

Retningslinjer for
undersøgelse af nyresyge
patienter med kontraststoffer
- med særligt fokus på
gadoliniumholdige
kontraststoffer ved MR-
skanning

Retningslinjer for undersøgelse af nyresyge patienter med kontraststoffer - med særligt fokus på gadoliniumholdige kontraststoffer ved MR-skanning

Redaktion

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

Emneord: Retningslinje, nyresygdom, MR-skanning, kontraststof, gadolinium, nefrogen systemisk fibrose

Sprog: Dansk

URL: <http://www.sst.dk>

Version: 1,0

Versionsdato: 18. september 2009

ISSN-nr:

Format: pdf

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen

Forord

Følgende retningslinjer er udarbejdet af en arbejdsgruppe under Sundhedsstyrelsen med deltagelse af repræsentanter fra Dansk Radiologisk Selskab, Dansk Selskab for Medicinsk Magnetisk Resonans, Dansk Nefrologisk Selskab, Dansk Urologisk Selskab og Dansk Karkirurgisk Selskab samt en af Sundhedsstyrelsen udpeget ad hoc sagkyndig i diagnostisk radiologi. Arbejdsgruppens medlemmer fremgår af bilag 3. Derudover har Lægemiddelstyrelsen deltaget i Sundhedsstyrelsens møder med arbejdsgruppen. Nefro-urologiudvalget under Dansk Pædiatrisk Selskab takkes for at have bidraget aktivt i udarbejdelsen af retningslinjerne.

Baggrunden for retningslinjerne er, at en gruppe svært nyresyge danske patienter formodes at have fået nefrogen systemisk fibrose (NSF) efter anvendelse af gadoliniumholdige kontrastmidler ved MR-skanning. På den baggrund har Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse anmodet Sundhedsstyrelsen om en sundhedsfaglig redegørelse med et fremadrettet sigte.

Arbejdsgruppen fik til opgave at udarbejde retningslinjer for den fremtidige anvendelse af kontraststoffer ved radiologiske undersøgelser af nyresyge patienter med særligt fokus på gadoliniumholdige kontraststoffer ved MR-skanning. Heri indgår en beskrivelse af NSF, de sundhedsfaglige problemstillinger, afgrænsning af problemet ift. patientgruppe og undersøgelsestyper med inddragelse af eksisterende internationale retningslinjer og litteratur. De herværende retningslinjer har primært fokus på udredning af svært syge nyrepatienter, herunder på prætransplantationsundersøgelser samt indikationerne herfor. Retningslinjerne indeholder også anbefalinger for den generelle vurdering af nyrefunktion forud for anvendelse af kontraststoffer.

For de herværende retningslinjer, som for kliniske retningslinjer i øvrigt, gælder, jf. autorisationsloven, at den enkelte sundhedsperson er forpligtet til at udvise omhu og samvittighedsfuldhed i sin faglige virksomhed, herunder ved den konkrete vurdering af om der evt. kan være grundlag for i et konkret tilfælde at afvige fra en klinisk retningslinje. Ved afvigelser fra de kliniske retningslinjer bør dette journalføres og patienten informeres derom.

Sundhedsstyrelsen vil gerne takke arbejdsgruppen for deres store indsats. Arbejdsgruppen har løftet en betydelig opgave hermed.

Sundhedsstyrelsen
18. september 2009

Lone de Neergaard
Chef for Sundhedsplanlægning

Indhold

1	Sammenfatning	1
2	Indledning	2
3	Baggrund	2
3.1	Definition af nyresygdom	2
3.2	Kontraststoffer ved radiologiske undersøgelser	2
3.2.1	Kontraststoffer til MR-skanninger	2
3.2.2	Kontraststoffer til CT skanning og andre røntgenundersøgelser	3
3.2.3	Kontraststoffer til UL-skanning	4
3.3	Nefrogen systemisk fibrose (NSF)	4
3.3.1	Beskrivelse af NSF	4
3.3.2	Diagnosticering af NSF	5
3.3.3	Nøglefakta om NSF	5
3.3.4	Hypoteser om udvikling af NSF	5
4	Anbefalinger	6
4.1	Bestemmelse af nyrefunktion	6
4.2	Anvendelse af MR-kontraststof til nyresyge patienter	6
4.3	MR-angiografi hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion	8
4.4	Andre MR-undersøgelser hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion	9
4.5	Specifik anbefaling vedrørende karforhold forud for nyretransplantation	9
4.6	Specifik anbefaling for børn (under 18 år)	10
4.7	Specifik anbefaling til kontrolskema for MR-skanning	10
	Bilag 1. Flowchart vedr. MR med kontrast	11
	Bilag 2. Flowchart vedr. prætransplantationsundersøgelser af karforhold	12
	Bilag 3. Flowchart vedr. MR med kontrast, børn 0-2 år	13
	Bilag 4. Flowchart vedr. MR med kontrast, børn 3-18 år	14
	Bilag 5. GFR referenceområde 0-15 år	15
	Bilag 6. Medlemmer af arbejdsgruppen	16
	Referenceliste	17
	Litteratur	17
	WEB referencer	19

1 Sammenfatning

Nyresygdom vurderes ved hjælp af målinger af den såkaldte glomerulære filtrationsrate (GFR). Nedsat nyrefunktion defineres i denne sammenhæng som $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ for voksne. Billeddiagnostisk udredning af nyresyge patienter kan være en nødvendig procedure ved behandling af nyresygdom og komorbiditet – og særlig forud for transplantation. De billeddiagnostiske undersøgelser omfatter røntgenundersøgelser, konventionelle angiografier (DSA), CT-skanninger, ultralydskanninger (UL-skanninger) og MR-skanninger. Alle undersøgelserne med undtagelse af DSA kan foretages med og uden kontraststof afhængigt af indikation.

Ved røntgenbaserede undersøgelser herunder CT-skanning er der ofte behov for anvendelse af jodholdigt kontraststof, der, specielt ved forud eksisterende nyresygdom, kan medføre kontraststofinduceret nefropati (CIN). Ved MR-skanning med kontrast anvendes gadoliniumholdige MR-kontraststoffer, der har været tilgængelige siden 1990'erne. Disse var tidligere anset som et sikkert alternativ til de jodholdige røntgenkontraststoffer hos patienter med nedsat nyrefunktion. Gadoliniumholdige kontraststoffer udskilles helt overvejende via nyrerne.

Visse gadoliniumbaserede MR-kontraststoffer er sat i forbindelse med nefrogen systemisk fibrose (NSF) hos patienter med akut eller kronisk nyreinsufficiens. Risikoen for NSF varierer mellem stofgrupperne. Størstedelen af patienter med svært nedsat nyrefunktion, der har fået MR-kontraststof, udvikler ikke NSF. Nefrogen systemisk fibrose har kun været kendt i en kortere årrække. Sygdommen er beskrevet første gang i 2000 og blev sat i forbindelse med gadoliniumholdige kontraststoffer i 2006. Aktuelt kendes 814 formodede NSF patienter internationalt, heraf 74 formodede tilfælde i Danmark. NSF er en tilstand med aktiv fibrosedannelse i hud samt i nogle tilfælde i lunger, hjerte og hjernehinden. NSF varierer betragteligt i sværhedsgrad fra betydelig påvirkning af det daglige funktionsniveau til lettere, eventuelt overvejende kosmetiske gener. Der er ingen dokumenteret medicinsk behandling af NSF.

