

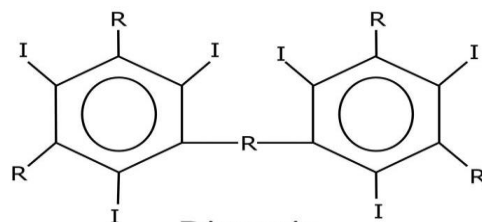


## Nationella rekommendationer Svensk urogenitalradiologisk förenings kontrastmedelsgrupp

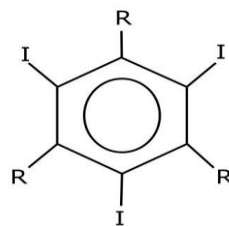


# JODKONTRASTMEDEL

Version 7.1 2024-03-07



Dimeric



Monomeric

**Kontrastmedelsgruppen är en underavdelning till Svensk urogenitalradiologisk förening (SURF), som in sin tur är en delförening i Svensk förening för medicinsk radiologi (SFMR)**

**För närvarande finns det följande rekommendationer från gruppen:**

- Jodkontrastmedel
- MRT-kontrastmedel
- Ultraljudskontrastmedel
- Metformin
- Överkänslighetsreaktioner

**Kontrastmedelsgruppen leds av**

Peter Leander, Lund, [peter.leander@med.lu.se](mailto:peter.leander@med.lu.se),

De tre delområdena röntgen-, MRT- och ultraljudskontrastmedel leds av varsin radiolog. Övriga medlemmar i gruppen, läkare och sköterskor, arbetar i båda grupperna efter kompetens.

**Ledare för röntgenkontrastmedel:**

Per Liss, Uppsala, [per.liss@akademiska.se](mailto:per.liss@akademiska.se)

**Ledare för MR-kontrastmedel:**

Torkel Brismar, Huddinge, [torkel.brismar@gmail.com](mailto:torkel.brismar@gmail.com)

**Ledare för ultraljudskontrastmedel**

Salem Alsaqal, Uppsala, [salem.alsaqal@akademiska.se](mailto:salem.alsaqal@akademiska.se)

**Övriga medlemmar i kontrastmedelsgruppen**

**Radiologer**

- Lennart Blomqvist, Stockholm, [lennart.k.blomqvist@ki.se](mailto:lennart.k.blomqvist@ki.se)
- Mikael Hellström, Göteborg, [mikael.hellstrom@xray.gu.se](mailto:mikael.hellstrom@xray.gu.se)
- Maria Lindblom, Linköping, [maria.lindblom@regionostergotland.se](mailto:maria.lindblom@regionostergotland.se)
- Ulf Nyman, Pensionär, [ulf.nyman@bredband.net](mailto:ulf.nyman@bredband.net)
- Franciska Wikner, Umeå, [Franciska.Wikner@vll.se](mailto:Franciska.Wikner@vll.se)
- Matthias Wegener, Örebro, [matthias.wegener@regionorebrolan.se](mailto:matthias.wegener@regionorebrolan.se)

**Röntgensjuksköterskor**

- Johan Kihlberg, Linköping, [johan.kihlberg@regionostergotland.se](mailto:johan.kihlberg@regionostergotland.se)
- Niklas Lundqvist, Göteborg, [niklas.lundqvist@vgregion.se](mailto:niklas.lundqvist@vgregion.se)
- Titti Owman, Lund, [titti.owman@gmail.com](mailto:titti.owman@gmail.com)
- Christian Werner, Stockholm, [christian.werner@regionstockholm.se](mailto:christian.werner@regionstockholm.se)

**Jäv**

Jävsdeklarationer finns tillgängliga genom Peter Leander, Lund.

## Innehållsförteckning

<b>Förkortningar .....</b>	<b>4</b>
<b>VERSIONSHISTORIK .....</b>	<b>5</b>
<b>MÅLGRUPP OCH SYFTE.....</b>	<b>6</b>
<b>Kontrastmedelsinducerad njurskada .....</b>	<b>7</b>
<i>Sammanfattning.....</i>	<i>7</i>
<i>Inför undersökningar med jod-KM .....</i>	<i>23</i>
<i>Bilaga 1. Datortomografi – försiktighetsåtgärder och teknik vid risk för KMN:.....</i>	<i>26</i>
<i>Bilaga 2. Angiografi/interventioner – försiktighetsåtgärder och teknik vid risk för KMN:.....</i>	<i>27</i>
<i>Referenser .....</i>	<i>28</i>
<b>Tyreoideafunktion och fritt jodid i kontrastmedel.....</b>	<b>34</b>
<i>Barn .....</i>	<i>40</i>
<b>Feokromocytom/paragangliom och i.v kontrastmedel.....</b>	<b>48</b>
<i>Bakgrund .....</i>	<i>48</i>
<b>Myastenia gravis .....</b>	<b>50</b>
<b>Kontrastmedelsinducerad encefalopati/neurotoxicitet.....</b>	<b>52</b>
<b>Graviditet, foster och nyfödda barn .....</b>	<b>54</b>
<b>Extravasering av kontrastmedel .....</b>	<b>56</b>
<b>Interaktion med läkemedel och laborietest .....</b>	<b>57</b>

## Förkortningar

AKI	Akut njurskada ( <i>eng. acute kidney injury</i> )
ACE	Angiotensinkonverterande enzym
ACR	American College of Radiology
ARB	Angiotensin-II-receptorblockerare
A/I	Angiografi/intervention
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, formel för att skatta GFR
CIN/CI-AKI	Contrast-induced nephropathy/contrast-induced acute kidney injury
DT	Datortomografi
eGFR	Estimerad (skattad ) glomerulär filtrationshastighet ( <i>eng. glomerular filtration rate</i> )
Gd	Gadolinium
g-I	Gram jod
HOKM	Högosmolära kontrastmedel
I	Jod
IA	Intra-arteriell
IV	Intravenös
IVA	Intensivvårdsavdelning
IDMS	Isotoputspädningsmasspektrometri ( <i>eng. isotope dilution mass spectrometry</i> ), internationell standard för att mäta kreatinin
IOKM	Isoosmolära kontrastmedel
KI	Konfidensintervall
KM	Kontrastmedel
KMN	Kontrastmedelsinducerad nefropati/njurskada
LOKM	Lågosmolära kontrastmedel
MRT	Magnetresonanstomografi
NKF	National Kidney Foundation
NSAID	Non-steroid anti-inflammatory drug
NYHA	New York Heart Association Functional Classification av hjärtsvikt
PC-AKI	Post-contrast acute kidney injury
PCI	perkutan coronarintervention
PVK	Perifer venkateter
SOSFS	Socialstyrelsens författningssamling

## VERSIONSHISTORIK

### Version 7.1/2024

- Uppdatering om Myastenia Gravis. Undersökning med jod-KM kan och ska göras om det är diagnostiskt relevant, och undersökningen bör då utföras på sjukhus snarare än röntgenavdelning i öppen vård, se vidare under kapitlet om MG.

### Version 7.0/2022

- Bedömning av njurfunktionen och tröskelvärden när risk för KMN föreligger skall baseras på *relativt* GFR i mL/min/1,73 m<sup>2</sup> i stället för som tidigare absolut GFR i mL/min. Däremot skall kontrastmedelsdoseringen baserad på gram jod/GFR ratio som tidigare baseras på absolut GFR.
- Risken för KMN för patienter med stabil njurfunktion med GFR 30-44 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (oavsett andra riskfaktorer), eller GFR 45-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> och minst två riskfaktorer, har modererats baserat på prospektiva hydreringsstudier så till vida att kontrastmedel kan ges av röntgensjuksköterska till dessa patientgrupper utan att konsultera radiolog om doseringen anpassas till gram-jod/GFR ratio <0,5.
- Risken för att slå ut eventuell restfunktion (>400 mL urin/dygn) hos patienter i peritoneal- eller hemodialys och som undersöks med intravaskulära jodkontrastmedel har i meta-analys 2020 visat sig vara låg. Man behöver därför inte avstå från att ge jodkontrastmedel när klar indikation föreligger. Extra försiktighet är dock befogad efter hemodialys på patienter med lågt serumalbumin då båda faktorerna bidrar till låg plasmavolym vilket kan försämra genomblödningen i njurarna.
- Revidering av rekommendationerna angående jod-KM och tyreoida baserat på publicerat dokument av European Thyroid Association 2021. Rekommendationer för vuxna, gravida och barn är nu samlade på ett ställe.
- Ett nytt kapitel om kontrastmedelsencefalopati har infogats.
- Texten om tyreoidapåverkan i kapitlet om Graviditet har strukits och återfinns i kapitlet om Tyreoida. Bilagan angående graviditetsklassificering av kontrastmedel enligt FASS 2022 har reviderats.
- Kapitlet om Amning har reviderats och liksom Bilagan angående amningsgruppering av kontrastmedel enligt FASS 2022.

## **MÅLGRUPP OCH SYFTE**

Rekommendationerna avser undersökningar med jodkontrastmedel inom radiologiska specialiteter vid t.ex. DT och kateterledda angiografier(interventioner (A/I). De omfattar således inte specifika hänsyn som eventuellt måste tas vid kateterledda A/I inom kärlkirurgi eller kardiologi.

Rekommendationerna syftar till att ge vägledning för att hantera situationer när risk för kontrastmedelskomplikationer kan föreligga och skall inte betraktas som riktlinjer som absolut måste följas i alla lägen. Speciella omständigheter, lokala traditioner och logistiska förutsättningar måste också beaktas. Rekommendationerna är baserade på aktuell vetenskaplig evidens som inte sällan är bristfällig och hänsyn måste också tas till nya vetenskapliga rön. Gruppens målsättning har genomgående varit att anamma försiktighetsprincipen, dvs. om vetenskaplig konsensus saknas om huruvida en åtgärd är farlig faller bevisbördan på dem som hävdar dess ofarlighet. Observera att i det individuella fallet är det alltid viktigt att göra en adekvat avvägning mellan risken för en kontrastmedelskomplikation och den nytta undersökningen kan ha för den enskilde patienten. Viktigt är att patienten inte i onödan undanhålls en kontrastmedelsundersökning som är essentiell för patientens diagnos och behandling.

## Kontrastmedelsinducerad njurskada

### Sammanfattning

- Väg alltid nytta mot risk
- Använd checklistor för att kartlägga riskfaktorer
- Skatta GFR baserat på p-kreatinin eller p-cystatin C
- Riskfaktorer för KMN: GFR <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> eller 45-59 mL/min/ 1,73 m<sup>2</sup> kombinerat med minst två icke renala riskfaktorer
- Ordination av kontrastmedel skall ske enligt HSLF-FS<sup>1</sup> 2017:37
- Vid risk för KMN – använd helst metoder som inte påverkar njurfunktionen (DT utan KM, ultraljud eller MRT)
- Om jodkontrastmedel måste användas vid risk för KMN
  - behandla eventuell dehydrering (CAVE ”forcerad diures” med mannitol eller loop-diuretika) och andra riskfaktorer som t.ex. hjärtinsufficiens, hypoxi och instabil hemodynamik
  - sätt om möjligt ut nefrotoxiska substanser och NSAID på patienter med riskfaktorer för KMN, helst 2-3 dagar före undersökning
  - vid GFR <20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> bör nefrolog konsulteras för optimering av medicinering och hydrering
  - anpassa total KM-dos till patientens utsöndringskapacitet (absolut GFR i mL/min) och andra riskfaktorer
  - ratio gram-jod/GFR<sub>absolut</sub> bör helst understiga 0,5 (ratio ≤1,0 om riskfaktorer saknas)
  - anpassa undersökningsteknik för minsta möjliga KM-dos
    - DT: dosera per kg och använd lågkilovoltsteknik
    - vid supra-/juxtarenala och selektiva renala A/I använd KM-koncentrationer isotona med plasma, dvs. iso-osmolära KM (iodixanol) eller lågosmolära KM i koncentration 140-150 mg I/mL eller utspädda med NaCl till lägre koncentrationer
    - undvik om möjligt upprepad KM-undersökning inklusive Gd-kontrastmedel inom 2 dygn på riskpatienter eller inom 2 dygn efter stora kirurgiska ingrepp och innan njurfunktionen kontrollerats
    - hemodialys har ingen profylaktisk effekt mot KMN
- Etablera rutiner för uppföljning av patienter med risk för KMN 2-4 dagar efter undersökningen
  - Om KMN har inträffat bör njurfunktionen följas i minst 30 dagar
- Röntgenavdelningar bör överväga att själva ta ansvar för provtagning av kreatinin/cystatin C före och efter undersökning på riskpatienter

---

<sup>1</sup>HSLF står för hälso- och sjukvård, socialtjänst, läkemedel och folkhälsa och FS för författningssamling. Från 2015 ger 7 myndigheter ut sina författningar i en gemensam författningssamling; E-hälsomyndigheten, Folkhälsomyndigheten, Inspektionen för vård och omsorg, Läkemedelsverket, Myndigheten för familjerätt och föräldraskapsstöd, Rättsmedicinalverket, Socialstyrelsen och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.

## Begrepp

Internationellt finns det två olika begrepp för AKI som uppträder efter KM-undersökningar [1, 2]:

1. *Post-contrast medium acute kidney injury (PC-AKI)* är en generell term för en njurfunktionsnedsättning som inträffar inom 48 timmar efter en KM-undersökning oavsett om KM var orsak eller inte.
2. *Contrast medium-induced acute kidney injury (CI-AKI) eller Contrast-induced nephropathy (CIN)* är specifik term när KM är orsaken till njurfunktionsnedsättningen.

I svensk text har vi i stället för de engelska förkortningarna använt KMN för kontrastmedelsinducerad njurskada.

## Administrationsväg relativt KM-exponering av njurarna

KM-exponeringen av njurarna kan indelas i tre kategorier beroende på var injektionen sker:

1. *Intravenös* där KM når njurarna först efter utspädning i högerhjärtat och lungcirkulationen.
2. *Indirekt intraarteriell* där KM når njurarna först efter utspädning i en kapillärbädd, högerhjärtat och lungcirkulationen (*eng. second pass renal exposure*); t.ex. efter injektioner i a carotis, vertebralis, subclavia, coronaria, coeliaca, mesenterica, iliaca och femoralis samt infrarenala aorta.

Denna typ av injektion är alltså att likna vid en intravenös injektion och kan därför tänkas ha likartad risk för KMN (se nedan). Vid injektioner i t.ex. coronarartärerna sker visserligen reflux av KM direkt ut i aorta men av detta når endast 20% njurarna direkt under första cirkulationen eftersom renala blodflödet normalt är 20% av hjärtminutvolymen. Resten passerar till övriga aortagrenar och når njuren indirekt.

3. *Direkt intraarteriell* där KM når njurarna direkt under första cirkulation (*eng. first pass renal exposure*) efter injektioner i vänster kammare, supra-/juxtarenala delen av aorta eller selektivt i njurartärerna. Risken för KMN kan tänkas vara högre vid denna typ av injektion där KM når njurarna i en mindre utspädd form. Observera dock att endast 20% av dosen som injiceras i t.ex. vänster kammare eller aorta ascendens når njurarna direkt under första cirkulationen.

*Klassifikation KM-injektion och hypotetisk semikvantitativ risk för njurpåverkan enligt Einstein & Newhouse [3].*

Typ av KM-exposition	Injektionsställe	Maximal koncentration och koncentrationsförändring i njurbloodflöde	Risk för mikroembolisering
I*	Vener, högerhjärta eller a pulmonalis	+	-
II	Coronarartärer	+	+++ (femoral access, IIa) ++ (radial acces, IIb)
III	Vänster kammare	++	+++ (femoral access, IIa) ++ (radial acces, IIb)
IV	Suprarenala aorta	+++	+++
V	Njurartärer	++++	++



VI

Infrarenala aorta

+

+

\*Observera att vid iv. injektioner i samband med DT under 15-30 sekunder kan koncentrationen i njurblodflödet vida överstiga det vid små upprepade injektioner i coronarartärerna under 30-60 minuter då doshastigheten kan vara en faktor 100 högre[4].

## Incidens KMN

Två meta-analyser av 40 [5] respektive 42 studier [6] med patienter som genomgått DT med IV-KM visade på en poolad och viktad incidens av PC-AKI enligt följande:

Frekvens PC-AKI (95% KI) i två meta-analyser.		
	Kooiman et al. [5]	Moos et al. [6]
Antal	19 563	18 790
Alla	6,4 (5,0-8,1)	5,0 (3,8-6,5) %
GFR <60	8,8 (6,2-12,3) %	
GFR ≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	5,2 (3,3-8,3) %	
Diabetes	9,3 (5,6-15,2) %	
Ej diabetes	3,7 (2,2-6,4) %	
Dialyskrävande	0,06 (0,01-0,4) %	
Bestående kreatininstegring	1,1 (0,6-2,1) %	

I en av meta-analyserna fann man att kronisk njursjukdom (sänkt GFR), diabetes, malignitet, ålder över 65 år och NSAID var associerat med ökad risk för PC-AKI [6]. Märk väl att i prospektiva randomiserade studier, som ingick i meta-analysen, var flera riskgrupper exkluderade, t.ex. instabil hemodynamik och instabil njurfunktion.

