

REKOMMENDATIONER FÖR KONTRASTMEDEL (KM) VID MAGNETRESONANSTOMOGRafi (MRT)

*Rekommendationerna syftar till att förebygga negativa effekter av
intravaskulära kontrastmedel vid Magnetresonanstomografi*

SFMRs arbetsgrupp för kontrastmedel

Innehållsförteckning

ALLMÄNT OM MR-KONTRASTMEDEL	3
HUVUDTYPER AV KONTRASTMEDEL, FARMAKO-KINETIK OCH FUNKTION	3
<i>Paramagnetiska kontrastmedel</i>	3
<i>Ferromagnetiska substanser</i>	3
<i>Superparamagnetiska kontrastmedel</i>	3
<i>Påverkan på T1 och T2</i>	3
<i>Extracellulära kontrastmedel</i>	3
<i>Intestinala kontrastmedel</i>	3
<i>Leverspecifika kontrastmedel</i>	3
<i>Kombinerade extracellulära och leverspecifika kontrastmedel</i>	3
<i>Kontrastmedel för MR-angiografi</i>	3
<i>Extracellulära ospecifika kontrastmedel</i>	3
<i>Organspecifika kontrastmedel</i>	3
Kontrastmedel med specificitet till det retikuloendoteliala systemet	3
Hepatocyt-specifika kontrastmedel	4
Kombinerade extracellulära och leverspecifika kontrastmedel	4
<i>Kontrastmedel för MR-angiografi</i>	4
KONTRASTMEDELSINTERAKTIONER	4
MR-KONTRASTMEDEL VID NEDSATT NJUR-FUNKTION	4
<i>Förberedelser av patient som skall erhålla Gd-kontrastmedel</i>	4
<i>Skattat clearance</i>	5
<i>Vårt förslag på användande av skattat clearance vid MRT</i>	5
<i>Teoretiskt resonemang för beräkningarna av hur Gd-kontrastmedel belastar njurarna</i>	5
FÖRBEREDELSE MOT OCH ÅTGÄRDER VID BIVERKNINGAR	5
NEFROGEN SYSTEMISK FIBROS (NSF)	5
MYASTENIA GRAVIS	6
GRAVIDITET	6
BARN.....	6
FÖRFATTARE OCH ANSVARIGA FÖR DOKUMENTET	6
REFERENSER	7
<i>Pseudoallergiska/allergiska reaktioner</i>	7
<i>Kreatinin som markör för glomerular filtration och när skall det tas?</i>	7
<i>Skattad glomerulär filtration och dosering av kontrastmedel</i>	7
<i>Kontrastmedelsindicerad nefropati</i>	7
<i>Dialys av kontrastmedel</i>	7
<i>Gadoliniumkontrastmedel och risk för njurskada vid röntgenundersökningar</i>	7
<i>Nefrogen Systemisk Fibros (NSF)</i>	8
<i>Myastenia gravis</i>	8
<i>Graviditet och amning</i>	8
<i>Extravasering av kontrastmedel</i>	8
<i>Interaktion med andra läkemedel</i>	8

Allmänt om MR-kontrastmedel

Kontrastmedel vid MRT ändrar signalintensitet genom att selektivt förändra protonernas relaxationstider i vävnader innehållande kontrastmedlet. Till skillnad från barium och joderade kontrastmedel vid konventionell radiologi, är effekten av kontrastmedlet **indirekt**. Signalen i bilden kommer inte av själva kontrastmedlet i sig, utan genom interaktion mellan kontrastmedlet och vävnaden.

Antalet opariga elektroner i atomens yttre elektronskal bestämmer effekten av kontrastmedlet vid MRT. Därav är Fe³⁺, Mn²⁺ och Gd³⁺ atomer med lämpliga egenskaper. Ett kontrastmedels förmåga att vid en given koncentration minska vävnadens relaxationstid benämnes relaxivitet .

Huvudtyper av kontrastmedel, farmakokinetik och funktion

Paramagnetiska kontrastmedel

Har magnetiska egenskaper endast i närvaro av ett externt magnetfält.

