

**Anbefalinger mhp identifikation af nyresyge patienter,
der kan mistænkes for nefrogen systemisk fibrose efter
udsættelse for gadoliniumholdig kontrast.**

Arbejdsgruppens medlemmer:

Stinne Kvist (formand)
Ledende overlæge, ph.d., MPA
Nyremedicinsk afd. C
Århus Universitetshospital, Skejby

Lisbet Brandi
Ledende overlæge, dr. med, MHM
Medicinsk Afdeling
Roskilde Sygehus

Bo Feldt-Rasmussen
Klinikchef, dr.med
Nefrologisk Klinik P 2132
Rigshospitalet

Lars Juhl Petersen
Overlæge, ph.d.
Nefrologisk Afdeling B
Herlev Hospital

Peter Marckmann
Overlæge, professor, dr. med.
Nyremedicinsk afdeling
Odense Universitetshospital

Tina Rask Elmholdt
Læge, klinisk assistent
Klinisk Institut
Århus Universitetshospital, Skejby

Jakob Sølling
Ledende overlæge, dr. med.
Nyremedicinsk Afdeling
Aalborg Sygehus

Arbejdsgruppen takker:

Anne Braae Olesen, overlæge, ph.d., PKL, Dermatologisk afd. S, Århus Sygehus
Bente Fiirgaard, overlæge, MR-centret, Århus Universitetshospital, Skejby
Erik Lundorf, overlæge, MR-centret, Århus Universitetshospital, Skejby
Bettina Jørgensen Stolle, reservelæge, ph.d., nyremedicinsk afd. C, Skejby
Lone Skov, overlæge, dr.med., Dermato-Allergologisk Afdeling, Gentofte Hospital
Brian Stausbøll-Grøn, overlæge, MR-centret, Århus Universitetshospital, Skejby
Mette Søndergaard Deuleran, Dermatologisk afd. S, Århus Sygehus, formand for Dansk Dermatologisk Selskab
Lise Viskum, Teamleder, Planlægningsafdelingen, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus

for værdifulde bidrag til protokollen

Indholdsfortegnelse

Baggrund	4
Resume	4
Protokollen opbygning	5
Afgrænsning af patientgruppen	5
Oprettelse af CPR-lister.....	6
Diagnosekoder	7
MR-kontrastliste.....	8
Kombination af diagnoseliste og MR-kontrastliste	8
Erfaringer fra lokale undersøgelser	9
Validering	9
Metoder til håndtering af de trukne CPR-lister.....	10
For den del af patienterne, der fortsat er tilknyttet nefrologiske afdelinger	10
For den del af patienterne, der ikke har kontakt til nefrologiske afdelinger.....	10
Symptomer og fund, der skal give mistanke om NSF	11
Hvad er NSF?.....	11
Oversigt over symptomer og fund.....	12
Følgende patienter henvises til dermatologisk vurdering.....	13
Estimering af tidsforbrug samt øvrigt ressourceforbrug	13
Generering af CPR-lister	14
Referencer	15
Bilag 1 Lommefolder	17
Bilag 2 Forslag til dermatologisk undersøgelsesprogram	17

Baggrund

I 2006 (1) blev der rejst mistanke om, at nyrepatienter fra Nefrologisk Afdeling, Herlev Hospital, havde udviklet en hidtil næsten ubeskrevet sygdom, nefrogen systemisk fibrose (NSF), efter eksposition for gadoliniumholdig kontrast i forbindelse med MR-undersøgelser. Senere har en systematisk gennemgang af journaler på nyresyge patienter knyttet til Århus Universitetshospital, Skejby vist, at der findes patienter med sygdommen, hvor diagnosen NSF ikke er stillet, eller hvor patienterne i stedet har fået stillet en anden dermatologisk diagnose, fx sclerodermi.