I en studie avseende akuta DT-undersökningar inträffade 11% (70/633 patienter) PC-AKI av vilka sex patienter utvecklade kraftig njurinsufficiens (5 krävde dialys), fyra avled som en följd av njurskadan [7]. Elva patienter hade en bestående njurskada efter ett år.

I en svensk DT-studie på oselektade patienter noterades PC-AKI hos 12% av patienterna. Ingen av patienterna utvecklade oliguri eller krävde akut dialysbehandling [8].

En analys av fyra prospektiva randomiserade studier 2014-2021 [9-12] där man inte fann några skillnader i incidensen PC-AKI mellan olika hydreringsprotokoll (inklusive hydrering vs. ingen hydrering) på elektiva, huvudsakligen polikliniska patienter (GFR 30-59 och vanligt med icke-renala riskfaktorer) med förmodat gott stabilt allmäntillstånd, gav följande resultat angående incidensen (95% KI) kreatininstegring (≥44 µmol/L eller ≥25% alternativt ≥27 µmol/L eller ≥50%):

- DT n=48/1613 3,0% (2,1-3,8%)
- DT & angio/intervention, GFR 30-44 n=16/438 3,7% (1,9%-5,4%)
- DT & angio/intervention, GFR 45-59 n=11/393 2,8% (1,2%-4,4%)
- DT AKIN stadium 3\*: n=4/523 0,8% (0,0%-1,6%)
- DT, kvarstående kreatininstegring n=13/1299 1,0% (0,5%-1,5%)
- Ingen patient krävde dialys n=0/1613 0% (0,0%-0,23%)

\*AKIN 3 = acute kidney injury network, kreatininstegring ≥4 mg/dL (354 µmol/L) eller >300%

Medeldosen av KM i de olika studierna varierade mellan 29-36 gram jod. I en av studierna angavs explicit att ingen annan orsak till AKI än KM kunde identifieras [12]. Det kan också förefalla troligt att KM var den orsaken i de övriga tre studierna som samtliga också var elektiva med patienter med förmodat stabilt allmäntillstånd. Därmed skulle risken för KMN vara högst 4-5% enligt det övre 95% KI för patienter med GFR 30-44 eller 45-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> och minst två riskfaktorer.

I en svensk studie omfattande 1009 individer med  $GFR \geq 50$  mL/min som undersöktes med DT coronarangiografi i Swedish CARDiopulmonary bioImage Study (SCAPIS) utvecklade endast två individer (0,2%) PC-AKI ( $\geq 27 \mu\text{mol/L}$  eller  $\geq 50\%$  kreatininstegring) [13].  
Noterbart är dock att kontrastmedelsdosen var endast 325 mg I/kg kroppsvikt jämfört doser på 500-700 mg I/kg vid DT buk.

### **Intravenösa jämfört med intra-arteriella injektioner**

Det har länge ansetts att IA injektioner skulle innebära en större risk för KMN än IV injektioner av KM. Detta har ifrågasatts [4], inte minst då alla typer av kateterledda A/I är IV avseende njuren (KM måste passera kapillärbädd, vener och lungcirkulationen innan det når systemkretsloppet och njurarna) utom när injektionerna sker i vänster kammare, supra-/juxtarenala delen av aorta eller selektivt i njurartärerna. Dessutom innebär IV injektioner vid DT med en injektionstid på 15-30 sekunder en avsevärt högre doshastighet, upp till 100 gånger högre jfr med t.ex. upprepade injektioner av små volymer under betydligt längre tid vid coronarinterventioner [4].

Under senare år har det publicerats flera jämförande studier där man inte funnit några skillnader i frekvens av PC-AKI mellan IV och IA KM-injektioner inkluderande fyra retrospektiva studier där tre studier hade patienten som sin egen kontroll [9, 14-16], en med matchade riskfaktorer [17] och en prospektiv hydreringsstudie [10]. I en annan studie var risken för PC-AKI t.o.m. större efter IV jämfört med IA sedan man korrigerat för riskfaktorer [18]. I en mindre singel-center randomiserad studie där man jämförde DT-coronarangiografi (23,1 g-I) med IA coronarangiografi (27,3 g-I, 85% med vänsterkammangiografi, 28 mL 350 mg I/mL) and perkutan intervention i 12% av patienterna var PC-AKI signifikant mer vanlig efter IA jämfört med IV injektioner, 13.2% vs. 5.6% [19].

### **Evidensen för kontrastmedelsinducerad njurskada**

Randomiserade studier har visat att högsmolära kontrastmedel (HOKM) är mer nefrotoxiska än lågsmolära (LOKM), men endast påvisat i samband med IA injektioner [20]. Flera meta-analyser av randomiserade studier avseende coronarangiografi/-interventioner har funnit att LOKM är mer nefrotoxiska än isoosmolära kontrastmedel (IOKM) medan någon sådan skillnad inte påvisats i samband med DT [20]. Det kan möjligen förklaras av att man vid randomiserade DT-studier ofta uteslutit högriskpatienter, t.ex. de med instabil njurfunktion, hjärtsvikt, hemodynamisk instabilitet och okontrollerad diabetes. Det saknas också randomiserade kontrollerade DT-studier där man jämfört risken för AKI mellan patienter som undersökts med respektive inte undersökts med IV-KM.

Evidensen för eventuell nefrotoxisk effekt av LOKM och IOKM vid DT vilar idag på retrospektiva kontrollerade studier där man jämfört risken för AKI hos patienter med matchade riskfaktorer (*propensity score matching*) som undersökts med DT utan respektive med IV-KM. I en systematisk litteraturgenomgång och metaanalys publicerad 2022 och omfattande 21 ”propensity”-matchade DT-studier fann man en signifikant ökad risk för AKI i gruppen DT med KM vid  $GFR < 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> [21]. Riskökningen var dock endast 4% jämfört med kontrollgruppen (DT utan KM), 19% vs. 15%. Det fanns ingen skillnad i dialysfrekvens eller mortalitet mellan grupperna. Man påpekar dock risken för selektionsbias mellan grupperna i retrospektiva studier med risk för överrepresentation av sjukare patienter i kontrollgruppen då man kanske avstått från att ge KM till patienter som uppfattats som extra hög risk. Diskrepans i matchningen kan också bero på noggrannare hydrering i gruppen som ska undersökas med KM. Exempel på risk för selektionsbias finner man i studien av Chaudhury et al. [17] som fann att i gruppen DT utan KM hade den akuta njurskadan hemodynamiska orsaker i nästan 90% av fallen medan en sådan orsak endast fanns hos knappt

10% i gruppen DT med KM. Evidens baserad på retrospektiva propensity"-matchade studier har i en holländsk systematisk översikt graderats som låg just på grund av risken för selektionsbias mellan grupperna [22].

I en multicentrisk "propensity"-matchad DT-studie publicerad 2021 omfattande cirka 68 000 akuta patienter fann man en ökad risk för AKI inom 48-72 timmar och ökad risk för njurskada som krävde dialysbehandling inom en månad efter DT med IV-KM hos patienter med GFR <45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> jämfört med gruppen DT utan IV-KM [23]. I en DT-studie på IVA-patienter fann man också en ökad risk för dialys vid GFR <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> [24].

I en retrospektiv studie [25] fann man att LOKM orsakade större risk för AKI vid DT än det IOKM och en kontrollgrupp som inte fick KM hos patienter med s-kreatinin >160 µmol/L. Noterbart är att McDonald et al. [26], som inte fann någon skillnad i AKI mellan KM- och kontrollgrupp, använde iodixanol vid s-kreatinin >175 µmol/L. I en senare studie fann McDonald et al. att patienter med högst förmodad risk för KMN vid DT med iodixanol inte hade någon ökad risk för AKI, dialys eller mortalitet jämfört med kontrollgruppen (DT utan KM) [27]. Samtidigt påpekades att i deras tidigare studier, där huvudsakligen iohexol användes, hade patienterna betydligt lägre risk att utveckla PC-AKI än patienterna i iodixanolkohorten. Det skulle kunna förklara varför man inte fann någon skillnad i AKI, dialys och mortalitet mellan DT med och utan KM i deras tidigare studier. Från dessa studier skulle man då kunna dra slutsatsen att KMN existerar med lågosmolära KM men kanske inte med isoosmolära KM i stället för att som McDonald et al. antyda att KMN överhuvudtaget inte existerar.

Det finns en retrospektiv kontrollerad studie [28] avseende perkutana coronarinterventioner där frekvensen AKI inte skilde sig åt mellan patienter med STEMI (ST-segment elevation myocardial infarction) som genomgick PCI (n=2025) och de som behandlades med fibrinolyt eller inte fick någon behandling alls (n=1025). "Propensity-matchning" av 931 patienter med PCI och 931 utan PCI visade inte heller på någon skillnad i AKI-frekvens. Författarna påpekar risken för selektionsbias och att resultatet enbart kan vara hypotesgenererande och således kräver ytterligare studier.

### Slutsats

KMN existerar men risken för allvarlig njurpåverkan är sannolikt inte är så stor som man tidigare befarat under förutsättning att profylaktiska åtgärder vidtas.

### Vetenskaplig definition av KMN

Den internationella definitionen av AKI är enligt KDIGO (Kidney Disease, Improving Global Outcome) är [29]:

Stadium	P-kreatininökning	Urinproduktion
1.	≥0,3 mg/dL (26,5 µmol/L) inom 48h eller ≥1,5-1,9 x basvärdet inom 7d	<0,5 mL/kg/h under 6-12h
2.	≥2,0-2,9 x basvärdet	<0,5 mL/kg/h under ≥12h
3.	≥4,0 mg/dL (354 µmol/L) eller ≥3,0 x basvärdet eller dialysbehandling	<0,3 mL/kg/h for ≥24h Anuri ≥12h

ESUR rekommenderar att stadium 1 i KDIGO:s kriterier skall användas som definition av KMN, dvs. kreatininökning ≥27 µmol/L eller ≥50% men att den skall ha skett inom 48-72

timmar efter KM-injektionen [30], vilket har ersatt den tidigare definitionen; kreatininstegeing  $\geq 44 \mu\text{mol/L}$  (0,5 mg/dL) eller  $\geq 25\%$  inom 3 dygn.

### **Klinik**

- När AKI inträffar efter en KM-undersökning kulminerar den ofta efter 2-5 dygn och njurfunktionen återgår vanligtvis till sitt habitualtillstånd inom 1-2 veckor. Under denna tid bör undersökningar med både jod- och Gd-kontrastmedel om möjligt undvikas så att njurskadan kan läka.
- Bestående njurskador är ovanligt och skador som kräver dialysbehandling är sällsynt.
- Mikroembolisering sekundärt till katetermanipulationer vid kateterledda A/I 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 än vid KMN.

### **Subkliniska njurskador**

Njurarna har en betydande funktionell reserv och det kan krävas att mer en 50% av nefronen är satta ur spel innan GFR sjunker [31]. Det innebär att njurskador kan inträffa utan att det avspeglar sig i en kreatininstegeing. Med nya biomarkörer finns möjlighet att diagnostisera PC-AKI innan funktionen påverkas, s.k. strukturell eller subklinisk njurskada [32, 33].

### **Riskfaktorer för kontrastmedelsinducerad njurskada**

Hittills etablerade icke-renala riskfaktorer för KMN har identifierats genom multivariatanalys i okontrollerade studier. I en meta-analys av kontrollerade studier fann man att diabetes inte var en riskfaktor specifik för KMN [34]. ESUR konstaterar därför att icke-renala riskfaktorer inte kan användas för att värdera risken för KMN då de *per se* kan vara orsaken till AKI [1]. Den holländska systematiska översikten konkluderar däremot att kronisk hjärtsvikt, diabetes och GFR  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  var regelbundet återkommande riskfaktorer vid KM-förstärkt DT enligt multivariatanalyser även om evidensgraden bedömdes som låg [22]. I samband med kateterledda coronara A/I fann man följande regelbundet återkommande riskfaktorer vid multivariatanalys [22]: GFR  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , diabetes, hjärtsvikt, hög ålder, övervikt, perifer kärlsjukdom, metabolt syndrom, anemi, hypoalbuminemi, hyperurikemi, proteinuri, aortaballongpump, KM-dos och akut PCI.

### **Nefrotoxiska läkemedel**

NSAID, ACE-inhibitorer och angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) påverkar blodflödet i njurarna vilket kan ha negativa effekter. Det saknas studier som värderat utsättandet av NSAID för att minska risken för KMN [1, 22]. I en meta-analys fann man dock att NSAID var en oberoende riskfaktor för PC-AKI [6]. Kontrastmedelsgruppen rekommenderar, i enlighet med de holländska rekommendationerna, att NSAID bör om möjligt sättas ut före intravaskulära KM-undersökningar på patienter med riskfaktorer för KMN [22]. Detta gäller dock inte trombocytaggregationshämmare i låga doser, t.ex. ASA (Trombyl®).

Evidensen är graderad som låg för att utsättandet av ACE-inhibitorer och ARB minskar risken för njurskada vid undersökningar med jod-KM samtidigt som det också finns svag evidens för att ett utsättande kan orsaka andra problem [22]. Det finns sålunda inget stöd för att rutinmässigt sätta ut dessa läkemedel före undersökningar med jod-KM [1, 22] och om det övervägs vid hög risk för KMN bör nefrolog konsulteras [22].

### **Dialysbehandlade (peritoneal- eller hemodialys)**

*Patienter med restfunktion*

Renal restfunktion (RRF, >400 mL urin/dygn) hos dialysbehandlade patienter har positiva effekter på vätskebalans, livskvalitet, slemhinnor i nedre urinvägarna, blodtryck, anemi, inflammation, nutrition, etc. [35]. Graden av restfunktion har också betydelse för hur mycket dialysbehandling den enskilde patienten behöver. Historiskt har man därför varit mycket försiktig med att ge jod-KM till dylika patienter för att inte slå ut restfunktionen.

I en meta-analys från 2020 [36] omfattande 7 studier med 193 patienter och 118 kontroller fann man emellertid ingen bestående nedgång i RRF efter DT eller angiografier med 24-36 gram jod med undantag för ett fall med anuri [37]. I en studie noterades en övergående nedgång i RRF efter en vecka vilket inte drabbade kontrollgruppen [38]. I en retrospektiv studie ej inkluderad i metaanalysen fann man dock att patienter med lågt serumalbumin (<38 g/L) hade en ökad risk för PC-AKI (definierad som 30% reduktion av RRF) med bestående sänkning av RRF [39].

ACR betraktar risken för KMN hos dialysbehandlade patienter med restfunktion likvärdig med den för icke dialysbehandlade med GFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> [40], medan ESUR inte tar upp denna patientkategori som en specifik riskgrupp.

Kontrastmedelsgruppens slutsats är att risken att slå ut restfunktionen med jod-KM verkar vara tämligen låg varför KM kan ges när klar indikation föreligger. Lågkilovoltteknik med reducerad KM-dos bör tillämpas i samband med DT när helst möjligt. Extra försiktighet kan vara befogad vid undersökningar som utförs strax efter hemodialys på patienter med lågt serumalbumin då båda faktorerna bidrar till låg plasmavolym vilket kan försämra genomblödningen i njurarna och därmed öka risken för KMN.

#### *Patienter utan restfunktion*

I avsaknad av restfunktion kan undersökningar med jod-KM utföras med normala doser. Med dagens iso- eller lågosmolära KM torde risken för osmotiska komplikationer i form av hypervolemi och sekundärt lungödem vara betydligt lägre jämfört med tidigare använda högsmolära KM [41].

#### *Profylax mot KMN*

Hemodialys efter KM-tillförsel har ingen profylaktisk effekt mot KMN [1, 42, 43]. Däremot finns studier som tyder på att hemofiltration, en mer komplicerad procedur, kan motverka KMN i samband med coronarinterventioner [44, 45].

