

# Jodkontrastmedel och tyreoidaefunktionen

## FÖRFATTAT AV

JOHAN SVENSSON, BARNENDOKRINOLOG, ÖVERLÄKARE  
ASTRID LINDGREN, BARNSJUKHUS, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

## Sammanfattning

- Adekvat nivå av tyreoidahormon under de första tre levnadsåren är helt nödvändigt för normal neuropsykologisk utveckling. Overt hypotyreos med förhöjt TSH och lågt T4 under denna period leder därför snabbt till irreversibel påverkan på barnens neuropsykologiska utveckling.
- Undersökning med jodinhållande kontrastmedel kan innebära risk för utveckling av hypotyreos hos barn och ungdomar.
- Det finns risk för utveckling av hypothyreos oavsett av hur och var jodkontrastmedlet administreras.
- Risken för utveckling av hypotyreos efter undersökning med jodinhållande kontrastmedel tycks störst bland prematurfödda barn och barn med annan sjukdom som till exempel medfödda hjärtfel, tyreoidasjukdom, annan svår sjukdom och njurfunktionsnedsättning. Bland dessa barn ökar risken för utveckling av hypotyreos med antalet undersökningar som genomförs.
- Barn som tillhör riskgrupp för utveckling av jodorsakad hypotyreos bör undersökas frikostigt avseende utveckling av hypotyreos efter genomgången undersökning med jodkontrastmedel.

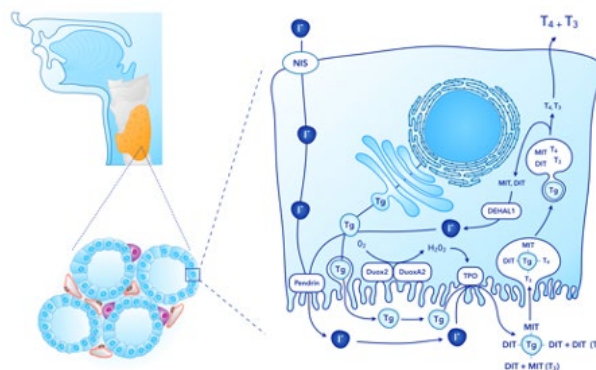
## Inledning

Jodkontrastmedel kan påverka tyreoidaefunktionen hos både barn och vuxna [1, 2]. Medan både hypertyreos och hypotyreos förekommer efter undersökningar med jodkontrastmedel hos vuxna är hypotyreos den vanligaste rubbningen i tyreoidaefunktionen hos barn [2]. Hos barn yngre än tre år är adekvat tillgång till tyreoidahormon helt nödvändigt för en normal neuropsykologisk utveckling, medan brist på tyreoidahormon hos äldre barn kan ge signifikanta effekter på bland annat tillväxt. Att diagnostisera och eventuellt behandla hypotyreos sekundär till undersökning med jodkontrastmedel är av stor vikt, då även en kort period med hypotyreos hos barn yngre än tre år kan leda till irreversibel påverkan på barnens neuropsykologiska utveckling [3].

## Bakgrund

### Den normala produktionen av tyreoidahormon

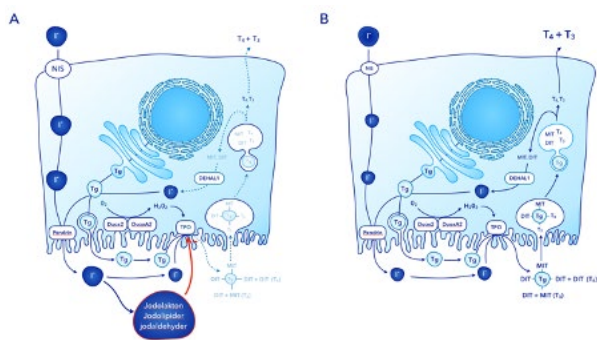
Jod har en helt central roll i den normala produktionen av tyreoidahormon (Figur 1). När tyreoida stimuleras av tyreoidaestimulerande hormon (TSH), pumpas jodid (I<sup>-</sup>) in i tyreocyten med hjälp av natrium/jodsymporten (NIS), som är lokaliserad i tyreocyten basolaterala membran. I tyreocyten transporteras sedan I<sup>-</sup> över det apikala membranet in i follikellumen med hjälp av pendrin. Vid det apikala membranet oxideras I<sup>-</sup> med H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> till IO<sup>-</sup>, en reaktion som katalyseras av tyreoidaeperoxidas (TPO). IO<sup>-</sup> reagerar sedan med tyrosinrester på tyreoglobulinmolekylen och bildar mono-jodtyrosin (MIT)



**Figur 1.** Den normala produktionen av tyreoidahormon.

Tyreoidahormon produceras i tyreocyterna som bildar folliklar i tyreoida. En stor del av produktionen av tyreoidahormonet sker i kolloiden i folliklarnas lumen. Jodid (I<sup>-</sup>) pumpas in i tyreocyten med hjälp av natrium/jodsymporten (NIS). I<sup>-</sup> transporteras sedan över det apikala membranet in i follikellumen med hjälp av pendrin. Härfter oxideras I<sup>-</sup> med väteperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) till IO<sup>-</sup> med hjälp av tyreoidaeperoxidas (TPO). IO<sup>-</sup> reagerar sedan med tyrosinrester på tyreoglobulinmolekylen (Tg) till mono-jodtyrosin (MIT) och di-jodtyrosin (DIT). TPO katalyserar härfter kopplingen mellan jodtyrosinresterna på Tg varvid T<sub>4</sub> och T<sub>3</sub> bildas. Tg med MIT, DIT, T<sub>3</sub> och T<sub>4</sub> bundet till sig endocyteras sedan. Efter fusion med lysosomer spjälkas Tg till aminosyror, MIT, DIT, T<sub>3</sub> och T<sub>4</sub>. MIT och DIT recirkulerar och deioderas av DEHAL1, medan T<sub>4</sub> och T<sub>3</sub> utsöndras i cirkulationen.

och Di-jodtyrosin (DIT). TPO katalyserar härfter koppling av jodtyrosinresterna på tyreoglobulinmolekylen. Kopplas två DIT-rester fås T<sub>4</sub>, medan kopplingen av en DIT och en MIT ger upphov till T<sub>3</sub>. Tyreoglobulinet (Tg) i kolloiden kommer att ha MIT, DIT, T<sub>4</sub> och T<sub>3</sub> bundet till peptidkedjan. Sekundärt till stimuli från TSH endocyteras tyreoglobulinet från follikellumen in i tyreocyten. Där sker en fusion mellan



**Figur 2. Wolff-Chaikoff-effekten.**

Figur 2A visar den sannolika mekanismen bakom den akuta Wolff-Chaikoff-effekten. Under de första 1–2 dyggen efter ökad exposition för jod transporteras stora mängder jod in i tyreoicyten. Detta leder till formation av organiska jodföreningar (jodolaktoner, jodolipider och jodaldehyder) till en inhibition av tyroperoxidaset (TPO) med minskad produktion av tyreoideahormon som följd. Figur 2B visar hur Wolff-Chaikoff-effekten stängs av genom en minskad aktivitet i natriumjodsymporten (NIS) och minskad transport av jod in i tyreoicyten. På detta sätt reduceras bildandet av de föreningar som hämmar TPO och produktionen av tyreoideahormon kan återgå till det normala igen.

Tg-innehållande endosomer och lysosomer till fagolysosomer. I dessa bryts Tg ned till aminosyror, T4, T3, MIT och DIT. T4 och T3 utsöndras till cirkulationen, medan MIT och DIT dejoderas med hjälp av enzymet DEHAL1 till I<sup>-</sup> som sedan recirkulerar till tyreoicytens apikala membran där det på nytt oxideras och joderar tyrosinrester på tyreoglobulinmolekylen [4].

### Adaptation vid förändringar i expositionen för jod

Då jod har en central roll i produktionen av tyreoideahormon kommer förändringar i mängden jod som tyreoidea exponeras för att kunna påverka tyreoideafunktionen. Exposition för stora mängder jod innebär risk för utveckling av hypertyreos, medan brist på jod innebär risk för utveckling av hypotyreos. För att undvika förändringar i produktionen av tyreoideahormon vid ändringar i expositionen för jod finns flera autoregulatoriska mekanismer [5, 6].

*Vid exposition för stora mängder jod sker en akut autoregulation i tyreoidea med minskad tyreoideahormonproduktion som följd, den så kallade Wolff-Chaikoff-effekten.*

### Adaptation till exposition för ökade mängder jod

Vid exposition för stora mängder jod sker en akut autoregulation i tyreoidea med minskad tyreoideahormonproduktion som följd, den så kallade Wolff-Chaikoff-effekten [7]. Den exakta mekanismen bakom Wolff-Chaikoff-effekten är inte helt kartlagd. Den minskade

produktionen av tyreoideahormon anses delvis kunna förklaras av att den initialt ökade mängden jodid i tyreoicyten efter exposition för ökad mängd jod, resulterar i produktion av substanser som jodolaktoner, jodaldehyder och jodlipider. Dessa inhiberar tyroperoxidaset med minskad oxidering av jodid och minskad koppling av jodtyrosiner till tyreoglobulinet som följd, vilket resulterar i minskad produktion av tyreoideahormon [5, 6]. Wolff-Chaikoff-effekten är övergående. Det innebär att redan efter 24–48 timmar börjar tyreoideahormonproduktionen återgå till det normala trots fortsatt exposition för stora mängder jod. Det sker med hjälp av en så kallad "flykt" från den akuta Wolff-Chaikoff-effekten. Denna flykt eller adaptation uppnås genom en minskad aktivitet i natrium/jodsymporten i tyreoicytens basolaterala membran och därigenom minskad transport av jod in i tyreoicyten [8]. Den minskade mängden jod intracellulärt i tyreoicyten resulterar i minskad produktion av jodolaktoner, jodaldehyder och jodlipider, vilket i sin tur resulterar i minskad hämning av TPO och därmed, åter igen, en ökad produktion av tyreoideahormon (Figur 2).

### Adaptation till minskade mängder jod

Vid brist på jod finns flera mekanismer för att optimera utnyttjandet av det jod som är tillgängligt. En central mekanism är ett ökat upptag av jod med hjälp av aktivering av NIS. Jodupptaget i tyreoidea kan öka från ungefär 10–30 %, som är det genomsnittliga upptaget vid adekvat tillgång till jod, till 80 % vid brist på jod. Vid jodbrist skiftar tyreoidea dessutom sin produktion från att producera i huvudsak T4 till en produktion av framför allt T3. Omsättningen av jod ökar genom att mindre Tg bildas. På det sättet lagras inte onödiga mängder jod bundet till Tg och dessutom återanvänds det jodid som är bundet till Tg i form av MIT och DIT mer effektivt [9, 10].

### Jodkontrastmedel och påverkad tyreoideafunktion

Jodkontrastmedel innehåller stora mängder jod. Den totala mängden fritt jod som administreras till barnen beror på den totala mängden jodkontrastmedel som används, koncentrationen av fritt jod i kontrastmedlet samt tiden mellan produktionen och användandet av kontrastmedlet. En dos kontrastmedel kan innehålla 13 500 mikrogram fritt biotillgängligt jod, vilket är 100–150 gånger mer än rekommenderat dagligt intag (90–150 mikrogram/dag) för barn och ungdomar [2]. Efter genomförd undersökning kvarstår expositionen för ökade mängder jod, mätt som ökad utsöndring av jod i urinen, i upp till åtta veckor [6].

### Jodinducerad hypotyreos

Till skillnad från hypertyreos är jodinducerad hypotyreos väl beskrivet även hos barn [2]. Den patofysiologiska mekanismen anses vara en oförmåga att fullt adaptera till den akuta Wolff-Chaikoff-effekten. Detta får till följd

att den akuta inhibitionen av tyreoidhormonsyntesen medierad via minskad TPO-aktivitet kvarstår längre än de normala 24–48 timmarna, med risk för utveckling av hypotyreos som följd. Framför allt prematura barn tycks vulnerabla då möjligheten att adaptera till den akuta Wolff-Chaikoff-effekten inte är fullt utvecklad förrän i slutet av graviditeten [11]. Risk för utveckling av hypotyreos tycks förekomma oavsett hur kontrastmedlet administreras, och finns beskrivet vid bland annat intravenös, peroral, intrakavitär och intralymfatisk administration [12–14].

### Förekomst av hypotyreos orsakad av jodhaltiga kontrastmedel hos barn

Förekomsten av hypotyreos orsakad av jodhaltiga kontrastmedel hos barn och ungdomar är ofullständigt studerad och resultaten i de studier som genomförts är inte helt överensstämmande. De flesta studier är retrospektiva, omfattar olika åldersgrupper av barn och definitionen av hypotyreos varierar mellan studierna. Det gör studierna svåra att jämföra.

### Förekomst av hypotyreos orsakad av jodkontrastmedel i nyföddhetsperioden

I en systematisk litteraturgenomgång av Ahmet et al., redovisades resultat från nio studier som undersökt risken för utveckling av hypotyreos efter undersökningar med jodinhållande kontrast hos nyfödda. Studierna rapporterade en ökad risk för utveckling av hypotyreos efter exposition för jodinhållande kontrastmedel. Risken föreföll störst bland prematurfödda barn. Totalt undersöktes i de nio studierna 182 nyfödda (72 fullgångna och 110 prematurfödda barn). Av de fullgångna behandlades 6/72 (8,3 %) med tyroxin efter exposition för jodinhållande kontrast, medan 20/112 (18,2 %) av prematurfödda barn behövde behandling med tyroxin efter exposition [11].

Williams et al., undersökte prospektivt tyreoidafunktionen hos 173 barn födda före graviditetsvecka 32. Av de undersökta barnen hade 125 exponerats för jod i form av jodkontrast (95 barn), jodinhållande desinfektionsmedel i samband med kejsarsnitt, maternell medicinering med jodinhållande läkemedel, eller erhållit jodinhållande ögondroppar. Resterande 48 barn hade inte exponerats för extra jod. Av de exponerade barnen var det enbart barnen som exponerats för jod i samband med kejsarsnitt som utvecklade TSH-stegring. Inget av de exponerade barnen behövde behandling med tyroxin, och inget av barnen som enbart undersökts med jodinhållande kontrast utvecklade hypotyreos [15].

*Risk för hypotyreos störst bland prematurfödda barn* ”

Thaker et al., undersökte retrospektivt utvecklingen av hypotyreos hos barn yngre än en månad gamla med kongenitala hjärtfel som genomgått hjärkateterisering med jodkontrast och/eller exponerats för jodinhållande antiseptika i samband med hjärtkirurgi. Av totalt 217 barn hade 183 av barnen minst ett uppmätt TSH-värde och kunde inkluderas för analys. 15 % (11/73) av barnen som genomgått enbart hjärkateterisering och 38 % (8/21) av barnen som enbart genomgått hjärtkirurgi utvecklade hypotyreos. Bland de barn som både genomgått hjärkateterisering och hjärtkirurgi utvecklade 30 % (27/89) hypotyreos. Man fann en stark association mellan antalet procedurer som innebar exposition för jod och risken för utveckling av hypotyreos. Även nedsatt njurfunktion var tydligt associerad med ökad risk för utveckling av hypotyreos, sannolikt på grund av en minskad renal utsöndring av jod och därmed ytterligare ökad exposition för jod [16]. Härenstam et al., undersökte tyreoidafunktionen hos 73 prematura barn som genomgått radiologisk undersökning av mag-tarmkanalen med jodkontrastmedel. Av de undersökta barnen utvecklade 33 barn (44 %) TSH-stegring efter exposition för jodkontrast. TSH steg till i genomsnitt 53,9 mIU/l (9,2 – 484 mIU/l). TSH-stegringen var hos de flesta barn spontant övergående. Totalt 11 barn (15 %) krävde behandling med tyroxin. Barn med förlängd tarmpassage verkade särskilt benägna att utveckla TSH-stegring [14].

*Ökad risk för hypotyreos efter jodinhållande kontrastmedel.* ”

### Förekomst av hypotyreos efter undersökningar med jodkontrast bland äldre barn och ungdomar

I en retrospektiv studie undersökte Jick et al., utveckling av hypotyreos inom ett år efter genomgången undersökning med jodkontrast hos 2 320 barn yngre än 4 år [17]. Den totala incidensen av hypotyreos, oberoende av etiologi, hos barnen som genomgått undersökning med jodkontrast var 1,33 per 1 000 personmånader. Förekomsten av hypotyreos som bedömdes orsakad av exposition för jod var 0,90 per 1 000 personmånader att jämföra med 0,43 per 1 000 personmånader för hypotyreos som bedömdes ha annan etiologi.

Barr et al., undersökte retrospektivt 870 barn i åldern upp till 18 år med avvikande TSH-värden avseende hurvida de genomgått undersökning med jodkontrast upp till två år innan avvikelserna diagnostiserades [2]. Barnen jämfördes med 870 eutyreoida kontroller matchade till ålder, kön och etnicitet. Studien visade en signifikant ökad risk för hypotyreos efter undersökning med jodkontrast (Odds ratio 2,6, 95 % konfidensintervall 1,43–4,72). Mediantiden mellan exposition för jodkontrast och hypotyreosdiagnos var 10,8 månader.

## Jodinducerad hypertyreos

Jodinducerad hypertyreos anses uppkomma när den akuta Wolff-Chaikoff-effekten inte fungerar som den ska. Den ökade mängden jod patienten exponeras för kommer då inte att leda till en minskad produktion av tyreoidhormon, utan den ökade tillgången på jod i tyreoida kommer istället att resultera i ökad produktion av tyreoidhormon med hypertyreos som följd, det så kallade Jod-Basedowfenomenet. Riskfaktorer för utveckling av jodinducerad hypertyreos är diffus struma, nodulär struma, Graves sjukdom och långvarig jodbrist. Jodinducerad hypertyreos förekommer dock även hos individer utan bakomliggande tyreoidasjukdom [1, 5, 6]. Tillståndet tycks mycket ovanligt hos barn, sannolikt på grund av att predisponerande tillstånd som nodulär struma och Graves sjukdom är ovanliga bland barn.