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse har derfor anmodet Regionerne om en undersøgelse af, om nyrepatienter, der er MR-scannet med gadoliniumholdig kontrastmiddel, har eller kan have fået NSF. Dette af hensyn til patienters og pårørendes mulighed for at søge skadeserstatning.

På den baggrund har Dansk Nefrologisk Selskab taget initiativ til nedsættelse af herværende skrivegruppe, dels for at sikre ensartethed i undersøgelsen, dels for at udbrede allerede erhvervede erfaringer vedrørende identificering af patienter mistænkt for NSF. Formålet med skrivegruppens arbejde er derfor at udarbejde en metode til identifikation af nyresyge patienter mistænkt for bivirkning til udsættelse for gadoliniumholdig kontrast i form af NSF med henblik på endelig diagnosticering.

Resume

Skrivegruppen anbefaler, at:

1. Der udpeges lokale tovholdere for gennemførelse af undersøgelsen, og at tovholder har en lægefaglig baggrund.
2. Patientgruppen afgrænses til at omfatte levende patienter i stadium CKD5 med specifikke diagnoser som anført nedenfor.
3. Patienter mistænkt for NSF henvises til en afgrænset gruppe af dermatologer med specielt kendskab til og interesse for NSF.
4. Der udarbejdes samlet opgørelse over antallet af patienter med NSF i Danmark.

Protokollen opbygning

1. Afgræsning af de patientgrupper, som skal undersøges
2. Metode til oprettelse af CPR-lister ud fra diagnose- og procedure-koder, der definerer den patientgruppe, som skal undersøges. Erfaring med kode-praksis i forhold til søgning på de nævnte diagnose- og procedure-koder
3. Metoder til håndtering af de trukne CPR-lister
4. Symptomer og fund, der skal give mistanke om NSF
5. Estimering af tidsforbrug samt øvrigt ressourceforbrug

Ad 1. Afgræsning af patientgruppen

Der findes efter skrivegruppens mening ingen enkel løsning på den stillede opgave, og skrivegruppen finder det meget vanskeligt og ressourcekrævende at gennemføre en fuldstændig udtømmende undersøgelse.

Protokollen er derfor et resultat af de valg, skrivegruppen har måttet tage for at gøre opgaven håndterbar. Samlet set har afvejning af det samlede ressourceforbrug med fokus på højrisiko-patienter ledt til nedenstående anbefalinger.

Skrivegruppen gør derfor opmærksom på, at patienter, der har været eksponeret for gadoliniumholdig kontrast, kan overses pga.

- a) forkert eller mangelfuld kodning af procedure
- b) forkert eller mangelfuld kodning af diagnose
- c) uerkendt nyresygdom
- d) atypiske forløbsformer

ad a: Formentlig er en del MR-undersøgelser ikke kodet korrekt mht anvendelse/ikke anvendelse af kontrast. Et forsigtigt skøn fra skrivegruppen baseret på egne erfaringer er, at det vil dreje sig om 10 % af alle MR-undersøgelser.

ad b: Skrivegruppen er af den opfattelse, at der kan være patienter, der ved første besøg er kodet med korrekt diagnose på det pågældende tidspunkt, fx diabetes, men hvor der ikke senere er foretaget justering af diagnosen, når patienten har udviklet nyresvigt. For at imødegå dette, anbefaler skrivegruppen, at man tager en drøftelse af dette fænomen lokalt mhp at inkludere andre diagnoser end de foreslåede.

ad c: Der kan være patienter tilknyttet andre specialer, som ikke vil blive inkluderet i nedenstående patientudtræk, enten fordi patientens nyresygdom er uerkendt, eller fordi nyresygdommen ikke er kodet som aktionsdiagnose. Dette vil efter skrivegruppens opfattelse primært gælde patienter indenfor følgende specialer: urologi, cardiologi, kar- og thoraxkirurgi, onkologi og pædiatri, men kan i princippet omfatte alle specialer. Imidlertid er NSF er karakteriseret ved at ramme patienter med svært nedsat nyrefunktion (mere end 90% (2) af alle kendte NSF-tilfælde er fundet hos patienter i stadie CKD 5), hvorfor skrivegruppen forventer, at langt de fleste tilfælde af NSF vil blive identificeret ved den senere beskrevne procedure.

