

# **Kontraststof guidelines**

# **Version 10.0**

## FORORD

Komiteen for kontraststofsikkerhed er stolte over at kunne præsentere 10. udgave af dets guidelines for kontraststoffer. Vi startede i 1994, og vi har i gennemsnit udgivet en revideret udgave hvert 2.-3. år. I løbet af de 23 år, er mere end 200.000 eksemplarer af hæftet blevet trykt, ligesom det er blevet oversat til mange sprog. Skønt de kontraststoffer som bruges for tiden har været på markedet i mange år, så ses mindre ændringer med hensyn til bivirkningsprofilerne ligesom nye iagttagelser rapporteres.

Den 10. udgave af guidelines for kontraststoffer indeholder opdaterede afsnit om akutte bivirkninger, gadoliniumbaserede kontraststoffer og andre gadoliniumemner, post kontraststof akut nyreskade (PC-AKI) samt myelomatose og kontraststoffer. Kontraststof komiteen har besluttet at anvende kontraststoffer (contrast agents) og kontrast midler (contrast media) mere systematisk. Der er et kort afsnit om terminologi ved starten af guidelines.

Vi håber, at du kan lide den nye udgave, at den er brugbar i dagligdagen og at den vil komme vores patienter til gode. Kommentarer og spørgsmål er velkomne på mail: [cmscmails\(at\)gmail.com](mailto:cmscmails(at)gmail.com).

Den elektroniske version på de fem mest udbredte sprog findes på [www.esur-cm.org](http://www.esur-cm.org).

Contrast Media Safety Committee  
Marts 2018  
Henrik S. Thomsen, Formand

**BEMÆRK:** *CMSC guidelines er baseret på evidens fra litteraturen i det omfang, det er muligt. Hvor der er utilstrækkelig publiceret evidens, er guidelines baseret på klinisk konsensus inden for komiteen.*

*Nogle CMSC guidelines kan afvige fra produktresumeeet (SPC) og/eller fra guidelines fra nationale og andre radiologiske institutioner.*

**ANSVAR:** *Komiteen og forfatterne af kontraststof guidelines 10. version kan ikke holdes ansvarlig for indholdet af de oversatte versioner af guidelines.*

Den danske version er oversat af Henrik S. Thomsen, Copenhagen.

## **QUICK GUIDE TIL CMSC KONTRASTSTOF GUIDELINES, VERSION 10**

### **Terminologi: Kontraststoffer og kontrastmidler**

#### **SEKTION A: GENERELLE BIVIRKNINGER**

*Indeholder materiale om:*

- Akutte bivirkninger ved jod- og gadoliniumholdige kontraststoffer.
- Håndtering af akutte bivirkninger ved jod- og gadoliniumholdige kontraststoffer og ultralydskontraststoffer.
- Sene bivirkninger.
- Thyrotoxicosis.
- Nefrogen systemisk fibrose (NSF).

#### **SEKTION B: RENALE BIVIRKNINGER (POST CONTRAST AKUT NYRESKADE (PC-AKI))**

*Indeholder materiale om:*

- Måling af nyrefunktion.
- Renale bivirkninger ved jod- og gadoliniumholdige kontraststoffer.
- Metformin.

#### **SEKTION C: DIVERSE**

*Alle andre emner for hvilke komiteen har guidelines, inkluderende:*

- Pædiatrisk brug af kontraststoffer.
- Kontraststof ekstravasation.
- Graviditet og amning.
- Gadoliniumemner.
- Ultralydskontraststoffer.
- Bariumkontraststoffer.
- Off-label anvendelse af kontraststof.

**For en samlet indholdsfortegnelse, se næste side.**

## INDHOLDSFORTEGNELSE

### Terminologi: kontraststoffer og kontrastmidler

#### **A. GENERELLE BIVIRKNINGER**

##### **A.1. Akutte bivirkninger**

- A. 1.1. Akutte bivirkninger ved jod- og gadoliniumholdige kontraststoffer
- A. 1.2. Behandling af akutte bivirkninger
  - A. 1.2.1. Vær klar til at behandle en bivirkning
  - A. 1.2.2. Sempel guideline til førstelinjebehandling af akutte bivirkninger
  - A. 1.2.3. Efter en behandlingskrævende bivirkning
  - A. 1.2.4. Gennemgang af behandlingsprotokoller
- A. 1.3. Opvarmning af jodholdigt kontraststof før anvendelse
- A. 1.4. Ekstravaskulær anvendelse af jodholdigt kontraststof
- A. 1.5. Faste før indgift af kontraststof

##### **A.2. Sene bivirkninger**

##### **A.3. Meget sene bivirkninger**

- A.3.1. Thyrotoxicosis
- A.3.2. Nefrogen systemisk fibrose (NSF)

#### **B. RENALE BIVIRKNINGER (POST CONTRAST AKUT NYRESKADE (PC-AKI))**

##### **B.1. Måling af nyrefunktion**

##### **B.2. Renale bivirkninger ved jodholdige kontraststoffer**

- B.2.1. På henvisningstidspunktet
- B.2.2. Før undersøgelsen
  - B.2.3. Under undersøgelsen
- B.2.4. Efter undersøgelsen
- B.2.5. Patienter med myelomatose

##### **B.3. Renale bivirkninger ved gadoliniumholdige kontraststoffer**

##### **B.4. Patienter med diabetes, der tager metformin**

- B.4.1. Jodholdige kontraststoffer
- B.4.2. Gadoliniumholdige kontraststoffer

##### **B.5. Dialyse og kontraststofindgift**

##### **B.6. Kan jod- og gadoliniumholdigt kontraststof indgives den samme dag?**

##### **B.7. Hvor lang tid skal der gå mellem to rutinemæssige undersøgelser, hvor der gives jodholdigt kontrastmiddel?**

##### **B.8. Hvor lang tid skal der gå mellem to rutinemæssige undersøgelser, hvor der gives gadoliniumholdigt kontraststof?**

#### **C. DIVERSE**

##### **C.1. Kontraststof ekstravasation**

##### **C.2. Pulmonale bivirkninger ved jodholdigt kontraststof**

##### **C.3. Følger af jodholdigt kontraststof i blod og endotel**

- C.3.1. Trombose
  - C.3.1.1. Jodholdigt kontraststof
- C.3.2. Seglcelleanæmi

C.3.2.1. Jodholdigt kontraststof

C.3.2.2. Gadoliniumholdigt kontraststof

**C.4. Kontraststoffer- og katekolamin-producerende tumorer (pheochromocytom og paragangliom)**

**C.5. Graviditet og amning**

**C.6. Interaktion med andre lægemidler og undersøgelser**

**C.7. Gadolinium emner**

C.7.1. Ophobning af gadolinium i hjernen

C.7.1.1. Påvisning

C.7.1.2. Karakteristika

C.7.1.3. Relation til gadoliniumholdige stoffer

C.7.2. Gadolinium ophobning i knogle, lever og hud

C.7.2.1. Påvisning

C.7.2.1. Karakteristika

C.7.3. Gadolinium kontaminering af miljøet

**C.8. Ultralydskontraststoffer**

**C.9. Bariumholdige kontraststoffer**

**C.10. Pædiatrisk brug af kontraststof**

**C.11. Off-label anvendelse af kontraststof**

## **D. SPØRGESKEMAER/BREVE**

D.1. Eksempel på et egnet brev, som patienten kan medtage til konsultationen hos allergologen

D.2. Spørgeskema som kan avendes før indgift af jodholdigt kontraststof

D.3. Spørgeskema som kan anvendes før indgift af gadoliniumholdigt kontraststof

## **E. APPENDIX**

**Appendix 1. Publikationer fra ESUR Contrast Media Safety Committee**

**Appendix 2. Contrast Media Safety Committee - Medlemmer Forår 2018**

**Terminologi: Kontraststoffer og kontrastmidler**

Et kontraststof er en substans, der ændrer kontrasten i billedet ved en undersøgelsesmetode. Det er en generel betegnelse, der kan anvendes for røntgen-, MR- og UL-kontraststoffer.

Et kontrastmiddel er en substans, der ændrer røntgenbilledet ved at ændre transmissionen af røntgenstrålerne. Denne betegnelse bør reserveres midler der anvendes ved røntgenundersøgelse (fx jodholdige kontrastmidler, bariumsulfat, luft og kuldioxid).

## A. GENERELLE BIVIRKNINGER

### A.1. Akutte bivirkninger

**Definition:** En bivirkning som opstår inden for 1 time efter indgift af kontraststoffet.

De samme akutte bivirkninger ses efter jod- og gadoliniumholdige kontraststoffer og efter ultralydskontraststoffer. Forekomsten er højest ved jodholdige kontraststoffer og lavest ved ultralydskontraststoffer.

#### Klassifikation

Akutte bivirkninger er enten allergilignende, overfølsomheds- eller kemotoksiske reaktioner. Allergireaktioner kan både være IgE medieret eller ikke-IgE medieret allergi.

