



LUNDS UNIVERSITET
Medicinska fakulteten

Förekomst av Gadoliniumretention i hjärna samt dess negativa biverkningar

Litteraturstudie

Författare: Florian Jila

Handledare: Jenny Gårdling

Kandidatuppsats

Hösten 2018

Lunds universitet
Medicinska fakulteten
Programnämnden för omvårdnad, radiografi samt reproduktiv, perinatal
och sexuell hälsa
Box 157, 221 00 LUND

Förekomst av Gadoliniumretention i hjärna samt dess negativa biverkningar

Litteraturstudie

Författare: Florian Jila

Handledare: Jenny Gårdling

Kandidatuppsats

Hösten 2018

Abstrakt

En magnetisk resonanstomografiundersökning utgör en viktig del för diagnosticering. För att kunna säkerställa diagnosen, vid dessa undersökningar, används ofta Gadoliniumbaserat kontrastmedel. Syftet med föreliggande vetenskapliga litteraturöversikt var att kartlägga Gadoliniumretention i hjärnan och dess negativa biverkningar. I studien har elva vetenskapliga artiklar använts där patienter har undersökts antingen med linjära eller makrocycliska kontrastmedel.

I resultatet rapporteras att forskarna har funnit Gadoliniumretention i dentate nucleus och globus pallidus vid användning av linjära kontrastmedel, dock inte när patienterna har fått halv dos. Vid undersökningar med makrocycliska kontrastmedel har Gadolinium hittats i dentate nucleus och globus pallidus i mycket små mängder eller ibland har varit obefintligt. När två patientgrupper har jämförts, en grupp som har fått linjärt kontrastmedel och en grupp som har fått makrocycliskt kontrastmedel, har forskarna observerat Gadoliniumretention bara i den gruppen som fått linjärt kontrastmedel. Forskarna rapporterar också negativa biverkningar som en följd av användningen av Gadoliniumbaserat kontrastmedel såsom koncentrationssvårigheter och smärta i olika delar i kroppen. Forskarna rekommenderar makrocycliskt kontrastmedel vilken anses vara mindre retentionsbenägen. De rekommenderar även linjära kontrastmedel i halv dos då de inte heller har orsakat Gadoliniumretention. Forskningsresultatet bidrar till en reduktion av Gadoliniumretention och mindre negativa biverkningar vid användning av Gadolinium baserat kontrastmedel vilket leder till en ökad patientsäkerhet och reducerade vårdskador.

Nyckelord

Gadolinium, nefrogen systemisk fibros, magnetisk resonanstomografi, linjära kontrastmedel, makrocycliska kontrastmedel, Gadoliniumretention, biverkningar

Lunds universitet

Medicinska fakulteten

Programnämnden för omvårdnad, radiografi samt reproduktiv, perinatal och sexuell hälsa

Box 157, 221 00 LUND

Innehållsförteckning

Innehållsförteckning	3
Introduktion	5
Problemområde	5
Bakgrund	6
Perspektiv och utgångspunkter	6
Magnetisk resonanstomografi	7
Gadolinium	7
Gadoliniums toxicitet	8
Gadoliniums biverkningar	9
Syfte	10
Metod	11
Urval	11
Datainsamling	12
Dataanalys	13
Forskningsetiska avvägningar	13
Resultat	14
Undersökningar med linjära kontrastmedel	15
Undersökningar med makrocycliska kontrastmedel	16
Undersökningar med både linjära och makrocycliska kontrastmedel	17
Negativa biverkningar orsakade av Gadoliniumretention i hjärnan	18
Diskussion	19
Diskussion av vald metod	19
Diskussion av framtaget resultat	21
Slutsats och kliniska implikationer	26
Författarnas arbetsfördelning	27
Referenser	28
Bilaga 1	32
Bilaga 2	37

Ordlista	
Ord	Förklaring
DN	Dentate nucleus
GP	Globus Pallidus
Gd	Gadolinium, toxisk och sällsynt tungmetall
Gd-KM	Gadolinium baserat kontrastmedel
Ligander eller bärmolekyler	Ämnen som omsluter Gadolinium
Linjärt kontrastmedel	Mer benägen att separeras från sina ligander och förenas med andra ämne i kroppen. De kallas instabila
Makrocycliskt kontrastmedel	Mindre benägen att separeras från sina ligander och förenas med andra ämne i kroppen. De kallas stabila.
MRT	Magnetisk resonanstomografi
NSF	Nefrogen systemisk fibros
ROI	<i>Region of interest</i> , (ROI), undersökningsområde i bilden
Ökad signalintensitet	Ett bevis på Gadoliniumretention i det undersökta området. Ett ljusare område än normalt, det kallas också hyperintensivt.

Introduktion

Problemområde

Gadoliniumbaserat kontrastmedel (Gd-KM) används oftast vid magnetisk resonanstomografi (MRT). På 1980-talet, har Gd-KM beskrivits som säkra. De ansågs inte orsakat negativa biverkningar. Gd-KM används exempelvis vid MRT-undersökningar för att upptäcka tumörer i hjärnan. Dock kom år 2006 alarmerande rapporter att kemiskt instabila former av Gd-KM, där Gadolinium separeras från sina bärarmolekyler. Detta kan orsaka en mycket allvarlig biverkning kallad nefrogen systemisk fibros (NSF) hos patienter med nedsatt njurfunktion (Burke et al., 2016). Därefter har det framkommit att en stabilare form av Gd-KM administrerad till patienter med nedsatt njurfunktion har gett upphov till avsevärt reducerade biverkningar och framförallt förekomst av NSF (Altun et al., 2009). Forskarna har dessutom upptäckt att Gadoliniumretention sker i kroppens olika delar framförallt i hjärnan även på patienter med friska njurar och att detta kan orsaka biverkningar. Det finns således risker med att använda gadoliniumbaserade kontrastmedel vid MRT-undersökningar och mer kunskap inom detta område behövs (Burke et al., 2016).

Som röntgensjuksköterska är det mycket viktigt att ha kunskap om de risker som Gd-KM kan medföra och också ifrågasätta de till patienter rekommenderade doser för ett rationellt förebyggande och diagnostisering. Fördenskull bör röntgensjuksköterskan följa en ständig kompetensutveckling i sitt yrkeskunnande och professionalism med vetenskapligt baserad kunskap och erfarenhet för att bemästra både dagens och framtidens behov inom sitt yrkesutövande. Med denna kompetens utför röntgensjuksköterskan en god och säker vård med fokus på patienten (Svensk förening för röntgensjuksköterskor, [SFR], 2012). I sin yrkesverksamhet bemöter röntgensjuksköterskan patienter i olika åldrar, med olika hälsoproblem och från olika kulturer, vilket ställer krav på röntgensjuksköterskan som yrkesutövare på mångkulturellt kunnande, professionellt ansvar och vetenskapligt förhållningssätt (SFR, 2012).

Bakgrund

Perspektiv och utgångspunkter

Röntgensjuksköterskans hela kompetensområde omfattar kunskap i huvudområdet radiografi, vilket verkar som ett täckande paraply för praktiska och teoretiska kunskaper inom fyra områden som förenas i dennes yrkesutövande: omvårdnad, bild- och funktionsmedicin, strålningsfysik samt medicin (SFR, 2012).

Denna översikt litteraturstudie har ett medicinskt och naturvetenskapligt perspektiv vilka är sammanlänkade i röntgensjuksköterskornas tillhandahållande av en god omvårdnad och säker vård. Med detta menas att den medicinska delen åsyftar till exempel de läkemedel som används i undersökningarna. Den naturvetenskapliga delen utgör fysiken som står till grunden till den högteknologiska magnetisk resonans utrustningen i användning. Vid MRT-undersökningar tillhandahåller röntgensjuksköterskan god omvårdnad i mötet med patienterna, utför undersökningar med hjälp av utrustningen i användning för att framställa optimala bilder med optimal kontrastmedeldos och högsta patientsäkerhet (Patientsäkerhetslag [PSL], SFS 2010:659). Litteraturstudien är en sammanslagning mellan kunskapsområdena medicin, naturvetenskap och god och säker vård, vilka utgör en del av röntgensjuksköterskans kompetens. Denna studie fokuserar på kontrastmedlet i användning, och dess negativa effekter. Undersökningar utförs alltid med patientens eller närståendes samverkan baserat på patientens behov och hens hälsotillstånd. Som en del av god och säker vård kontrollerar röntgensjuksköterskan patientens kompatibilitet med kontrastmedlet genom att läsa remissen och tidigare undersökningar, och frågar patienten om en rad sjukdomar som kan orsaka komplikationer vid administrering av kontrastmedel. Hen informerar patienten om kontrastmedlets roll i undersökningen och dess eventuella risker (SFR, 2012; PSL, SFS 2010:659).