## Referenser

1. Rhee, C.M., et al., Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med*, 2012. 172(2): p. 153-9.
2. Barr, M.L., et al., Thyroid Dysfunction in Children Exposed to Iodinated Contrast Media. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. 101(6): p. 2366-70.
3. Leger, J., et al., European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(2): p. 363-84.
4. Rousset, B., et al., Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion, in *Endotext*, K.R. Feingold, et al., Editors. 2000: South Dartmouth (MA).
5. Markou, K., et al., Iodine-Induced hypothyroidism. *Thyroid*, 2001. 11(5): p. 501-10.
6. Lee, S.Y., et al., A review: Radiographic iodinated contrast media-induced thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015. 100(2): p. 376-83.
7. Wolff, J. and I.L. Chaikoff, Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem*, 1948. 174(2): p. 555-64.
8. Eng, P.H., et al., Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology*, 1999. 140(8): p. 3404-10.
9. Eastman, C.J. and M.B. Zimmermann, The Iodine Deficiency Disorders, in *Endotext*, K.R. Feingold, et al., Editors. 2000: South Dartmouth (MA).
10. Zimmermann, M.B. and K. Boelaert, Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015. 3(4): p. 286-95.
11. Ahmet, A., et al., Hypothyroidism in neonates post-iodinated contrast media: a systematic review. *Acta Paediatr*, 2009. 98(10): p. 1568-74.
12. Cherella, C.E., et al., Early Identification of Primary Hypothyroidism in Neonates Exposed to Intralymphatic Iodinated Contrast: A Case Series. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018. 103(10): p. 3585-3588.
13. Lombard, F., et al., Severe hypothyroidism after contrast enema in premature infants. *Eur J Pediatr*, 2009. 168(4): p. 499-500.
14. Härenstam, U., et al., Transient neonatal iatrogenic hypothyroidism due to iodinated contrast. Presented at the 57th annual meeting of the ESPE. 2018. Athens, Greece.
15. Williams, F.L., et al., Thyroid dysfunction in preterm neonates exposed to iodine. *J Perinat Med*, 2017. 45(1): p. 135-143.
16. Thaker, V.V., et al., Iodine-induced hypothyroidism in full-term infants with congenital heart disease: more common than currently appreciated? *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(10): p. 3521-6.
17. Jick, S.S., et al., Iodinated Contrast Agents and Risk of Hypothyroidism in Young Children in the United States. *Invest Radiol*, 2019. 54(5): p. 296-301.



# Handläggning av reaktioner mot kontrastmedel

## FÖRFATTAT AV

JOHAN SVENSSON, BARNENDOKRINOLOG, ÖVERLÄKARE  
ASTRID LINDGREN, BARNSJUKHUS, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

## Bakgrund

Reaktioner på kontrastmedel kan delas in i två huvudgrupper, toxiska reaktioner och överkänslighetsreaktioner [1].

## Toxiska reaktioner på kontrastmedel

Toxiska reaktioner på kontrastmedel ses efter både intravaskulär (intravenös eller intraartikulär administration) och intrakavitär användning (gastrointestinal eller genitourinär administration). Reaktionerna är, till skillnad från överkänslighetsreaktioner, förutsägbara och beror bland annat på vilken mängd kontrastmedel man behöver ge, vilken osmolalitet kontrastmedlet har och med vilken hastighet medlet ges. Bakgrunden till reaktionerna är inte fullständigt känd men de anses ha osmotoxiska och kemotoxiska orsaker. Vanliga symtom vid toxiska reaktioner på kontrastmedel är illamående, kräkning, värme-känsla eller köldkänsla vid injektionsstället samt ångest och oro. Reaktionerna går i regel snabbt i spontan regress utan behov av några åtgärder. Patienter som utvecklar en vad som bedöms som en toxisk reaktion bör observeras under trettio minuter för att utesluta att det i själva verket är en överkänslighetsreaktion mot kontrastmedlet. Förekomsten av toxiska reaktioner hos barn är oklar men reaktionerna anses vanligare än överkänslighetsreaktioner [1, 2].

## Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner orsakade av kontrastmedel ansågs tidigare framkallas via icke immunologiska mekanismer, men anses nu kunna orsakas av både IgE-medierad och icke IgE-medierad histaminfrisättning. En väsentlig skillnad gentemot immunologiskt medierade reaktioner blir därför att en reaktion kan uppstå redan vid första expositionen för kontrastmedlet, till skillnad från immunologiskt medierade reaktioner där tidigare exposition för allergenet är nödvändig [2]. Reaktionerna är vanligast efter intravaskulär administration av kontrastmedlet men kan också ses vid intrakavitär administration. De uppkommer, till skillnad från toxiska reaktioner, oberoende av dos, koncentration och infusionshastighet. Överkänslighetsreaktionerna kan vara isolerade, det vill säga vara begränsade till till exempel huden med urtikaria eller till mag-tarmkanalen med illamående och kräkning, och de kan utgöra en del i en systemisk livshotande reaktion – anafylaxi. Anafylaxi är en allvarlig systemisk överkänslighetsreaktion som drabbar flera organsystem. Reaktionen involverar alltid en objektiv respiratorisk

påverkan och/eller kardiovaskulär påverkan eller kraftig allmänpåverkan. Man ser ofta symtom även från huden, slemhinnorna, mag-tarmkanalen, urogenitalsystemet och centrala nervsystemet [3]. De anafylaktiska reaktionerna kan graderas efter svårighetsgrad (Tabell I). Bara ett fåtal barn och ungdomar utvecklar systemiska anafylaktiska reaktioner på kontrastmedel. Majoriteten av reaktionerna utgörs i stället av isolerade reaktioner i huden som urtikaria och klåda. Dillman et al. beskrev 20 allergilika reaktioner efter 11 306 injektioner av jodhaltig kontrast varav 16/20 var milda [4], medan Davenport et al. beskrev åtta reaktioner efter 15 706 undersökningar med intravenöst gadoliniumbaserat kontrastmedel. Av dessa åtta bedömdes sju vara milda [5]. Risken för allergilika reaktioner tycks öka med barnets ålder och rapporteras mycket sällan bland barn yngre än sju år. Man räknar med att 0,04–0,1 % av alla barn som undersöks med jodkontrastmedel och 0,02–0,03 % av alla barn som undersöks med gadoliniumkontrastmedel reagerar [2]. Svåra reaktioner på kontrastmedlet uppkommer hos en majoritet av barnen inom 20 minuter efter att kontrastmedlet administrerats. Då kontrastmedlet finns i blodcirkulationen i flera timmar efter administrationen finns en risk för persisterande symtom eller att symtomen återkommer efter initialt framgångsrik behandling. Sena reaktioner, framför allt kutana symtom, som uppstår flera timmar efter givet kontrastmedel, finns rapporterade [1].

*Överkänslighetsreaktioner kan orsakas av histaminfrisättning* ”

## Handläggning av akuta överkänslighetsreaktioner

Rekommendationer för riskvärdering, profylax, behandling och allergologisk utredning av överkänslighetsreaktioner utlösta av radiologiska kontrastmedel, finns framtagna av Svensk Uroradiologisk Förenings (SURF) kontrastmedelsgrupp 2014, med den senaste uppdaterade versionen publicerad i november 2017 [6]. Rekommendationerna är utarbetade i samarbete med Svenska föreningen för Allergologi (SFFA) och omfattar även omhändertagande av barn och ungdomar. Rekommendationerna rörande handläggning av överkänslighetsreaktion mot kontrastmedel nedan är baserade på detta dokument med fokus på omhändertagande av barn och ungdomar.

Tabell 1. Anafylaxi – svårighetsgradering\*

Bedöm graden av anafylaxi (1-3) enligt tabellen nedan. Symtom krävs från luftvägar, cirkulation och/eller kraftig allmänpåverkan krävs. Graden bestäms från det organsystem som har den svåraste nivån.

Diagnos	Hud	Ögon och näsa	Mun och mage/tarm	Luftvägar	Hjärta/kärl	Allmänna symtom
Ej anafylaxi	Klåda  Flush  Urtikaria  Angioödem	Konjunktivit med klåda och rodnad  Rinit med klåda, nästäppa, rinnsnuva, nysningar	Klåda i mun, läppsvullnad  Svullnads-känsla i mun och svalg  Illamående, lindrig buksmärta, enstaka kräkning			Trötthet
Anafylaxi grad 1	Som ovan	Som ovan	Ökande buksmärta  Upprepade kräkningar  Diarré	Heshet  Lindrig bronk-obstruktion		Uttalad trötthet  Rastlöshet  Oro
Anafylaxi grad 2	Som ovan	Som ovan	Som ovan	Skällhosta  Sväljnings-besvär  Medelsvår bronk-obstruktion		Svimnings-känsla  Katstrof-känsla
Anafylaxi grad 3	Som ovan	Som ovan	Urin- och/eller fecesavgång	Hypoxi  Cyanos  Svår bronk-obstruktion  Andnings-stopp	Hypotoni  Bradykardi  Arytmi  Hjärtstopp	Förvirring  Medvets-löshet

\* Anpassad efter Svenska föreningen för Allergologis rekommendationer för omhändertagande och behandling av anafylaxi 2015 [3].

### Behandling av akuta överkänslighetsreaktioner

Adrenalin givet intramuskulärt i låret är den enskilt viktigaste initiala behandlingen av anafylaxi och ska ges tidigt vid

- symtom från andningsvägarna
- blodtrycksfall, medvetslöshet eller
- progredierande gastrointestinala symtom eller
- så snart man misstänker att en anafylaxi kan vara på väg att utvecklas vid s.k. prodromalsymtom:
  - generaliserad urtikaria, i synnerhet vid klåda i handflator, fotsulor och hårbeklädda områden
  - progredierande angioödem (= Quinckeödem)

### Initial bedömning vid misstänkt överkänslighetsreaktion

- **Airway**, luftvägar: stridor? tungsvullnad?
- **Breathing**, andning: cyanos (pulsximeter!)?
- **Circulation**: radialis-/femoralis-/karotispuls? hjärtfrekvens? blodtryck?
  - problem med blodtryckstagning får inte fördröja behandling med adrenalin intramuskulärt
- **Disability**, medvetandegrad: medvetandepåverkan?
- **Exposure**: finns hudutslag eller tecken på angioödem?

**Tabell 2.** Anafylaxibehandling inom akutsjukvården. Adrenalin givet intramuskulärt är den viktigaste inledande/primära behandlingen. Sätt PVK och ge vätska till alla med anafylaxi. Följ saturation, puls och blodtryck.

Indikation	Läkemedel	Administrationsätt	Dos barn	Effekt
Kraftig urtikaria Andnöd Hypotension Kraftiga buksmärter och kräkningar	Inj Adrenalin 1 mg/ml eller Adrenalinpenna	Intramuskulärt i lårets utsida	0,01 ml/kg (0,01 mg) max 0,5 ml (0,5 mg) eller adrenalinpenna < 20 kg: 0,15 mg > 20 kg: 0,3 mg	< 5 min  Upprepa var 5:e -10:e min vb.
Astma	Inh ventoline eller Egen bronk- vidgande medicin	Inhalation  Pulver/spray	Enligt lokalt PM  2 – 6 doser	< 5 min. Upprepa var 10:e min v.b.
Allmänpåverkan och/eller hypotension	Infusion Ringer-Acetate	Snabbt intravenöst (övertrycksmanschett)	20 ml/kg	Snabb vid tillräcklig volym Upprepa vid behov
Alla	Tabl Aeriuss Munlöslig 2,5/5 mg (eller annat anti- histamin i dubbel dos)	Per os	< 6 år: 2,5 mg 6–12 år: 5 mg	Inom 30–60 min
Alla	Tabl Betapred 0,5 mg eller Inj. Betapred 4 mg/ml eller Inj. Solu-Cortef 50 mg/ml	Per os  Iv  Iv	< 6 år: 6 st > 6 år: 10 st  < 6 år: 1 ml > 6 år: 2 ml  < 6 år: 2 ml > 6 år: 4 ml	Först efter 2–3 timmar

Vid utebliven effekt av given behandling: Larma anesthesi/intensivvårdsläkare

Efter upprepade im injektioner kan Adrenalin ges intravenöst, som bolus eller infusion, på ordination av läkare med god erfarenhet av detta.

Täta blodtryckskontroller, liksom EKG-övervakning är då obligatorisk

Följ HLR-riktlinjer vid andnings- och hjärtstopp

\* Anpassad efter Svenska föreningen för Allergologis rekommendationer för omhändertagande och behandling av anafylaxi 2015 [3].

### För gradering av svårighetsgraden av eventuell anafylaxi se Tabell 1.

#### Behandling vid isolerade symtom (ABCD utan anmärkning)

- Lugnt omhändertagande och säkra venväg
- Initialt ingen behandling. Observation i minst 30 minuter

#### Behandling av kliande urtikaria (ABCD utan anmärkning)

- Tablett Aeriuss
  - Yngre än 6 år: 2,5 mg
  - 6–12 år: 5 mg
  - Äldre än 12 år: 10 mg
- Observation i minst 30 minuter

#### Behandling vid prodromalsymtom till anafylaxi

- Adrenalin 0,01 ml/kg (0,01 mg) av injektionsvätska adrenalin i styrkan 1 mg/ml. Ges intramuskulärt anterolateralt mitt på låret. Om adrenalinpenna används ges 0,15 mg om barnet väger mindre än 20 kg och 0,3 mg om barnet väger mer än 20 kg. Kan upprepas vid behov var 5:e till var 10:e minut. Adrenalinet ges så djupt som möjligt intramuskulärt (bättre upptag) och injektionspennan hålls mot huden i 10 sekunder för att tillgodose att hela dosen administreras.

- T Betapred per os (om yngre än 6 år: 3 mg, om 6 år eller äldre: 5 mg), eller som injektion Betapred 4 mg/ml intravenöst (om yngre än 6 år: 1 ml, om 6 år eller äldre: 2 ml). Alternativt ges injektion Solu-Cortef 50 mg/ml intravenöst (om yngre än 6 år: 2 ml (100 mg), om 6 år eller äldre: 2 ml (200 mg)). Kortikosteroider har inte omedelbar effekt.
- Observation i minst 30 minuter

## Majoriteten av reaktionerna utgörs av isolerade reaktioner

### Behandling av anafylaxi (påverkan av ABCD), se även Tabell II

Att ge adrenalin omedelbart är den enskilt viktigaste behandlingen vid misstänkt anafylaxi.

- Adrenalin 0,01 ml/kg (0,01 mg/kg) maximal dos 0,5 ml (0,5 mg) av injektionsvätska adrenalin 1 mg/ml ges intramuskulärt anterolateralt mitt på låret. Om adrenalinpenna används ges 0,15 mg till barn som väger mindre än 20 kg och 0,3 mg till barn som väger mer än 20 kg. Kan upprepas var 5:e till var 10:e minut vid behov. Adrenalinet ges så djupt som möjligt intramuskulärt för optimalt upptag och injektionspennan hålls kvar mot huden i 10 sekunder för att tillgodose att hela dosen administreras.
- Larma narkospersonal
- Syrgas 10 L/min på mask, pulsoximeter
- Vid astma/bronkospasm ges inhalation Ventoline enligt lokalt PM
- Vid blodtrycksfall: höj fotändan och ge bolusdos av isotona kristalloider 20 ml/kg, t.ex. 0,9 % NaCl eller Ringer-Acetat,
- T Betapred per os (om yngre än 6 år: 3 mg, om 6 år eller äldre: 5 mg) eller som injektion Betapred 4 mg/ml intravenöst (om yngre än 6 år: 1 ml [4 mg], om 6 år eller äldre: 2 ml [8 mg]). Alternativt ges injektion Solu-Cortef 50 mg/ml intravenöst (om yngre än 6 år: 2 ml (100 mg), om 6 år eller äldre: 2 ml (200 mg)).

Observera att enligt Svenska föreningen för Allergologi ska intravenöst adrenalin vid anafylaxi enbart ges av läkare som har erfarenhet av inotropa/vasoaktiva läkemedel.

### Hjärtstopp (medvetslös + ingen andning)

- Påbörja hjärt-lungräddning: bröstkompressioner 100/min, ventiler x 2 efter var 15:e kompression
- Koppla defibrillator
- Om ventrikelflimmer eller ventrikeltakykardi: defibrillera x 1 (4 joule/kg upp till 200 joule)
- Om asystoli eller PEA (pulslös elektrisk aktivitet): 0,1 ml/kg adrenalin 0,1 mg/ml max 10 ml som intravenös bolus
- Fortsätt med hjärt-lungräddning

### Rutiner efter akut behandling av anafylaxi enligt SFFA

- Ta serumtryptas (kan bekräfta anafylaxireaktion) inom 0,5–3 timmar efter reaktionen.
- Patienten ska observeras i minst 4–12 timmar på sjukhus beroende på svårighetsgrad:
  - Vid anafylaxi grad 1, minst 4 timmar,
  - vid anafylaxi grad 2, i minst 8 timmar och
  - vid anafylaxi grad 3, i minst 12 timmar.
- Anafylaxireaktion, dess svårighetsgrad och använt kontrastmedel, ska dokumenteras i journal med varningsmarkering (för gradering, se schema enligt SFFS 2013).
- Överväg remiss till allergimottagning/allergikunnig läkare för bedömning och eventuell allergitestning (prick- och intrakutantest), vilket helst bör ske inom 2–6 månader. Detta kan ge en indikation om vilket kontrastmedel man bör använda i framtiden, om en förnyad undersökning med kontrastmedel blir nödvändig.
- Efter positivt hudtest för utlösande kontrastmedel torde anafylaxirisken med hudtest-negativt-alternativ vara låg men inte försumbar, och sedvanliga försiktighetsåtgärder ska vidtas.

