

# JODKONTRASTMEDEL - NATIONELLA REKOMMENDATIONER

## Svensk Uroradiologisk Förenings Kontrastmedelsgrupp

### Dokumentansvariga

Ulf Nyman, Peter Aspelin, Peter Björkdahl,  
Mikael Hellström och Per Liss  
Helén Milde och Anders Svensson  
Gunnar Sterner  
Bengt Hallengren  
Johan Svensson  
Bo Wängberg  
Anders Frid

Svensk Uroradiologisk Förenings Kontrastmedelsgrupp

Svensk Förening för Röntgensjuksköterskor  
Svensk Njurmedicinsk Förening  
Planeringsgruppen för Tyreoideaforskning  
Barnendokrinologiskt centrum i Region Skåne  
Svensk Förening för Endokrinkirurgi  
Svensk Förening för Diabetologi

### Innehållsförteckning

- Kontrastmedelsinducerad njurskada
- Metforminbehandling
- Tyreoideafunktion
- Feokromocytom/paragangliom
- Myastenia Gravis
- Graviditet, foster, nyfödda barn
- Amning
- Extravasering av kontrastmedel

Rekommendationer angående överkänslighetsreaktioner finns i ett separat dokumentet **Ö**Om att förebygga, ha beredskap för och behandla överkänslighetsreaktionerö  
<http://www.sfbfm.se/sidor/riktlinjer/>.

### Förkortningar

CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, formel för att skatta GFR
DT	Datortomografi
Gd	Gadolinium
GFR	Glomerulär filtrationshastighet (eng. <i>glomerular filtration rate</i> )
I	Jod
IDMS	Isotoputspädningsmasspektrometri (eng. <i>isotope dilution mass spectrometry</i> ), internationell standard för att mäta kreatinin
KM	Kontrastmedel
KMN	Kontrastmedelsinducerad njurskada
MRT	Magnetresonanstomografi
NYHA	New York Heart Association Functional Classification ( <a href="http://icd.internetmedicin.se/status/NYHA">http://icd.internetmedicin.se/status/NYHA</a> ) NYHA III: Medelsvår hjärtsvikt med symptom vid lätt till måttlig ansträngning (påklädning, promenad) NYHA IV: Svår hjärtsvikt med symptom i vila
PVK	Perifer venkateter
SOSFS	Socialstyrelsens författningssamling

## Kontrastmedelsinducerad njurskada (KMN)

### *Sammanfattning*

- Använd checklistor för att kartlägga riskfaktorer
- Skatta GFR baserat på p-kreatinin eller p-cystatin C
- Ordination av kontrastmedel skall ske enligt SOSFS 2000:1
- Väg alltid risk mot nytta
- Anpassa KM-dos till GFR och andra riskfaktorer
- Behandla riskfaktorer och etablera rutiner för hydrering
- Vid hög risk för KMN
  - använd metoder som ej påverkar njurfunktionen
  - anpassa undersökningsteknik för minsta möjliga kontrastmedelsdos
- Etablera rutiner för uppföljning av patienter med risk för KMN
- Röntgenavdelningarna bör överväga att själva ansvara för provtagning av kreatinin/cystatin C före och efter undersökning på riskpatienter

### *Vetenskaplig definition*

Ökning av p-kreatinin  $\geq 44 \mu\text{mol/L}$  ( $= 0,5 \text{ mg/dL}$ ) eller  $\geq 25\%$  inom 3 dygn efter en KM-undersökning utan annan påvisbar orsak.

### *Incidens*

- $<1\text{-}2\%$  vid GFR  $\times 60 \text{ mL/min}$  utan andra riskfaktorer
- $10\text{-}20\%$  vid nedsatt njurfunktion. Incidensen varierar med antal, typ och grad av riskfaktorer

### *Klinik*

- Njurfunktionsnedsättningen kulminerar ofta efter 3-5 dygn och önormaliseras vanligtvis inom 1-2 veckor. Under denna tid bör undersökningar med både jod- och Gd-kontrastmedel undvikas så att njurskadan kan läka.
- $5\text{-}10\%$  av patienter med KMN utvecklar oliguri/anuri eller kräver temporär eller permanent dialys
- Mikroembolisering sekundärt till katetermanipulationer vid intra-arteriell kateterangiografi/-intervention kan orsaka njurskador som lätt förväxlas med eller förvärrar KMN. Mikroembolisering kan också orsaka vaskulitliknande symtom med hudmanifestationer, multiorgansymtom, eosinofili, CRP-stegring och effekten på njurfunktionen är ofta mer långdragen och progressiv än vid KMN.

### *Huvudsakliga riskfaktorer för KMN och tillstånd/farmaka med risk för njurfunktionspåverkan*

- Nedsatt njurfunktion, dvs. förhöjt p-kreatinin/p-cystatin C eller GFR  $< 60 \text{ mL/min}$
- Ålder  $\geq 65$  år; risken är snarast relaterad till det faktum att njurfunktionen sjunker och antalet riskfaktorer ökar med stigande ålder
- Diabetes mellitus är en potentierande riskfaktor i kombination med nedsatt njurfunktion
- Reducerad cirkulerande blodvolym/renal perfusion:
  - dehydrering/blödning/hypotension/arteriosklerotisk njurartärsjukdom
  - lågt plasma-albumin ( $< 30 \text{ g/L}$ )
  - hjärtsvikt (NYHA III/IV; [http://doktorerna.com/status/nyha-klass](http://doktorerna.com/status/nyha-klass;);; ejektionsfraktion  $< 30\%$ )
  - levercirrhos inklusive risk för överskattning av njurfunktionen pga. låga kreatininvärden då leverproduktionen av prekursorer kreatin är defekt
- Exposition för jod- eller Gd-kontrastmedel eller större kirurgiskt ingrepp de senaste dygnet

- Dagligt intag senaste tiden av NSAID för behandling av smärta/värk vid inflammatoriska tillstånd; dessa preparat hämmar prostaglandinsyntesen med defekt renal vasoreglering och risk för medullär ischemi som följd

### ***Andra tillstånd/farmaka med ökad risk för njurfunktionspåverkan och KMN***

- Sepsis (toxiner skadar njurtubuli) eller annan akut systemsjukdom som kan leda till instabil njursjukdom
- Nedsatt allmäntillstånd/inneliggande patienter, speciellt intensivvårdspatienter (instabil njurfunktion kan föreligga trots normalt p-kreatinin). Progressiv förlust av muskelmassa (kreatininkälla) kan leda till överskattning av njurfunktionen pga. sänkta p-kreatininvärden.
- Hypoxi eller anemi (hematokrit <36%/39% för kvinnor/män) medför risk för medullär ischemi
- Makroproteinuri; albumin/kreatininindex i urin >30 g/mol (referensområde <3 g/mol)
- Urinvägsobstruktion, tidigare kirurgi i njurar/urinvägar
- Nefrotoxiska substanser:
  - antibiotika; t.ex. aminoglykosider och amfotericin (svampmedel)
  - cytostatika; t.ex. cisplatin och mitomycin
  - immunosuppressiva medel; t.ex. ciklosporin

**OBS!** Vid normal njurfunktion utgör diabetes mellitus eller maligna plasmacellssjukdomar ingen riskfaktor för KMN!

### ***Transplanterade njurar***

Litteraturen angående risken för KMN är bristfällig. Risken skall därför behandlas med stor respekt vid KM-undersökningar av transplanterade njurar.

### ***Bedömning av njurfunktion***

GFR är det bästa måttet på njurfunktionen och kan uttryckas på två sätt:

- Relativt GFR = normerat till en 1,73 m<sup>2</sup> kroppsytta med enheten mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Absolut GFR = individens verkliga njurfunktion med enheten mL/min.