Ved kendt nyresygdom eller mistanke herom bør der før MR-skanning med gadoliniumholdigt kontraststof foretages bestemmelse af nyrefunktionen ved estimering af GFR (eGFR) beregnet ud fra P-kreatinin, køn og alder, og hos børn beregnet ud fra P-kreatinin, køn, alder og højde (se 4.1).

MR-kontraststoffer bør kun anvendes til nyresyge patienter, når der er en tvingende indikation herfor. Ved tvingende indikation forstås, at der er en begrundet mistanke om patologi, der med fordel kan belyses med MR-skanning med kontraststof, og hvor andre billeddannende metoder har været forsøgt eller skønnes uegnede. Ved indikation for MR-skanning med kontraststof bør anbefalingerne samt flowchart 1, 3 og 4 følges (bilag 1, 3 og 4). Hos nyresyge bør man, såfremt man har mulighed for det, anvende ikke-kontrastbaserede MR-teknikker.

Ved vurdering af karforhold forud for evt. nyretransplantation bør anbefalingerne samt flowchart 2 følges (bilag 2). Alle patienter bør vurderes med hensyn til alder, tilstedeværelse af diabetes mellitus samt mistanke om arteriel eller venøs sygdom. Ved tilstedeværelse af risikofaktor eller abnorm undersøgelse af pulsforhold i a. femoralis eller abnormt perifert blodtryk inkl. tåtryk bør der gennemføres UL-skanning af bækkenkar. Ved unormale forhold ved UL-skanning, eller hvis UL ikke er mulig, anbefales så vidt muligt MR-angiografi uden kontraststof. Der kan udføres CT-angiografi med kontrast, hvis den eksisterende nyrefunktion er klinisk betydningsløs, ellers MR-angiografi med lavrisiko-kontraststof og lavdosisteknik.

2 Indledning

Billeddiagnostisk udredning af nyresyge patienter er en nødvendig procedure ved behandling af nyresygdom og komorbiditet. Særlig forud for transplantation er omfattende undersøgelser nødvendige (Kälble 2009).

De billeddiagnostiske undersøgelser omfatter røntgenundersøgelser, konventionelle angiografier (DSA), CT-skanninger, ultralydskanninger (UL-skanninger) og MR-skanninger. Alle undersøgelserne på nær DSA kan foretages med og uden kontraststof afhængigt af indikation.

Ved billeddiagnostisk udredning af nyresyge patienter udgør MR-skanninger kun en beskedent del af de billeddiagnostiske undersøgelser. I 2008 var under 5 % af de udførte undersøgelser MR-skanninger, og heraf anslås højst 20 % at være med gadoliniumholdigt kontraststof. Dette tal er dog ikke beskrivende for aktuel praksis, som har ændret sig betydeligt inden for den senere tid, hvor anvendelsen af gadoliniumholdigt kontraststof til nyresyge er reduceret væsentligt.

3 Baggrund

3.1 Definition af nyresygdom

Nyresygdom vurderes ved hjælp af målinger af den såkaldte glomerulære filtrationsrate (GFR).

Ved kronisk nyresygdom anses en nyrefunktion for moderat nedsat ved GFR 30-60 ml/min/1,73 m² (CKD stadium 3) (Winearls 2009) og svært nedsat ved GFR < 30 ml/min/1,73 m² (CKD stadium 4). Terminal nyreinsufficiens er betegnelsen ved GFR < 15 ml/min/1,73 m² (CKD stadium 5). Voksne med GFR > 60 opfattes udelukkende som nyresyge, hvis de samtidigt har persisterende mikroalbuminuri, proteinuri eller hæmaturi, eller hvis der er påvist strukturelle nyreforandringer, eller en biopsi har vist kronisk nyresygdom (CKD stadier 1 og 2).

Eksakt bestemmelse af nyrefunktion kræver nuklearmedicinsk metode. Ud fra P-kreatinin, patientens alder og køn kan estimeret GFR (eGFR) beregnes (se 4.1), idet P-kreatinin ikke er tilstrækkelig som mål for nyrefunktionen. Hos børn estimeres GFR ud fra P-kreatinin, alder, køn og højde. Ved akut nyresygdom kan såvel P-kreatinin som eGFR være misvisende for aktuel nyrefunktion.

3.2 Kontraststoffer ved radiologiske undersøgelser

3.2.1 Kontraststoffer til MR-skanninger

Gadoliniumholdige MR-kontraststoffer har været tilgængelige siden 1990'erne, og enkelte har været godkendt i tredobbelt dosis siden sidste halvdel af 90'erne. Standarddosis for de fleste gadoliniumholdige MR-kontraststoffer er 0,1 mmol/kg (enkelt dosis). MR-kontraststoffer var tidligere anset som et sikkert alternativ til de jodholdige røntgenkontraststoffer hos patienter med nedsat nyrefunktion, idet tidlige studier havde vist, at patienterne ikke udviklede kontraststofinduceret nefropati (CIN) (Buhaescu 2008). MR-kontraststoffer har derfor været anvendt i dobbelt eller tredobbelt dosis (0,2-0,3 mmol/kg) i forbindelse med MR-angiografi og MR-venografi.

I alle gadoliniumbaserede MR-kontraststoffer er gadolinium keleret for at minimere frigivelsen af frit gadolinium. Kontraststofferne kan inddeles efter kelatets kemiske natur i lineære og makrocycliske. Såvel inden for de lineære som makrocycliske findes der ioniske og ikke-ioniske kontraststoffer. Den kemiske stabilitet af kelatet samt risikoen for transmineralisering med zink og andre anioner dvs. Ca, Fe, Cu m.fl., hvorved der frigøres gadolinium, varierer mellem stofgrupperne. De mest stabile MR-kontraststoffer er de makrocycliske (Gadovist, Dotarem og ProHance), idet frigørelse af gadolinium fra disse makrocycliske kelater er en energikrævende proces, herefter følger lineære ioniske (Magnevist og Multihance), og de mindst stabile er de lineære non-ioniske kontraststoffer (Omniscan og Optimark) (Frenzel 2008).

Gadoliniumholdige kontraststoffer elimineres helt overvejende renalt og er formodet, ved svært nedsat nyrefunktion, at kunne medføre NSF.

Et enkelt leverspecifikt MR-kontraststof indeholdende superparamagnetiske jernoxid nanopartikler (Endorem) er markedsført. Dosis derfor nedsættes ikke hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

3.2.2 Kontraststoffer til CT skanning og andre røntgenundersøgelser

CT-skanning, CT-angiografi, DSA og visse røntgenundersøgelser betinger ofte anvendelse af jodholdigt kontraststof, som er potentielt nyreskadeligt (ESUR 2009). Risikoen for at udvikle CIN ved svær nyrefunktionsnedsættelse og samtidig brug af iodholdige kontraststoffer kan være så høj som 12-26 % (Wong 2007). Udviklingen af CIN er associeret til øget morbiditet og mortalitet.

Hyppigheden af CIN hos patienter med forhøjet P-kreatinin efter i.v. administration er uden klinisk betydende forskel for alle lavosmolære jodholdige kontraststoffer (Iohexol, Iomeron, Omnipaque, Optiray, Ultravist, Visipaque, Xenetix) (Heinric 2009).