ad d: der findes formentlig et lille antal patienter med atypiske forløbsformer af NSF, hvor der ikke er hudmanifestationer. Ved en systematisk undersøgelse af patienter som beskrevet nedenfor kan disse patienter overses, men vil muligvis blive diagnosticeret pga den generelt øgede opmærksomhed på muligheden for bivirkning til gadoliniumholdig kontrast.

Øvrige bemærkninger:

Skrivegruppen anbefaler, at undersøgelsen omfatter patienter i live, da korrekt diagnosticering forudsætter klinisk undersøgelse ved dermatolog.

Ad 2. Oprettelse af CPR-lister

Formålet med oprettelse af CPR-lister er at identificere nyresyge patienter, der har været udsat for gadoliniumholdig kontrast og dermed i potentiel risiko for at have udviklet NSF.

Der skal genereres 2 lister for hvert sygehus:

1. Diagnoseliste: patienter med relevant diagnose
2. MR-kontrastliste: patienter med MR-scanning med kontrastvæske

Diagnosekoder:

Diagnosekoderne har været ens over hele perioden fra 1997-2008, hvorfor der kan foretages en ensartet udtrækning

Det anbefales, at der genereres en CPR-liste over patienter i live med nedenstående diagnosekoder (både som A- og B-diagnose).

Listen skal opfattes som et **forslag**, i det varierende lokal kodepraksis kan medføre, at visse diagnoser er irrelevante, eller at det er nødvendigt at inkludere andre diagnoser (se afsnittet om afgrænsning af patienter ovenfor).

Søgning skal som minimum indeholder følgende diagnoser:

DN 18.0 Terminal nyreinsufficiens

DN 18.8 Kronisk nyreinsufficiens; andre former

DN 18.9 Kronisk nyreinsufficiens u. specifikation

DN 19.9 Uræmi u. specifikation

DN 17.0-17.2 ATIN

DN 17.9 ATIN u. specifikation

DN 03.0 – DN 03.9 Glomerulonephritis chronica*

DN 00.0 – DN 01.9 Glomerulonephritis acuta*

DE 10.0 – DE 14.0 Diabetes mellitus*

DZ 94.4 Tilstand med transplanteret lever*

*: for at sikre, at patienter med disse diagnoser har betydende nyresygdom, bør patienterne **samtidigt** være tilknyttet en nefrologisk afdeling. Det anbefales, at der udregnes eGFR for disse patienter, og at klinisk undersøgelse for NSF afgrænses til patienter med eGFR<15 ml/min på det tidspunkt, hvor der er foretaget MR-scanning. Samme anbefaling gælder, hvis lokale forhold gør, at der søges på diagnosekoder udover de nævnte.

Listen skal udover de sundhedsfaglige data indeholde dato for første og sidste kontakt med en af de relevante diagnoser.

MR-kontrastliste:

Da procedurekoderne for MR-scanning med kontrast først blev indført pr. 1/1 2002, er det nødvendigt at opdele genereringen af CPR-lister i 2 perioder, hhv 1997-2001 og perioden 2002-2009.

For perioden 1997-2001:

Procedurekoder for de relevante MR-undersøgelser blev som nævnt først implementeret i 2002. Patienterne undersøgt før 2002 vil derfor formentlig kun kunne identificeres via **lokale** systemer, hvorfor de enkelte MR-afdelinger må inddrages mhp identificering af patienter i denne periode. Erfaringerne fra Århus Universitetshospital, Skejby og Århus Sygehus har vist, at der var forskellig kodepraksis mellem disse to sygehuse, og at kodepraksis varierede over tid.