	Overfølsomhed/Allergilignende	Grad (Ring and Messmer klassifikation)	Kemotoksisk
<b>Milde</b>	Let nældefeber Let kløe Hudrødmen	Grad 1 Grad 1 Grad 1	Kvalme/lette opkastninger Varme/kuldegysninger Angst Vasovagal reaktion, som går over af sig selv
<b>Moderate</b>	Udtalt nældefeber Lette bronkospasmer Ansigt-/larynx-ødem	Grad 1 Grad 2 Grad 2	Vasovagalt anfald
<b>Svære</b>	Hypotensivt shock Respirationsstop Hjertestop	Grad 3 Grad 4 Grad 4	Arytmi Kramper

#### Bemærk:

- Vær opmærksom på, at hvad der initialt antages at være en mild reaktion, kan udvikle sig til en mere alvorlig bivirkning.
- Ikke alle symptomer, som patienten oplever i den første time efter kontraststofindgift skyldes kontraststoffet.
- Patientens angst kan føre til symptomer efter kontraststofindgift (Lalli-effekten).
- Når et nyt kontraststof først introduceres i en afdeling, er der en tendens til at bivirkninger overrapporteres (Weber-effekten).

### A.1.1. Akutte bivirkninger ved jod- og gadoliniumholdige kontraststoffer

**Bemærk:** Retrospektive studier af incidensen af akutte bivirkninger lider under en betydelig underrapportering, hvorfor de er uegnede til at drage nogle konklusioner fra.

Risikofaktorer for bivirkninger	
Patientrelaterede	Patient med følgende anamnese: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidligere moderate eller svære bivirkninger (se ovenstående klassifikation) ved indgift af jod- eller gadoliniumholdigt kontraststof.</li> <li>• Ustabil astma.</li> <li>• Atopi, som kræver medicinsk behandling.</li> </ul>
Kontraststoffrelaterede	a) Jodholdige <ul style="list-style-type: none"> <li>• Høj-osmolære ioniske kontrastmidler.</li> <li>• Der er ingen forskel i forekomsten af akutte bivirkninger mellem non-ioniske lav-osmolære kontraststoffer og non-ioniske iso-osmolære kontraststoffer.</li> <li>• Der er ingen forskel i forekomsten af akutte bivirkninger imellem de non-ioniske lav-osmolære kontraststoffer.</li> </ul> B) Gadoliniumholdige <ul style="list-style-type: none"> <li>• Risikoen for en bivirkning er ikke relateret til kontraststoffets osmolalitet: De små doser, der anvendes, giver kun en meget lille osmotisk mængde.</li> <li>• Der er ikke nogen forskel i incidensen af akutte bivirkninger mellem de forskellige gadoliniumholdige ekstracellulære kontraststoffer.</li> </ul>
Reduktion af risikoen for en akut bivirkning ved jod- og gadoliniumholdige kontraststoffer	
For alle patienter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brug et non-ionisk jodholdigt kontraststof.</li> </ul>
For patienter med øget risiko for en reaktion (se risikofaktorer ovenfor)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overvej en <b>alternativ undersøgelse</b>, som ikke kræver anvendelse af kontraststof af samme type.</li> <li>• For patienter der tidligere har reageret på et kontraststof: Brug et andet kontraststof, om muligt, efter at have konsulteret en allergolog.</li> <li>• Præmedicinering anbefales ikke, da der ikke findes evidens for at det har nogen nytte.</li> </ul>



<b>Vær forberedt på en akut bivirkning hos alle patienter</b>	
<b>For alle patienter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hav lægemidler og udstyr med henblik på genoplivning klar (se A.1.2.1.).</li> <li>• Hold øje med patienten i 30 minutter efter indgift af kontraststoffet.</li> </ul>

### **A.1.2. Behandling af akutte bivirkninger**

Behandlingen er den samme for akutte bivirkninger efter jod- og gadoliniumholdige kontraststoffer samt ultralydskontraststoffer.

#### **A.1.2.1 Vær klar til at behandle en bivirkning**

Lægemidler og udstyr, der bør findes ved undersøgelsesrummet

Oxygen
Adrenalin 1:1.000
Antihistamin H1 – egnet til injektion
Atropin
β2-agonist til inhalation
I.V. væsker – normalt saltvand eller Ringers opløsning
Antikrampe lægemidler (diazepam)
Blodtryksapparat
Envejs respirationsmaske

- En vogn med udstyr til behandlingen bør være til stede i afdelingen.
- Telefonnummer til hospitalets hjertestopteam skal være tilgængeligt ved undersøgelsesrummet.
- Sundhedsfagligt personale bør modtage uddannelse i behandlingen af akutte bivirkninger, herunder anvendelse af genoplivningsudstyr.
- Udstyr til at tage en blodprøve med henblik på måling af histamin og tryptase indholdet i blod bør være let tilgængeligt.
- Hold øje med patienten i 30 minutter efter indgift af kontraststof.

#### **A.1.2.2. Simple guidelines med henblik på initial behandling af akutte bivirkninger ved alle kontraststoffer**

Når en akut bivirkning opstår, tjek følgende:

- Hudrødmen, nældefeber (undersøg hele kroppen!).
- Kvalme, opkast.
- Stigende blodtryk, unormal hjerterytme.
- Åndenød, bronkospasmer (korrekt diagnose kræver sædvanligvis anvendelse af stetoskopi).

**Kvalme/opkastning**

**Forbigående:** Støttende behandling.

**Svær, længerevarende:** Relevant antiemetisk lægemiddel bør overvejes.

**Bemærk:** *Svær opkastning kan forekomme under anafylaksi.*

**Nældefeber**

**Spredt, forbigående:** Støttende behandling inklusiv observation.

**Spredt, længerevarende eller generaliseret eller angioødem:** Relevant H1-antihistamin intramuskulært eller intravenøst bør overvejes. Sløvhed/træthed og hypotension kan forekomme. Efter indgift af antihistamin, er patienten muligvis ikke længere egnet til at køre bil eller passe en maskine.

**Bronkospasmer**

1. Ilt på maske (6-10 l/min).
2.  $\beta$ -2-agonist inhalation (2-3 dybe inhalationer).
3. Adrenalin.

*Normalt blodtryk*

Intramuskulært: 1:1.000, 0,1-0,3 ml (0,1-0,3 mg) [brug en mindre dosis til patienter med koronararteriesygdom og hos ældre patienter].

Til børn: 50 % af voksendosis til børn mellem 6 og 12 år og 25 % af voksendosis til børn under 6 år. Gentag efter behov.

*Lavt blodtryk*

Intramuskulært: 1:1.000, 0,5 ml (0,5 mg),

Til børn: 6-12 år: 0,3 ml (0,3 mg) intramuskulært.

< 6 år: 0,15 ml (0,15 mg) intramuskulært.

**Larynx-ødem**

1. Ilt på maske (6-10 l/min).
2. Adrenalin intramuskulært (1:1,000), 0,5 ml (0,5 mg) til voksne, gentag efter behov.  
Til børn: 6-12 år: 0,3 ml (0,3 mg) intramuskulært.  
< 6 år: 0,15 ml (0,15 mg) intramuskulært.

**Hypotension**

Isoleret hypotension

1. Hæv patientens ben
2. Ilt på maske (6-10 l/min)
3. Intravenøs væske: Hurtigt, normalt saltvand eller Ringer's væske.
4. Ingen reaktion: adrenalin: 1:1.000, 0,5 ml (0,5 mg) intramuskulært, gentag efter behov.  
Til børn: 6-12 år: 0,3 ml (0,3 mg) intramuskulært  
< 6 år: 0,15 ml (0,15 mg) intramuskulært

Vasovagal reaktion (hypotension og bradykardi)

1. Hæv patientens ben.
2. Ilt på maske (6-10 l/min).

3. Atropin 0,6-1,0 mg intravenøst, gentag om nødvendigt efter 3-5 min., til max. 3 mg totalt (0,04 mg/kg) hos voksne. Til børn gives 0,02 mg/kg intravenøst (max. 0,6 mg per gang), gentag om nødvendigt op til max. 2 mg.
4. Intravenøs væske: Hurtigt, normalt saltvand eller Ringer's væske.

### **Anafylaktoid reaktion**

1. Kald hjertestop.
2. Sørg for frie luftveje, evt. sug.
3. Hæv patientens ben, hvis lavt blodtryk.
4. Ilt på maske (6-10 l/min).
5. Adrenalin intramuskulært (1:1.000), 0,5 ml (0,5 mg) til voksne. Gentag efter behov.  
Til børn: 6-12 år: 0,3 ml (0,3 mg) intramuskulært.  
< 6 år: 0,15 ml (0,15 mg) intramuskulært.
6. Intravenøse væsker (fx normalt saltvand, Ringer's væske).
7. H1-bloker, fx diphenhydramin 25-50 mg intravenøst.