### ***Relativt GFR***

Njurstorlek och -funktion är relaterad kroppsstorlek och normeras därför traditionellt till 1,73 m<sup>2</sup> kroppsytta för att en individs njurfunktion skall kunna bedömas i förhållande till det normala referensintervallet och GFR-kategorier för nedsatt njurfunktion oberoende av kroppsstorlek.

GFR-kategorier Enligt KDIGO 2013 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes):

- |       |                           |                                  |
|-------|---------------------------|----------------------------------|
| • G1  | Normal                    | ≥90 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>   |
| • G2  | Lätt nedsatt              | 60-89 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> |
| • G3a | Lätt-måttligt nedsatt     | 45-59 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> |
| • G3b | Måttligt-kraftigt nedsatt | 30-44 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> |
| • G4  | Kraftigt nedsatt          | 15-29 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> |
| • G5  | Uremi                     | <15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>   |

### ***Absolut GFR***

Bör användas vid dosering av läke-/kontrastmedel som utsöndras via njurarna. Om man utgår från relativt GFR kommer små individers verkliga njurfunktion att överskattas (speciellt barn) och följden blir den motsatta för stora individer (se Tabell):

Längd (cm)	Vikt (kg)	Kroppsyta (m <sup>2</sup> )	Relativt GFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Absolut GFR (mL/min)
130	30	1.04	50	30
140	40	1.24	50	36
150	50	1.43	50	41
<b>170</b>	<b>63</b>	<b>1,73</b>	<b>50</b>	<b>50</b>
180	80	2.00	50	58
190	90	2.18	50	63
200	100	2.37	50	68

*Dubois kroppsyteformel (m<sup>2</sup>) = [vikt<sup>0,425</sup> (kg) × längd<sup>0,725</sup> (cm)] × 0,007184.*

### Mätning av GFR

Efter injektion av en exogen markör, som utsöndras via njurarna, mäts vanligen plasmakoncentrationen av markören vid en eller flera tidpunkter. GFR kan sedan beräknas beroende av hur snabbt plasmakoncentrationen faller med tiden. I Sverige är iohexol-clearance standard, dvs. injektion av 5-10 mL Omnipaque 300 mg I/mL. I den dagliga rutinen är det dock opraktiskt och kostsamt att mäta GFR. Därför används sedan lång tid p-kreatinin och på senare tid även cystatin C som endogena markörer för GFR, då de utsöndras via glomerulär filtration. Kreatinin har nackdelen av att plasmakoncentrationen är beroende av muskelmassan (kreatininproducent) vilket cystatin C inte är.

### Indikation för p-kreatinin/p-cystatin C inför undersökningar med jod-KM

- Vid känd eller misstänkt njursjukdom/-funktionsnedsättning
- Förekomst av riskfaktorer som kan påverka njurfunktionen, t.ex. diabetes mellitus
- Patienter över ≥65 år
- Inneliggande patienter
- P-cystatin C bör ersätta p-kreatinin hos patienter med kraftigt avvikande muskelmassa, t.ex. amputerade eller rullstolsbundna, patienter med hemi-/para-/tetraplegi, anorexi, kakexi och muskelbyggare samt vid nedsatt leverfunktion (t.ex. cirrhos, nedsatt produktion av kreatin, prekursorer till kreatinin)

OBS! P-kreatinin/-cystatin C inte är ett obligat krav på anamnestiskt njurfriska patienter under 65 år som saknar riskfaktorer för KMN.

### Hur gammalt får p-kreatinin/p-cystatin C vara?

- Akuta/inneliggande patienter: <12 timmar (samma dag) då risken för instabil njursjukdom är större i dessa patientkategorier jämfört med elektiva polikliniska patienter.
- Polikliniska patienter: helst <1 vecka men ÖB månader gamla prover är acceptabelt såvida inte aktuell anamnes vid undersökningstillfället inger misstanke om att njurfunktionen kan ha ändrats.

### Skattning av GFR med kreatinin- och cystatin C-baserade formler

Eftersom kreatinin är beroende av muskelmassa rekommenderas att GFR skall skattas med formler baserade på p-kreatinin i kombination med antropometriska (vikt och längd) och/eller demografiska data (kön, ålder och etnicitet) som skall avspegla muskelmassan (kreatininproducenten). Det finns också formler för att omvandla p-cystatin C till skattat GFR.

- GFR baserat på p-kreatinin, ålder, längd och vikt kan skattas med datorprogrammet OmniVis eller nätbaserade kalkylatorer: <http://egfr.se/eGFRse.html> för Lund-Malmöformlerna, och [https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator.cfm](https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm) för de nordamerikanska CKD-

EPI-formlerna och som samtliga är baserade på en internationell standardisering (IDMS) av p-kreatinin

- Noggrannheten för skattat GFR baserat på kreatinin eller cystatin C ligger inom  $\pm 30\%$  av uppmätt GFR i cirka 80% (P30) av fallen och i cirka 90% av fallen om båda markörerna kombineras i en formel.

Nätbaserade kalkylatorer och kemiska laboratorier, som svarar med skattat GFR baserat på p-kreatinin eller p-cystatin C, anger relativa värden i mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Relativt GFR kan räknas om till absolut i OmniVis-OmniGFR (absolut GFR = relativt GFR  $\times$  kroppsytan/1,73) där kroppsytan beräknas med hjälp av DuBois & Dubois formel från 1916

*Vilket skattat GFR ska jag lita på ö kreatinin eller cystatin C-baserat?*

Om både p-kreatinin och p-cystatin C tagits kan två olika skattade GFR-svar erhållas. Då finns i princip tre olika sätt att förhålla sig:

- Tag medelvärde av de två skattade GFR-värdena så får man statistiskt sätt det säkraste svaret
- Utgå från det lägsta värdet för att minska risken att man överskattar njurfunktionen
- Använd cystatin C-skattat GFR om patienten har påtagligt avvikande muskelmassa eller nedsatt leverfunktion

#### ***Att ange på röntgenremissen eller checklista***

- P-kreatinin/p-cystatin C eller skattat GFR med angivande av korrekt sort; mL/min eller mL/min/1.73 m<sup>2</sup>
- Riskfaktorer för KMN och om riskfaktorer saknas skall detta nekas
- Längd och vikt

#### ***Inför undersökningar med jod-KM***

- Skatta absolut GFR i mL/min för patienter  $\times 65$  år och de med förhöjt p-kreatinin/p-cystatin C
- Samla in och värdera andra riskfaktorer för KMN än nedsatt njurfunktion (checklistor)
- Ordination av läkemedel/kontrastmedel skall enligt SOSFS 2000:1 ske av läkare/tandläkare och enligt 3 kapitlet gäller följande:
  - §§ 2 och 3. Ordinationen skall ske skriftligt och signeras utom i sådana fall som anges i §§ 5 och 6
  - § 5. Ordination får ske muntligt i situationer där patienten behöver omedelbar behandling. Ordinationen ska i efterhand dokumenteras i patientens ordinationshandling och bekräftas med läkarens/tandläkarens signum.
  - § 6. Ordination får ske per telefon och ska tas emot, dokumenteras och signeras i ordinationshandlingen av en sjuksköterska. Namnet på den som ordinerat läkemedlet och tidpunkten för ordinationen ska anges.
  - § 7. En ordination ska innehålla uppgifter om läkemedlets namn, koncentration och volym.
  - § 9. Endast läkare får ordinera läkemedel enligt generella direktiv. I de generella direktiven ska anges indikationerna och kontraindikationerna samt doseringen. Läkemedel som ordinerats enligt generella direktiv får ges till en patient endast efter att en sjuksköterska gjort en behovsbedömning. Ordinationer enligt generella direktiv ska utfärdas restriktivt och omprövas regelbundet. Anvisningar för ordinationer enligt generella direktiv ska finnas i den lokala instruktionen för läkemedelshantering.

