

งานวิจัย

A Comparison of Acute Adverse Reactions to Three Different Intravenous Iodinated Contrast media in Patients Underwent Computed Tomography at Burapha University Hospital

Wipaporn Punwichai B.Sc.

Sornsupha Limchareon M.D.

Puwich Charoenchue M.D.

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เป็นที่นิยมเพิ่มขึ้นเป็นอย่างมากในปัจจุบันซึ่งมีผลให้มีการใช้สาร ไอโอดีนทึบรังสีชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำเพิ่มขึ้น สารไอโอดีนทึบรังสีชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำที่มีใช้ในขณะนี้หลากหลายชนิดและหลายเครื่องหมายการค้าซึ่งมีคุณสมบัติหลักไม่แตกต่างกันแต่มีความแตกต่างในข้อปลีกย่อยบ้าง ที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพาเราใช้สาร ไอโอดีนทึบรังสีชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 2 ชนิด 3 เครื่องหมายการค้า การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบภาวะไม่พึงประสงค์ชนิดเฉียบพลันของการใช้สาร ไอโอดีนทึบรังสีชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 3 ชนิดในผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา

วิธีการ: เป็นการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และได้รับการฉีดสารทึบรังสีที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพาตั้งแต่วันที่ 1 พฤศจิกายน 2558 ถึง 30 มิถุนายน 2560 เก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ชนิดและปริมาณของสารทึบรังสี และภาวะไม่พึงประสงค์ชนิดเฉียบพลันที่เกิดขึ้นภายใน 1 ชั่วโมงหลังการฉีด เปรียบเทียบความรุนแรงและอัตราการเกิดภาวะไม่พึงประสงค์ชนิดเฉียบพลันระหว่างสารทึบรังสี 3 ชนิด

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วย 704 ราย อายุเฉลี่ย 58.9 ปี (SD 17.1) ชาย:หญิง = 51:49 ปริมาณของสารทึบรังสีที่ใช้เฉลี่ย 81.2 มิลลิลิตร โดยที่ 655 ราย (93%) เป็นการฉีดที่ข้อศอกหรือเหนือกว่า ส่วนใหญ่เป็นการตรวจที่ทรวงอกและช่องท้อง (79.3%) สารทึบรังสีที่ใช้เป็นชนิดที่ไม่แตกตัวเป็นประจุ (non-ionic) ทั้งสิ้น โดยเป็น สารทึบรังสีที่มีความเข้มข้นต่ำ 2 เครื่องหมายการค้าและสารทึบรังสีที่มีความเข้มข้นใกล้เคียงเลือด 1 เครื่องหมายการค้า มีภาวะไม่พึงประสงค์ชนิดเฉียบพลันเกิดขึ้น 590 ราย โดยทั้งหมดเป็นชนิดเล็กน้อย (mild) และส่วนมากเป็นความรู้สึกร้อน (burning sensation 80.8%) คลื่นไส้อาเจียน (1%) และอื่นๆ (1.4%) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสารทึบรังสี 3 เครื่องหมายการค้า สารทึบรังสีที่มีความเข้มข้นใกล้เคียงเลือดมีอัตราการเกิดภาวะไม่พึงประสงค์ชนิดเฉียบพลันน้อยที่สุดอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสารทึบรังสีที่มีความเข้มข้นต่ำ 2 เครื่องหมายการค้าอัตราการเกิดภาวะไม่พึงประสงค์ชนิดเฉียบพลันไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้สารทึบรังสีที่มีความเข้มข้นใกล้เคียงเลือดมีอัตราการไม่เกิดภาวะไม่พึงประสงค์ชนิดเฉียบพลันมากที่สุด การศึกษานี้ไม่พบภาวะไม่พึงประสงค์ชนิดเฉียบพลันชนิดปานกลางหรือรุนแรง

Division of Radiology and Nuclear Medicine, Burapha University

Chonburi, Thailand

บทคัดย่อ (ต่อ)

สรุปผลการศึกษา: ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันว่าสารทึบรังสีที่มีความเข้มข้นใกล้เคียงเลือดมีอัตราการเกิดภาวะไม่พึงประสงค์น้อยแต่มีราคาแพงที่สุด ระหว่างสารทึบรังสีที่มีความเข้มข้นต่ำ 2 เครื่องหมายการค้า อัตราการเกิดภาวะไม่พึงประสงค์ชนิดเฉียบพลันไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