Ferromagnetiska substanser

Har magnetiska egenskaper även i frånvaro av ett externt magnetfält.

Superparamagnetiska kontrastmedel

Har både paramagnetiska och ferromagnetiska egenskaper.

Påverkan på T1 och T2

MR-kontrastmedel reducerar antingen T1 eller T2 eller både och. Paramagnetiska kontrastmedel reducerar både T1 och T2. Superparamagnetiska kontrastmedel reducerar huvudsakligen T2 (eller T2*).

Extracellulära kontrastmedel

Gadolinium-DTPA; (Magnevist[®], Bayer Schering Pharma)

Gadobutrol; (Gadovist[®], Bayer Schering Pharma)

Gadodiamide; (Omniscan[®], GE healthcare)

Gadolinium-DOTA; (Dotarem[®], Gothia/Guerbet)

Gadoteridol; (Prohance[®], Initios Medical AB/Bracco)

Intestinala kontrastmedel

Ferrumoxil ; (Lumirem[®] Gothia/Guerbet)

Leverspecifika kontrastmedel

Nanopartiklar av järnoxid (SPIO); (Endorem[®] Gothia/Guerbet)

Ferucarbotran (SPIO); (Resovist[®], Bayer Schering Pharma)

Mangafodipirtrinatium (Mn-DpDp); (Teslascan[®] GE healthcare)

Kombinerade extracellulära och leverspe-cifika kontrastmedel

Gadobendimeglumin; (Multihance[®] Initios Medical AB/Bracco)

Gd- EOB-DTPA; (Primovist[®], Bayer Schering Pharma)

Kontrastmedel för MR-angiografi

Gadofosvesettrinatium ; (Vasovist[®] Bayer Schering Pharma)

Gadobendimeglumin; (Multihance[®] Initios Medical AB/Bracco)

Gadobutrol; (Gadovist[®] Bayer Schering Pharma)

Extracellulära ospecifika kontrastmedel

I normala vävnader diffunderar under den första passagen cirka 50 % av i blodbanan cirkulerande Gd-DTPA ut i extracellulära vävnader. Så småningom inträder ett jämviktstillstånd när Gd-koncentrationen i plasma och det extracellulära rummet är lika.

Effekt-koncentrationsförhållandet i vävnaden för extracellulära MR-kontrastmedel är ej rätlinjigt. Vid en viss koncentration så kommer signalökningen beroende på T1 effekten att upphävas på grund av effekten av kortare T2. Grad av påverkan på relaxationstider efter intravenös injektion av gadoliniumbaserade kontrastmedel beror av ett flertal, i CNS sex faktorer: 1) Fysiologiska och histologiska egenskaper i vävnaden, mikrovaskularisering 2) distributionsvolymen 3) koncentrationen och dosen av kontrastmedel 4) vävnadens relaxationstider 5) kontrastmedlets relaxivitet 6) MR-utrustningens hård- och mjukvara där såväl fältstyrka som pulssekvensparametrar spelar en viktig roll.

Organspecifika kontrastmedel

Kontrastmedel med specificitet till det retikuloendoteliala systemet

Bygger på principen att ultrasmå partiklar (30-150nm) avlägsnas från blodet via det retikuloendoteliala systemet. Nanopartiklar av järnoxid (Endorem[®]) injiceras som intravenös infusion utspädd i 5% glukoslösning under minst 30 minuter. Den vanligaste bieffekten är lumbal smärta under infusionen, som kan stävjas genom att minska infusionshastigheten. Kontrastmedlet tas upp i Kupfferceller i levern. Effekten av kontrastmedlet är reduktion av T2, vilket på T2-viktade bilder syns som mörkare lever och mjälte. Kontrastmedlet ökar potentiellt möjligheten att upptäcka fokala förändringar i levern jämfört med nativa T2-viktade bilder. Kontrastmedlet kan även användas för att karakterisera fokala leverförändringar avseende innehåll av Kupfferceller såsom fokal nodulär hyperplasi. Resovist[®] är ett leverspecifikt RES-kontrastmedel som kan administreras med intravenös bolusinjektion. Efter 8-10 minuter erhålls signalreduktion i normalt leverparenkym på T2*- och T2-viktade bilder vilket möjliggör förbättrad detektion av fokala leverförändringar.