#### ***Röntgensjuksköterskans roll inför undersökningar med kontrastmedel***

I röntgensjuksköterskans roll inför en KM-undersökning bör ingå att kontrollera riskfaktorer enligt checklista, skatta GFR baserat på kreatinin eller cystatin C samt bedöma allmäntillstånd, behov av hydrering (misstanke på vätskebrist; t.ex. kräkningar, diarré, ileus) och kraftigt avvikande

muskelmassa. Föreligger tillstånd som kan innebära risk för KMN bör ansvarig radiolog konsulteras.

### ***Hög risk för KMN***

- Risken för KMN är ofta svår att värdera då det ofta saknas frekvenssiffror i litteraturen för olika kombinationer av riskfaktorer vid olika GFR-nivåer och KM-doser.
- Risken ökar med sjunkande GFR, med ökande antal/svårighetsgrad av riskfaktorer samt med ökande KM-dos.
- Ytterligare svårigheter ligger i
  - att vid likartad riskbild kan njurarna hos skilda individer vara olika känsliga för kontrastmedel av orsaker vi inte känner till
  - bristande information om riskfaktorer från remittenten
  - osäkerheten i skattat GFR

### ***Exempel på situationer med hög risk för KMN:***

1. GFR <45 mL/min ELLER
2. Multipla riskfaktorer; t.ex. GFR 45-60 mL/min, diabetes, dehydrering, makroproteinuri, levercirrhos, anemi, hypoxi, sepsis och intag av NSAID ELLER
3. Chock eller hjärtinsufficiens (NYHA III/IV) ELLER
4. Nedsatt allmäntillstånd, instabil njurfunktion, IVA-patienter oavsett njurfunktion ELLER
5. Upprepade KM-undersökningar eller större kirurgiskt ingrepp de senaste dygnet

### ***Allmänna råd för att minimera risken för KMN***

- Använd checklistor för att kartlägga riskfaktorer
- Väg alltid risk mot nytta
- Överväg andra metoder (DT utan kontrast, ultraljud, MRT) hos patienter med hög risk för KMN (se ovan)
- Sätt ut nefrotoxiska substanser, helst 2-3 dagar före undersökning
- Skjut om möjligt upp undersökningen och behandla riskfaktorer; t.ex. dehydrering, hjärtinsufficiens, anemi, hypoxi och instabil hemodynamik
- Etablera rutiner för hydrering, se nedan
- Anpassa KM-dos till GFR och andra riskfaktorer (se nedan)
- Anpassa undersökningsteknik för minsta möjliga KM-dos (Bilaga 2 & 3)
- Undvik upprepade KM-undersökningar inklusive Gd-kontrastmedel på riskpatienter eller inom 2-3 dygn före/efter stora kirurgiska ingrepp och innan njurfunktionen kontrollerats
- Efter hjärndödsangiografi bör explantation av njurar om möjligt skjutas upp 18 timmar
- Entydigt effektiv farmakologisk profylax saknas och studier avseende acetylcystein och hydrering med bikarbonat är motsägelsefulla
- CAVE öforcerad diuresö med mannitol eller loop-diuretika
- Hemodialys har ingen visad profylaktisk effekt

### ***Hydrering ó allmänt***

- Välhydrerad innebär en adekvat expansion av plasmavolymen och att god diures uppnås
- Alla patienter bör vara välhydrerade före, under och efter en undersökning med intravaskulära kontrastmedel
- Intravenös hydrering är effektivare än peroral och rekommenderas för alla patienter med *hög risk för KMN*
  - överväg att lägga in patienter med *hög risk* för KMN för intravenös hydrering
- Dokumenterade sjukhusrutiner för hydrering bör finnas när undersökningar med intravaskulära kontrastmedel ordineras för såväl elektiva som akuta och ineliggande patienter

- elektiva patienter bör få hydreringsinstruktion i kallelsen inför undersökning och informeras muntligt och skriftligt om fortsatt hydrering efter undersökningen
- akuta/inneliggande patienter ö remitterande enhet/remittent informeras om att ordinera hydrering

### *Intravenöst hydreringsprotokoll*

Hänsyn måste tas till aktuellt vätske-, hjärt- och njurstatus.

- Isotona kristalloider som t.ex. Ringeracetat eller Plasmalyte; 1-1,5 mL/kg per timme (eller c:a 100 mL/timme eller 1000 mL) under 6-12 timmar före och efter undersökningen
- Akuta situationer: t.ex. Ringeracetat eller Plasmalyte; 3 mL/kg under en timme före och 1 mL/kg per timme under 6 timmar efter undersökningen

Natriumklorid anses som en omlämplig infusionsvätska då den kan påverka njurfunktionen på ett icke önskvärt sätt.

### *Dosering av kontrastmedel i relation till njurfunktion och andra riskfaktorer för KMN*

Gram-jod/GFR ratio är ett index för systemexposition av kontrastmedel och är relaterat till dess toxicitet. Som allmän regel gäller att KM-dosen alltid bör vara så låg som möjligt utan att den diagnostiska säkerheten äventyras.

- Vid skattat GFR >45 mL/min och utan andra riskfaktorer för KMN bör gram-joddosen inte överstiga skattat GFR-värde (g-I/GFR ratio ÖI)
- Vid hög risk för KMN (se ovan) bör undersökningstekniken modifieras så att KM-dosen i gram jod numeriskt understiger halva GFR-värdet (g-I/GFR ratio <0.5) med så stor marginal som möjligt genom att t.ex. använda 80-kV teknik vid datortomografi
- Dosering av kontrastmedel vid datortomografi bör anpassas till kroppsvikt

### *Patienter som behandlas med kronisk dialys*

- Undersökningar med kontrastmedel behöver inte synkroniseras med tidpunkten för dialys
- Finns njurfunktion att bevara ( $\geq 400$  mL/dygn) bör extra försiktighet med kontrastmedel iakttas
- Hydrering måste anpassas till patientens vätskestatus

### *Uppföljning av patienter med risk för KMN*

Njurfunktionen bör efter undersökningen kontrolleras hos patienter med GFR <60 mL/min eller  $\times 2$  andra riskfaktorer enligt följande rutiner:

- Inneliggande patienter bör följas med p-kreatinin eller p-cystatin C dagligen under minst 2 dagar efter undersökningen
- Polikliniska patienter bör kontrolleras med p-kreatinin eller p-cystatin C 2, 3 eller 4 dagar efter undersökningen, vilket kan tänkas skötas av röntgenavdelningen genom att skicka med patienten en remiss för provtagning
- P-cystatin C har kortare halveringstid än p-kreatinin, vilket kan vara av värde för att tidigt, redan efter ett dygn, påvisa en tidig njurpåverkan
- Om KMN inträffat bör man avvakta minst två veckor innan en ny KM-undersökning utförs och dessförinnan kontrollera p-kreatinin så att njurarna får möjlighet att återhämta sin funktion.
- KMN bör signalera extra försiktighet med KM i framtiden och en varningsmarkering bör införas i remissystemet

### *Behandling vid KMN*

Samma som för akut njurinsufficiens av annan orsak.