Flere studier har samstemmende vist, at hyppigheden af CIN hos patienter med forhøjet P-kreatinin efter intraarterielt kontraststof er større ved anvendelse af Omnipaque/Iohexol end Visipaque. Ultravist er sammenlignet med Visipaque (Nie 2008) hos patienter med let til svær nyreinsufficiens efter intraarterielt kontraststof, og Visipaque gav færre tilfælde af CIN. To studier har sammenlignet Hexabrix med Visipaque, og det ene viste mindre hyppighed af CIN hos patienter med forhøjet P-kreatinin efter intraarterielt kontraststof i gruppen, der fik Visipaque (Jo 2006), mens det andet studie ikke kunne reproducere dette fund (Mehran 2009). Der er ikke dokumenteret en forskel i hyppigheden af CIN hos patienter med nyresygdom efter intraarterielt kontraststof for de lavosmolære jodholdige kontraststoffer Opiray (Rudnick 2008) og Iomeron (Heinrich 2009) i forhold til hyppigheden ved anvendelse af Visipaque. Der foreligger ikke litteratur, der sammenligner forskel i hyppigheden af CIN hos patienter med nyresygdom efter intraarteriel kontraststof for det lavosmolære jodholdige kontraststof Xenetix med Visipaque.

Ved intraarteriel anvendelse af jodholdigt kontraststof har Visipaque vist lavere eller samme hyppighed af CIN sammenlignet med de øvrige lavosmolære kontraststoffer og anbefales til intraarteriel anvendelse specielt koronarangiografi hos patienter med nedsat nyrefunktion (King III 2008).

Endvidere anvendes bariumsulfatpræparater til undersøgelse af mave-tarmkanalen samt oliebaseret kontraststof til hysterosalpingografi og lymfografi. Ingen af disse kontraststoffer anses for nyreskadelige (medicin.dk).

Gadoliniumholdige kontraststoffer må aldrig anvendes som kontraststof til røntgenundersøgelser.

3.2.3 Kontraststoffer til UL-skanning

Ultralydkontraststoffer er ikke kendt nyreskadelige, men der tilrådes forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion grundet manglende erfaring (EFSUMB 2008, medicin.dk).

3.3 Nefrogen systemisk fibrose (NSF)

3.3.1 Beskrivelse af NSF

NSF er først beskrevet i den medicinske litteratur i 2000 (Cowper 2000) med den først rapporterede case i 1997. Sygdommen blev sat i forbindelse med brug af gadoliniumholdige kontraststoffer i 2006 (Gröbner 2006), hvor 5 af 9 patienter med svært nedsat nyrefunktion udviklede NSF efter MR skanning med Omniscan. Det første danske studie (Marckmann 2006) rapporterede 13 tilfælde af Omniscan-relateret NSF, alle hos patienter med svært nedsat nyresygdom. I 2001 blev der etableret et internationalt register for NSF-patienter (Cowper 2009), og i august 2009 er der ind rapporteret 814 patienter internationalt (Eudravigilance-databasen), I Danmark er der indberettet 74 formodede tilfælde af NSF per august 2009 (Lægemiddelstyrelsen). Man må dog formode, at det reelle antal NSF-ramte er højere. Den eksisterende litteratur om NSF og gadolinium er præget af retrospektive studier med små patientserier.

NSF er en tilstand med aktiv fibrosedannelse. Oprindeligt blev NSF betragtet som en ren hudlidelse, men det er nu veldokumenteret, at der også optræder fibrose af adskillige andre organer, herunder lunger, hjerte, og dura, og at lidelsen derfor er systemisk.

Der er fortsat forskel i beskrivelsen af sygdomsbillederne ved NSF. Et dansk studie (Marckmann 2008) har vist et sygdomsbillede indeholdende en akut inflammatorisk fase (de første par måneder), en overgangsfase og en sen fibrotisk fase (senere end 6 måneder efter sygdomsdebut). Den akutte fase er præget af erytem, spændt hævelse, kløe og smerte svarende til afficerede hudområder, typisk begge ben fra ankler til knæniveau. Herudover ses neurologiske symptomer (paræstesi, dysæstesi, hyperalgesi), almensymptomer (utilpashed, nedsat appetit, søvnløshed og nedtrykthed) samt for et mindretal dyrkningsnegativ gastroenterit og pneumoni. Den sene fase i den typiske form er præget af læderagtig fortykkelse og stivhed af huden, oftest svarende til benene og med en symmetrisk fordeling. Hudfibrosen vil ofte være forbundet med nedsat led bevægelighed af ankler og knæ medførende forringet eller i værste fald tab af gangfunktionen. Kløe og smerte af afficerede hudområder kan vedblivende være markant. Mindre hyppige sensymptomer kan være pareser (motorisk og sensorisk axonal degeneration), kardial arytmie og lungeinsufficiens som udtryk for fibrotiske forandringer af nerver, hjertemuskel og lungevæv. Den intellektuelle kapacitet påvirkes ikke.

NSF varierer betragteligt i sværhedsgrad fra patient til patient. I det danske studie (Marckmann 2008) fandtes omkring 50 % at have påvirkning af det daglige funktionsniveau, mens andre 50 % kun har lettere, eventuelt overvejende kosmetiske gener. Svære tilfælde af NSF anses generelt forbundet med øget mortalitet. NSF er også beskrevet at have en forløbsform, hvor det akutte stadium forløber symptomfattigt og ikke erkendes, og hvor senstadiet domineres af atrofi af hud og underhud, pareser, lungesyntomer eller andet.

Der er ingen dokumenteret medicinsk behandling af NSF. Intensiv fysioterapi kan forebygge eller mindske kontrakturdannelser. Generhvervelse af nyrefunktion ved nyretransplantation har i flere tilfælde medført markant reduktion af NSF-symptomer.

3.3.2 Diagnosticering af NSF

Der er ingen internationalt anerkendt konsensus omkring diagnosticering af sygdommen. Cowper (Cowper 2008) har opstillet en diagnosticeringsmetode baseret på hudforandringer og hud-histologi, som dog ikke kan anvendes til at identificere patienter med atypiske eller manglende hudforandringer samt patienter med NSF i sent stadium.

Udredning bør omfatte dermatologisk vurdering inkl. dyb hudbiopsi ved hudforandringer, neurofysiologisk undersøgelse ved pareser samt lungemedicinsk vurdering ved lungeinsufficiens. NSF diagnosen stilles, såfremt patientens anamnese, aktuelle kliniske fremtræden og hudbiopsi er forenelig med NSF, og alternative forklaringer kan udelukkes med rimelig sikkerhed. Tydelig tidsmæssig relation til forudgående eksposition for gadoliniumholdigt kontrastmiddel og/eller påvisning af gadolinium i hudbiopsi bestyrker diagnosen (Cowper 2008).

3.3.3 Nøglefakta om NSF

- NSF er beskrevet hos patienter med akut eller kronisk nyreinsufficiens og hepatorenalt syndrom, som har været udsat for visse MR-kontraststoffer indeholdende gadolinium (Broome 2008). Der er enkelte rapporter, der har identificeret NSF patienter uden forudgående gadoliniumeksposition, men det er kontroversielt (Wahba 2007). NSF er ikke set i andre patientgrupper (Prince 2008).
- NSF kan optræde dage, uger, selv måneder efter administration af gadoliniumholdigt kontraststof.
- De fleste tilfælde af NSF er associeret med anvendelse af Omniscan og det næststørste antal efter administration af Magnevist. Forskellen i hyppighed af NSF er ikke udtryk for forskelle i markedsandele.
- Hyppigheden af NSF (Broome 2007, Broome 2008, Rydahl 2008) efter Omniscan udsættelse hos patienter med $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ varierer mellem 0,4 % (Prince 2008) og 55 % (Grobner 2006) afhængig af bl.a. dosis, antal eksponeringer, nyrefunktion, hæmodialyse mv.