For perioden 2002-2009:

CPR-listerne kombineres med udtræk på følgende procedurekoder:

+ tjenesten UXMA-UXMG (MR scanninger)

+ tillægstjenesten UXZ10 eller UXZ12 (kontrast)

Listen skal ud over de sundhedsfaglige oplysninger indeholde en dato for første MR-scanning og sidste MR-scanning.

Kombination af diagnoseliste og MR-kontrastliste:

CPR-listen kombineres med et udtræk over procedurekoder for MR-scanning med kontrast foretaget i den periode, gadoliniumholdig kontrast har været anvendt på pågældende hospital.

Det anbefales, at diagnosekoder og procedurekoder kobles uanset tidsforholdet mellem kontakt med den pågældende diagnose og tidspunkt for MR-undersøgelserne.

Erfaringer fra lokale undersøgelser:

Erfaringerne fra Århus Universitetshospital, Skejby og Region Midt har vist, at generering af valide lister kan være vanskeligt og komplekst med følgende faldgruber:

1. Variation i praksis for procedurekodning over tid. Fx fandt vi på Århus Universitetshospital, Skejby, at procedurekoderne i en periode var opbygget helt anderledes end den nugældende klassificering.
2. Varierende praksis mht om anvendelse af om kontrast er registreret
3. Variation i den måde brugen af kontrast er registreret
4. Lokale forhold kan have forårsaget, at MR-scanningerne er lavet på andet hospital end hvor den nefrologiske afdeling er placeret. I de tilfælde bør der foretages en samkørsel (obs tilladelse fra Datatilsynet)
5. OBS for scannings-lokalitet for patienter tilknyttet hæmodialysesatelitter
6. OBS for varierende scannings-lokalitet som følge af ændrede regionsgrænser

Det skal lokalt overvejes, om det er nødvendigt at sammenkøre listerne på tværs af hospitaler, hvis der er tale om tæt geografi eller forhold nævnt under pkt. 5 og 6.

Validering:

Det anbefales at **validere** kvaliteten af CPR-listerne, fx ved at lave "kryds-check" i form af:

1. kontrol af om konkrete patienter, der har lange forløb i nefrologisk regi og fået foretaget MR-scanning, findes på de initiale lister.
2. stikprøvekontrol af, om grupper af nyresyge patienter, der typisk får foretaget MR-scanning (fx som prætransplantationsforberedelse), forekommer på de initiale lister.
3. checke om de patienter, der henvender sig/har henvendt sig af egen drift, og hvor udsættelse for kontrast konstateres, forekommer på de initiale lister.
4. checke om patienter, der tidligere er diagnosticeret med NSF, forekommer på de initiale lister.

Ad 3. Metoder til håndtering af de trukne CPR-lister

Skrivegruppen har erfaring med to metoder til håndtering af de trukne CPR-lister. Lokale forhold kan være afgørende for hvilken metode, der vælges, eller om de kombineres.

Som nævnt anbefales, at undersøgelsen afgrænses til at omfatte levende patienter i stadium CKD5 på tidspunktet for MR-scanning med gadoliniumholdig kontrast.

For den del af patienterne, der fortsat er tilknyttet nefrologiske afdelinger vil det formentlig være mest rationelt at undersøge patienterne for NSF-mistanke (se nedenfor), når man alligevel har direkte kontakt med patienten – fx i forbindelse med ambulant kontrol eller dialysebehandling. I bilag 1 findes en folder i PDF-format til kittellommen med billedmateriale og beskrivelse af NSF.

Det overlades til lokal beslutning, hvorvidt denne del af undersøgelsen skal forankres i nefrologisk regi, i MR-regi eller på den afdeling, hvor patienten er tilknyttet i kraft af sin A-diagnose, men at den lokale tovholder varetager det samlede overblik.