## Referenser

### Guidelines

1. European Society of Urogenital Radiology Contrast Media Safety Committee. <http://www.esur.org>. (Tillgänglig 2014-10-17).
2. British guidelines. Royal College of Radiologists. [http://www.rcr.ac.uk/docs/radiology/pdf/2013\\_RA\\_BCIS\\_RCR.pdf](http://www.rcr.ac.uk/docs/radiology/pdf/2013_RA_BCIS_RCR.pdf) (Tillgänglig 2014-10-17).
3. Canadian guidelines. Canadian Association of Radiologists. [http://www.car.ca/uploads/standards%20guidelines/20110617\\_en\\_prevention\\_cin.pdf](http://www.car.ca/uploads/standards%20guidelines/20110617_en_prevention_cin.pdf) (Tillgänglig 2014-10-17)
4. Owen et al. Canadian Association of Radiologists Consensus Guidelines for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: Update 2012. Canadian Ass Radiol Journal 2014;65:96-105.
5. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013;3(chapter 4):104.
6. American College of Radiology. Manual on Contrast Media. Version 7, 2010. [http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality\\_safety/contrast\\_manual.aspx](http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/contrast_manual.aspx)

### Kreatinin och cystatin C som markör för glomerular filtration och formel för skattning av GFR

1. Choyke PL, Cady J, DePollar SL, Austin H. Determination of serum creatinine prior to iodinated contrast media: is it necessary in all patients? Tech Urol 1998;4:65-9.
2. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: New insights into old concepts. Clin Chem 1992;1933-1953.
3. Thomsen HS, Morcos SK; Members of Contrast Media Safety Committee, ESUR. In which patients should serum creatinine be measured before iodinated contrast medium administration? Eur Radiol. 2005;15:749-754.
4. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR-- history, indications, and future research Clin Biochem. 2005;38:1-8.
5. Stevens LA et al. Assessing kidney function ó measured and estimated glomerular filtration rate. New Eng J Med 2006;354:2473-2483.
6. Björk J, Grubb A, Larsson A, Hansson LO, Flodin M, Sterner G, Lindström V, Nyman U. Accuracy of GFR estimating equations combining standardized cystatin C and creatinine assays: A cross-sectional study in Sweden. Clin Chem Lab Med 2014 Oct 2:DOI 10.1515/cclm-2014-0578 [Epub ahead of print].
7. Grubb A. Non-invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The Lund model: Simultaneous use of cystatin C- and creatinine-based GFR-prediction equations, clinical data and an internal quality check. Scand J Clin Lab Invest. 2010;70:65-70.
8. Nyman U, Grubb A, Larsson A, Hansson LO, Flodin M, Nordin G, Lindstrom V, Bjork J. The revised Lund-Malmö GFR estimating equation outperforms MDRD and CKD-EPI across GFR, age and BMI intervals in a large Swedish population. Clin Chem Lab Med 2014;52:815-824.
9. Grubb A, Horio M, Hansson LO, Björk J, Nyman U, Flodin M, Larsson A, Bökenkamp A, Yasuda Y, Blufpand H, Lindström V, Zegers I, Althaus H, Blirup-Jensen S, Itoh Y, Sjöström P, Nordin G, Christensson A, Klima H, Sunde K, Hjort-Christensen P, Armbruster D, Ferrero C. Generation of a New Cystatin C-Based Estimating Equation for Glomerular Filtration Rate by Use of 7 Assays Standardized to the International Calibrator. Clin Chem 2014;60:974-986.
10. SBU-rapport 214. Skattning av njurfunktion. Systematisk litteraturoversikt. [www.sbu.se/214](http://www.sbu.se/214).

### Skattad glomerulär filtration och dosering av kontrastmedel

1. Sherwin et al. Contrast dose-to-creatinine clearance ratio as a potential indicator of risk for radiocontrast-induced nephropathy: correlation of D/CrCL with area under the contrast concentration-time curve using iodixanol. Invest Radiol 2005;40:598-603.
2. Laskey et al. Volume-to-GFR creatinine clearance ratio. A pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2007;50:584-590.
3. Nyman U, Björk J, Aspelin P, Marenzi G. Contrast medium dose-to-GFR ratio: A measure of systemic exposure to predict contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. Acta Radiol 2008;49:658-667.
4. Nyman U. Minimizing contrast-induced nephropathy. Strategies in CTA, catheter angiography and interventions (English version online <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00772-011-0927-x>, klicka på Supplementary material). Gefässkirurgi 2011;16:469-480.
5. Gurm HS, Dixon SR, Smith DE, et al. Renal function-based contrast dosing to define safe limits of radiographic contrast media in patients undergoing percutaneous coronary interventions. J Am Coll Cardiol 2011;58:907-914.

### Kontrastmedelsinducerad nefropati

1. Gleeson TG, Bulughapitiya S. Contrast-induced nephropathy. AJR Am J Roentgenol 2004;183:1673-1689.
2. Laskey W. Contrast-induced nephropathy: Clinical insights and practical guidance. Am J Cardiol 2006;98:1K-77K.
3. Riella MC. Proceedings of the Contrast-induced nephropathy panel. Kidney Int 2006;69:S1-SS53.
4. Barrett BJ, Parfrey PS. Preventing nephropathy induced by contrast medium. NEJM 2006;354:379-86.



5. Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy. *Am J Med Sci* 2007;334:283-290.
6. Sterner G, Hellström M, Lagerqvist B, Aspelin P, Nyman U. Röntgenkontrastmedel och njurskador. Bättre uppfattning om riskmarkörer behövs. *Läkartidningen* 2009;106:1737-1742.
7. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, Almen T, Aspelin P, Bellin MF, Clement O, Heinz-Peer G. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011;21:2527-2541.
8. Nyman U, Elmståhl B, Geijer H, Leander P, Almén T, Nilsson M. Iodine contrast iso-attenuating with diagnostic gadolinium doses in CTA and angiography results in ultra-low iodine doses. A way to avoid both CIN and NSF in azotemic patients? *Eur Radiol*. 2011;21:326-36.
9. Nyman U, Almen T, Jacobsson B, Aspelin P. Are intravenous injections of contrast media really less nephrotoxic than intra-arterial injections? *Eur Radiol* 2012;22:1366-71

### ***Profylax mot KMN***

1. Kelly A. Meta-analysis: Effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008;148:284-294.
2. Kakkar R, Sobieszczek P, Binkert CA, Faxon DP, Mortelet KJ, Singh AK. Prevention of intravenous contrast-induced nephropathy in hospital inpatients. *Crit Pathw Cardiol* 2008;7:1-4.
3. Hahn R. Natriumklorid är en olämplig infusionsvätska. *Läkartidningen* 2012;109:2082-3.

### ***Profylax mot KMN, acetylcystein***

1. Biondi-Zoccai et al. Compliance with QUOROM and quality of reporting meta-analyses on the role of acetylcysteine in the prevention of contrast associated nephropathy: case study. *BMJ* 2006;332:202-9.
2. ACT Investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation*. 2011;124:1250-9.
3. Gurm HS, Smith DE, Berwanger O, Share D, Schreiber T, Moscucci M, Nallamothu BK; BMC2 (Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium). Contemporary use and effectiveness of N-acetylcysteine in preventing contrast-induced nephropathy among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:98-104.

### ***Profylax mot KMN, Bikarbonat***

1. 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;291:2328-34.
2. From et al. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: A retrospective cohort study of 7977 patients at Mayo Clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:10-8.
3. Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R, et al. Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2009;151:631-638.

### ***Dialys av kontrastmedel***

1. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA; Contrast Media Safety Committee, ESUR. Dialysis and contrast media. *Eur Radiol*. 2002;12:3026-30.
2. Marenzi G, Bartorelli A. Renal replacement therapies. In: contrast-induced nephropathy, editors Antonio Bartorelli, Giancarlo Marenzi. Taylor & Francis, Oxford, UK, 2006.

## Metforminbehandling

Förutom diabetes mellitus behandlas ibland också patienter med polycystiskt ovarieellt syndrom (PCOS) med metformin. Metformin utsöndras via njurarna men påverkar ej njurfunktionen. Inträffar en KMN kan fortsatt intag av metformin leda till ackumulering av metformin i blodet och ge upphov till laktatacidos, ett allvarligt tillstånd med hög mortalitet.

Maximal serumkoncentration av metformin efter peroralt intag uppnås efter 1-3 timmar. Den biologiska halveringstiden är 1,5-4,5 timmar. Även om anuri skulle inträffa efter en KM-undersökning utsöndras 50% av den absorberade dosen inom 7 timmar via gastrointestinalkanalen. Någon signifikant ökning av metforminhalten kommer därför inte att ske om metformin sätts ut i samband med undersökningen.

