trad een hyperthyreoïdie op en na verhoging van de dosis normaliseerden de waarden zich.

15 De laatste prospectieve studie van Gartner et al (2004) beschrijft 22 biochemisch en klinisch euthyreote patiënten die non-ionisch contrastmiddel kregen. FT4 en FT3 veranderden niet significant, bleven zelfs min of meer constant gedurende een hele week. TSH steeg significant tussen dag 3 – 5 . Bij 4 patiënten kwam het TSH boven de normaalwaarde uit.

20 De grootste studie heeft, zoals eerder vermeld, classificatie A2, de overige studies classificatie B. Het bewijs is derhalve niveau 2. Uit de prospectieve studies kan worden geconcludeerd dat subklinische hyperthyreoïdie bij 0 – 5,5% en subklinische hypothyreoïdie bij 0 – 18,2% van de patiënten optreedt. Klinische manifeste hyperthyreoïdie ontwikkelde zich bij 0 – 14,3% van de patiënten en klinisch manifeste hypothyreoïdie bij 0 – 1,4% van de patiënten. De aanwezigheid van noduli op echo gaf geen verhoogde kans op schildklierfunctiestoornissen. Ook andere risicogroepen zijn niet aanwijsbaar. Screening is dan ook niet zinvol. Uit een prospectieve studie komt naar voren dat bij patiënten met een verlaagd TSH, een schildklierscan mogelijk patiënten met een verhoogd risico op
25 hyperthyreoïdie kan identificeren. De patiëntenaantallen zijn echter te klein (56 met normale uptake en 19 met teveel uptake) voor harde conclusies.

Conclusie

Niveau 2	Klinische hyperthyreoïdie komt voor bij 0 – 14,3% en klinische hypothyreoïdie bij 0 – 1,4% van patiënten die jodiumhoudend contrastmiddel kregen. <i>A2 Hintze 1999</i>
-----------------	--

35 *Uitgangsvraag 3*

Nolte et al (1996) onderzochten 1177 patiënten die een CAG met diatrizoaat moesten ondergaan. Bij 51 was de TSH verlaagd, FT4 normaal en TcTU > 1,1%. Deze werden at random verdeeld in drie groepen die respectievelijk eenmaal daags 20mg thiamazol, driemaal daags 300 mg Na-perchloraat of geen therapie kregen. De therapie begon één dag
40 voor CAG en duurde 14 dagen. Dertig dagen na CAG werden de laboratoriumbepalingen herhaald, waarbij de behandelde groepen geen significante veranderingen optraden. In de controlegroep werd na 30 dagen een significante daling van het TSH gevonden ($p<0,001$)

en stijging van FT4 ($p=0,026$). Er traden vier gevallen van hyperthyreoïdie op, 2 in de controlegroep en 1 in elke behandelingsgroep.

5 Fritzsche et al (1993) beschreven 60 patiënten die een CAG ondergingen, waarvan 27 werden behandeld met 1 gram Na-perchloraat en 60 mg methimazol de dag voor en de dag van CAG. In totaal ontwikkelde één behandelde patiënt na vier weken een hyperthyreoïdie.

10 De studie van Nolte et al wordt geclassificeerd als A2. De tweede studie is slecht beschreven, het wordt niet duidelijk of er randomisatie heeft plaatsgevonden, derhalve classificatie C. Het bewijs heeft niveau 2. Uit deze twee studies kan geconcludeerd worden dat profylaxe biochemische schildklierfunctiestoornissen kan voorkomen, maar een klinische hyperthyreoïdie niet altijd.

Conclusie

Niveau 2	Het is zeer aannemelijk dat profylaxe een klinisch hyperthyreoïdie na jodiumhoudend contrastmiddel niet altijd kan voorkomen. <i>A2 Nolte 1996</i> <i>C Fritzsche 1993</i>
-----------------	--

15

Aanbeveling

Screening middels laboratorium onderzoek of echografie van de schildklier en profylactische behandeling wordt niet aanbevolen.
--

Tabel 10 Resultaten van prospectieve studies

Auteur / jaar	Aantal	Leeftijd	% met noduli	contrast + hoeveelheid	Follow-up	Subkl. Hyperth.	Hyperthyreoïdie	Subkl Hypoth.	Hypothyreoïdie
Hintze 1990	710 - 464	51 ± 7,4 jaar	16,9%	lopromide	12 weken	0,4%	0,4%	?	1,4%
Fassbender 2001	102	Gem. 60,1 jaar	49%	lopromide 65-265ml	3 weken	0%	0%	-	-
Fricke 2004	75	65 ± 8,7 jaar	25,3%	lopromide 157 ± 85ml	4 weken	Sign. ↑ FT ₄ 14 + 28 dagen	2,6%	Sign ↑ TSH 1 + 14 dagen	0%
Conn 1996	73	50 – 84, mediaan 65,7 jaar	-	Non-ionisch	4 weken	5,5%	2,7%	0%	0%
Nygaard 1998	28	34 – 81, mediaan 58 jaar	-	lohexol 100ml	1 – 3 maanden	0%	14,3%	14,3%	0%
Gartner 2004	22	28 – 82 jaar	-	Non-ionisch 300 – 1121 mgI/kg	1 week	0%	0%	18,2%	0%

HOOFDSTUK 7. CORONAIRANGIOGRAFIE BIJ HARTFALEN

Uitgangsvraag

1. Wat is de kans op symptomatisch hartfalen bij toediening van contrastmiddelen, in het
5 bijzonder bij coronairangiografie en coronaire interventies?
2. Hoe moet de patiënt met een verminderde kamerfunctie en nierinsufficiëntie
voorbereid worden bij gepland contrastgebruik?

Samenvatting van de literatuur

10 In de studie van Noto et al (1990) met hoogsmolaire contrastmiddelen bij 59.792 patiënten die een coronaire angiografie ondergingen was het percentage hemodynamische complicaties laag, te weten 0,26%. Uit de registratiegegevens van iohexol blijkt een incidentie van minder dan 0,4% cardiale complicaties.

15 Barrett et al (1998) vonden in een RTC dat recent hartfalen en aanwijzingen voor recente ischaemie bij laboratoriumonderzoek geassocieerd waren met complicaties bij hoogsmolaire middelen maar niet bij laagsmolaire middelen. Zij adviseerden om bij cardiaal belaste patiënten laagsmolaire middelen te gebruiken.

20 Dat bestaand hartfalen een relatief belangrijke voorspeller is voor complicaties bij coronairangiografie blijkt ook uit de publicaties van Scanlon uit 1999 (tabel 11) en Laskey uit 1993 (tabel 12).

25 In de literatuur wordt algemeen gesteld dat de kans op klinisch manifest hartfalen enerzijds bepaald wordt door de hartfunctie en anderzijds door volume en osmolariteit van het contrastmiddel. Het is te verwachten dat osmolariteit gerelateerde bijwerkingen bij laagsmolaire middelen (600-850 mOsmol/kg) minder voorkomen dan bij de hoogsmolaire middelen (1500-1800 mOsmol/kg). Met andere woorden, er wordt minder vloeistof
aangetrokken vanuit de extravasale naar de intravasale ruimte. De iso-osmolaire middelen (290 mOsmol/kg; bloed is 300 mOsmol/kg) zouden in principe geen verhoogd risico op hartfalen moeten geven, anders dan door het gebruikte volume, door het ontbreken van het hygrosopische effect bij bewezen isotoniciteit (Karlsson, 1995).

30 Amiel et al (1992) toonden in een beperkte registratiestudie aan dat de einddiastolische druk in de linker ventrikel bij linker ventrikel angiografie met het iso-osmolaire iodixanol met maximaal 2 mm Hg steeg en met het laagsmolaire ioxaglate maximaal 4 mm Hg. Zoals in tabel 11 en 12 aangegeven vormt klinisch manifest hartfalen een duidelijke risicofactor voor het ontstaan van complicaties bij contrasttoediening. Scanlon et al (1999)
35 adviseren naast adequate behandeling van het hartfalen vóór de procedure, non-ionische contrastmiddelen te gebruiken en het volume te beperken.

Hartfalen gaat vaak gepaard met (prerenale) nierinsufficiëntie (10-30%). Zoals te zien in tabel 11 en 12 en besproken in hoofdstuk 2 is dit een belangrijk klinisch probleem. Ook bij patiënten met een verminderde kamerfunctie zou prehydratie met isotoon NaCl 0,9% plaats
40 moeten vinden voor een optimale volume-expansie. NaCl 0,45% is minder effectief ten aanzien van volume-expansie, doch verkleint de kans op manifest hartfalen.