For den del af patienterne, der ikke har kontakt til nefrologiske afdelinger må der foretages en gennemlæsning af journalen med fokus på symptomer og fund som beskrevet nedenfor, mindst fra det tidspunkt, hvor patienten første gang eksponeres for gadoliniumholdig kontrast. Der kan blive tale om også at gennemlæse journalen fra før dette tidspunkt for at afklare, om nogle symptomer og fund var til stede før ekspositionen.

Journalerne gennemlæses grundigt med fokus på symptomer og fund som beskrevet nedenfor. I de tilfælde, hvor det findes relevant, rekvireres supplerende journalnotater fra andre afdelinger, hvor patienten har været undersøgt og behandlet.

Antal MR-scanninger, evt. anvendelse af MR-kontrast, præparat og dosis registreres. Symptomdebut og/ eller forværring i forbindelse med MR-scanning sammenholdes med datoen for kontrastindgift.

Hvis patienten herefter er under mistanke for at pådraget sig NSF (se nedenfor), bør patienten og dennes praktiserende læge kontaktes mhp klinisk undersøgelse.

Det anbefales, at journalgennemlæsning lokalt varetages af få personer aht ensartet bedømmelse.

Ad 4. Symptomer og fund, der skal give mistanke om NSF

Hvad er NSF?

NSF er en tilstand med aktiv fibrosedannelse (3-6). Den manifesterer sig klinisk mest tydeligt i huden og blev oprindeligt betragtet som en ren hudlidelse. Det er dog efterhånden veldokumenteret, at der også kan optræde fibrose i andre organer, herunder lunger, hjerte, og dura mater, og lidelsen derfor må betragtes som systemisk.

Det klassiske sygdomsbillede kan inddeles i en latent fase, en akut inflammatorisk fase (de første par måneder), en overgangsfase og en sen fibrotisk fase (senere end 6 måneder efter sygdomsdebut). Efter eksponering for gadoliniumholdig kontraststof har patienten ofte en symptomfattig periode på et par uger. Enkelte patienter har dog umiddelbar debut af symptomer typiske for den akutte fase i form af erytem, spændt hævelse, neurologiske symptomer (paræstesi, dysæstesi, hyperalgesi), kløe og smerte svarende til afficerede hudområder, typisk begge ben fra ankel til knæniveau. Der er ofte ledsagende almensymptomer i form af utilpashed, nedsat appetit, søvnløshed og nedtrykthed. Et mindretal patienter har i den akutte fase dyrkningsnegativ gastroenteritis og pneumonitis med radiologisk påviselige lungeinfiltrater. Den sene fase i den klassiske form er præget af læderagtig fortykkelse og stivhed af huden, oftest svarende til benene, og oftest med en symmetrisk fordeling. Hudfibrosen vil ofte være forbundet med nedsat ledbevægelighed af ankler og knæ og medføre forringet, eller i værste fald tab af gangfunktionen. Kløe og smerte svarende til de afficerede områder kan vedblivende være markant. Mindre hyppige sensymptomer kan være pareser, kardial arytmi og lungeinsufficiens som udtryk for fibrotiske forandringer af nerve-, hjerte- og lunge-væv. Den intellektuelle kapacitet påvirkes ikke.

Det er væsentligt at være opmærksom på, at NSF varierer betragteligt i sværhedsgrad fra patient til patient. Op mod 50% kan opleve reduktion i deres fysiske formåen i invaliderende grad, mens andre 50% kun har lettere, eventuelt overvejende kosmetiske gener. Svære tilfælde af NSF kan forårsage død og anses generelt forbundet med øget mortalitet.

Symptomdebut:

Symptomdebut er beskrevet meget varierende med et tidsinterval mellem få dage til i sjældne tilfælde mere end 1 år efter eksposition for gadoliniumholdig kontrast.