### **Rekommendationer dialyspatienter**

- Jod-KM kan ges i normala doser till patienter utan restfunktion
- Jod-KM kan ges till patienter med restfunktion (>400 mL urin/dygn) när indikation föreligger, företrädesvis med dosreducerande tekniker, men bör undvikas omedelbart efter hemodialys på patienter med lågt serumalbumin
- Dialys har ingen profylaktisk effekt mot KMN
- Undersökningar med låg- och iso-osmolära KM behöver rutinmässigt inte synkroniseras med tidpunkten för dialys
- Om risk för osmotisk hypervolemi anses föreligga om onormalt stora mängder lågosmolära KM i plasmahypertona koncentrationer (0,6-0,8 Osm/kg H<sub>2</sub>O vid 300-400 mg I/mL) kan bli aktuellt vid t.ex PCI, bör undersökningen synkroniseras med planerad dialys eller iso-osmolärt KM väljas

### **Risikfaktorer för KMN enligt ESUR**

ESUR anger följande riskfaktorer [1, 30, 46]:

- GFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> vid IV eller "indirekta" IA KM-injektioner

- GFR <45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> vid “direkta” IA KM-injektioner eller IVA-patienter
- Känd eller misstänkt akut njurskada
- Upprepade KM-injektioner inom 48-72 timmar
- Gram jod/GFR ratio  $\geq 1.1$  vid “direkta” IA KM-injektioner

### Risikfaktorer för KMN enligt ACR/NKF [2, 40]

Enligt ACR/NKF är den verkliga risken för KMN okänd men betraktas som hög för patienter med

- instabil njurfunktion
- GFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
- multipla (“numerous”) icke-renala riskfaktorer vid GFR 30-44 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
- kvarvarande renal restfunktion under dialysbehandling

ACR/NKF anger risken för AKI efter KM-undersökning enligt följande:

<i>GFR (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</i>	<i>Risk för PC-AKI</i>	<i>Risk för KMN</i>
$\geq 60$	5%	0%
45-59	10%	0%
30-44	15%	0-2%
<30	30%	0-17%

”Number needed to harm” har angetts till 1 av  $\geq 6$  exponerade patienter med GFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> och för dessa föreligger relativ kontraindikation för kontrastmedel.

Angående övriga etablerade icke-renala riskfaktorer konkluderar ACR/NKF att de inte konfirmerats rigoröst nog.

### Risikfaktorer för KMN enligt SURF:s kontrastmedelsgrupp

Kontrastmedelsgruppen har antaget en mer konservativ attityd avseende riskfaktorer för KMN än ESUR och ACR/NKF baserat på följande:

- metodologiska svagheter föreligger i retrospektiva kontrollstudierna där endast patienter med GFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> hade ökad risk för njurskada förutom en studie som endast omfattande akuta patienter med ökad risk för AKI och dialys och en studie på IVA-patienter med ökad risk för dialys vid GFR <45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>
- elektiva undersökningar på patienter med GFR 30-44 eller 45-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> och multipla icke renala riskfaktorer (med förmodat stabilt allmäntillstånd) kan medföra en risk för KMN på upp till 5% (1,5% med bestående njurfunktionsnedsättning, inga krävde dialys) vid KM-doser mellan 27-36 gram jod
- i 20-30% av fallen skattas GFR med fel som är >30% av uppmätt GFR, dvs det finns risk att skattat GFR överskattar eller underskattar den egentliga njurfunktionen
- icke-renala riskfaktorer bör fortfarande beaktas då de tillsammans med kontrastmedel kan antas potentiella den nefrotoxiska effekten

Förutom redan befintlig njurfunktionsnedsättning bör alla tillstånd beaktas som kan påverka blod- och syrgastillförseln till njurarna, eller som kan ha toxiska effekter på njurarna.

### Risikfaktorer enligt SFMR/SURF

- GFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

- GFR 30-44 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> och gram-jod/GFR<sub>absolut</sub> ratio >0.5
- GFR 45-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, ≥2 icke-renala riskfaktorer och gram-jod/GFR<sub>absolut</sub> ratio >0.5 t.ex. diabetes, kronisk hjärtinsufficiens (NYHA III/IV, se nedan), och intag av NSAID eller nefrotoxiska läkemedel, t.ex. vissa antibiotika, cytostatika och immunosuppressiva läkemedel
- Skattat GFR ≥60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> och gram-jod/GFR<sub>absolut</sub> ratio >1.0
- Instabil njurfunktion vid t.ex. chock, akut hjärtinsufficiens, sepsis och dehydrering
- IVA-patienter, större kirurgiskt ingrepp de senaste dygnet, gravt nedsatt allmäntillstånd
- Upprepade KM-undersökningar inklusive gadolinium-KM inom 48-72 timmar på patienter med andra riskfaktorer för KMN<sup>2</sup>
- Njurtransplanterade
- Akuta och inläggande patienter har generellt högre risk för KMN än elektiva patienter

#### *NYHA-klass avseende kronisk hjärtsvikt*

- I. Inga symptom
- II. Lätt hjärtsvikt med andfåddhet och trötthet efter mer än måttlig ansträngning (springa, gå i trappor)
- III. Medelsvår hjärtsvikt med symptom vid lätt till måttlig ansträngning (påklädning, promenad)
- IV. Svår hjärtsvikt med symptom i vila

#### *Solitära njurar*

Solitär njure innebär en fungerande njure, oavsett om den andra njuren aldrig existerat i fungerande tillstånd, slutat att fungera eller avlägsnats. I en publicerad retrospektiv studie [47] avseende risken för AKI, dialys eller mortalitet efter DT med IV-KM fann man ingen skillnad mellan ”propensity-matchade” patienter med solitär njure efter nefrektomi och de med bilaterala njurar. Alla patienter hydrerades med koksalt före och efter DT. Hälften av patienterna hade eGFR 30-59 och praktisk taget ingen hade eGFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Baserat på denna enda studie anses det som oklart om solitära njurar har en ökad risk för KMN och huruvida hydrering skulle minska risken [22].

Kontrastmedelsgruppen rekommenderar att risken för KMN för patienter med solitär njure bör värderas utifrån skattat GFR och övriga riskfaktorer på samma sätt som för två fungerande njurar.

#### *Transplanterade njurar*

Litteraturen angående risken för KMN hos patienter med njurtransplantat är begränsad, varför det är oklart om det innebär en ökad risk för KMN jämfört med nativa njurar. I en meta-analys var incidensen PC-AKI efter hjärkateteriseringar, övriga angiografier och DT 16,1% (95% KI: 6,6%-28,4%), 10,1% (95% KI: 4,2%-18,0%) respektive 6,1% (95% KI: 1,8%-12,4%). Inget transplantat förlorades men inga långsiktiga effekter kunde studeras och kontrollgrupper som inte fått kontrastmedel saknades [48]. Risken för KMN hos njurtransplanterade anses som oklar [22].

Transplanterade patienter står på potentiellt nefrotoxisk immunosuppressiv behandling och många lider av diabetes mellitus och kardiovaskulär sjukdom, alla riskfaktorer för AKI. Ett njurtransplantat är dessutom extremt värdefullt för både patient och samhälle.

Risken för KMN för patienter med transplanterad njure bör behandlas med stor respekt

<sup>2</sup>Vid upprepade undersökningar med jod-KM kan risken baserat på gram-jod/GFR ratio bedömas genom att summera den givna och planerade dosen.



oavsett GFR. Indikationen bör vara stark, teknik appliceras för att minimera KM-doserna och behandlingsbara riskfaktorer åtgärdas före undersökning.

### *Multipelt myelom och maligna plasmacellssjukdomar*

ESUR:s systematiska översikt avseende risken för KMN vid myelom och maligna plasmacellssjukdomar utmynnar i följande rekommendationer [49]:

- Vid normal njurfunktion föreligger ingen ökad risk förutsatt adekvat hydrering
- Risken för KMN värderas utifrån skattat GFR och övriga riskfaktorer på vanligt sätt
- Myelompatienter har ofta hypercalcemi som kan öka risken för njurskada. Hypercalcemi bör korrigeras före KM-undersökningar
- Bence Jones proteiner behöver ej analyseras för KM-undersökningar

### *Barn*

Det finns få studier angående PC-AKI på barn [50-52]. Eftersom incidensen tycks vara ungefär likartad som för vuxna är rekommendationerna avseende riskfaktorer och profylax för barn  $\geq 2$  år desamma som för vuxna. Yngre barn och speciellt nyfödda, särskilt prematurer, har en omogen njurfunktion, vilket kräver särskild försiktighet. Se för övrigt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation angående användning av kontrastmedel till barn [53].

Samma rekommendationer avseende KMN för barn  $\geq 2$  år som för vuxna.'

Extra försiktighet krävs för yngre barn, speciellt nyfödda.

## **Bedömning av njurfunktion**

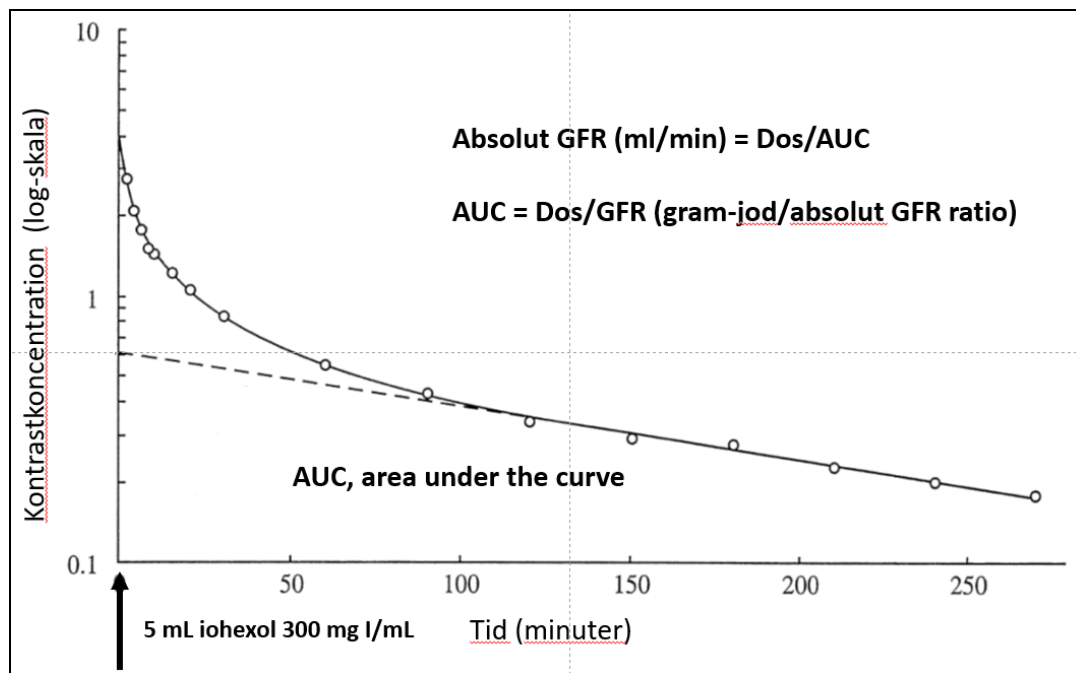
Rekommenderad läsning, se referens [54, 55] samt Imago Medica 1/2015 och 1/2022 (<http://www.sfmr.se/sidor/imago-medica>).

## **GFR**

GFR står för *Glomerular Filtration Rate* som på svenska översätts till glomerulär filtrationshastighet. GFR anses vara det bästa måttet på njurfunktion och är ett uttryck för hur stor volym plasma som kan renas från ett ämne på en minut [54, 56].

### **Absolut GFR (mL/min) - utsöndringskapacitet**

Absolut GFR är primärt den storhet som beräknas när man mäter GFR i form av clearance baserat på injektion av exogena markörer (i Sverige dominerar iohexol, Omnipaque) och uttrycks i ml/min (se Figur nedan). Det är alltså den enskildes faktiska njurfunktion (=utsöndringskapacitet).



**Figur.** Mätning av GFR med iohexolclearance. Injektion av känd dos iohexol. Plasmaprover tas för analys av iohexolkoncentrationen. Ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC; *area under the curve*) beräknas. Absolut GFR = Dos/AUC. Därmed följer att AUC = Dos/absolut GFR, dvs. gram-jod/absolut GFR ratio.

Sambandet *Absolut GFR = Dos/AUC* innebär att  $AUC = Dos/absolut\ GFR$  (se Figur ovan). AUC är ett mått på mängden av ett läkemedel/kontrastmedel som finns i kroppen och korrelerar i sin tur med dess toxicitet och rekommenderas därför som ett index för dosoptimering [57-59]. Toxiciteten av läkemedel/kontrastmedel som utsöndras via glomerulär filtration är alltså relaterad till given totaldos och individens utsöndringskapacitet. Ju högre given dos och ju längre tid det tar för medlet att försvinna ur kroppen beroende av utsöndringskapaciteten desto större är risken för biverkningar. Detta samband sammanfattas när det gäller kontrastmedel i *gram-jod/absolut GFR ratio* (=kvot) [59-63]. Empiriskt har detta ratio visat sig vara av värde för att bedöma risken för njurskada och vi talar i våra rekommendationer om att ratiot bör vara mindre än 0,5 när risk för njurskada föreligger medan övre gränsen är 1,0 när vi bedömer att risken för njurskada är ringa eller ingen alls (se exempel i OmniVis nedan).

### Relativt GFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>– stadiindelning för njurskada

Njurfunktionen varierar med kroppsstorleken. För att kunna värdera om njurfunktionen är normal eller till vilken grad/stadium njuren är skadad och funktionen därmed är sänkt hos en individ måste GFR normeras till en viss bestämd kroppsstorlek. Av tradition har en sådan normering gjorts till 1,73 kvm kroppsytan<sup>3</sup> enligt följande:

$$\text{Relativt GFR (ml/min per 1,73 m}^2\text{)} = (\text{absolut GFR/kroppsytan}) \times 1,73$$

$$\text{Kroppsytan enligt Dubois formel (1916)} = \text{vikt}^{0,425} \text{ (kg)} \times \text{längd (cm)}^{0,725} \times 0,007184$$

Relativt GFR används internationellt för att klassificera vilken grad av *kronisk njursjukdom/njurskada* och kategori av njurfunktion som individen tillhör (Tabell 1) [29] och som rapporteras av kemiska laboratorier. Denna klassificering används i våra

<sup>3</sup> Medelkroppsytan för svenska kvinnor och män var 1,75 m<sup>2</sup> respektive 2,02 m<sup>2</sup> 2010-2011 beräknad utifrån medelvikt och medellängd enligt Statistiska centralbyrån

rekommendationer för att bedöma patientens risk för njurskada av jodkontrastmedel respektive nefrogen systemisk fibros av gadoliniumkontrastmedel. Tabell 2 illustrerar hur relativt GFR varierar för samma absoluta GFR vid olika kroppsstorlek.

**Tabell 1.**

<i>Grad av njurskada</i>		<i>GFR kategori (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</i>	
1	Njurskada* med normal eller förhöjd njurfunktion	G1	≥90
2	Njurskada med lätt nedsatt njurfunktion	G2	60-89
3A	Njurskada med lätt-måttligt nedsatt njurfunktion	G3A	45-59
3B	Njurskada med måttligt-kraftigt nedsatt njurfunktion	G3B	30-44
4	Njurskada med kraftigt nedsatt njurfunktion	G4	15-29
5	Uremi	G5	<15

\*Markörer för njurskada: albuminuri, onormalt sediment, tubulära elektrolytrubbningar, histologiska/radiologiska förändringar, njurtransplantat eller GFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Tabell 2.** Samma absoluta GFR (45 mL/min) betyder för en liten individ (130 cm/30 kg) att njuren har tämligen god funktion (relativt GFR 75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) och för en stor individ (190 cm/90 kg) att den är kraftigt skadad (relativt GFR 36 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). För samma dos i gram jod/kg blir kvoten låg för den lilla individen med relativt god njurfunktion och ringa risk för njurskada medan för den stora individen med låg njurfunktion blir ratio högt med uppenbar risk för njurskada. I sistnämnda fallet kan dosen drastiskt sänkas med lågkilovoltsteknik [64-68].

Längd (cm)	Vikt (kg)	Kroppsyta (m <sup>2</sup> )	Absolut GFR (mL/min)	Relativt GFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	mg jod per kg	Ratio gram-jod/ absolut GFR
130	30	1,04	45	75	500	0,33
140	40	1,24	45	63	500	0,44
150	50	1,43	45	54	500	0,56
170	63	1,73	45	45	500	0,70
180	80	2,00	45	39	500	0,89
190	90	2,18	45	36	500	1,00
200	100	2,37	45	33	500	1,11

### **Bedömning av njurfunktion – budskap**

*Relativt GFR* (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) används för att klassificera patientens njurfunktion oberoende av kroppsstorlek för att kunna bedöma om, och till vilken grad, njurarna är skadade.

*Absolut GFR* (mL/min) är den enskildes faktiska utsöndringskapacitet och avgör vilken kontrastmedelsdos i förhållande till denna kapacitet (gram jod/absolut GFR ratio) som är lämpligt att använda beroende på graden av njurfunktion/njurskada.

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

I den radiologiska vardagen mäter vi inte GFR före undersökningar med intravaskulära kontrastmedel. I stället skattas GFR (eGFR) med formler baserade på plasmakreatinin eller -cystatin C, ålder, kön, längd och vikt, t.ex. i OmniVis. Det finns formler som primärt skattar absolut GFR och formler som primärt skattar relativt GFR. Därefter sker omräkning från absolut till relativt respektive från relativt till absolut GFR baserat på kroppsytan beräknad med Dubois formel (se ovan).