คำสำคัญ: สารทึบรังสี ภาวะไม่พึงประสงค์ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์

Abstract

Objective: There has been increasingly used of computed tomography (CT). The increase of contrast media using is resulted. There are various commercial iodinated contrast media in the market which are somewhat different in properties. At CT unit of Burapha University hospital, we used three kinds of non-ionic contrast media. We aimed to compare the acute adverse reactions from those three different contrast media.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the patients who underwent CT with contrast from 1st November 2015 to 30th June 2017. Demographic data, type, and volume of contrast media, and adverse reactions within 1 hour after contrast media injection were collected. Severity and rate of adverse reaction among three contrast media were compared.

Results: A total of 704 patients were included, mean age 58.9 (SD 17.1) years, M: F = 51:49. Average volume of contrast media is 81.2 ml. Of these, 655 patients (93%) were injected at the elbow or above. Most of the CT was chest and abdomen (79.3%). The contrast media were two brands of low osmolar contrast media (LOCM) and an iso-osmolar contrast media (IOLM). Adverse reactions occurred in 590 patients. All are mild reactions included burning sensation (80.8%), nausea and vomiting (1%), and others (1.4%). When compared all three contrast media, the IOCM showed less adverse reactions significantly. When compared between the two brands of LOCM, there was no significant difference in adverse reactions. In addition, IOCM showed the highest percentage of patients who had no adverse reaction. No severe or moderate acute adverse reactions were present in our study.

Conclusion: The IOCM contrast media is well known for the very low incidence of adverse reactions but it is the most expensive. Among LOCM contrast media, there was no significant difference in acute adverse reactions.

Keywords:

Keywords: contrast media, adverse reaction, computed tomography

Introduction

There has been increasingly used of computed tomography (CT) because of its diagnostic accuracy and timely management.¹ The use of iodinated contrast media (CM) has been growing accordingly. The CM used in CT is categorized according to the osmolality into three types; high-osmolar contrast media (HOCM), low-osmolar contrast media (LOCM), and iso-osmolar contrast media (IOCM).² It is well accepted that there are adverse reactions (AR) from CM. The osmolality of the HOCM is 7-8 times greater than that of blood resulting in a high rate of AR and is not popularly used nowadays.² The most popularly used CM is the LOCM which has osmolality more than 3 times of blood and has a lower rate of AR.³ There are several brands of LOCM, for example, iobitridol (XENETIX, Guerbet, France), iohexal (OMNIPAQUE, GE Healthcare, USA), iopamidol (IOPAMIRO, Bracco Diagnostics, USA). The latest CM which has osmolality equal to the blood is the IOCM. The only agent available in the market is iodixanol (Visipaque, GE HealthCare, USA).⁴ AR are classified according to the time of occurrence to acute (within 1 hour after CM administration) and delayed (after 1 hour of contrast administration).⁵ The AR is also categorized by their severity to as mild, moderate or severe according to American College of Radiology Guidelines.⁶ However, the incidence of significant AR that requires treatment is very low.^{5,7} IOCM have been shown to have a significantly lower incidence of AR than the

LOCM in the literature.³ Nevertheless, the price of IOCM is almost 2 times the LOCM. Among the LOCM, there has been no report of the difference in the AR² but their prices are different.

This study aimed 1) to evaluate the incidence and type of contrast-induced acute AR in the patients underwent CT at Burapha University hospital, 2) to compare the acute AR between the two brands of LOCM, and 3) to compare the acute AR between the LOCM and the IOCM.

Methods

This study is a retrospective design. We reviewed the CT database of patients who underwent CT with contrast at Burapha University hospital from 1st November 2015 to 30th June 2018. The patients' demographic data, types, and volume of contrast media, sites of administration, glomerular filtration rate (GFR) and the acute AR that occurred 1 hour after contrast administration were collected. AR was classified into three groups according to severity as mild, moderate or severe following ACR guidelines.⁶ The most severe class of reaction was classified if the patient reported more than one class of reaction.