### Referenser

1. Dillman, J.R., A.T. Trout, and M.S. Davenport, Allergic-like contrast media reaction management in children. *Pediatr Radiol*, 2018. 48(12): p. 1688–1694.
2. Maloney, E., et al., Practical administration of intravenous contrast media in children: screening, prophylaxis, administration and treatment of adverse reactions. *Pediatr Radiol*, 2019. 49(4): p. 433–447.
3. Rekommendationer för omhändertagande och behandling av anafylaxi. 2015; Available from: [www.sffa.nu/dokument](http://www.sffa.nu/dokument).
4. Dillman, J.R., et al., Incidence and severity of acute allergic-like reactions to i.v. nonionic iodinated contrast material in children. *AJR Am J Roentgenol*, 2007. 188(6): p. 1643–7.
5. Davenport, M.S., et al., Effect of abrupt substitution of gadobenate dimeglumine for gadopentetate dimeglumine on rate of allergic-like reactions. *Radiology*, 2013. 266(3): p. 773–82.
6. Överkänslighetsreaktioner utlösta av radiologiska kontrastmedel. 2014; Available from: [www.smfr.se/sidor/kontrastmedelsrekommendationer](http://www.smfr.se/sidor/kontrastmedelsrekommendationer).



# Kontrastmedelsanvändning vid genomlysning/konventionell röntgen

## FÖRFATTAT AV

ULLA ULLBERG, ÖVERLÄKARE, MED. DR.  
BARNRADIOLOGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

### Sammanfattning

Val av kontrastmedel grundas på diagnostisk effektivitet avvägt mot risker.

Bariumkontrastmedel är förstahandsval till många gastrointestinala undersökningar men kan inte användas i urinvägarna. Risker med barium är främst relaterade till aspiration till bronkträdet och perforation till bukhålan. Vid känd perforation eller stor risk för att förorsaka sådan är bariumkontrast kontraindicerad. Mindre allvarliga bieffekter kan hanteras om man känner till att de kan uppstå.

Jodkontrastmedel kan i sällsynta fall ge allvarliga anafylaktiska reaktioner även vid användning gastrointestinalt och i urinvägarna. Risken för anafylaktisk reaktion är dock lägre för barn än för vuxna och flest rapporter finns för högosmolära kontrastmedel.

Högosmolärt jodkontrastmedel (amidotrizoinsyra) är till barn endast försvarbart i terapeutiskt syfte för lösande lavemang vid konstaterad mekoniumileus och behandling av distalt intestinalt obstruktionsyndrom (DIOS).

Sammantaget är säkerheten hög vid användning av bariumkontrastmedel i gastrointestinalkanalen på adekvata indikationer och av iso- och lågosmolära jodkontrastmedel i såväl gastrointestinalkanalen som urinvägarna.

Att kvarvarande kontrastmedel efter genomlysningsundersökning ger kraftiga artefakter vid DT- och MR-undersökningar har betydelse vid planering av akuta utredningar.

### Inledning

Vid konventionell slätröntgen ger skillnaden i röntgentäthet mellan gas i mag-tarmkanalen kontra vätska och mjukdelar en viss möjlighet att bedöma tarmens vidd och huruvida ileus föreligger. Eftersom barn har mycket liten mängd intraabdominellt fett kan organen inte avgränsas mot varandra eller mot vätska. Urinvägarna kan inte heller avgränsas. För att med genomlysning närmare bedöma morfologiska och funktionella förhållanden tillförs därför kontrastmedel. Detta ges peroralt, via sond eller stomi i mag-tarmkanalen eller i fistel. Urinvägarna tillförs kontrastmedel via blåskateter eller nefrostomi.

Barn som behöver utredas för allvarliga missbildningar och sjukdomstillstånd i magtarmkanalen är ofta prematura nyfödda och mycket känsliga avseende elektrolyt- och vätskebalans, temperatur, infektion och all form av hantering. Kontrastmedel måste värmas till kroppstemperatur före användning oavsett administrationsväg.

Generellt får barn mer sällan än vuxna anafylaktiska reaktioner mot kontrastmedel (1), men på grund av allvarlighetsgraden måste beredskap alltid finnas.

Kontrastmedel som tillförts i samband med genomlysningsundersökning kan ge kraftiga artefakter vid DT- och MR-undersökningar. När en sådan undersökning planeras eller kan bli aktuell inom de närmaste dyggen bör man avstå från att inleda en passageröntgen dessförinnan.

Lavemang kan ges för att få bort kvarvarande kontrastmedel från kolon. Kontrast i magtarmkanalen avsedd för DT och MR är däremot betydligt mindre röntgentät och försvårar knappast en därpå följande genomlysning.

Sonder och katetrar som använts för kontrastmedelstillsförel och ska ligga kvar för annat bruk efter röntgenundersökningen ska oavsett vilket kontrastmedel som använts eftersköjlas med fysiologisk koksaltlösning.

### Bariumbaserade kontrastmedel

Kontrastmedel baserade på bariumsulfat är förstahandsalternativ för många gastrointestinala genomlysningsundersökningar då de har hög röntgentäthet och ger god utlinjering av slemhinnan. I andra lumina, d.v.s. intravaskulärt, i lymfbanor, urinvägar eller fistlar, kan endast vattenlösliga kontrastmedel användas, eftersom bariumpreparat skulle ge upphov till embolier och motsvarande passagehinder.

Det finns idag inte några bariumpreparat godkända i Sverige. Via licens kan för närvarande Liquid Polibar Plus, E-Z-Pasta och E-Z-HD förskrivas. De är olika beredningsformer (vätska, pasta, pulver) avsedda för olika undersökningar (se Tabell 2).

Bariumsulfat är kemiskt och biologiskt inert. De extremt fåtaliga allergiska reaktioner som rapporterats vid användning av bariumkontrast har utlösts av andra ingre-

Tabell 1. Tillgängliga bariumkontrastmedel.

Bariumkontrastmedel	Beredningsform	Användning, exempel
Liquid Polibar Plus	Suspension	Passage, kolon
E-Z-Paste	Pasta	Esofagus, defekografi
E-Z-HD	Pulver	Hypofarynx vid sväljningsstudie

dienser i kontrastberedningen. En av ingredienserna i bariumkontrastmedlen är sorbitol, vilket inte får intas av patienter som ordinerats ketogen kost.

De största riskerna med bariumkontrast är kemisk pneumonit till följd av aspiration och peritonit till följd av perforation till bukhålan (1,2). Vid känd perforation eller stor risk att sådan uppstår är bariumkontrast kontraindicerad. Iso- och lågosmolär jodkontrast är säkrare vid perforationsrisk.

Stora mängder bariumkontrast i tarmen kan ge förstoppning, vilket kan förebyggas vid medvetenhet om risken. Små mängder barium kan bli kvarliggande i tarmen och bilda bariolither med ökad risk för appendicit (3). Bariumkontrast som tillförs tarmavsnitt som kirurgiskt kopplats ur kan retineras om den inte spolats ut efter undersökningen.

## Jodkontrastmedel

Vattenlösliga, jodbaserade, iso- eller lågosmolära kontrastmedel avsedda för intravenöst bruk kan användas direkt i urinvägarna och som alternativ till bariumbaserade kontrastmedel i magtarmkanalen. Till barn bör helst isoosmolärt kontrastmedel användas. Isoosmolära kontrastmedel har lägre osmolaritet än lågosmolära.

Jodkontrastmedel är mindre röntgentätt och mindre vidhäftande vid slemhinna än bariumkontrast och är därför diagnostiskt något sämre till en del gastrointestinala undersökningar. Det är ändå ett alternativ till bariumkontrast inte endast när sådan är kontraindicerad. Vid tunntarmspassage som går långsamt har jodkontrast fördelarna att den varken späds ut eller flockas. Jodkontrast finns med smak som tilltalar spädbarn (jodixanol), vilket också kan bidra till en bra undersökning.

Endast mycket liten mängd av lågosmolära och i synnerhet av isoosmolära jodkontrastmedel tas upp i blodet via gastrointestinalkanalens och urinvägarnas slemhinnor, varför medlens njurtoxicitet saknar betydelse i sammanhanget. Dock finns en begränsad studie som indicerar att till och med lavemang med isoosmolär kontrast, genom upptag av jod, skulle kunna ge upphov till övergående hypotyroidism hos prematura barn (4).

Direkt kontakt mellan kontrastmedel och slemhinna kan däremot ge upphov till biverkan. I enstaka fall kan angioödem i tarmen och anafylaktisk reaktion utlösas, men det är mycket ovanligt. Barn har en ännu mindre benägenhet än vuxna för anafylaktisk reaktion mot

kontrastmedel. Merparten av kroppens lymfoida vävnad är lokaliserad till magtarmkanalen. Även symtomlös kontakt med högsmolärt jodkontrastmedel har visats ge eosinofili som tecken på en aktivering av immunsystemet (1,5). Då upprepad intravenös kontrasttillförel har visats öka risken för akut överkänslighetsreaktion hos vuxna personer (6) kan man reflektera över huruvida bruk av jodkontrast i magtarmkanalen skulle kunna öka risken för reaktion vid senare antingen gastrointestinal eller intravenös kontrasttillförel. De flesta studier av biverkningar av kontrastmedel som tillförts gastrointestinalt eller till urinvägarna avser högsmolära eller ospecificerade jodkontrastmedel, men enstaka fall finns beskrivna av reaktion även mot låg- och isoosmolära sådana (johexol och jodixanol) (7).

Diarré uppstår oftare efter undersökning med lågosmolärt jämfört med isoosmolärt kontrastmedel (8).

## Högsmolärt jodkontrastmedel

Amidotrizoinsyra (Gastrografin) är högsmolärt (2 150 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) och kan orsaka såväl allvarlig elektrolyt- och vätskebalansrubbing som direkt slemhinnepåverkan ledande till nekros med risk för fatal utgång (9). Kontrastmedlet absorberas också via slemhinnor.

Högsmolärt kontrastmedel ska inte användas till barn för diagnostik. Terapeutiskt som lavemang för lösande av mekoniumileus är högsmolärt kontrastmedel effektivare än lågosmolärt (10). Detta och behandling av distalt intestinalt obstruktionssyndrom (DIOS) är de enda indikationerna för högsmolärt kontrastmedel till barn, och då under noggrann monitorering av vätskebalansen.

## Luft

Tidigare användes mycket försiktig insufflation av luft via rektalsond som negativt kontrastmedel för att med röntgen till exempel påvisa toxisk megakolon hos patienter med grav inflammation. Ultraljud och datortomografi finns nu som skonsammare och diagnostiskt bättre förstahandsalternativ.

Luft är ett alternativ till andra kontrastmedel vid reponering av ileokolisk invagination, se nedan under Specifika undersökningar.

Dubbelkontrastteknik innebär att slemhinnan bekläds med vidhäftande bariumkontrast och lumen fylls med luft eller metylcellulosa. Tekniken kan vara av värde vid den dynamiska undersökningen defekografi, men har i övrigt ersatts av endoskopi och DT-koloskopi.

## Dosering

Kontrastmedel doseras efter typ av undersökning och individ. Det är inte lika viktigt att minimera kontrastdosen när den ges intrakavitärt som när den tillförs direkt i blodbanan. Vid de flesta genomlysningundersökningar avgörs direkt visuellt hur mycket kontrastmedel som behövs och kan tolereras. En alltför stor volym kan orsaka kräkning, eventuellt ledande till aspiration, eller smärtsam överutspänning och eventuellt perforation av det lumen som kontrastfylls. Stor kontrastmängd kan också verka skymmande och försvåra diagnostiken, exempelvis vid ventrikel-duodenumpassage. I vissa fall är det av värde att ha standarddoser för olika åldrar att utgå ifrån, se nedan under Specifika undersökningar.

## Optimering av stråldos

I enlighet med ALARA-principen (11) ska stråldosen hållas så låg som rimligen möjligt. Det finns många faktorer att beakta för att optimera stråldosen (se Faktaruta 1). För att möjliggöra både kort genomlysningstid och litet bildfält måste små barn hållas i stadiga positioner,

### Faktaruta 1. Faktorer för att minska stråldos.

- Ta ställning till indikation för undersökning.
- Överväg strålningsfri alternativ metod.
- Röntgenutrustning anpassad för barn.
- Inställning av röntgenparametrar efter undersökningstyp och kroppsstorlek.
- Underrörsteknik.
- Lägsta tillräckliga pulsfrekvens.
- Kort genomlysningstid.
- Litet bildfält.

företrädesvis för raka frontal- och sidoprojektioner. Vridning ska ske kring barnets egen längdaxel för att behålla positionen i sidled. Bildmaterialet ska vara diagnostiskt men får inte till pris av ökad stråldos göras vackert.

Exponeringsautomatiken gör att allt annat givet blir stråldosen till patienten större när ett tätare kontrastmedel ges. En mer än dubblerad stråldos har visats vid användning av jodkontrast jämfört med luft vid reponering av invagination, då stora kontrastmängder är med i bildfältet (12). Av samma anledning ska inte metallknappar, blyhandskar eller gonadskydd förekomma i bildfältet. När till exempel en sond måste hållas på plats görs det helst med en plastpincett.

## Specifika undersökningar

### Sväljningsakten, snabbsekvensundersökning

Undersökningen utförs i samarbete med logoped. Svalget genomlysas medan patienten intar föda av olika konsistenser som gjorts röntgentät genom kontrastmedelstill-sats. Syftet är att påvisa aspiration och andra avvikelser i svalgmotoriken samt avgöra vilka konsistenser patienten säkrast kan inta. I fast föda, exempelvis fruktbitar, kan bariumkontrast injiceras. Mat av olika mjukare konsistenser kan blandas med bariumsulfat i pulverform utan att dess karaktär ändras. Jodkontrast används som tunnflytande vätska och kan även blandas för andra konsistenser där aspiration misstänks.

### Esofagus

Vid undersökning av nyfödda för misstänkt esofagusatresi är aspirationsrisken mycket stor. En minimal mängd jodkontrast ges via sond under genomlysning och evakueras omedelbart efter bildtagning. Vid misstanke om främmande kropp som obstruerar ges också jodkontrast. I övriga fall med lägre aspirationsrisk är bariumkontrast att föredra.

### Ventrikel-duodenumpassage

Vid kartläggning av duodenums förlopp för diagnostik av malrotation får för- och nackdelar med olika kontrastmedel vägas mot varandra enligt Tabell II. Bildkvaliteten är extra viktig då förloppet måste bestämmas noga och passagen kan vara mycket snabb. Barnets vilja att dricka kontrastmedlet kan naturligtvis, till följd av sjukdom, vara låg trots god smak. Administration via ventrikelsond är en genväg som medför bättre kontroll av mängd, tidsförlopp och aspirationsrisk.

### Tunntarmspassage

Tunntarmspassage görs ofta då passagen förmodas vara förlängsammad eller ileus misstänks. Bariumkontrast kan användas, men jodixanol 270 mg/ml har fördelen att endast en liten volym behövs, 5 ml/kg kroppsvikt (se Tabell III för dosering). Jodixanol 320 mg l/ml fungerar också bra, men det är knappast motiverat att lagerhålla en speciell koncentration enbart för passageundersökningar. En annan fördel med jodkontrast framför barium är att medlet inte flockas även om passagen är mycket långsam och följs i åtskilliga timmar. För prematura barn och andra barn med låg tolerans för peroral tillmatning individualiseras dosen, klokt är att efterhöra hur stora portioner föda barnet tolererat senaste dygnet. Vid tillförsel via jejunumsond måste bolus fördelas på en längre tidsrymd, även här kan man utgå från den reguljära matningen.

Tabell 2. Parametrar att väga in vid val av kontrastmedel till ventrikel-duodenumpassage.

	Bariumkontrastmedel	Jodkontrastmedel
Barnets vilja att dricka	Oftast accepterat av större barn	Spädbarn dricker spontant
Bildkvalitet	Duodenum lättare att följa	Lite sämre än barium
Risk vid aspiration	Mer riskfyllt än jod	Mindre riskfyllt än barium

### Kolon vid neonatalt passagehinder

Nyfödda som inte har mekoniumavgång under första levnadsdygnet undersöks med buköversikt, ofta följd av kolonröntgen. Isoosmolärt jodkontrastmedel ger minst biverkningar vid eventuell perforation eller när ett blint slutande lumen fyllts. Högosmolärt kontrastmedel (amidotrizoinsyra) kan endast komma i fråga som ingrediens i ett terapeutiskt lavemang efter diagnos av mekoniumileus men alternativ som acetylcystein finns.

### Undersökning via fistel eller stomi

Komplikation med perforation till bukhålan är här främst relaterad till sondteknik. En smal och mjuk silikonsond, som övergår i konform några centimeter från änden, är mycket skonsam mot vävnaden och kan täta till. Alternativt kan Foleykateter användas, endast den yttersta delen av kateterspetsen förs då in i lumen och den fyllda ballongen hålls utifrån mot öppningen (13). Jodkontrast väljs till fistlar och urkopplade tarmsegment där bariumkontrast kan bli kvarliggande längre tid.

### Reponering av ileokolisk invagination

Reponering kan göras med pneumatiskt lavemang (till exempel luft eller syrgas) eller hydrostatiskt sådant (barium- eller jodbaserat kontrastmedel) under kontroll med genomlysning. Alternativt reponeras hydrostatiskt under ultraljudsguidning (fysiologisk koksaltlösning fungerar då). En metaanalys av effektiviteten vid genomlysningssledda reponeringsförsök visar bättre resultat för pneumatiskt jämfört med hydrostatiskt lavemang (14). Både effektivitet och säkerhet har i en större litteraturgenomgång befunnits likvärdiga för reponering

pneumatiskt med genomlysning jämfört med hydrostatiskt med ultraljud (15). Andelen lyckade reponeringar är oavsett metod enligt erfarenheten vid Karolinska Universitetssjukhuset betydligt högre än rapporterat i internationella studier (14-16). Sannolik förklaring är att patienter i Sverige söker sjukvård i ett tidigare skede.

Uppvätskning och premedicinering med morfin underlättar reponering och medför lägre stråldos genom färre försök per patient.

Reponering av invagination är en akut, men på många röntgenavdelningar relativt sällsynt åtgärd. Att använda utrustning och metoder som röntgenjouren är van vid från andra sammanhang är då en fördel framför speciallösningar.