Forløbsformer:

Udover det ovennævnte forløb af NSF, kan der være atypiske forløbsformer, hvor det akutte stadium forløber symptomfattigt og ikke erkendes, og hvor senstadiet domineres af atrofi af hud og underhud, pareser, lungesyntomer eller andet.

Forløbene varierer også mht progression af symptomer, der spænder fra gradvis fremadskridende sygdom over stationære forløb til forløb, hvor symptomerne aftager over tid.

Oversigt over symptomer og fund:

Ændringer i led, muskler og hud i form af:

1. Smerter i fødder, underben og hænder
2. Uro i benene eller kroppen
3. Kontrakturer
4. Ændret gangfunktion i form af nedsat gangdistance, gangbesvær og behov for hjælpemidler
5. Fortykket underhud
6. Sukkulent eller indureret underhud
7. Huden stramt bundet på hænder, fødder og underben
8. Diffuse muskulære smerter
9. Sårdannelser
10. Hudkløe
11. Ødemdannelse
12. Hyperpigmentering, hypopigmentering og ardannelser

Andre symptomer/sygdomsbilleder, der kan give mistanke om NSF:

1. Tidligere operation for carpaltunnelsyndrom uden effekt

2. Tidligere diagnosticeret med sclerodermi og sclerodermi-lignende sygdomme
3. Patienter henvist til neurolog pga ændret følesans
4. Patienter henvist til reumatolog pga ledforandringer
5. Patienter henvist til dermatolog pga hudforandringer

Det skal bemærkes, at den endelige diagnose stilles af en dermatolog, og at ovenstående punkter beskriver de symptomer/fund, der skal give mistanke om NSF og evt. foranledige henvisning til dermatolog.

Følgende patienter henvises til dermatologisk vurdering:

Patienter, der er undersøgt objektivt:

Patienterne viderehenvises til dermatologisk vurdering, hvis der er relevant **tidsmæssig sammenhæng** mellem eksposition for gadoliniumholdig kontrast og symptomer, og hvor objektiv undersøgelse har påvist hudforandringer (pkt 5-12 under "Symptomer og fund")

Patienter, hvor der er foretaget journalgennemgang:

Patienter viderehenvises til dermatologisk vurdering, hvis der er relevant tidsmæssig sammenhæng mellem eksposition for gadoliniumholdig kontrast og **opståen** eller **forværring** af et eller flere af ovennævnte hudsymptomer.

Ad 5. Estimering af tidsforbrug samt øvrigt ressourceforbrug

På baggrund af hidtidige erfaringer med opsporing af nyresyge patienter mistænkt for NSF, vurderer skrivegruppen tidsforbruget for gennemførelse af undersøgelsesprotokollen **indtil** det tidspunkt, hvor patienten evt. henvises til dermatologisk udredning som følger:

1. Generering af CPR-liste: 2 mdr.

2. Gennemgang af patienter mhp identificering af patienter, der skal viderevisiteres til dermatologisk vurdering: minimum 6-8 mdr.

Ovenstående beregninger er baseret på følgende erfaringer fra Århus Universitetshospital, Skejby:

Generering af CPR-lister:

Generering af CPR-lister vil formentlig kræve kontakt til leverandørerne af hospitalernes IT-systemer mhp at levere data. Der skal endvidere anvendes IT-ekspertise til sammenkøring af lister for de hospitaler, hvor data skal trækkes fra forskellige systemer, samt i de tilfælde, hvor MR-scanninger er udført på et andet hospital.

Det forventes, at CPR-listerne vil omfatte 830 patienter/mio borgere i optageområdet for hver enkelt nefrologisk afdeling sv.t. ca. 4200 journaler på landsplan. Det estimeres, at 35% af patienterne vil være døde, således at ca. 2700 patientforløb skal håndteres.