Röntgensjuksköterskor administrerar dagligen Gd-KM till patienterna, således kännedom om nya rön om kontrastmedlets både negativa och positiva effekter är nödvändiga. Genom att kartlägga Gadoliniumretentions lagring i hjärnan och dess negativa effekter på människokroppen, erhåller röntgensjuksköterskan en kunskap som förhoppningsvis bidrar till högre patientsäkerhet.

Magnetisk resonanstomografi

Människokroppen består till ungefär 2/3 av vatten och 10 % väte, i princip de flesta organ i kroppen innehåller väte. Den höga andelen väteprotoner i kroppen bidrar till att magnetisk resonanstekniken kan användas till att avbilda människokroppens insida utan ett invasivt ingrepp. Patienten ligger på en bräda i 30 till 45 minuter i en cylinderformad kamera. I kameran finns en extrem stark elektromagnet (B_0) runtomkring patienten med en styrka på 1–3 Tesla. MRT-tekniken är baserad på interaktionen mellan den starka magneten, en radiofrekvent våg (RF) som sänds mot vätekärnorna i det undersökta området på patientens kropp, och signalen som avges från patienten och tas emot av en mottagarpole. För att skapa en bild på det önskade undersökningsområdet i kroppen används gradienter. De är svagare magnetfält som genererar magnetiska fält i x, y och z-riktning. Gradientfälten kopplas på och av under undersökningens gång. Det är gradienterna som orsakar det höga knakande ljudet, vilket ligger runt 100 decibel (Berglund & Jönsson, 2007).

MRT medför både fördelar och nackdelar. Det är en avbildningsmodalitet som genererar mycket detaljrika bilder jämfört med datortomografi, konventionell röntgen, ultraljud, positron emission tomography (PET) och single photon emission computed tomography (SPECT). Det är möjligt att avbilda hjärnans blodförsörjning utan invasiva ingrepp och joniserande strålning. Därav kan patienter som är känsliga mot joniserande strålning, barn och gravida, och/eller mot jodkontrastmedel som används exempelvis vid en datortomografi, remitteras till MRT. Öppna MRT-kameror har byggts för klaustrofobiska patienter (Berglund & Jönsson, 2007; Blomqvist, 2008; Nowosielski & Radbruch, 2015).

Det är dock inte alla patienter som kan undersökas med MRT utan bara de som är MRT-kompatibla. Med detta menas att patienten inte får ha ferromagnetiska föremål inopererade i känsliga organ i kroppen som pacemakerimplantat, cochleaimplantat, metallflisor i ögonen eller andra kroppsdelar. Ferromagnetiska föremål är inte tillåtna överhuvudtaget i undersökningsrummet (Blomqvist, 2008; Berglund & Jönsson, 2007).

Gadolinium

Gd-KM som dagligen används vid MRT-undersökningar är paramagnetiskt. Det innebär att kontrastmedlet har magnetiska egenskaper när det ställs i närheten av ett magnetiskt fält. Effekten som kontrastmedlet kan ge vid MRT-undersökningar beror på dess fördelning i vävnad, magnetkamerans styrka och den pulssekvens som väljs. Paramagnetiska

kontrastmedel minskar relaxationstiderna. Relaxationstid betyder den tid som det tar för väteprotoner i det exciterade området att bli av med energin från RF-pulsen i omgivande vävnad och återgå till jämviktstillstånd. Vid dess upptag i vävnaden kan patologiska förändringar lättare detekteras, exempelvis en tumör i hjärnan eller godartad hemangiom i levern (Blomqvist, 2008).

Gd-KM utsöndring sker via njurar genom glomerulär filtration och har en halveringstid på en och en halv timme. Gd-KM administreras i standarddos på 0,1 mml/kg kroppsvikt. Vid magnetisk resonansangiografi (MRA) administreras högre doser för att förstärka signalen från blodkärl. Gd-KM kan ges även till personer med nedsatt njurfunktion. Det finns inte en standarddos av hur mycket kontrastmedel som ska ges till dessa personer utan det bestäms individuellt. Det är möjligt att ge Gd-KM även till patienter med kronisk njursvikt då kontrastmedlet elimineras med hemodialys. Patienter tolererar Gd-KM i mycket högre grad jämfört med jodkontrastmedel som administreras vid datortomografiundersökningar inte minst pga. mycket lägre doser (Blomqvist, 2008).

Gadoliniums toxicitet

Gadolinium är en tungmetall och i fri form är den mycket toxisk. I själva verket är Gadolinium aldrig i fri form utan den förenas alltid med andra molekyler, den förenas även med naturliga organiska molekyler som peptider eller proteiner (Semelka, Ramalho, & Jay, 2016a). Gadoliniumbaserat kontrastmedel är kelatföreningar (Gadoliniumkelater), d.v.s. föreningar som består av Gadolinium och bärarmolekyler, som också kallas ligander. Den relativt toxiska Gd^{3+} -jonen är bunden i dessa bärarmolekyler (ligander). Således Gadoliniumkelaten blir stabil och en kemisk reaktion i kroppen förhindras (Hao et al., 2012; Ittrich, Peldschus, Raabe, Kaul, & Adam, 2013).

Vid MRT-undersökningar används linjära Gadoliniumkelater som Magnevist[®], Omniscan[®], Primovist[®] och makrocycliska Gadoliniumkelater som Gadovist[®] och Dotarem[®]. Linjära och makrocycliska Gadoliniumkelater har olika kemiska strukturer. De linjära Gadoliniumkelater har en långsträckt organisk molekylligand som omsluter gadoliniumjonen. I makrocycliska Gadoliniumkelater bildas en burliknande ligandstruktur med Gadoliniumjonen instängd i buren vilket håller dem fastbundna vid sina ligander och Gadoliniumkelaterna blir stabilare. Makrocycliska Gadoliniumkelater elimineras via njurar. En del av linjära Gadoliniumkelater till skillnad från de makrocycliska elimineras både via njurar och lever. Vid MRT-

undersökningar på personer med nedsatt njurfunktion används framförallt makrocycliska dock även linjära Gadoliniumkelater av de som bedöms vara mer stabila (Burke et al., 2016).

Båda Gd-KM-grupperna, linjära och makrocycliska, indelas i joniska och icke joniska. De icke joniska Gadoliniumkelater är elektriskt neutrala och de joniska Gadoliniumkelater är elektriskt laddade. För att Gd-KM ska vara stabil och inte lösas upp i kroppen bör två villkor uppfyllas, termodynamisk- och kinetisk stabilitet. Med termodynamik menas den energi (temperatur) som behövs för att gadolinium ska lossna från sina ligander. Kinetisk stabilitet betyder, hur snabbt Gadolinium lossnar från ligander när det har kommit upp till en viss energi. Det finns ytterligare två viktiga faktorer som påverkar positivt denna stabilitet, hur basisk liganden är och den makrocycliska effekten, med detta menas att pH är över 7 och att Gadolinium är instängd i en burliknande ligand struktur (makrocycliskt). Linjära Gadoliniumkelater saknar denna makrocycliska struktur och det är denna egenskapsbrist som skiljer dem från makrocycliska Gadoliniumkelater och är mindre stabila. Gadolinium kan lossna från sina ligander i en mycket sur miljö, pH 1 och blodets pH är ungefär 7,4. I kroppen finns också positivt laddade joner som koppar, zink och kalcium (Cu^{+2} , Zn^{+2} , Ca^{+2}) som konkurrerar mot Gd^{+3} för att ta dennes plats (Hao et al., 2012).

Gadoliniums biverkningar

Två viktiga år har satt djupt prägelse på Gd-KM-användningen. År 2006 har forskare rapporterat förekomsten av allvarliga biverkningar som NSF vid användning av mindre stabila Gd-KM på patienter med nedsatt njurfunktion (Burke et al., 2016). Problemet har forskarna löst genom att använda stabilare Gd-KM. Trots denna åtgärd år 2014 har forskare konstaterat Gadoliniumretention även hos patienter med friska njurar (Bond et al., 2017; McDonald, et al., 2015; Burke, et al., 2016; Kanda, et al., 2016).

Gd-KM som används vid MRT-undersökningar kan orsaka biverkningar. Tidigare forskning refererar till större studier där gadoliniumbiverkningar rapporteras hos cirka 1% hos patienterna (Blomqvist, 2008). Dessutom finns det en risk att vem som helst som undersöks på MRT kan få en anafylaktisk chock vilket medför en permanent beredskap på kliniken. Patienterna måste vara MRT-kompatibla och inte vara överkänsliga mot aktiva substansen Gadoterinsyra, vid exempelvis administrering av kontrastmedlet Dotarem[®] eller de hjälpämnen (ligander) som finns i läkemedlets komposition (Farmaceutiska Specialiteter i Sverige [FASS], 2017). Det finns mycket osäkerhet kring MRT-undersökningar av gravida

kvinnor. Blomqvist (2008) refererar till mindre studier vilka inte har rapporterat några skadliga effekter på gravida kvinnor. När en gravid kvinna får Gd-KM passerar det placencirkulationen, den sväljs av fostret med amnionvätskan (fostervatten) och slutligen elimineras via urinen. Det finns dock mycket lite kunskap om hur stor andel av kontrastmedlet som elimineras. Vid amning hamnar mycket litet mängd Gd-KM i mjölken och det finns inga risker, dock uppmanas mamman att göra ett dygns amningsuppehåll (Blomqvist, 2008).