Conclusies

Niveau 3	Laag-osmolaire contrastmiddelen geven minder cardiale complicaties dan hoog-osmolaire middelen. <i>B Barrett et al (1998)</i>
-----------------	--

Niveau 3	Bij iso-osmolaire contrastmiddelen zijn minder aan osmolariteit gerelateerde bijwerkingen te verwachten. <i>C Karlsson et al (1995) Amiel et al (1992), Scanlon et al (1999)</i>
-----------------	---

Niveau 3	In de algemene cardiologische patiëntenpopulatie is er een lage kans op het ontstaan van klinisch manifest hartfalen bij het gebruik van contrastmiddelen. <i>C Noto et al (1991)</i>
-----------------	--

Niveau 2	Klinisch manifest hartfalen is een belangrijke voorspeller van complicaties bij cardiale diagnostiek en interventies. <i>B Barrett et al (1998), Scanlon et al (1999), Laskey et al (1993)</i>
-----------------	---

5

Overige overwegingen

In de literatuur zijn geen duidelijke richtlijnen gevonden voor de infusiesnelheid. Navraag bij een aantal cardiologische interventiecentra (academisch 5 en perifeer 4) gaf evenmin een eenduidig beeld. Men was in meerderheid geneigd de eerder geadviseerde (hoofdstuk 2) NaCl 0,9% niet in 4 uur, doch in 12 uur toe te dienen. Afhankelijk van de klinische situatie kan gekozen worden voor snellere infusie.

10

Bij spoedinterventies kan het in hoofdstuk 2 beschreven Natriumbicarbonaat 1,4% toegediend worden.

15

Aanbevelingen

Bij patiënten met een verminderde kamerfunctie en nierinsufficiëntie dient prehydratie plaats te vinden met 1000 ml NaCl 0,9% (eventueel 0,45%) in een periode van 12 uur voor en na contrasttoediening onder zorgvuldige observatie. Bij observatie op CCU/IC kan een kortere inlooptijd overwogen worden.

Bij spoedinterventie met jodiumhoudende contrastmiddelen wordt infusie aanbevolen met natriumbicarbonaat 154 mmol, 3 ml/kg/uur in één uur gevolgd door 1 ml/kg/uur gedurende 6 uur.

Bij patiënten met verminderde kamerfunctie dient men het volume contrastmiddel zoveel mogelijk te beperken.

20

Tabel 11 Multivariate predictors of major complications of coronary angiography (based on 58,332 procedures)*

Variable	Odds ratio (95% CI)
Moribund#	10.22 (3.77, 27.76)
Shock	6.52 (4.18, 10.18)
Acuut hartinfarct <24h	4.03 (2.61, 6.21)
Nierinsufficiëntie	3.30 (2.39, 4.55)
Cardiomyopathie	3.29 (2.23, 4.86)
Aortaklepgebrek	2.72 (2.02, 3.66)
Mitralisklepgebrek	2.33 (1.76, 3.08)
Congestief hartfalen	2.33 (1.71, 2.90)
New York Heart Association Functional	
Klasse I	1.00
Klasse II	1.15 (0.94, 1.41)
Klasse III	1.32 (0.92, 1.51)
Klasse IV	1.52 (1.16, 1.74)
Hypertensie	1.45 (1.22, 1.73)
Onstabiele angina pectoris	1.42 (1.16, 1.74)
Outpatiënt/inpatiënt	0.63 (0.52, 0.76)

Moribund is een patiënt die slecht reageert tgv een levensbedreigende situatie.

*Overgenomen van Scanlon P.J., Faxon D.P., Audet A.M., et al Am. Coll. Cardiol 1999; 33: 1756

5

Tabel 12 Univariate Predictors of Major Complications*

Variabele	Odds Ratio (95% CI)
Leeftijd (>60 jr)	1.33 (1.12, 1.89)
Geslacht (M/F)	0.97 (0.82, 1.16)
NYHA class I	1.00
II	1.05 (0.86, 1.29)
III	1.02 (0.85, 1.23)
IV	1.58 (1.32, 1.89)
Prev cath.	0.94 (0.78, 1.12)
Out/in patiënt	0.81 (0.67, 0.98)
Coronaire hartziekte	1.25 (0.99, 1.57)
Klepgebrek	1.19 (0.83, 1.71)
Cardiomyopathie	0.45 (0.20, 1.01)
Acute hartinfarct<14d	1.28 (0.95, 1.71)
Mitralisklepgebrek	1.59 (1.18, 2.15)
S/P trombose	1.02 (0.57, 1.81)
S/P PTCA	0.65 (0.46, 1.04)
S/P CABG	1.16 (0.90, 1.50)
Diabetes	1.45 (1.17, 1.80)
hypertensie, trombose, trombolyse	1.57 (1.33, 1.85)
Nierinsufficiëntie	1.93 (1.30, 2.85)
Dialyse	2.15 (0.95, 4.88)
Shock	3.52 (2.04, 6.07)
Acute hartinfarct<24h	0.52 (0.19, 1.39)
Moribund	12.9 (4.95, 33.8)
Unstabiele angina pectoris	1.43 (1.19, 1.71)
Congestief hartfalen	1.67 (1.26, 2.20)
Aortaklepgebrek	1.67 (1.20, 2.32)

* Overgenomen van Warren Laskey MD, FSCA&I, Jonh Boyle, BS, Lewis W. Johnson, MD, FSCA&I and the Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography & Interventions Catheterization and Cardiovascular Diagnosis 30:185-190 (1993).

10

HOOFDSTUK 8. ACUTE PANCREATITIS

Uitgangsvraag

- 5 Kan intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen een acute pancreatitis verergeren dan wel de genezing vertragen?

Inleiding

10 Het toedienen van contrastmiddel bij patiënten met een acute pancreatitis is nodig voor het aantonen van pancreasnecrose en daarmee voor de prognose en behandeling. Bij dierproeven werden echter aanwijzingen gevonden dat contrastmiddel de ernst van necrotiserende pancreatitis kan doen toenemen. (1) Dit door vermindering van de microcirculatie en daarmee vermindering van de oxygenatie. (2,3)

Samenvatting van de literatuur

15 McMenamin DA et al (1996) beschrijven in een retrospectieve studie 57 patiënten met acute pancreatitis, die een CT-scan met of zonder contrastmiddel kregen. Onduidelijk wordt of non-ionisch contrastmiddel werd gebruikt. Er werd een significant verschil gevonden in de duur van de pancreatitis tussen beide groepen: bij CT met contrastmiddel gemiddeld 10,8 dagen en in de andere groep 6,2 dagen. Het retrospectieve karakter, onduidelijkheid over
20 het contrastmiddel en een mogelijk beïnvloeding (patiënten met een ernstigere vorm ondergaan een CT met contrastmiddel) verzwakken de conclusie dat acute pancreatitis langer door toediening van contrastmiddelen.

De enige gerandomiseerde prospectieve studie over dit onderwerp bestaat uit 20 patiënten met een acute pancreatitis en is verricht door Hwang TL et al (2000) Tien patiënten kregen
25 een CT met ionisch contrastmiddel en 10 een CT zonder. Beide groepen kwamen met elkaar overeen qua ernst van de pancreatitis. Tussen beide groepen waren er geen significante verschillen voor wat betreft laboratorium parameters, morbiditeit, opnameduur en mortaliteit.

Carmona-Sanchez R et al (2000) beschrijven retrospectief 126 patiënten met een milde
30 acute pancreatitis. Hiervan kregen 52 patiënten CT-scan met een ionisch contrastmiddel, waarbij significant meer complicaties werden aangetroffen. Tevens had deze groep een significant langere opnameduur.

Uhl et al (2002) beschreven 264 patiënten met een matige tot ernstige pancreatitis, die een
35 CT met contrastmiddel ondergingen voor een studie naar een experimentele medicamenteuze behandeling. De controlegroep bestond uit 38 patiënten die geen CT ondergingen, meestal door het initieel minder ernstig inschatten van de pancreatitis. Als contrastmiddel werd zowel een ionisch als non-ionisch middel gebruikt. Tussen beide groepen werd geen significant verschil gevonden in mortaliteit en morbiditeit. Sterker nog, de mortaliteit binnen 14 dagen was lager in de groep met CT-scan.

40

Conclusie

Niveau 2

Er is geen wetenschappelijk bewijs dat intravasculaire toediening van jodiumhoudend contrastmiddel acute pancreatitis kan verergeren, dan wel de genezing kan vertragen.

B McMenamin 1996, Hwang 2000, Carmona 2000, Uhl 2002

Overige overwegingen

5 In de beschikbare klinische studies gaat het vooral om retrospectieve studies met geringe aantallen patiënten en sterke verdenking op bias bij het wel of niet toedienen van contrastmiddel (neiging hiertoe groter bij ernstiger pancreatitis). Ook is maar weinig bekend over de invloed van laagsmolaire non-ionische middelen op het verloop van pancreatitis. De beschikbare studies nopen niet tot een advies om terughoudend te zijn met moderne contrastmiddelen.

10

Aanbeveling

Het gebruik van non-ionische jodiumhoudende contrastmiddelen bij patiënten met een acute pancreatitis is niet gecontraïndiceerd.

HOOFDSTUK 9. FEOCHROMOCYTOOM

Uitgangsvragen

1. Kan perifere intraveneuze toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen een hypertensieve crisis induceren bij patiënten bekend met een feochromocytoom?
2. Is bij feochromocytoom profylaxe met α -receptorblokker geïndiceerd?

Inleiding

In de jaren '60 en '70 van de vorige eeuw zijn casus gepubliceerd waar bij patiënten met een feochromocytoom na selectieve arteriografie of venografie, een hypertensieve crisis optrad. (Meany 1966, Gold 1972) Deze crises traden op na het gebruik van ionische contrastmiddelen. Sindsdien is het dan ook gebruikelijk om bij patiënten met (verdenking op) feochromocytoom die chirurgie, angiografie of venografie moeten ondergaan, dit onder α -receptor blokkade te doen (Mukherjee, 1997).