ESUR har nyligen kommit ut med nya rekommendationer angående metformin i samband med KM-undersökningar. Dessa är tämligen komplicerade varför vi har valt att inte ändra de svenska rekommendationerna:

- Metformin sätts ut i samband med undersökningen, vilket gäller både elektiva och akuta undersökningar
- Undersökaren kontrollerar om en patient med diabetes mellitus eller PCOS tar metformin och att vederbörande är informerad om att hålla upp med medicinering efter undersökningen
- Metformin återinsätts tidigast 48 timmar efter undersökningen och först sedan p-kreatinin kontrollerats, vilket primärt är remittentens ansvar

Det kan underlätta för patienten om röntgenavdelningen administrerar kreatininkontrollerna (remiss med patienten) och ger patienten besked om återinsättning av metformin. Härigenom får röntgenavdelningen också kontroll på eventuell njurpåverkan på en riskgrupp, diabetiker, för KMN. Lokala instruktioner rutiner för en sådan rutin bör upprättas inklusive kostnadsansvar, svar på kreatininprov till remittenten och om njurfunktionen försämrats efter KM-undersökningen.

## Referenser

1. Metformin och intravaskulära röntgenkontrastmedel. Nationella riktlinjer 2001-03-16. Läkartidningen 2001;98:1935-6.
2. McCormack J, Johns K, Tildesley H. Metformin's contraindications should be contraindicated. JAMC 2005;173:502-504.
3. Goergen SK, Rumbold G, Compton G, Harris C. Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. Radiology 2010;254:261-269.
4. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, Almen T, Aspelin P, Bellin MF, Clement O, Heinz-Peer G. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. Eur Radiol 2011;21:2527-2541.

## **Tyreoidaefunktion och fritt jodid i kontrastmedel**

Övre gränsvärdet för fritt jodid i kontrastmedel har angetts till cirka 0,01 procent av totalmängden bundet jod. Mätningar på olika kontrastmedel har visat att den verkliga mängden är i storleksordningen 0,00160,005 procent av totalmängden bundet jod i kontrastmedel. Det har dock visats att jod kan frigöras från kontrastmedel i kroppen, vilket kan leda upp till 0,15% fritt jodid av den bundna mängden tillfört jod i kontrastmedlet. Datortomografi med 40 gram jod i bunden kontrastmedelsform kan alltså innebära tillförsel av 400660 000 µg fritt jodid, en dos avsevärt större än det rekommenderade dagliga intaget av jod som enligt WHO är 150 µg/dag. Detta innebär att:

- Fritt jodid kan orsaka klinisk/subklinisk hypertyreos inom 3 månader efter undersökning och möjligen även om det ges extravaskulärt, dvs. peroralt, per rektum, i samband med ERCP, etc.
- Nuklearmedicinska undersökningar eller behandling av tyreoidea med isotoper kan temporärt omöjliggöras

### ***Kontraindikation för jodkontrastmedel***

- Obehandlad manifest hypertyreos
- Misstänkt/nydiagnostiserad tyreoideacancer där radiojodundersökning/-behandling kan bli aktuell

### ***Ökad risk för utveckling av hypertyreos***

- Eutyreoid Graves sjukdom ó obehandlad eller tidigare tyreostatikabehandlad
- Tillstånd med konstaterad/risk för autonom funktion som t.ex. multinodös/uninodulär struma, speciellt för de som bor eller har bott i jodbristområden

*OBS! Äldre och hjärtsjuka individer är speciellt känsliga för hypertyreos.*

### ***Tillstånd sannolikt utan risk att utveckla hypertyreos***

Graves sjukdom eller toxisk nodös struma som endera är:

- adekvat blockerad under behandling med tyreostatika,
- tidigare radiojodbehandlad och substituerad med levotyroxin (Levaxin/Euthyrox) eller
- behandlad med total eller nära total tyreoidektomi och substituerad med levotyroxin

### ***Rekommendationer vid risk för hypertyreos***

- Undvik jod-KM eller minimera dosen; t.ex. kan frågeställningen intrathorakal struma besvaras utan kontrastmedel.
- Om kontrastmedel måste användas:
  - profylax i allmänhet ej nödvändig,
  - selekterade hög-riskpatienter kan behöva profylax med tyreostatika och ev. kaliumperklorat, avgörs individuellt av endokrinolog/invärtes medicinare,
  - betona i röntgensvaret att patienten bör följas upp avseende tyreoideaefunktion, inte minst då tidigare okänd nodulärt förstorad tyreoidea påvisats
  - remittenten ansvarar för uppföljning med fritt T3, fritt T4 och TSH 6 och 12v efter undersökning med jod-KM

### ***Nuklearmedicinska undersökningar***

Såväl diagnostisk skintigrafi (<sup>99m</sup>Tc perteknetat) som spårjodprov (<sup>131</sup>I) påverkas under ca 2 månader efter undersökningar med jodkontrastmedel, vilket kan ge vilseledande diagnostik.

### ***Behandling med radioaktivt jod***

Patienter som skall behandlas med radioaktivt jod skall inte genomgå undersökningar med jod-KM inom 2 månader före behandlingen pga. risk för jodblockad med för lågt isotopupptag.

### ***Referenser***

1. Roti E, Uberti E. Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid* 2001;11:493-500.
2. Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-induced hypothyroidism. *Thyroid* 2001;11:501-510.
3. van der Molen AJ, Thomsen HS, Morcos SK; Contrast Media Safety Committee, ESUR. Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. *Eur Radiol.* 2004;14:902-7.
4. Rhee CM et al. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med* 2012;172:153-9.

## **Feokromocytom/paragangliom och i.v kontrastmedel**

Feokromocytom och paragangliom är neuroendokrina tumörer som utgår från kromaffina celler med potential att utsöndra katekolaminer som kan utlösa hypertensiva kriser. Feokromocytom utgår från binjurarna och paragangliom från extra-adrenala paraganglier längs den paravertebrala axeln från skallbasen till bäckenet. Paraganglier förekommer också i urinblåseväggen och prostata. Majoriteten av paragangliomen (glomustumörer = chemodectom) utgår från halsen; glomus caroticum, jugulare, vagale och tympanicum. <5% av paragangliom på halsen är biokemiskt aktiva.

### ***Bakgrund***

Hypertensiva kriser utlösta i samband med *selektiv venografi och arteriografi* av binjurarna hos patienter med feokromocytom är välkänt. Reaktionen utlöses omedelbart efter injektion av kontrastmedel och torde vara sekundär till kateterocklusion av de smala venerna/artärerna och att den injicerade volymen därmed traumatiserar tumören med sekundär utsvämning av katekolaminer.

*Intravenösa kontrastmedel* i samband med datortomografi har använts i över 30 år. Hittills finns endast två fall av hypertensiv kris beskrivet i litteraturen i samband med kontrastmedelsförstärkt datortomografi. I det första fallet beskrivet 1980 hade patienten samtidigt fått glukagon, som är känt för att kunna utlösa kriser. I det andra fallet rapporterat 2011 hade patienten nyligen behandlats med högdos <sup>131</sup>I-MIBG pga. metastaserande feokromocytom, vilket kan ha bidragit till krisen.

I små patientmaterial med feokromocytom/paragangliom och kontrollgrupper där man specifikt studerat frisättning av adrenerga transmittorsubstanser och effekter på blodtryck har man inte hittat några bevis för att jodkontrastmedel skulle kunna utlösa en hypertensiv kris. En ökning av noradrenalin och adrenalin i blodet vid kontrastmedelsförstärkt datortomografi har tolkats som tillfällig, möjligen stressutlöst i samband med undersökningen.

***Således finns ingen evidens för att intravenösa kontrastmedel utlöser hypertensiva kriser hos patienter med feokromocytom/paragangliom.***

Däremot kan glukokortikoider utlösa hypertensiva kriser hos patienter med feokromocytom/paragangliom; ett observandum om premedicinering med glukokortikoider övervägs pga. KM-överkänslighet.