3.3.4 Hypoteser om udvikling af NSF

Patogenesen for udvikling af NSF er ikke fuldt klarlagt, men følgende hypoteser er rejst:

- Frigørelsen af gadolinium fra MR-kontraststoffer er sat i forbindelse med udvikling af NSF, da NSF primært er set efter anvendelse af Omniscan, der er det kontraststof, som har den største frigivelse af gadolinium. Gadolinium kan desuden påvises i hudbiopsier fra NSF-ramte patienter (Abraham 2008).
- Størstedelen af patienter med svært nedsat nyrefunktion, der har fået MR-kontraststof, udvikler ikke NSF. Andre kofaktorer, der kan spille en rolle, er acidose, hyperfosfatæmi, erythropoitin behandling, kirurgiske procedurer, trombose, oxidativ stress, endothelial skade, jernterapi og hypercalcæmi.

4 anbefalinger

4.1 Bestemmelse af nyrefunktion

Estimeret GFR (eGFR) kan beregnes ud fra P-kreatinin, køn og alder og er anvendeligt i daglig praksis. Dette er beskrevet udførligt i en rapport udarbejdet af Dansk Selskab for Klinisk Biokemi og Dansk Nefrologisk Selskab ("Metoder til vurdering af nyrefunktion og proteinuri") (DSKB 2009).

Følgende algoritmer foreslås til beregning af eGFR:

For voksne (MDRD formel):

$$eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (P\text{-kreatinin } (\mu\text{M})/88,4)^{-1,154} \times (\text{alder } (\text{år}))^{-0,203} \times 0,742 \text{ (hvis kvinde)}$$

For børn (Schwartz formel, hvor k er en funktion af barnets alder):

$$eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (k \times \text{højde}) / (P\text{-kreatinin } (\mu\text{M})/88,4)$$

Analyserne kan udføres på Internettet via:

Voksne: http://nephron.org/MDRD_GFR.cgi

Børn: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculatorPed.cfm

Laboratoriets analysemetode for p-kreatinin afgør, om der afkrydses i feltet "Creatinine methods recalibrated to be traceable to IDMS (isotope dilution mass spectrometry)".

Ved nyresygdom eller mistanke herom bør der foretages bestemmelse af nyrefunktionen (eGFR) før MR-skanning med kontraststof. Hvis der er tale om kronisk nyresygdom, accepteres en bestemmelse, som er foretaget indenfor den seneste måned forud for MR-skanningen. I relation til anvendelse af MR med kontraststof er det rimeligt at betragte voksne personer med eGFR > 60 ml/min/1,73 m² og børn over 2 år med eGFR > 80 ml/min/1,73 m² som nyreraske. For børn under 2 år henvises til referencekurve for børn (se bilag 5).

Ved en akut forløbende nyresygdom kan eGFR være misvisende, og i denne situation bliver den kliniske vurdering afgørende. Vurderingen bør foregå i samråd med en speciallæge i nefrologi og for børn en speciallæge i pædiatri. I denne situation bør resultatet højst være en uge gammelt.

4.2 Anvendelse af MR-kontraststof til nyresyge patienter

MR-kontraststoffer bør kun anvendes til nyresyge patienter, når der er en tvingende indikation, og det er røntgenlægens skøn, at samme information ikke kan opnås uden anvendelse af MR-kontraststoffer eller ved anvendelse af andre billeddannende teknikker.

Forud for MR-skanning med kontraststof skal der foreligge oplysninger om kendt nyresygdom eller prædisponerende tilstande som f.eks. diabetes mellitus (se også flowchart 1, 3 og 4), og i givet fald bestemmes eGFR som anført under 4.1.

Man bør følge vejledningen i nedenstående tabel, som tager udgangspunkt i risikovurdering foretaget af det europæiske lægemiddelagentur (EMA 2009) og de danske produktresuméer

(Lægemiddelstyrelsen 2009). For patienter med svært nedsat nyrefunktion bør man sikre sig tvingende indikation, som dokumenteres ved beskrivelse af undersøgelsen.

Valg af gadoliniumholdigt kontraststof til MR-skanning

Risikogruppe / kelat	Produktnavne	GFR ml/min/1,73m ²	GFR ml/min/1,73m ²	GFR ml/min/1,73m ²
		< 30	30 - 60	> 60
Høj risiko / lineær	Omniscan*	Må ikke anvendes	Kan anvendes på tvingende indikation	Kan anvendes
	Magnevist*			
	Optimark*			
	Multihance*			
Lav risiko / makrocyclisk	Dotarem*	Kan anvendes på tvingende indikation	Kan anvendes	Kan anvendes
	Gadovist*			
	Prohance*			

GFR = glomerulær filtrationsrate, *se produktresumé vedrørende kontraindikationer samt særlige advarsler og forsigtighedsregler.

Tiltag mhp nedsættelse af risiko for udvikling af NSF hos patienter med eGFR < 60ml/min/1,73 m²

- Dosis bør minimeres. Risikoen for udvikling af NSF stiger mere end lineært ved anvendelse af øget dosis (Broome 2007, Prince 2008). Man kan reducere dosis ved at anvende MR-kontraststoffer med høj T1-relaksitivitet i plasma, og der er signifikante forskelle mellem de forskellige kelater. I plasma ved 37 grader og 1,5 Tesla er T1-relaksiviteten målt i L/(mmol x sekund) 3,6 for Dotarem, 4,1 for Prohance og 5,2 for Gadovist (Juluru 2009 & Rohrer 2005).
- Gentagne doser af MR-kontraststof øger risikoen for NSF. Der foreligger ikke evidens for, hvor lang tid, der skal gå mellem eksponeringerne, før risikoen er som for ikke-eksponerede. Det anbefales at vise tilbageholdenhed med gentagne MR-skanninger med kontraststof og øge intervallet mellem undersøgelserne (Artunc 2008, Rydahl 2008)
- Alle gadoliniumholdige kontraststoffer kan fjernes ved hæmodialyse (Saitoh 2006). Under hæmodialyse er plasmahalveringstiden ca. 1,9 timer. For Omniscan blev 73,8 procent, 92,4 procent og 98,9 procent elimineret ved første, anden og tredje hæmodialyse. Selv om der ikke foreligger videnskabelig evidens for, at hurtig hæmodialyse nedsætter risikoen, anbefales det, at hæmodialysepatienter hæmodialyseres i tilslutning til MR-skanningen og igen dagen efter.
- Peritonealdialyse er langt mindre effektiv end hæmodialyse med en plasmahalveringstid på ca. 9 timer (Dörsam 1995). Peritonealdialyse kan derfor ikke anses som tilstrækkelig til at eliminere gadoliniumholdige MR-kontraststoffer. Der foreligger ingen videnskabelig evidens for, at hæmodialyse nedsætter risikoen for NSF hos patienter i peritonealdialyse.

- For patienter med nedsat nyrefunktion, der ikke er i hæmodialyse, foreligger ingen videnskabelig evidens for, at hæmodialyse nedsætter risikoen for NSF. Det kan derfor ikke anbefales, at der rutinemæssigt foretages hæmodialyse i denne patientgruppe. For patienter med $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ kan hæmodialyse overvejes, selv om der ikke foreligger videnskabelig evidens herfor. Risikoen ved hæmodialyse bør vurderes over for risikoen for udvikling af NSF.

4.3 MR-angiografi hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion

MR-angiografi kan enten udføres med MR-kontraststof eller ved nyere ikke-kontrastafhængige MR-angiografiteknikker. Såfremt man har mulighed for det, bør man anvende ikke-kontrastbaserede MR-angiografiteknikker. De konventionelle ikke-kontrastbaserede MR-angiografiteknikker som time-of-flight (TOF) og fasekontrast (PC) giver normalt ikke en tilfredsstillende fremstilling af karrene uden for hjernen. Derimod kan man anvende ikke-kontrastbaserede MR-angiografiteknikker baseret på fast spin ekko (FSE) eller teknikker baseret på steady state gradient ekko. Med disse sekvenstyper kan man også bruge multistationsteknik.