### **A.1.2.3. Efter en moderat eller svær bivirkning efter indgift af et kontraststof**

#### Undersøg om bivirkningen var allergisk

- Tag en blodprøve med henblik på at bestemme indholdet af histamin og tryptase en og to timer efter indgift af kontraststoffet og efter 24 timer, hvis patienten stadig er indlagt.
- En til seks måneder efter bivirkningen bør patienten henvises til en specialist i lægemiddelallergi med henblik på en hudtest. Både prik og intradermal tests bør anvendes ved udredningen af evidensen for ægte allergi til et kontraststof og for evidensen for krydsreaktion for så vidt angår andre kontraststoffer.
- Et eksempel på et brev som patienten kan tage med til allergikonsultationen kan findes i afsnit D.

#### Registrer bivirkningen

- Registrer kontraststoffets navn og dosis samt detaljerne omkring reaktionen og behandlingen i patientens journal.
- Registrer information omkring reaktionen i hospitalets CAVE system
- Hvis bivirkningen er svær eller usædvanlig, rapporter til Lægemiddelstyrelsen.

### **A.1.2.4. Gennemgang af behandlingsprotokoller**

Det sundhedsfaglige personale bør gennemgå vejledninger for behandling regelmæssigt (fx en gang om året), således at enhver kan udfylde deres rolle effektivt. Viden, træning og forberedelse er afgørende for at kunne garantere korrekt og effektiv behandling, hvis der opstår en bivirkning til et kontraststof.

### **A.1.3. Opvarmning af jodholdigt kontraststof før anvendelse**

- Synes at bibringe patienten en mere komfortabel undersøgelse, ud fra en klinisk vurdering.
- Nedsætter viskositeten og kan nedsætte risikoen for ekstravasation.
- Nedsætter muligvis risikoen for en bivirkning, men data omkring dette er begrænset.
- Anses mange steder som god praksis.

### **A.1.4. Ekstravaskulær administration af jodholdigt kontraststof**

Når der er risiko for absorption eller lækage, så tag de samme forholdsregler som før intravaskulær indgift.

### **A.1.5. Faste før indgift af kontraststof**

Faste før intravenøs indgift af kontraststof stammer fra den tid, hvor høj-osmolære kontrastmidler blev anvendt og mange patienter kastede op. Faste anbefales ikke før indgift af lav- og isoosmolære, ikke-ioniske jodholdige kontraststoffer eller gadoliniumholdige kontraststoffer.

## A.2. SENE BIVIRKNINGER

<b>Definition</b>	En sen bivirkning efter jodholdigt kontraststof defineres som en lægemiddelinduceret reaktion, der opstår mellem 1 time og 1 uge efter indgift af kontraststof.
<b>Bivirkninger</b>	<p>Hudreaktioner lignende dem der ses som bivirkning ved andre lægemidler. Makulopapillært udslæt, rødme, ødem og kløe er de hyppigste. De fleste hudreaktioner er milde til moderate og går over af sig selv.</p> <p>En del sene reaktioner (fx kvalme, opkastninger, hovedpine, muskelskeletal smerte, feber) er beskrevet efter indgift af kontraststof, men de er sjældent relateret til kontraststoffet.</p>
<b>Risikofaktorer for hudreaktioner</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidligere senreaktion efter kontraststof.</li> <li>• Interleukin-2 behandling.</li> <li>• Brug af ikke-ioniske dimerer.</li> </ul>
<b>Behandling</b>	Symptomatisk og svarende til behandling af andre lægemiddelinducerede hudreaktioner, fx antihistamin, steroidcremer og blødgørende cremer.
<b>Anbefalinger</b>	<p>Patienter, som tidligere har reageret på kontraststof eller som er i behandling med interleukin-2 skal informeres om, at en sen hudreaktion er en mulighed, og at de skal kontakte en læge, hvis de får reaktioner.</p> <p>Patch og intradermal tests med forsinket aflæsning kan være gavnlige til at bekræfte en sen reaktion på et kontraststof og til at undersøge krydsreaktioner med andre kontraststoffer.</p> <p>Nedsæt risikoen for en gentagen reaktion ved at bruge et andet kontraststof end det, der udløste den tidligere reaktion. Undgå kontraststoffer der har vist krydsreaktion ved hudprøve.</p> <p>Lægemiddelprofylakse anbefales generelt ikke.</p>

**Bemærk:** *Sene hudreaktioner af den type, der ses efter jodholdige kontraststoffer er ikke beskrevet efter gadoliniumholdige kontraststoffer og ultralydskontraststoffer.*

### A.3. MEGET SENE BIVIRKNINGER

**Definition:** En bivirkning, der sædvanligvis fremkommer mere end 1 uge efter indgiften af kontraststoffet.

REAKTIONSTYPER	
Jodholdigt kontrastmiddel	Thyrotoxicosis.
Gadoliniumholdigt kontraststof	Nefrogen systemisk fibrose.

#### A.3.1. Meget sen bivirkning på jodholdigt kontraststof: Thyrotoxicosis

Risikogruppe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienter med atoksisk struma.</li> <li>• Patienter med multinodøs toksisk struma, specielt hvis de er ældre og/eller bor i et område med jodmangel i kosten.</li> </ul>
Ingen risiko	Patienter med normal thyroidea funktion.
Anbefalinger	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Jodholdigt kontraststof bør ikke gives til patienter med manifest hyperthyroidisme.</b></li> <li>• Ved patienter mistænkt for at være i fare for at få thyrotoxicosis, kan TSH-målinger være hjælpsomme. Til udvalgte højriskopatienter, kan profylaktisk behandling gives af en endokrinolog.</li> <li>• Patienter med øget risiko bør kontrolleres tæt af endokrinologer efter indgift af jodholdigt kontraststof.</li> <li>• Intravenøs indgift af galdevejskontraststoffer bør ikke anvendes til patienter med øget risiko.</li> </ul>

### A.3.2. Meget sen bivirkning på gadoliniumholdigt kontraststof: Nefrogen systemisk fibrose (NSF)

<b>Diagnose</b>	Diagnosen nefrogen systemisk fibrose (NSF) bør kun stilles hvis Yale University's NSF Register's kliniske og histopatologiske kriterier er opfyldt (J Am Acad Dermatol 2011; 65: 1095-1106). Forbindelse mellem nefrogen systemisk fibrose (NSF) og gadoliniumholdigt kontraststof blev konstateret i 2006.
<b>Kliniske fund</b>	Kan opstå fra undersøgelsesdagen til 2-3 måneder efter. Sjældent kan det opstå år efter indgiften af kontraststof.
	Tidlige forandringer omfatter smerte, kløe, hævelser og hudrødmen, der sædvanligvis starter i benene.
	Sene forandringer omfatter fortykket hud og subkutant væv ligesom kontrakturer ses. Fibrose i indre organer, fx muskler, diafragma, hjerte, lever, lunger ses også.
	Død, kan forekomme, hvis de indre organer rammes.
<b>RISIKO FAKTORER</b>	
<b>Høj risiko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedsat nyrefunktion, især ved eGFR &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</li> <li>• Patienter i dialyse.</li> </ul>
<b>Kontraststofrelateret</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gadodiamid var ansvarlig for langt de fleste tilfælde af NSF.</li> <li>• NSF sås også efter gadopentetate dimeglumin og gadovertesamid.</li> <li>• Risikoen stiger med stigende kontraststofdosering, men NSF ses også efter en enkelt dosis.</li> </ul>
<b>Estimeret incidens blandt patienter med svært nedsat nyrefunktion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-18 % efter gadodiamid.</li> <li>• 0,1-1 % efter gadopentetate dimeglumin.</li> </ul>

<b>GADOLINIUM BASEREDE KONTRASTSTOFFER</b>	
<b>Risikoklassifikation (baseret på laboratedata) og anbefalinger</b>	
<b>Højeste risiko for NSF</b>	
<b>Kontraststoffer</b>	<p>Gadodiamid (Omniscan®)</p> <p><i>Ligand:</i> Ikke-ionisk lineær kelat (DTPA-BMA)</p> <p>Gadopentetinsyre (Magnevist® plus generiske produkter)</p> <p><i>Ligand:</i> Ionisk lineær kelat (DTPA)</p> <p>Gadoversetamid (Optimark®)</p> <p><i>Ligand:</i> Ikke-ionisk lineær kelat (DTPA-BMEA)</p>
<b>Anbefalinger</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• European Medicines Agency (EMA) har suspenderet den intravenøse brug af højrisikostofferne Omniscan® og Magnevist®. Producenten har trukket Optimark® ud fra det europæiske marked.</li> <li>• EMA godkender, at Magnevist® forsat bruges til artrografi.</li> <li>• CMSC er enig i de beslutninger.</li> </ul>
<b>Intermediær risiko for NSF</b>	
<b>Kontraststoffer</b>	<p>Gadobensyre (Multihance®)</p> <p><i>Ligand:</i> Ionisk lineær kelat (BOPTA)</p> <p>Gadoxetat (Primovist®, Eovist®)</p> <p><i>Ligand:</i> Ionic linear kelat (EOB-DTPA)</p>
<b>Anbefalinger</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• European Medicines Agency (EMA) har godkendt brugen af de to stoffer til hepato-biliær MR-scanning – ikke til andre undersøgelser.</li> <li>• CMSC er enig i den anbefaling.</li> </ul>
<b>Lavrisiko for NSF</b>	
<b>Kontraststoffer</b>	<p>Gadobutrol (Gadovist®, Gadavist®)</p> <p><i>Ligand:</i> Ikke-ionisk cyclisk kelat (BT-DO3A)</p> <p>Gadoterinsyre (Dotarem®, Magnescop®)</p> <p><i>Ligand:</i> Ionisk cyclisk kelat (DOTA)</p> <p>Gadoteridol (Prohance®)</p> <p><i>Ligand:</i> Ikke-ionisk cyclisk kelat (HP-DO3A)</p>