Hepatocyt-specifika kontrastmedel

Bygger på principen att små lipofila molekyler utsöndras hepatobiliärt. MnDpDp (Teslascan[®]) tas upp av hepatocyter och utsöndras via gallvägarna. Kontrastmedlet ges som intravenös infusion med hastighet 2-3 ml/sek (totalt 35 ml för 70 kg person). Det binds sedan till makromolekyler i levern och har därför en stark effekt med förkortning av levervävnadens T1-relaxationstid. Effekten av medlet syns på T1-viktade bilder där levern blir ljusare. Metastaser i levern är mörkare än levern på T1-viktade bilder. Även primära levertumörer är oftast, men inte alltid, mörkare än levern, men högt differentierad hepatocellulära tumörer kan ta upp MnDpDp i varierande grad. Även upptag av MnDpDp i metastaser från neuroendokrina tumörer finns beskrivet. Kontrastmedlet ökar känsligheten för att upptäcka fokala förändringar. Kontrastmedlet tas även upp i bland annat pancreas och binjurar.

Kombinerade extracellulära och leverspecifika kontrastmedel

Ett extracellulärt kontrastmedel kopplas till en lipofil substans. På detta sätt skapas ett nytt kontrastmedel som förutom egenskaper hos extracellulära kontrastmedel även tas upp av hepatocyter. Kontrastmedlet kommer därefter att elimineras via två separata vägar, dels via glomerulär filtration i njurarna, dels genom utsöndring via gallan. Gadobendimeglumin (Multihance[®]) ges som intravenös bolusinjektion eller långsam injektion i en dos motsvarande 0,1-2 ml/kg kroppsvikt (motsvarar totalt 7-14 ml för 70 kg person). Genom att kontrastmedlet liksom rena extracellulära kontrastmedel huvudsakligen verkar genom att förkorta den T1-relaxationstiden, registreras effekten som ökad signal på T1-viktade bilder. Utöver sedvanlig bildtagning vid dynamisk och statisk undersökning med extracellulära kontrastmedel kan upptag i hepatocyter registreras med T1-viktade bilder 40-120 min efter injektion [4].

Gd-EOB-DTPA (Primovist[®]) är ett liknande kombinerat kontrastmedel som till 50 % tas upp i hepatocyter och utsöndras via gallan. Resterande del utsöndras via njurarna. Även detta kontrastmedel kan injiceras som en intravenös bolusinjektion i dosen 0,1 ml/kg kroppsvikt. Det hepatocyt-specifika upptaget på T1-viktade bilder kan här ses redan efter 10 minuter.

Kontrastmedel för MR-angiografi

Gadofosfosvovet (Vasovist[®]) är ett gadoliniumbaserat kontrastmedel för intravenöst bruk som binds till humant serumalbumin och som därigenom ökar kontrastmedlets halveringstid i blodbanan jämfört med icke-proteinbindande kontrastmedel. Vasovist är det hittills enda kliniskt tillgängliga MR-kontrastmedel av denna typ som kallas 'blood-pool agent'.

Andra MR-kontrastmedel med användningsområde för MR-angiografi är Gadobendimeglumin (Multihance[®]) som genom sin höga relaxivitet ger motsvarande T1-effekt i motsvarande lägre volymer än andra gadoliniumkontrastmedel. Kontrastmedlet Gadobutrol (Gadovist) är också tänkt att användas för MR-angiografi då det har dubbel molär koncentration av gadolinium (1 mmol/ml vs 0,5 mmol/ml) jämfört med övriga gadoliniumbaserade kontrastmedel.

Kontrastmedelsinteraktioner

Allmänt rekommenderas att inte genomföra två undersökningar med kontrastmedel, till exempel DT med jodkontrast samt MRT med kontrastmedel under samma dygn. Ett skäl till detta är den ökade potentiella belastning på njurarna detta medför. Ett annat skäl är att det vid kontrastmedelsreaktion kan försvåra möjligheterna att veta vilket medel patienten reagerat mot. Patienter som reagerat mot jodhaltiga kontrastmedel har något ökad risk för att reagera för Gadoliniumbaserade kontrastmedel, 3,7 gånger högre risk i en rapport av Niendorf och medarbetare 1991.