Håndtering af den gruppe patienter, der fortsat er tilknyttet en nefrologisk afdeling:

Det estimeres, at klinisk undersøgelse vil forlænge den enkelte patientkontakt med ca. 45 min. Da patienter tilknyttet nefrologisk regi typisk kontrolleres med intervaller på max. 6 mdr., vil den samlede varighed af denne undersøgelsesmetode altså være minimum 6 mdr. Denne metode vil være den mindst ressourcekrævende

Hvis man ønsker patienterne undersøgt inden for et kortere interval, skal en række patienter indkaldes til ekstra kontrol med deraf følgende øget personaleforbrug.

Til ovennævnte skal lægges ekstra sekretærarbejde.

Håndtering af den gruppe patienter, der ikke er tilknyttet en nefrologisk afdeling.

Det forventes, at denne gruppe vil omfatte et begrænset antal patienter.

En stikprøve fra Århus Universitetshospital, Skejby viste, at der i gennemsnit skal gennemlæses 110 sider/patient. Hertil kommer søgning i andre dokumenter/arkiver for

præcise oplysninger for perioden 1997-2001 samt evt. indhentning af oplysninger fra andre afdelinger. Man kunne gennemlæse og færdiggøre ca. 8 journaler/dag.

Til ovennævnte skal lægges ekstra sekretærarbejde.

Afsluttende bemærkninger

Efter skrivegruppens opfattelse vil den af ministeriet stillede opgave være overordentlig ressourcekrævende, ifald man med sikkerhed skal kunne identificere alle potentielle patienter med NSF (se afsnit 1). Skrivegruppens arbejde er derfor et resultat af de overvejelser og kompromisser, der nødvendigvis må indgås, når der skal tages hensyn til kvalitet, sikkerhed, ressourceforbrug samt kvaliteten af de data, der kan skaffes.

Grundet den på landsplan meget varierende og til tider utilstrækkelige kodepraksis tilbage i 1997 anser skrivegruppen det som en forudsætning for et tilfredsstillende resultat, at der udpeges **lokale tovholdere**, som i samarbejde med nefrologer, radiologer, dermatologer samt kyndige i trækning af patientlister sikrer kvaliteten i undersøgelsen samt foretager anmeldelse til Lægemiddelstyrelsen efter gældende retningslinjer (<http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=5764>).

Skrivegruppen anbefaler, at Bivirkningsnævnet udarbejder en samlet opgørelse over antallet af patienter med NSF i Danmark mhp udbredning af kendskabet til NSF.

Referencer:

1. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG, and Thomsen HS. Nephrogenic Systemic Fibrosis: Suspected Causative Role of Gadodiamide Used for Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Nephrol* 2007; 17: 2359-2362.
2. Collidge TA, Thomson PC, Mark PB, Traynor JP, Jardine AG, Morris ST et al. Gadolinium-enhanced MR imaging and nephrogenic systemic fibrosis: retrospective study of a renal replacement therapy cohort. *Radiology* 2007 October;245(1):168-75.
3. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Thomsen HS. Clinical manifestations of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. *Clin Nephrol* 2008;69:161-168.
4. Bangsgaard N, Marckmann P, Rossen K, Skov L. Nephrogenic systemic fibrosis: late skin manifestations. *Arch Dermatol.* 2009 Feb;145(2):183-7.

5. Cowper SE, Rabach M, Girardi M. Clinical and histological findings in nephrogenic systemic fibrosis. *Eur J Radiol* 2008; 66:191-199.
6. Rydahl C, Thomsen HS, Marckmann P. High prevalence of nephrogenic systemic fibrosis in chronic renal failure patients exposed to gadodiamide, a Gadolinium(Gd)-containing magnetic resonance contrast agent. *Invest Radiol* 2008; 43:141-144.