<b>Anbefalinger</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Disse kontraststoffer bør kun bruges med <b>FORSIGTIGHED</b> ved patienter med eGFR &lt;30 ml/min. Der skal være mindst 7 dage mellem 2 injektioner.</li><li>• Gravide kvinder: Kan bruges til essentiel diagnostisk information.</li><li>• Ammende kvinder: Bortkastning af brystmælken fra de første 24 timer efter undersøgelsen behøves ikke, men patienten kan diskutere dette med lægen.</li><li>• Laboratoriebestemmelse af nyrefunktionen (eGFR) er <b>ikke obligatorisk</b>.</li></ul>
<b>Anbefalinger gældende for alle patienter</b>	Nægt aldrig en patient en klinisk velindiceret kontrastforstærket MR-scanning. Brug altid den mindst mulige mængde kontraststof, der er nødvendig for at få et diagnostisk resultat. Noter altid navn på og anvendt dosis af kontraststoffet i patientjournalen.

## B. RENALE BIVIRKNINGER (POST-CONTRAST ACUTE KIDNEY INJURY, PC-AKI)

### Definitioner:

**Post-contrast acute kidney injury (PC-AKI)** defineres som en stigning i serum kreatinin  $\geq 0,3$  mg/dl (eller  $\geq 26,5$   $\mu\text{mol/l}$ ), eller  $\geq 1,5$  gange baseline, inden for 48-72 timer efter intravaskulær administration af et kontraststof.

**Intra-arteriel injektion med første passage** indikerer, at kontrastmidlet når nyrearterierne i en relativ ufortyndet form, f.eks. injektion i den venstre hjertehalvdel, thorax og suprarenale kar, abdominal aorta eller nyrearterierne.

**Intra-arteriel injektion med anden passage** indikerer, at kontraststoffet når nyrearterierne efter fortynding enten i lungekredsløbet eller perifer cirkulation, f.eks. injektion i den højre hjertehalvdel, lungearterierne, karotiderne, subklave arterier, koronarkar eller infrarenalt.

### B.1. MÅLING AF NYREFUNKTION

- Estimeret glomerulær filtration rate (eGFR), udregnet ud fra serum kreatinin, er den bedste metode til at bestemme nyrefunktionen før indgift af kontraststof.
- Hos voksne  $\geq 18$  år, anbefales CKD-EPI formlen til at beregne eGFR.

eGFR (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) =

Kvinder sCr  $\leq 62$   $\mu\text{mol/l}$ :  $144 \times (\text{sCr} / 62)^{-0.329} \times 0.993^{\text{Alder}}$

Kvinder sCr  $> 62$   $\mu\text{mol/l}$ :  $144 \times (\text{sCr} / 62)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Alder}}$

Mænd sCr  $\leq 80$   $\mu\text{mol/l}$ :  $141 \times (\text{sCr} / 80)^{-0.411} \times 0.993^{\text{Alder}}$

Mænd sCr  $> 80$   $\mu\text{mol/l}$ :  $141 \times (\text{sCr} / 80)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Alder}}$

(sCr i  $\mu\text{mol/l}$ ; alder i år)

*Alle formler  $\times 1.159$  hvis patienten er afro-amerikaner.*

- Hos børn anbefales den reviderede Schwartz formel til at beregne eGFR.

eGFR (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) =  $36,5 \times \text{Længde} / \text{sCr}$

(sCr i  $\mu\text{mol/l}$ ; længde i cm)

**Bemærk:** Hverken serum eller plasma kreatinin er ideelle udtryk for nyrefunktionen, og man kan komme ud for, at de ikke viser den nedsatte nyrefunktion.

## B.2. RENALE BIVIRKNINGER VED JODHOLDIGE KONTRASTSTOFFER

RISIKO FAKTORER FOR PC-AKI	
<b>Patientrelaterede</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• eGFR mindre end 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> før intraarteriel kontrastmiddel indgift med første passage renal eksponering eller indlagt på en intensiv afdeling.</li> <li>• eGFR mindre end 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> før indgift af kontrastmiddel intravenøst eller anden passage renal eksponering.</li> <li>• Kendt eller formodet akut nedsat nyrefunktion.</li> </ul>
<b>Procedurereleterede</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intraarteriel kontrastmiddel administration med første passage.</li> <li>• Store doser kontrastmiddel givet intraarterielt med første passage (ufortyndet).</li> <li>• Høj-osmolært kontrastmiddel.</li> <li>• Multiple kontraststof injektioner inden for 48-72 timer.</li> </ul>

### B.2.1. På henvisningstidspunktet ELEKTIV UNDERSØGELSE

#### BESTEMMELSE AF NYREFUNKTIONEN

- **Mål eGFR før indgift af intravaskulært jodholdigt kontrastmiddel**

Enten (a) hos alle patienter  
 eller (b) hos patienter med

- Renal sygdom (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Nyreopererede
- Proteinuri
- Hypertension
- Urinsur gigt
- Diabetes mellitus

- **Hvornår skal eGFR bestemmes**
  - Inden for 7 dage før kontrastmiddelindgift hos patienter med akut sygdom, akut forværring af kronisk sygdom eller som er indlagte.
  - Inden for 3 måneder før indgift af kontraststof hos alle andre patienter.

**AKUT UNDERSØGELSE**

Identificer risikopatienterne (se ovenfor) og om muligt:

- Bestem eGFR hvis undersøgelsen kan udsættes til resultatet foreligger uden det skader patienten.
- Hvis eGFR ikke kan bestemmes, så følg protokollen for patienter med eGFR mindre end 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> for intraarteriel administration med første passage og eGFR mindre end 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> for intravenøs administration og intraarteriel administration med anden passage så meget som omstændighederne tillader det.

**B.2.2. Før undersøgelsen**

<b>ELEKTIV UNDERSØGELSE</b>	
<b>Risikopatienter (se ovenfor)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overvej en anden billeddiagnostisk undersøgelse hvor der ikke anvendes jodholdigt kontraststof.</li> <li>• Intravenøst administreret saltvand og bikarbonat har samme forebyggende effekt.</li> <li>• For så vidt angår intravenøst administreret kontraststof og anden passage af kontraststof efter intraarteriel indgift hydrer patienten <i>enten</i> med (a) intravenøs natrium bikarbonat 1,4 % (eller 154 mmol/l i dextrose 5 % vand): 3 ml/kg/h i 1 time før indgift af kontraststof <i>eller</i> (b) med intravenøs saltvand 0,9 % 1 ml/kg/h i 3-4 timer før og 4-6 timer efter indgift af kontraststoffet.</li> <li>• For så vidt angår intraarteriel kontraststof administration med første passage af kontraststoffet hydrer patienten med enten (a) intravenøs natrium bikarbonat 1,4 % (eller 154 mmol/l i dextrose 5 % vand): 3 ml/kg/h i 1 time før efterfulgt af 1 ml/kg/h i 4-6 timer efter indgift af kontraststoffet eller (b) med intravenøs saltvand 0,9 % i 3-4 timer før og 4-6 timer efter indgift af kontraststoffet.</li> <li>• Klinikeren der er ansvarlig for patientens behandling bør individualisere den forebyggende hydrering for så vidt angår patienter med hjertesygdom (NYHA grade 3-4) og patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• Oral hydrering anbefales ikke som den eneste hydreringsmåde.</li> </ul>

AKUT UNDERSØGELSE	
<b>Risikopatienter (se ovenfor)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overvej en anden billeddiagnostisk undersøgelse hvor der ikke anvendes jodholdigt kontraststof.</li> <li>• Anvend forebyggende hydrering før indgift af kontraststoffet (se afsnittet "Elektiv undersøgelse").</li> </ul>

### B.2.3. Under undersøgelsen

<b>Alle patienter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brug lav- eller isoosmolært kontraststof.</li> <li>• Brug den mindst mulige dosis af kontraststoffet, der er foreneligt med et diagnostisk resultat.</li> <li>• For så vidt angår intraarteriel kontraststof med første passage af kontraststoffet (ufortyndet kontraststof i nyrearterien), hold enten kontraststof ratio enten (i gram l) / <i>absolut</i> eGFR (i ml/min) &lt; 1,1 eller ratio kontraststof CM volume (i ml) / eGFR (i ml/min/1,73m<sup>2</sup>) &lt; 3.0, når man bruger en kontraststof koncentration på 350 mg/ml.</li> </ul>
-----------------------	--

### B.2.4. Efter undersøgelsen

<b>Risikopatienter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fortsæt den forebyggende hydrering om muligt (se protokoller ovenfor).</li> <li>• Bestem eGFR 48 timer efter indgift af kontraststoffet.</li> <li>• Hvis der efter 48 timer er tegn på PC-AKI, monitorer patienten klinisk i 30 dage og bestem eGFR med regelmæssige mellemrum.</li> </ul>
------------------------	---

**Bemærk:** Ingen *farmakologisk profylakse* (med statiner, renale vasodilatorer, receptor antagonists over for endogene vasoaktive mediatorer eller cytoprotektive lægemidler) har vist nogen virkning.