### Miktionsuretrocytografi och antegrad pyelografi

Endast vattenlösliga, jodbaserade kontrastmedel får installeras direkt i urinvägarna via blåskateter eller nefrostomi. Högosmolära medel är vid sidan av biverkningsriskerna även diagnostiskt sämre för miktionsuretrocytografi hos barn. Hos barn kan det dröja tillräckligt länge efter kontrastpåfyllnad innan miktionsstartar för att högosmolär kontrast ska hinna resorberas via slemhinnan och utsöndras, med risk för att felaktigt diagnostiseras som vesikoureteral reflux.

Av vikt vid kontrasttillförsel till urinvägarna är aseptik och undvikande av höga tryck. Vid antegrad pyelografi med mätning av öppningstryck för kontrastpassage till blåsan inleder man med mycket lågt tryck som successivt höjs tills passage sker eller en förutbestämd övre tryckgräns nås.

Tabell 3. Vägledande mängd jodixanol 270 mg/ml för tunntarmspassage.

Ålder	Kontrastmängd
Prematur	Volym som barnet tolererat vid matning, från 1 ml
0-3 månader	15 ml
3 månader-1 år	20 ml
1-4 år	50 ml
5-11 år	100 ml
Över 12 år	200 ml

## Referenser

1. Boehm I, Morelli J, Nairz K. Risks of contrast media applied via the gastrointestinal route. *Eur J Int Med.* 2017;42:e19-e21.
2. McAlister WH, Siegel MJ. Fatal aspirations in infancy during gastrointestinal series. *Pediatr Radiol.* 1984;14:81-3.
3. Li HM, Yeh LR, Huang YK, Lin CL, Kao CH. The Association Between Barium Examination and Subsequent Appendicitis: A Nationwide Population-Based Study. *AJR.* 2017;130:54-50.
4. Härenstam U, Reims A, Hafström O. Transient neonatal iatrogenic hypothyroidism due to iodinated contrast. *ESPE Abstracts.* 2018;89 P-P1-139.
5. Plavsic BM, Newman AC, Reuther WL, Terry JA, Drovsnek VH. Peripheral Blood Eosinophilia Associated with Gastrointestinal Administration of Iodinated Contrast Media. *AJR.* 2003;180:751-3.
6. Fujiwara N, Tateishi R, Takahane M, Taguri M, Minami T, Mikami S, et al. Changes in Risk of Immediate Adverse Reactions to Iodinated Contrast Media by Repeated Administrations in Patients with Hepatocellular carcinoma. *PLOS ONE.* 2013;8(10):1-9.
7. Davis P. Anaphylactoid Reactions to the Nonvascular Administration of Water-Soluble Iodinated Contrast Media. *AJR.* 2015;204:1140-5.
8. Wright NB, Carty HM, Sprigg A, Kampenes VB, Friis M, Petersen KK, et al. Iodixanol in paediatric gastrointestinal imaging: safety and efficacy comparison with iohexol. *Br J Radiol.* 2002;75(890):127-35.
9. Thomsen HS, Webb JAW, redaktörer. *Contrast Media.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014:245-7.
10. Stanescu AL, Liszeski MC, Lee EY, Phillips GS. Neonatal Gastrointestinal Emergencies. Step-by-Step Approach. *Radiol Clin N Am.* 2017;55:717-79.
11. Strauss KJ, Kaste SC. The ALARA (as low as reasonably achievable) concept in pediatric interventional and fluoroscopic imaging: striving to keep radiation doses as low as possible during fluoroscopy of pediatric patients – a white paper executive summary. *Pediatr Radiol.* 2006;36(Suppl 2):110-2.
12. Kaplan SL, Magill D, Felice MA, Edgar JC, Anupindi S, Zhu X. Intussusception reduction: Effect of air vs. liquid enema on radiation dose. *Pediatr Radiol.* 2017;47:1471-6.
13. Williams SM, Harned RK. Recognition and Prevention of Barium Enema Complications. *Curr Probl Diagn Radiol.* 1991;4:126-51.
14. Beres AL, Baird R. An institutional analysis and systematic review with meta-analysis of pneumatic versus hydrostatic reduction for pediatric intussusception. *J Surg.* 2013;154:328-34.
15. Chew R, Ditchfield M, Paul E, Goergen SK. Comparison of safety and efficacy of image-guided enema reduction techniques for pediatric intussusceptions: A review of the literature. *J Medic Imag Radiol Oncol.* 2017;61:711-7.
16. Ntoulia A, Tharakan SJ, Reid JR, Mahboubi S. Failed Intussusception Reduction in Children: Correlation Between Radiologic, Surgical, and Pathologic Findings. *AJR.* 2016;207:424-33.

# Användning av intravenöst kontrastmedel vid datortomografi av barn

## FÖRFATTAT AV

**LENA MURKES GORDON, ÖVERLÄKARE,**  
BARNRADIOLOGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

**MARIKA LIDEGREN, ÖVERLÄKARE, MED. DR.,**  
BARNRADIOLOGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

## Sammanfattning

- Evidens vad gäller administration, dosering och biverkningar av intravenöst jodkontrastmedel hos barn är sparsam.
- Framförallt de mindre barnens fysiologi skiljer sig från vuxnas vilket måste beaktas vid användning av kontrast.
- Erfarenhet och de flesta studier talar för att kontrastmedel efter 2 års ålder är lika säkra till barn som vuxna.
- När intravenöst kontrastmedel har betydelse för diagnostiken bör det ges i standardiserad dos till barn precis som till vuxna.
- Screeningfrågor i remissen kan användas för att fånga upp de barn som har ökad risk för negativa effekter av kontrasten.
- Inför undersökningen bör S-Kreatinin kontrolleras på ineliggande barn samt på alla barn med känd njursjukdom, medfödd hjärtmissbildning eller pågående behandling med potentiellt njurtoxiska farmaka.
- Rekommenderad kontrastdos för barn vid dator-tomografi (DT) är vanligen 2 ml/kg upp till 100 ml i koncentrationer på 270 – 300 mgJod/ml, dvs. 500 – 600 mg Jod/kg.
- Man bör eftersträva att ge isoosmolära kontrastmedel till spädbarn.
- Dimension av intravenös infart bör anpassas till barnets ålder och behov av injektionshastighet.
- Det är särskilt viktigt att minimera risken för kontrastextravasering hos små barn som inte verbalt kan meddela sig.
- Man bör vara väl förberedd för olika typer av kontrastmedelsreaktioner även om risken för överkänslighetsreaktioner hos barn är låg.
- Uppföljning av tyreoidfunktion efter undersökning med intravenös jodkontrast rekommenderas för alla underburna barn och för barn under 28 dagars ålder med andra riskfaktorer.
- För varje enskilt fall bör en bedömning göras om nyttan av undersökningen överstiger den risk man utsätter barnet för.

## Bakgrund

Datortomografi (DT) är en vanlig undersökningsmetod hos barn såväl inom specialiserad barnsjukvård som på sjukhus och vårdinrättningar med annars huvudsakligen vuxna patienter.

Vid flertalet undersökningar av thorax, buk och andra mjukdelar används intravenös kontrast för att säkrare avgränsa organen, kartlägga kärlstrukturer och visa eventuell patologisk uppladdning av kontrast. Då barn vanligen har mindre mediastinalt och intraabdominellt fett, jämfört vuxna, är administration av kontrastmedel ofta av större betydelse för att kunna separera de olika organen från varandra och från patologiska strukturer.

Evidensen i litteraturen vad gäller administration, dosering och biverkningar av intravenöst kontrastmedel till barn vid DT är sparsam och specifika riktlinjer för barn saknas ofta. Det gäller i synnerhet de minsta barnen upp

till två års ålder. Representanter för barnradiologin och barnsjukvården har därför sett ett behov av att samla och sprida kunskap i ämnet.

## Inledning

Även om evidensen i litteraturen är begränsad talar erfarenhet och de flesta studier för att kontrastmedel är lika säkra till barn som till vuxna. Riskfaktorerna är desamma och samma försiktighetsåtgärder bör tillämpas. Det gäller i synnerhet barn efter spädbarnsperioden (1–4).

Det finns dock viktiga skillnader mellan barn och vuxna:

1. Barns fysiologi skiljer sig från vuxnas. Särskilt spädbarn har en relativt högre cirkulerande blodvolym, högre hjärtfrekvens, kortare cirkulationstid, mindre strukturer och omogen njurfunktion. Allt detta påverkar dosering och timing av kontrast (1).

2. Spädbarn löper ökad risk för elektrolytstörningar och hemodynamiska förändringar, speciellt vid användande av icke isotona kontrastmedel och stora volymer vätska.
  3. Barn har tunnare blodkärl. Det nödvändiggör mindre dimensioner på infarter vilket ökar effekten av kontrastens viskositet och reducerar maximal injektionshastighet.
  4. Barn har lägre frekvens allergiska biverkningar, framförallt allvarliga reaktioner mot kontrastmedel.
- Barn är också känsligare för joniserande strålning och har en längre förväntad livslängd att utveckla långsiktiga negativa effekter av strålningen. Kravet för berättigande av en datortomografiundersökning bör därför ställas högre för barn (2,5-7).

### Berättigande och optimering

För varje enskilt fall bör en bedömning göras om huruvida nyttan av undersökningen överstiger den risk man utsätter barnet för. Det är extra viktigt vid barnundersökningar att överväga om en annan metod som inte använder joniserande strålning kan användas, såsom ultraljud eller magnetisk resonanstomografi (MRT).

Alla undersökningar ska optimeras för patientens ålder och de organ som ska undersökas. Det gäller såväl teknik och stråldos som kontrastmedlets typ, koncentration, mängd och injektionshastighet.

### Undersökning med eller utan intravenöst kontrastmedel?

När intravenöst kontrastmedel har betydelse för diagnosen bör det ges i standardiserade doser till barn precis som till vuxna. Däremot finns undersökningar där intravenöst kontrastmedel vanligen inte tillför någon avgörande information. Bland dem kan nämnas DT av hjärnan med akuta frågeställningar som blödning eller trauma, undersökningar primärt inriktade på lungparenkymet, exempelvis interstitiella lungsjukdomar eller lungmetastaser och de flesta skelettundersökningar.

DT-buköversikt (BÖS) utan intravenös kontrast är en vanlig undersökning hos vuxna och kan i vissa fall ersätta konventionell BÖS också på barn. DT-BÖS kan dock vara något mer svårtolkad på grund av avsaknad av intra-abdominellt fett, framförallt hos små barn.

### Screeningfrågor inför undersökning

De flesta barn tolererar intravenös kontrast väl och behöver inget särskilt beaktande vid vanlig dosering. För att fånga upp de barn som har ökad risk för biverkningar eller negativa effekter av kontrasten kan ett antal screeningfrågor användas (2-4).

Riktade screeningfrågor bör bland annat innehålla uppgifter om

- medfödd njurmissbildning, njursjukdom eller njursvikt
- tyreoidasjukdom
- tidigare överkänslighetsreaktion mot intravenös kontrast
- pågående medicinering med potentiellt njurtoxiska farmaka eller metformin

- exponering för intravenös jodkontrast eller gadolinumde senaste 48 timmarna.

De här uppgifterna ingår lämpligen som obligatoriska uppgifter i röntgenremissen.

Andra uppgifter som diabetes, hjärtsvikt, sickelcellanemi eller astma kan också vara av vikt. De påverkar vanligen inte bedömningen av användning eller dosering av kontrast vid en indicerad undersökning, men kan innebära ökade risker för olika typer av kontrastmedelsreaktioner och kräva skärpt övervakning under eller efter undersökningen (3).

### Njurfunktionsprover inför undersökningen

Asymtomatisk njursvikt är ovanligt hos för övrigt friska barn. Det finns därför inte anledning att rutinmässigt ta njurfunktionsprover på barn som ska genomgå en poliklinisk DT med intravenös kontrast. Kontroll av p-Kreatinin inför en poliklinisk undersökning kan reserveras för barn med känd njursjukdom, pågående cytostatikabehandling eller potentiellt njurtoxiska farmaka och barn med medfödd hjärtmissbildning eller missbildningssyndrom (2,4,8).

För polikliniska patienter rekommenderas provtagning inom en vecka före undersökningen. Ett äldre värde inom tre månader kan vara acceptabelt om det inte finns någon orsak att misstänka förändrad njurfunktion under tiden.

För ineliggande eller svårt sjuka barn bör ett färskt p-Kreatinin finnas. Det gäller särskilt i samband med dehydrering, sepsis, chock, hypoxi eller nyligen genomgången stor kirurgi.

För ineliggande patienter rekommenderas provet vara taget inom 12-24 timmar före undersökningen (2,4,9-11). Läs mer om njurfunktionsprover i [bakgrundsmanus](#) och njurfunktion respektive njurskada.

### Administrering av kontrastmedel och val av infart

#### Lokalisation för perifer venkateter

För små barn är det en fördel om infarten sätts i god tid före undersökningen, helst på vård- eller dagvårdsavdelning, för att undvika att barnet blir upprört i anslutning till undersökningen och inte vill medverka.

Det viktigaste för en infart är att den fungerar bra eftersom relativt stora volymer kontrast med hög viskositet ska administreras på kort tid (1-4). Perifera infarter i fot- eller skalpvener kan användas som alternativ på små barn.

För vissa undersökningar kan lokaliseringen för infarten vara viktig för undersökningsresultatet. Enligt vår erfarenhet är det till exempel en fördel med en infart i endera foten vid DT-angiografi av de centrala thoraxkärlen på spädbarn, för att undvika att koncentrerad kontrast "hänger kvar" i centrala vener och ger artefakter som stör undersökningsområdet.

**Tabell 1.** Maximal injektionshastighet för olika dimensioner på PVK.

Infart, PVK	Maximal rekommenderad injektionshastighet	Tryckgräns för tryckspruta
Lila 26G	Manuell injektion	
Gul 24G	1,8 ml/s	psi 250
Blå 22G	3 ml/s	psi 325
Rosa 20G	5 ml/s	psi 325
Grön 18G	6 ml/s	psi 325

Eftersom det ofta är en utmaning att hitta ett lämpligt kärl att sticka i på små barn, kan det hända att man får nöja sig med den venösa accessen som uppnåtts, även om den inte är optimal.

### Dimensioner för perifer venkateter (PVK)

Barn har, beroende av åldern, tunnare kärl än vuxna patienter. Dimension av infart behöver därför anpassas till barnets ålder och behov av injektionshastighet (Tabell 1).

Maximal rekommenderad flödes hastighet ska enbart användas om patienten har infarten i ett bra kärl. Minska hastigheten om den sitter på handryggen eller i annat litet kärl. Det finns tillverkare som tillhandahåller infarter med lägre Gauge som klarar högre tryck och därmed större volym kontrastmedel per sekund. Till exempel nexiva diffusics, <https://www.bd.com/en-us/offerings/capabilities/infusion-therapy/iv-catheters/bd-nexiva-diffusics-closed-iv-catheter-system>.

### Att ge kontrastmedel via Port-a-cath eller CVK

Många centrala infarter är godkända för användning med tryckspruta. Tillverkaren anger då högsta tryck som katetern tål och maximal injektionshastighet. Innan infarten används bör det ha kontrollerats att den har adekvat läge på aktuell röntgenbild (2-4,12).

Observera att tryckspruta måste kopplas direkt till infarten vid injektionshastigheter över 2,5 ml/s och inte via kopplingsstycke eller 3-vägs kran, då dessa utgör en svag länk och kan spricka vid injektionen.

För detaljerade instruktioner hänvisas till lokala traditioner som kan variera för olika sjukhus. Är man osäker bör man istället handinjicera.

### Val av kontrastmedel

Alla jodbaserade kontrastmedel godkända för intravenöst bruk vid DT i Sverige är lågsmolära och icke-joniska. Av dessa är johexol (Omnipaque), jopramid (Ultravist) och jomeprol (Iomeron) lågsmolära. Jodixanol (Visipaque) är isosmolärt i alla koncentrationer.

I flera artiklar på senare tid rekommenderas att man använder isoosmolära kontrastmedel till barn i åldersgruppen under 1 år, särskilt till nyfödda och prematurer. Viktigaste anledningen är att de minsta barnen löper

ökad risk för elektrolytstörningar och rubbad hemodynamisk balans. Det minskar sannolikt också riskerna för oönskade kontrastmedelsreaktioner såsom fysiologiska reaktioner, allergiliknande reaktioner och komplikationer i samband med extravasering av kontrast (1,2,4,8).

### Dosering och administrering av kontrastmedel

Jodkontrastmedel finns i ett flertal olika färdigspädda koncentrationer, i Sverige 140–350 mg I/ml. Olika fabrikat har oftast snarlika men inte samma koncentrationer att välja mellan. För enkelhets skull doseras kontrast vid DT ofta med samma volymer trots något olika koncentration och därmed något varierande total dos jod.

Rekommenderad intravenös kontrastdos för barn vid DT varierar något i litteraturen men är vid barnradiologiska kliniker vanligen 2 ml/kg upp till 100 ml i koncentrationer på 270–300 mg I/ml, dvs. 500–600 mg jod/kg (1,2). Högre koncentrationer upp till 350 mgI/ml kan behövas för DT-angiografier (DTA) på små barn och tunna kärlstrukturer.

Kontrastmedlet bör värmas till kroppstemperatur före undersökningen för att minska viskositeten. Det möjliggör högre injektionshastighet och minskat obehag på injektionsstället (4).

Se faktaruta 1 för exempel på dosering.

### Parenkymfas

Vid standardundersökningar av thorax och av bukens parenkymorgan ges kontrasten vanligen under cirka 30 sekunder med bildtagning i portovenös eller venös fas efter ett fast delay på 70 till 80 sekunder efter påbörjad kontrastinjektion (13,14). Bolus tracking är, i de flesta fall, inte nödvändigt eftersom cardiac output inte varierar lika mycket som hos vuxna. Bolus tracking bör reserveras för DTA eftersom den i sig tillför en ytterligare stråldos till patienten.