Diagnostiken av feokromocytom/paragangliom grundar sig på klinik och biokemisk analys av katekolaminer/metoxikatekolaminer i urin och/eller plasma. Så snart diagnosen är ställd bör patienten blockeras med tanke på risken för hypertensiv kris i avvaktan på lokalisationsdiagnostik och senare operation.

### ***Sammanfattande rekommenderade rutiner inför kontrastmedelsförstärkt datortomografi:***

1. Vid klinisk misstanke på feokromocytom/paragangliom skall diagnostiken primärt ske med analys av katekolaminer och inte med datortomografi.
2. När diagnosen verifierats biokemiskt bör patienten så snart som möjligt skyddas från spontana kriser genom behandling med alfa- och betablockare.
3. Fortsatt utredning för lokalisering och karaktärisering (av biokemiskt påvisat feokromocytom/paragangliom) kan ske med kontrastmedelsförstärkt datortomografi även om blockering inte har hunnit påbörjas.
4. Premedicinering med glukokortikoider inför datortomografi p.g.a. tidigare kontrastmedelsreaktioner bör endast ske om biokemiskt påvisat feokromocytom/paragangliom blockerats.

5. Utredning av icke symptomgivande binjureincidentalom med kontrastmedelsförstärkt datortomografi kan ske oavsett om katekolaminer analyserats, med undantag för om premedicinering med glukokortikoider övervägs pga. kontrastmedelsöverkänslighet.

### **Referenser**

1. Geelhoed GW. CAT scans and catecholamines. *Surgery* 1980;87:719-720.
2. Hessel SJ, Adams DF, Abrams HL. Complications of angiography. *Radiology* 1981;138:273-281.
3. Raisanen J, Shapiro B, Glazer GM, Desai S, Sisson JC. Plasma catecholamines in pheochromocytoma: effect of urographic contrast media. *AJR Am J Roentgenol* 1984;143:43-46.
4. Mukherjee JJ, Peppercorn PD, Reznick RH et al. Pheochromocytoma: effect of non-ionic contrast medium in CT on circulating catecholamine levels. *Radiology* 1997;202:227-31.
5. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, et al. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5210-5216.
6. Bessell-Browne R, O'Malley ME. CT of pheochromocytoma and paraganglioma: risk of adverse events with i.v. administration of nonionic contrast material. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:970-974.
7. Rosas AL, Kasperlik-Zaluska AA, Papierska L, Bass BL, Pacak K, Eisenhofer G. Pheochromocytoma crisis induced by glucocorticoids: a report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2008;158:423-429.
8. Baid SK, Lai EW, Wesley RA, et al. Brief communication: radiographic contrast infusion and catecholamine release in patients with pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2009;150:27-32.
9. Yi DW, Kim SY, Shin DH, Kang YH, Son SM. Pheochromocytoma crisis after a dexamethasone suppression test for adrenal incidentaloma. *Endocrine* 2010;37:213-219.
10. Nakano S, Tsushima Y, Taketomi-Takahashi A, et al. Hypertensive crisis due to contrast-enhanced computed tomography in a patient with malignant pheochromocytoma. *Jpn J Radiol* 2011;29:449-451.

## **Myastenia gravis**

Myasthenia gravis (MG) kan påverkas av en rad farmaka som t.ex. antibiotika. Exacerbation av MG har också beskrivits efter administration av både jod- och gadolinium-KM.. Patienten kan inom loppet av några minuter bli gravt påverkade, paralyserade och få andningsstillestånd. Reaktionen kan möjligen vara sekundär till en ökad neuromuskulär blockad orsakad av kontrastmedlen.

Den myastena reaktionen på kontrastmedel tycks främst drabba patienter med bulbära symtom (svårigheter att svälja, tala eller andas) och som inte haft adekvat immunosuppression. I en nyligen publicerad (Somashekar 2013) studie utvecklade 7 av 112 patienter(6 %) med MG en akut försämring inom första dygnet efter datortomografi med icke-joniska låg- eller iso-osmolära kontrastmedel, 6 av de 7 patienterna utvecklade andningsdepression och en patient avled. I en annan studie (Mehrizi 2014) utvecklade ingen av 189 patienter som fick lågosmolära KM i samband med CT några myastena symtom, men uppföljningen begränsades enbart till omedelbart efter CT-undersökningen.

## **Rekommendationer**

- Jod- och gadolinium-KM bör endast användas på strikta indikationer på MG-patienter.
- Om KM används bör patienterna övervakas i samband med undersökningen och beredskap finnas för andningsstöd med blåsa och mask samt med annan livräddande behandling.
- På MG-patienter med bulbära symtom bör man överväga ett dygns inläggning p.g.a. risken för fördröjd debut av symtomförsämringen.
- Patienter med lindrigare symtom utan bulbär påverkan kan undersökas i öppen vård.
- Risk för allvarlig försämring torde vara liten om myastenin är under optimal behandling.

## **Referenser**

1. Nyman U, Pirskanen-Matell R. Kontrastmedel kan akut förvärra symtom hos patienter med myasteni. Läkartidningen 2013;110:1722.
2. Somashekar DK, Daveport MS, Cohan RH, Dillman JR, Ellis JH. Effect of intravenous low-osmolality iodinated contrast media on patients with myasthenia gravis. Radiology 2013;267:727-34.
3. Mehrizi M, Pascuzzi RM. Complications of radiologic contrast in patients with myasthenia gravis. Muscle Nerve 2014;50:443-444.
4. Eliashiv S, Wirguin I, Brenner T, Argov Z. Aggravation of human and experimental myasthenia gravis by contrast media. Neurology 1990;40:1623-1625.
5. Nordenbo AM, Somnier FE. Acute deterioration of myasthenia gravis after intravenous administration of gadolinium-DTPA. Lancet 1992;340:1168.
6. Konen E, Konen O, Katz M, Levy Y, Rozenman J, Hertz M. Are referring clinicians aware of patients at risk from intravenous injection of iodinated contrast media? Clin Radiol 2002;57:132-135.

## **Graviditet, foster och nyfödda barn**

- Intravaskulärt jod-KM givet till gravida kan passera placentabariären eller diffundera från moderns blod till amnionvätskan
- Fritt jodid i kontrastmedel passerar placentabariären obehindrat
- Ett överskott av fritt jodid ( $> 50 \mu\text{g}$ ) till foster eller nyfödda barn, speciellt prematura, med omogen tyreoideregulation kan inhibera inkorporeringen av jod i tyreoida och därmed syntesen av tyreoidahormon resulterande i hypothyroidism. Det kan i sin tur påverka hjärnutvecklingen.

### ***Mutagena och teratogena effekter av jod-KM***

Det föreligger inga hållpunkter för reproduktionstoxikologiska effekter av jod-KM på människa men erfarenheterna är begränsade. Kategorisering av jodkontrastmedel baseras därför på djurstudier (Bilaga 1).