MR-kontrastmedel vid nedsatt njurfunktion

De vanligaste kontrastmedlen för MRT är de extracellulära Gd-chelaterna. Dessa kontrastmedel har många likheter farmakokinetiskt med våra jodkontrastmedel. Dessa är högggradigt hydrofila, ej proteinbundna molekyler som filtreras fritt av njurarna och ej återabsorberas. Undantag finns, se avsnitt som beskriver de olika typerna av Gd-kontrastmedlen i helhet.

En likhet med jodkontrastmedel är att dessa Gd-kontrastmedel också kan försämra njurfunktionen temporärt eller permanent, d.v.s de är potentiellt nefrotoxiska. Allmänt har ansetts att Gd-kontrastmedel ej är nefrotoxiska. Detta är fel. Dock är belastningen på njurarna efter en MR-undersökning med Gd-kontrastmedel mycket lägre då den molära dosen är mycket lägre. Hos patienter som har de för jodkontrastmedel kända riskfaktorerna och får en hög dos Gd-kontrastmedel är dock risken inte försumbar (1). Det finns relativt få studier inom området med intravenös administrerat Gd-kontrastmedel. Flera av resonemangen hämtas från vetenskapliga antaganden med kunskap om molekylerna, farmakokinetik och djurförsök (2).

Förberedelser av patient som skall erhålla Gd-kontrastmedel

Normalt behövs inga förberedelser.

Vid administration till patient som skall få hög dos och har kända riskfaktorer för nefrotoxicitet, se nedan, skall man i likhet med jodkontrastmedel vara försiktig med dosering och vara noggrann med hydrering såväl före som efter undersökningen.

Vår bedömning är att de riskfaktorer som räknas upp nedan och är hämtade från ESUR (www.esur.org) också kan tillämpas för MR-kontrastmedel.

- Nedsatt njurfunktion, speciellt i kombination med diabetes mellitus.
- Dehydrering.
- Försämrad njurgenomblödning, hypoxi, hjärtinsufficiens, hypotension och andra tillstånd som akut kan försämra njurfunktionen.
- Hög ålder; >70 år.
- Samtidig administration av andra nefrotoxiska droger; NSAID, aminoglykosider, cisplatin, etc.

- Väg också in möjligheten av nära förestående stora kirurgiska ingrepp eller behov av förnyade/andra kontrastmedelsundersökningar.

Skattat clearance

Hos en frisk patient utan misstanke på nedsatt njurfunktion gör vi bedömningen att man inte behöver göra en beräkning av skattat clearance.

Vid misstanke på nedsatt njurfunktion bör en beräkning av skattat clearance göras. Denna görs som för jodkontrastmedel ex-vis med programmet OmniVis[®] som tillhandahålls av GE-Healthcare eller med annat motsvarande program. På internet finns också ett flertal sidor som kan användas, se 2 länkar nedan:

<http://www.syddpath.stvincents.com.au/other/CalcsCrClCGumol.htm>

eller

<http://www.globalrph.com/cgi-bin/crcl.cgi>

Vårt förslag på användande av skattat clearance vid MRT

- Om patienten endast skall genomgå MR-undersökning är den viktiga informationen om skattat clearance är under 30 ml/min, se avsnitt om NSF.
- Om patienten skall genomgå MR-undersökning inom ett dygn före röntgenundersökning med jodkontrastmedel så gäller: a) Om patienten genomgår MR-undersökning med så kallad enkeldos Gd-kontrastmedel (= 0,1 mmol/kg kroppsvikt eller 0,2 ml/kg kroppsvikt) reducera skattat clearance med 10 ml/min då säker dos jodkontrastmedel beräknas. Vid större dos av Gd-kontrastmedel, ex-vis MR-angiografi eller trippeldos MRT-hjärna, reducera skattat clearance på motsvarande sätt med 20 ml/min.
- Röntgenundersökning inom ett dygn före MR-undersökning. Om patienten har nedsatt njurfunktion och vid röntgenundersökning administrerats så mycket kontrast som är säkert utifrån beräkning med OmniVis[®] så bör MR-undersökningen skjutas minst ett dygn framåt. Var noga med hydrering. Eventuellt försök få indikation på att njurfunktionen ej försämrats med nytt kreatinivärde.
- Om patienten har administrerats mindre mängd jodkontrastmedel än den som anses som säker dos med OmniVis[®] så skall det finnas ett "utrymme kvar" om minst 10 respektive 20 ml/min för att ge Gd med så kallad enkeldos respektive högre dos.
- För en patient med lägre vikt blir belastningen lägre av Gd-kontrastmedlet eftersom dosering sker efter vikt. Något mindre marginal vid beräkningarna kan då användas.

Teoretiskt resonemang för beräkningarna av hur Gd-kontrastmedel belastar njurarna

- Antagande enligt ovan att Gd-kontrastmedel belastar njurarna på motsvarande sätt som jodkontrastmedel.
- Exempel: patient med kraftigt nedsatt njurfunktion och med skattat clearance på 20 ml/min. Icke-joniskt, ratio 3 kontrastmedel, har 3 jodatomer per molekyl som belastar njuren. Vid dosen 20 gram jod blir den molära dosen av

jodkontrastmedelsmolekyler => 20 gram jod i millimol => 20000 mg / (3*127) = 52 mmol jodkontrastmedelsmolekyler.

- Gd-kontrastmedel har 1 gadoliniumatom bundet till ett chelat och med ett Gd-kontrastmedel som är joniskt och har 2 katjoner så ger den så kallade enkeldosen 0,1 mmol/kg = 0,3 mmol/kg belastning på njurar.
- För en 70 kg's person blir detta => 70 * 0,3 = 21 mmol molekyler, d.v.s mindre än hälften av den osmotiska belastning som jodkontrastmedlet ger enligt beräkning ovan.
- Om patienten istället genomgår MR-angiografi, eller annan undersökning, med så kallad trippeldos blir belastningen 3 * 21 mmol = 63 mmol molekyler, d.v.s något mer än den osmotiska belastning som jodkontrastmedlet ger enligt beräkning ovan.

Förberedelser mot och åtgärder vid biverkningar

Reaktionerna efter Gd-kontrast-medelstillförel liknar dem man ser med jodkontrast. För beskrivning och åtgärd av dessa hänvisas till avsnitt för jodkontrastmedel på SFMRs hemsida under riktlinjer. Direktlänk till behandlingsschema från hemsidan:

http://www.sfmr.se/sok/download/kontrast/KM_reaktioner_behandlingsoversikt.pdf

Nefrogen Systemisk fibros (NSF)

Nefrogen systemisk fibros (NSF) är en sällsynt sjukdom hos patienter med kronisk njursjukdom som första gången beskrevs 1997 och som nyligen associerats med administration av extracellulära Gd-kontrastmedel. Sjukdomen som diagnosticeras genom hudbiopsi karakteriseras av hudfibros och kan även angripa inre organ och leda till död. Riskpatienter är de med gravt nedsatt njurfunktion eller i dialys som får extracellulärt Gd-kontrastmedel. Med anledning av ovanstående så har läkemedelsverket följande rekommendationer:

- Omniscan och Magnevist (Gadodiamide resp. Gadopentat dimeglumin) är kontraindicerade för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Omniscan är även kontraindicerad för patienter som har genomgått eller ska genomgå levertransplantation.
- På grund av ofullständigt utvecklad njurfunktion hos nyfödda och barn upp till 1 års ålder bör Omniscan och Magnevist användas till dessa patienter först efter noggrant övervägande.
- För andra kontrastmedel, som i likhet med Omniscan och Magnevist innehåller gadolinium, gäller att användning vid gravt nedsatt njurfunktion bör ske efter noggrant övervägande. Rekommendationer kan med kort varsel ytterligare skärpas beroende på hur rapportering av NSF-fall utfaller. Man bör därför kontinuerligt följa läkemedelsverkets information.