*Relativt GFR* (ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>) = (absolut GFR/kroppsytan) × 1,73

*Absolut GFR* (ml/min) = relativt GFR x kroppsytan/1,73

#### *Kreatinin*

Plasmakreatinin har använts som markör för njurfunktion i ett sekel. Kreatinin produceras av muskler, utsöndras via glomerulär filtration och till viss del även via tubulär sekretion. Plasmakoncentrationen är således beroende av både muskelmassa och njurfunktion. Njurfunktion liksom muskelmassa minskar gradvis med stigande ålder. Trots nedsatt njurfunktion hos en äldre individ kan p-kreatinin således vara normalt eftersom kreatininproduktionen (muskelmassan) samtidigt minskat. P-kreatinin är också beroende av leverfunktion då prekursorerna kreatin bildas i levern. P-koncentrationen påverkas (stiger) efter köttmåltider.

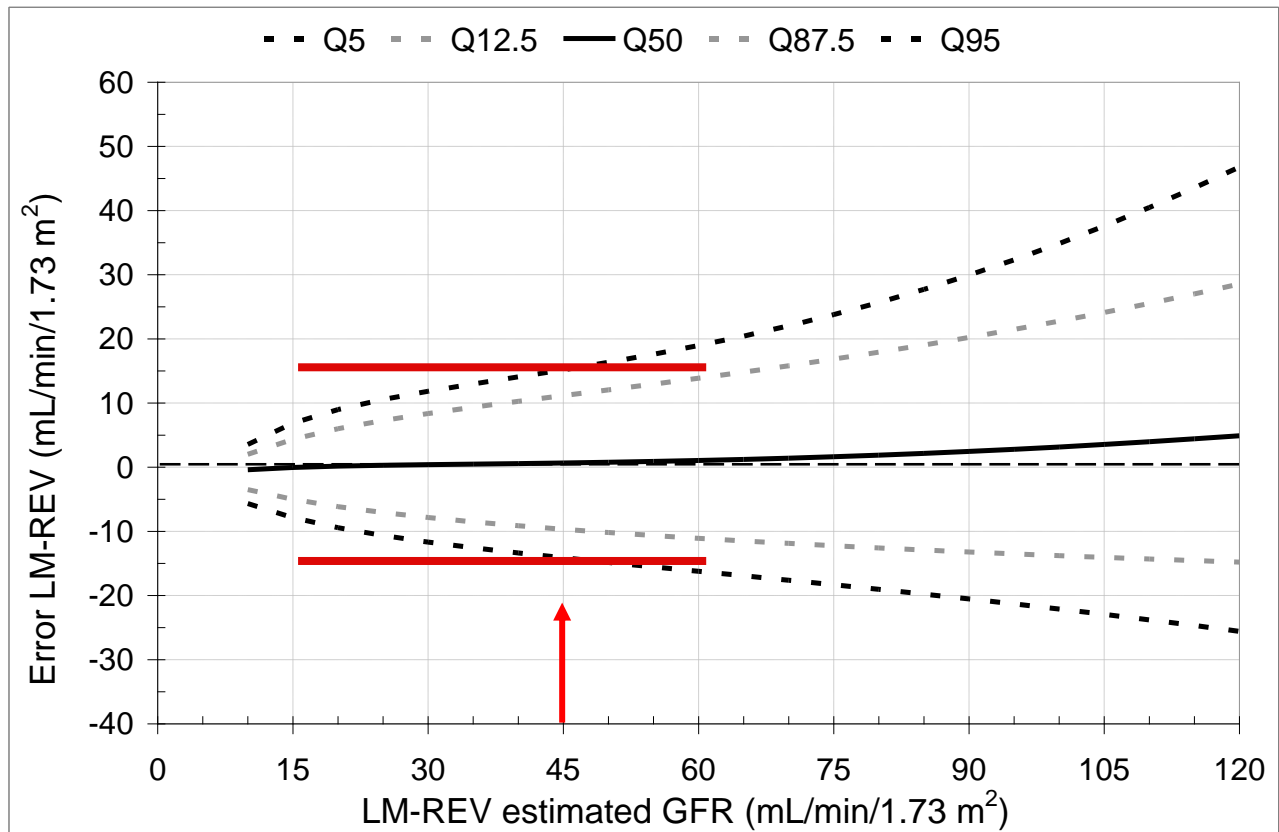
Eftersom kreatinin är beroende av muskelmassa rekommenderas att GFR skattas med hjälp av formler baserade på p-kreatinin i kombination med antropometriska (vikt och längd) och/eller demografiska data (kön, ålder och etnicitet) som skall avspegla muskelmassan (kreatininproduktionen).

#### *Cystatin C*

Plasma-cystatin C introducerades på 1980-talet som GFR-markör. Det är en proteasinhämmare som produceras av kroppens alla celler med konstant hastighet, utsöndras via glomerulär filtration, resorberas och metaboliseras därefter av tubulicellerna. Cystatin C påverkas inte av muskelmassa, födointag eller leverfunktion. Däremot ökar produktionen vid höga doser kortikosteroider (OBS! transplanterade patienter). Numera finns också formler för att omvandla p-cystatin C till skattat GFR. Det finns också formler som kombinerar kreatinin och cystatin C i en och samma formel eller så kan man ta medelvärdet av eGFR baserat på en kreatinin- och en cystatin C-formel.

Noggrannheten för skattat GFR baserat på kreatinin eller cystatin C anges vanligtvis som andelen skattade värden som ligger inom ±30% av uppmätt GFR (t.ex. plasmaclearance av iohexol), s.k. P30. I SBU:s (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) systematiska litteraturoversikt fann man i medeltal ett P30 på cirka 80% för kreatinin- och cystatin C-formler och cirka 90% när båda markörerna kombinerades i en formel eller om

medelvärde av en kreatinin- och en cystatin C-formel användes [69]. Nedanstående figur visar på ett annat sätt den osäkerhet som råder vid skattning av GFR (eGFR) [70]. Kreatinin- och cystatin C-baserade eGFR-formler ger högst varierande resultat på barn varför det är svårt att rekommendera någon enskild formel i dagsläget [69, 71, 72].



Q50 anger det skattade medelfelet och Q12,5-Q87,5 och Q5-Q95 att skattningen med 75% respektive 90% säkerhet ligger inom det aktuella intervallet. Exempel: vid ett skattat värde på 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (röd pil) kommer njurfunktionen med 90% säkerhet (röda streck) ligga mellan 30 (45-15) och 60 (45+15) mL/min/1,73 m<sup>2</sup> och med 75% säkerhet ligga mellan 35 och 55 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Publicerad med tillstånd av Scan J Clin Lab Invest [70].

#### Program för skattning av GFR

GFR baserat på p-kreatinin eller cystatin C kan skattas med datorprogrammet *OmniVis* eller nätbaserade kalkylatorer för Lund-Malmöformlerna (<http://egfr.se/eGFRse.html>) och de amerikanska CKD-EPI-formlerna ([https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator.cfm](https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm)), som samtliga är baserade på internationell standardisering för p-kreatininanalyser och den internationella kalibratorm för cystatin C-analyser.

#### Kemiska laboratorier svarar med relativa värden!

Kemiska laboratorier och nätbaserade kalkylatorer 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 GFR i *OmniVis* med *OmniGFR* (absolut GFR = relativt GFR × kroppsytan/1,73) där kroppsytan beräknas med hjälp av DuBois & Dubois formel från 1916 [73]:

$$\text{Kroppsytan} = (\text{vikt}^{0,425} \times \text{längd}^{0,725}) \times 0,007184 \text{ (vikt i kg, längd i cm)}$$

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

Om skattat GFR baserat på kreatinin och cystatin C finns tillgängligt använd i först hand medelvärde av de två skattningarna om de inte skiljer sig kraftigt åt (<40% av det skattade medelvärdet). Är skillnaden >40% av det skattade medelvärdet finns i princip fyra olika sätt att förhålla sig till [74]:

- Använd cystatin C-skattat GFR om patienten har påtagligt avvikande muskelmassa eller levercirrhos/-svikt
- Använd kreatinin-skattat GFR om patienten står på höga doser kortikosteroider
- Utgå från det lägsta värdet för att minska risken att man överskattar njurfunktionen
- Om muskelmassa och leverfunktion är normal och inga kortikosteroider tas – använd medelvärdet av de två skattade GFR-värdena så får man statistiskt sett det säkraste svaret

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

- Känd eller misstänkt njursjukdom/-funktionsnedsättning (GFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Förekomst av riskfaktorer som kan påverka njurfunktionen, t.ex. diabetes mellitus och malign sjukdom under behandling med cytostatika
- Ålder ≥65 år
- Inneliggande patienter
- P-cystatin C bör ersätta p-kreatinin
  - hos patienter med kraftigt avvikande muskelmassa, t.ex. amputerade eller rullstolsburna, patienter med hemi-/para-/tetraplegi, anorexi, kakexi och muskelbyggare
  - nedsatt leverfunktion (vid t.ex. cirrhos leder nedsatt produktion av kreatin, prekursorer till kreatinin, till falskt låga p-kreatinin relativt verkliga njurfunktionen och därmed till att GFR överskattas)

OBS! P-kreatinin/-cystatin C är alltså inget obligat krav på anamnestiskt njurfriska patienter under 65 år som saknar riskfaktorer för KMN. Eftersom kreatininprov är billigt och enkelt att ta, medan pålitlig anamnes kan vara svårt att erhålla, kan en rutin där kreatininprov tas rutinemässigt på alla patienter vara ett alternativ.

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

- Inneliggande patienter: <24 timmar (samma dag) då risken för instabil njursjukdom är större i dessa patientkategorier jämfört med elektiva polikliniska patienter.
- Polikliniska patienter: helst <1 vecka men ≤3 månader gamla prover är acceptabelt om tidigare provsvar och aktuell anamnes vid undersökningstillfället inte inger misstanke om att njurfunktionen kan ha ändrats.
- Patienter med malign sjukdom: <1-2 veckor för patienter under behandling med cytostatika då många cytostatika är nefrotoxiska och en aktiv tumörsjukdom i sig också kan påverka njurfunktionen genom mikroangiopati, nefritiskt syndrom, tumörlyssyndrom, anemi, hypercalcemi, hypoalbuminemi, hydronefros, infektioner med sepsis, etc. (Imago Medica 4/2019).

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

- P-kreatinin/p-cystatin C eller skattat GFR, inklusive datum för provtagningen
- Riskfaktorer för KMN
- Om riskfaktorer saknas skall detta anges
- Längd och vikt

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

- Skatta GFR för alla patienter  $\geq 65$  år och de med förhöjt p-kreatinin/p-cystatin C oavsett ålder
- Värdera icke-renala riskfaktorer för KMN (checklistor)
- Ordination av läkemedel/kontrastmedel skall ske enligt HSLF-FS 2017:37

## **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 nedsatt turgor) och kraftigt avvikande muskelmassa. Föreligger tillstånd som kan innebära risk för KMN bör ansvarig radiolog konsulteras.

### **Hydrering**

Hydrering inför undersökning med tillförsel av jod-KM har i alla år ansetts vara en viktig profylaktisk åtgärd för att förhindra KMN. I en prospektiv randomiserad studie fann man dock ingen skillnad i AKI-frekvens mellan i.v. hydrering med 0,9% NaCl och icke-hydrering hos elektiva patienter med GFR mellan 30-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> som genomgick DT eller kateterledda A/I [10]. Däremot hade hydreringsgruppen 6% komplikationer associerade till hydrering. Aktiv hydrering tycks sålunda inte ha någon profylaktisk effekt på elektiva patienter. En förklaring kan vara att dessa patienter i hög grad var polikliniska (91%) och därmed sannolikt euvolemiska. Viktigt är dock att patienter som bedöms vara dehydrerade blir uppvätskade.

Studier avseende hydrering med bikarbonat istället för med fysiologisk koksalt är många men motsägelsefulla [75, 76]. I en nyligen publicerad stor randomiserad studie med god "power" fann man ingen skillnad avseende AKI, behov av dialys eller mortalitet efter coronara A/I mellan bikarbonat och fysiologisk koksalt respektive mellan acetilcystein och placebo [77]. Natriumklorid har på senare tid ifrågasatts som lämplig infusionsvätska då det kan orsaka hyperkloremisk acidosis med sekundärt reducerat renalt blodflöde och sänkt GFR [78].

### **Rekommendationer**

- Alla patienter som undersöks med jod-KM skall ha normalt hydreringsstatus
- Dehydrering skall alltid korrigeras inför KM-undersökningar
- Eftersom vi inte känner patientens normala vätskeintag bör elektiva patienter som skall undersökas med DT och IV-KM få skriftlig instruktion att dricka normalt (obegränsat) undersökningsdagen. Detta under förutsättning att inte hjärtsvikt, njursvikt eller annat tillstånd föreligger som lett till att vederbörande ordinerats att begränsa sitt vätskeintag
- Intravenös hydrering är effektivare än peroral eller åtminstone lättare att kontrollera. Överväg därför att lägga in dehydrerade patienter med risk för KMN för intravenös 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 3-4 timmar före och 4-6 timmar efter

undersökningen

- Akuta situationer: t.ex. Ringeracetat eller Plasmylyte; 3 mL/kg under en timme före och 1 mL/kg per timme under 6 timmar efter undersökningen

## Farmakologisk profylax

Enligt ESUR saknas evidens för entydigt effektiv profylax av olika farmaka inklusive acetylcystein, statiner och vitamin C och rekommenderas inte [1], vilket också verifierats för acetylcystein i en randomiserad studie [77]. Den holländska systematiska översikten [22] konkluderar att det finns evidens av låg grad för att statiner har en profylaktisk effekt hos patienter med GFR <60 mL/min i samband med coronara A/I och rekommenderar att det kan övervägas i dessa situationer. Farmakologisk profylax rekommenderas inte av SURF:s kontrastmedelsgrupp i samband med radiologiska KM-undersökningar.

## Dosering av kontrastmedel i relation till njurfunktion

Gram-jod/GFR<sub>absolut</sub> ratio är ett index för systemexposition av kontrastmedel och är relaterat till dess toxicitet [58]. I samband med coronara A/I har man funnit att om GFR samtidigt är >45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> och detta ratio är <1.0 är risken för KMN mycket låg (<2-3%). Vid ett gram-jod/GFR<sub>absolut</sub> ratio ≈ 1 ökar dock KMN-risken successivt vid lägre GFR-värden. Om man då eftersträvar ett gram-jod/GFR ratio<sub>absolut</sub> <0,5 vid GFR <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> tycks risken för KMN fortfarande vara tämligen liten [63, 79]\*. Eftersom det inte finns någon evidens för att risken för KMN vid DT är större än vid coronara A/I torde dessa regler även kunna anammas vid DT.

\*Observera att Gurm et al. [63] anger ratioet som KM-volym/GFR. KM-koncentrationen vid coronara A/I brukar variera mellan 320-370 mg I/mL. Ett gram-jod/GFR<sub>absolut</sub> ratio = 1,0 med en medel-koncentration på 350 mg I/mL motsvarar då en KM-volym/GFR ratio = 3,0.

Som allmän regel gäller att KM-dosen alltid bör vara så låg som möjligt utan att den diagnostiska säkerheten äventyras.

## Rekommendationer

- Vid GFR ≥45-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> och ≤1 icke renal riskfaktor för KMN eller ≥60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> oavsett riskfaktorer hos en i övrigt stabil patient bör dosen i antal gram jod (g-I) inte numeriskt överstiga GFR-värdet (g-I/GFR<sub>absolut</sub> ratio ≤1.0)
- När jod-KM är indicerat trots risk för KMN bör undersökningstekniken modifieras så att KM-dosen i gram jod numeriskt understiger halva absoluta 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

## Uppföljning av patienter med risk för KMN

Njurfunktionen bör efter undersökningen kontrolleras hos patienter med GFR <45 mL/min eller ≥2 andra riskfaktorer enligt följande rutiner:

- Inneliggande patienter bör följas med p-kreatinin eller p-cystatin C dagligen under minst 2 dygn 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. Rutiner för hantering av provsvar och patientinformation bör då finnas



- 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 om möjligt avvakta minst två veckor innan en ny KM-undersökning utförs och dessförinnan kontrollera p-kreatinin så att njurarna får möjlighet att återhämta sin funktion
- Om KMN inträffat bör njurfunktionen kontrolleras i minst 30 dagar
- KMN bör signalera extra försiktighet med KM i framtiden och dokumenteras i RIS med varningsmarkering

### **Behandling vid KMN**

Samma som för akut njurinsufficiens av annan orsak.