Time-of-flight (TOF) MR-angiografi anvendes til fremstilling af hjernens og halsens kar ved mistanke om CNS vaskulitis eller aneurismer f.eks. ved polycystisk nyresygdom. Fasekontrast (PC) MR-angiografi kan anvendes til fremstilling af hjernens venøse system f.eks. ved mistanke om sinus trombose.

Hvis man ønsker at udføre MR-angiografi med anvendelse af MR-kontraststof, bør man anvende lavest mulige dosis. Generelt ved MR-angiografier af abdominal- og/eller bækkenkar bør der maksimalt anvendes 0,1 mmol/kg kontraststof.

Undersøgelserne bør udføres på en MR-skanner med en feltstyrke på 1,5 Tesla, gerne 3 Tesla. Ved anvendelse af tidsopløst MR-angiografi kan man undgå at anvende testbolus og dermed reducere kontraststofmængden. Andre teknikker, der kan anbefales, måler ankomsten af kontrastbolus for derefter at starte MR-angiografisekvensen.

Hos patienter med truende underekstremitets-iskæmi eller svær claudicatio intermittens er det nødvendigt at visualisere karrene i et større anatomisk område (abdomen, bækken og underekstremiteter), og det er ofte nødvendigt at anvende op til 0,2 mmol/kg kontraststof. MR-angiografi af de store centrale kar kan være indiceret i sjældne tilfælde, og tilsvarende kontrastdoser kan være nødvendige, men ofte er det tilstrækkeligt at anvende ikke-kontrastbaserede teknikker.

Valg af teknik ved MR-angiografi

Undersøgelsestype	Teknik uden kontrast	Teknik med kontrast
Angio af bækkenkar	FSE eller steady state gradient ekko sekvenser	Tilstræbe 0,06 mmol/kg Max 0,1 mmol/kg
Angio af aorta og viscerale kar, herunder nyrekar	FSE eller steady state gradient ekko sekvenser	Max 0,1 mmol/kg
Angio af aorta, bækkenkar og underkstremitetskar	FSE eller steady state gradient ekko sekvenser. Evt TOF	Max 0,2 mmol/kg*
Angio af hjerte/lungekar	Bevægelseskorrigerede FSE eller steady state gradient ekko sekvenser	Max 0,2 mmol/kg *
Angio af hoved og halskar	3D TOF. Evt PC	Max 0,1 mmol/kg

FSE = fast spin ekko MR-angiografi, TOF = Time-of-flight MR-angiografi og PC = fasekontrast MR-angiografi, *denne dosis er kun anbefalet for nogle kontraststoffer jf. produktresuméer.

4.4 Andre MR-undersøgelser hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion

MR-kontraststof anvendes ikke udelukkende ved angiografi, men også i forbindelse med f.eks. udredning af visse tumorer, infektioner og inflammatoriske tilstande. Ofte vil det kunne afgøres a priori, om kontraststof skal anvendes, men i andre situationer træffes beslutningen, når de indledende billeder er opnået.

MR-undersøgelserne anbefales udført med standard dosis (0,1 mmol/kg), dog maksimalt 7,5 mmol i alt.

4.5 Specifik anbefaling vedrørende karforhold forud for nyretransplantation

Alle patienter bør vurderes med hensyn til alder, tilstedeværelse af diabetes mellitus og mistanke om arteriel eller venøs sygdom. Såfremt patienten er over 40 år, har diabetes mellitus, eller der er mistanke om arteriel eller venøs sygdom, bør der gennemføres UL-skanning af bækkenkar.

Øvrige patienter bør undersøges for abnorme pulsforhold svarende til a. femoralis ved palpation eller doppler waveform undersøgelse (Eiberg 2001) samt have målt perifer blodtryk inkl. tåtryk (se flowchart 2). Hvis der herved findes abnormiteter, bør der også for disse patienter gennemføres UL-skanning af bækkenkar.

Hvis der ikke påvises normale forhold ved UL-skanning, eller hvis undersøgelsen ikke er mulig, anbefales MR-angiografi uden kontraststofanvendelse, se 4.3. Ellers kan CT-

angiografi med kontraststof anvendes, når den resterende nyrefunktion er klinisk betydningsløs. Giver MR-angiografi uden brug af kontraststof ikke et tilfredsstillende resultat, kan MR-angiografi af bækkenkar forud for nyretransplantation undtagelsesvis gennemføres med lavdosisteknik med en typisk dosis på 0,06 mmol/kg af et makrocyclisk kontraststof med høj relaxivitet f.eks. Gadovist. Som udgangspunkt undersøges bækkenkarrene, men ved tegn på betydende perifer insufficiens må undersøgelsen gerne inkludere abdominal aorta og underkølelimittetskarrene, såfremt undersøgelsen har terapeutisk konsekvens (Kälble 2009).

4.6 Specifik anbefaling for børn (under 18 år)

Der er rapporteret få tilfælde af NSF hos børn med nedsat nyrefunktion (Mendichovszky 2008). Før der anvendes kontraststof, bør der hos børn med kendt nyresygdom eller ved mistanke herom estimeres GFR ved brug af Schwartz formel (se 4.1), som finder udbredt anvendelse i klinikken. Denne estimering er forbundet med en vis usikkerhed, som dog ikke vurderes at være betydende i denne sammenhæng. GFR vurderes på baggrund af referencekurve for børn (se bilag 5).

I øjeblikket er der i Danmark to kontraststoffer, som er anbefalet til børn under 2 år - Omniscan (over 6 måneder) og Dotarem. Til børn over 2 år kan også anvendes Magnevist, Prohance og Optimark, og Gadovist kan anvendes til børn i alderen 7 år og derover.