### ***Effekter på fostrets tyreoida***

- Kontinuerlig behandling av gravida med läkemedel som innehåller jod är i allmänhet kontraindicerade under graviditet då de kan orsaka fetal hypothyreos
- Jod-KM som engångsdos till gravida antas påverka fostrets tyreoida endast temporärt om moderns njurfunktion är normal

### ***Effekter på det nyfödda barnets tyreoida när modern erhållit jod-KM under graviditeten***

- Ingen effekt av jod-KM har rapporterats på nyfödda barn, men studierna är få och risken kan ej uteslutas när det gäller prematura barn (födda före 36:e veckan)

### ***Effekter på det nyfödda barnets tyreoida vid diagnostiska undersökningar på barnet***

- Litteraturen är bristfällig och resultaten varierar
- Prematura barn har utvecklat behandlingskrävande hypothyroidism vid lägeskontroll av centrala venkatetrar med intravaskulära jod-KM
- Ingen evidens att fullgångna barn utvecklat hypothyroidism av jod-KM i diagnostiska doser, såvida det inte har kombinerats med hudtvätt med jodantiseptika, t.ex. i samband med efterföljande hjärtoperationer

## **Rekommendationer**

- Undersökningar av gravida med jod-KM bör om möjligt skjutas upp post-partum
  - När modern undersökts med jod-KM behövs ingen ytterligare kontroll av tyreoidafunktionen hos det nyfödda barnet än den som ingår i den neonatala screeningen 2:a levnadsdagen *med undantag för prematura* som också bör kontrolleras efter ytterligare en vecka
- Undersökningar av barn med jod-KM bör i möjligaste mån undvikas under nyföddhetsperioden, dvs. barnets första 28 dagar
  - Prematura barn som undersökts med jod-KM i nyföddhetsperioden, intravaskulärt eller extravaskulärt, bör genomgå kontroller av tyreoidafunktionen, förslagsvis 5 dagar efter undersökningen och därefter en gång per vecka i 364 veckor
  - Fullgångna barn som undersökts med jod-KM i nyföddhetsperioden behöver inte rutinmässigt kontrollera tyreoidafunktionen såvida det inte kombinerats med hudtvättning med jodantiseptika då kontroll bör ske en vecka senare
- Ge akt på tyreoidafunktionen hos gravida med risk för jodinducerad hypertyreos, (se avsnittet om tyreoida)



## **Amning**

- För de kontrastmedel som studerats (Bilaga 1) återfinns endast ca 1-3% av injicerad dos vid normal njurfunktion i bröstmjölken inom 1 dygn, varav 1% resorberas av barnets tarm såvida inte tarmmukosan är skadad, vilket kan orsaka högre resorption
- Kontrastmedelsdosen till barnet vid amning är endast en bråkdel av vad nyfödda tolererar vid diagnostiska undersökningar
- Toxiska reaktioner eller kontrastmedelöverkänslighet har ej rapporterats och risken torde närmast vara teoretisk

## ***Rekommendationer***

- Amning kan fortsätta utan uppehåll efter undersökningar med jod-KM
- Om modern trots allt känner tveksamhet kan hon göra 24-timmars amningsuppehåll efter undersökningen. Lämpligt att använda bröstpump före undersökningen för att spara undan mjölk till dygnet efter.

## **Referenser**

1. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK; Members of Contrast Media Safety Committee, ESUR. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol* 2005;15:1234-40.
2. SBU Rapport 158. Blodpropp - förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism. 2002; volym 3, appendix IV.
3. FASS, [www.fass.se](http://www.fass.se). 2014.
4. Atwell et al. Neonatal thyroid function after administration of IV iodinated contrast agent to 21 pregnant patients. *AJR* 2008;268\_71.
5. Bourjeily et al. Neonatal thyroid function: Effect of a single exposure to iodinated contrast medium in utero. *Radiology* 2010;256:744-50.
6. Kochi MH, Kaloudis EV, Ahmed W, Moore WH. Effect of In Utero Exposure of Iodinated Intravenous Contrast on Neonatal Thyroid Function *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2012;36:1656169.
7. Rajaram S, Exley CE, Fairlie F, Matthews S. Effect of antenatal iodinated contrast agent on neonatal thyroid function. *Br J Radiol*. 2012;85:e238-42.
8. Bona G, Zaffaroni M, Defilippi C, Gallina MR, Mostert M. Effects of iopamidol on neonatal thyroid function. *Eur J Radiol* 1992;14:22-25.
9. Ahmet A, Lawson ML, Babyn P, Tricco AC. Hypothyroidism in neonates post-iodinated contrast media: a systematic review. *Acta Paediatrica* 2009;98:1568-74.
10. Thaker VV, Leung AM, Braverman LE, Brown RS, Levine B. Iodine-Induced Hypothyroidism in Full-term Infants with Congenital Heart Disease: More Common than Currently Appreciated? *J Clin Endocrinol & Metab*, 2014;90:3521-6.

## **Extravasering av kontrastmedel**

### ***Riskfaktorer***

- Hög injektionshastighet (c:a 8 mL/sek) är i sig ingen riskfaktor utom i kombination med sköra vener
- Kortisonbehandlade patienter har skörare kärl
- Multipla punktioner i samma ven, veninfart i strålbehandlad extremitet eller i vener där man givit cytostatika
- PVK som suttit >20 timmar
- Obstruerat lymfdränage eller venöst avflöde

### ***Riskreducering***

- Sätt ny adekvat PVK om tveksamhet till funktionen av befintlig PVK, t.ex. fel storlek, fel ställe, trögt att spruta och/eller smärta
- Anpassa PVK-storlek till kärl och injektionshastighet
- Placera PVK i så grov ven som möjligt, helst i armvecket
- Övervakning av injektionen med palpering av kärlssträngen proximalt om PVK
- KM i koncentrationer isotona med plasma kan minska risken för vävnadsskador

### ***Allvarliga fynd/tecken vid extravasering***

- Progredierande smärta/erytem
- Ödem
- Nedsatt vävnadsperfusion
- Nedsatt sensibilitet
- Blåsbildning

Då dessa fynd/tecken kan dröja upp till 1 dygn skall patienten informeras och uppmanas att höra av sig till ansvarig vårdinrättning om symtom uppträder.

### ***Handläggning***

Med låg- och iso-osmolära KM uppträder i de flesta fall inga allvarliga skador, många gånger inte heller några symtom alls. Aspiration av KM, glukokortikoider, vasodilatorer, hyaloronidas, etc. har ingen effekt.

Vid oklarhet om extravasering inträffat bör en översiktsröntgen av injektionsstället tas.

### ***Om symtom utvecklas***

- Högläge av aktuell extremitet, lokalbehandling med is i plastpåse och observation
- Instruera patient/avdelning att kontrollera smärta, blåsbildning, induration, temperatur, cirkulation och sensibilitet
- Symtomprogress ó kirurgkonsult

### ***Referenser***

1. Bellin MF, Jakobsen JA, Tomassin I, Thomsen HS, Morcos SK; Contrast Media Safety Committee, ESUR. Contrast medium extravasation injury: guidelines for prevention and management. Eur Radiol. 2002;12:2807-12.
2. Runge VM, Dickey KM, Williams NM, Peng X. Local tissue toxicity in response to extravascular extravasation of magnetic resonance contrast media. Invest Radiol. 2002;37:393-398.
3. Kloska SP, Seidensticker P, Osada N, Heindel W, Juergens KU. Prospective study of access site complications of automated contrast injection with peripheral venous access in MDCT. AJR 2010;195:825-829.

## Interaktion med läkemedel och laboratorietest

NSAID, COX-2 hämmare, aminoglykosider, amfotericin, cisplatin, mitomycin, ciklosporin,	Riskfaktorer för KMN
Diuretika	Kan leda till dehydrering och ökad risk för KMN, CAVE öforcerad diuresö med mannitol och loop-diuretika
Metformin	Risk för laktatacidos vid KMN
Interleukin-2	Ökar risken för sena KM-reaktioner upp till 2 år efter avslutad behandling
Hydralazin (avregistrerade i Sverige)	Risk för utveckling av kutan vaskulit ó relativ kontraindikation för KM
β-blockerare	Kan selektivt blockera β-adrenerg effekt av adrenalin vid anafylaxi samt hämma adenylatcyklas med ökad frisättning av anafylaximediatorer
Fibrinolys	KM kan hämma fibrinolysen och fördröja effekten av trombolytika
Antipsykotika	KM vid cerebral angiografi kan sänka krampröskeln för antipsykotika; rekommenderas inte att sätta ut antipsykotika vid användning av låg- och isoosmolära KM
Blandning med andra farmaka	KM skall inte blandas med andra läkemedel och man bör inte injicera andra läkemedel genom samma PVK. Om samma PVK används måste den först spolas med koksalt.
Koagulationstester	Kan bli patologisk av KM och testet bör inte utföras <6 timmar efter en KM-undersökning
Proteinuri	Försiktighet att tolka tester för proteinuri, speciellt efter selektiva njurartärinjektioner som kan orsaka övergående proteinuri

### Referens

Morcos SK, Thomsen HS, Exley CM; Members of Contrast Media Safety Committee, ESUR. Contrast media: interactions with other drugs and clinical tests. Eur Radiol 2005;15:1463-8.