Om möjligt bör tryckspruta användas för att mer precis kontrollera injektionstryck och flödes hastighet, erhålla jämn och säker kontrastuppladdning samt minimera stråldosen till personalen. Det gäller också för små barn, så länge infarten fungerar bra och är kompatibel med trycksprutan (2,3,4,12).



Tabell II. DT-angiografi (DTA)\*

Vikt	Mängd Kontrastmedel (270–350 mg/ml) injektionshastighet	Injektionshastighet	PVK
0–3 kg	0–6 ml	0,2–0,5 ml/s	Lila 26G
4–10 kg	8–20 ml	0,7–1,7 ml/s	Gul 24G
10–18 kg	20–36 ml	1,8–3 ml/s	Blå 22 G
18–25 kg	36–50 ml	3–4,5 ml/s	Rosa 20G
25–35 kg	50–60 ml	4–5 ml/s	Rosa 20G
35–45 kg	60 ml	5 ml/s	Rosa 20G
> 60 kg	60–75 ml	5,6 ml/s	Grön 18G

\* Injektionshastigheten har i tabellen beräknats efter att totala kontrastmedelsvolymen (upp till 75 ml) ska injiceras på cirka 12 sekunder.

Den högre koncentrationen (upp till 350 mg/ml) används vid DTA när lågkilovoltsteknik inte är applicerbart.

### DT-angiografi

Vid DTA anpassas kontrastmängd och injektionshastighet efter det undersökta organet och storlek på infart. Grundprincipen är att kontrastdosen (1–2 ml/kg) injiceras under 12 till 15 sekunder. För ett gott diagnostiskt resultat vid DTA hos spädbarn används vanligen en dosering på 2 ml/kg eftersom de har en relativt sett större cirkulerande blodvolym jämfört med större barn. Vid hjärtundersökningar med stort shuntflöde kan man ibland behöva öka dosen ytterligare, upp till 3 ml/kg. De undersökningarna utförs dock vanligen på universitetskliniker. För skolbarn eller tonåringar kommer man sällan upp till mer än 1,5 respektive 1 ml/kg, då storleken av infart begränsar den maximala injektionshastigheten (1,2). Detta brukar dock vara adekvat dosering för de större barnen (se Tabell II).

Bildtagningen vid DTA startas vid lämplig tidpunkt i

förhållande till de kärl som ska undersökas. För optimal timing av kontrast, används med fördel någon metod för monitorering, vanligen bolus tracking med manuell start för de yngre barnen och eventuellt testbolus vid thoraxangiografier för de äldre (vanligen över 9–10 år när patienten förväntas kunna hålla andan)

I vissa fall kan en beprövad fast delay användas. Det kan vara praktiskt om en undersökning utförs sällan och vanan hos röntgenpersonalen därför är begränsad.

### Kombinerad angiografi med efterföljande parenkymfas

När bildtagning i parenkymfas är indicerad efter DTA, kopplas lämpligen de två bildtagningarna med lämplig interscan delay, vanligen 40 till 50 sekunder. Det är viktigt att kontrastmedelsinjektionen fortsätter under/efter

**Faktaruta 1.** Exempel på beräkning av kontrastmedel. (I exemplen har kontrastmedel med 270 mg/ml använts.)

#### Exempel 1. DT-buk på ett barn som är 6 år och väger 22 kg.

$22 \text{ kg} \times 2 \text{ ml/kg} = 44 \text{ ml}$  kontrastmedel. Kontrasten ges under cirka 30 sekunder vilket ger en flödes-hastighet på 1,5 ml/s.

Blå infart, 22 G, klarar önskad injektionshastighet och är rimlig för patientens storlek.

#### Exempel 2. DT-angiografi buk på en 10-åring som väger 30 kg, följt av DT-buk i parenkymfas.

$30 \text{ kg} \times 2 \text{ ml/kg} = 60 \text{ ml}$  kontrast.

Mängd kontrast för angiografien beräknas beroende på infart.

Patienten har en blå infart, 22 G, som klarar en injektionshastighet av 3 ml/s. Önskad injektionstid 12 sekunder ger totalt 36 ml kontrast för angiografien.

För parenkymfasen fortsätter injektionen upp till totalt 60 ml kontrast i ytterligare cirka 20 sekunder (1,2 ml/s) för att erhålla en adekvat parenkymuppladdning.

#### Exempel 3. DT-angiografi thorax på nyfödd baby som väger 3 kg.

$3 \text{ kg} \times 2 \text{ ml/kg} = 6 \text{ ml}$  kontrast. Kontrasten ges under 12 sekunder vilket ger en injektionshastighet på 0,5 ml/s.

Gul infart, 24 G, klarar önskad injektionshastighet.

angiografen för att erhålla adekvat mängd jod till parenkymfasen (se Exempel 2 i Faktaruta 1).

### Efterspolning med fysiologisk koksalt

Vid undersökning av barn är det extra viktigt att spola med fysiologiskt koksalt (NaCl 0,9 %) efter kontrasten. Det gör att man utnyttjar hela mängden given kontrast. Hos små barn kan den totala mängden kontrast vara så liten att en stor andel annars blir kvar i tillförande slang. Det minskar också risken för att koncentrerad kontrast hänger kvar i venerna efter injektionen och ger artefakter.

Ett förslag är att halva mängden NaCl 0,9 %, jämfört given mängd kontrastmedel, ges vid undersökning i parenkymfas och samma mängd koksalt som kontrastmedel vid angiografier. Vid användande av tryckspruta administreras koksalt med samma hastighet som kontrastmedlet.

Försiktighet bör iaktas på spädbarn där vätskemängden ibland kan ge en oönskad volymsbelastning. Anpassning av total vätskemängd bör ske i samråd med ansvarig remittent (1,2).

### Kontrastmedelsdosering anpassad till lägre kV

Senare generationer av DT-system ger möjlighet till undersökningar med låg kV. De lägre kV-inställningarna, ned till 70 kV, kan med fördel användas för att reducera stråldoserna för barn. Dessutom får jodkontrast högre

attenuering och framträder tydligare vid låg kV, varför man vid vissa undersökningar, kan gå ner i koncentration av kontrastmedel (15-17). Det kan göras genom spädning av kontrasten eller val av kontrast med lägre koncentration. Någon konsensus om hur mycket kontrasten kan spädas finns inte, utan varierar mellan olika sjukhus och datortomografer. Astrid Lindgrens barnsjukhus vid Karolinska Universitetssjukhuset har till exempel gått ned i koncentration från 320 mgJod/ml vid 80 kV till 270 mgJod/ml vid 70 kV för DTA på barn.

### Peroralt kontrastmedel vid datortomografi av barn

Vid vissa undersökningar kan peroral kontrast vid datortomografi tillföra ytterligare information, exempelvis vid tumörensengagemang av tarm eller komplicerade abscesser. Vid vanliga rutinundersökningar eller lymfomutredningar är peroral kontrast vanligen inte nödvändig på grund av de moderna maskinernas höga detaljupplösning i alla plan. Peroral kontrast ges i en blandning av 20 ml kontrast (cirka 300 mg jod/ml) i en liter vatten – det vill säga cirka 6 000 mg jod i 1 000 ml vatten (6 mg jod/ml vatten).

Vattenblandningen ges under 1,5 timme före undersökningen på barn upp till 2 år och under 2 timmar före undersökningen till barn över 2 år. Vätskan ges i jämn takt (förslagsvis var 15:e minut) antingen att dricka eller via sond. Vätskeblandningen ges enligt Tabell III.

Tabell III. Peroral kontrast i samband med datortomografi.

Ålder	Mängd kontrastblandning	Börja dricka eller ge via sond
0–4 mån	50 ml	1,5 h före undersökningen (dela med 6 för att få fram mängden/15 min)
4–6 mån	75 ml	1,5 h
6–8 mån	90 ml	1,5 h
8–10 mån	100 ml	1,5 h
10–12 mån	120 ml	1,5 h
1–2 år	160 ml	1,5 h
2–3 år	220 ml	2 h före undersökningen (dela med 8 för att få fram mängden/15 min)
3–4 år	280 ml	2 h
4–5 år	340 ml	2 h
5–6 år	400 ml	2 h
6–8 år	500 ml	2 h
8–10 år	600 ml	2 h
10–12 år	700 ml	2 h
12–14 år	800 ml	2 h
> 14 år	1 000 ml	2 h

## Kontrastmedelsinducerad njurskada hos barn

### Äldre barn över två års ålder

Det finns få studier angående kontrastmedelsinducerad njurskada (KMN) hos barn, de flesta utan kontrollgrupp. Tidigare studier har talat för en incidens av KMN på 4–10 % hos barn, vilket är ungefär samma frekvens som hos vuxna. Färskare studier med barn som genomgått DT med låg- eller isosmolär kontrast och matchade kontroller talar för en mycket låg frekvens KMN, där man inte kunnat visa signifikant skillnad i akut njurskada mellan barn som fått kontrast, jämfört med kontrollgruppen som genomgått DT utan kontrast (18–20).

Eftersom incidensen ändå tycks vara likartad som hos vuxna är de svenska rekommendationerna avseende riskfaktorer och profylax för barn > 2 år, desamma som för vuxna (11).

### Nyfödda och småbarn upp till två års ålder

Yngre barn, 0–2 år, har en omogen njurfunktion. Det gäller speciellt nyfödda och i synnerhet prematurer. Hos nyfödda är p-kreatinin ofta missledande och reflekterar mammans högre S-kreatinin i kombination med barnets omogna njurfunktion. Det gör att man bör ställa högre krav på att en undersökning är indicerad. Man bör överväga om annan modalitet som ultraljud eller MRT kan ge likvärdig information, eller om det är möjligt att skjuta på en indicerad DT-undersökning till efter nyföddhetsperioden (1, 4).

Nya studier på ineliggande spädbarn som genomgått DT med intravenös kontrast och matchade kontroller, indikerar att spädbarn utan känd njursvikt inte har ökad risk att utveckla njurskada efter standarddoser av kontrastmedel (8). Som alltid är det förstås viktigt att väga nyttan med undersökningen mot risken för komplikationer i det enskilda fallet.

Hos spädbarn med njuranomalier, känd njursvikt eller andra riskfaktorer bör p-kreatinin kontrolleras. Vid patologiska värden rekommenderas att beslut tas i diskussion med neonatolog och/eller nefrolog (2, 4).

Vid undersökning av spädbarn och prematurer används lämpligen isoton kontrast, med tanke på den ökade risken att rubba elektrolytbalans eller hemodynamisk stabilitet (1, 2, 4, 8).

### Profylax vid ökad risk för KMN

Alla patienter som ska genomgå DT med intravenös kontrast ska vara väl hydrerade. För polikliniska patienter innebär det att de får dricka fritt fram till undersökningen (11), undantaget barn som ska undersökas i narkos där typ av sedering avgör förberedelse.

För ineliggande barn korrigeras eventuellt vätske-deficit lämpligen av remitterande avdelning före undersökningen, med tanke på att rehydrering är svårare att standardisera hos barn och därför kräver särskild kunskap.

Profylax vid konstaterad ökad risk för KMN baseras i huvudsak från litteratur om vuxna (9–11).

- Överväg annan metod, till exempel ultraljud, MRT eller DT utan intravenös kontrast.
- Intravenös hydrering som anpassas individuellt enligt lokala rutiner.
- Använd isoton kontrastmedel.
- Undvik upprepad jodkontrast eller gadolinium under minst 2 dygn.
- Sätt, om möjligt, ut eventuell medicinering med metformin hos barn med akut eller avancerad kronisk njursjukdom.
- Beräkna, om möjligt, GFR och anpassa vid behov doseringen av kontrast.

### Uppföljning efter undersökning av barn med ökad risk för KMN

Uppföljning av barn följer samma rutiner som för vuxna. För polikliniska patienter med ökad risk för KMN rekommenderas uppföljning av p-kreatinin vid ett tillfälle 2–4 dagar efter undersökningen.

För ineliggande patienter följs p-kreatinin dagligen under 4 dagar.

Uppstår tecken till KMN ska njurfunktionen följas i minst 30 dagar (11).

Se separat bakgrundsdocumentet för [kontrastmedelsinducerad njurskada hos barn](#).

### Tyreoideafunktion

Effekter på det nyfödda barnets tyreoidea vid diagnostiska undersökningar med jodkontrast är oklara. Litteraturen inom området är bristfällig och resultaten varierar (2,21 – 23). Därför rekommenderas allmänt att undersökning av barn med jodkontrast i möjligaste mån bör undvikas under nyföddhetsperioden (28 dagar).

Då en indicerad undersökning med intravenös jodkontrast utförts, bör man på prematura barn eller spädbarn med andra riskfaktorer (medfödda hjärtfel, njurfunktionsnedsättning eller annan svår sjukdom), följa tyreoideafunktionen efter undersökningen (21).

Se bakgrundsdocumentet för [jodkontrastmedel och tyreoideafunktion](#).

### Överkänslighetsreaktioner

Incidensen av måttliga och allvarliga överkänslighetsreaktioner mot jodkontrast är mycket låg hos barn, i storleksordningen 0,04 till 0,10 % respektive 0,02 till 0,03 % (2,4,24–26). Huvudsakligen drabbas äldre barn med peak mellan 16 och 18 års ålder. Överkänslighetsreaktioner är extremt ovanligt hos barn under 3 år.

Premedicinering inför undersökning med jodkontrast rekommenderas bara till barn som tidigare haft en kraftig reaktion på jodkontrast. Premedicineringens omfattning är beroende av allergins svårighetsgrad och bör följa lokala rutiner.

För behandling vid överkänslighetsreaktion, se separat bakgrundsdocument.

## Fysiologiska reaktioner efter administrering

Illamående, kräkning och värmekänsla som kommer omedelbart vid kontrastinjektionen är betydligt vanligare reaktioner på intravenös kontrast. De här symtomen är inte att betrakta som överkänslighet utan är fysiologiska reaktioner på kontrastmedlet. De kräver vanligen ingen behandling och är heller ingen indikation för profylax (2,4,26).

## Extravasering av kontrastmedel

Extravasering av kontrast är ovanligt hos barn, trots tunna kärl, och rapporteras i en frekvens av 0,3 % vid användning av tryckspruta (2,27).

Extravasering kan förebyggas genom att man noggrant testar infarten med koksalt före undersökningen samt att man under undersökningen palperar injektionsstället och omedelbart avbryter injektionen om svullnad uppkommer. Det är speciellt viktigt för små barn som inte verbalt kan meddela sig vid en eventuell komplikation till injektionen. Rutiner för kontroll och eventuell behandling efter en extravasering bör finnas, men skiljer sig inte från vuxna.

## Referenser

- Thomsen H, Webb J eds. Contrast media, Safety issues and ESUR guidelines: Contrast media use in pediatrics. Springer, Berlin, Heidelberg 2014.
- Maloney E, Iyer R, Phillips G, Mernon S, Lee J, Callahan M. Practical administration of intravenous contrast media in children: screening, prophylax, administration and treatment of adverse reactions. *Pediatr Radiol*. 2019;49:433-7.
- Callahan M, Servaes S, Lee E, Towbin A, Westra S, Frush D. Practice patterns for the use of iodinated contrast media for pediatric CT studies: A survey of the Society for pediatric radiology. *AJR*. 2014;202:872-9.
- ACR Committee on drugs and contrast media. ACR manual on contrast media version 10.3. 2018. ISBN:978-1-55903-012-0.
- Hammer GP, Seidenbusch MC, Regulla DF et al. Childhood cancer risk from conventional radiographic examinations for selected referral criteria: results from a large cohort study. *AJR. Am J Roentgenol*. 2011;197:217-23.
- Krille L, Zeeb H, Jahn A et al. Computed tomographies and cancer risk in children: a literature overview of CT practices, risk estimations and an epidemiologic cohort study proposal. *Radiat Environ Biophys*. 2012;51:103-11.
- Pearce MS, Salotti JA, Little MP et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2012;380:499-505.
- Bedoya M, Whie A, Edgar JC, Pradhan M, Raab E, Meyer J. Effect of intravenous administration of contrast media on serum creatinin levels in neonates. *Radiology*. 2017;284(2):530-40.
- Van der Molen A, Reimer P, Dekkers I, Bongartz G, Bellin MF, Bertolotto M et al. Post-contrast acute kidney injury – Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors. *Eur Radiol*. 2018;28:2845-55.
- Van der Molen A, Reimer P, Dekkers I, Bongartz G, Bellin MF, Bertolotto M et al. Post-contrast acute kidney injury – Part 2. *Eur Radiol*. 2018;28:2856-69.
- Svensk urologisk förenings kontrastmedelsgrupp (SURF). Jodkontrastmedel. Version 6.0/2017.
- Rigsby CK, Gasber E, Seshadri R, Sullivan C, Wyers M, Ben-Ami T. Safety and efficacy of pressure-limited power injection of iodinated contrast medium through central lines in children. *AJR*. 2007;188:727-32.
- <https://radiologyassistant.nl/more/ct-contrast-injection-and-protocols>
- Bae KT. Intravenous contrast administration and scan timing at CT: Considerations and approaches. *Radiology*. 2010;256:32-61.
- De Cecco C, Schoepf J. New contrast injection strategies for low kV and keV imaging. *Appl Radiol*. 2018. [www.appliedradiology.com](http://www.appliedradiology.com)
- Lell M, Fleischmann U, Pietsch H, Korporeal J, Haaberland U, Mahnken A et al. Relationship between low tube voltage (70 kV) and the iodine delivery rate (IDR) in CT angiography: An experimental in-vivo study. *PLoS ONE*. 2017;12(3):e0173592.
- You SK, Choi YH, Cheon JE, Kim WS, Kim IO, Lee SM, Cho HH. Effect of low tube voltage and low iodine concentration abdominal CT on image quality and radiation dose in children: preliminary study. *Abdom Radiol (NY)*. 2019May;44(5):1928-35.
- Cantais A, Hammouda Z, Mory O, Patural H, Stepham ML, Gulyerva et al. Incidence of contrast induced acute kidney in a pediatric setting: a cohort study. *Pediatr Nephrol*. 2016;31:1355-62.
- Zo M, Hoermann M, Balssy C, Brunelle F, Azoulay R, Pariente D et al. Renal safety in pediatric imaging: Randomized, double-blind phase IV clinical trial of iobitrol 300 vs iodixanol 270 in multidetector CT. *Pediatr Radiol*. 2011;41:1393-1400.
- McDonald J, McDonald R, Tran C, Williamson E, Kallmes D. Post-contrast acute kidney injury in pediatric patients: A cohort study. *Am J Kidn Dis*. 2018;72(6):811-8.
- Ahmet A, Lawson M, Babyn P, Tricco A. Hypothyroidism in neonates post iodinated contrast media: a systematic review. *Acta Paediatr*. 2009;98:1568-74.
- Belloni E, Tentoni S, Puci M, Avogliero F, Della Latta D, Storti S et al. Effect of iodinated contrast medium on thyroid function: a study in children undergoing cardiac computed tomography. *Pediatr Radiol*. 2018;48:1417-22.
- Jick S, Heddersson M, Cheng Y, Palkowich P, Michel A. Iodinated contrast agents and risk of hypothyroidism in young children in the United States. *Invest Radiol*. 2019;54(5):296-301.
- Trout AT, Dillman JR, Ellis JH et al. Patterns of intravenous contrast material use and corticosteroid premedication in children – a survey of Society of Chairs of Radiology in Children's hospitals (SCORCH) member institutions. *Pediatr Radiol*. 2011;41:1272-83.
- Dillman JR, Strouse PJ, Ellis JH, Cohan RH, Jan SC. Incidence and severity of acute allergic-like reactions to i.v. nonionic iodinated contrast material in children. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(17515388):1643-47.
- Dillman J, Trout A, Davenport M. Allergic-like contrast media reaction management in children. *Pediatr Radiol*. 2018;48:1688-94.
- Amaral JG, Traubici J, BenDavid G, Reintamm G, Daneman A. Safety of power injector use in children as measured by incidence of extravasation. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(16861567):580-83.