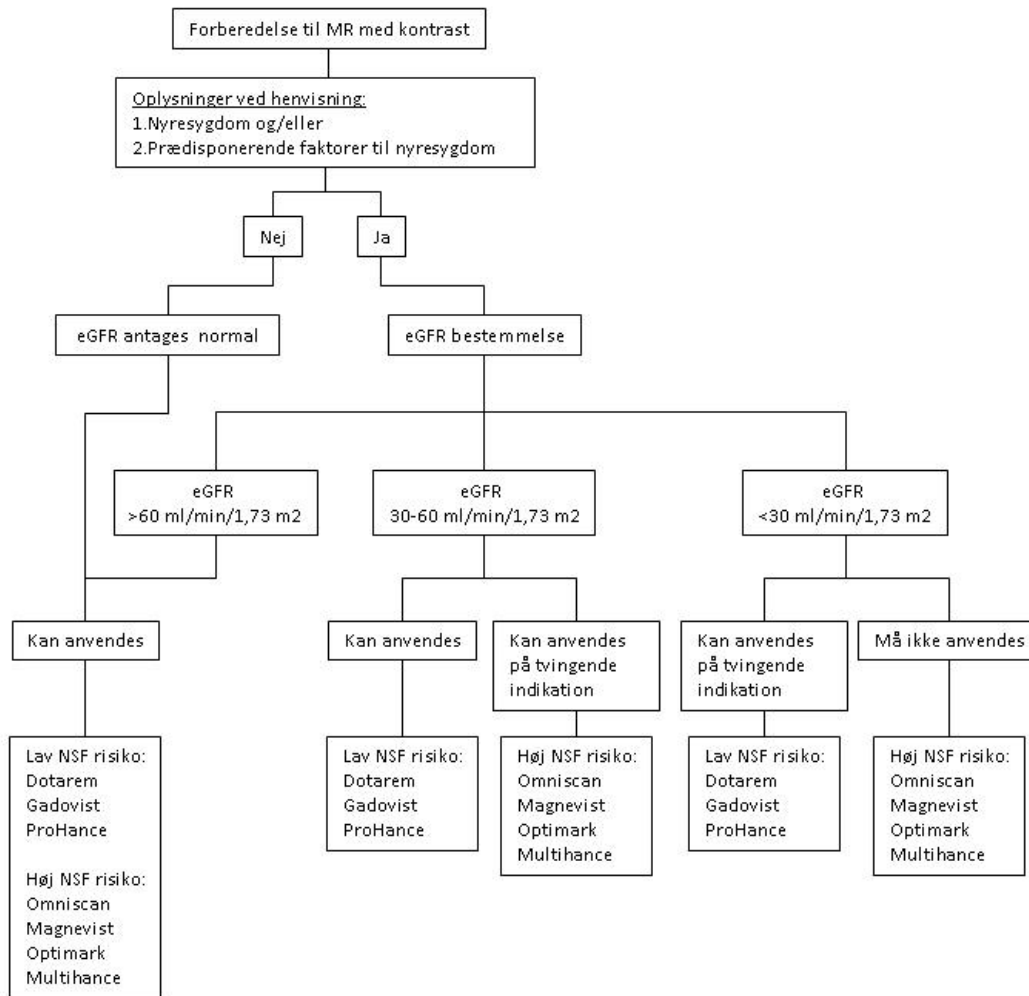
Generelt anbefales, at man hos børn under 2 år er særlig opmærksom, da nyrerne endnu ikke er færdigudviklede, hvor børnene først har en $GFR > 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ i 1-2 års alderen.

4.7 Specifik anbefaling til kontrolskema for MR-skanning

Nogle patienter er i risiko for at have nyrefunktionsnedsættelse på trods af, at P-kreatinin kun er let forhøjet. Risikoparametre inkluderer høj alder og prædisponerende tilstande til nyresygdom som f.eks. diabetes mellitus. Ud over oplysninger, som tjener til at sikre patienten imod risiko som følge af MR skannerens magnetfelt, bør kontrolskemaer for MR-skanning indeholde oplysninger, som gør det muligt for radiologen at vurdere risiko for udvikling af NSF. På kontrolskemaerne bør udspørges om kendt/mistænkt nyresygdom og prædisponerende tilstande til nyresygdom f.eks. diabetes mellitus. Såfremt patienten har eller mistænkes for at have nyresygdom og/eller prædisponerende tilstande til nyresygdom, skal eGFR oplyses, alternativt hos voksne P-kreatinin, alder og køn, og hos børn P-kreatinin, alder, køn og højde.

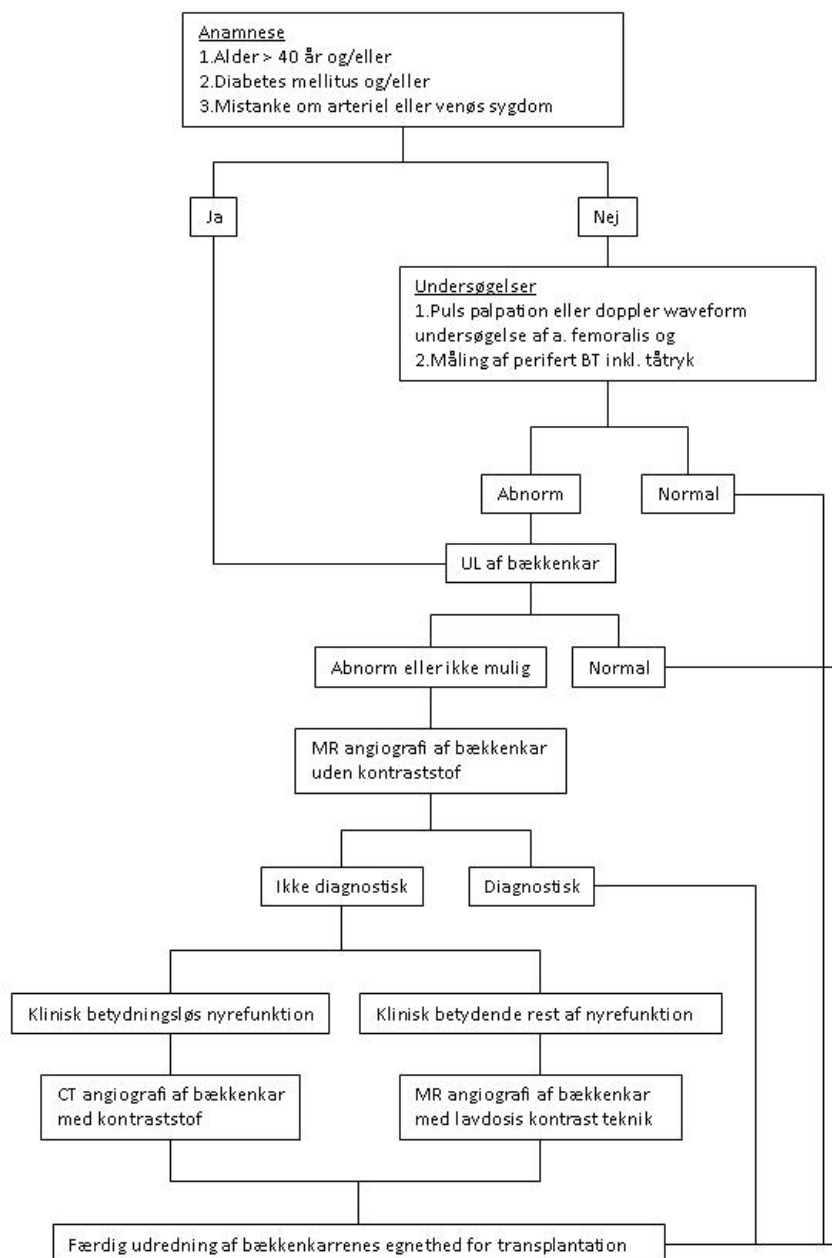
Bilag 1. Flowchart vedr. MR med kontrast