Samenvatting van de literatuur

Uitgangsvraag 1

Mukherjee et al (1997) beschreven acht patiënten met een histologisch bewezen feochromocytoom, een patiënt met een paraganglioom en een patiënt met een bilaterale glomus caroticum tumor. Bij alle tien patiënten waren de laesies secernerend, zoals bleek uit verhoogde noradrenaline spiegels in 24-uurs urine. Alle patiënten kregen voorafgaande aan de CT-scan α -receptorblokkers toegediend. Er werd een non-ionisch contrastmiddel gebruikt (iohexol). Als controle werden bij alle tien patiënten een dag later de laboratoriumbepalingen herhaald na toediening van 0,9% NaCl zonder profylactische toediening van α -receptorblokkers. De controlegroep bestond uit 6 gezonde vrijwilligers, die hetzelfde contrastmiddel toegediend kregen en de volgende dag 0,9% NaCl ontvingen. De vrijwilligers kregen geen α -receptorblokkers. Catecholamine niveaus werden bepaald op 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45 en 60 minuten na contrasttoediening en direct voor contrasttoediening. Zowel bij de patiënten als bij de vrijwilligers werd geen statistisch significant verschil waargenomen in (nor)adrenaline niveaus voor en na contrasttoediening en voor en na 0,9% NaCl toediening. Bij twee patiënten werden forse stijgingen van (nor)adrenaline gevonden: bij een patiënt alleen na toediening van contrastmiddel en bij de tweede zowel na toediening van contrastmiddel als na toediening van 0,9% NaCl. Bij de laatste patiënt moet dit een spontane afgifte zijn geweest welke dankzij de studieopzet aan het licht is gekomen. Bij de eerste patiënt is dit zeer waarschijnlijk ook het geval geweest, aangezien bij de overige patiënten geen grote stijgingen na toediening van contrastmiddel werden waargenomen.

Raisanen et al (1984) beschreven 8 patiënten met een histologisch bewezen feochromocytoom en 12 patiënten die geen feochromocytoom hadden, maar bij wie wel een CT geïndiceerd was. Allen kregen een bolus van 100ml ionisch contrastmiddel (iothalamate) toegediend, gevolgd door een druppelinfuus contrastmiddel. Alle patiënten met een feochromocytoom kregen α -receptorblokkers en 2 van hen werden 2x gescand en deden dus 2x mee. Voor en 10 minuten na contrasttoediening werd bloed afgenomen voor bepaling van (nor)adrenaline. Bij patiënten zonder feochromocytoom was er geen significant verschil in catecholamine niveaus voor en na contrasttoediening. Bij 7 bepalingen van patiënten met een feochromocytoom was de gemiddelde toename van noradrenaline 23,9% en bij 3 bepalingen was er een gemiddelde afname van 26,4%. De gemiddelde toename was 8,8%,

5 statistisch niet significant. Voor adrenaline gaven 5 bepalingen een daling van gemiddeld 24% en 5 een stijging van gemiddeld 40,7%. Gemiddeld was er een stijging van 8,4%, ook statistisch niet significant. Vergeleken met de studie van Mukherjee et al (1997) zijn er slechts twee bepalingen uitgevoerd, waardoor eventuele snel voorbijgaande stijgingen, hetzij door spontane afgifte, hetzij door het contrastmiddel, mogelijk niet werden gedecteerd.

10 Uit de resultaten van beide studies (Mukherjee et al (1997) en Raisanen et al (1984)) kan geconcludeerd worden dat er na profylactische behandeling met een α -receptorblokker geen significante stijging van (nor)adrenaline optreedt na toediening van een contrastmiddel.

10 *Uitgangsvraag 2*

Uit de resultaten van de goed opgezette studie van Mukherjee et al (1997), waarbij gebruik gemaakt werd van een non-ionisch contrastmiddel, blijkt dat profylactische α -receptorblokkade bij een feochromocytoom niet geïndiceerd is.

15 Beide studies over dit onderwerp hebben mate van bewijs B. De conclusies betreffen dus niveau 2. Hoewel de resultaten min of meer tegenstrijdig zijn, laat de beter opgezette studie zien dat non-ionische contrastmiddelen geen catecholamine afgifte induceren en dat eventueel gemeten stijgingen het gevolg zijn van spontane afgifte door het feochromocytoom. (Mukherjee 1997) Ook de gemeten stijgingen in de andere studie kunnen hierdoor verklaard worden.

Conclusie

Niveau 2

Het is onwaarschijnlijk dat perifere intraveneuze toediening van non-ionisch contrastmiddel leidt tot afgifte van catecholamines uit een feochromocytoom en hierdoor tot een hypertensieve crisis.

B Mukherjee 1997, Raisanen 1984

25 Aanbevelingen

Perifeer intraveneuze toediening van non-ionisch contrastmiddel bij patiënten met een feochromocytoom is, met het oog op het ontwikkelen van een hypertensieve crisis, niet gecontraïndiceerd.

Profylactische toediening van α -receptorblokkers bij patiënten met een feochromocytoom, die non-ionisch contrastmiddel via perifeer intraveneus infuus krijgen toegediend, is niet geïndiceerd.

HOOFDSTUK 10. ZWANGERSCHAP

Uitgangsvraag

5 Zijn er risico's bij intravasculair gebruik van jodiumhoudende contrastmiddel tijdens de zwangerschap?

Inleiding

10 Als radiologisch onderzoek tijdens de zwangerschap noodzakelijk wordt geacht, moeten de risico's van het blootstellen van de foetus aan straling en jodiumhoudende contrastmiddelen worden afgewogen tegen het niet uitvoeren van het onderzoek. Nagegaan werd in hoeverre injectie met jodiumhoudend contrastmiddel van de moeder schadelijk is voor het ongeboren kind.

Samenvatting van de literatuur

15 In een recente review van de beschikbare literatuur over dit onderwerp van Webb et al (2005) wordt ingegaan op de verschillende effecten van jodiumhoudend contrastmiddel op het ongeboren kind. Er kon geen bewijs gevonden worden voor mutagene of teratogene effecten van contrastmiddel in dierexperimenteel onderzoek. Wel kunnen contrastmiddelen in geringe mate de placenta passeren en in de darm van de foetus zichtbaar worden op een röntgenfoto (Thomas 1963). Ook is gebleken dat de geringe hoeveelheid vrij jodium, die zich
20 altijd in het contrastmiddel bevindt, de placenta passeert (Etling 1979). Opname van een geringe hoeveelheid vrij jodium door de foetus valt daardoor te verwachten. Het potentieel nadelig effect hiervan is een onderdrukking van de schildklierfunctie van de foetus. Er zijn echter tot nu toe geen gegevens dat dit daadwerkelijk plaatsvindt.
25 Andere nadelige effecten zijn ook in oudere case-reports uit de jaren 60 van de 20^e eeuw, toen nog amniografie werd gedaan, niet beschreven.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn geen bewezen nadelige effecten van jodiumhoudende contrastmiddelen op de ongeboren vrucht. <i>C Webb 2005</i>
-----------------	--

30 Overige overwegingen

Er is slechts weinig literatuur beschikbaar en er is geen bewezen nadelig effect van contrastinjectie op de ongeboren vrucht. De potentiële nadelige effecten op de schildklierfunctie van de neonat worden ondervangen door de landelijke screening op hypothyreoïdie (hielprik), zodat geen extra maatregelen nodig zijn.

35

Aanbeveling

Toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen aan een vrouw tijdens de zwangerschap is niet gecontraïndiceerd.

HOOFDSTUK 11. BORSTVOEDING

Uitgangsvraag

Is er reden borstvoeding te staken na toedienen van jodiumhoudende contrastmiddelen?

5

Inleiding

In het algemeen wordt het ontraden om een vrouw tijdens de lactatieperiode bloot te stellen aan medicijnen en toxische stoffen vanwege excretie van deze stoffen in de moedermelk en het potentieel gevaar daarvan voor de pasgeborene. Nagegaan werd in hoeverre dit advies zinvol is voor jodiumhoudende contrastmiddelen.

10

Samenvatting van de literatuur

In een recente review van de beschikbare literatuur over dit onderwerp van Webb et al (2005) wordt aandacht besteed aan de gevolgen van jodiumhoudend contrastmiddel in moedermelk op de pasgeborene. Na injectie van 50 ml ionisch contrastmiddel (overeenkomend met 200-250mg jodium/kg lichaamsgewicht voor een persoon van 70 kg), blijkt dat bij spectrofotometrische analyse van de moedermelk géén contrastmiddel in de melk kon worden aangetoond (Fitzjohn 1982). Bij injectie van hogere doses (350 mg jodium/kg) kon 0,3% - 0,5 % van de maternale dosis jodium in de moedermelk worden teruggevonden (Nielsen 1987). Daarnaast is aangetoond dat slechts een zeer klein deel van contrastmiddel dat via de moedermelk in het darmstelsel komt, wordt geabsorbeerd en in het bloed terechtkomt (Johansen 1978). Naar schatting zal een maternale dosis van 350 mg jodium/kg een belasting van jodium aan de pasgeborene geven die overeenkomt met 0,002% van de maximaal aanbevolen dosis voor een IVP bij een pasgeborene (Nielsen 1987, Johansen 1978 en Webb 2005).