# Ultraljudskontrast till barn

## FÖRFATTAT AV

SYLVIE KAISER, ÖVERLÄKARE, MED. DR.  
BARNRADIOLOGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

### Sammanfattning

Kontrastmedelsförstärkt ultraljud (*Contrast Enhanced Ultrasound, CEUS*) är en värdefull, etablerad och väldokumenterad undersökningsteknik för vuxna. Det numera dominerande kontrastmedlet är baserat på svavelhexafluorid där det i dagsläget endast finns ett marknadsfört läkemedel (SonoVue) i Sverige. Läkemedlet elimineras via lungorna och saknar påverkan på njur-, lever- och tyreoidaefunktion och säkerhetsprofilen framstår som god med få biverkningar. Läkemedlet är i Sverige fortfarande endast godkänt för intravesikalt bruk men är godkänt för intravenöst bruk i USA. Detta har bidragit till ytterligare ökning av redan utbredd off label-användning hos barn

i Sverige. CEUS rekommenderas av internationella barnradiologiska intresseorganisationer vid utredning av flertalet tillstånd såsom oklara leverlesioner och uppföljning av traumatiska skador på parenkymatösa bukorgan. I dokumentet refereras aktuella riktlinjer avseende dosering samt ges en del praktisk information. Kontrastmedlet har även använts till prematura barn där dock indikationen får vägas mot kontraindikationen RDS (*Respiratory Distress Syndrome*) och pulmonell hypertension i förekommande fall. Allvarliga anafylaxireaktioner är sällsynta men kan förekomma varför beredskap för att hantera dessa måste finnas.

## Bakgrund

Efter mer än 30 år av utveckling har kontrastförstärkt ultraljud (*Contrast Enhanced Ultrasound, CEUS*) etablerats som en värdefull metod inom ultraljudsdiagnostik. Ultraljudskontrastmedel som började användas på 1980-talet, primärt utvecklade för kardiologiskt bruk och baserade på mikrokristallin galaktos, har ersatts av så kallat andra generationens kontrastmedel som består av svårslösliga gaser i ett lipidskal. De är numera godkända för intravenöst bruk i mer än 70 länder och avsedda för diagnostik av ett brett spektrum av medicinska tillstånd inom olika organsystem, såsom hjärta, parenkymatösa bukorgan och mag-tarmkanal. Liksom för det stora flertalet läkemedel saknas kliniska prövningar genomförda på barn och de flesta godkännanden gäller enbart vuxna patienter. Utifrån samlad klinisk kunskap i sjukvården har ultraljudskontrastmedel visat sig vara förhållandevis säkra med få biverkningar. De har också flera fördelar gentemot jod- och gadolinumbaserade kontrastmedel, såsom avsaknad av påverkan på njurfunktion, varför medlen efterfrågas allt mer även för pediatrikt bruk. Under de senaste 15 åren har ett stort antal rapporter från olika länder publicerats gällande så kallad "off-label use" (användning utanför godkänd indikation) för barn (1), och internationella barnradiologiska intresseorganisationer har, kontinuerligt, publicerat uppdaterade riktlinjer för deras användning (2,3). År 2016 skedde ett genombrott då FDA godkände ultraljudskontrast för diagnostik av lever och urinblåsa hos barn i USA. I Sverige är ultraljudskontrastmedel än så länge godkända för barn

från nyfödda till 18 år och då endast för diagnostik av vesicoureteral reflux, således för instillation i urinblåsan (CEVUS, Contrast Enhanced Voiding UroSonography). Intravenös off labelanvändning har ökat, och kan förväntas öka ytterligare, efter FDA:s godkännande, vilket aktualiserar behovet av nationella riktlinjer.

### Egenskaper för ultraljudskontrastmedel

Alla ultraljudskontrastmedel som nu är i bruk tillhör den så kallade andra generationens kontrastmedel, och det finns numera endast ett fåtal preparat på marknaden (Tabell I). Det, i Europa inklusive Sverige samt i USA, absolut dominerande och mest beprövade kontrastmedel för radiologiskt och kardiologiskt bruk, är SonoVue (i USA marknadsfört under namnet Lumason). Kontrastmedlet levereras som frystorkat pulver och natriumkloridlösning, vilka skakas ihop inför användning varvid det bildas en suspension innehållande mikrobubblor av svavelhexafluorid i ett fosfolipidskal. Svavelhexafluorid är en inert gas med låg vattenlöslighet. Mikrobubblornas storlek varierar mellan 1 och 10 µm, med genomsnittlig diameter på 2,5 µm, varav 90 % har en diameter på mindre än 6 µm, och 99 % har en diameter som är mindre än 11 µm. Mikrobubblornas storlek är således jämförbar med erythrocyternas, vilket medför att SonoVue är ett strikt intravaskulärt kontrastmedel som inte penetrerar ut i vävnaden, utan speglar faktiska flödesförhållanden. Svavelhexafluorid löses i blodet och elimineras med utandningsluften. Varje ml SonoVue innehåller 8 µl mikrobubblor. Den beräknade halveringstiden är cirka 12

minuter (från 2 till 33 minuter). Mer än 80 % av intravenöst tillförd svavelhexafluorid återfinns i utandad luft inom 2 minuter efter injektion, och närmast 100 % efter 15 minuter (4). En bolusinjektion av svavelhexafluorid ökar blodets ekogenicitet med en faktor på 500–1 000.

I Sverige finns ytterligare ett registrerat ultraljudskontrastmedel, Optison som är godkänt enbart för kardiologiskt bruk (ekokardiografi) för vuxna. Medlet baseras på oktafluoropropan (perflutren) och har använts för barn i betydligt mindre omfattning än svavelhexafluorid, vilket medför att dokumentationen är mer sparsam.

## Användningsområden för barn

Användningsområdena för vuxna patienter är etablerade sedan länge. Rekommendationer för pediatrikt bruk har utgivits av European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) sedan 2008 och uppdaterats regelbundet, senast 2018 (3). Baserat på dessa riktlinjer, litteraturstudier och praktiska erfarenheter från ett flertal diagnostiska centra, rekommenderas numera följande användningsområden för barn:

- Detektering och karakterisering av fokala leverlesioner, särskilt hos onkologiska patienter (5,6).
- Uppföljande kontroller av traumatiska skador på parenkymatösa organ. I vissa enstaka fall, såsom lokaliserat riktat trubbigt våld hos hemodynamiskt stabila patienter, kan metoden även användas i syfte att detektera traumatiska parenkymorganskador. Den i första hand rekommenderade initiala undersökningsmetoden är dock fortfarande datortomografi (DT) med intravenöstkontrastmedel, och vissa författare rekommenderar komplettering med DT vid positivt CEUS-fynd, om den initiala undersökningen utförts med CEUS (7-9).
- Kontrastförstärkning av kärl vid bedömning av transplanterade organ som njure och lever (10), vid transkranieellt ultraljud och intraoperativt ultraljud i samband med neurokirurgi.

- CEVUS. I Sverige är intrakavitär användning vilket innefattar även genitografi för utredning av kloakmissbildningar enda godkända indikationen.
- Utöver dessa etablerade indikationer, finns rapporter med lovande resultat vid utredning av ett flertal andra tillstånd, såsom misstänkt ovarial- och testistorsion, inflammatoriska tarmsjukdomar samt infarkter, tumörer och vaskulära anomalier i olika parenkymatösa organ (11-13).
- Oralt tillförd ultraljudskontrast är en metod under utveckling och ytterligare studier behövs. Diagnostik av gastroesofageal reflux med ultraljudskontrast har beskrivits i litteraturen (14).

## Övervägning av nytta och risk

Säkerheten av SonoVue efter intravenös användning har utvärderats i ett stort antal studier gällande vuxna patienter och rapporterade biverkningar har generellt varit få och lindriga. I en retrospektiv analys har Piscaglia et al. studerat 23 188 undersökningar och funnit 3 allvarliga, 3 måttliga och 23 milda reaktioner (15). Allvarliga och fatala incidenter, utan säkert fastställt orsaks samband, har rapporterats hos vuxna med avancerad koronarkärlsjukdom (16). De absoluta kontraindikationer som anges i FASS inkluderar främst överkänslighet mot den aktiva substansen svavelhexafluorid eller något hjälpämne, men även höger-vänstershunt, allvarlig pulmonell hypertension, okontrollerad hypertoni och RDS. I USA har FDA dock tagit bort kontraindikationen höger-vänstershunt, vilket möjliggör användning hos nyfödda med shuntvitier.

På senare år har flera studier avseende ultraljudskontrastmedlens säkerhet genomförts på barn. I en prospektiv studie undersökte Piskunowicz et al. (17) 167 undersökningar hos 137 barn -0 till 18 år, medel 10,2 år. Torres et al., en svensk retrospektiv studie (18) rapporterade 287 kontrastinjektioner hos 183 barn -0,1 till 18 år, medel 11 år. Till detta kan adderas svarsresultat från en retrospektiv frågeformulärbaserad genomgång där 948

Tabell 1. Ultraljudskontrastmedel och marknadsstatus år 2019.

Produktnamn	Tillverkare	Komposition (skal/gas)	Kardiologisk indikation	Radiologisk indikation
Definity/Luminity	Lantheus Medical Imaging	Liposom perfluoropropan	Godkänt i USA, Canada, EU (ej Sverige)	Godkänt i Canada, Kina, Australasien, Nord/Sydamerika
SonoVue*/Lumason	Bracco	Fosfolipid/svavelhexafluorid	Godkänt i EU (inkl Sverige), USA, Canada	Godkänt i EU (inkl Sverige), USA, Canada, Nya Zeeland, Kina, Brasilien
Optison*	GE Healthcare	Albumin/oktafluoropropan	Godkänt i EU (inkl Sverige), USA, Canada	-
Sonazoid	GE Healthcare	Lipid/perfluorobutan	Godkänt i Japan	Godkänt i Japan, Kina, Korea, Norge

\* Kontrastmedel som är godkända i Sverige

### Praktiska tips

- Förbered kontrastmedlet omedelbart före användning och i enlighet med tillverkarens anvisningar.
- Undvik bubbeldestruktion. Bakteriefilter bör inte användas.
- Trevägskran rekommenderas. Kontrastinjektion bör ske i rak linje med infartskanylen för att undvika bubbeldestruktion i vinklar och ska följas av efterspolning med natriumklorid. Rekommenderad injektionshastighet är cirka 1–2 ml/s.
- Det är en fördel att använda så grov infartskanyl som möjligt. Blå kanyl (22 G/0,71 mm) rekommenderas till de flesta barn 15 till 40 kg. Mindre barn och nyfödda har oftast mindre kanyler, därför bör kontrastinjektionen ske långsammare.
- Såväl fot- som skalpkanyler kan användas, liksom centrala venkatetrar.
- Kontrastuppladdningen sker mycket snabbt hos barn. Starta cinefilmning tidigt.
- Använd lågt MI (< 0,1). De flesta moderna ultraljudsutrustningar har numera en standardinställning för CEUS som inkluderar detta, men de faktiska värdena kan variera något mellan olika fabrikat.
- Vid användning av högfrequensgivare (till exempel 14 MHz) kan kontrastdosen behöva ökas.
- Många röntgenavdelningar låter patienten stanna kvar med bibehållen intravenös infart i cirka 30 minuter efter påbörjad undersökning för att underlätta behandling av potentiella biverkningar.
- Det finns inga hinder för injektion av jod- eller gadoliniumbaserat kontrastmedel vid samma undersökningstillfälle eller samma dag.

CEUS-undersökningar på barn rapporterats från 29 europeiska diagnostikcentra (19). Resultaten indikerar att intravenös användning av ultraljudskontrastmedel är behäftad med få, lindriga och övergående biverkningar av samma typ som hos vuxna. Frekvensen av biverkningar anges till approximativt 0,1 till 0,5 %, vilket är lägre än för jodbaserade kontrastmedel, och jämförbart med eller antytt lägre än för gadoliniumbaserade kontrastmedel. Potentiellt allvarliga incidenter såsom anafylaxireaktioner kan dock förekomma och har beskrivits hos ett barn (17) och beredskap för att hantera sådana måste därför finnas på varje enhet som utför CEUS.

Fördelarna med ultraljudskontrastmedel är dels sådana

som kan tillskrivas själva ultraljudsmetoden – såsom avsaknad av joniserande strålning, mindre behov av sedering samt tillgänglighet, dels sådana som är direkt kopplade till den aktiva substansen. Kontrastmedlet är varken hepato- eller nefrotoxiskt och nedsatt lever- eller njurfunktion utgör således ingen kontraindikation, därför behövs ingen provtagning före undersökningen. Samma egenskap, det vill säga det faktum att kontrastmedlet inte utsöndras via njurarna, medför dock vissa begränsningar – CEUS kan till exempel inte skilja på urinläckage/urinom och andra vätskeansamlingar eller användas för avflödesbedömning. Kontrastmedlet interagerar heller inte med tyreoida.

**Tabell 2a.** Förenklad doseringsrekommendation avseende svavelhexafluorid (SonoVue) baserad på ålder.

Ålder (år)	Dos (ml)
< 6	0,6
6–12	1,2
> 12	2,4

**Tabell 2b.** Förenklad doseringsrekommendation avseende svavelhexafluorid (SonoVue) baserad på vikt.

Ålder (år)	Dos (ml)
< 10	0,3
10–19	0,6
20–50	1,2
> 50	2,4

## Dosering

Studier avseende dosoptimering hos barn saknas och tillgängliga dosrekommendationer varierar något. Nedanstående riktlinjer bygger på rekommendationer från European Society of Paediatric Radiology (ESPR) och företagets rekommendationer för Lumason:

- För CEUS med Lumason rekommenderar tillverkaren dosen 0,03 ml/kg kroppsvikt.
- För CEUS med SonoVue har man föreslagit dosen 0,1–0,15 ml/kg kroppsvikt för nyfödda med successiv minskning av dosen då barnet växer och den relativa blodvolymen minskar:
- Spädbarn 0,08–0,1 ml/kg kroppsvikt
  - Barn > 20 kg 0,05–0,08 ml/kg kroppsvikt (max 2,4 ml)
  - Ungdomar/vuxna 2,4–4,8 ml (0,03–0,05 ml/kg kroppsvikt). Två förenklade men ofta använda doseringsrekommendationer återfinns i Tabell IIa och b.
- På vissa röntgenkliniker används också beräkningsformeln 0,1 ml/levnadsår upp till vuxendos.
- Dosen kan upprepas så snart den föregående dosen kan förväntas ha eliminerats, vanligen efter 10–20 minuter.
- För CEVUS är den rekommenderade dosen för barn 1 ml. Då blåsvolymen avviker från det normala eller medlet instilleras i andra kaviteter har man föreslagit att volymen 0,2–1 % av total volym används som riktlinje.
- För Optison finns enbart dosrekommendationer baserade på kroppsvikt där dosen 0,3 ml rekommenderas för barn under 20 kg och 0,5–0,6 ml för barn över 20 kg.

## Prematura barn

Det finns ett fåtal studier gällande ultraljudskontrast till prematura barn men metoden har använts för utvidgad diagnostik vid ultraljud hjärna hos ett 20-tal svårt sjuka barn på neonatalavdelning (20,21) med dosen 0,03 ml/kg kroppsvikt. Det bör dock beaktas att medlet utsöndras via lungor och RDS liksom pulmonell hypertension utgör en kontraindikation.