Flowchart 1. MR med kontrast



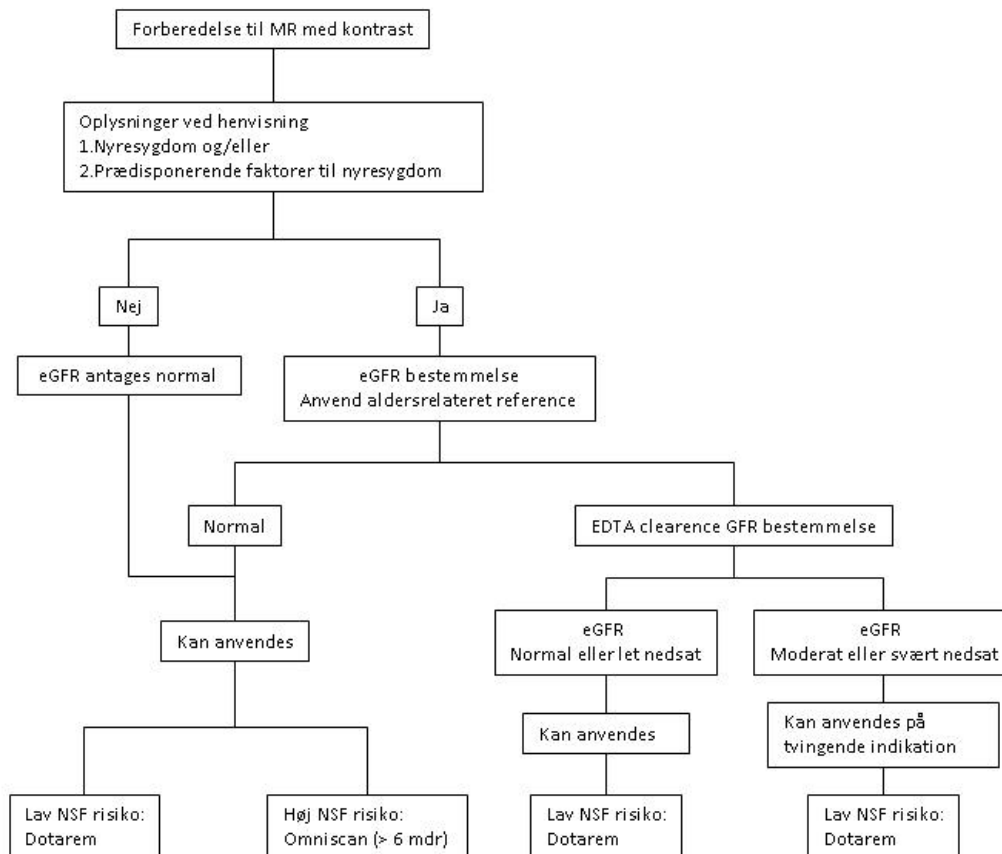
Bilag 2. Flowchart vedr. prætransplantationsundersøgelser af karforhold

Flowchart 2. Prætransplantations undersøgelser af karforhold



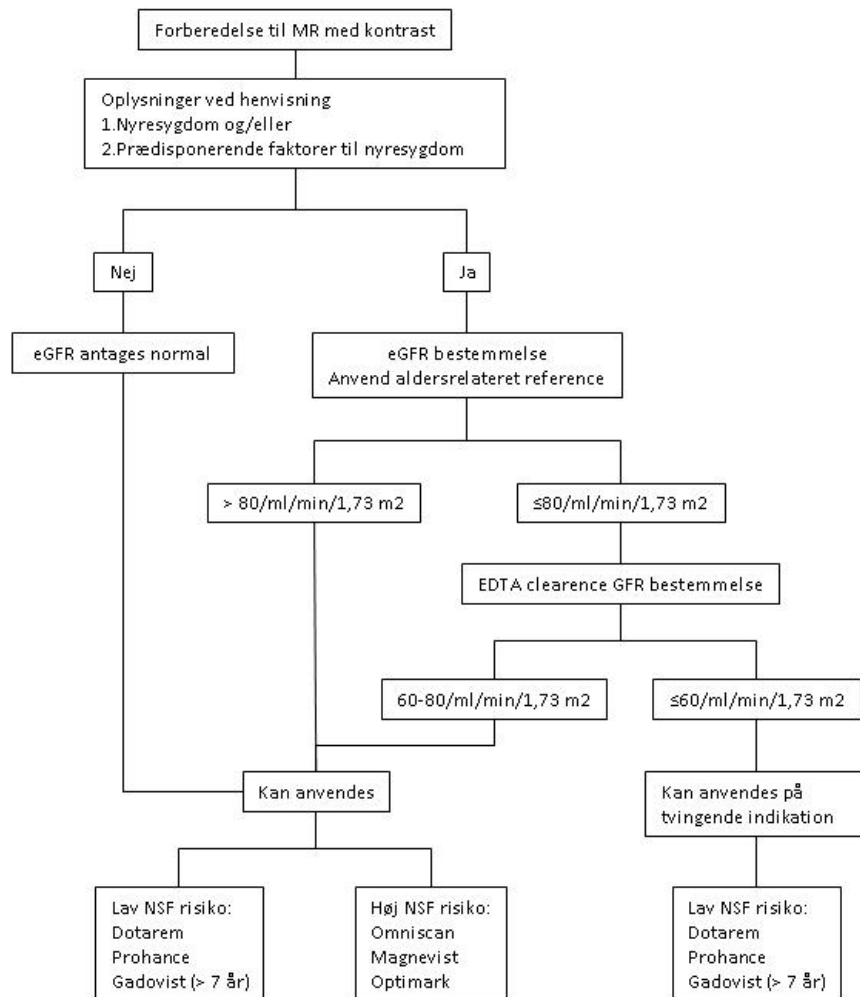
Bilag 3. Flowchart vedr. MR med kontrast, børn 0-2 år

Flowchart 3. MR med kontrast, børn 0-2 år



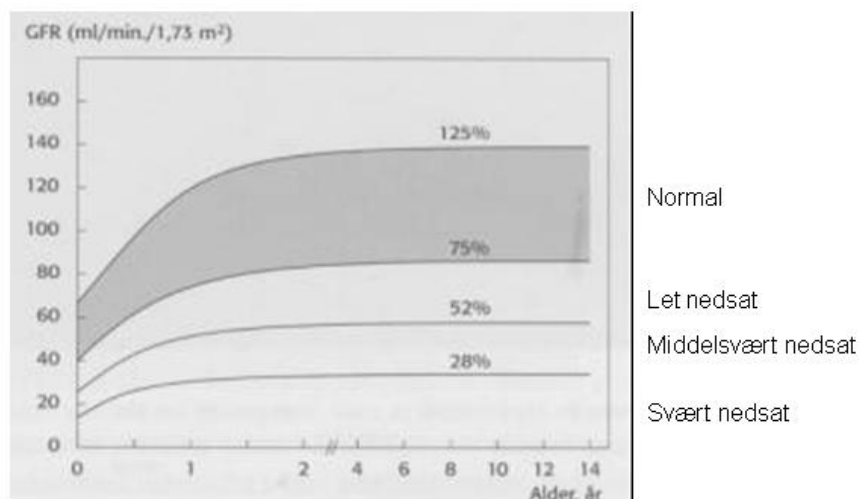
Bilag 4. Flowchart vedr. MR med kontrast, børn 3-18 år

Flowchart 4. MR med kontrast, børn >2-18 år



Bilag 5. GFR referenceområde 0-15 år

GFR referenceområde 0-15 år



S. Rittig. Sygdomme i nyre og urinveje i praktisk pædiatri. P. O. Schiøtz, F. Skovby (eds.) 2 ed. Munksgaard Danmark, København, 2006, efter Nelson textbook of pediatrics 17 th Ed. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds.). Saunders, Elsevier Science USA, Philadelphia, 2004.