### B.2.5. Patienter med myelomatose

- Myelomatose patienter med normal nyrefunktion har ikke øget risiko for at udvikle PC-AKI under forudsætning af, at de er velhydrerede og at lav- og isoosmolært jodholdigt kontraststof anvendes.
- Myelomatose patienter har ofte nedsat nyrefunktion og sådanne patienter har øget risiko for PC-AKI.
- Myelomatose patienter har ofte hyperkalcæmi, hvilket øger risikoen for nyreskade. Korrektion af hyperkalcæmien før indgift af kontraststof bør diskuteres med en hæmatolog.
- Bestemmelse af Bence Jones proteinuri før indgift af kontraststof er ikke nødvendig.

## B.3. RENALE BIVIRKNINGER VED GADOLINIUMHOLDIGE KONTRASTSTOFFER

### MR-UNDERSØGELSER

- Risikoen for PC-AKI er lav, når gadoliniumholdige kontraststoffer anvendes i godkendte doser.
- Med hensyn til patienter med nedsat nyrefunktion henvises til ESUR guidelines vedrørende NSF (A.3.2.).

### RØNTGENUNDERSØGELSER

- Gadoliniumholdige kontraststoffer er ikke godkendt til røntgenundersøgelser inklusive CT.
- Gadoliniumholdige kontraststoffer bør ikke anvendes til røntgenundersøgelser hos patienter med nedsat nyrefunktion ( $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ).
- Gadoliniumholdige kontraststoffer er mere nefrotoksiske end jodholdige kontraststoffer i doser, der giver den samme attenuation.

## B.4. PATIENTER DER HAR DIABETES MELLITUS OG SOM TAGER METFORMIN

### B.4.1 Jodholdige kontraststoffer

1. Patienter med  $eGFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  og uden tegn på akut nyreinsufficiens, som får kontraststoffet intravenøst eller intraarterielt således at kontraststoffet er fortyndet (anden passage), når det når nyrene: Fortsæt med metformin uændret.
2. For patienter
  - a) Med  $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  som får kontraststoffet intravenøst eller intraarterielt med anden passage (fortyndet kontraststof).
  - b) Får kontraststoffet intraarterielt med første passage (Ufortyndet kontraststof)
  - c) Med akut nyreinsufficiens:  
Stop indtagelse af metformin fra det tidspunkt hvor kontraststoffet gives. Mål  $eGFR$  48 timer senere og genstart indtagelsen af metformin, hvis nyrefunktionen er uændret.

### B.4.2 Gadoliniumholdige kontraststoffer

Ingen specielle forholdsregler er nødvendige når en patient med diabetes mellitus, og som indtager metformin, får et gadoliniumholdigt kontraststof, da risikoen for PC-AKI er ringe.

## B.5. DIALYSE OG KONTRASTSTOFINDGIFT

Alle jod- og gadoliniumholdige kontraststoffer kan fjernes ved hjælp af hæmodialyse eller peritoneal dialyse. **Imidlertid er der ikke evidens for at hæmodialyse beskytter patienter med nedsat nyrefunktion fra kontraststofinduceret nefropati eller nefrogen systemisk fibrose.** Hos alle patienter, undgå væske- og osmotisk overbehandling. Med henblik på at undgå NSF, se A.3.2.

Patienter i dialyse	
<b>Patienter i hæmodialyse</b>	<b>Jodholdigt kontraststof</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Koordination af tidspunktet for dialyse med tidspunktet for kontraststofindgift er unødvendigt.</li> <li>• Ekstra hæmodialyse for at fjerne kontraststoffet er unødvendigt.</li> </ul> <b>Gadoliniumholdigt kontraststof</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Det anbefales at koordinere tidspunktet for dialyse med tidspunktet for indgiften af kontraststof.</li> <li>• Ekstra hæmodialyse med henblik på at fjerne kontraststoffet så hurtigt som muligt efter indgiften af kontraststof anbefales.</li> </ul>
<b>Patienter i kontinuerlig ambulant peritoneal dialyse (CAPD)</b>	<b>Jodholdigt kontraststof</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hæmodialyse med henblik på at fjerne kontraststof er unødvendigt.</li> </ul> <b>Gadoliniumholdigt kontraststof</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behovet for hæmodialyse bør diskuteres med den henvisende læge.</li> </ul>

## B.6. KAN JOD- OG GADOLINIUMHOLDIGT KONTRASTSTOF ADMINISTRERES DEN SAMME DAG TIL RUTINEUNDERSØGELSER?

Effektiv patientbehandling indebærer ofte at man udfører kontraststofforstærket MR- og CT-scanning samme dag. For at reducere risikoen for nefrotoksicitet anbefales følgende:

1. Patienter med normal nyrefunktion eller moderat nedsat nyrefunktion (GFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).  
75 % af både gadolinium- og jodholdigt kontraststof er udskilt efter 4 timer. Der bør gå 4 timer mellem indgift af jod- og gadoliniumholdigt kontraststof.
2. Patienter med betydelig nedsat nyrefunktion (GFR < 30ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller i dialyse).  
Der bør gå 7 dage mellem injektioner af gadolinium- og jodholdigt kontraststof.

**Bemærk:** Gadoliniumholdige kontraststoffer attenuerer røntgenstråler og det kan føre til fejltolkninger på CT-scanninger, når kontraststoffer er i de fraførende urinveje. For så vidt angår abdominale CT-scanninger bør de udføres før en kontraststofforstærket MR-scanning. For thorax og hjerneundersøgelser er det ligegyldigt, om man udfører kontrastforstærket CT-scanning eller MR-scanning først.

### **B.7. HVOR LANG TID SKAL DER GÅ MELLEM TO INJEKTIONER AF JODHOLDIGT KONTRASTSTOF TIL RUTINEUNDERSØGELSER?**

1. **Patienter med normal eller moderat nedsat nyrefunktion ( $GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).**  
75 % af jodbaseret kontraststof er udskilt i løbet af 4 timer efter indgiften. Der bør gå 4 timer mellem to injektioner af jodholdigt kontraststof.
2. **Patienter med svært nedsat nyrefunktion ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).**  
Der bør gå 48 timer mellem to injektioner af jodholdigt kontraststof.
3. **Patienter i dialyse.**  
Hvis der er en smule nyrefunktion tilbage, bør der gå mindst 48 timer mellem to injektioner af jodholdigt kontraststof.

### **B.8. HVOR LANG TID BØR DER GÅ MELLEM TO INJEKTIONER AF GADOLINIUMHOLDIGT KONTRASTSTOF TIL RUTINEUNDERSØGELSER?**

1. **Patienter med normal eller moderat nedsat nyrefunktion ( $GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ )**  
75 % af ekstracellulær gadoliniumholdigt kontraststof er udskilt inden for 4 timer efter indgiften. Der bør gå 4 timer mellem to injektioner af gadoliniumholdigt kontraststof.
2. **Patienter med svært nedsat nyrefunktion ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) eller i dialyse.**  
Der bør gå 7 dage mellem to injektioner af gadoliniumholdigt kontraststof.