## Referenser

1. Rosado E, Riccabona M. Off-label use of ultrasound contrast agents for intravenous applications in children. Analysis of the existing literature. *J Ultrasound Med.* 2016;35:487–96.
2. Riccabona M, Vivier PH, Ntoulia A, Darge K, Avni F, Papadopoulou F et al. ESPR uro-radiology task force imaging recommendations in paediatric uro-radiology, part VII. *Pediatr Radiol.* 2014;44(11):1478–84.
3. Riccabona M, Luisa Lobo M, Augdal T, Avni F, Blickman J, Bruno C et al. European Society of Paediatric Radiology Abdominal imaging task force recommendations in paediatric uro-radiology, part X. *Pediatr Radiol.* 2018;48:1528–36.
4. SonoVue®, Summary of Product Characteristics, Bracco Imaging SpA, Milano, Italien, september 2005.
5. Jacob J, Deganello A, Sellars ME, Hadzic N, Sidhu PS. CEUS characterization of grey-scale sonographic indeterminate focal liver lesions in pediatric practice. *Ultraschall in Med.* 2013;34:529–40.
6. Anupindi SA, Biko DM, Ntoulia A, Poznick L, Morgan T, Darge K et al. Contrast-enhanced US assessment of focal liver lesions in children. *RadioGraphics.* 2017;37:1632–47.
7. Ntoulia A, Anupindi SA, Darge K, Back SJ. Applications of contrast-enhanced ultrasound in the pediatric abdomen. *Abdom Radiol.* 2018;43:948–59.
8. Trinci M, Piccolo CL, Ferrari R, Galluzzo M, Ianniello S, Miele V. CEUS in pediatric blunt abdominal trauma. *J Ultrasound.* 2019;22:27–40.
9. Armstrong LB, Mooney D, Paltiel H, Barnewolt C, Dionigi B, Arbuthnot M et al. Contrast enhanced ultrasound for the evaluation of blunt pediatric abdominal trauma. *J Ped Surg.* 2018;53:548–52.
10. Torres A, Koskinen SK, Gjertsen H, Fischler B. Contrast-enhanced ultrasound for identifying circulatory complications after liver transplants in children. *Pediatr Transplant.* 2019;23(1):e13327.
11. Thimm MA, Rhee D, Takemoto CM, Karnsakul W, Cuffari C, Guerriero AL et al. Diagnosis of congenital and acquired focal lesions in the neck, abdomen, and pelvis with contrast-enhanced ultrasound: a pictorial essay. *Eur J Pediatr.* 2018;177:1459–70.
12. Rafailidis V, Deganello A, Watson T, Sidhu PS, Sellars ME. Enhancing the role of paediatric ultrasound with microbubbles: a review of intravenous applications. *Br J Radiol.* 2017;90:20160556
13. Svensson JF, Larsson A, Uusijärvi J, von Sivers K, Kaiser S. Oophoropexy, hyperbaric oxygen therapy and contrast-enhanced ultrasound after asynchronous bilateral ovarian torsion. *J Ped Surg.* 2008;43:1380–84.
14. Farina R, Pennisi F, La Rosa M, Puglisi C, Mazzone G, Riva P et al. Contrast-enhanced colour-Doppler sonography versus pH-metry in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux in children. *Radiol Med.* 2008;113:591.
15. Piscaglia F, Bolondi L (SIUMB). The safety of SonoVue® in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol.* 2006;32(9):1369–75.
16. Dijkmans PA, Visser CA, Kamp O. Adverse reactions to ultrasound contrast agents: is the risk worth the benefit? *Eur J Echocardiogr.* 2005;6:363–6.
17. Piskunowicz M, Kosiak W, Batko T, Piankowski A, Poiczynska K, Adamkiewicz-Drozynska E. Safety of intravenous application of second-generation ultrasound contrast agent in children: prospective analysis. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(4):1095–99.
18. Torres A, Koskinen SK, Gjertsen H, Fischler B. Contrast-enhanced ultrasound using sulfur hexafluoride is safe in the pediatric setting. *Acta Radiol.* 2017;58(11):1395–99.
19. Riccabona M. Application of a second-generation US contrast agent in infants and children: a European questionnaire-based survey. *Pediatr Radiol.* 2012;42:1471–80.
20. Kastler A, Manzoni P, Chapuy S, Cattin F, Billon-Grand C, Aubry S et al. Transfontanelar contrast enhanced ultrasound in infants: initial experience. *J Neuroradiol.* 2014;41:251–8.
21. Hwang M. Introduction to contrast-enhanced ultrasound of the brain in neonates and infants: current understanding and future potential. *Pediatr Radiol.* 2019;49:254–62.



# Kontrastmedel för magnetkameraundersökningar

## FÖRFATTAT AV

ERIK HEDSTRÖM, SPECIALISTLÄKARE, DOCENT.  
BILD OCH FUNKTION, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS

### Sammanfattning

- Gadolinium från kontrastmedel lagras in i kroppen och i vår miljö – effekter och risker är okända.
- Gadoliniumkontrastmedel ska enbart användas om de är avgörande för diagnostiken och alltid med lägsta möjliga dos.
- Standarddosering kan minskas med sekvensoptimering utan sänkt diagnostisk kvalitet.
- Kontrastmedelsfria MR-sekvenser kan i många fall ersätta kontrastmedelsbaserad MR-undersökning.

## Gadoliniumkontrastmedel

Kontrastmedel för magnetisk resonanstomografi (MR) delas upp i olika grupper baserat på deras magnetiska egenskaper (paramagnetiskt, ferro- eller supermagnetiskt), biodistribution (extracellulärt, intravaskulärt eller vävnadsspecifikt) och kontrasteffekt i bilden (dominerande T1- eller T2-effekt) (1,2). Detta dokument innefattar de MR-kontrastmedel baserade på gadolinium som används kliniskt. De är paramagnetiska, fördelas extracellulärt med undantag för leverspecifika kontrastmedel, vilka även tas upp av hepatocyter och utsöndras via gallan. Extracellulära gadoliniumkontrastmedel används generellt för sin signalintensitetsökande effekt (dominerande T1-effekt) (3). Ett gadoliniumkontrastmedel påverkar vätekärnorna som avbildas vid MR. Detta tydliggör skillnaden mellan MR-kontrastmedel och de kontrastmedel som används vid andra undersökningar. Medan andra kontrastmedel avbildas direkt genom att de exempelvis delvis hindrar röntgenstrålar är det alltså vid MR gadoliniumkontrastmedlets effekt på vätekärnan och inte kontrastmedlet som sådant som avbildas.

Fritt gadolinium är toxiskt och binds därför till en organisk ligand för att skapa ett kontrastmedel. Denna ligand är antingen linjär eller makrocyclisk i sin form, där den linjära är mjukt böjd kring gadoliniumatomen och den makrocycliska är formad med gadolinium som i en bur. Makrocycliska kontrastmedel är därför stabilare (4). Sedan 2018 är de linjära kontrastmedlen borttagna från marknaden, med undantag för vävnadsspecifika kontrastmedel och kontrastmedel för intraartikulärt bruk. De flesta pediatrika sjukhus i USA använder också sedan 2016 enbart makrocycliska kontrastmedel (5). En sammanställning av mer än 1 600 pediatrika undersökningar utförda med det makrocycliska kontrastmedlet gadoterinsyra visar god säkerhetsprofil (6). De kontrastmedel som i dagsläget är godkända i Sverige är listade i Tabell I.

## Dosering och administration av extracellulära kontrastmedel

Nya sekvenser och MR-kameror med ökad bildkvalitet har möjliggjort dossänkningar utan minskad diagnostisk kvalitet. Magnetisk resonanstomografi har i grunden en mycket god mjukdelskontrast och det finns anledning att förutsätta att dosen generellt kan sänkas med bibehållen diagnostisk kvalitet även vid andra undersökningar än de nämnda nedan. Gadoliniumkontrastmedel, liksom andra kontrastmedel, ska enbart användas om de är avgörande för diagnostiken och i sådana fall alltid med lägsta möjliga dos. Tidigare användes gadoliniumkontrastmedel rutinmässigt men under det senaste decenniet har det rutinmässiga användandet minskat inom flera organområden. Detta har lett till ökad patientgenomströmning då undersökningstider kunnat kortas. Det är endast enstaka patienter som behöver komma tillbaka för riktad kompletterande undersökning med kontrastmedel. Trots att det rutinmässiga användandet reducerats, finns ytterligare utrymme för minskat användande av kontrastmedel och man bör därför se över vilka individer som faktiskt har nytta av kontrastmedelsförstärkta undersökningar (7).

*Det finns ytterligare utrymme för minskat användande av kontrastmedel* ”

När gadoliniumkontrastmedel är avgörande för diagnostiken är standarddosen 0,1 mmol/kg för extracellulära kontrastmedel. De flesta intravenösa extracellulära kontrastmedel har koncentrationen 0,5 mmol/ml (undantaget gadobutrol som är 1 mmol/ml), vilket ger en injicerad standarddos om 0,2 ml/kg. Vid vissa undersökningar av hjärtat, för diagnostik av hjärnmetastaser och vid angio-

Tabell 1. Godkända gadoliniumkontrastmedel i Sverige.

Generiskt namn (Produktnamn)	Kelatatstruktur och nettoladdning	Administration	Åldersrekommendationer	Rekommenderad maximal dos (mmol/kg)	Koncentration (mmol/ml)
gadoterinsyra (Dotarem/ Clariscan)	Makrocyclisk jonisk	Intravenös och intraartikulär	Från nyfödd. Om under 1 år, maxi- mal dos 0,1 mmol/ kg.	< 1 år: 0,1 mmol/kg ≥ 1 år: 0,2 mmol/kg	0,5 mmol/ml
gadobutrol (Gadovist)	Makrocyclisk icke-jonisk	Intravenös	Från nyfödd. Om under 1 år, maxi- mal dos 0,1 mmol/ kg.	< 1 år: 0,1 mmol/kg ≥ 1 år: 0,2 mmol/kg	1 mmol/ml
gadoteridol (Prohance)	Makrocyclisk icke-jonisk	Intravenös	Från två års ålder.	0,1 mmol/kg	0,5 mmol/ml
gadoxetinsyra (Primovist)	Linjär jonisk (leverspecifikt)	Intravenös	Från nyfödd.	0,05 mmol/kg	0,25 mmol/ml
gadobensyra (MultiHance)	Linjär jonisk (leverspecifikt)	Intravenös	Från två års ålder.	0,05 mmol/kg	0,5 mmol/ml
gadopentetsyra (Magnevist)	Linjär jonisk	Intraartikulär	Primärt ej < 18 års ålder.	Beroende på ledstorlek	2 mmol/ml

Extra försiktighet krävs vid undersökning av prematura barn och inom neonatalperioden för fullgångna. Extra övervägande av nyttan av kontrastmedel gäller även samtliga barn upp till ett års ålder. Rekommenderad maximal dos gäller för barn, och innefattar dosering även för användningsområden utanför de godkända (off label) för respektive kontrastmedel. Leverspecifika kontrastmedel bör endast användas vid leverspecialiserade barnradiologiska enheter. Gadopentetatdimeglumin bör inte användas till barn då gadoterinsyra kan användas för intraartikulär diagnostik.

grafi användes tidigare dubbel dos som rutin, det vill säga 0,2 mmol/kg (0,4 ml/kg). Sedan 2017 är den rekommenderade dosen för hjärt-MR 0,15 mmol/kg. För diagnostik av hjärnmetastaser används numera 0,1 mmol/kg (tidigare 0,2 mmol/kg). De flesta angiografier kan idag utföras utan kontrastmedel, men krävs kontrastmedel är dosen numera 0,1 mmol/kg. Angiografi utan kontrastmedel är rutin i organsystem som hjärna och njurar men möjligt även för både stora och små kärl i andra delar av kroppen (8). Kontrastmedel behövs egentligen endast vid tidsupplösta undersökningar för att skilja artär- från vensystem och för att skilja stillastående blod och tromb från närvaro av flöde i ett kärl (9). Flöde i kärl kvantifieras annars företrädesvis med kvantitativa flödesmätningar (fas-kontrast-MR) utan kontrastmedel, vilket också kan göras i både stora och små kärl (10,11). Avseende muskuloskeletala undersökningar finns indikation på att ytterligare sänkning till 0,05 mmol/kg kan utföras med bibehållen diagnostisk kvalitet (12).

Den venösa infarten på barn sätts där det är möjligt. Vid vissa undersökningar av komplicerade hjärtfel är det avgörande var den venösa infarten finns. Dessa undersökningar utförs enbart vid högspecialiserade barnradiologiska enheter. Tryckspruta rekommenderas generellt för MR-undersökningar eftersom det ger en jämn kontrastmedelstillförsel. Framför allt är tryckspruta användbart vid större kontrastmedelsvolym. Vid undersökning av små

barn, där små kontrastmedelsvolym ges, varierar därför användandet vid olika radiologiska enheter. Tryckspruta rekommenderas för MR-undersökning av barn vid MR-angiografier, hjärtundersökningar och flerfasundersökningar. Vid undersökningar där bildinsamlingen inte sker samtidigt som kontrastmedelsinjektionen kan manuell injektion användas.

Vid undersökning av de flesta organ i parenkymfas tas bilder cirka 1–2 minuter efter kontrastmedelsinjektion, med undantag för hjärna där bilder tas fem minuter efter kontrastmedelsinjektion. För barn, liksom för vuxna, bör man vänta 20 minuter efter kontrastmedelsinjektion före avbildning av hjärtat vid fibrosrelaterade frågeställningar, som exempelvis vid myokardit. Utöver dessa undersökningar där bilder samlas in vid en tidpunkt efter kontrastmedelsinjektion kan också dynamiska undersökningar utföras av exempelvis kärl, lever, urinvägar och vid specifika tumörfrågeställningar. Då tas upprepade bilder, både dynamiskt under upp till cirka en minut efter kontrastmedelsinjektion, samt därefter enstaka bilder upp till cirka 10 minuter efter kontrastmedelsinjektion. De exakta tidpunkterna beror på frågeställning och på erfarenhet vid utförande enheter. Efterspolning med NaCl görs generellt med 20 ml efter handinjektion och 20–40 ml när tryckspruta används. Volymerna är vid undersökning av neonataler och små barn mindre, cirka 5–10 ml.

## Farmakokinetik

Vävnadskoncentrationen av gadolinium beror över tid på inflöde, fördelningsvolym, eventuell intravaskulär fördelning i en lesion och utflöde (13). De flesta gadoliniumkontrastmedel har en halveringstid i serum på 1–2 timmar och utsöndras via glomerulär filtration (14). Detta innebär att vid normal njurfunktion är cirka 80 % av dosen utsöndrad efter fyra timmar och i princip 100 % efter 24 timmar. Upprepad undersökning rekommenderas därför först efter fyra timmar om njurfunktionen (GFR)  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Hos personer med nedsatt njurfunktion är halveringstiden cirka fem timmar (GFR 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) respektive cirka 12 timmar (GFR 15–30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Upprepad undersökning rekommenderas hos patienter med nedsatt njurfunktion först efter sju dagar (GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Både för njurfriska och njursjuka patienter gäller generellt att upprepade undersökningar ska undvikas, och dessa angivna tider är endast ur ett farmakokinetiskt perspektiv. Akut njurtoxicitet har inte påvisats hos friska individer vid normal dosering. Däremot kan patienter med redan nedsatt njurfunktion ytterligare försämrats i njurfunktion efter upprepade doser, även om risken är låg.

## Leverspecifika och intestinala kontrastmedel

Leverspecifika kontrastmedel (gadoksetinsyra och gadobensyra) är linjära och användandet ska därför övervägas extra noga på grund av en högre risk för inlagring och miljöpåverkan. Gadoksetinsyra anses ha acceptabel säkerhet för barn över två månaders ålder (15), och används vid specialiserade enheter (16). Störst nytta har dessa kontrastmedel i fall av misstänkt fokal nodulär hyperplasi för att skilja detta från metastaser, vid multifokala leverlesioner, samt vid funktionell utvärdering av hepatobiliär patologi. Det finns dock fallgropar och extracellulärt kontrastmedel kan vara mer adekvat i vissa fall. Såväl användandet av kontrastmedel som vilket kontrastmedel som ska väljas, ska alltså övervägas för varje patient. Leverspecifika kontrastmedel bör därför endast användas vid högspecialiserade enheter.

Leverspecifika MR-kontrastmedel är en kombination av ett extracellulärt kontrastmedel och en lipofil substans. Detta innebär att kontrastmedlet också tas upp av hepatocyter och därmed utsöndras både renalt (som extracellulära kontrastmedel) och via gallan. Detta möjliggör funktionell avbildning av gallvägarna. Hepatobiliära funktionen avbildas, liksom vid undersökningar av vuxna, tidigast 20 minuter (gadoksetinsyra) eller tidigast 40 minuter (gadobensyra) efter injektion. Eftersom utsöndringen av leverspecifika kontrastmedel via gallan sker kompetitivt ska de inte användas vid hyperbilirubinemi. Standarddos är 0,025 mmol/kg (0,1 ml/kg; gadoksetinsyra) respektive 0,05 mmol/kg (0,1 ml/kg; gadobensyra).

För intestinala MR-kontrastmedel används en blandning av en makrogol (polyetylen glykol) och elektrolyter.

Färdiga blandningar är exempelvis Laxabon och Movprep. Dessa intas per os och blandningen innebär att de inte absorberas ur tarmen samt att de har en osmotisk effekt, vilket ger hög signalintensitet i T2-viktade bilder och låg signalintensitet i T1-viktade bilder. Ofta används lokala recept efter egen beprövad erfarenhet, med exempelvis Sorbitol 70 % blandat i vatten. Detta kombineras med ett spasmolytikum (Buscopan) och vid undersökning av tunntarm rutinmässigt även med ett extracellulärt MR-kontrastmedel som ges intravenöst.

## Risk vid nedsatt njurfunktion

Risken för kontrastmedelsinducerad njurskada är negligerbar vid GFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vid doser som inte överstiger 0,1 mmol/kg. Vid kraftigt nedsatt njurfunktion med GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> rekommenderas kontrastmedelsfria sekvenser alternativt byte av undersökningsmetod. Gadoliniumkontrastmedel får endast ges efter särskilt övervägande mellan remittent och barnradiolog, inte minst med tanke på risken för inlagring och nefrogen systemisk fibros. Ytterligare restriktivitet med användandet av gadoliniumkontrastmedel bör iakttagas på grund av omogen njurfunktion vid undersökning av barn under två år och särskilt vid undersökning av prematura barn.