Av dessa rekommendationer följer att:

- För att fånga upp riskpatienter för NSF behöver man på MR-remissen ange om patienten har gravt nedsatt njurfunktion och i sådana fall ge ett mått på njurfunktionen (GFR eller kreatinin inkl längd och vikt).

I USA gick FDA först ut med en gräns på <60 ml/min/1,73 m² i GFR för riskpatienter. Numera sedan maj 07 har gränsen sänkts till GFR < 30 ml/min/1,73 m², dvs samma gräns som svenska läkemedels-verket har angett. Skillnaden är att man i USA varnar för alla Gd-baserade kontrastmedel i samma grad.

Det är viktigt att poängtera att mycket är oklart om orsakssammanhanget mellan NSF och Gd-kontrastmedel och att ny kunskap tillförs fortlöpande.

Myastenia gravis

Andningsstillstånd har beskrivits både i samband med jod- och gadolinium-KM och trots behandling med kolinesterashämmare.

Kontrastmedel bör endast ges om det är nödvändigt och med narkosberedskap för omedelbar behandling med kolinesterashämmare och intubering.

Graviditet

Kontrastmedel ges inte om MRT utförs under graviditet. Gd-kontrastmedel passerar in i placentacirkulationen och sväljs av fostret från amnionvätskan, cirkulerar via fostrets gastrointestinalkanal, via blodcirkulationen och

njurarna ut i fostrets urin. Hittills saknas kunskap om hur Gd-kontrastmedel på detta sätt kan rensas från amnionvätskan.

Amning kan fortsätta utan uppehåll; om modern känner tveksamhet kan hon göra 24h amningsuppehåll efter undersökningen (lämpligt att använda bröstpump före undersökningen för att spara undan mjölk till dygnet efter).

Barn

För varje GD-kontrastmedel finns olika indikationer för barn. Några generella rekommendationer för barn vad avser indikationer eller doser finns således ej utan information hämtas från respektive läkemedelsbeskrivning i Fass.

Författare och ansvariga för dokumentet

Håkan Ahlström, professor i radiologi, Uppsala universitet, hakan.ahlstrom@akademiska.se

*Lennart Blomqvist universitetslektor docent
Röntgenkliniken Karolinska Universitetssjukhuset
Solna, lennart.k.blomqvist@ki.se*

*Peter Leander docent, Diagnostiskt Centrum,
UMAS, Malmö, peter.leander@med.lu.se*

Referenser

Flera av referenserna gemensamma och hämtade från SFMRs rekommendationer för användning av jodkontrastmedel

Pseudoallergiska/allergiska reaktioner

Lasser EC, Berry CC, Mishkin MM, Williamson B, Zheutlin N, Silverman JM. Pretreatment with corticosteroids to prevent adverse reactions to nonionic contrast media. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;162:523-526.

Morcos SK, Thomsen HS. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol.* 2001;11:1267-75.

Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA; Contrast Media Safety Committee, ESUR. Prevention of generalized reactions to contrast media: a consensus report and guidelines. *Eur Radiol.* 2001;11:1720-8.

Thomsen HS, Morcos SK; Contrast Media Safety Committee, ESUR. Management of acute adverse reactions to contrast media. *Eur Radiol.* 2004;14:476-81.

Webb JA, Stacul F, Thomsen HS, Morcos SK; Members Of The Contrast Media Safety Committee, ESUR. Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. *Eur Radiol.* 2003;13:181-4.

Brockow K et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005;60:150-158.

Kanny G et al. T cell-mediated reactions to iodinated contrast media: evaluation by skin and lymphocyte activation test. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:179-85.

Kreatinin som markör för glomerular filtration och när skall det tas?

Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: New insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;1933-1953.

National Kidney Foundation (NKF) hemsida, <http://www.kidney.org/>

Thomsen HS, Morcos SK; Members of Contrast Media Safety Committee, ESUR. In which patients should serum creatinine be measured before iodinated contrast medium administration? *Eur Radiol.* 2005;15:749-754.