Emellertid har senare forskning bevisat att den kombinerade effekten av instabila former av Gd-KM och dålig njurfunktion predisponerade patienter till en mycket svår biverkning som NSF. Denna instabilitet gör att Gadolinium frias från sina ligander och reagerar med andra ämne i kroppen och orsakar biverkningar. Detta resulterade att röntgenkliniker har begränsat användningen av Gd-KM på patienter med nedsatt njurfunktion. Sedan dess har Gd-KM enbart använts i kelationen av Gadolinium som var mer stabil (t. ex. makrocycliska och vissa linjära jonkelater). Hos patienter med normal njurfunktion fortsatte Gd-KM att betraktas vara säkra fram till år 2014 (Burke., et al. 2016).

Senare studier har rapporterat att vid Gd-KM administrering under graviditet, har redan från födseln identifierats bindväv eller hudsjukdom som liknar NSF hos barnen. Mödrar som undersöks under första graviditetsperioden med gadoliniumförstärkt MRT utgör större risk för dödsfödsel. Användning av Gd-KM är förknippad med ökad risk för reumatologiska och inflammatoriska hudförhållanden och risk för dödsfödsel eller neonatal död (Potts, Lisonkova, Murphy, & Lim, 2017). Andra studier har rapporterat att både barn och vuxna med eller utan nedsatt njurfunktion utgör en risk att de drabbas av NSF (Burke, et al., 2016).

Gadoliniumsretention och de negativa biverkningar som den orsakar har successivt väckt forskarnas intresse. Det anses att mer kunskap om hanteringen och vilka biverkningar Gd-KM medför är nödvändigt.

Syfte

Syftet med föreliggande vetenskapliga litteraturöversikt var att kartlägga Gadoliniumretention i hjärnan och dess negativa biverkningar.

Metod

Den valda metoden till den föreliggande studien har varit vetenskaplig litteraturöversikt (Willman, Bahtsevani, Nilsson, & Sandström, 2016). Denna litteraturstudies syfte har varit att ge en kunskapsöversikt inom ett specifikt och avgränsat område som befinner sig inom röntgensjuksköterskans verksamhetsområde, närmare bestämt förekomsten av Gadoliniumretention i hjärnan och dess negativa biverkningar vid MRT-undersökningar.

Urval

Avsikten med studien har varit att samla information om de senaste rönen som besvarar syftet. I artikelsökningen har det använts begränsningar (filters), eller också så kallade inklusions- och exklusionskriterier för att filtrera bort irrelevanta artiklar (Kristensson, 2014). Inledningsvis har begränsningarna varit artiklar i full text, upp till fem år gamla studier utförda bara på människor och skrivna på engelska. Exklusionskriterierna har bestått av litteraturstudier, studier som handlar om en enda patients fall och studier som har utförts på djur.

Artikelsökningen har utförts i databaserna PubMed och CINAHL. PubMed är en databas som innehåller litteratur inom de medicinska vetenskaperna medan CINAHL är en mindre databas som innehåller mest vårdvetenskapliga artiklar (Kristensson, 2014). Inledningsvis har databasen PubMed använts i artikelsökningen. Följande sökord i fritext har använts: *Gadolinium, contrast media, deposition, Gadolinium contrast, magnetic resonance imaging, macrocyclic contrast*. Vid sökning har sökorden använts var för sig samt i kombination med den booleska operatören AND (Kristensson, 2014). Sökningen i PubMed redovisas i tabell 1. Vid öppningen av en artikel för att läsa Abstract i PubMed, har databasen rekommenderat liknande artiklar, *similar articles*. Detta har lett till att två av dessa artiklar har använts i föreliggande studie. Sökord som användes i databasen CINAHL har varit *Gadolinium contrast, Gadolinium retention, Gadolinium safety, Gadolinium deposition, dentate nucleus* (tabell 2). Även i CINAHL-användes begränsningar (*limitations*) vid sökning såsom full text, artiklar skrivna på engelska, studier utförda på människor och de senaste fem åren. Exklusionskriterierna har omfattat litteraturstudier, studier som handlar om en enda patients fall och studier som har utförts på djur. Vid sökningen i CINAHL hittades några få artiklar relevanta till studien, dock hade de redan laddats ner från PubMed. Sökningen i Cinahl-

databasen genererade inte någon artikel som hade kunnat bredda kunskapen med ytterligare orsaker till Gadoliniumretention och negativa biverkningar.

Datainsamling

Vid urval av vetenskapliga artiklar har totalt 289 titlar lästs. Av de artiklar som ansågs vara relevanta har 104 abstrakt lästs. Därefter valdes 19 kvantitativa artiklar för att läsas i fulltext. För kvalitetsgranskning av de 19 artiklarna har Willmans et al. (2016) frågor till kvantitativa studier använts. Dessa frågor har modifierats och anpassats till nuvarande studie. Slutligen har 8 utav totalt elva frågor använts och två frågor har modifierats. För att kunna kvalitetsgranska artiklarna, har de värderats på en trestegsskala, låg, medel och hög. Frågor som har fått svaret ja, har fått en poäng och frågor som har fått svaret nej, har fått noll poäng. Sedan beroende på antalet poäng har artiklarna blivit värderade, hög 7 – 8 poäng; medel 5 – 6 poäng; låg 3 – 4 poäng. Slutligen har alla elva artiklar som har värderats högkvalitativt inkluderats i studien. Artiklarna som har använts i resultatet har markerats med en asterisk (*) i referenserna.

Tabell 1. Sökning i databasen PubMed, den 15 november 2018

Databas PubMed	Sökord	Antal träffar	Öppnat efter titel-läsning	Efter läst abstrakt	Valda artiklar
#1	Gadolinium	4 675			
#2	Contrast media	16 669			
#3	deposition	10 656			
#4	#1 AND #2 AND #3	106	56	10	6
# 5	gadolinium contrast	3 253			
# 6	deposition	10 656			
# 7	magnetic resonance imaging	103 758			
# 8	# 4 AND # 5 AND # 6	107	38	4	1
# 9	gadolinium	4638			
# 10	macrocyclic contrast	122			
# 11	#8 AND #9	79	9	3	2
#12	Liknande artikel, rekommenderad av PubMed	8	2	2	2

Tabell 2. Sökning i databasen CINAHL, den 15 november 2018

Databas CINAHL	Sökord	Antal träffar	Öppnat efter titel-läsning	Efter läst abstrakt	Valda artiklar
#1	gadolinium contrast	997			
#2	gadolinium retention	18			
#3	gadolinium safety	97			
#4	#1 AND #2 AND #3	5	0	0	0
#5	gadolinium contrast	997			
#6	gadolinium deposition	76			
#7	gadolinium safety	97			
#8	#5 AND #6 AND #7	6	0	0	0
#9	dentate nucleus	11			
#10	gadolinium deposition	65			
#11	#9 AND #10	6	0	0	0

Dataanalys

Studiens dataanalys har genomförts i tre följande steg enligt Kristenssons (2014) integrerad analys. Inledningsvis har alla elva artiklar lästs noggrant för att få en riktigt bra uppfattning om deras innehåll. I artiklarna har samma ämne behandlats, dock patienterna har fått olika Gd-KM, studierna har utförts med olika arbetsmetoder, vilket har skapat både likheter och skillnader mellan artiklarnas resultat.

Varje artikelinnehåll har sammanfattningsvis antecknats av författaren i en matris (bilaga 1). Det har underlättat förståelsen om artiklarnas innehåll och hur de förhåller sig till varandra. I det andra steget har artiklarnas likheter och skillnader identifierats, vilket har lett till fyra kategorier i resultatet. I tredje steget har en resultatsammanställning utförts under erhållna kategorierna som har identifierats under andra steget (Friberg, 2006; Kristensson, 2014).