Hänsyn ska tas till upprepade undersökningar, inklusive undersökningar med jodkontrastmedel. Om GFR  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller patienten har andra multipla riskfaktorer bör upprepade undersökningar samma dag undvikas. Om GFR  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> och patienten är utan andra riskfaktorer kan flera undersökningar samma dag accepteras. För barn  $\geq 2$  år bör GFR skattas på patienter med känd njurfunktionsnedsättning/njursjukdom eller annat tillstånd som kan tänkas påverka njurfunktionen. För barn  $< 2$  år saknas formler för beräkning av GFR, varför njurfunktionen värderas med uppmätt p-kreatinin eller p-cystatin C. De första veckorna efter förlossning reflekterar kreatinivärdet mammans relativt högre kreatininnivåer (17). Cystatin C är också högt i nyföddhetsperioden på grund av den omogna njurfunktionen.

Barnets njurar är inte färdigutvecklade förrän i tvåårsåldern och kontrastmedelsanvändande hos små barn rekommenderas olika för olika preparat (Tabell I). Gadoliniumkontrastmedel rekommenderas inte före fyra veckors ålder för fullgångna, med extra försiktighet vid prematuritet, och bör generellt undvikas före ett års ålder. Lägsta möjliga dos för diagnostik ska alltid användas och slentrianmässigt användande av högre dos än standarddos bör ses över.

## Graviditet och amning

Gadoliniumkontrastmedel ska undvikas under graviditet eftersom de passerar placenta och har associerats med infiltrativa sjukdomar i foster samt med fosterdöd (18).

Gadoliniumkontrastmedel passerar över i modersmjölk (19). Dock är det  $< 1$  % av dosen som går över i mjölken och

av detta absorberar fostret < 1 %. Det finns ingen evidens för att dessa låga doser påverkar barnet. Således finns det ingen evidens för amningsuppehåll i samband med kontrastmedel (20). Beslut om eventuellt amningsuppehåll (24 timmar) ska tas i samråd mellan läkare och moder i varje enskilt fall. Om modern däremot har nedsatt njurfunktion och därmed förlängsammad utsöndring av gadoliniumkontrastmedel bör amningsuppehållet, om sådant tillämpas, vara längre.

## Överkänslighetsreaktioner

Risken är betydligt lägre för överkänslighet mot gadolinium-kontrastmedel jämfört med mot jodkontrastmedel. I befintlig statistik har 70 % av överkänslighetsreaktionerna inträffat inom fem minuter och totalt 90 % inom 20 minuter. Sena reaktioner förekommer. Det finns ingen evidens för korsreaktion mellan jod- och gadoliniumkontrastmedel. Däremot finns det evidens för icke dosberoende typ 1-medierade allergiska reaktioner mot gadoliniumkontrastmedel (21). Rapporterade reaktioner är främst illamående/metallsmak, medan överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi är mycket ovanliga. Ökad risk för reaktioner föreligger om patienten har astma eller allergi och om patienten haft tidigare reaktion mot MR-kontrastmedel. Reaktioner behandlas enligt rutin (läs mer i tillhörande [behandlingsrekommendation](#)). Patienten ska observeras och reaktionen dokumenteras. Utredning inklusive allergitestning ska göras om anafylaxi inträffat.

## Premedicinering

Eftersom korsreaktion mellan jod- och gadoliniumkontrastmedel inte existerar finns ingen anledning att premedicinera en patient som tidigare reagerat på jodkontrastmedel och nu ska undersökas med gadoliniumkontrastmedel. Om patienten tidigare reagerat med anafylaxi på gadoliniumkontrastmedel ska denne däremot erhålla premedicinering. Premedicineringen är samma som för jodkontrastmedel (läs mer i tillhörande [behandlingsrekommendation](#)).

## Nefrogen systemisk fibros

Nefrogen systemisk fibros (NSF) är en sklerodermilknande sjukdom med progressiv fibrotisering av hud och inre organ och med hög mortalitet (22). Det finns en koppling till användandet av gadoliniumkontrastmedel och riskerna beror på val av kontrastmedel, främst avseende stabilitet av gadolinium-komplex, och val av dos samt upprepade undersökningar och gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Detta har lett till ändrade riktlinjer och tidigare vanligt använda kontrastmedel med lägre stabilitet (linjära kontrastmedel) har dragits in. Nefrogen systemisk fibros har rapporterats för drygt 20 barn som samtliga hade kronisk njursjukdom (23).

Det finns ingen evidens för att dialys minskar riskerna för NSF och i dagsläget rekommenderas hemodialys efter gadoliniumkontrastmedel endast om patienten redan

behandlas med dialys (24).

## Jod- och gadoliniumkontrastmedel i nära anslutning till varandra

Generellt ska kontrastmedelsbaserade datortomografi (DT) och MR-undersökningar undvikas i nära anslutning till varandra. Om det ändå, i enstaka fall, skulle vara motiverat att jod- och gadoliniumkontrastmedel ges med kort tid emellan, är det viktigt att ha förståelse för följande tre punkter:

- Om gadoliniumkontrastmedel ges före en DT-undersökning kan kontrasteffekter av gadolinium (attenuerande) ses i DT-bilden, vilket kan försvåra bildbedömningen.
- Eftersom jodkontrastmedel potentiellt kan ge en akut njurskada kan det finnas risk för ökad inlagring av gadolinium. Om undersökningarna utförs samma dag är det inte säkert att en sådan akut njurskada detekteras i kreatininförändring då kreatinin reagerar långsamt (cirka 4,5 timmar).
- Vid en överkänslighetsreaktion är det svårt att säkert veta vilket av givna kontrastmedel patienten reagerat mot.

## Inlagring i kroppen

Inlagring av gadoliniumkontrastmedel i kroppens organ har varit känt sedan mer än 25 år (25). En liten del av det gadolinium som ges vid en undersökning lagras in i kroppen och biopsi har behövts för att påvisa inlagringen. Exempelvis kan man cirka ett halvt år efter kontrastmedelsinjektion återfinna 0,1 % av injicerad dos gadolinium i kroppen, och kvarvarande gadolinium har påvisats fem år efter MR-undersökning med gadoliniumkontrastmedel. Inlagring sker i skelett både med linjära och icke-joniskt makrocycliskt (gadoteridol) kontrastmedel, men med betydligt mer omfattande inlagring efter linjära kontrastmedel (26). När inlagring däremot visades i icke kontrastmedelsförstärkta MR-bilder av hjärnan (främst globus pallidus och nucleus dentatus) blev det mer påtagligt (27), även om de inlagrade koncentrationerna är lägre i hjärnan än i skelettet (23 gånger högre inlagring uppmätt i skelett jämfört med i hjärna). Inlagring av linjära kontrastmedel sker i hjärnan även hos njurfriska personer och hos personer med intakt blod-hjärnbarriär. Hos personer med lätt nedsatt njurfunktion (GFR 45–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), utan akut njursvikt, som erhållit upprepade injektioner av joniskt makrocycliskt kontrastmedel (gadoterinsyra) har inlagring synlig i MR-bilder inte påvisats (28).

Det är fortfarande osäkert om inlagrat gadolinium är frisatt eller kelerat. Däremot är inlagringen mer uttalad efter icke-joniska linjära kontrastmedel vilka binder gadolinium minst stabilt och detta talar för att det är frisatt gadolinium som är inlagrat. Inlagring i hjärnan har hittills studerats i patienter med hjärntumör eller inflammatoriska processer och det kvarstår att utröna om passagen över blod-hjärnbarriären är beroende av dessa tillstånd eller

om passage sker även hos helt friska personer.

Vid upprepade doser av joniskt makrocycliskt kontrastmedel (gadoterinsyra) har inlagring i hjärna hos barn inte påvisats i MR-bilder (29–31). Inte heller har hittills några skadliga effekter påvisats vid inlagring i hjärna, skelett eller lever och det finns i dagsläget ingen klar klinisk signifikans av inlagringen i dessa organ. Vid inlagring i hud kan rodnade plaques uppstå, liknande dem som ses vid NSF. Gadolinium kan binda till kalciumreceptorer och har således möjlighet att påverka fysiologiska processer (32,33).

## Inlagring i vår kringmiljö

Gadoliniumkontrastmedel har påvisats i avloppsvatten och passerar oförändrat genom reningsverk (34). Undantaget är de reningsverk som nyttjar omvänd osmos, där > 99 % av medicinskt gadolinium tas bort innan avloppsvattnet går vidare ut i naturen (35). Dessa reningsverk är dock relativt få i världen. Därmed släpps nära 100 % av de cirka 50 ton medicinskt gadolinium som används per år i världen rakt ut i naturen. Medicinskt gadolinium finns alltså i hav, sjöar och dricksvatten och tas upp i spannmål och i den övriga näringskedjan (36). Koncentrationerna är betydligt högre i områden med mer omfattande bruk av gadoliniumkontrastmedel och obefintliga i områden i världen där MR-undersökningar inte utförs (37). Vattenlevande organismer påverkas negativt av gadoliniumkontrastmedel med försenad embryonal utveckling och hämmad skelettväxt (38). Fortsatt minskat bruk av gadoliniumkontrastmedel är avgörande för att minska effekterna på miljön. Effekterna behöver även fortsättningsvis monitoreras och utvärderas även i senare delar av näringskedjan (39).

## Slutsats

Medicinskt gadolinium från kontrastmedel lagras in i kroppen och ansamlas i vår miljö. Effekter och risker relaterade till detta är inte fullständigt kända. Därför bör gadoliniumkontrastmedel enbart användas om det är avgörande för diagnostiken och alltid med lägsta möjliga dos. Med optimering av nya sekvenser kan standarddosering minskas utan sänkt diagnostisk kvalitet. Kontrastmedelsfria MR-sekvenser kan ersätta kontrastmedelsbaserade MR-undersökningar i större utsträckning än vad som är rutin idag.

## Referenser

1. Lauffer RB. Paramagnetic metal complexes as water proton relaxation agents for NMR imaging: theory and design. *Chem Rev*. 1987;87(5):901–27.
2. Lin SP, Brown JJ. MR contrast agents: Physical and pharmacologic basics. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25(5):884–99.
3. Lauffer RB. Mechanisms of Magnetic Resonance Contrast Enhancement by Relaxivity and Magnetic Susceptibility Agents. *Invest Radiol*. 1990;25:S32.
4. Frenzel T, Lengsfeld P, Schirmer H, Hütter J, Weinmann HJ. Stability of Gadolinium-Based Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents in Human Serum at 37°C. *Invest Radiol*. 2008;43(12):817–28.
5. Mithal LB, Patel PS, Mithal D, Palac HL, Rozenfeld MN. Use of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents and awareness of brain gadolinium deposition among pediatric providers in North America. *Pediatr Radiol*. 2017;47(6):657–64.
6. Chang DH, Pracros JP. Safety of gadoterate meglumine in over 1600 children included in the prospective observational SECURE study. *Acta Radiol*. 2019;60(11):1450–6.
7. Blumfield E, Moore MM, Drake MK, Goodman TR, Lewis KN, Meyer LT, et al Survey of gadolinium-based contrast agent utilization among the members of the Society for Pediatric Radiology: a Quality and Safety Committee report. *Pediatr Radiol*. 2017;47(6):665–73.
8. Miyazaki M, Lee VS. Nonenhanced MR Angiography. *Radiology*. 2008;248(1):20–43.
9. Hartung MP, Grist TM, François CJ. Magnetic resonance angiography: current status and future directions. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(1):19.
10. Arheden H, Saeed M, Törnqvist E, Lund G, Wendland MF, Higgins CB, et al Accuracy of segmented MR velocity mapping to measure small vessel pulsatile flow in a phantom simulating cardiac motion. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13(5):722–8.
11. Arheden H, Holmqvist C, Thilen U, Hanséus K, Björkhem G, Pahlm O, et al Left-to-Right Cardiac Shunts: Comparison of Measurements Obtained with MR Velocity Mapping and with Radionuclide Angiography. *Radiology*. 1999;211(2):453–8.
12. Colafati GS, Rossi E, Carducci C, Piga S, Voicu IP, Mastronuzzi A, et al Half-dose versus full-dose macrocyclic gadolinium at 3-T magnetic resonance imaging in paediatric bone and soft-tissue disease. *Pediatr Radiol*. 2018;48(12):1724–35.
13. Ferrier MC, Sarin H, Fung SH, Schatlo B, Pluta RM, Gupta SN, et al Validation of Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging-Derived Vascular Permeability Measurements Using Quantitative Autoradiography in the RG2 Rat Brain Tumor Model. *Neoplasia*. 2007;9(7):546–55.
14. Staks T, Schuhmann-Giampieri G, Frenzel T, Weinmann HJ, Lange L, Platzer J. Pharmacokinetics, Dose Proportionality, and Tolerability of Gadobutrol after Single Intravenous Injection in Healthy Volunteers. *Invest Radiol*. 1994;29(7):709–15.
15. Geller J, Kasahara M, Martinez M, Soresina A, Kashanian F, Endrikat J. Safety and Efficacy of Gadoxetate Disodium-Enhanced Liver MRI in Pediatric Patients Aged >2 Months to <18 Years – Results of a Retrospective, Multicenter Study. *Magn Reson Insights*. 2016;9:21–8.
16. Kolbe AB, Podberesky DJ, Zhang B, Towbin AJ. The impact of hepatocyte phase imaging from infancy to young adulthood in patients with a known or suspected liver lesion. *Pediatr Radiol*. 2015;45(3):354–65.
17. Boer DP, de Rijke YB, Hop WC, Cransberg K, Dorresteyn EM. Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(10):2107–13.
18. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA*. 2016;316(9):952.
19. Schmiedl U, Maravilla KR, Gerlach R, Dowling CA. Excretion of gadopentetate dimeglumine in human breast milk. *Am J Roentgenol*. 1990;154(6):1305–6.
20. Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK, Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol*. 2005;15(6):1234–40.
21. Schiavino D, Murzilli F, Del Ninno M, Buonomo A, Roncallo C, Pollastrini E, et al Demonstration of an IgE-mediated immunological pathogenesis of a severe adverse reaction to gadopentetate dimeglumine. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2003;13(2):140–2.
22. Todd DJ, Kagan A, Chibnik LB, Kay J. Cutaneous changes of nephrogenic systemic fibrosis: Predictor of early mortality and association with gadolinium exposure. *Arthritis Rheum*. 2007;56(10):3433–41.
23. Nardone B, Saddleton E, Laumann AE, Edwards BJ, Raisch DW, McKoy JM, et al Pediatric nephrogenic systemic fibrosis is rarely reported: a RADAR report. *Pediatr Radiol*. 2014;44(2):173–80.
24. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW, Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Dialysis and contrast media. *Eur Radiol*. 2002;12(12):3026–30.
25. Wedeking P, Kumar K, Tweedle MF. Dissociation of gadolinium chelates in mice: Relationship to chemical characteristics. *Magn Reson Imaging*. 1992;10(4):641–8.

26. White GW, Gibby WA, Tweedle MF. Comparison of Gd(DTPA-BMA) (Omniscan) Versus Gd(HP-DO3A) (ProHance) Relative to Gadolinium Retention in Human Bone Tissue by Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy: *Invest Radiol.* 2006;41(3):272–8.
27. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Relationship with Increasing Cumulative Dose of a Gadolinium-based Contrast Material. *Radiology.* 2014;270(3):834–41.
28. Lee JY, Park JE, Kim HS, Kim SO, Oh JY, Shim WH, et al Up to 52 administrations of macrocyclic ionic MR contrast agent are not associated with intracranial gadolinium deposition: Multifactorial analysis in 385 patients. Kanda T, redaktör. *PLOS ONE.* 2017;12(8):e0183916.
29. Tibussek D, Rademacher C, Caspers J, Turowski B, Schaper J, Antoch G, et al Gadolinium Brain Deposition after Macrocyclic Gadolinium Administration: A Pediatric Case-Control Study. *Radiology.* 2017;285(1):223–30.
30. Young JR, Pope WB, Bobinski M. Gadolinium Deposition within the Pediatric Brain: No Increased Intrinsic T1-Weighted Signal Intensity within the Dentate Nucleus following the Administration of a Minimum of 4 Doses of the Macrocyclic Agent Gadoteridol. *Am J Neuroradiol.* 2018;39(9):1604–8.
31. Pozeg P, Forget J, Meuli R, Maeder P. Age, But Not Repeated Exposure to Gadoterate Meglumine, Is Associated With T1- and T2-Weighted Signal Intensity Changes in the Deep Brain Nuclei of Pediatric Patients. *Invest Radiol.* 2019;54(9):537–48.
32. Krasnow N. Effects of lanthanum and gadolinium ions on cardiac sarcoplasmic reticulum. *Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr.* 1972;282:187–94.
33. Baykara M, Ozcan M, Bilgen M, Kelestimur H. Effects of gadolinium and gadolinium chelates on intracellular calcium signaling in sensory neurons. *Neurosci Lett.* 2019;707:134295.
34. Verplanck PL, Furlong ET, Gray JL, Phillips PJ, Wolf RE, Esposito K. Evaluating the Behavior of Gadolinium and Other Rare Earth Elements through Large Metropolitan Sewage Treatment Plants. *Environ Sci Technol.* 2010;44(10):3876–82.
35. Lawrence MG, Keller J, Poussade Y. Removal of magnetic resonance imaging contrast agents through advanced water treatment plants. *Water Sci Technol.* 2010;61(3):685–92.
36. Schmidt K, Bau M, Merschel G, Tepe N. Anthropogenic gadolinium in tap water and in tap water-based beverages from fast-food franchises in six major cities in Germany. *Sci Total Environ.* 2019;687:1401–8.
37. Bau M, Dulski P. Anthropogenic origin of positive gadolinium anomalies in river waters. *Earth and Planetary Science Letters.* 1996;143:245–55.
38. Martino C, Costa C, Roccheri MC, Koop D, Scudiero R, Byrne M. Gadolinium perturbs expression of skeletogenic genes, calcium uptake and larval development in phylogenetically distant sea urchin species. *Aquat Toxicol.* 2018;194:57–66.
39. Rogowska J, Olkowska E, Ratajczyk W, Wolska L. Gadolinium as a new emerging contaminant of aquatic environments: Gadolinium as a new emerging contaminant. *Environ Toxicol Chem.* 2018;37(6):1523–34.