## ***Bilaga 1. Datortomografi – försiktighetsåtgärder och teknik vid risk för KMN:***

- Etablera rutiner för kontroll av hydrering (anamnes, status inklusive turgor, befintliga lab-provsvär) och initiera v.b. i.v. hydrering före och efter undersökningen
- Om möjligt skjut på undersökningen och behandla riskfaktorer, t.ex.
  - lungembolismisstanke och lungröntgen visar hjärtinkompensation; ge lågmolekylärt heparin, 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, dvs  $g-I/GFR_{\text{absolut}}$  ratio  $<0,5$
- Dosera per kg kroppsvikt
- Halvera KM-dosen genom att
  - reducera röntgenrörspänningen från 120 till 80 kV och öka röntgenörladdningen (milliamperesekund = mAs) med en faktor fyra
- Använd konstant injektionstid anpassad till aktuell scan-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 vid intra-arteriell DT-angiografi

## **Bilaga 2. Angiografi/interventioner – försiktighetsåtgärder och teknik vid risk för KMN:**

- Etablera rutiner för kontroll av hydrering (anamnes, status inklusive turgor, befintliga lab-provsvar) och initiera v.b. i.v. hydrering före 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 stenosis 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 kärnen till den "friska" 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, som visat sig ge diagnostiska undersökningar vid selektiv DSA av ben- och njurartärer (Swanberg Eur J Radiol 2015;84:1068-1074).
- 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 lågosmolära 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

## Referenser

1. European Society of Urogenital Radiology. Contrast media guidelines. Version 10.0. 2018: <http://www.esur.org/esur-guidelines/>
2. American College of Radiology. ACR Manual on contrast media 2022. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Contrast-Manual>.
3. Einstein AJ, Newhouse JH. Differences in Nephrotoxicity between Modes of Iodinated Contrast Material Administration in Patients Suspected of Having Coronary Artery Disease. *Radiology* 2019;292:673-675.
4. Nyman U, Almén T, Jacobsson B, Aspelin P. Are intravenous injections of contrast media really less nephrotoxic than intra-arterial injections? *Eur Radiol* 2012;22:1366-1371.
5. Kooiman J, Pasha SM, Zondag W, Sijpkens YW, van der Molen AJ, Huisman MV, Dekkers OM. Meta-analysis: serum creatinine changes following contrast enhanced CT imaging. *Eur J Radiol* 2012;81:2554-2561.
6. Moos SI, van Vemde DN, Stoker J, Bipat S. Contrast induced nephropathy in patients undergoing intravenous (IV) contrast enhanced computed tomography (CECT) and the relationship with risk factors: a meta-analysis. *Eur J Radiol* 2013;82:e387-399.
7. Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. Incidence of contrast-induced nephropathy after contrast-enhanced computed tomography in the outpatient setting. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:4-9.
8. Haglund M, Hesselstrand R, Nyman U, Sterner G. Kontrastnefropati efter datortomografi. Hydrering och anpassad kontrastmedelsdos ger bästa profylax [Contrast-induced nephropathy after computer tomography. Hydration and adapted contrast media dosage for the best prophylaxis]. *Läkartidningen* 2005;102:2864-2866, 2869-2870.
9. Kooiman J, Le Haen PA, Gezgin G, de Vries JP, Boersma D, Brulez HF, Sijpkens YW, van der Molen AJ, Cannegieter SC, Hamming JF, Huisman MV. Contrast-induced acute kidney injury and clinical outcomes after intra-arterial and intravenous contrast administration: risk comparison adjusted for patient characteristics by design. *Am Heart J* 2013;165:793-799, 799 e791.
10. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA, Ommen VV, Wildberger JE. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;389:1312-1322.
11. Sebastià C, Pérez-Carpio A, Guillen E, Paño B, Garcia-Cinca D, Poch E, Oleaga L, Nicolau C. Oral hydration compared to intravenous hydration in the prevention of post-contrast acute kidney injury in patients with chronic kidney disease stage IIIb: A phase III non-inferiority study (NICIR study). *Eur J Radiol* 2021;136:109509.
12. Timal RJ, Kooiman J, Sijpkens YWJ, de Vries JPM, Verberk-Jonkers I, Brulez HFH, van Buren M, van der Molen AJ, Cannegieter SC, Putter H, van den Hout WB, Jukema JW, Rabelink TJ, Huisman MV. Effect of No Prehydration vs Sodium Bicarbonate Prehydration Prior to Contrast-Enhanced Computed Tomography in the Prevention of Postcontrast Acute Kidney Injury in Adults With Chronic Kidney Disease: The Kompas Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2020;180:533-541.
13. Carlqvist J, Nyman U, Sterner G, Brandberg J, Fagman E, Hellström M. Minimal risk of contrast-induced kidney injury in a randomly selected cohort with mildly reduced GFR. *Eur Radiol* 2021;31:3248-3257.

14. Karlsberg RP, Dohad SY, Sheng R. Contrast medium-induced acute kidney injury: comparison of intravenous and intraarterial administration of iodinated contrast medium. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:1159-1165.
15. McDonald JS, Leake CB, McDonald RJ, Gulati R, Katzberg RW, Williamson EE, Kallmes DF. Acute Kidney Injury After Intravenous Versus Intra-Arterial Contrast Material Administration in a Paired Cohort. *Invest Radiol* 2016;51:804-809.
16. Tong GE, Kumar S, Chong KC, Shah N, Wong MJ, Zimmet JM, Wang ZJ, Yee J, Fu Y, Yeh BM. Risk of contrast-induced nephropathy for patients receiving intravenous vs. intra-arterial iodixanol administration. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41:91-99.
17. Chaudhury P, Armanyous S, Harb SC, Ferreira Provenzano L, Ashour T, Jolly SE, Arrigain S, Konig V, Schold JD, Navaneethan SD, Nally JV, Jr., Nakhoul GN. Intra-Arterial versus Intravenous Contrast and Renal Injury in Chronic Kidney Disease: A Propensity-Matched Analysis. *Nephron* 2019;141:31-40.
18. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, Cha SS, McDonald FS. Mortality associated with nephropathy after radiographic contrast exposure. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1095-1100.
19. Schönenberger E, Martus P, Bossert M, Zimmermann E, Tauber R, Laule M, Dewey M. Kidney Injury after Intravenous versus Intra-arterial Contrast Agent in Patients Suspected of Having Coronary Artery Disease: A Randomized Trial. *Radiology* 2019;292:664-672.
20. Nyman U, Sterner G, Aspelin P. Intravenous Contrast Medium-Induced Acute Kidney Injury. From a feared complication to non-existence? *J Nephrol Transplant* 2018;2:1-8.
21. Obed M, Gabriel MM, Dumann E, Vollmer Barbosa C, Weißenborn K, Schmidt BMW. Risk of acute kidney injury after contrast-enhanced computerized tomography: a systematic review and meta-analysis of 21 propensity score-matched cohort studies. *Eur Radiol* 2022 Jun 21. doi: 10.1007/s00330-022-08916-y. Online ahead of print.
22. Radiological Society of the Netherlands. Guideline safe use of contrast media - Part 1 2017. <https://wwwradiologennl/kwaliteit/richtlijnen-veilig-gebruik-van-contrastmiddelen-guidelines-safe-use-contrast-media>.
23. Su TH, Hsieh CH, Chan YL, Wong YC, Kuo CF, Li CH, Lee CC, Chen HY. Intravenous CT Contrast Media and Acute Kidney Injury: A Multicenter Emergency Department-based Study. *Radiology* 2021;301:571-581.
24. McDonald JS, McDonald RJ, Williamson EE, Kallmes DF, Kashani K. Post-contrast acute kidney injury in intensive care unit patients: a propensity score-adjusted study. *Intensive Care Med* 2017;43:774-784.
25. Bruce RJ, Djamali A, Shinki K, Michel SJ, Fine JP, Pozniak MA. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:711-718.
26. McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP, Carter RE, Fleming CJ, Misra S, Williamson EE, Kallmes DF. Intravenous contrast material-induced nephropathy: causal or coincident phenomenon? *Radiology* 2013;267:106-118.
27. McDonald JS, McDonald RJ, Williamson EE, Kallmes DF. Is Intravenous Administration of Iodixanol Associated with Increased Risk of Acute Kidney Injury, Dialysis, or Mortality? A Propensity Score-adjusted Study. *Radiology* 2017;285:414-424.
28. Caspi O, Habib M, Cohen Y, Kerner A, Roguin A, Abergel E, Boulos M, Kapeliovich MR, Beyar R, Nikolsky E, Aronson D. Acute Kidney Injury After Primary Angioplasty: Is Contrast-Induced Nephropathy the Culprit? *J Am Heart Assoc* 2017 Jun 24;6:[Epub ahead of print].

29. KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
30. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin MF, Bertolotto M, Clement O, Heinz-Peer G, Stacul F, Webb JAW, Thomsen HS. Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors : Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2018;28:2845-2855.
31. Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2014;127:94-100.
32. Breglia A, Godi I, Virzi GM, Guglielmetti G, Iannucci G, De Cal M, Brocca A, Carta M, Giavarina D, Ankawi G, Passannante A, Yun X, Biolo G, Ronco C. Subclinical Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cerebral Computed Tomography. *Cardiorenal Med* 2020;10:125-136.
33. Ronco C, Stacul F, McCullough PA. Subclinical acute kidney injury (AKI) due to iodine-based contrast media. *Eur Radiol* 2013;23:319-323.
34. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, Williamson EE, Katzberg RW, Murad MH, Kallmes DF. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013;267:119-128.
35. Radulescu D, Ferechide D. The importance of residual renal function in chronic dialysed patients. *J Med Life* 2009;2:199-206.
36. Oloko A, Talreja H, Davis A, McCormick B, Clark E, Akbari A, Kong J, Hiremath S. Does Iodinated Contrast Affect Residual Renal Function in Dialysis Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nephron* 2020;144:176-184.
37. Weisbord SD, Bernardini J, Mor MK, Hartwig KC, Nicoletta PJ, Palevsky PM, Piraino B. The effect of coronary angiography on residual renal function in patients on peritoneal dialysis. *Clin Cardiol* 2006;29:494-497.
38. Dittrich E, Puttinger H, Schillinger M, Lang I, Stefenelli T, Horl WH, Vychytil A. Effect of radio contrast media on residual renal function in peritoneal dialysis patients-- a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1334-1339.
39. Hassan K, Fadi H. Is hypoalbuminemia a prognostic risk factor for contrast-induced nephropathy in peritoneal dialysis patients? *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:787-795.
40. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, Dillman JR, Fine D, McDonald RJ, Rodby RA, Wang CL, Weinreb JC. Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology* 2020;294:660-668.
41. Younathan CM, Kaude JV, Cook MD, Shaw GS, Peterson JC. Dialysis is not indicated immediately after administration of nonionic contrast agents in patients with end-stage renal disease treated by maintenance dialysis. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163:969-971.
42. Sterner G, Frennby B, Kurkus J, Nyman U. Does post-angiographic hemodialysis reduce the risk of contrast-medium nephropathy? *Scand J Urol Nephrol* 2000;34:323-326.
43. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Dialysis and contrast media. *Eur Radiol* 2002;12:3026-3030.
44. Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, Trabattoni D, Fabbicocchi F, Montorsi P, Bartorelli AL. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349:1333-1340.
45. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, Marana I, Assanelli E, De Metrio M, Grazi M, Veglia F, Fabbicocchi F, Montorsi P, Bartorelli AL. Comparison of two hemofiltration

- protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006;119:155-162.
46. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin MF, Bertolotto M, Clement O, Heinz-Peer G, Stacul F, Webb JAW, Thomsen HS. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients : Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2018;28:2856-2869.
  47. McDonald JS, Katzberg RW, McDonald RJ, Williamson EE, Kallmes DF. Is the Presence of a Solitary Kidney an Independent Risk Factor for Acute Kidney Injury after Contrast-enhanced CT? *Radiology* 2016;278:74-81.
  48. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Mao MA, Mao SA, D'Costa MR, Kittanamongkolchai W, Kashani KB. Contrast-induced acute kidney injury in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *World J Transplant* 2017;7:81-87.
  49. Stacul F, Bertolotto M, Thomsen HS, Pozzato G, Ugolini D, Bellin MF, Bongartz G, Clement O, Heinz-Peer G, van der Molen A, Reimer P, Webb JAW. Iodine-based contrast media, multiple myeloma and monoclonal gammopathies: literature review and ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2017;28:683-691.
  50. Cantais A, Hammouda Z, Mory O, Patural H, Stephan JL, Gulyaeva L, Darmon M. Incidence of contrast-induced acute kidney injury in a pediatric setting: a cohort study. *Pediatr Nephrol* 2016;31:1355-1362.
  51. Huggins N, Nugent A, Modem V, Rodriguez JS, Forbess J, Scott W, Dimas VV. Incidence of acute kidney injury following cardiac catheterization prior to cardiopulmonary bypass in children. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;84:615-619.
  52. Senthilnathan S, Gauvreau K, Marshall AC, Lock JE, Bergersen L. Contrast administration in pediatric cardiac catheterization: dose and adverse events. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:814-820.
  53. Läkemedelsverket. Användning av radiologiska kontrastmedel till barn. Läkemedelsverket, 2020. <https://www.lakemedelsverket.se/sv/nyheter/ny-rekommendation-for-anvandning-av-radiologiska-kontrastmedel-till-barn>.
  54. Nyman U, Björk J, Bäck SE, Sterner G, Grubb A. Estimating GFR prior to contrast medium examinations - what the radiologist needs to know! *Euro Radiol* 2016;26:425-435.
  55. Nyman U, Grubb A, Lindström V, Björk J. Accuracy of GFR estimating equations in a large Swedish cohort: implications for radiologists in daily routine and research. *Acta Radiol* 2017;58:367-375.
  56. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis* 2014;63:820-834.
  57. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ, Jr., Bennett WM, Decker BS, Eckardt KU, Golper T, Grabe DW, Kasiske B, Keller F, Kielstein JT, Mehta R, Mueller BA, Pasko DA, Schaefer F, Sica DA, Inker LA, Umans JG, Murray P. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011;80:1122-1137.
  58. Chen M-L, Lekso L, Williams R. Measures of exposure versus measures of rate and extent of absorption. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:565-572.
  59. Sherwin PF, Cambron R, Johnson JA, Pierro JA. 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.
60. Nyman U, Almén T, Aspelin P, Hellström M, Kristiansson M, Sterner G. Contrast-medium-Induced nephropathy correlated to the ratio between dose in gram iodine and estimated GFR in ml/min. *Acta Radiol* 2005;46:830-842.
  61. 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.
  62. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R, Cohen HA, Holmes DR, Jr. Volume-to-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.
  63. Gurm HS, Dixon SR, Smith DE, Share D, LaLonde T, Greenbaum A, Moscucci M. 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.
  64. Holmquist F. Low kilovoltage computed tomography to reduce contrast medium dose in patients at risk of acute kidney injury. Thesis, Lund University 2021. Fredrik Holmquist — Lunds universitet.
  65. Holmquist F, Hansson K, Pasquariello F, Bjork J, Nyman U. Minimizing Contrast Medium Doses to Diagnose Pulmonary Embolism with 80-kVp Multidetector Computed Tomography in Azotemic Patients. *Acta Radiol* 2009;50:181-193.
  66. Holmquist F, Söderberg M, Nyman U, Fält T, Siemund R, Geijer M. 80-kVp hepatic CT to reduce contrast medium dose in azotemic patients – a feasibility study. *Acta Radiol* 2019;61:441-449.
  67. Svensson A, Thor D, Fischer M, Brismar T. Dual source abdominal computed tomography. The effect of reduced X-ray tube voltage and intravenous contrast media dosage in patients with reduced renal function. *Acta Radiol* 2019;60:293-300.
  68. Thor D, Brismar TB, Fischer MA. Low tube voltage dual source computed tomography to reduce contrast media doses in adult abdomen examinations: A phantom study. *Med Phys* 2015;42:5100-5109.
  69. Statens Beredning för Medicinsk och Social Utvärdering. Skattning av njurfunktion. En systematisk litteraturoversikt SBU Report 214/2013 <http://www.sbu.se/214>.
  70. Björk J, Grubb A, Sterner G, Bäck SE, Nyman U. Accuracy diagrams: a novel way to illustrate uncertainty of estimated GFR. *Scand J Clin Lab Invest* 2017;77:199-204.
  71. Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, Dubourg L, Eriksen BO, Melsom T, Lamb EJ, Rule AD, Turner ST, Glasscock RJ, De Souza V, Selistre L, Goffin K, Pauwels S, Mariat C, Flamant M, Ebert N. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:497-507.
  72. 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.
  73. DuBois D, DuBois E. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916;17:863-871.
  74. 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* 2015;53:403-414.
75. Dong Y, Zhang B, Liang L, Lian Z, Liu J, Liang C, Zhang S. How Strong Is the Evidence for Sodium Bicarbonate to Prevent Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Coronary Angiography and Percutaneous Coronary Intervention? *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2715.
  76. Zapata-Chica CA, Bello Marquez D, Serna-Higuera LM, Nieto-Rios JF, Casas-Arroyave FD, Donado-Gomez JH. Sodium bicarbonate versus isotonic saline solution to prevent contrast-induced nephropathy : a systematic review and meta-analysis. *Colomb Med (Cali)* 2015;46:90-103.
  77. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin SS, Conner TA, Chertow GM, Bhatt DL, Shunk K, Parikh CR, McFalls EO, Brophy M, Ferguson R, Wu H, Androsenko M, Myles J, Kaufman J, Palevsky PM. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med* 2018;378:603-614.
  78. Hahn R. Natriumklorid är en olämplig infusionsvätska [Sodium chloride is an inappropriate infusion fluid] [Article in Swedish]. *Läkartidningen* 2012;109:2082-2083.
  79. Gurm HS, Seth M, Mehran R, Cannon L, Grines CL, LaLonde T, Briguori C. Impact of Contrast Dose Reduction on Incidence of Acute Kidney Injury (AKI) Among Patients Undergoing PCI: A Modeling Study. *J Invasive Cardiol* 2016;28:142-146.