Forskningsetiska avvägningar

Enligt Kristensson (2014) är det inte bara empiriska studier som bör uppfylla de forskningsetiska kraven utan även litteraturstudier bör uppfylla dessa krav. Forskningsetik innebär att studiens deltagare inte får utsättas för ”psykisk eller fysiskt skada, förödmjukelse eller kränkning” (Patel & Davidson, 2003, s. 62). Artiklar som har använts till denna studie är etisk godkända. Krav som har ställts på studierna har varit att de uppfyller forskningsetiska regler vilka enligt vetenskapsrådet kallas ”god forskningssed”, (Vetenskapsrådet, 2017). Studien uppfyller också internationella koder för medicinsk etik, enligt World Medical Association, [WMA], (2006). Dessa regler och internationella koder innebär att forskarna har informerat deltagarna om studiens syfte och har fått patienternas, barnens föräldrar eller andra vårdhavares medgivande för studien. De har redovisat antalet deltagare i

undersökningsgruppen och kontrollgruppen. Forskarna har redovisat sina arbetsmetoder och hur resultatet har erhållits. Avslutningsvis försäkrar forskarna i sina studier att de inte har haft några ekonomiska vinstintressen som kunde påverka resultatet.

Resultat

Slutligen har elva högkvalitativa artiklar som har bedömts vara mest relevanta till studien valts (Kristensson, 2014). Vid den integrerade analysen framkom fyra kategorier.

- Undersökningar med linjära kontrastmedel
- Undersökningar med makrocycliska kontrastmedel
- Undersökningar med både linjära och makrocycliska kontrastmedel
- Negativa biverkningar orsakade av Gadoliniumretention i hjärnan

I tabell 3 åskådliggörs både linjära- och makrocycliska kontrastmedel som har administrerats till patienterna i de elva använda artiklarna till litteraturstudien.

Tabell 3. Gadoliniumbaserade kontrastmedel, en översiktstabell

Gadoliniumbaserade kontrastmedel	
Linjära kontrastmedel	Makrocycliska kontrastmedel
Magnevist [®]	Dotarem [®]
Primovist [®]	Gadovist [®]
Multihance [®]	Prohance [®]
Omniscan [®]	
Optimark [®]	

Tio av de använda artiklarna till studien handlar om identifieringen med olika arbetsmetoder av Gadoliniumretention i dentate nucleus (DN) och globus pallidus (GP) i hjärnan, på patienter med olika sjukdomar (McDonald et al., 2017; Schneider et al., 2017; Zhang et al., 2017; Conte et al., 2017; Hu et al., 2016; Tibussek et al., 2017; Splendiani et al., 2017; Radbruch et al., 2017; Young et al., 2017; Schlemm, et al. (2017). Alla undersökta patienter har haft friska njurar, lever och en intakt blod-hjärnbarriär. Studierna har utförts retrospektivt och i nio studier har T1-vikade bilder tagna utan Gd-KM analyserats, för identifiering av Gadoliniumretentionen från tidigare undersökningar. I en av de retrospektiva studierna (McDonald et al. 2017), har undersökningen utförts på postmortempatienter. I de andra nio studierna har forskarna placerat en ROI (Region of interest) på DN och GP i beräkningen av

signalintensiteten (Schneider et al. 2017; Zhang et al. 2017; Conte et al. 2017; Tibussek et al. 2017; Hu et al. 2016; Splendiani et al. 2017; Schlemm et al. 2017; Young, et al. 2017; Radbruch et al. 2017). Undantag gör Semelka et al. (2016b) med sin prospektiva online enkätstudie där patienterna har rapporterat sina biverkningar (upplevelser) som en följd av identifierad Gadoliniumretentionen trots deras friska njurar. Fyra av de använda artiklarna utgör studier genomförda på barn (Schneider et al., 2017; Hu et al., 2016; Young, et al., 2017; Radbruch et al., 2017).

Undersökningar med linjära kontrastmedel

I artiklarna har forskarna genomfört studier på patienter där linjära kontrastmedel har administrerats för identifieringen av Gadoliniumretention i DN och GP. Med en administrering av en standard dos har forskarna upptäckt Gadolinium i DN och GP (McDonald et al., 2017; Zhang et al., 2017; Hu et al., 2016; Schlemm, et al. 2016; Young, et al. 2017). Med en halverad dos har forskarna inte hittat Gadolinium i patienternas DN och GP (Schneider et al., 2017) men Conte et al. (2017) har funnit en GFR försämring.

I McDonald et al., (2017) studie har forskarna använt en undersökningsgrupp och en kontrollgrupp. I denna studie, utförd med det linjära kontrastmedlet, har forskarna rapporterat Gadoliniumretention i hjärnan med hjälp av hjärnvävnadsodling. Forskarna har odlat och analyserat patienternas hjärnvävnad och funnit 0,1–19,4 mg/g Gadolinium (McDonald et al. 2017). I två andra studier också utförda med linjärt kontrastmedel av Zhang, et al. (2017) och Hu, et al. (2016), vid beräkning av ökad signalintensitet med hjälp av ROI på DN och GP, har onekligen påvisats Gadoliniumretention i hjärnan. I Hu, et al. 2016) studie har både en undersökningsgrupp och en kontrollgrupp använts och i en jämförelse mellan dessa fann forskarna en succesiv ökning av signalintensiteten orsakad av Gd-KM administreringarna i undersökningsgruppen. Zhang, et al. (2017) har inte använt en kontrollgrupp i sin studie utan istället vid bildanalysen har forskarna använt ett närområde som referens vilket inte har varit benägen till Gadoliniumretention. De har observerat en ökad signalintensitet med ett ökande antal administreringar av linjära kontrastmedlen Omniscan[®] och Magnevist[®]. På T1-viktade bilder bekräftar forskarna ökad signalintensitet i DN och GP. I DN fanns den största signalintensitetsökningen per injektion, 0,53%.

Hu et al. (2016), har sammanfattat resultatet på 21 barns MRT-undersökningar genomförda med linjära kontrastmedlet Magnevist[®], standarddos på 0.1 mmol/kg. Barnen har genomgått

5-37 MRT-undersökningar och har fått en Magnevist® administrering vid varje undersökningstillfälle. Alla 21 barnen genomgick likadana undersökningar. Signalintensitetsförhållandena har ökat mellan de första MRT-undersökningarna med Magnevist® och de senaste MRT-undersökningarna. Signalintensiteten har också varit högre jämfört med kontrollgruppen i båda undersökta områdena, DN och GP.

I andra studier har användningen av linjära kontrastmedel med halv dos i jämförelse med standard dosen inte påvisat några negativa resultat. Schneider, et al. (2017) har använt i sin studie en undersökningsgrupp och en kontrollgrupp. Forskarna fann inte någon signifikant skillnad i signalintensiteten på T1-viktade bilder mellan undersökningsgruppen och kontrollgruppen vid användning av linjära kontrastmedel Multihance® halv dos (0.05 mmol/kg = 33,4 mg/kg kroppsvikt). Conte et al. (2017) har jämfört signalintensitetsmedelvärde mellan första och sista undersökningen med Primovist® och har inte funnit en ökning av signalintensiteten. De har funnit en signifikant GFR-försämring mellan första och sista MRT-undersökningen med Primovist® men leverfunktionen har varit oförändrat.

Undersökningar med makrocycliska kontrastmedel

Forskarna har utfört MRT-undersökningar med T1-sekvens utan kontrastmedel på patienter som tidigare genomfört MRT-undersökningar med makrocycliska Gd-KM (Tibussek et al., 2017; Splendiani et al., 2017; Radbruch et al., 2017) och de har rapporterat både frånvaro av signalintensitet (Tibussek, et al. 2017; Radbruch et al. 2017) och ökad signalintensitet (Splendiani, et al. 2017) i DN och GP.

Två studier rapporterar att det makrocycliska kontrastmedlet inte orsakat en ökad signalintensitet i DN och GP (Tibussek, et al. 2017; Radbruch et al. 2017). Forskarna har undersökt om det förekommer någon ökad signalintensitet vid T1-sekvenser utan kontrastmedel på patienter som tidigare har fått makrocycliskt Gd-KM. I studien har 24 patienter i ålder 5 – 18 år som har erhållit minst nio gånger makrocycliskt kontrastmedel (Dotarem®). Lika många patienter deltog i kontrollgruppen som har matchat i ålder och kön. Kontrollgruppen har inte haft neurologiska sjukdomar och har aldrig fått Gd-KM. Ingen signifikant skillnad mellan undersökningsgruppen och kontrollgruppen har upptäckts på de analyserade ROI i DN, GP och substantia nigra.

I Radbruch et al. (2017) studie har analyserats skillnader i signalintensitet mellan den första- och den sista Gd-KM administreringen. Syftet med studien har varit en kartläggning av minst fem injektioner effekt med makrocycliska kontrastmedel Dotarem[®] på DN, på 41 barns hjärnor i åldrarna 3 – 17 år. Alla patienter har administrerats Dotarem[®] kontrastmedel 0,1 mmol/kg kroppsvikt. Ingen ökning av signalintensitet i DN till pons förhållandet har upptäckts på barnen efter ett medelvärde av 8,6 serieinjektioner med det makrocycliska kontrastmedlet Dotarem[®]. Forskarna har inte heller hittat någon signifikant skillnad på patienten som har erhållit flest (23 gånger) Dotarem[®] injektioner.