15

20

25

Conclusie

Niveau 3

De hoeveelheid jodiumhoudend contrastmiddel die, zelfs na toedienen van een forse dosis aan de moeder, via de moedermelk in het bloed van de pasgeborene terechtkomt is verwaarloosbaar klein.

C Webb 2005

C Nielsen 1987

C Johansen 1978

Overige overwegingen

Hoewel in farmacokinetische studies is bewezen dat contrastmiddel via de moedermelk in het bloed van de pasgeborene terechtkomt, is de hoeveelheid zo klein dat dit volgens de werkgroep geen klinische relevantie heeft.

30

Aanbeveling

Er is geen reden om het geven van borstvoeding te staken na toedienen van jodiumhoudend contrastmiddel aan de moeder.

35

HOOFDSTUK 12. GENEESMIDDELENINTERACTIES

Uitgangsvraag

5 Moet bij de toediening van contrastmiddelen rekening worden gehouden met andere geneesmiddelen die de patiënt gebruikt?

Inleiding

10 In de registratiedossiers van geneesmiddelen is een vaste rubriek 'Interacties met andere geneesmiddelen' opgenomen. De dossiers van contrastmiddelen maken daarop geen uitzondering.

Samenvatting van de literatuur

15 Voor het beantwoorden van de vraagstelling is in eerste instantie gekeken naar de registratiedossiers van de laag-osmolaire contrastmiddelen die in ons land zijn toegelaten. Daaruit ontstaat een inconsistent beeld. In zeven registratiedossiers worden in totaal vijf interacties met andere geneesmiddelen(-groepen) vermeld: een interactie met metformine vijf maal, met diuretica tweemaal en met interleukine-2 driemaal. Interactie met neuroleptica / antidepressiva wordt tweemaal en interactie met bètablokkers eenmaal aangegeven. Er zijn geen redenen om aan te nemen dat er tussen de nauw verwante contrastmiddelen verschillen als aangegeven, daadwerkelijk bestaan. In een recent overzichtsartikel van Morcos et al (2005) worden de resultaten van een uitvoerig literatuur onderzoek beschreven. Morcos et al komen tot de volgende indeling:

1. Contrastmiddelen kunnen de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen beïnvloeden

25 Contrastmiddelen kunnen leiden tot een (tijdelijke) vermindering van de nierfunctie. Hierdoor wordt de kinetiek van renaal geklaarde geneesmiddelen beïnvloed. Dit leidt o.a. tot het in hoofdstuk 5 genoemde verhoogde risico op lactaatacidose na contrastinjectie bij patiënten met een gestoorde nierfunctie die metformine gebruiken. Op theoretische gronden zou een (tijdelijke) verstoring van de kinetiek van geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte (bijv. digoxine, lithium) kunnen leiden tot toxiciteit van die middelen.

2. Geneesmiddelen die de renale effecten van contrastmiddelen versterken

35 Er zijn geen studies waarin onderzoek gedaan is naar de nefrotoxiciteit van de combinatie van een contrastmiddel met een ander potentieel nefrotoxisch middel.

3. Geneesmiddelen die de overgevoeligheidsreacties van contrastmiddelen versterken

40 Choky et al (1992) verrichtten een prospectieve studie naar de prevalentie van vertraagde overgevoeligheidsreacties op ionische contrastmiddelen bij patiënten die behandeld werden met interleukine-2. Bij deze patiënten waren de reacties op contrastmiddelen ernstiger dan bij controle patiënten: uitslag, griepachtige verschijnselen en jeuk waren statistisch significant. Over de laagosmolaire contrastmiddelen zijn hieromtrent geen gegevens beschikbaar.

4. Bètablokkers

Indien een patiënt ernstige bijwerkingen vertoont op contrastmiddelen kunnen middelen als epinefrine, salbutamol worden gebruikt. Het effect van deze middelen kan op theoretische gronden worden verzwakt als de patiënt bètablokkers gebruikt. Dat bètablokkers hierdoor tot een hoger risico leiden is voor hoogsmolaire contrastmiddelen aangetoond, maar voor laagsmolaire middelen ontbreken hierover gegevens.

5. Diversen

Bij cerebrale angiografie met hoogsmolaire contrastmiddelen zou een verlaging van de prikkel drempel voor epilepsie kunnen ontstaan bij patiënten die neuroleptica of antipsychotica gebruiken. Het gebruik hiervan zou rondom het onderzoek tijdelijk gestaakt moeten worden. Van de laagsmolaire contrastmiddelen is hierover niets beschreven.

Het is bekend dat vrij jodium, zoals in jodiumhoudende contrastmiddelen voorkomt, de opname van jodium door schildklier (weefsel) voor langere tijd blokkeert. Bij patiënten met een gemetastaseerd schildkliercarcinoom, waarbij een behandeling met ¹³¹J wordt overwogen, kan injectie van jodiumhoudend contrastmiddel zowel de timing als de effectiviteit van deze therapie negatief beïnvloeden (Conceptrichtlijn Gedifferentieerd schildkliercarcinoom, 2006).

Conclusie

Niveau 3	Voor metformine zijn aanwijzingen voor interacties met jodiumhoudende contrastmiddelen. Voor andere geneesmiddelen is interactie met contrastmiddelen niet aangetoond. <i>C Morcos 2005</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

Documentatie over interacties tussen contrastmiddelen en andere geneesmiddelen is schaars en interacties zoals in de registratiedossiers zijn opgenomen kunnen niet ondersteund worden met literatuur voor de laagsmolaire contrastmiddelen. De kans op nefrotoxiciteit neemt toe indien contrastmiddelen gecombineerd worden met andere potentieel nefrotoxische geneesmiddelen (voorbeelden zijn: aminoglycosiden, cisplatinum, amfotericine). Het is niet duidelijk of hier sprake is van een additief of synergistisch effect. Het totale risico op een afname van de nierfunctie is wel hoger. Diuretica versterken het risico op nefrotoxiciteit van contrastmiddelen indirect, via volumedepletie. Voor NSAID's kan niet worden uitgesloten dat er naast een verminderde renale perfusie ook directe tubulaire effecten zijn.

Aanbevelingen

Bij de toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen moet rekening gehouden worden met versterking van nefrotoxiciteit van andere geneesmiddelen. Zie hiervoor 'Adviezen voor de praktijk' aan het einde van hoofdstuk 2.

BIJLAGE 1: LITERATUURZOEKACTIE

- Voor de richtlijn is literatuur gezocht in de Cochrane, Medline, Embase databases. Er is gezocht naar literatuur vanaf 1989 tot 2005. Als eerste is de patiëntenpopulatie afgebakend.
- 5 Vervolgens werden deze zoektermen gecombineerd met zoektermen voor de verschillende uitgangsvragen. Hierbij zijn gecontroleerde trefwoorden en vrije tekstwoorden gebruikt. De belangrijkste gecontroleerde zoektermen gebruikt in Medline worden hieronder weergegeven.

Hoofdstuk 1. Inleiding contrastmiddelen

Contrast-Media met als subheading adverse effects. Generieke namen van contrastmiddelen (middels vrije tekstwoorden): ioxaglate, hexabrix, telebrix, ioxithalamate, xenetix, iobitridol, iodixanol, visipaque, omnipaque, iohexol, iomeron, iomeprol, iopamidol, iopamiro, ultravist, iopromide, isovist, iotrolan. Ook is adverse effects met diverse vrije trefwoorden gezocht.

Hoofdstuk 2. Contrastnefropathie

Fluids-therapy; Rehydration-solutions, Sodium bicarbonate; Hemofiltration; Hemodialysis; Hemoperfusion; n-Acetylcysteine; Dopamine; Dopamine-agonists; fenoldopam; theophylline; furosemide; mannitol; aminophylline; Atrial natriuretic peptide; Renal-dialysis; Antioxidants; Free-radical-scavengers; Diuretics; Endothelin receptor antagonist; ACE inhibition Hydration of saline; Calcium blockers Prostaglandin E1.

Hoofdstuk 3. Atopische constitutie

Respiratory-hypersensitivity; Drug-hypersensitivity.

Hoofdstuk 4. Contrastreactie in de voorgeschiedenis

Anaphylaxis; Hypotension.

Hoofdstuk 5. Metformine

Diabetes-mellitus; Hyperglycemia.

Hoofdstuk 6. Hyperthyreoïdie

Thyroid-gland; Thyroid-diseases.

Hoofdstuk 7. Acute coronairangiografie bij hartfalen

Coronary-angiography; Heartfailure-congestive; Angioplasty-balloon.

Hoofdstuk 8. Acute pancreatitis

Pancreatitis; Tevens is hierbij gezocht in een bredere patiëntenpopulatie: naast de genoemde zoekwoorden is tevens gezocht naar de combinatie van Contrast-media en Tomography-X-ray-computed.

Hoofdstuk 9. Feochromocytoom

Pheochromocytoma; Tevens is hierbij gezocht in een bredere patiëntenpopulatie: naast de genoemde zoekwoorden is tevens gezocht naar de combinatie van Contrast-media en Tomography-X-ray-computed.

Hoofdstuk 10. Zwangerschap

Pregnancy; Pregnancy-complications.