## C. DIVERSE

### C.1. KONTRASTSTOF EKSTRAVASATION

<b>Skadestyper</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De fleste skader er minimale.</li> <li>• Svære skader inkluderer hud-ulcerationer, bløddelsnekrose, og kompartment syndrom.</li> </ul>
<b>RISIKOFAKTORER</b>	
<b>Teknikrelaterede</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brug af en motorsprøjte.</li> <li>• Mindre optimale injektionssteder såsom underekstremitet og små distale vener.</li> <li>• Store mængder kontraststof.</li> <li>• Høj-osmolært kontraststof.</li> <li>• Høj-viskøst kontraststof.</li> </ul>
<b>Patientrelaterede</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manglende evne til at kommunikere.</li> <li>• Skrøbelige eller beskadigede vener.</li> <li>• Arteriel insufficiens.</li> <li>• Kompromitteret lymfatisk og/eller venøs drænage.</li> <li>• Fedme.</li> </ul>
<b>Risikoreduktion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Den intravenøse teknik bør altid være omhyggelig. Der bør anvendes et passende plastikkateter placeret i en egnet vene, der er i stand til at håndtere flowet under injektionen.</li> <li>• Brug et kateter med sidehuller.</li> <li>• Testinjektion med saltvand.</li> <li>• Brug non-ionisk jodholdigt kontraststof.</li> </ul>
<b>Behandling</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dokumenter ekstravasationen med et standard røntgenbillede eller en CT-scanning eller MR-scanning af det berørte område.</li> <li>• Konservativ behandling er tilstrækkelig i langt de fleste tilfælde: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Elever ekstremiteten</li> <li>○ Kom is på</li> <li>○ Overvåg læsionen</li> </ul> </li> <li>• Hvis alvorlig skade mistænkes, kontakt en kirurg.</li> </ul>

## C.2. PULMONALE BIVIRKNINGER AF JODHOLDIGT KONTRASTSTOF

<b>Pulmonale bivirkninger</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronkospasmer.</li> <li>• Øget pulmonal vaskulær modstand.</li> <li>• Lungeødem.</li> </ul>
<b>Patienter med øget risiko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Astma anamnese.</li> <li>• Pulmonal hypertension anamnese.</li> <li>• Begyndende hjerteinsufficiens.</li> </ul>
<b>Risikoreduktion af pulmonale bivirkninger</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brug lav- eller iso-osmolært kontraststof.</li> <li>• Undgå store mængder kontraststof.</li> </ul>

## C.3. FØLGER AF JODHOLDIGT KONTRASTSTOF I BLOD OG ENDOTEL

### C.3.1. Trombose

#### C.3.3.1.1. Jodholdigt kontraststof

*Den klinisk vigtigste bivirkning ved jodholdigt kontraststof i blod og endotel er trombose.*

Det kan konstateres at:

- Alle kontraststoffer har en antikoagulerende effekt, specielt de ioniske kontraststoffer.
- Høj-osmolære ioniske kontraststoffer kan medføre trombose på grund af beskadigelse af endotelet, specielt ved flebografiske procedurer.
- Lægemidler og interventionelt udstyr/utensiler, som nedsætter risikoen for tromboemboliske komplikationer i forbindelse med interventionelle procedurer minimerer betydningen af kontraststoffernes bivirkninger.

#### Guidelines

- Omhyggelig angiografisk teknik er obligatorisk, og er den væsentligste faktor for nedsættelse af risikoen for tromboemboliske komplikationer.
- Lav- eller iso-osmolært kontraststof bør anvendes til diagnostiske og interventionelle arteriografiske procedurer inklusive flebografi.

### C.3.2. Seglcelleanæmi

#### C.3.2.1. Jodholdigt kontraststof

- Hos patienter med seglcelleanæmi kan høj-osmolære jodholdige kontraststoffer forårsage seglcelleanæmi, der kan føre til hæmolyse og okklusion af små kar.
- Lav- eller iso-osmolære jodholdige kontraststoffer giver ikke flere bivirkninger hos patienter med seglcelleanæmi end hos den almindelige befolkning.

#### Guidelines

- Benyt lav- eller iso-osmolær jodholdige kontraststoffer.
- Hydrer patienten inden kontraststofindgift.

### C.3.2.2. Gadoliniumholdigt kontraststof

- De mindre doser af gadoliniumholdigt kontraststof sammenlignet med jodholdigt kontraststof reducerer den osmolære ladning, så det er ikke sandsynligt at kontraststofosmolalitet er et betydeligt problem.
- Ingen bivirkninger, der antyder seglcelleanæmi er blevet rapporteret efter gadoliniumholdige kontraststoffer.

#### Guidelines

- Brug ethvert gadoliniumholdigt kontraststof.
- Ingen særlige forholdsregler kræves.

## C.4. KONTRASTSTOFFER OG KATECHOLAMIN-PRODUCERENDE TUMORER (PHEOCHROMOCYTOM OG PARAGANGLIOM)

### FORBEREDELSE

- a) Før intravenøs kontraststof (jod- eller gadoliniumholdigt): Ingen specielle forberedelser kræves.
- b) Før intraarteriel indgift af jodholdigt kontraststof anbefales  $\alpha$  og  $\beta$ -adrenerg blokade med perorale lægemidler superviseret af henvisende læge.

### Kontraststofftype, som bør anvendes

- Jod: Non-ionisk kontraststof.
- Gadolinium: Ethvert kontraststof.

## C.5. GRAVIDITET OG AMNING

	Jodholdigt kontraststof	Gadoliniumholdigt kontraststof
<b>Graviditet</b>	<p>a) Under exceptionelle omstændigheder, når en undersøgelse der anvender røntgenstråler findes essentiel, kan jodholdigt kontraststof gives til den gravide kvinde.</p> <p>b) Efter indgift af jod under graviditet, bør thyroidea funktionen hos den nyfødte kontrolleres inden for en uge efter fødslen.</p>	<p>a) Når der er en væsentlig indikation for kontrastforstærket MRI, anvend så den mindst mulige mængde af et macrocyclisk kontraststof (se A.3.2 – stoffer med den mindste risiko for efterfølgende NSF).</p> <p>b) Efter indgift af gadoliniumholdige kontraststoffer under graviditeten, er der ingen forholdsregler efter fødslen.</p>
<b>Amning</b>	Amning kan fortsætte uforandret, når jodholdigt kontraststof er givet til moderen.	Amning kan fortsætte uforandret, når et macrocyclisk gadolinium kontraststof er givet til moderen.
<b>Gravid eller ammende mor med nedsat nyrefunktion</b>	Se renale bivirkninger (B.2.). Ingen øvrige forholdsregler er nødvendige for fostret eller den nyfødte.	Undlad at give gadoliniumholdige kontraststoffer.

## C.6. INTERAKTION MED ANDRE LÆGEMIDLER OG UNDERSØGELSER

<b>GENERELLE ANBEFALINGER</b>	Vær opmærksom på patientens anamnese. Sørg for en korrekt registrering af kontraststofindgiften (tid, dosis, navn på produktet). Bland ikke kontraststoffer med andre lægemidler i katetre eller sprøjter.
<b>LÆGEMIDLER, SOM KRÆVER SÆRLIG OPMÆRKSOMHED</b>	
<b>Metformin</b>	Der henvises til afsnittet om renale bivirkninger (B.4.)
<b>Nefrotoksiske lægemidler</b> Cyclosporin Cisplatin Aminoglycosider Non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler	Pause med nefrotoksiske lægemidler før indgift af kontraststof anbefales generelt ikke.
<b>β-blokker</b>	β-blokkere kan påvirke behandlingen af bronkospasmer og responset på adrenalin.
<b>Interleukin-2</b>	Der henvises til afsnittet om sene bivirkninger (A.2.)

BIOKEMISKE UNDERSØGELSER	
<b>Anbefaling</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Det anbefales at man tager en blodprøve før man giver et kontraststof.</li> <li>• Hos patienter der har normal nyrefunktion, kan blodprøven tages 4 timer efter indgift af kontraststof hvis det er nødvendigt.</li> <li>• Hos patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR &lt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), bør blodprøvetagningen udsættes så længe som muligt.</li> <li>• Der bør ikke foretages <b>analyse på urin</b> opsamlet inden for 24 timer efter kontraststofinjektionen.</li> <li>• Kontraststoffernes påvirkning af analyserne varierer fra kontraststof til kontraststof og hvilken analysemetode der anvendes.</li> </ul>
ISOTOPUNDERSØGELSER OG/ELLER BEHANDLINGER	
<b>Thyroidea</b>	<p>Patienter, der skal i behandling med radioaktivt jod, må ikke få jodholdigt kontraststof i mindst 2 måneder før behandlingen.</p> <p>Thyroideaskintigrafi bør ikke udføres i de 2 første måneder efter indgift af jodholdigt kontraststof.</p>
<b>Knogle, erythrocyt-mærkning</b>	<p>Undlad at give jodholdigt kontraststof i mindst 24 timer før en isotop-undersøgelse.</p>

## C.7. GADOLINIUM

### C.7.1. Gadolinium ophobning i hjernen

#### C.7.1.1. Påvisning:

- Ses som områder med øget signalintensitet i den dybe hjerne på ikke-kontrastforstærkede T1-vægtede MRI-optagelser.
- Forbindelsen mellem den ophobning og gadoliniumholdigt kontraststof iagttoges først i 2014.