## Tyreoideafunktion och fritt jodid i kontrastmedel

Förekomsten av subklinisk/klinisk hyper- eller hypotyreos inducerad av vattenlösliga och oljehaltiga (Lipiodol) jodkontrastmedel (jod-KM) är ofullständigt studerad med varierande incidens mellan olika studier, olika definitioner på hyper-/hypotyreos och en blandning av retro- och prospektiva studier. Effekterna är oberoende om expositionen sker intra- eller extravaskulärt som t.ex. peroralt, rektalt eller intrakavitärt.

Nedanstående rekommendationer är till stor del baserade på de publicerade dokumenten från European Thyroid Association (ETA) 2021 [1] och Läkemedelsverkets information ”Användning av radiologiska kontrastmedel till barn” 2020 [2].

### Fritt jodid i kontrastmedel

Enligt farmakopéns specifikationer i USA (U.S. pharmacopeia) får vattenlösliga jod-KM inte innehålla mer än 0,02% fritt jodid (I) räknat på totalmängden jod bunden till bensenmolekylen i kontrastmedlet (uppgifter från GE Healthcare 2021). Mätningar på olika KM har visat att den verkliga mängden är i storleksordningen 0,008–0,013% [3]. Det har också visats att jod kan frigöras från KM-molekylen i kroppen, vilket kan leda till frisättning av 0,02% och 0,15% av den totala mängden injicerad jod, i form av jodid, inom en timme respektive en vecka efter injektion [3]. Baserat på dessa procenttal redovisas i Tabell 1 den mängd fritt jodid som tyreoidea kan tänkas bli utsatt för efter en datortomografi (DT) av buken med 500 mg I/kg hos ett nyfött barn som väger 4 kg och en vuxen person som väger 80 kg. Doserna kan uppgå till flera 100-tal och 1000-tal µg fritt jodid för barn respektive vuxna vilket kan jämföras med det rekommenderade dagliga intaget av jod som anges till 90 µg för 1-8 år och 120 µg för 9-13 år gamla barn samt 150 µg för individer ≥14 år. Detta innebär i princip att fritt jodid i jod-KM (administrerat såväl intravaskulärt som i gastrointestinalkanalerna, gallvägar, urinvägar och intrakavitärt) kan påverka tyreoideafunktionen och ge upphov till både hyper- och hypotyreos hos barn och vuxna. Hos barn dominerar risken för hypotyreos.

#### *Lipiodol (oljahaltigt kontrastmedel)*

- Lipiodol är en di-joderad etylester av fettsyran från vallmofröolja
- Koncentrationen: 480 mg I/mL
- Indikationer: lymfografi och selektiv kemoembolisering t.ex. av hepatocellulär cancer
- Maximala rekommenderade doser: Vuxna 20 mL (9,6 gram jod), barn 0,25 mL/kg
- Lipiodol retineras i kroppen under lång tid varvid stora mängder bunden jod kan frigöras och interferera med tyreoideafunktionen i upp till två år.

### Kortfattad tyreoideafysiologi

När tyreoidea utsätts för suprafysiologiska mängder av jodid (I<sub>2</sub>) inträder den s.k. Wolff-Chaikoff-effekten som innebär att syntesen av tyreoideahormon nedregleras. Efter ett par dagar återtar dock tyreoidea sin normala produktion av hormon vilket kallas ”flykt” från Wolff-Chaikoff-effekten.

Inhibering av Wolff-Chaikoff-effekten kan ske hos individer med latent Graves sjukdom eller autonomt fungerande tyreoidnoduli. Incidensen av tyreoidnoduli ökar med ökande ålder och är högre i områden med jodbrist. Detta kan leda till jodinducerad subklinisk eller klinisk (overt) hypertyreos (=jod-Basedow) [1, 4-6].

Hos vissa individer som utsätts för stora doser jodid kan "flykten" från den akuta Wolff-Chaikoff-effekten utebli, dvs. nedregleringen av tyreoidfunktionen kvarstår vilket kan leda till hypotyreos. Detta kan inträffa hos ett fåtal normala individer, foster och nyfödda (speciellt prematurfödda), vissa patienter med kroniska systemsjukdomar, eutyreoida patienter med autoimmun tyreoidit eller efter tidigare episod av subakut tyreoidit, Graves sjukdom behandlad med radiojod, kirurgi eller tyreostatika samt efter postpartum-tyreoidit [1, 7-9]. Hypotyreos är normalt övergående inom 2-3 veckor, men är speciellt viktig att diagnostisera och vid behov behandla hos barn pga. risken för neuropsykologiska störningar (se nedan).

## Vuxna

### Hypertyreos

- Subklinisk utan/med symtom: TSH  $\searrow$  kombinerat med normalt fritt T3 & T4
- Klinisk (overt) utan/med symtom: TSH  $\searrow$ , fritt T3  $\nearrow$  eller fritt T4  $\nearrow$

Fritt jodid i kontrastmedel kan orsaka subklinisk eller klinisk hypertyreos inom 3 månader efter undersökning.

#### *Incidens bland vuxna*

I en fall-kontroll studie (USA) var jodkontrastmedel (DT och hjärkateteriseringar) associerat med ökad risk för utveckling av klinisk (overt) hypertyreos (TSH  $<0,1$  mIU/L; odds ratio 2.50; 95% KI, 1.06–5.93) [10]. I en taiwanesisk studie fann man jämfört med kontroller en femfaldigt ökad risk för hypertyreos efter undersökningar med jodkontrastmedel (DT, urografi, cholangiografi och angiografi) bland patienter med eutyreoid struma (hazard ratio 5.77, CI 2.64–12.62) [11].

I en meta-analys 2020 [4] omfattande 30 studier (25 prospektiva) mellan 1946 och 2018 (inklusive studier med högosmolära kontrastmedel, gallkontrastmedel och Lipiodol) var incidensen klinisk hypertyreos endast 0,4% (95% KI 0-0,12%) mellan 1 vecka och 30 dagar efter undersökningar med jod-KM.

I åtta prospektiva studier mellan 1996 och 2018 rapporterade ETA [1] en incidens av subklinisk och klinisk (overt) hypertyreos varierande mellan 0 och 9% respektive 0 och 10% efter undersökningar med låg-/isoosmolära jodkontrastmedel (huvudsakligen DT och coronarangiografi/-interventioner). Incidensen var högre i länder med jodbrist.

Två undersökningar från strumaområden i Europa med relativt hög frekvens av tyreoidnoduli (35% respektive 37%) rapporterade dock betydligt högre incidens av hypertyreos, en från Italien [12] med 10% subklinisk hypertyreos och en från Polen [13] med

15% klinisk hypertyreos 30 dagar efter coronarangiografi/-intervention. I en tysk studie baserad på 788 patienter från ett område med lågt jodintag och som genomgått elektiv koronarangiografi hade endast två patienter utvecklat subklinisk och ytterligare två overt hypertyreos, totalt 0,5%. Frekvensen subklinisk/overt hypertyreos före angiografierna, incidensen tyreoidnoduli (17%) och ålder var dock lägre i den tyska studien jämfört med de tidigare. I SCAPIS-studien (Swedish CardioPulmonary bioImage Study) hade ingen av 422 individer utvecklat overt hypertyreos vid kontroll av TSH, T3 och T4 4-12 veckor efter DT av koronarartärerna (preliminära data).

Nilsson och medarbetare beskrev tre fall av hypertyreos efter KM-förstärkt DT vid utredning av tumörsjukdom. I två av fallen fördröjdes tumörbehandlingen i två månader innan man fick kontroll på hypertyreosen [14].

#### *Kontraindikationer för jodkontrastmedel*

- Obehandlad overt hypertyreos (risk för försämring av hypertyreosen med mer svårbehandlad sjukdom, i sällsynta fall kan det leda till tyreotoxisk kris)
- Misstänkt/nydiagnostiserad tyreoidcancer där radiojodundersökning/-behandling kan bli aktuell (se nedan)

#### *Ökad risk för utveckling av overt hypertyreos efter undersökningar med jod-KM*

- Tidigare jod-KM inducerad hypertyreos
- Eutyroid uni-/multinodulär struma, risk för autonom funktion, en risk som är större för de som bor eller har bott i jodbristområden
- Graves sjukdom (giftstruma) med normala tyreoidaprover
- Obehandlad subklinisk hypertyreos
- Hypertyreos behandlad med tyreostatika i låg dos;  $\leq 3$  tabl/dag av tiamazol (Thacapzol, Tiamazol) eller propyltiouracil (Propycil eller Propyltiouracil)
- Genomgången tyreoidit senaste månaden

#### *Konsekvenser av utvecklad hypertyreos*

- För vissa patienter är det särskilt allvarligt att drabbas av hypertyreos:
- Äldre, hjärt-kärlsjuka och allmänt sköra individer
- Gravida då det medför risk för missfall, fosterdöd, förtidsbörd och allvarlig neonatal tyreotoxikos [15]

*Tillstånd utan risk att utveckla subklinisk/overt hypertyreos efter undersökningar med jod-KM*  
Graves sjukdom eller toxisk nodös struma som endera är:

- adekvat blockerad med tyreostatika; 4-6 tabl/dag av tiamazol (Thacapzol, Tiamazol) eller propyltiouracil (Propycil eller Propyltiouracil) och substituerad med levotyroxin ("block and replacement")
  - OBS! eventuell lågdosbehandling måste ersättas med adekvat blockering innan undersökning med jod-KM

- tidigare radiojodbehandlad och substituerad med levotyroxin (Levaxin/Euthyrox eller Tirosint) eller
- behandlad med total eller nära total tyreoidektomi och substituerad med levotyroxin

### Nuklearmedicinska undersökningar och radiojodbehandling

Tyreoideskintigrafi med  $^{99m}\text{Tc}$ -perteknetat och  $^{131}\text{I}$  för diagnostik och behandling av hypertyreos och tyreoidacancer påverkas vanligtvis under minst 3 månader efter undersökningar med vattenlösliga jod-KM, vilket kan ge vilseledande diagnostik [5]. Lipiodol kan hämma upptaget av jod i upp till två år. Observera att radiojodbehandling kan bli aktuell även efter tyreoidektomi.

Patienter utan anamnes eller kliniska tecken på tyreoidesjukdom behöver ej tyreoideprovtagning inför undersökningar med jod-KM.

*Rekommendationer vid ökad risk för jod-KM inducerad overt hypertyreos enligt ovan (se också "Lathund tyreoidesjukdom", [www.sfm.se/sidor/kontrastmedel](http://www.sfm.se/sidor/kontrastmedel))*

- TSH-mätning bör övervägas på riskpatienter före undersökning, speciellt patienter som kan drabbas extra hårt vid eventuell hypertyreos, t.ex. sköra äldre med kardiovaskulär sjukdom (ETA 3) och gravida
- Undvik om möjligt undersökningar med jod-KM
  - t.ex. DT-utredning av intratorakal struma kräver inte KM
- Om kontrastmedel är indicerat:
  - hos flertalet kan undersökningen utföras utan profylaktisk behandling med tyreostatika (ETA 8) men patienten bör informeras om att symtom på hypertyreos kan uppstå inom 3 månader efter undersökningen och i så fall bör tyreoidesjukdomen kontrolleras
  - följande kategorier bör i god tid före undersökningar med jod-KM diskuteras med endokrinolog avseende behov av profylax med tyreostatika och kaliumperklorat samt behov av kontroll av tyreoidesjukdomen efter undersökningen (ETA 13)
    - extra sköra patienter som inte bedöms tåla en eventuell hypertyreos (ETA 9)
    - patienter med tidigare jod-KM utlöst hypertyreos
    - hypertyreos behandlad med tyreostatika i låg dos
  - gravida med riskfaktorer för hypertyreos skall diskuteras med endokrinolog avseende uppföljning av tyreoidesjukdomen

*Rekommendationer nuklearmedicinska undersökningar och radiojodbehandling*

Tyreoideskintigrafi med  $^{99m}\text{Tc}$ -perteknetat och  $^{131}\text{I}$  för diagnostik och behandling av hypertyreos och tyreoidacancer kan påverkas upp till 3 månader efter undersökningar med vattenlösliga jod-KM. Oljehaltiga jod-KM kan hämma upptaget av radioaktivt jod i upp till två år.

## Hypotyreos

- Subklinisk utan/med symtom: TSH ↗ kombinerat med normalt fritt T3 & fritt T4
- Klinisk (overt) utan/med symtom: TSH ↗ kombinerat med fritt T4 ↘

### *Incidens bland vuxna*

I åtta prospektiva studier mellan 1996 och 2018 rapporterade ETA [1] en incidens av subklinisk och klinisk hypotyreos på 0-5,4% respektive 0-8,1% efter undersökningar med låg- och isoosmolära jod-KM (huvudsakligen DT och koronarangiografi/-interventioner). Incidensen var högre i länder med högt jodintag.

I en fall-kontroll studie (USA) var jodkontrastmedel (DT och hjärkateteriseringar) associerad med ökad risk utveckling av klinisk hypotyreos (definierad som TSH >10 mIU/L; odds ratio 3.05; 95% KI, 1.07– 8.72) [10]. I en taiwanesisk studie fann man en femfaldig ökad risk för hypotyreos efter undersökningar med jodkontrastmedel (DT, urografi, gallvägar och angiografi) bland patienter med eutyreoid struma jämfört med kontroller (hazard ratio 4.95, CI 2.15–11.40) [11].

Sammanfattningsvis är jod-KM inducerad hypotyreos sällsynt och oförutsägbar när den inträffar i tid vilket varierar från dagar till upp till 2 år [1].

### *Risikfaktorer jodinducerad hypotyreos*

- Autoimmun tyreoidit
- Postpartum tyreoidit, subakut tyreoidit eller amiodaroninducerad tyreotoxikos typ 2
- Atoxisk knölstruma
- Interferon- $\alpha$  terapi
- Partiell tyreoidektomi
- Njurinsufficiens
- Thalassemia major med upprepade blodtransfusioner
- Foster, prematura och fullgångna med komplicerande sjukdomar i nyföddhetsperioden

### *Gravida*

Om en gravid kvinna med riskfaktorer för jodinducerad hypotyreos utvecklar en hypotyreos, även subklinisk, efter en undersökning med jod-KM kan den neurologiska utvecklingen hos det väntade barnet försämrats [15]. Gravida som utvecklar hypotyreos, oavsett anledning, bör behandlas med tyroxin för att också säkerställa tillräcklig transplacentatransport av tyroxin till fostret i händelse av jod-KM inducerad hypotyreos hos fostret.

*Rekommendationer vid ökad risk för hypotyreos*

- Obehandlad subklinisk eller overt hypotyreos utgör ingen kontraindikation för undersökningar med jod-KM (ETA 8)
- Rutinmässig kontroll av tyreoidhormon rekommenderas ej efter undersökningar med jod-KM pga. att debuten av hypotyreos tidsmässigt är oförutsägbar
  - patienterna bör informeras om att försämring av hypotyreosen kan inträffa och om symtom uppstår skall de kontakta sin läkare för kontroll av tyreoidaprover
  - gravida med ökad risk för hypotyreos bör alltid kontrolleras noggrant med tyreoidaprover för att tidigt kunna justera eventuell hypotyreos

## **Barn**

### **Tyreoidedysfunktion när barn undersökts med jodkontrastmedel**

Följande text avseende undersökningar med jodkontrastmedel och risk för tyreoidedysfunktion på barn är en sammanfattning av Information från Läkemedelsverket 2020 [2]. Mängden fritt jodid i kontrastmedel vid en DT buk av ett nyfött barn redovisas i Tabell 1.

Medan både hyper- och hypothyreos förekommer efter undersökningar med jodkontrastmedel hos vuxna är hypothyreos den vanligaste rubbningen i tyreoidedysfunktionen hos barn. Det beror på oförmåga hos barn att ”fly” från den akuta Wolff-Chaikoff-effekten (se ovan om tyreoidedysfysiologi) medan de bakomliggande risktillstånden för jodinducerad hypothyreos är sällsynta. Incidensen hypothyreos efter undersökningar med jod-KM redovisas i Tabell 2. Risken förfaller negligerbar i samband med injektion av jod-KM för att fylla en central venkateter (CVK) för lägeskontroll (inget fall av hypothyreos bland 95 undersökta), detta under förutsättning att KM aspireras efter kontrollen, speciellt vid upprepade kontroller.

Hos barn yngre än tre år är adekvat tillgång till tyreoidedysfunktion helt nödvändigt för en normal neuropsykologisk utveckling, medan brist på tyreoidedysfunktion hos äldre barn kan ge signifikanta effekter på bland annat tillväxt.

Risk för utveckling av hypothyreos tycks förekomma oavsett hur kontrastmedlet administreras, och finns beskrivet vid bland annat intravaskulär, peroral, rektal och intrakavitär administration.