Descriptive statistics were used for patients' demographics. T-test and Chi-square were used to compare the AR among different contrast media. The p-value of less than 0.05 was considered significant. We used the SPSS for Windows version 18.0 software package (SPSS Inc, Chicago, IL).

Results

A total of 704 patients were included, mean age 58.9 (SD 17.1) years, M: F = 51:49. There was no significant difference in patients' demographics. Average volume of contrast media is 81.2 ml. Of these, 655 patients (93%) were injected at the elbow or above. Most of the CT examinations were chest and abdomen (79.3%). The contrast media were two brands of LOCM (Iohexal and Iopamidol) and an IOCM (Iodixanol). Acute AR occurred in 590 patients. All are mild reactions and 80.8% of them were burning sensation. If the burning sensation was excluded because it was considered as a physiologic AR⁶, the incidence of acute AR was 2.4%. Male and female showed no significant difference in acute AR. The GFR either below 60 mg/dL or above also showed no significant difference. When compared all three contrast media, the IOCM showed less acute AR significantly. There was no urticaria or nausea occurring in the patients used the IOCM. When compared between the two brands of LOCM, there was no significant difference in acute AR. In addition, IOCM showed the highest percentage of patients who had no acute AR. The moderate or severe reaction was not present in this study.

Discussion

With the development of new generation CM, the occurrence of AR has decreased apparently. The acute AR that was found in our study was only mild

reactions. The incidence of acute AR in the current study was 2.4% which is lower than in the large study population by Mansouri et al⁸ which was 10.3%. This may be resulted from the relatively small size of our study and we collected only acute AR. In even Thailand study by Nueaithong K⁹ showed a higher rate of mild AR (8.9%). However, the CM used in that study were HOCM and LOCM whereas the CM in our study were LOCM and IOCM. The occurrence of contrast media-induced acute AR in our study was at the same rate as the other study that used LOCM. Chand et al¹⁰ found 4.01% of mild AR in the patients underwent CT with contrast. In that study, Optiray caused AR in 94% of the patients who experienced AR. In contrast to the finding in our study that no difference in AR among LOCM. This could be from Optiray was used more frequently (92.2%) in that study. We found no significant difference in gender in developing acute AR similar to other studies.^{5,10-11} Impaired renal function as defined by GFR below 60 mg/dL in our study did not show a significant difference in acute AR in agreement with the study by Cutroneo et al⁵ that reported the predisposing factors for the development of AR to CM were a cardiovascular risk, allergy, and history of prior reaction to CM.

Our study has several limitations. First, the sample size is small. Second, the patients who underwent CT were not randomized. These factors affect the statistic results. Third, there are several

brands of non-ionic monomer, we compared only two brands. Further study included all brands of non-ionic monomer should be investigated. We studied only acute AR whereas the AR from CM occurs both in the acute and delayed phases especially CIN which is the most concerning AR from CM.^{4,12} CIN is a deterioration of kidney function 48-72 hours after CM administration¹² and thus out of the scope of our study. We did not stratify the patients according to age, risks (except renal function by GFR) or underlying diseases. These factors might influence the incidence of AR. The speed of contrast injection or volume was

also not collected. Nevertheless, the study results about the speed of CM injection are controversial.^{10,13} Literature concluded that volume and route of CM administration increased the likelihood of physiologic AR.¹³

In conclusion, the results of our study demonstrated that there is no significant difference in acute AR between two brands of non-ionic monomer, and the incidence of acute AR in LOCM is very low and only mild reactions. The ionic-dimer CM has significant lower acute AR rate than the non-ionic monomer.

Table 1 Patients' characteristics

	N = 704	%
Gender		
- Male	359	51
- Female	345	49
Examination		
- Brain&neck	123	17.5
- Body	558	79.3
- Upper extremity	9	1.3
- Lower extremity	12	1.7
- Mixed	2	0.3
GFR		
- < 60 mg/dL	192	27.3
- > 60 mg/dL	512	72.7
Vein used for injection		
- Large vein above MCV	655	93
- Small vein	49	7

	N = 704	%
Contrast media		
- Iopamiro 300	17	2.4
- Iopamiro 370	169	24
- Omnipaque 300	34	4.8
- Omnipaque 350	355	50.4
- Visipaque 320	129	18.3
Reaction		
- No	114	16.2
- Urticarial rash	5	0.7
- Limited nausea&vomiting	7	1
- Chest discomfort	0	0
- Leak	5	0.7
- Burning sensation	569	80.8
- Local irritation	4	0.6