Bilag 6. Medlemmer af arbejdsgruppen

Professor, overlæge, dr.med. Carsten Thomsen	Sundhedsstyrelsens ad hoc sagkyndig
Overlæge Bente Fiirgaard	Dansk Radiologisk Selskab
Overlæge Lise Gammelgaard	Dansk Selskab for Medicinsk Magnetisk Resonans
Overlæge, ph.d. Jens Dam Jensen	Dansk Nefrologisk Selskab
Overlæge, dr.med. Peter Marckmann	Dansk Nefrologisk Selskab
Overlæge Jesper Laustsen	Dansk Karkirurgisk Selskab
Ledende overlæge, dr.med. Jesper Rye Andersen	Dansk Urologisk Selskab
Arbejdsgruppen har indhentet bidrag fra:	Nefro-urologi-udvalget, Dansk Pædiatrisk Selskab.
Overlæge, dr.med. Dina Cortes og afdelingslæge, ph.d. Ida Maria Schmidt	

Referenceliste

Litteratur

Abraham JL, Thakral C, Skov L, Rossen K, Marckmann P. Dermal inorganic gadolinium concentrations: evidence for in vivo transmetallation and long-term persistence in nephrogenic systemic fibrosis. *Br J Dermatol.* 158(2):273-80. 2008

Artunc F, Schanz S, Metze D, Heyne N. [Nephrogenic systemic fibrosis]. *Dtsch Med Wochenschr.* 133 Suppl:F1, 2008

Broome DR, M. S. Girguis, P. W. Baron, A. C. Cottrell, I. Kjellin, and G. A. Kirk. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *AJR Am.J.Roentgenol.* 188 (2):586-592, 2007

Broome DR. Nephrogenic systemic fibrosis associated with gadolinium based contrast agents: a summary of the medical literature reporting. *Eur.J.Radiol.* 66 (2):230-234, 2008

Buhaescu I, Izzedine H. Gadolinium-induced nephrotoxicity. *Int J Clin Pract.* 62(7):1113-8. 2008

Cowper SE, H. S. Robin, S. M. Steinberg, L. D. Su, S. Gupta, and P. E. Leboit. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 356 (9234):1000-1001, 2000

Cowper SE, Rabach M, Girardi M. Clinical and histological findings in nephrogenic systemic fibrosis. *Eur J Radiol.* 66(2):191-9, 2008

Dorsam J, M. V. Knopp, L. Schad, S. Piesche, S. Carl, and N. Oesingmann. Elimination of gadolinium-DTPA by peritoneal dialysis. *Nephrol.Dial.Transplant.* 10 (7):1228-1230, 1995

Eiberg JP, F. Jensen, J. B. Gronvall Rasmussen, and T. V. Schroeder. Screening for aortoiliac lesions by visual interpretation of the common femoral Doppler waveform. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 22 (4):331-336, 2001

Frenzel T, P. Lengsfeld, H. Schirmer, J. Hutter, and H. J. Weinmann. Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 degrees C. *Invest Radiol.* 43 (12):817-828, 2008

Grobner T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol.Dial.Transplant.* 21 (4):1104-1108, 2006

Heinrich MC, Häberle L, Müller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology.* 250(1):68-86. 2009

Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, Chung WY, Joo GW, Chae IH, Choi DJ, Oh BH, Lee MM, Park YB, Kim HS. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 48:924-30, 2006

Juluru K, J. Vogel-Claussen, K. J. Macura, I. R. Kamel, A. Steever, and D. A. Bluemke. MR imaging in patients at risk for developing nephrogenic systemic fibrosis: protocols, practices, and imaging techniques to maximize patient safety. *Radiographics* 29 (1):9-22, 2009

King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, Feldman TE, Kern MJ, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL; ACC/AHA/SCAI, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 51:172-209, 2008

Lee RL, HJ, Magro CM, Valeri AM. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis at two large medical centers. *Radiology.* 2008 Sep;248(3):807-16. Comment in: *Radiology.* 251:612-3, 2009

Marckmann P, L. Skov, K. Rossen, A. Dupont, M. B. Damholt, J. G. Heaf, and H. S. Thomsen. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J.Am.Soc.Nephrol.* 17 (9):2359-2362, 2006

Marckmann P, Skov L, Rossen K, Thomsen HS. Clinical manifestation of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. *Clin Nephrol.* 69(3):161-8, 2008

Marckmann P. An epidemic outbreak of nephrogenic systemic fibrosis in a Danish hospital. *Eur J Radiol.* 66(2):187-90, 2008

Mehran R, Nikolsky E, Kirtane AJ, Caixeta A, Wong SC, Teirstein PS, Downey WE, Batchelor WB, Casterella PJ, Kim YH, Fahy M, Dangas GD. Ionic low-osmolar versus nonionic iso-osmolar contrast media to obviate worsening nephropathy after angioplasty in chronic renal failure patients: the ICON (Ionic versus non-ionic Contrast to Obviate worsening Nephropathy after angioplasty in chronic renal failure patients) study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2:415-21, 2009

Mendichovszky SD, Marks, C. M. Simcock, and O. E. Olsen. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis: time to tighten practice. *Pediatr.Radiol.* 38 (5):489-496, 2008

Nie B, Cheng WJ, Li YF, Cao Z, Yang Q, Zhao YX, Guo YH, Zhou YJ. A prospective, double-blind, randomized, controlled trial on the efficacy and cardiorenal safety of iodixanol vs. iopromide in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 72:958-65, 2008

Prince MR, Zhang H, Morris M, MacGregor JL, Grossman ME, Silberzweig J, DeLapaz RL, Lee HJ, Magro CM, Valeri AM. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis at two large medical centers. *Radiology.* 248:807-16, 2008.

Rittig S. Sygdomme i nyre og urinveje i praktisk pædiatri. P. O. Schiøtz, F. Skovby (eds.) 2 ed. Mungsgaard Danmark, København, 2006

Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, Requardt M, Weinmann HJ. Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Invest Radiol.* 40:715-24, 2005

Rudnick MR, Davidson C, Laskey W, Stafford JL, Sherwin PF; VALOR Trial Investigators. Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the Visipaque Angiography/Interventions with Laboratory Outcomes in Renal Insufficiency (VALOR) Trial. *Am Heart J.* 156:776-82, 2008

Rydah C, HS Thomsen, P Marckmann. High prevalence of nephrogenic systemic fibrosis in chronic renal failure patients exposed to gadodiamide, a Gadolinium (Gd)-containing magnetic resonance contrast agent. *Invest Radiol.* 43: 141-144, 2008

Saitoh T, K. Hayasaka, Y. Tanaka, T. Kuno, and Y. Nagura. Dialyzability of gadodiamide in hemodialysis patients. *Radiat.Med.* 24 (6):445-451, 2006

Wahba M, E. L. Simpson, and K. White. Gadolinium is not the only trigger for nephrogenic systemic fibrosis: insights from two cases and review of the recent literature. *Am.J.Transplant.* 7 (10):2425-2432, 2007

Winearls CG, Glasscock RJ. Dissecting and refining the staging of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 75(10):1009-14, 2009

Wong GT, Irwin MG. Contrast-induced nephropathy. *Br J Anaesth.* 99(4):474-83. 2007

WEB referencer

Cowper SE. The International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research (ICNFDR). 2009. <http://www.icnfd.org/>

DSKB. Dansk selskab for klinisk biokemi. 2009 <http://www.dskb.dk/default.asp?id=13>

EFSUMB. European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB). 2009 <http://www.efsumb.org/intro/home.asp>

EMA. European Medicines Agency. 2009 <http://www.emea.europa.eu/>

ESUR. EUROPEAN SOCIETY OF UROGENITALRADIOLOGY (ESUR) 2009 <http://www.esur.org/>

FDA. U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/gcca/default.htm>

Kälble T, Alcaraz A, Budde K, Humke U, Karam G, Lucan M, Nicita G, Süsal C. Guidelines on Renal Transplantation. European Association of Urology 2009.

http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Renal_Transplant.pdf

Lægemiddelstyrelsen. Produktresuméer.2009 <http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/View/Collection-96>

Lægemiddelstyrelsen. MR-kontraststoffer. 2009 <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>
<http://www.dkma.dk/1024/visUKLSArtikel.asp?artikelID=10414>

The Nephron Information Center MDRD GFR Calculator
http://nephron.org/MDRD_GFR.cgi og
http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculatorPed.cfm

Medicin.dk <http://medicin.dk>

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. UK 2009 <http://www.mhra.go>