## Bilaga 1.

### Gruppering av läkemedel för bruk före och under graviditet

Under rubriken Graviditet har läkemedlen enligt FASS-texten placerats i någon kategorierna A, B:1, B:2, B:3, C eller D. Enligt bokstavskategorierna A och B har den kliniska användningen inte gett några hållpunkter för skadliga effekter på människa. Både jod- och gadoliniumbaserade kontrastmedel omfattas generellt av kategori B, dvs. läkemedel som kan förmodas ha intagits av endast ett begränsat antal gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder utan att man hittills noterat någon form av säkerställd störning i reproduktionsprocessen, såsom ökad missbildningsfrekvens eller annan ogynnsam direkt eller indirekt fosterpåverkan. Då erfarenhet av effekterna på människa av läkemedel i denna kategori är begränsade anges resultat från reproduktionstoxikologiska studier på djur i form av en siffra i kategori B.

- B:1 Reproduktionstoxikologiska studier på djur *har ej givit hållpunkter* för ökad uppkomst av fosterskador eller andra skadliga effekter på reproduktionsprocessen.
- B:2 Reproduktionstoxikologiska *studier på djur är bristfälliga* eller saknas men tillgängliga data ger ej hållpunkter för ökad uppkomst av fosterskador eller andra skadliga effekter på reproduktionsprocessen.
- B:3 Reproduktionstoxikologiska studier på djur *har givit hållpunkter* för ökad uppkomst av fosterskador eller andra skadliga effekter på reproduktionsprocessen, vilkas betydelse för människan bedömts vara oklar.

### Gruppering av läkemedel för bruk under amning

- Grupp I: Passerar ej över i modersmjölk.
- Grupp II: Passerar över i modersmjölk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med diagnostiska doser.
- Grupp III: Passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger även med diagnostiska doser.
- Grupp IVa: Uppgift saknas om passage över i modersmjölk.
- Grupp IVb: Uppgift om passage över i modersmjölk är otillräcklig för att bedöma risken för barnet.

Kontrastmedel	Graviditet		Amning	
	Kategori	Rekommendation enligt FASS-texten	Kategori	Rekommendation enligt FASS-texten
Omnipaque	B2	Ingen	II	Amning kan fortsätta som vanligt efter administrering
Hexabrix	B1	Ingen	IVa	Amning bör avbrytas under 24 tim
Ultravist	B3	I djurförsök har iopromid gett upphov till retardation av benbildning efter upprepad dosering. Under graviditeten bör därför, tills ytterligare erfarenhet föreligger, Ultravist ges först efter särskilt övervägande.	IVa	Det är inte troligt att barn som ammas påverkas
Optiray	B1	Om ett bättre och säkrare alternativ finns tillgängligt bör röntgenundersökning med röntgenkontrastmedel undvikas.	IVa	Avbrytande av amning för en dag bör övervägas
Visipaque	B1	Ingen	IVa	Amning kan fortsätta som vanligt efter administrering
Iomeron	B1	Signifikant ökad postnatal dödlighet hos avkomman sågs hos råttor, dock enbart vid doser som är högre än föreslagna maximala humandoser för Iomeron.	II	Ingen
Xenetix	B1	Ingen	II	Ingen

## **Bilaga 2. Datortomografi ó försiktighetsåtgärder och teknik vid risk för KMN:**

- Etablera rutiner för rutinmässig i.v. hydrering före och efter ingreppen
- Om möjligt skjut på undersökningen och behandla riskfaktorer, t.ex.
  - lungembolismisstanke och lungröntgen visar hjärtinkompensation; ge LMWH, behandla inkompensationen och avvakta med DT
- Icke KM-förstärkt DT vid misstanke rupturerat aortaaneurysm; beredskap för KM-injektion om ruptur diagnostiseras och endovaskulär behandling bedöms möjlig enligt nativ DT
- Försök hålla KM-dosen i gram jod under halva det skattade GFR-värdet
- Dosera per kg kroppsvikt
- Halvera KM-dosen genom att
  - reducera röntgenrörspänningen från 120 till 80 kV och öka röntgenrörladdningen (milliamperesekund = mAs) med en faktor fyra och
- Använd konstant injektionstid anpassad till aktuell skan-tid vid DT-angiografi
- Efterspola omedelbart med koksalt för att utnyttja den KM-volym som annars skulle temporärt stanna i armvenerna vid slutet av injektionen.
- KM-dosen kan avsevärt reduceras med intra-arteriell DT-angiografi.

### **Bilaga 3. Angiografi/interventioner ó försiktighetsåtgärder och teknik vid risk för KMN:**

- Etablera rutiner för rutinmässig i.v. hydrering före, under och efter ingreppen
- Om möjligt skjut på undersökningen och behandla riskfaktorer
- Om möjligt utför diagnostik och terapi vid olika tillfällen
- Kartlägg vaskulär anatomi/patologi så långt som möjligt med metoder som inte kräver jod- eller Gd-KM som t.ex.
  - ultraljud eller icke KM-förstärkt MR-angiografi
  - DT utan KM av njurartärerna (eller gammal DT) för definition av primär optimal angiografisk projektion av dess avgångar eller som guide för direkt selektiv katetrisering (utan kontrastmedel) och tryckmätning för att utesluta/avslöja proximala signifikanta stenoser
- Använd biplansteknik när så är möjligt
- Undvik om möjligt testinjektioner, kan istället användas som diagnostisk serie vid DSA.
- Detaljstudera varje utförd serie för att bedöma om det verkligen behövs ytterligare serier för att besvara frågeställningen
- Ersätt multipla projektioner med tryckmätning för att avgöra om en stenos är signifikant.
- Minska KM-behovet vid aortografier genom att reducera flödet i aorta med hjälp av digital kompression av a. femoralis communis eller avstängning av flödet i a. femoralis med blodtrycksmanschetter ad modum Fariñas 1941
- Dirigera KM-flödet till den sjuka sidan genom att ockludera kärlen till den öfriskaö sidan, t.ex. vid ockluderad a. iliaca: stäng av flödet till friska kontralaterala benet med blodtrycksmanschett kring låret för att dirigera KM via kollateraler till ipsilaterala kärlbädden distalt om ocklusionen.
- Använd CO<sub>2</sub> till aorta och artärer nedom diafragmavalvet och till venundersökningar kompletterat v.b. med små doser jod-KM
- Överväg jod-KM i ultralåga koncentrationer, cirka 75 mg I/mL, iso-attenuerande med Gd-KM, som visat sig ge diagnostiska undersökningar vid selektiv DSA av benartärer
- Begränsa om möjligt den maximala röntgenrörspänningen till 60-70 kV på smala individer och vid extremitetsarteriografier för att kunna använda lägre jodkoncentrationer (35-60 mg I/mL).
- Använd helst lågsmolära KM i koncentrationer isotona med plasma (140-160 mg I/mL) för selektiv renal och juxta-renal aortainjektion
- Utför selektiva/superselektiva benarteriografier med fokus på det symtomatiska benet och primär selektion av den bästa projektionen:
  - iliaca-bifurkationen: kontralateral snedprojektion (RAO för vänster och LAO för höger sida)
  - femoralis-bifurkationen: ipsilateral snedprojektion (RAO för höger och LAO för vänster sida)
  - poplitea-trifurkationen: ipsilateral snedprojektion (RAO för höger och LAO för vänster sida)
  - lateral projektion på foten