Risken för utveckling av hypothyreos efter undersökning med jodkontrastmedel är störst i nyföddhetsperioden (0-28 dagar) för:

- prematura barn (fram till och med 28 dagars korrigerad ålder)
- fullgångna barn med komplicerande sjukdom som till exempel
  - medfödda hjärtfel
  - tyreoidedysjukdom
  - annan svår sjukdom
  - njurfunktionsnedsättning

#### *Rekommendationer vid risk för hypothyreos hos barn*

- Undvik om möjligt undersökningar med jod-KM under nyföddhetsperioden
- Aspirera jod-KM i samband med CVK-kontroller
- Kontrollera TSH och fritt T4 dag 5-7 och dag 12-14 efter undersökning med jod-KM (ej kontroll av CVK) på alla prematura och fullgångna barn i nyföddhetsperioden med riskfaktorer. Om möjligt kontrollera TSH och fritt T4 även inför undersökningen

Baserad på en litteraturgenomgång rekommenderar Food and Drug Administration (FDA) i USA 2022 att alla barn under 3 år skall kontrollera tyreoidedysfunktionen inom tre veckor efter undersökningar med jodkontrastmedel [16]. American College of Radiology har starkt



ifrågasatt detta pga. ytterst bristfällig evidens och deras rekommendationer ligger i linje med våra [17].

**Tabell 1.** Mängd fritt jodid i förpackning respektive kropp baserat på procent av totalmängden bunden jod i kontrastmedlet vid en vanlig dos vid DT av buken.

		<b>Procent</b>	<b>Konc</b>	<b>Fritt jodid</b>	<b>Dos/kg</b>	<b>Vikt</b>	<b>Totalmängd</b>	
			mg I/mL	µg/mL	mg I/kg	Barn/vuxna	Barn/vuxna	
						kg	gram jod	µg fritt jodid*
USP	Max i förpackning	0,02	300	60	500	4/80	2/40	400/8 000
Rendl [3]	Min i förpackning	0,0008	300	2,4	500	4/80	2/40	16/320
Rendl [3]	Max i förpackning	0,013	300	39	500	4/80	2/40	260/5 200
ESUR [5]	Max vid produktion	0,017	300	50	500	4/80	2/40	336/6 720
ESUR [5]	Max efter 3-5 år	0,030	300	90	500	4/80	2/40	600/12 000
Rendl [3]	Frisättning 1 timme#	0,02	300	60	500	4/80	2/40	400/8 000
Rendl [3]	Frisättning 1vecka#	0,15	300	450	500	4/80	2/40	3 000/60 000

USP=United States Pharmacopeia angående iohexol 2011. <https://www.uspnf.com/official-text/accelerated-revision-process/accelerated-revision-history/iohexol-injection>, tillgänglig 2022-11-11.

ESUR= European Society of Urogenital Radiology.

\*Dagligt rekommenderat intag är 90, 120 och 150 µg för individer 1-8 år, 9-13 år respektive ≥14 år gamla [18].

#Frisättning av fritt jodid i kroppen efter intravaskulär injektion av 85 mL Optiray eller Iomeron, båda 300 mg I/mL.

**Tabell 2. Incidens hypotyreos hos barn efter undersökningar med jod-KM enligt referens [2]**

Ahmet, 2008[19]	Systematisk litteraturgenomgång, intravaskulära kontrastmedel i nyföddhetsperioden, 9 studier 1986-2000, 1 med HOKM	Behandlade för hypotyreos -fullgångna 6/72 (8,3%) -prematura 20/110 (18%)
Williams, 2017 [20]	Prospektiv, prematura <32 v. Kontroll av CVK, i majoriteten av fallen 2007-2012	0/95
Thaker, 2017 [21] (fel ref i LV)	Retrospektiv studie av barn <1 år med kongenitala hjärtfel, hjärtkateterisering med i.v. KM och/eller jodantiseptika i sb med hjärtkirurgi 2009-2012	Hjärtkat. 11/73 (15%) Hjärtkirurgi 8/21 (38%) Båda proced. 27/89 (30%) Nedsatt njurfunktion associerad med ökad risk
Härenstam, 2018 [22]	Prematura (<36 v) som utsattes för GI jod-KM <40 v. 2012-2017	TSH-stegring 32/73 (44%) Behandling 11/73 (15%)
Jick, 2019 [23]	Retrospektiv, 2320 barn <4 år, intravaskulärt KM 2008-2016	P.g.a. KM 0,90/1000 p-mån Annan orsak 0,43/1000 p-mån
Barr, 2016 [24]	Fall-kontroll studie av 870 barn <18 år med avvikande TSH-värden (84% hypotyreos), 870 eutyreoida kontroller	Signifikant ökad risk för hypotyreos efter us med jod-KM (DT, UCG & venografi), odds ratio 2,6 (95 % KI 1,43–4,72). 11 mån (median) mellan jod-KM och diagnos.

CVK=central venkateter, DT=datortomografi, GI=gastrointestinala, HOKM = högsmolärt kontrastmedel, p-mån = personmånader, KM=kontrastmedel, UCG=uretrocytografi

## **Fetal och neonatal tyreoidadysfunktion när modern fått jod-KM före eller under graviditeten**

Fetala tyreoida blir aktiv i början av andra trimestern och är ytterst känsliga för variationer i moderns jodkoncentration [25]. Överexposition av jodid leder till nedreglering av hormonsyntesen (Wolff-Chaikoff effekten) men fostret är oförmögen att ”fly” från denna effekt upp till 36:e graviditetsveckan.

En meta-analys publicerad 2021 [25] omfattade 26 studier varav 11 kohortstudier, 6 fallserier och 9 fallrapporter publicerade mellan 1973 och 2020.

### *Effekt av jod-KM givet före graviditeten (6 studier)*

Tre fallrapporter och tre retrospektiva kohortstudier (n=366) omfattande sammanlagt 369 barn i nyföddhetsperioden efter att modern undersökts med Lipiodol (n=290, 3-25 mL 480 mg I/mL) eller vattenlösligt jod-KM (n=64, IQR<sup>4</sup> 7,5 – 14 mL 250 mg I/mL) i samband med hysterosalpingografi (HSG) 1-12 månader före konception eller 6-61 månader före förlossningen.

I de tre fallrapporter beskrevs utveckling av fetal struma som gick tillbaka spontant i två fall och krävde intraamniotisk levotyroxin i ett fall.

I de tre kohortstudierna noterades ett fall av struma diagnostiserad vid födelsen. Totalt noterades i en japansk studie 5/212 (2,4%) fall av hypotyreos hos barnet vid födelsen varav en med spontan regress inom en månad medan fyra behandlades med levotyroxin under 2-21 månader. Dosen vid HSG var i tre av de fem fallen 10-20 mL Lipiodol (ej rapporterad i två fall) medan mediandosen var endast 8 mL i de fall som ej utvecklade hypotyreos[26]. Inga fall av tyreoidadysfunktion noterades i en holländsk studie där man i medeltal använde 9 mL (IQR 6,0 – 11,8 mL) Lipiodol i 76 fall och vattenbaserat jod-KM i 64 fall (se ovan angående dos). Dessa skillnader kan eventuellt också bero på ett högre jodintag i Japan pga. hög konsumtion av jod-innehållande sjögräs.

Bakgrundsincidensen av kongenital hypotyreos anges i Japan till 0,7% och i Nederländerna till 0,05% [26].

Baserat på kohortstudierna skattades risken (random effect model) för tyreoidadysfunktion efter HSG till 0,0% (95% KI: 0,0 – 2,9%).

HSG med Lipiodol vid infertilitet leder till högre frekvens av graviditet jämfört med vattenlösliga jod-KM [27]. HSG har i Sverige ersatts med hydrosonosalpingografi som utförs av gynekologer.

### *Effekt av amniofetografi (12 studier)*

En prospektiv och en retrospektiv kohortstudie samt tio fallserier eller fallrapporter avsåg amniofetografi. Baserat på kohortstudierna skattades risken (random effect model) för tyreoidadysfunktion efter amniofetografi till 2,25% (95% KI: 0,3 – 6,55%). Alla amniofetografier utom en utfördes i tredje trimestern. I studien där man användes 50 mL Renografina (diatrizoat, högosmolärt) 282 mg I/mL utvecklade inget barn (n=28) tecken på tyreoidadysfunktion. I studien där man använde Lipiodol (3-6 mL 480 mg I/mL) utvecklade 3,5% av barnen (n=75) hypotyreos i

---

<sup>4</sup> Interkvartilavstånd

nyföddhetsperioden med spontanregress i många fall. Detta kan jämföras med en bakgrundsrisk på 0,4% i västvärlden.

I fallserierna/-rapporterna användes både vatten- och oljelösliga kontrastmedel. Hypotyreos diagnostiserades i 23 av 24 fall. Elva barn hade struma. Tio behandlades med levotyroxin mellan 2,5 veckor och 18 månader. Inga neurologiska utvecklingsstörningar rapporterades.

Aminiofetografi för diagnostik av missbildningar (neurologiska och esofagointestinal atresi) utförs ej längre i Sverige.

#### *Urografi under graviditeten (n=2 studier)*

Inga fall av neonatal tyreoidadysfunktion noterades efter urografi i sammanlagt 17 fall trots förhöjda jodkoncentrationer i amnionvätskan i en studie.

#### *Datortomografi under graviditeten (n=6 studier)*

I fem retrospektiva kohortstudier och en fallrapport omfattade 525 barn som fötts efter att modern undersökts med jod-KM (24 – 74 gram jod) i samband med DT under graviditeten. DT utfördes under andre och tredje trimestern för diverse åkommor. Spontan övergående tyreoidadysfunktion noterades hos 3/525 barn (0,6%; 95% KI 0,12%, 1,7%).

#### *Sammanfattning*

Risken för neonatal tyreoidadysfunktion är låg om modern utsätts för jod-KM (speciellt vattenlösliga) före eller under graviditeten med undantag för aminiofetografi, en undersökning som ej längre utförs i Sverige.

#### *Rekommendationer*

- DT och andra undersökningar av gravida med vattenlösliga jod-KM bör om möjligt skjutas upp till post-partum
  - ingen kontroll av tyreoidfunktionen indicerad hos det nyfödda barnet annat än den som ingår i den neonatala screeningen 2:a levnadsdagen med undantag för prematura som också bör kontrolleras efter ytterligare en vecka

## Referenser

1. Bednarczuk T, Bris TH, Schima W, Zetting G, Kahaly GJ. 2021 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Iodine-Based Contrast Media-Induced Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J* 2021;10:269-284.
2. Läkemedelsverket. Användning av radiologiska kontrastmedel till barn. Läkemedelsverket, 2020. <https://www.lakemedelsverket.se/sv/nyheter/ny-rekommendation-for-anvandning-av-radiologiska-kontrastmedel-till-barn>.
3. Rendl J, Saller B. Schilddrüse und Röntgenkontrastmittel. Pathophysiologie, Häufigkeit und Prophylaxe der jodinduzierten Hyperthyreose. *Deutsches Ärzteblatt* 2001;98:A402-406.
4. Bervini S, Trelle S, Kopp PA, Stettler C, Trepp R. Incidence of Iodine-induced Hyperthyroidism after Administration of Iodinated Contrast during Radiographic Procedures: A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2020.
5. van der Molen AJ, Thomsen HS, Morcos SK. Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. *Eur Radiol* 2004;14:902-907.
6. Roti E, Uberti ED. Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2001;11:493-500.
7. Hudzik B, Zubelewicz-Szkodzińska B. Radiocontrast-induced thyroid dysfunction: is it common and what should we do about it? *Clinical endocrinology* 2014;80:322-327.
8. Lee SY, Rhee CM, Leung AM, Braverman LE, Brent GA, Pearce EN. A review: Radiographic iodinated contrast media-induced thyroid dysfunction. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015;100:376-383.
9. Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-Induced hypothyroidism. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2001;11:501-510.
10. Rhee CM, Bhan I, Alexander EK, Brunelli SM. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med* 2012;172:153-159.
11. Kornelius E, Chiou JY, Yang YS, Lo SC, Peng CH, Lai YR, Huang CN. Iodinated Contrast Media-Induced Thyroid Dysfunction in Euthyroid Nodular Goiter Patients. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2016;26:1030-1038.
12. Bonelli N, Rossetto R, Castagno D, Anselmino M, Vignolo F, Parasiliti Caprino M, Gaita F, Ghigo E, Garberoglio R, Grimaldi R, Maccario M. Hyperthyroidism in patients with ischaemic heart disease after iodine load induced by coronary angiography: Long-term follow-up and influence of baseline thyroid functional status. *Clinical endocrinology* 2018;88:272-278.
13. Skórkowska-Telichowska K, Kosińska J, Szymczak R, Tuchendler D, Tuchendler R, Telichowski A, Szajn G, Bolanowski M. Comparison and assessment of thyroid morphology and function in inhabitants of Lower Silesia before and after administration of a single dose of iodine-containing contrast agent during cardiac intervention procedure. *Endokrynologia Polska* 2012;63:294-299.
14. Nilsson H, Hallengren B, Lantz M. [Hyperthyroidism induced by iodine contrast media is hard to treat. Can lead to delayed therapy of tumors, as shown in two cases]. *Läkartidningen* 2013;110:1470-1472.
15. Jansson A, Alm J, Bremme K, Skjöldebrand-Sparre L, Werner S. Samarbete minskar riskerna vid sköldkörtelsjukdom och graviditet. Även mild hypotyreos hos modern kan hota fostrets neurologiska utveckling. *Läkartidningen* 2002;99:899-903.
16. FDA recommends thyroid monitoring in babies and young children who receive injections of iodine-containing contrast media for medical imaging. Children with underlying conditions and newborns at higher risk. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and->

- availability/fda-recommends-thyroid-monitoring-babies-and-young-children-who-receive-injections-iodine-containing: FDA Drug Safety Communication 03-30-2022 (Accessed 19 July 2022).
17. Wang CL, Asch D, Cavallo J, Dillman JR, Ellis JH, Forbes-Amrhein MM, Gilligan LA, Krishnan P, McDonald RJ, McDonald JS, Murphy BL, Mervak BM, Newhouse J, Pahade JK, Sumkin A, Weinreb JC, Weinstein S, Davenport MS. ACR Statement on Use of Iodinated Contrast Material for Medical Imaging in Young Children and Need for Thyroid Monitoring. *J Am Coll Radiol* 2022 Jun 7. Online ahead of print.
  18. Jod. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. 8, Iodine. Washington, DC: National Academies Press; 2001. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222323/>. Accessed April 1, 2016.
  19. Ahmet A, Lawson ML, Babyn P, Tricco AC. Hypothyroidism in neonates post-iodinated contrast media: a systematic review. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2009;98:1568-1574.
  20. Williams FL, Watson J, Day C, Soe A, Somisetty SK, Jackson L, Velten E, Boelen A. Thyroid dysfunction in preterm neonates exposed to iodine. *Journal of perinatal medicine* 2017;45:135-143.
  21. Thaker VV, Galler MF, Marshall AC, Almodovar MC, Hsu HW, Addis CJ, Feldman HA, Brown RS, Levine BS. Hypothyroidism in Infants With Congenital Heart Disease Exposed to Excess Iodine. *Journal of the Endocrine Society* 2017;1:1067-1078.
  22. Härenstan U, Reims A, Hafström O. Transient neonatal iatrogenic hypothyroidism due to iodinated contrast. Presented at the 57th annual meeting of the ESPE. 2018. Athens, Greece.
  23. Jick SS, Hedderston M, Xu F, Cheng Y, Palkowitsch P, Michel A. Iodinated Contrast Agents and Risk of Hypothyroidism in Young Children in the United States. *Invest Radiol* 2019;54:296-301.
  24. Barr ML, Chiu HK, Li N, Yeh MW, Rhee CM, Casillas J, Iskander PJ, Leung AM. Thyroid Dysfunction in Children Exposed to Iodinated Contrast Media. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2016;101:2366-2370.
  25. van Welie N, Portela M, Dreyer K, Schoonmade LJ, van Wely M, Mol BWJ, van Trotsenburg ASP, Lambalk CB, Mijatovic V, Finken MJJ. Iodine contrast prior to or during pregnancy and neonatal thyroid function: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2021;184:189-198.
  26. van Welie N, Roest I, Portela M, van Rijswijk J, Koks C, Lambalk CB, Dreyer K, Mol BWJ, Finken MJJ, Mijatovic V. Thyroid function in neonates conceived after hysterosalpingography with iodinated contrast. *Human reproduction (Oxford, England)* 2020;35:1159-1167.
  27. Dreyer K, van Rijswijk J, Mijatovic V, Goddijn M, Verhoeve HR, van Rooij IAJ, Hoek A, Bourdrez P, Nap AW, Rijnsaardt-Lukassen HGM, Timmerman CCM, Kaplan M, Hooker AB, Gijzen AP, van Golde R, van Heteren CF, Sluijmer AV, de Bruin JP, Smeenk MJJ, de Boer JAM, Scheenjes E, Duijn AEJ, Mozes A, Pelinck MJ, Traas MAF, van Hooff MHA, van Unnik GA, de Koning CH, van Geloven N, Twisk JWR, Hompes PGA, Mol BWJ. Oil-Based or Water-Based Contrast for Hysterosalpingography in Infertile Women. *N Engl J Med* 2017;376:2043-2052.