Choyke PL, Cady J, DePollar SL, Austin H (1998) Determination of serum creatinine prior to iodinated contrast media: is it necessary in all patients? *Tech Urol* 4:65-9.

Skattad glomerulär filtration och dosering av kontrastmedel

Nyman U, Hietala SO, Hellström M, Aspelin P, Björkdahl P, Albrechtsson U, Magnusson A, Måre K, Törnquist C, Ringertz H, Sterner G, Westberg G, Berne C. Jodhaltiga röntgenkontrastmedel och nefropati - nya rekommendationer. Skattat kreatininclearance ger bättre bedömning av njurfunktion och dos. *Läkartidningen* 2003;100:840-8.

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

Kontrastmedelsindicerad nefropati

Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. Review. *AJR* 2004;183:1673-89.

Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, ESUR. *Eur Radiol.* 1999;9:1602-13.

Barrett B, Parfrey PS. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *NEJM* 2006;354:379-386.

Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA 3rd, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328-34.

Dialys av kontrastmedel

Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA; Contrast Media Safety Committee, ESUR. Dialysis and contrast media. *Eur Radiol.* 2002;12:3026-30.

Marenzi G, Bartorelli A. Renal replacement therapies. In: contrast-induced nephropathy, editors Antonio Bartorelli, Giancarlo Marenzi. Taylor & Francis, Oxford, UK, 2006.

Gadoliniumkontrastmedel och risk för njurskada vid röntgenundersökningar

Nyman U, Elmståhl B, Leander P, Nilsson M, Golman K, Almen T. Are gadolinium-based contrast media really safer than iodinated media for digital subtraction angiography in patients with azotemia? *Radiology.* 2002 May;223:311-8.

Elmståhl B, Nyman U, Leander P, Chai CM, Frennby B, Almen T. Gadolinium contrast media are more nephrotoxic than a low osmolar iodine medium employing doses with equal X-ray attenuation in renal arteriography: an experimental study in pigs. *Acad Radiol.* 2004;11:1219-28.

Elmståhl B. Are gadolinium contrast media really less nephrotoxic iodine agents in radiographic examinations? A comparison in relation to their ability to attenuate x-rays in a pig model. Lund University Faculty of Medicine Doctoral Dissertation Series 2006:9. ISBN 91-85481-36-X.

Thomsen HS, Almen T, Morcos SK; Contrast Media Safety Committee, ESUR. Gadolinium-containing contrast media for radiographic examinations: a position paper. *Eur Radiol.* 2002;12:2600-5.

Nefrogen Systemisk Fibros (NSF)

Food and Drug Administration (2006) Public Health Advisory: gadolinium-containing contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI): Omniscan, OptiMARK, Magnevist, ProHance, and MultiHance. Available at http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gadolinium_agents.htm. Accessed 07 Sept 2006

<http://www.mhra.gov.uk>; the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) <http://www.esur.org>; and the International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research (ICNFDR) <http://www.icnfd.org>.

Läkemedelsverket. <http://www.lakemedelsverket.se>

Myastenia gravis

Frank JH, Cooper GW, Black WC, Phillips LH 2nd. Iodinated contrast agents in myasthenia gravis. *Neurology* 1987;37:1400-1402.

Eliashiv S, Wirguin I, Brenner T, Argov Z. Aggravation of human and experimental myasthenia gravis by contrast media. *Neurology* 1990;40:1623-1625.

Nordenbo AM, Somnier FE. Acute deterioration of myasthenia gravis after intravenous administration of gadolinium-DTPA. *Lancet* 1992;340:1168.

Rocha Mde S, Bacheschi LA. Exacerbation of myasthenia gravis by contrast media. *AJR* 1994;162:997.

Konen E, Konen O, Katz M, Levy Y, Rozenman J, Hertz M. Are referring clinicians aware of patients at risk from intravenous injection of iodinated contrast media? *Clin Radiol* 2002;57:132-135.

Graviditet och amning

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.

SBU Rapport 158. Blodpropp - förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism. 2002; volym 3, appendix IV.

Extravasering av kontrastmedel

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.

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.

Interaktion med andra läkemedel

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.