Splendiani et al. (2017) har funnit i mindre utsträckning att makrocycliskt kontrastmedel har orsakat Gadoliniumretention i DN och GP. Splendiani, et al. (2017), har utfört en studie på 158 multipelsklerospatienter (MS) där 81 patienter har fått Dotarem[®] och de andra 77 patienter har fått Gadovist[®], vilka är båda makrocycliska Gd-KM. Patienterna har fått 0.1 mmol/kg kroppsvikt antingen Dotarem[®] eller Gadovist[®]. I Splendiani et al. (2017) har signalintensiteten jämförts mellan den första- och den sista Gd-KM administreringen. Enligt forskarnas beräkningar har det inte funnits någon signifikant statistisk skillnad mellan grupperna. Trots detta resultat har Splendiani, et al. (2017) konstaterat en synlig med blotta ögat signalintensitet på T1-viktade bilder på DN på 1/3 av patienterna mellan den första och sista MRT-undersökningen. Splendiani, et al. (2017) försäkrar att studieresultatet inte har påverkats av patienternas njurfunktion, kön eller ålder. De är också helt övertygade att Gadoliniumretentionen blir i betydligt lägre mängder vid underökningar med makrocycliska kontrastmedel jämfört med de linjära kontrastmedlen. Schlemm, et al. (2017) har utfört ett liknande studie och den undersökta patientgruppen har administrerats med ett makrocycliskt kontrastmedel, Gadovist[®] och där ingen signalintensitets ökning har observerats.

Undersökningar med både linjära och makrocycliska kontrastmedel

En tredje alternativ till att studera Gadoliniumretention har använts av Schlemm, et al. (2017) och Young, et al. (2017), dessa forskare har jämfört signalintensiteten mellan den första- och den sista Gd-KM administreringen. I båda studierna har forskarna studerat administration med både linjära och makrocycliska kontrastmedel till patienterna. I Schlemms, et al. (2017) studie har två separata grupper jämförts, en grupp som har administrerats linjära kontrastmedlet Magnevist[®] och en grupp som har administrerats makrocycliska kontrastmedlet Gadovist[®].

Schlemm, et al. (2017) har undersökt en grupp patienter som har administrerats med ett linjärt kontrastmedel, Magnevist®. Forskarna har jämfört signalintensiteten mellan den första och sista undersökningen med Gd-KM oavsett antalet administreringar patienten har erhållit. De har upptäckt att patienterna har påvisat en signifikant ökning av signalintensiteten mellan patientens första- och sista undersökning. Forskarna har följt undersökningarnas utveckling och konstaterat en ökande intensitetsskillnad skillnad med en ökning av antalet MRT undersökningar med Magnevist®.

I en annan studie har Young, et al. (2017) undersökt om det finns en relation mellan upprepad administrering av Gd-KM och ökad signalintensitet i DN på T1-viktade bilder tagna på barn. I studien har 41 unga patienter upp till 18 år deltagit. Barnen har genomgått minst fyra MRT-undersökningar. Samma barn har undersökts med både linjära Multihance®, Omniscan® och macrocycliska kontrastmedel Gadovist®. Patienterna har fått en standarddos på 0,1 mmol/kg kroppsvikt. För varje undersökning har det genomsnittliga värdet i förhållandet DN till pons beräknats, eftersom Gadoliniumretention är betydligt mindre benägen i pons jämfört med DN. Sedan har signalintensiteten från den första till den sista undersökningen jämförts. Forskningsresultatet påvisar en betydelsefull ökning av signalintensiteten i DN till pons mellan den första till den sista MRT-undersökningen med Gd-KM på T1-viktade bilder. Forskarna har dessutom konstaterat att yngre barn har haft högre mängder Gadolinium i DN än de äldre barnen.

Negativa biverkningar orsakade av Gadoliniumretention i hjärnan

Respondenter rapporterar negativa biverkningar efter undersökningar med Gd-KM (Semelka et al. 2016b). När forskare har odlat hjärnvävnad (McDonald et al. 2017) har de konstaterat Gadoliniumretention i hjärnan dock har de inte kunnat konstatera patologiska förändringar i hjärnan.

Semelka et al. (2016b), har i en online enkätstudie undersökt de vanligaste symtomen som en följd av Gadoliniumretention. Till patienterna har både linjära och makrocycliska kontrastmedel administrerats. De har upplevt smärtor i centrala nervsystemet, (CNS) (15 patienter), perifera nervsystemet, (PNS) (26 patienter), huvudvärk (28 patienter). Patienterna har oftast haft smärtor i flera av dessa kroppsdelar. 29 patienter har upplevt dålig koncentrationsförmåga och huvudvärk längre än tre månader efter undersökningen. 21 patienter har fått symtom redan efter första administration med Gd-KM. Med tanke på

studiens resultat föreslår författarna ett namn på gadoliniumbiverkningarna, *Gadolinium deposition disease (GDD)*. Enligt respondenterna har dessa biverkningar orsakats som en följd av både linjära och makrocycliska kontrastmedel. Undantag gör dock det makrocycliska kontrastmedlet Dotarem[®], det enda som inte har orsakat några biverkningar enligt Semelka et al. (2016b).

Conte et al. (2017) har observerat att små subkortikala cerebrala infarkter inte har försämrats under fler Primovist[®] administrationers gång. Genom att analysera hjärnvävnad efter administreringar med linjära kontrastmedel har McDonald et al. (2017) lokaliserat Gadolinium i kapillärendotelet, neuron interstitium (extracellulärt) och hos två patienter även i cellkärnan. Trots beviset på Gadoliniumretention i hjärnvävnaden har McDonald et al. (2017) inte upptäckt några histologiska förändringar i hjärnvävnaden orsakade av Gadoliniums toxicitet hos postmortem patienterna.

Diskussion

Diskussion av vald metod

När problemet med Gadoliniumretention blev känt, har denna nyhet väckt författarens intresse och önskan till en fördjupning inom detta område. Därför har en litteraturöversikt varit ett bra sätt för att fördjupa kunskaperna inom användning av Gd-KM vid MRT-undersökningar.

Jämfört med en systematisk litteraturstudie är vetenskaplig litteraturöversikt inte lika omfattande. Dessutom i en systematisk litteraturstudie utförs analysen grundlig och består av antingen kvalitativa eller kvantitativa studier. I en vetenskaplig litteraturöversikt kan artiklar genomförda med båda forskningsmetoderna användas (Friberg, 2006). Eftersom det handlar om kvantitativa studier som har gett form till denna vetenskapliga litteraturöversikt har en stor vikt lagts på artiklarnas validitet och reliabilitet vilka är avsevärt viktiga mått till artiklarnas kvalitet. Validitet innebär att forskaren mäter det som ska mätas medan reliabilitet innebär att forskaren mäter på ett tillförlitligt sätt (Kristensson, 2014).

Som alla litteraturstudier börjar, har naturligtvis även den här vetenskapliga litteraturöversikten börjat med att undersöka om det finns tillräckligt med underlag. En fri textsökning med några nyckelord som *Gadolinium* och *contrast media* har bekräftat att det

stora antalet artiklar tillgängliga i PubMed utgör ett bra underlag. Sedan har artikelsökningen påbörjats i databasen PubMed. Redan efter tre sökförsök har antalet artiklar överstigit behovet till studiens genomförande. Inledningsvis begränsades artikelsökningen till de senaste fem åren. Anledningen till denna begränsning har varit att gadoliniumretention i hjärnan hos personer med friska njurar inte har uppmärksammats längre tillbaka i tiden än år 2014 (Burke, et al., 2016). Denna upptäckt har väckt forskarnas intresse från olika delar av världen. Det ledde till att det framförallt under åren 2016 och 2017 har genererats ett stort antal vetenskapliga studier vilka har rapporterat problemet med avseende på Gd-KM vid MRT-undersökningar. Som en följd av denna förekomst har artiklar med en begränsning till de senaste två åren använts. Dessutom under de senaste åren har det mest aktuella forskning om Gadoliniumretention genererats. Det är en bekräftelse att urvalet i denna vetenskapliga litteraturöversikt framlägger de mest aktuella och relevanta artiklar och besvarar därmed syftet (Kristensson, 2014; Backman, 2016). Gadoliniumretention är fortfarande ett okänt område, det testas även på djur för att få svar på denna fråga. Artiklar som rapporterar studier om Gadoliniumretention på djur har exkluderats. Att inte använda alla tillgängliga artiklar kan vara en svaghet i studien, således en datamättnad har inte uppnåtts.