Hoofdstuk 11. Borstvoeding

Lactation; Lactation-disorders.

Hoofdstuk 12. Geneesmiddeleninteracties

Drug-interactions.

BIJLAGE 2: LITERATUUR

Literatuur hoofdstuk 1. Inleiding contrastmiddelen

- American College of Radiology. Manual on contrast media, version 5.0; 2004
5 (www.acr.org)
- Idée JM, Pinès E, Prigent P, Corot C; Allergy-like reactions to iodinated contrast agents. A critical analysis. Fundamental & Clinical Pharmacology; Volume 19 Page 263 - June 2000

10 Literatuur hoofdstuk 2. Contrastnefropathie

- Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. Am J Cardiol 1999; 83: 260-3.
- Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM, Gupta A, Volkert P, Shalev Y, Bajwa TK.
15 Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrastinduced nephropathy. Catheter Cardiovasc Interv 2002; 57: 279-283
- Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high risk patient undergoing angiography N Engl J Med 2003; 348: 491-9.
- Bader BD, Berger ED, Heede MB, Silberbauer I, Duda S, Risler T, Erley CM. What is
20 the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? Clin Nephrol. 2004 ; 62: 1-7.
- Bagshaw SM, Ghali WA. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2005; 165: 1087-93.
- Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for
25 the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2114-8.
- Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. Am J Cardiol
30 2004; 93: 1515-9.
- Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low osmolality iodinated contrast media. Radiology 1993; 188: 171-8.
- Boccacandro F, Amhad M, Smalling RW, Sdringola S. Oral acetylcysteine does not
35 protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. Catheter Cardiovasc Interv. 2003; 58: 336-41.
- Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, Lepore S, Librera M, Villari B, Colombo A, Ricciardelli B. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 298-303.
- Briguori C, Colombo A, Violante A, Balestrieri P, Manganelli F, Paolo Elia P, Golia B,
40 Lepore S, Riviezzo G, Scarpato P, Focaccio A, Librera M, Bonizzoni E, Ricciardelli B. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. Eur Heart J 2004; 25: 206-11.
- Briguori C, Airoldi F, D'Andrea D, et al. Renal insufficiency following contrast media administration trial (REMEDIAL). Circulation 2007; 115: 1211-7.

- Carraro M, Malalan F, Antonione R, Stacul F, Cova M, Petz S, et al. Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial. Eur Radiol. 1998; 8: 144-7.
- 5 - Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. Br J Radiol 1999; 72: 701-3
- Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. Am J Med 1989; 86: 649-52.
- Dargas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. Am J Cardiol 2005; 95: 13-9.
- 10 - Davidson CJ, Laskey WK, Hermiller JB, et al. Randomized trial of contrast media utilization for high-risk PTCA: the COURT trial. Circulation 2000; 101: 2172-7.
- Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related. Renal tissue injury (the APART trial). Am J Cardiol 2002; 89: 356-8.
- 15 - Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF, Laurindo FR, Machado Cesar LA, Seguro AC. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19(7): 1803-7.
- 20 - Durham JD, Caputo C, Dokko J, Zaharakis T, Pahlavan M, Keltz J, Dutka P, Marzo K, Maesaka JK, Fishbane S. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. Kidney Int 2002; 62: 2202-7.
- Efrati S, Dishy V, Averbukh M, Blatt A, Krakover R, Weisgarten J, Morrow JD, Stein MC, Golik A. The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography. Kidney Int 2003; 64: 2182-7.
- 25 - Eisenberg RL, Bank WO, Hedgcock JA. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. Am J Radiol 1981; 6: 859-61.
- Erley CM, Duda SH, Schlepckow S, Koehler J, Huppert PE, Strohmaier WL, Bohle A, Risler T, Osswald H. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. Kidney Int 1994; 45: 1425-31.
- 30 - Erley CM, Duda SH, Rehfuss D, Scholtes B, Bock J, Muller C, Osswald H, Risler T. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. Nephrol Dial Transplant. 1999; 14: 1146-9.
- 35 - Fishbane S, Durham JH, Marzo K, Rudnick M. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 251-60.
- Frank H, Werner D, Lorusso V, Klinghammer L, Daniel WG, Kundendorf U, Ludwig J. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. Clin Nephrol. 2003 ; 60: 176-82.
- 40 - Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WI, Kline-Rogers E, Defranco AC, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. Am J Cardiol. 2002 ; 90: 1068-73.
- Fung JW, Szeto CC, Chan WW, Kum LC, Chan AK, Wong JT, Wu EB, Yip GW, Chan JY, Yu CM, Woo KS, Sanderson JE. Effect of N-acetylcysteine for prevention of
- 45

- contrast nephropathy in patients with moderate to severe renal insufficiency: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 801-8.
- Gare M, Haviv YS, Ben-Yehuda A, Rubinger D, Bdoiah-Abram T, Fuchs S, Gat O, Popovtzer MM, Gotsman MS, Mosseri M. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1682-8.
 - Gandhi MR, Brown P, Romanowski Ca, morcos Sk, Campbell S, el Nahas AM et al. The use of theophylline, an adenosine antagonist in the prevention of contrast media induced nephrotoxicity. *Br J Radiol.* 1992; 65: 838.
 - Goldenberg 1, Shechter M, Matetzky S, Jonas M, Adam M, Pres H, Elian D, Agranat O, Schwammental E, Guetta V. Oral acetylcysteine as an adjunct to saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy following coronary angiography. A randomized controlled trial and review of the current literature. *Eur Heart J.* 2004; 25: 212-8.
 - Gomes VO, Poli de Fugueredo CE, Caramori P, Lasevitch R, Bodanese LC, Araujo A et al. N-acetylcysteine does not prevent contrast induced nephropathy after cardiac catheterisation with an ionic low osmolality contrast medium: a multicentre clinical trial. *Heart.* 2005 ; 91: 774-8.
 - Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, Sinha N, Sharma RK. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J* 1999; 51: 521-6.
 - Hans SS, Hans BA, Dhillon R, Dmuchowski C, Glover J. Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency. *Am Surg.* 1998; 64: 432-6.
 - Hoffmann U, Fischereder M, Kruger B, Drobnik W, Kramer BK. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 407-10.
 - Holland MD, Galla JH, Sanders BW, Luc RG. Effect of urinary pH and diatrizoate on Bence-Jones protein nephrotoxicity in the rat. *Kidney Int* 1985; 27: 46-50.
 - Huber W, Ilgmann K, Page M, Hennig M, Schweigart U, Jeschke B, Lutlisky L, Weiss W, Salmhofer H, Classen M. Effect of theophylline on contrast material-nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology* 2002; 223: 772-9.
 - Huber W, Schipek C, Ilgmann K, Page M, Hennig M, Wacker A, Schweigart U, Lutlisky L, Valina C, Seyfarth M, Schomig A, Classen M. Effectiveness of theophylline prophylaxis of renal impairment after coronary angiography in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1157-62.
 - Ix JH, McCulloch CE, Chertow GM Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19(11): 2747-53.
 - Kapoor A, Sinha N, Sharma RK, Shrivastava S, Radhakrishnan S, Goel PK, et al. Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure--a randomised study. *Int J Cardiol.* 1996; 53: 233-6.
 - Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP, et al. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology* 1995; 195: 17-22.

- Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kwok OH, Yip A, Fan K, Lee CH, Lam WF. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289: 553-8.
- 5 - Kefer JM, Hanet CE, Boitte S, Wilmotte L, De Kock M. Acetylcysteine, coronary procedure and prevention of contrast-induced worsening of renal function: which benefit for which patient? Acta Cardiol. 2003; 58: 555-60.
- Khoury Z, Schlicht JR, Como J, et al. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. Pharmacotherapy 1995; 15: 59-65.
- 10 - Kolonko A, Wiecek A, Kokot F. The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents. J Nephrol 1998; 11: 151-6.
- Krasuski RA, Beard BM, Geoghagan JD, Thompson CM, Guidera SA. Optimal timing of hydration to erase contrast-associated nephropathy: the OTHER CAN study. J.Invasive.Cardiol.2003 ; 15: 699-702.
- 15 - Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 761-9.
- Lehnert T, Keller E, Gondolf K, Schaffner T, Pavenstadt H, Schollmeyer P. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. Nephrol Dial Transplant. 1998 ; 13: 358-62.
- 20 - MacNeill BD, Harding SA, Bazari H, Patton KK, Colon-Hernandez P, DeJoseph D et al. Prophylaxis of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. Catheter Cardiovasc Interv. 2003 ; 60: 458-61.
- 25 - Manske CM, Sprafka M, Strony JT, Wang Y Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. Am J Med; 1990: 615-620.
- Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, Trabattini D, Fabbicchi F, Montorsi P, Bartorelli AL. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. N Engl J Med 2003; 349(14): 1333-1340(al in bezit) N Engl J Med. 2003 ; 349: 1333-40.
- 30 - Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, Marana I, Assanelli E, Di Metrio M, Grazi M, Veglia F, Fabbichio F, Montorsi P, Bartorelli A. Comparison, of two hemofiltration protocols, for prevention of contrast induced nephropathy in high risk patients. Am J Med 2006; 119: 155-162.
- 35 - McCarthy CS, Bekker JA. Multiple myeloma and contrastmedia. Radiology 1992; 183: 519-21.
- McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. Am J Med 1997; 103: 368-375.
- 40 - Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1393-9.
- Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA 3rd, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 2328-2334 JAMA. 2004 ; 291: 2328-34.
- 45