#### C.7.1.2. Karakteristika:

- Ændringer i signalintensiteten er ikke specifikke; de kan også forårsages af mangan, jern, calcium etc.
- MR er mindre følsom med henblik på påvisning af gadolinium i hjernen end vævsanalyse.
- Det vides ikke om det deponerede gadolinium er kelateret.
- Ingen neurologiske symptomer er påvist.

- Den kliniske betydning af ovennævnte forandringer kendes ikke.
- Alle studier er retrospektive.
- Forekommer uafhængigt af nyrefunktionen.

#### **C.7.1.3. Relation til gadoliniumholdigt kontraststof:**

- Høj signalintensitet i den dybe del af hjernen har været rapporteret efter alle lineære kontraststoffer, men ikke efter makrocycliske stoffer.
- Analyse af hjernevæv har påvist gadolinium i hjernen efter alle gadoliniumholdige kontraststoffer med det højeste niveau hos dem, der fik et stof baseret på en lineær kelat og det mindste indhold hos dem der fik en makrocyclisk kelat.
- Jo større des tidligere kumulative dosis er, jo mere udbredt er områder med øget signalintensitet.
- Ses kun efter at der er givet multiple injektioner.

#### **C.7.2. Gadolinium retention i knogle, lever og hud**

##### **C.7.2.1. Påvisning:**

Kræver biopsi og vævsanalyse.

##### **C.7.2.2. Karakteristika:**

- Forekommer uafhængigt af nyrefunktionen.
- Kan ses efter alle gadoliniumholdige kontraststoffer, men ikke-ioniske lineære kelater efterlader mest gadolinium.
- Kan ikke påvises med MR-scanning.
- Mængderne, der deponeres, er begrænsede, men større end det ophobes i hjernen.
- Knogle- og leverretention medfører ingen kliniske symptomer.
- Deponering i huden medfører røde plaques svarende til dem der ses ved NSF.
- Bortset fra NSF, er den kliniske følge af deponering i hud, knogle og lever ukendt.

#### **C.7.3. Gadolinium kontaminering af miljøet**

- Brugen af gadoliniumbaseret kontraststof til MRI har medført, at gadolinium findes i spildevandet.
- Aktuelt er mængderne af gadolinium i overfladevand og drikkevand sparsomme, men mængden forventes at stige med stigende forbrug af gadoliniumholdige kontraststoffer.
- Farerne ved gadolinium i miljøet kendes ikke, men der er en vis frygt for, at det kan ophobe sig i menneskevæv.
- Monitorering af gadoliniumniveauet i vandet og bedre vandrensning ved anvendelse af revers osmose er nødvendig for at undgå potentielle skader. (Se Acta Radiol 2017, 58: 259-263).

## C.8. SIKKERHED VED ULTRALYDSKONTRASTSTOFFER

<b>Udsagn</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ultralydskontraststoffer er generelt sikre.</li> <li>• Klinisk praksis, der viser ultralydskontraststoffs bivirkninger hos kritisk syge patienter og akut koronarsygdom er begrænset.</li> </ul>
<b>Kontraindikation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Undgå ultralydskontraststoffer i 24 timer inden ekstrakorporal chokbølgebehandling.</li> </ul>
<b>Type og sværhedsgrad af bivirkninger</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hovedparten af bivirkningerne er lette (fx hovedpine, kvalme, varmekøle, ændret smag) og forsvinder af sig selv.</li> <li>• Svære bivirkninger er sjældne og er identiske med dem, der ses efter jod- og gadoliniumholdige kontraststoffer (se A.1.).</li> </ul>
<b>Risikoreduktion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Undersøg om der kan være overfølsomhed over for nogle af kontraststoffets komponenter.</li> <li>• Brug laveste niveau for akustisk output og hurtigste skanningstid med henblik på en god diagnostisk undersøgelse.</li> </ul>
<b>Behandling</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hvis en svær bivirkning forekommer - se afsnittet om behandling af akutte bivirkninger A.1.2.</li> </ul>

## C.9. SIKKERHED VED BARIUMHOLDIGE KONTRASTSTOFFER

Udsagn		Anbefalet handling
<b>Kontraindikation</b>	Tarmvæggen er ikke intakt	Brug jodholdigt vandbaseret kontraststof. Hos nyfødte og patienter med risiko for lækage ind i mediastinum og/eller lungerne brug lav- eller iso-osmolært kontraststof.
	Tidligere allergisk eller allergilignende reaktion på bariumkontraststof	Brug jodholdigt vandbaseret kontraststof og vær forberedt på at behandle en reaktion.
<b>Forsigtighed</b>	Tarmstrikturer	Brug kun små mængder kontraststof.
	Ekstensiv colitis	Undgå colonindhædninger med bariumholdigt kontraststof.
<b>Komplikationer</b>	Nedsat tarmmotilitet	Opfordre til væskeindtagelse.
	Venøs intravasation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifier intravasationen så hurtigt som muligt og observer patienten.</li> <li>• Giv antibiotika og intravenøs væske.</li> <li>• Akut behandling kan være nødvendig.</li> </ul>
	Aspiration	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronkoskopisk fjernelse af større mængder.</li> <li>• Lungefysioterapi.</li> <li>• Antibiotika.</li> </ul>

## C.10. PÆDIATRISK BRUG AF KONTRASTSTOF

- Sikkerhedsovervejelser ved brug af kontraststof til nyfødte, spædbørn og børn minder om, men er ikke de samme som hos voksne.
- Kontraststofdosering skal tilpasses patientens alder og vægt.
- Aldersspecifikke normale værdier af serum kreatinin skal anvendes.
- Ved jodholdige kontraststoffer, skal ikke-ioniske stoffer anvendes.
- Ved gadoliniumholdige kontraststoffer, skal højrisikokontraststoffer undgås.
- Produktresuméet bør konsulteres, da ikke alle kontraststoffer er tilladt til brug til børn.
- Hvis intet kontraststof tilladt til børn er tilgængeligt, skal der gives informeret samtykke fra forældrene til off-label anvendelse. Hvis brugen af et specifikt kontraststof er totalt kontraindiceret, kan det ikke benyttes, selv med informeret samtykke.

## C.11. OFF-LABEL ANVENDELSE AF KONTRASTSTOF

- Off-label anvendelse af diagnostiske og terapeutiske lægemidler er normalt.
- Produktresuméet eller etiketten skal tjekkes for at se, om det foreslåede kontraststof er godkendt til brug ved den specifikke patient og indikation.
- Vælg et kontraststof som er godkendt til den specifikke patient og indikation når muligt.
- Hvis der ikke findes noget godkendt kontraststof, må den undersøgelsesansvarlige fortælle patienten om risici og fordele ved off-label anvendelse af kontraststof og indhente patientens informerede samtykke til off-label anvendelse af kontraststoffet.



## D. SPØRGESKEMA/BREV

### D.1. EKSEMPEL PÅ ET BREV SOM PATIENTEN KAN TAGE MED TIL ALLERGI-KONSULTATIONEN

Kære Kollega

(*Indsæt patientens navn, CPR, mm.*) har haft en hypersensitivitets reaktion efter indgift af et kontraststof d. (*indsæt datoen*).

Undersøgelse (f.eks. CT, MRI, IV....):

Kontraststof: • Jodholdigt • Gadoliniumholdigt • Ultralyd

Kontraststoffets navn:

Dosis givet: ml

Administrationsmåde (fx IV, IA, intraartikulært, oral, lokal ...):

Tid mellem injektionen og start på kliniske symptomer:

Symptomer (*beskriv*):

Reaktionens grad i henhold til Ring og Messmer klassifikationen:

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Grad	Dermale	Abdominale	Respiratoriske	Kardiovaskulære
1	Kløe Flushing Nældefeber Angio-ødem			
2	Kløe Flushing Nældefeber Angio-ødem	Kvalme Kramper	Næseflåd Hæshed Dyspnø	Takykardi (> 20 bpm) Blodtryksændring (> 20 mm Hg systolisk) Arytmi
3	Kløe Flushing Nældefeber Angio-ødem	Opkastninger Defækation Diarre	Larynx-ødem Bronkospasme Cyanose	Shock
4	Kløe Flushing Nældefeber Angio-ødem	Opkastninger Defækation Diarre	Respirations-stop	Hjertestop

Behandling givet efter bivirkningen:

- (specificer venligst)

Følger (fx opfølgning, intensiv, sendt hjem, ...):

- Histamin og/eller Tryptase koncentration i blodprøven

Blodprøve taget i forbindelse med bivirkningen	JA/ NEJ	2 TIMER SENERE	JA/NEJ
--	---------	----------------	--------

Resultater:	Histamin: .....	.....XXX.....	.....XXX.....
	Tryptase: .....	.....XXX.....	.....XXX.....

**ANAMNESTISKE OPLYSNINGER OM EN TIDLIGERE REAKTION**

- Ja • Nej

- Hvis ja, så specificer venligst hvilket kontraststof patienten fik og hvilken reaktion patienten havde.