I första hand söktes artiklar i PubMed. En ytterligare artikelsökning genomfördes i CINAHL. Sökorden som har använts i databasen PubMed är inte exakt desamma som de sökorden som har använts i databasen CINAHL. Databaserna är inte uppbyggda på exakt samma sätt och vid sökningen föreslås olika sökord. Önskemålet har varit att finna i CINAHL åtminstone en artikel som erbjuder ytterligare information om Gadoliniumretention. Dock sökningen gav inte fler relevanta artiklar. Artiklarna har laddats ner och har därefter kvalitetsgranskats enligt Willmans et al. (2016). Det finns inte frågor som passar exakt till alla studier därför är det rekommenderat att frågorna anpassas till studien. Åtta frågor har använts utav de elva frågorna som Willmans et al. (2016) rekommenderar till kvalitativgranskning av kvantitativa studier och utav dessa har två frågor modifierats. Resterande tre frågor har uppskattats vara irrelevanta till den föreliggande studie. Willmans et al. (2016) frågor till kvalitetsgranskning för studier med kvantitativ metod har lagts i bilaga 2 och de tre frågor som exkluderat är markerade. Tack vare det stora artikelurvalet har författaren kunnat välja artiklar av hög kvalitet, vilket ökar också studiens validitet och reliabilitet.

Enligt vissa rapporter deponeras Gadolinium i de flesta organ i kroppen (Semelka et al., 2016b). Den föreliggande vetenskapliga litteraturöversikt har begränsats enbart till

Gadoliniumretention i hjärnan, vilket har ytterligare reducerat antalet genererade artiklar. Gd-KM administreras intravenöst och hamnar bland annat i patientens hjärna. DN och GP fungerar som metallförråd i kroppen. Det är väl känt att metaller har stor tendens att deponeras i just de kroppsdelarna mer än andra kroppsdelar (Popescu et al., 2009; McDonald et al. 2017). Detta var anledningen att skriva om just Gadoliniumretention i hjärna och dessutom är hjärnan en av kroppens vitala organ.

Litteraturstudier är sekundära källor och medför inte lika stor vetenskaplig tillförlitlighet som primärkällorna gör. I litteraturstudier sammanställs primära källor, det är studier som andra författare har genomfört (Kristensson, 2014; Willman et al. 2016). Artiklar som behandlar enstaka fall har också exkluderats. Willman et al. (2016) bedömer studier som behandlar enskilda fall att de inte har lika högt vetenskapligt värde som kohortstudier och inte kan generaliseras. För att erhålla bredare kunskap över problemet har artikelvalet inte enbart fokuserats på Gadoliniumretention utan också på de biverkningar som den orsakar. Dessutom har studier valts som handlar om forskning på både barn och vuxna patienter som har undersökts med olika Gd-KM. Det finns inga Gadoliniumdoser anpassade till barn och vuxna utan kontrastmedeldosen anpassas individuellt beroende på patientens vikt vilket har gjort det möjligt att använda studier utförda på både barn och vuxna. Dessutom har forskarna använt olika undersökningsmetoder i identifieringen av Gadoliniumretention i patienternas hjärnor. Enligt Willmans et al. (2016) är det lönlöst att söka efter den perfekta studien, risken för bias kan ändå finnas. De använda vetenskapliga artiklarna har utförts i olika länder, fyra i USA, fyra i Tyskland, två i Italien och en i Kina. Till resultatet har artiklarnas metoder och resultat analyserats hur de förhåller sig till varandra.

Diskussion av framtaget resultat

Genom en artikelöverblick kan det konstateras att Gadoliniumretention i hjärnan har funnits i de flesta av studierna där både linjära och makrocycliska kontrastmedel har använts (McDonald et al., 2017; Zhang et al., 2017; Hu et al., 2016; Splendiani et al., 2017; Schlemm et al., 2017; Young, et al., 2017). Radbruch et al. (2017) och Tibussek et al. (2017) fann att makrocycliska kontrastmedel inte gav någon Gd-retention i hjärnan. Ett undantag från de andra tio studier gör Semelka et al. (2016b) som i sin online enkätstudie har undersökt negativa biverkningar på njurfriska patienter med konstaterad Gadoliniumretention i hjärnan.

Hos patienter som har administrerats linjära kontrastmedel har Gadoliniumretention konstaterats (McDonald et al., 2017; Hu et al., 2016; Zhang, et al., 2017; Schlemm, et al., 2016; Young, et al., 2017). Dock Schneider, et al. (2017) visar att patienter som fått halv dos av det linjära kontrastmedlet, Multihance[®] inte har påvisat Gadoliniumretention i DN och GP. Medan Hu et al. (2016) har funnit en signifikant ökning i signalintensiteten i DN och GP vid en standard dos administrering med Magnevist[®]. Schneider, et al. (2017) har bedömt att i Hu et al. (2016) studie har administrerats Magnevist[®] standarddos på 0.1 mmol/kg till patienterna och i Schneider, et al. (2017) studie har Multihance[®] halv dos administrerats, vilket inte elimineras enbart via njurar utan också upp till 5% elimineras via levern. Trots att patienter har fått halv dos Multihance[®], har det ändå kunnat framkalla en hög T1-relaxation. Schneider, et al. (2017) tror att Hu et al. (2017) som har funnit högre signalintensitet på T1-viktade bilder utan Gd-KM kan bero på patienternas skadade blod-hjärnbarriären. En standard dos har möjligen varit för hög och har haft en avgörande roll till Gadoliniumretentionen.

Enligt somliga författare är det fortfarande oklart om Gd-KM passerar blod-hjärnbarriären och i så fall hur detta sker. Deras studier har genomförts enbart på råttor och de har konstaterat att Gadolinium (metaller) transporteras till hjärnan via liquor och därmed misstänker forskarna att Gadolinium hamnar i människohjärnan via samma väg (Aoki, Wu, Silva, Lynch, Koretsky, 2004; Kanda et al., (2017)). Som tidigare nämnt är Gadolinium en metall och GP i basala ganglierna och DN i cerebellum fungerar som metallförråd i kroppen, det är avgörande för kroppens normala funktion. DN är ett förråd till koppar lokaliserad i periferin och järn och zink lokaliserad centralt. Detta kan vara en anledning att Gadolinium lagras i högre koncentrationer i just dessa vävnader. Dessutom kan Gadolinium friges från sina ligander och positiv laddade zinkjoner (Zn^{+2}) kan genom en kemisk reaktion ta över Gadoliniums plats (Gd^{+3}), (Hao et al., 2012; Popescu et al., 2009; Kanda et al., 2017).

I en retrospektiv studie har McDonald et al. (2017) odlat hjärnvävnadsprov på fem postmortem patienter, och har identifierat Gadoliniumretention i DN och GP. Jämfört med de andra tio artiklar är McDonalds et al. (2017) forskningsresultat mest säker och påtagligen bevisar Gadoliniumretention i hjärnan. I McDonald et al. (2017) studie har enbart patienter som har administrerats med linjära Gd-KM undersökts. När forskare har odlat hjärnvävnad (McDonald et al. 2017) har de konstaterat Gadoliniumretention, dock har de inte kunnat konstatera patologiska förändringar i hjärnan. Enligt McDonald et al. (2017) kan Gadoliniumretention bli varaktig under hela människans liv hos patienter som har fått mer än

fyra doser Gd-KM och uppstår även om patienten saknar intrakraniella abnormiteter vilka kan försvaga blod-hjärnbarriären. Annan studie med samma resultat som McDonalds et al. (2017) är Perrottas et al. (2017) studie som har rapporterat att obduktioner har visat att gadolinium fortfarande kan ackumuleras utan att MR-undersökningar kan bevisa någon Gadoliniumretention.

Makrocycliska kontrastmedel har bedömts vara mer stabila just på grund av dess kemiska förening där Gadolinium är omringad i en burliknandestruktur av sina ligander som förhindrar Gadolinium att frigöras och förenas med andra ämne i kroppen (Tibussek, et al. 2017; Radbruch et al., 2017). Även vid administrering av makrocycliskt kontrastmedel rekommenderar Ranga, Agarwal & Garg (2017) att behålla lägsta möjliga dosen. Fördelarna med att använda kontrastmedel ska alltid överträffa riskerna. Trots att det makrocycliska kontrastmedlet är stabilare bör användningen inte överskridas, det kan finnas alltid oförutsedda risker (Ranga, et al. 2017).

Andra forskare (Tibussek, et al. 2017; Radbruch et al., 2017) har misstänkt att den makrocycliska Gd-KM eliminering ur kroppen kan också bero på att *wash-out* effekten, således att Gd-KM har eliminerats ur kroppen via njurar under en viss tid, vilket innebär mindre risk för biverkningar och Gadoliniumretention. Splendiani, et al. (2017) har granskat bilder på patienter som fått makrocycliskt kontrastmedel och har observerat med blotta ögat på T1-viktade bilder en ökning av signalintensiteten på DN på 1/3 av patienterna, dock har inte forskningsresultatet påvisat en signifikant ökning. Andra forskare (Agris, Pietsch, och Balzer, 2016) stödjer inte Splendiani, et al. (2017) resultat och hävdar att enbart de linjära kontrastmedlen orsakar Gadoliniumretention. Däremot Stojanov et al. (2016) har rapporterat signifikanta kvantiteter Gadolinium i DN och GP efter administrering med makrocycliska kontrastmedlet Gadovist®. Andra kritiserande forskare (Agris et al., 2016) misstänker anledningen att Stojanov et al. (2016) har erhållit ett uppenbart resultat har varit att multipel skleros (MS) har befunnits i olika stadier och det lägre antalet patienter i studien.