- Messana JM, Cieslinski DA, Humes HD. Comparison of toxicity of radiocontrast agents to renal tubule cells in vitro. *Ren Fail* 1990; 12: 75-82.
- Miner SE, Dzavik V, Nguyen _Ho P, Richardson R, Mitchell J, Atchison D et al. N-acetylcysteine reduces contrast-associated nephropathy but not clinical events during long-term follow-up. *Am Heart J.* 2004 ; 148: 690-5.
- Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patiënts undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med.* 2002 ; 162: 329-36.
- Nallamotheu BK, Shojania KG, Saint S, et al. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med* 2004; 117: 938-47.
- Oldmeyer JB, Biddle Wp, Wurdeman RL, Mooss An, Cichowski E, Hilleman DE. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Am Heart J.* 2003 ; 146: E23.
- Ochoa A, Pellizon G, Addala S, Grines C, Isayenko Y, Boura J, Rempinski D, O'Neill W, Kahn J Abbreviated dosing of N-acetylcysteine prevents contrast-induced nephropathy after elective and urgent coronary angiography and intervention. *J Interv Cardiol.* 2004 ; 17: 159-65.
- Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65: 1366-1374. Bagshaw SM, Ghali WA. Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2004; 2: 38.
- Persson P, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005 ; 68: 14-22.
- Rashid ST, Salman M, Myint F, Baker DM, Agarwal S, Sweny P et al. Prevention of contrast-induced nephropathy in vascular patiënts undergoing angiography: a randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine. *J Vasc Surg.* 2004 ; 40: 1136-41.
- Rudnick MR, Godfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill JA, Winniford W, Cohen MB, VanFossen DB. Nephrotoxicity of ionic and non-ionic contrast media in 1196 patiënts: A randomized trial. *Kidney Int* 1995; 47: 254-61.
- Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patiënts with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol.* 2002 ; 40: 1383-8.
- Sketch MH Jr, Whelton A, Schollmayer E, et al. Prevention of contrast media-induced renal dysfunction with prostaglandin E1: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Ther* 2001; 8: 155-62.
- Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1416-20.
- Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patiënts with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004; 110: 2837-2842.
- Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, Timmis GC, O'Neill WW. A prospective randomized trial of prevention measures in

- patiënten at risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. J Am College Cardiol 1999; 33: 403-11.
- Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, Lepor NE, Madyoon H, Murray P, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 2284-91.
 - Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. Chest. 1998; 114: 1570-4.
 - Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. N Engl J Med 2000; 343: 180-4.
 - Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, Hewett J Nephron. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. Clin Pract. 2003 ; 93: C29-34.
 - Tumlin JA, Wang A, Murray PT, Mathur VS. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. Am Heart J 2002; 143: 894-903.
 - Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, Marti HP, Mohaupt M, Wiederkehr M, Cereghetti C, Serra A, Huynh-Do U, Uehlinger D, Frey FJ. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. Am J Med 2001; 111: 692-8.
 - Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. Kidney Int 2000; 57: 1675-80.
 - Weinstein JM, Heyman S, Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. Nephron 1992; 62: 413-5.
 - Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. Kidney Int 1994; 45: 259-65.
 - Webb JG, Pate GE, Humphries KH, Buller CE, Shalansky S, Shamari A, Sutander A, Williams T, Fox RS, Levin A. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect. Am Heart J. 2004 ; 148: 422-9.

Literatuur hoofdstuk 3. Atopische constitutie

- American college of radiology, committee on drugs and contrast media, Manual on contrast media, fifth version 2004.
- Bettmann MA, Heeren T, et al. Adverse events with radiographic contrast agents: results of the SCVI R contrast agent registry. Radiology 1997; 203: 611-20.
- Bettmann MA. Frequently asked questions: iodinated contrast agents. Radiographics 2004; 24: S3-S10.
- Katayama H., Yamaguchi K. et al. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media, a report from the Japanese committee on the safety of contrast media. Radiology 1990; 175: 621-8.
- Konrady A. [Iodine allergy-adverse reactions to contrast media]. Orv Hetil 2006;147:469-472. [abstract]

- Lasser EC, Berry CC et al. Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. N Engl J Med 1987; 317: 845-9.
- Lasser EC, Berry CC et al. Pretreatment with corticosteroids to prevent adverse reactions to nonionic contrast media. AJR 1994; 162: 523-6.
- 5 - Meth MJ, Maibach HI. Current understanding of contrast media reactions and implications for clinical management. Drug Saf 2006;29:133-141.
- Morcos SK, Thomsen HS et al. Prevention of generalized reactions to contrast media: a consensus report and guidelines. Eur Radiol 2001; 11: 1720-8.
- Mortelé KJ, Oliva MR et al. Universal use of non-ionic iodinated contrast medium for CT: evaluation of safety in a large urban teaching hospital. AJR 2005; 185: 31-4.
- 10 - Palmer F. The RACR survey of intravenous contrast media reactions: final report. Australas Radiol 1988; 32: 426-8.
- Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA, Zeiss CR. Allergic diseases. 4th ed. JB Lippincott Company, Philadelphia 1993. p512-517.
- 15 - Rietschel RL, Fowler JF. Fisher's contact dermatitis. 5th ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2001. p155-156.

Literatuur hoofdstuk 4. Contrastreactie in de voorgeschiedenis

- American college of radiology, committee on drugs and contrast media, Manual on contrast media, fifth version 2004.
- 20 - Bettmann MA, Heeren T, et al. Adverse events with radiographic contrast agents: results of the SCVI R contrast agent registry. Radiology 1997; 203: 611-20.
- Bettmann MA. Frequently asked questions: iodinated contrast agents. Radiographics 2004; 24: S3-S10
- 25 - Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 867-72.
- Br J Radiol 2005; 78: 686-93.
- Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in adverse events after iv administration of contrast media. AJR Am J Roentgenol 2001; 176: 1385-8.
- 30 - Cohan RH, Ellis JH et al. Use of low-osmolar agents and premedication to reduce the frequency of adverse reactions to radiographic contrast media: a survey of the society of uro-radiology. Radiology 1995; 194: 357-64.
- Cohan RH, Leder RA, Ellis JH. Treatment of adverse reactions to radiographic contrast media in adults. Radiol Clin North Am 1996; 34: 1055-76.
- 35 - Greenberger PA, Patterson R. Adverse reactions to radiocontrast media. Prog Cardiovasc Dis 1988; 31: 239-48.
- Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 867-72.
- Halpern JD, Hopper KD, et al. Patients allergies: role in selective use of nonionic contrast material. Radiology 1996; 199: 359-62.
- 40 - Katayama H., Yamaguchi K. et al. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media, a report from the Japanese committee on the safety of contrast media.
- Laroche D, Aimone-gastin I, et al. Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material. Radiology 1998; 209: 183-90.
- 45 - Lasser EC, Berry CC et al. Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. N Engl J Med 1987; 317: 845-9.

- Lasser EC, Berry CC et al. Pretreatment with corticosteroids to prevent adverse reactions to nonionic contrast media. AJR 1994; 162: 523-6.
- Morcos SK, Thomsen HS et al. Prevention of generalized reactions to contrast media: a consensus report and guidelines. Eur Radiol 2001; 11: 1720-8.
- 5 - Morcos SK. Acute serious and fatal reactions to contrast media: our current understanding. Br J Radiol 2005; 78: 686-693
- Schrott KM, Behrends B, et al. Iohexol in excretory urography: results of the drug monitoring programs. Fortschr Med 1986; 104: 153-6.
- Yamaguchi K, Katayama H, et al. Prediction of severe adverse reactions to ionic and nonionic contrast media in Japan: evaluation of pretesting, a report from the Japanese committee on the safety of contrast media. Radiology 1991; 178: 363-7.

Literatuur hoofdstuk 5. Metformine

- American College of Radiology; Manual on Contrast Media, versie 5.0: 2004.
- 15 - European Society of Urogenital Radiology; Contrast Media, Safety Issues and ESUR Guidelines 2006.
- Landewé-Cleuren S, Zwam WH van, Bruin T.W.A. de, Haan M. de. Preventie van lactatacidose door metformine-intoxicatie bij contrastmidelelnefropathie Ned Tijdschr Geneeskd 2000; 144(40): 1903-5.
- 20 - McCartney MM, Gilbert FJ, Murchison LE, Pearson D, McHardy K, Murray AD. Metformin and contrast media – a dangerous combination? Clin Radiol 1999; 54: 29-33.
- Rasuli P, Hammond DI Metformin and contrast media: where is the conflict? Can Assoc Radiol 1998;49:1616-166
- 25 - Thomsen HS, Morcos SK. Contrastmedia and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. ESUR Contrast Media Safety Committee. Eur. Radiol 1999; 9: 738-40.