.....

Tak fordi du vil se patienten og udføre en hudtest for at kategorisere reaktionen som allergisk eller ikke allergisk, og for at se om der er krydsreaktioner mellem kontraststofferne, så vi kan anbefale et mere sikkert kontraststof om muligt i fremtiden.

Med venlig hilsen

Dr (Navn og adresse)

## D.2. SPØRGESKEMA FOR JODHOLDIGE KONTRASTSTOFFER – UDFYLDES AF HENVISENDE LÆGE

1. Anamnese med moderat eller svær bivirkning efter

indgift af et jodholdigt kontraststof

Ja  Nej

2. Atopi der kræver medicinsk behandling

Ja  Nej

3. Ustabil astma

Ja  Nej

4. Hyperthyroidisme

Ja  Nej

5. Hjerteinsufficiens

Ja  Nej

6. Diabetes mellitus

Ja  Nej

7. Nyresygdom

Ja  Nej

8. Tidligere nyrekirurgi

Ja  Nej

9. Proteinuri

Ja  Nej

10. Hypertension

Ja  Nej

11. Urinsyregigt

Ja  Nej

12. Seneste bestemmelse af serum kreatinin/eGFR

- Værdi.....
- Dato .....

13. Tager patienten for tiden nogle af de følgende lægemidler

• Metformin

Ja  Nej

• Interleukin 2

Ja  Nej

• NSAIDs

Ja  Nej

• Aminoglycosider

Ja  Nej

•  $\beta$ -blokkere

Ja  Nej

Udfyldt af \_\_\_\_\_ Dato \_\_\_\_\_

**D.3. SPØRGESKEMA FOR GADOLINIUMHOLDIGT KONTRASTSTOF – UDFYLDES AF HENVISENDE LÆGE**

1. Anamnese med moderat eller svær bivirkning efter indgift af et gadoliniumholdigt

kontraststof

Ja  Nej

2. Atopi, der kræver medicinsk behandling

Ja  Nej

3. Ustabil astma

Ja  Nej

4. Har patienten svært nedsat nyrefunktion

(eGFR < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) eller er i dialyse

Yes  No

5. Har patienten moderat nedsat nyrefunktion\*  
(eGFR mellem 30 og 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

Ja  Nej

\* Kun hvis højrisiko kontraststoffer anvendes.

Udfyldt af \_\_\_\_\_ Dato \_\_\_\_\_

## E. APPENDIX

### Appendix 1. Publikationer fra ESUR Contrast Media Safety Committee

- Aspelin P, Stacul F, Thomsen HS, Morcos SK, Molen AJvd, Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Iodinated Contrast Media and Blood interactions. *Eur Radiol* 2006; 16: 1041-1049.
- Bellin M-F, Jakobsen JÅ, Tomassin I, Thomsen HS, Morcos SK, Members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology. Contrast medium extravasation injury: guidelines for prevention and management. *Eur Radiol* 2002; 12: 2807–2812.
- Bellin M-F, Webb JAW, Molen AJvd, Thomsen HS, Morcos SK, Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Safety of MR liver specific contrast media. *Eur Radiol* 2005; 15: 1607–1614.
- Bellin M-F, Stacul F, Webb JAW, Thomsen HS, Morcos S, Almén T, Aspelin P, Clement O, Heinz-Peer G, Reimer P, van der Molen A on behalf of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Uroradiology (ESUR). Late adverse reactions to intravascular iodine-based contrast media: an update. *Eur Radiol* 2011; 21: 2305-2310.
- ESUR Contrast Media Safety Committee (Thomsen HS). ESUR guideline: gadolinium-based contrast media and nephrogenic systemic fibrosis. *Eur Radiol* 2007; 17: 2692-2696.
- Jakobsen JÅ, Oyen R, Thomsen HS, Morcos SK, Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Safety of ultrasound contrast agents. *Eur Radiol* 2005; 15: 941–945.
- Molen AJvd, Thomsen HS, Morcos SK, Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. *Eur Radiol* 2004; 14: 902–906.
- Molen AJvd, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin M-F, Bertolotto M, Clement O, Heinz-Peer G, Stacul F, Webb JAW, Thomsen HS on behalf of the ESUR Contrast Media Safety Committee. Post-contrast acute kidney injury part 1: Definition, Incidence, role of contrast medium and risk factors. *Eur Radiol* 2018. <https://doi.org/10.1007/s0030-017-5246-5>.

- Molen AJvd, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin M-F, Bertolotto M, Clement O, Heinz-Peer G, Stacul F, Webb JAW, Thomsen HS on behalf of the ESUR Contrast Media Safety Committee. Post-contrast acute kidney injury part 2: Risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients. *Eur Radiol* 2018. <https://doi.org/10.1007/s0030-017-5247-4>.
- Morcos SK, Bellin M-F, Thomsen HS, Almén T, Aspelin P, Heinz-Peer G, Jakobsen JÅ, Liss P, Oyen R, Stacul F, Van der Molen AJ, Webb JAW. Reducing the risk of iodine-based and MRI contrast media administration: Recommendation for a questionnaire at the time of booking. *Eur J Radiol* 2008; 66: 225-229.
- Morcos SK, Thomsen HS, Exley CM, Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast media: interaction with other drugs and clinical tests. *Eur Radiol* 2005; 15: 1463–1468.
- Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW and members of Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast media induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol* 1999; 9: 1602–1613.
- Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW and members of Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Prevention of generalized reactions to contrast media: a consensus report and guidelines. *Eur Radiol* 2001; 11: 1720–1728.
- Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW, Members of the Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology. Dialysis and contrast media. *Eur Radiol* 2002; 12: 3026–1629.
- Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Aspelin P, Bellin M-F, Clement O, Heinz-Peer G on behalf of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011; 21: 2527-2541.
- Stacul F, Bertolotto M, Thomsen HS, Pozzato G, Ugolini D, Bellin M-F, Bongartz G, Clement O, Heinz-Peer G, van der Molen A, Reimer P, Webb JAW on behalf of the ESUR Contrast Media Safety Committee. Iodine-Based Contrast Media and Multiple Myeloma: Literature Review and ESUR Contrast Media Safety Committee Guidelines. *Eur Radiol* 2018; 28: 683-691.

- Thomsen HS (ed.) Contrast Media. Safety issues and ESUR Guidelines 1<sup>st</sup> ed. Heidelberg, Springer 2006.
- Thomsen HS, Webb JAW (eds.) Contrast Media. Safety Issues and ESUR Guidelines 2<sup>nd</sup> ed. Heidelberg, Springer 2009.
- Thomsen HS, Webb JAW (eds.) Contrast Media. Safety Issues and ESUR Guidelines 3<sup>rd</sup> ed. Heidelberg, Springer 2014.
- Thomsen HS, Almén T, Morcos SK, Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology. Gadolinium-containing contrast media for radiographic examinations: a position paper. *Eur Radiol* 2002; 12: 2600–2605.
- Thomsen HS, Morcos SK and members of Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast media and metformin. Guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin dependent diabetics after administration of contrast media. *Eur Radiol* 1999; 9: 738–740.
- Thomsen HS, Morcos SK, Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Management of acute adverse reactions to contrast media. *Eur Radiol* 2004; 14: 476–481.
- Thomsen HS, Morcos SK, Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). In which patients should serum-creatinine be measured before contrast medium administration? *Eur Radiol* 2005; 15: 749–754.
- Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Bellin M-F, Bertolotto M, Bongartz G, Clement O, Leander P, Heinz-Peer G, Reimer P, Stacul F, Webb JAW, van der Molen A on behalf of the Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Nephrogenic Systemic Fibrosis and Gadolinium-based Contrast Media: Updated ESUR Contrast Medium Safety Committee Guidelines. *Eur Radiol* 2013; 23: 307-318.
- Webb JAW, Stacul F, Thomsen HS, Morcos SK, Members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2003; 13: 181–184.
- 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: 1234–1240.



## **Appendix 2. Contrast Media Safety Committee – Medlemmer Forår 2018**

Henrik S. Thomsen (DK) **Formand**

Fulvio Stacul (IT) **Sekretær**

Marie-France Bellin (FR)

Michele Bertolotto (IT)

Georg Bongartz (CH)

Torkel Brismar (SE)

Olivier Clement (FR)

Jean-Michel Correas (FR)

Remy W.F. Geenen (NL)

Gertraud Heinz-Peer (AT)

Andreas H. Mahnken (DE)

Alexander Radbruch (DE)

Peter Reimer (DE)

Giles Roditi (UK)

Laura Romanini (IT)

Aart J. van der Molen (NL)

Judith A.W. Webb (UK)

### **Korresponderende medlemmer**

Claudio Ronco (IT)

### **Konsulenter:**

Thomas Balzer (Bayer, DE)

Eric Lancelot (Guerbet, FR)

Alberto Spinazzi (Bracco, IT)