Enligt forskarna kan både makrocycliska och linjära kontrastmedel användas om lägre dos än standarddosen används (Conte, et al., 2017; Schneider, et al., 2017; Tibussek, et al. 2017; Radbruch et al., 2017). Forskare har bevisat att även linjärt kontrastmedel i lägre dos inte orsakar Gadoliniumretention (Schneider, et al., 2017). Schneider, et al. (2017) refererar till *American College of Radiology* och deras *Manual on Contrast Media* som rekommenderar en

noggrann övervägning mellan den kliniska fördelen och den potentiella risken som MRT-undersökning med Gd-KM medför. Schneider, et al. (2017) bekräftar att en halv dos Mutihance[®] är säker och effektiv för både diagnos och för patienter som behöver regelbundet uppföljning. Forskarna är också medvetna om att makrocycliska kontrastmedel utgör en mindre risk för biverkningar och tack vare den kemiska föreningen, är de mindre benägna att lagras sig i DN och GP (Conte, et al., 2017; Schneider, et al., 2017).

MRT-undersökningar har successivt ökat under åren och de detaljrika bilderna har säkerställt diagnosen för miljoner patienter. Trots den stora fördelen som MRT medför kan Gd-KM som används vid undersökningarna orsaka allvarliga biverkningar (Semelka et al. 2016b). Det finns fortfarande en stor osäkerhet kring användningen av Gd-KM. Det som framkommit är att barns hjärnor är känsligare för toxiner. Dessutom en långvarig Gadoliniumretention i hjärnan kan påverka barnens neurologiska utveckling, enligt Young, et al. (2017).

I Semelka et al. (2016b) rapporterar respondenter negativa biverkningar online efter undersökningar med Gd-KM. Forskarna kallar studiens resultat, Gadolinium deposition disease (GDD). Semelka et al. (2016b) refererar till en vetenskaplig rapport där Gathings, Reddy, Santa Cruz, & Brodell (2015) beskriver histologiska egenskaper vilka de har observerat hos patienter med normal njurfunktion som forskarna kallar Gadolinium associerad plack (Gadolinium Associated Plaques). Ur klinisk synvinkel är gadoliniumretentionens effekter på mänskliga hjärnfunktioner och speciellt cerebellära funktioner nästan helt okända. Endast två fall av gadoliniuminducerad encefalopati (försämrad hjärnfunktion) har rapporterats. Däremot flera publikationer rapporterar Gadoliniumretention med flera neurologiska symtom som huvudvärk och diffusa smärtor (Perrotta et al. 2017).

Den här vetenskapliga litteraturoversiktets resultat överensstämmer med European Medicines Agency (EMA), (2017) beslut beträffande både de linjära och makrocycliska Gd-KM användning. Enligt EMA (2017) saknas evidens om långsiktig Gadoliniumretention i hjärnvävnad utgör risker för patienter. Således rekommenderar EMA att linjära kontrastmedel inte längre får användas inom EU med undantag av två linjära Gd-KM, Primovist[®] och Multihance[®]. Primovist[®] är ett läkemedel av medelhög risk dock anses att det har unika egenskaper och används enbart till leverundersökningar, läkemedlet elimineras både via lever och njurar (Läkemedelsverket, 2017; Svensk förening för medicinsk radiologi, [SFMR], 2018). Däremot kan Primovist[®] sänka patientens GFR (Conte et al. 2017). Schneider, et al.

(2017) har genomfört en liknande studie och där det linjära kontrastmedlet Multihance® halv dos har använts vid leverundersökningar och inte har konstaterat GFR-försämringar.

EMA (2017) har rekommenderat vissa begränsningar och tillfälliga återkallelser för linjära Gd-KM för att förebygga Gadoliniumretention i hjärnan och dess negativa biverkningar. Gd-KM bör användas om läkemedlet spelar en avgörande roll för diagnostiken och alltid ska lägsta möjliga dos användas. Linjära Gd-KM, Magnevist®, Omniscan® och Optimark® har tillfälligt återkallats inom Europeiska Unionen (FASS, 2017; Läkemedelsverket, 2017; EMA, 2017). En lista över de Gd-KM vilka enligt EMA tillfälligt återkallas och de som kan användas i fortsättningen åskådliggörs i tabell 4.

Tabell 4. Gadolinium administration enligt EMA, november 2017.

Substans	Läkemedel	Typ (läkemedelsform)	Rekommendation	Kommentar
Gadopentetsyra	Magnevist	Linjär (i.v)	Återkallas tillfälligt	
Gadodiamid	Omniscan	Linjär (i.v)	Återkallas tillfälligt	
Gadoversetamid	Optimark	Linjär (i.v)	Återkallas tillfälligt	Marknadsförs inte i Sverige
Gadobensyra	MultiHance	Linjär (i.v)	Begränsad användning till leverundersökningar	
Gadoxetinsyra	Primovist	Linjär (i.v)	Ingen förändring	Används sedan tidigare enbart för leverundersökningar
Gadopentetsyra	Magnevist	Linjär (i.a)	Ingen förändring	
Gadoteridol	ProHance	Makrocyclisk (i.v.)	Ingen förändring	
Gadoterinsyra	Dotarem	Makrocyclisk (i.v.)	Ingen förändring	
Gadobutrol	Gadovist	Makrocyclisk (i.v.)	Ingen förändring	

Gadoliniumretention uppstår och orsakar en lång rad negativa biverkningar i olika delar av kroppen inklusive hjärnan (Semelka et al. 2016b; Perrotta et al. 2017). Detta resultat underlättar att bedöma vilka Gd-KM som kan användas för att minimera risken för Gadoliniumretention och biverkningar. Om linjära Gd-KM är absolut nödvändigt att användas, bör det användas en lägre dos än standarddosen. När Primovist® används vid leverundersökningar bör den ansvarige vårdpersonalen ha det i åtanke att detta kontrastmedel kan orsaka njurskador (Conte, et al. 2017) eller använda Multihance® halv dos som inte har vetenskapligt bevisat GFR-försämringar (Schneider, et al. 2017). Vid de andra

undersökningar bör makrocycliska Gd-KM användas framför allt Dotarem[®] som har vetenskapligt bevisats att vara stabilt, det innebär att det är mindre benägen att lagras i hjärnan vilket kan orsaka negativa biverkningar (Schlemm et al., 2017; Tibussek et al., 2017; Radbruch et al., 2017). Således administreringen av Gd-KM bör utföras med mycket försiktighet och noggrannhet med hänsyn till senaste forskningsrönen för att så mycket så möjligt undvika negativa biverkningar enligt Semelka et al. (2016) och Schneider, et al. (2017). Gadoliniumretention kan minimeras framförallt vid MRT-undersökningar av barn genom att använda kontrastmedel Dotarem[®] med tanke på att deras hjärna är under utveckling (Radbruch et al., 2017; Young et al., 2017).

Slutsats och kliniska implikationer

För närvarande finns enbart delvis kännedom att Gd-KM orsakar vissa biverkningar i hjärnan som är mer eller mindre stora beroende på patientens njurfunktion och typen av kontrastmedel. Det saknas fortfarande tillräckligt vetenskapligt bevis och kunskap om allt som händer i kroppen efter en MRT-undersökning med Gd-KM. För att minimera, om det inte är möjligt att helt eliminera riskerna vid administreringen av Gd-KM, är mer kunskap inom detta område nödvändigt (Burke, et al., 2016). Röntgensjuksköterskor använder dagligen kontrastmedel vid MRT-undersökningar och en djup kännedom om kontrastmedlet är absolut nödvändigt för att arbeta förebyggande för patienters säkerhet (PSL, SFS 2010:659), tillhandahålla en god och säker vård, (SFR, 2012) och för att undvika risker för vårdskador (Socialstyrelsen, 2017). Inför varje undersökning ställer röntgensjuksköterskan en rad standardfrågor relaterade till Gd-KM, informerar patienten fördelen med att använda Gd-KM och riskerna som den kan medföra.