Literatuur hoofdstuk 6. Hyperthyreoïdie

- 30 - Coel N, Talner B, Lang H. Mechanism of radioactive iodine uptake depression following intravenous urography. Br J Radiol 1975; 48: 146 – 7.
- Conn JJ, Sebastian MJ, Deam D, Tam M, Martin FIR. A prospective study of the effect of non-ionic contrast media on thyroid function. Thyroid 1996; 6: 107 – 10.
- De Bruin TWA. Iodide-induced hyperthyroidism with computed tomography contrast fluids. Lancet 1994; 343: 1160 – 1.
- 35 - Fassbender WJ, Schlutter S, Stracke H, Bretzel RG, Waas W, Tillmans H. Thyroid function after iodine-containing contrast agent administration in coronary angiography: A prospective study of euthyroid patiënts. Z Kardiol 2001; 90: 751 – 9.
- Fricke E, Fricke H, Esdorn E, Kammeier A, Lindner O, Kleesiek K et al. Scintigraphy for risk stratification of iodine-induced thyrotoxicosis in patiënts receiving contrast agent for coronary angiography: A prospective study of patiënts with low thyrotropin. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 6092 – 6.
- 40 - Fritzsche H, Benzer W, Furlan W, Hammerle D, Langsteger W, Weiß P. Prevention of iodine-induced hyperthyroidism after coronary angiography. Acta Medica Austriaca
- 45 1993; 20: 13 – 7.

- Gartner W, Weissel M. Do iodine-containing contrast media induce clinically relevant changes in thyroid function parameters of euthyroid patients within the first week? *Thyroid* 2004; 14: 521 – 4.
- Henzen C, Buess M, Brander L. Iodine-induced thyrotoxicosis (“jodbasedow”): an up-to-date clinical picture. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 6: 658 – 64.
- Hintze G, Blombach O, Fink H, Burkhardt U, Köbberling J. Risk of iodine-induced thyrotoxicosis after coronary angiography: An investigation in 788 unselected patients. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 264 – 7.
- Laurie AJ, Lyon SG, Lasser EC. Contrast material iodides: Potential effects on radioactive iodine thyroid uptake. *J Nucl Med* 1992; 33: 237 – 8.
- Martin FIR, Tress BW, Colman PG, Deam DR. Iodine-induced hyperthyroidism due to non-ionic contrast radiography in the elderly. *Am J Med* 1993; 95: 78 – 82.
- Nolte W, Müller R, Siggelkow H, Emrich D, Hüffner M. Prophylactic application of thyrostatic drugs during excessive iodine exposure in euthyroid patients with thyroid autonomy: a randomized study. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 337 – 41.
- Nygaard B, Nygaard T, Jensen LI, Court-Payen M, Søre-Jensen P, Nielsen KG et al. Iohexol: Effects on uptake of radioactive iodine in the thyroid and on thyroid function. *Acad Radiol* 1998; 5: 409 – 14.
- Roti E, Uberti DE. Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid* 2001; 11: 493 – 500.
- Stanbury JB, Ermans AE, Bourdoux P, Todd C, Oken E, Tonglet R et al. Iodine-induced hyperthyroidism: Occurrence and epidemiology. *Thyroid* 1998; 8: 83 – 100.
- Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med* 1995; 333: 1688 – 94.
- WHO: www.who.int/publications/2004/92415.

25 **Literatuur hoofdstuk 7. Acute coronairangiografie bij hartfalen**

- Amiel M, Beaune J. Iodixanol in cardioangiography. A double-blind, parallel phase III comparison between Iodixanol 320 mg I/ml and Hexabrix 320 mg I/ml. Data on file, 5.3.1992, Nycomed Imaging AS.
- Barrett BJ, Pafrey PS, Morton BC. Safety and criteria for selective use of low-osmolarity contrast for cardiac angiography. *Med Care* 1998; 36: 1189-97.
- Karlsson JOG, Gregersen M, Refsum H. Visipaque is isotonic to human and rat blood plasma *Acta Radiologica* 1995, ISSN 0365-5954, ISBN 87-16-015193-3.
- Laskey W, Boyle J, Johnson LW and The Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography & Interventions: Multivariable Model for Prediction of Risk of Significant Complication During Diagnostic Cardiac Catheterization. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis* 1993; 30: 185-90.
- Noto TJ, Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JRVetrovec GW, and the Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography and Interventions: Cardiac Catheterization 1990: A report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I) *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis* 1991; 24: 75-83.
- Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography. *J Amer Coll Cardiol*. 1999; 33: 1756.

45

Literatuur hoofdstuk 8. Acute pancreatitis

- Carmona – Sanchez R, Uscanga L, Bezaury – Rivas P, Robles – Dias G, Suazo – Barahona J, Vargas – Vorackova F. Potential harmful effect of iodinated intravenous contrast medium on the clinical course of mild acute pancreatitis. Arch Surg 2000; 135: 1280 – 4.
5
- Foitzik T, Bassi DG, Schmidt J et al. Intravenous contrast medium accentuates the severity of acute necrotizing pancreatitis in the rat. Gastroenterology 1994; 106: 207 - 214.
- Foitzik T, Bassi DG, Fernandez-del Castillo C et al. Intravenous contrast medium impairs oxygenation of the pancreas in acute necrotizing pancreatitis in the rat. Arch Surg 1994; 129: 706 - 711
10
- Hwang TL, Chang KY, Ho YP. Contrast-enhanced dynamic computed tomography does not aggravate the clinical severity of patients with severe acute pancreatitis. Arch Surg 2000; 135: 287 – 90.
- McMennamin DA, Gates LK. A retrospective analysis of the effect of contrast-enhanced CT on the outcome of acute pancreatitis. Gastroenterology 1996; 91: 1384 – 7.
15
- Schmidt J, Hotz G, Foitzik T et al. Intravenous contrast medium aggravates the impairment of pancreatic microcirculation in necrotizing pancreatitis in the rat. Ann Surg 1995; 221: 257 - 264.
- Uhl W, Roggo A, Kirschstein T, Anghelacopoulos SE, Gloor B, Müller CA et al. Influence of contrast-enhanced computed tomography on course and outcome in patients with acute pancreatitis. Pancreas 2002; 24: 191 – 7.
20

Literatuur hoofdstuk 9. Feochromocytoom

- Gold RE, Wisinger BM, Geraci AR, Heinz LM. Hypertensive crisis as a result of adrenal venography in a patient with pheochromocytoma. Radiology 1972; 102: 579 – 80.
25
- Meany TF, Buonocore E. Selective arteriography as a localizing and provocative test in the diagnosis of pheochromocytoma. Radiology 1966; 87: 309 – 14.
- Mukherjee JJ, Peppercorn PD, Reznik RH, Patel V, Kaltsas G, Besser M et al. Pheochromocytoma: Effect of nonionic contrast medium in CT on circulating catecholamine levels. Radiology 1997; 202: 227 – 31.
30
- Raisanen J, Shapiro B, Glazer GM, Desai S, Sisson JC. Plasma catecholamines in pheochromocytoma: Effect of urographic contrast media. AJR 1984; 143: 43 – 6.
35

Literatuur hoofdstuk 10. Zwangerschap

- Etling N, Gehin-Fouque F, Vielh JP, Gautray JP (1979) the iodine content of amniotic fluid and placental transfer of iodinated drugs. Obstet gynecol 53: 376-80.
- Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK; The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation, Eur Radiol (2005) 15: 1234-40.
40
- Thomas CR, Iang EK, Lloyd FP (1963) Fetal pyelography-a method for detecting fetal life. Obstet gynecol 42: 99-103.
- Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK; The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation, Eur Radiol (2005) 15: 1234-40.
45

Literatuur hoofdstuk 11. Borstvoeding

- Fitzjohn TP, Williams DG, Laker MF, Owen JP (1982) Intravenous urography during lactation. Br J Radiol 55: 603-5.
- 5 - Johansen JG (1978) Assessment of a non-ionic contrast medium (Amipaque) in the gastrointestinal tract. Invest Radiol 13: 523-7.
- Nielsen ST, Matheson I, Rasmussen JN, Skinnemoen K, Andrew E, Hafsahl G (1987) excretion of iohexol and metrizoate in human breast milk. Acta Radiol 28: 523-6.
- Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK; The use of iodinated and gadolinium contrast
10 media during pregnancy and lactation, Eur Radiol (2005) 15: 1234-40.

Literatuur hoofdstuk 12. Geneesmiddeleninteracties

- Choyke P.L., Miller D.L., Lotze M.T. et al; Delayed Reactions to Contrast Media after Interleukin-2 Immunotherapy. Radiology 1992; 183(1): 111-4
- 15 - Morcos SK, Thomsen HS, Exley CM; Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast media: interactions with other drugs and clinical tests. Eur Radiol 2005; 15: 1463-8.
- Conceptrichtlijn Gedifferentieerd schildkliercarcinoom (2006) Kwaliteitsinstituut voor de
20 gezondheidszorg CBO, Utrecht.

BIJLAGE 3: LIJST VAN AFKORTINGEN

	CAG	coronairangiografie
	CN	contrastnefropathie
5	CT	computer tomografie
	CT-scan	computer tomografie-scan
	CVVH	continue venoveneuze hemofiltratie
	GFR	glomerular filtration rate: maat voor de nierfunctie.
	IVP	intraveneus pyelogram
10	Nac	N-Acetylcysteïne
	RCT	randomized controlled trial
	TcTU	technetium thyreoid uptake
	TSH	thyreoid stimulerend hormoon

BIJLAGE 4: PATIËNTENINFORMATIE OVER JODIUMHOUDENDE CONTRASTMIDDELEN¹

Welke contrastmiddelen?