Table 2 Comparison of gender

	Male (SD)	Female (SD)	<i>p</i>
Age (years)	59.6 (16.9)	58.2 (17.4)	0.28
GFR < 60 mg/dL	102	90	0.499
Volume (mL)	82.7 (32)	79.7 (37.5)	0.25
Reaction (n)	296	294	0.357
Contrast			0.862
- Iopamiro	96	90	
- Omnipaque	195	194	
- Visipaque	68	61	

Table 3 Comparison between GFR

Reaction	GFR < 60 mg/dL (%)	GFR ≥ 60 mg/dL (%)	<i>p</i>
No reaction	38 (19.8)	76 (14.8)	0.135
Reaction	154 (80.2)	436 (85.2)	

Table 4 Comparison among three contrast media

Reaction	Iopamiro (%)	Omnipaque (%)	Visipaque (%)	<i>p</i>
No	35 (18.8)	51 (13.1)	28 (21.7)	0.016*
Urticarial rash	1 (0.5)	4 (1.0)	0	
Limited nausea and vomiting	3 (1.6)	4 (1.0)	0	
Leak	1 (0.5)	1 (0.3)	3 (2.3)	
Burning sensation	144 (77.4)	329 (84.6)	96 (74.4)	
Local irritation	2 (1.1)	0	2 (1.6)	

* = statistical significance

Table 5 Comparison between two LOCM

Reactions	Iopamiro (%)	Omnipaque (%)	<i>p</i>
No	35 (18.8)	61 (13.1)	0.081
Mild	151 (81.2)	338 (86.9)	

References

1. Fletcher JG, Kofler JM, Coburn JA, et al. Perspective on radiation risk in CT imaging. *Abdom Imaging*. 2013; 38: 22-31.
2. Spampinato MV, Abid A, Matheus MG. Current radiographic iodinated contrast agents. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2017; 25: 697-704.
3. Solomon R. Contrast Media: are there differences in nephrotoxicity among contrast media? *Biomed Res Int*. 2014; doi:10.1155/2014/934947 access 19/08/2018
4. Bucher AM, De Cecco CN, Schoepf UJ, et al. Is Contrast Medium Osmolality a Causal Factor for Contrast-Induced Nephropathy? *Biomed Res Int*. 2014; doi:10.1155/2014/931413 access 19/08/2018
5. Cutroneo P, Polimeni G, Curcuruto R, et al. Adverse reactions to contrast media: an analysis from spontaneous reporting data. *Pharmacol Res*. 2007; 56: 35-41.
6. ACR. ACR Manual on Contrast Media. 2018. Version 10.3.
7. Cope LH, Drinkwater KJ, Howlett DC. RCR audit of compliance with UK guidelines for the prevention and detection of acute kidney injury in adult patients undergoing iodinated contrast media injections for CT. *Clin Radiol*. 2017, 72: 1047-52.
8. Mansouri M, Aran S, Shaqdan KW, et al. Rating and classification of incidence reporting in radiology in a large academic medical center. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2016; 45: 247-52.
9. Nueaithong K. Adverse Reaction from Intravenous Administration of Iodinated Contrast Material in Patient Undergoing Intravenous Urography. *Srinagarind Med J*. 2012; 27: 288-96.
10. Chan RB, Maharjan S, Pant DK, et al. The Incidence of Adverse Reaction to Contrast Media in Computed Tomography Scan. *J Inst Med*. 2013; 35: 33-6.
11. Lee H, Song S, Oh YK, et al. Is gender still a predisposing factor in contrast-media associated adverse drug reactions? A systematic review and meta-analysis of randomized trials and observation studies. *Eur J Radiol*. 2017; 89: 81-9.
12. Nicola R, Shaqdan KW, Aran K, et al. Contrast-induced nephropathy: identifying the risks, choosing the right agent, and reviewing effective prevention and management methods. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2015; 44: 501-4.
13. Singh J, Daftary A. Iodinated Contrast Media and Their Adverse Reactions. *J Nucl Med Technol*. 2008; 36: 69-74.