## **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 lokaliseringsdiagnostik 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, Reznik 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**

Myastenia gravis (MG) kan påverkas av en rad farmaka [1]. Exacerbation av MG-symtom med muskelsvaghet och andningspåverkan har också beskrivits efter administration av jodkontrastmedel [2]. Reaktionen kan möjligen vara sekundär till en ökad neuromuskulär blockad orsakad av kontrastmedlen (KM), möjligen genom interferens med kalciummedierad frisättning av acetylcholin [3, 4].

I en 2023 publicerad systematisk litteraturanalys av European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Contrast Media Safety Committee [2] fann man endast tre retrospektiva studier där man jämfört patienter med MG som genomgått intravenös KM-förstärkt DT (låg- och isoosmolära jod-KM) med kontrollgrupper av MG patienter som genomgått DT utan KM.

1. Somashekar et al. [5] rapporterade att 7/112 (6,3%, 95% KI 2,5%, 12,5%) i KM-gruppen och 1/155 (0,6%, 95% KI 0,02%, 3,5%) i kontrollgruppen ( $p=0,01$ ) fick förvärrade symtom inom ett dygn. Ingen skillnad efter 2-45 dagar. Sex patienter i KM-gruppen utvecklade respiratorisk försämring varav två allvarliga; en blev tillfälligt okontaktbar och den andra avled efter två dygn sekundärt till hypotension och utdragen grav hypoxi trots intubation. Den sjunde patienten utvecklade ökad muskelsvaghet. Två av 66 patienter med stabil sjukdom (3,0%, 95% KI 0,4%, 10,5%), två av 17 med förvärrade MG-symtom (11,8%, 95% KI 1,5%, 36,4%) och tre av 29 med nydiagnostiserad MG (10,3%, 95% KI 2,2%, 27,4%) utvecklade symtom.
2. Mehrizi et al. [6] rapporterade att ingen av 108 patienter i KM-gruppen, där dokumentation fanns angående förekomst eller avsaknad av reaktioner, eller 106 i kontrollgruppen utvecklade några myastena symtom, men uppföljningen begränsades enbart till omedelbart efter DT-undersökningen.
3. Rath et al. [7] rapporterade att 9/73 (12%) patienter i KM-gruppen och 2/52 (3,8%) i kontrollgruppen fick förvärrade symtom inom 30 dagar ( $p=0,12$ ), i medeltal efter 11 dagar respektive 13 dagar. Sex av nio patienter i KM-gruppen utvecklade myasten kris eller död, en i kontrollgruppen.

Studien av Mehrizi et al. var begränsad när det gällde beskrivningen av symtom före och efter undersökningen samt av patientkaraktäristiken i övrigt. De två andra studierna beskrev patientkaraktäristika och statistik mer i detalj och med likartad medicineringen i KM- och kontrollgruppen. Somashekar et al. fann ingen skillnad i MG symtom mellan grupperna före undersökningen, uppgifter vilka saknades hos Rath et al. som i stället angav antikroppsstatus. Kritisk granskning av förloppet av de nio patienterna med förvärrade symtom i KM-gruppen hos Rath et al. talade för att KM ej var orsaken, en granskning som saknades hos Someashekar et al. I båda studierna saknades uppgifter om typ och dos av KM. I två fallrapporter beskrivs utveckling av myasten kris omedelbart [8] respektive 2 timmar [9] efter KM-injektion.

### ***ESUR:s slutsatser***

Baserat på tre retrospektiva studier med evidensnivå nivå 4 (av 5; fallserier, fall-kohortstudier eller historiska kontrollerade studier) enligt Oxford Centre for Evidence Based Medicine 2011 drar ESUR följande slutsatser [2]:

- Intravenösa låg- och iso-osmolära jod-KM kan orsaka aggravering av MG-symtom inom 24 timmar efter injektion
- Den exakta incidensen är okänd, sannolikt mindre än 5%.

ESUR ger inga explicita rekommendationer angående användandet av jod-KM på patienter med MG. American College of Radiology skriver i sina rekommendationer 2023 [10] att MG är en relativ kontraindikation för jod-KM och en internationell konsensusgrupp utsedd av the Myasthenia Gravis Foundation of America konstaterade att jod-KM skall användas försiktigt och man ska vara observant på försämringar [1].

### ***SURF:s slutsatser och rekommendationer***

Systematiska sammanställningar av litteraturen indikerar en låg risk för exacerbation av MG efter intravaskulär injektion av jod-KM, särskilt om myastenin är under optimal behandling. I befintliga sammanställningar är det också svårt att med god säkerhet skilja ut vad som är orsakat av MG från symptom relaterade till annan sjuklighet. Överdriven försiktighet kan också leda till fördröjning eller underdiagnostik av behandlingsbar samsjuklighet.

I samarbete med Svenska Neuromuskulära Arbetsgruppen (SNEMA, [www.snema.se](http://www.snema.se)) och styrgruppen för MG-registret har vi utarbetat följande rekommendationer:

- Undersökning med jod-KM kan och ska göras om det är diagnostiskt relevant, och undersökningen bör då utföras på sjukhus snarare än röntgenavdelning i öppen vård
- Patienter med anamnes på myasteni-associerade bulbära (svårighet att svälja och tala) eller respiratoriska symptom bör observeras ineliggande ett dygn efter undersökning
- Patienten bör informeras om att i tidigt skede ta kontakt med vården vid tecken på försämring
- Vid frågor bör neurologbakjour kontaktas för second opinion

### **Referenser**

1. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz NL, Massey J, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman D, Verschuuren J. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology* 2021;96:114-122.
2. Geenen RWF, Roditi G, Bellin MF, Bertolotto M, Brismar T, Correias JM, Dekkers IA, Heinz-Peer G, Mahnken AH, van der Molen AJ, Quattrocchi CC, Radbuch A, Reimer P, Sebastià M, Stacul F, Romanini L, Clément O. Safe use of contrast media in myasthenia gravis: systematic review and updated European Society of Urogenital Radiology Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2023.
3. Eliashiv S, Wirguin I, Brenner T, Argov Z. Aggravation of human and experimental myasthenia gravis by contrast media. *Neurology* 1990;40:1623-1625.
4. Van den Bergh P, Kelly JJ, Jr., Carter B, Munsat TL. Intravascular contrast media and neuromuscular junction disorders. *Annals of neurology* 1986;19:206-207.
5. Somashekar DK, Davenport MS, Cohan RH, Dillman JR, Ellis JH. Effect of intravenous low-osmolality iodinated contrast media on patients with myasthenia gravis. *Radiology* 2013;267:727-734.
6. Mehri M, Pascuzzi RM. Complications of radiologic contrast in patients with myasthenia gravis. *Muscle & nerve* 2014;50:443-444.
7. Rath J, Mauritz M, Zulehner G, Hilger E, Cetin H, Kasprian G, Auff E, Zimprich F. Iodinated contrast agents in patients with myasthenia gravis: a retrospective cohort study. *Journal of neurology* 2017;264:1209-1217.
8. Khandelwal A, Shamim R. Low - osmolality contrast agents - A risk for myasthenics. *Neurology India* 2016;64:558-559.
9. Bonanni L, Dalla Vestra M, Zancanaro A, Presotto F. Myasthenia Gravis following Low-Osmolality Iodinated Contrast Media. *Case reports in radiology* 2014;2014:963461.
10. American College of Radiology. ACR Manual on contrast media. . Available at <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Contrast-Manual> 2023;Accessed Mars 07, 2024.

## **Kontrastmedelsinducerad encefalopati/neurotoxicitet**

Kontrastmedelsinducerad encefalopati (KME) är en sällsynt men välkänd komplikation till neurologiska angiografier och interventioner. Historiskt kan KME spåras tillbaka till introduktionen av cerebral angiografi av Egaz-Moniz i slutet av 1920-talet. I en systematisk översikt avseende neurologiska angiografier/interventioner identifierades 48 rapporterade fall i litteraturen sedan 1970 [1] och med en incidens varierande från 0,3 till 3,6% har rapporterats [1, 2]. KME har också rapporterats i samband med coronara angiografier/interventioner med en incidens på 0,06% [3]. Enstaka fall har också rapporterats vid DT [2, 4, 5]. Ett fall av gadoliniuminducerad encefalopati efter MRT har också rapporterats och som antogs orsakad av fritt gadolinium på en patient med njursvikt [6].

Neurologiska symtom omfattar encefalopati (förvirring), kortikal blindhet, krampanfall, fokala neurologi och nedsatt vakenhetsgrad. Det relativt vanliga och övergående "flimmer för ögonen" kan vara en lindrigare variant av samma fenomen [7].

Patofysiologiskt har man diskuterat direkta neurotoxiska effekter, ökad permeabilitet i blod-hjärnbarriären (vilket KM-uppladdning talar för), vasokonstriktion och ödem. En idiosynkratisk snarare än en dos-beroende reaktion har också diskuterats.

KME har rapporterats för både låg- och iso-osmolära jod-KM. Enligt en systematisk översikt [1] debuterade neurologiska symtom under eller omedelbart efter en undersökning hos hälften av patienterna medan övriga hade en mediantid på 2 timmar till debut (interkvartilavstånd 1-5 timmar).

Majoriteten av fallen hade patologiskt fynd vid DT eller MRT. De vanligaste fynden är kortikal eller subarachnoidal KM-uppladdning vid CT (KM injicerat i samband med undersökningen som utlöste symtomen), svullnad med utplånade sulci, förlust av grå-/vitsubstans differentiering och gyriforma hyperintensiteter vid T2.

Diagnosen KME är en uteslutningsdiagnos sedan man med CT eller helst MRT uteslutit både tromboemboliska och hemorragiska orsaker, kombinerat med den tämligen snabba regressen av symtomen.

Behandlingen är symtomatisk med kramplösande farmaka, steroider och hydrering. Kompletta regress av kliniska symtom och radiologiska fynd har noterats i över 80% av fallen. Midazolam har angetts som lämplig premedicinering inför en eventuellt upprepad KM-exponering hos patienter med tidigare KME [7].

**Referenser**

1. Quintas-Neves M, Araújo JM, Xavier SA, Amorim JM, Cruz ESV, Pinho J. Contrast-induced neurotoxicity related to neurological endovascular procedures: a systematic review. *Acta neurologica Belgica* 2020.
2. Mentzel HJ, Blume J, Malich A, Fitzek C, Reichenbach JR, Kaiser WA. Cortical blindness after contrast-enhanced CT: complication in a patient with diabetes insipidus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1114-1116.
3. Dattani A, Au L, Tay KH, Davey P. Contrast-Induced Encephalopathy following Coronary Angiography with No Radiological Features: A Case Report and Literature Review. *Cardiology* 2018;139:197-201.
4. Deb-Chatterji M, Schäfer L, Grzyska U, Gelderblom M. Stroke-mimics: An acute brainstem syndrome after intravenous contrast medium application as a rare cause of contrast-induced neurotoxicity. *Clinical neurology and neurosurgery* 2018;174:244-246.
5. Yao LD, Zhu XL, Yang RL, Zhang MM. Cardiorespiratory arrest after iso-osmolar iodinated contrast injection: A case report of contrast-induced encephalopathy following contrast-enhanced computed-tomography. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e24035.
6. Maramattom BV, Manno EM, Wijdicks EF, Lindell EP. Gadolinium encephalopathy in a patient with renal failure. *Neurology* 2005;64:1276-1278.
7. Linder R, Rück A. Kontrastinducerad encefalopati – ovanlig och dramatisk biverkning till jodbaserat medel. 2020;117:20059.

## 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 µg) 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 (se kapitlet Thyreoida och fritt jodid i kontrastmedel).

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

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

## Amning

I en studie på get återfanns endast 0,7 procent a. v den administrerade dosen av iobitridol (Xenetix) och 1,6 procent av iohexol (Omnipaque) i mjölken [2, 3]. I en humanstudie omfattande sex kvinnor med normal njurfunktion fann man att 0,5 procent av den tillförda iohexoldosen passerade över till modersmjölken under 24 timmar med de högsta koncentrationerna efter 3–6 timmar och med en halveringstid på 15 till 108 timmar [4]. Studier på vuxna har visat att mindre än 1 procent av tillfört jodkontrastmedel resorberas genom intakt tarmvägg [9]. Om man kan förmoda att sammaförhållanden råder hos barn med intakt tarm skulle således högst 0,005 procent av mammans kontrastmedelsdos nå barnets cirkulation. Det är knappast troligt att en sådan låg dos kontrastmedel skulle ge barnet några biverkningar, såvida det inte redan är överkänsligt mot kontrastmedel. Hos patienter med aktiv inflammatorisk tarmsjukdom ökar absorptionen av jodkontrastmedel marginellt, från 0,3% i kontroller till 0,64% av tillförd oral dos hos de med inflammatorisk tarmsjukdom procent [5]. En ökad absorption kan också ske i nyföddhetsperioden innan tarmmognaden är färdig.

### *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.

Se Bilaga för amningsgruppering av jod-KM

### **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. Bourrinet P, Dencausse A, Havard P, et al. Transplacental passage and milk excretion of iobitridol. *Invest Radiol* 1995;30:156-8.
4. Nielsen ST, Matheson I, Rasmussen JN, et al. Excretion of iohexol and metrizoate in human breast milk. *Acta Radiol* 1987;28:523-6.
5. Halme L, Turunen U, Tuominen J, et al. Comparison of iohexol and lactulose-mannitol tests as markers of disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:695-701.

## Bilaga. Klassificering av läkemedel för bruk under graviditet enligt Fass 2022

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. Jodkontrastmedel omfattas generellt av kategori B, dvs. ”I 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”. 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 inte indikerat ökad uppkomst* av fosterskador eller andra skadliga effekter på reproduktionsprocessen.

B:2 Reproduktionstoxikologiska studier på djur är *bristfälliga eller saknas*, men tillgängliga data indikerar inte ökad uppkomst av fosterskador eller andra skadliga effekter på reproduktionsprocessen.

B:3 Reproduktionstoxikologiska studier på djur *har indikerat ökad uppkomst* av fosterskador eller andra skadliga effekter på reproduktionsprocessen, vilkas betydelse för människan bedömts vara oklar.

## Gruppering av läkemedel för bruk under amning enligt Fass 2022

Grupp I: Passerar ej över i modersmjölk.

Grupp II: Passerar över i modersmjölk men risk för påverkan på barnet är osannolik med terapeutiska/diagnostiska doser.

Grupp III: Passerar över i modersmjölk i sådana mängder att det finns risk för påverkan på barnet även med terapeutiska/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.

## Graviditet och amning enligt FAS-texten 2022

Kontrastmedel	Graviditet		Amning	
	Kategori	Rekommendation	Kategori	Rekommendation
Iohexol (Omnipaque)	B2	Kan ges om nytta överstiger riskerna för modern och fostret och där läkaren bedömer att undersökningen är nödvändig.	II	Amning kan fortsätta som vanligt efter administrering av jodhaltiga kontrastmedel till modern
Iopromid (Ultravist)	B3	Under graviditet bör Ultravist, tills ytterligare erfarenhet föreligger, ges först efter särskilt övervägande	IVa	Säkerheten för barn som ammas har inte undersökts. Det är inte troligt att barn som ammas påverkas
Ioversol (Optiray)	B1	Relationen mellan risk och nytta måste övervägas noga. Om ett bättre och säkrare alternativ finns tillgängligt bör röntgenundersökning med kontrastmedel undvikas.	IVa	Det är inte känt om ioversol utsöndras i modersmjölken. Med hänsyn till den potentiella biverkningsrisken bör avbrytning av amning för en dag övervägas.
Iodixanol (Visipaque)	B1	Ska endast administreras under graviditet om nytta bedöms vara större än de risker som modern och fostret utsätts för och där läkaren bedömer att undersökningen är nödvändig.	IVa	Amning kan fortsätta som vanligt efter administrering av jodhaltiga kontrastmedel till modern.
Iomeprol (Iomeron)	B1	Signifikant ökad postnatal dödlighet hos avkomman sågs hos råttor, dock enbart vid doser som är högre än föreslagna maximala humandoser för Iomeron. Fördelarna med röntgenundersökning med eller utan kontrastmedel bör därför mot denna bakgrund noggrant övervägas mot risktagande.	II	Iomeron kan användas vid amning.

## 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 kärlsträngen 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, hyaluronidas, 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 – 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 laborietest**

NSAID, COX-2 hämmare, aminoglykosider, amfotericin, cisplatin, mitomycin, ciklosporin,	Riskfaktorer för KMN
Diuretika	Kan leda till dehydrering och ökad risk för KMN, CAVE ”forcerad diures” 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 – 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 kramptröskeln 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.