Bilag 1

lommefolder (under udarbejdelse)

Bilag 2

Forslag til dermatologisk undersøgelsesprogram (udarbejdet i samarbejde med Dansk Dermatologisk Selskab)

Forslag til undersøgelsesprogram for patienter mistænkt for NSF:
Forslag til dermatologisk undersøgelsesprogram (udarbejdet i samarbejde med Dansk Dermatologisk Selskab)

Diagnosticering af NSF

Påvisning af NSF er vanskelig, og diagnosen stilles mest sikkert af en dermatolog eller reumatolog med særlig kendskab til NSF og differentialdiagnoser hertil.

Der er ingen internationalt anerkendte diagnostiske kriterier for NSF. Cowper har opstillet en diagnosticeringsmetode baseret på hudforandringer og hud-histologi, som kan benyttes. Imidlertid vil denne metode ikke identificere patienter med atypiske eller manglende hudforandringer, ligesom patienter med NSF i sent stadium ofte vil være uden specifikke histologiske forandringer i vævsprøver.

På baggrund af vores aktuelle viden skønnes NSF-diagnosen bedst stillet på baggrund af anamnese, aktuel symptomatologi og hudbiopsi. Ved hudforandringer bør der foretages en dermatologisk vurdering for at udelukke differentialdiagnoser (scleromyxødem, scleredema, sclerodermi, , eosinofil faciitis og lipodermatosclerose) og tages en dyb hudbiopsi. Såfremt patientens anamnese, aktuelle kliniske fremtræden og hudbiopsi er forenelig med NSF og alternative forklaringer kan udelukkes med rimelig sikkerhed, må patienten betragtes som havende NSF. Såfremt sygdomsforløbet har tydelig tidsmæssig

relation til forudgående eksposition for gadoliniumholdig kontrastmiddel bestyrker det diagnosen.

Ved tegn på intern affektion bør relevant udredning foretages.

Forslag til undersøgelsesprogram for patienter mistænkt for NSF

Anamnese:

Primær sygdom og årsag til nedsat nyrefunktion

Eksposition for gadoliniumholdig kontrast: tidspunkt og dosis.

Tidsmæssig sammenhæng mellem symptomdebut og udsættelse for gadoliniumholdig kontrast.

Ændringer af hud: stivhed, hævelse, ændring af farve og behåring samt udbredning

Kløe, smerte, neurologiske symptomer

Tendens til hævede ben

Led: stivhed, bevægelighed, hævelser, smerter

Raynaud fænomener

Symptomer fra hjerte, lunger og mave-tarmkanal

Tobak

Objektiv undersøgelse:

Hud: udbredning, fibrose, atrofi, pigmentering incl. hæmosiderose, behåring, sår, vaskulitistegn, calcinoser, eksem og ødem.

Led/muskler: Kontrakturer, bevægindstrækning, atrofi af muskler.

Paraklinisk undersøgelse:

Hos alle patienter med hudforandringer tages dybe biopsier, som hæmatoxillin-eosinofil farves. Ved behov supplerende farvning for amyloid, CD34 og CD68 celler. Den histologiske undersøgelse bør foretages af patolog med speciel erfaring indenfor NSF-diagnostik.

Yderligere udredning ved fortsat usikkerhed om NSF-diagnosen

Ved sclerodermi, som differentialdiagnose:

Kapillariskopi (der vil være negativ)

Biokemi: ANA, Anticardiolipin antistof, anti-Scl-70 , anti-ENA, RNA Polymerase I, II, III, Hb, L+D, Trombocytter, SR, CRP, CK (total), EKG

Ved eosinofil fasciitis, som differential diagnose:

L+D, specielt eosinofile, ANA, CRP

Dyb kniv biopsi inddragende muskelfascie

Ved scleromyxødem som differential diagnose:

Histologi med farvning for mucin

P-M-komponent

Ved scleredema Buschke som differentialdiagnose:

Typisk klinik

Diabetes mellitus

Histologi med farvning for mucin

Ved lipodermatosclerose, som differential diagnose:

Evt. vene-scanning mhp på venøs insufficiens

Henvielse til reumatologisk, neurologisk og lungemedicinsk vurdering, når relevant.