- 5 Deze informatie gaat over jodiumhoudende contrastmiddelen die bij radiologische onderzoeken in bloedvaten worden ingespoten, zoals bij een CT-scan, een angiografie (bloedvatonderzoek van slagaders, hart of kransslagaders), PET-CT of een behandeling van de bloedvaten (bijvoorbeeld dotteren).
- 10 Het gaat niet om het drinken van deze vloeistof . Ook andere vloeistoffen, zoals toegediend voor een röntgenonderzoek van de darmen (bariumpap), MRI-onderzoek, contrastmiddelen van de oogarts of onderzoek op de afdeling Nucleaire Geneeskunde vallen hier buiten.

Algemene veiligheid

- 15 Moderne jodiumhoudende contrastmiddelen zijn veilige middelen, waarbij slechts zelden bijwerkingen worden gezien. Bij sommige patiënten is er kans op beschadiging van nieren of kunnen problemen ontstaan bij gebruik van metformine.

Effect op de nieren

- 20 Het belangrijkste probleem dat zich kan voordoen is een tijdelijke of blijvende verslechtering van de werking van de nieren. Deze problemen kunnen zich vooral voordoen bij:
- nieren die al slecht werken
 - suikerziekte (diabetes mellitus)
 - combinatie van suikerziekte met slecht werkende nieren
- 25
- hart- en vaatziekten
 - uitdroging
 - gebruik van plastabletten
 - gebruik van zogenaamde NSAID's. Deze middelen worden gebruikt tegen pijn en om ontstekingen te remmen. Veel gebruikt zijn Diclofenac, Ibuprofen en Naproxen.
- 30
- Wilt u weten of de geneesmiddelen die u gebruikt tot de groep NSAID behoren, dan kunt u dit informeren bij uw apotheek, huisarts of specialist. Ook kunt u dit via internet opzoeken, bijvoorbeeld bij www.apotheek.nl
- gebruik van sommige andere medicijnen, zie ook hiervoor www.apotheek.nl.
 - bloedarmoede
- 35
- te lage bloeddruk
 - leeftijd boven 75 jaar
 - ziekte van Kahler
 - ziekte van Waldenström

- 40 Als er sprake is van een van deze risicofactoren, moet de nierfunctie aan de hand van bloedwaarden in het laboratorium bepaald worden.

Waar moet de patiënt zelf op bedacht zijn?

¹ Werkgroep patiëntenvoorlichting NVvR. De tekst is gebaseerd op de CBO-richtlijn "Voorzorgsmaatregelen bij jodiumhoudende contrastmiddelen" en is geaccordeerd door leden van de werkgroep die verantwoordelijk waren voor richtlijn. De richtlijn is te vinden op www.cbo.nl.

Als er bij u sprake is van het bovengenoemde, is het van belang te weten of er nadere maatregelen noodzakelijk zijn, zoals toedienen van extra vocht. Vraagt u dit na bij uw behandelend specialist.

Mogelijk heeft zich sinds het maken van de afspraak voor het onderzoek of de behandeling het volgende voorgedaan:

5

- ernstige diarree of braken
- hoge koorts
- begonnen met nieuwe medicijnen die effect hebben op de werking van de nieren
- het ontstaan van problemen aan hart- of bloedvaten

10

Waarschuwt u in deze gevallen of bij twijfel de specialist die u heeft verwezen voor de behandeling met jodiumhoudende contrastmiddelen.

Indien u plastabletten (diuretica) of NSAID's (zie boven) gebruikt, dient u deze de dag vóór en de dag van de behandeling niet meer in te nemen. Ook is het belangrijk om de dag vóór de behandeling voldoende te drinken en voldoende zout te gebruiken. Staat u op een zoutarm dieet of mag u niet teveel drinken, neem dan contact op de arts of specialist die dit heeft voorgeschreven.

15

Als blijkt dat de nieren niet goed werken

20

Als uit laboratoriumonderzoek is gebleken dat de werking van de nieren onvoldoende is, moet worden bekeken hoe groot het risico van toediening van contrastmiddel is. Als de werking van de nieren niet ernstig is gestoord, zult u waarschijnlijk alleen het advies krijgen om de dag voor het onderzoek en na het onderzoek voldoende te drinken en zout te gebruiken.

25

Als de werking van de nieren te ernstig gestoord is, zijn er de volgende mogelijkheden:

30

- de verwijzen specialist zal nagaan hoe belangrijk de behandeling voor u is en of er andere onderzoeken of behandelingen mogelijk zijn zonder jodiumhoudend contrastmiddel
- u krijgt via een infuus voor en na de toediening van contrastmiddel extra vocht toegediend. Hiervoor wordt u opgenomen in het ziekenhuis.

Metformine (Glucophage®)

Indien u met tabletten behandeld wordt voor suikerziekte is het van belang om te weten of de nieren goed werken. Als de nieren niet goed werken en u gebruikt metformine (dit is het zelfde als Glucophage®) voor de suikerziekte, is het mogelijk dat u dit middel tijdelijk niet meer mag gebruiken. Als u niet weet welke soort tabletten u gebruikt, vraagt u er dan naar bij uw arts of apotheker. Informeert u zo vroeg mogelijk bij uw arts of specialist of u de metformine moet laten staan. Wacht hiermee niet tot de dag van het onderzoek!

35

40

Indien u de metforminetabletten moet laten staan, informeer dan of u tijdelijk andere tabletten moet krijgen. Ook zal de werking van de nieren gecontroleerd moeten worden voordat u weer de metformine mag innemen.

Allergie

Mensen die op (veel) stoffen allergisch reageren of mensen met hooikoorts of astma hoeven niet bang te zijn voor een reactie op de moderne contrastmiddelen. Ook voor hen geldt dat allergische reacties zeldzaam zijn. De ziekenhuizen hebben het advies gekregen om een inhalator bij de hand te hebben voor het zeldzame geval dat een patiënt na toediening van contrastmiddel een astmatische aanval krijgt.

Ook indien iemand in het verleden een reactie kreeg op contrastmiddel, is de kans op reactie bij de moderne middelen zeer klein. Alleen indien het ging om een ernstige reactie, waarvoor behandeling noodzakelijk was, wordt geadviseerd om uit voorzorg tabletten te nemen. Deze kunt u krijgen via de specialist die u heeft verwezen of via de afdeling radiologie in uw ziekenhuis.

Allergie voor jodium

Allergie voor jodium op de huid heeft geen verband met eventuele reacties op het contrastmiddel. Er is dus geen bezwaar om bij deze patiënten contrastmiddelen toe te dienen.

Jodium en schildklierandoeningen

In jodiumhoudende contrastmiddelen is het jodium gebonden aan een andere stof. Er komt ook een geringe hoeveelheid zogenaamd vrij jodium voor in deze contrastmiddelen. Dit is van belang indien u op korte termijn mogelijk behandeld zult worden met radioactief jodium (^{131}J) voor kwaadaardige aandoeningen van de schildklier. Ook diagnostisch onderzoek met dit middel op de afdeling Nucleaire Geneeskunde zal enige tijd niet mogelijk zijn. Met korte termijn wordt hier bedoeld een periode van een half jaar. Als u weet dat dit zeker of mogelijk zal gebeuren, meldt u dit dan bij uw behandelend specialist, internist of bij de afdeling radiologie. Er kan dan nagegaan worden welke andere mogelijkheden er zijn voor u.

Jodium en te snel werkende schildklier

Soms kan de geringe hoeveelheid vrij jodium in de contrastvloeistof een versnelde werking van de schildklier uitlokken. Dit is vooral het geval indien uw schildklier al te snel werkt of indien u hiervoor behandeld wordt. Het is niet aangetoond dat er geneesmiddelen zijn die dit kunnen voorkómen. Meldt u zich bij tekenen van versnelde schildklierwerking (zoals vermoeidheid, gewichtsverlies, niet verdragen van warmte, transpireren, nerveusheid, hartkloppingen) bij uw internist of huisarts.

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap kan een zeer klein deel van de contrastvloeistof bij de ongeboren vrucht komen. Deze hoeveelheid is echter zo klein dat er geen zorg hoeft te bestaan voor nadelige gevolgen.

Borstvoeding

Een zeer klein deel van de contrastvloeistof kan in de moedermelk terecht komen en door de baby worden gedronken. Deze hoeveelheid is echter zo klein dat er geen zorg hoeft te bestaan voor nadelige gevolgen voor de baby. Er is dan ook niet nodig om tijdelijk met de borstvoeding op te houden.

Meer informatie

Indien u meer informatie wenst over dit onderwerp of indien deze informatie vragen oproept bij u, kunt u meer informatie krijgen bij:

- 5 • de specialist die u heeft verwezen
- de afdeling radiologie
- uw cardioloog
- het internet: www.cbo.nl waar u de richtlijn “Voorzorgsmaatregelen bij jodiumhoudende contrastmiddelen” kunt opzoeken.

10

19 november 2007

Werkgroep patiëntenvoorlichting NVvR:

Dr. R. van Dijk Azn

15 Dr. F.B.M. Joosten

Mr. P.A.W. Kuyper

Mw. M.L. Schimmelpenninck

Mw. Dr. H.M. Zonderland