Den här studiens resultat ger röntgensjuksköterskan värdefull information om Gd-KM:s egenskaper. Det är viktigt att inför undersökningen informera patienten om Gd-KM verkan i kroppen, dess roll i undersökningen och eventuella negativa biverkningar som läkemedlet kan orsaka. Röntgensjuksköterskan använder också denna kunskap för att vara uppmärksam till doserna som administreras och typen av Gd-KM. Det är viktigt att vissa patienter med nedsatt njurfunktion får en lägre dos och helst ett makrocycliskt Gd-KM som är mer stabilt och mindre benägen att lagras i hjärnan eller resten av kroppen. Vissa linjära Gd-KM kan vara direkt skadliga för redan sviktade njurar, som exempelvis Primovist[®], därför är en noggrann information om patientens njurfunktion inför undersökningen är oumbärlig. Den här typen av problematik diskuteras oftast med en radiolog och sedan i samråd med radiologen kan

röntgensjuksköterskan beräkna en individuell anpassad dos till patienten (SFMR, 2018). EMA, (2017) rekommenderar också att vissa linjära kontrastmedel som Optimark[®] ska tillfälligt sättas ut tills de producerande företagen kan bevisa att dessa kontrastmedel inte längre är skadliga för patienterna. Således är det viktigt att följa EMA:s (2017) rekommendationer och i första hand använda de makrocycliska kontrastmedel och även de linjära när de är absolut nödvändiga med lägsta möjliga dos när fördelarna överskrider riskerna.

Författarnas arbetsfördelning

Denna vetenskapliga litteraturöversikt har utförts enbart av en student.

Referenser:

* referenser som har använts i resultatet

Agris, J., Pietsch, H., Balzer, T. (2016) What evidence is there that gadobutrol causes increasing signal intensity within the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1 W MRI

in patients with RRMS? *Eur Radiol* 26:816–817. DOI 10.1007/s00330-015-4019-2

Altun, E., Martin, D. R., Wertman, R., Lugo-Somolinos, A., Fuller, E. R., Semelka, R. C. (2009). Nephrogenic Systemic Fibrosis: Change in Incidence Following a Switch in Gadolinium Agents and Adoption of a Gadolinium Policy—Report from Two U.S. Universities. *Radiology*, 253(3):689-96. doi.org/10.1148/radiol.2533090649

Aoki, I., Wu, Y-J. L., Silva, A. C., Lynch, R. M., Koretsky, A. P. (2004). In vivo detection of neuroarchitecture in the rodent brain using manganese-enhanced MRI. *NeuroImage*. 22(3):1046-59. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.031

Backman, J. (2016). *Rapporter och uppsatser*. Lund: Studentlitteratur

Berglund, E., Jönsson, B-A. (2007). *Medicinsk fysik*. Lund: Studentlitteratur

Blomqvist, L. (2008) kap. 6. *Kontrastmedel. 6.3 Kontrastmedel vid magnetisk resonanstomografi*. Aspelin, & Pettersson (Red.), *Radiologi*. (135-151) Lund: Studentlitteratur.

Bond, K. M., Brinjikji, W., Eckel, L. J., Kallmes, D. F., McDonald, R. J., Carr, C. M. (2017) Dentate Update: Imaging Features of Entities That Affect the Dentate Nucleus. *American journal of neuroradiology*. 38(8):1467-1474. doi: 10.3174/ajnr.A5138

Burke, L. M. B., Ramalho, M., AlObaidy M., Chang E., Jay, M., Semelka R. C. (2016) Self-reported gadolinium toxicity: A survey of patients with chronic symptoms. *Magnetic Resonance Imaging* 34 1078–1080. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2016.05.005>

*Conte, G., Preda, L., Cocorocchio, E., Raimondi, S., Giannitto, C., Minotti, M., De Piano, F., Petralia, G., Ferrucci, P. F., Bellomi, M. (2017). Signal intensity change on unenhanced T1-weighted images in dentate nucleus and globus pallidus after multiple administrations of gadoxetate disodium: an intraindividual comparative study. *European Radiology*. 27(10):4372-4378. doi: 10.1007/s00330-017-4810-3.

European Medicines Agency, (2017) *EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scan*. Hämtad den 01 december. 2018 https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/emas-final-opinion-confirms-restrictions-use-linear-gadolinium-agents-body-scans_en.pdf.

Farmaceutiska Specialiteter i Sverige, FASS, (2017). *Dotarem*[®]. Hämtad den 17 november 2018 från <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=19951025000033&userType=0>.

Friberg, F. (2006) *Dags för uppsats: vägledning för litteraturbaserade examensarbeten*. Lund: Studentlitteratur AB.

Gathings, R. M., Reddy, R., Santa Cruz D., Brodell, R. T. (2015) Gadolinium-Associated Plaques. A new, distinctive clinical entity. *JAMA Dermatol.* 151(3):316–9. doi:10.1001/jamadermatol.2014.2660.

Hao, D., Ai, T., Goerner, F., Hu, X., Runge, V.M., & Tweedle, M. (2012) MRI contrast agents: basic chemistry and safety. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 36(5):1060-71. doi: 10.1002/jmri.23725.

*Hu, H. H., Pokorney, A., Towbin, R. B., Miller, J. H. (2016). Increased signal intensities in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted images: evidence in children undergoing multiple gadolinium MRI exams. *Pediatric radiology.* 46(11):1590-8. doi: 10.1007/s00247-016-3646-3.

Ittrich, H., Peldschus, K., Raabe, N., Kaul, M., Adam G. (2013) Superparamagnetic iron oxide nanoparticles in biomedicine: applications and developments in diagnostics and therapy. *Fortschritte auf dem gebiet der röntgenstrahlen und ther nuklearmedizin.* 185(12):1149-66. doi: 10.1055/s-0033-1335438

Kahn, J., Posch, H., Steffen, I. G. (2017) Is there long-term signal intensity increase in the central nervous system on T1-weighted images after MR imaging with the hepatospecific contrast agent gadoxetic acid? A cross-sectional study in 91 patients. *Radiology.* doi:10.1148/radiol.20161625

Kanda, T., Nakai, Y., Oba, H., Toyoda, K., Kitajima, K., Furui, S. (2016). Gadolinium deposition in the brain. *Magnetic resonance imaging,* 34(10), 1346–1350. doi: 10.1016/j.mri.2016.08.024

Kanda, T., Nakai, Y., Hagiwara, A., Oba, H., Toyoda, K., Furui, S. (2017). Distribution and chemical forms of gadolinium in the brain: a review. *The British journal of radiology.* 90(1079):20170115. doi: 10.1259/bjr.20170115

Kanda T, Oba H, Toyoda K (2016) Recent advances in understanding gadolinium retention in the brain. *AJNR Am Journal of Neuroradiology.* 37(1):E1-2. doi: 10.3174/ajnr.A4586.

Karabulut, N. (2015). Gadolinium deposition in the brain: another concern regarding gadolinium-based contrast agents. *Diagnostic and Interventional Radiology.* 21(4):269-70. doi: 10.5152/dir.2015.001.

Kristensson, J. (2014). *Handbok i uppsatsskrivande och forskningsmetodik för studenter inom hälso- och vårdvetenskap.* Stockholm: Natur och Kultur

Läkemedelsverket (2017) *EMA bekräftar begränsad användning av linjära gadoliniumkontrastmedel för MR-undersökning.* Hämtad den 17 november 2018 från <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2017/EMA-bekraftar-begransad-anvandning-av-linjara-gadoliniumkontrastmedel-for-MR-undersokning/>

*McDonald, R. J., McDonald, J. S., Kallmes, D. F., Jentoft, M. E., Murray, D. L., Thielen, K. R., Williamson, E. E., Eckel, L. J. (2017) Gadolinium deposition in human brain tissues after contrast-enhanced MR imaging in adult patients without intracranial abnormalities. *Radiology.* 285(2):546-554. doi: 10.1148/radiol.2017161595.

Nowosielski, M., Radbruch, A. (2015) The emerging role of advanced neuroimaging techniques for brain metastases. *Chinese clinical oncology*. 4(2):23. doi: 10.3978/j.issn.2304-3865.2015.05.04.

Patel, R., Davidson, B. (2003) *Forskningsmetodikens grunder*. Lund: Studentlitteratur

Patientsäkerhetslag (SFS nr: 2010:659). Hämtad den 18 december 2018 från Riksdagens webbplats: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/patientsakerhetslag-2010659_sfs-2010-659

Perrotta, G., Metens, T., Absil, J., Lemort, M., Manto M. (2017). Absence of clinical cerebellar syndrome after serial injections of more than 20 doses of gadoterate, a macrocyclic GBCA: a monocenter retrospective study. *Journal of neurology*. 2277-2283. doi: 10.1007/s00415-017-8631-8

Popescu, B. F. Gh., Robinson, C. A., Rajput, A., Rajput, A. H., Harder, S. L., Nichol, H. (2009). Iron, Copper, and Zinc Distribution of the Cerebellum. *Cerebellum*. 8:74–79. doi: 10.1007/s12311-008-0091-3

Potts, J., Lisonkova, S., Murphy, D. T., Lim, K. (2017) Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *The Journal of Pediatrics*. 180:291-294. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.10.061.

*Radbruch, A., Robert, Haase, R., Kickingereeder, P., Bäumer, P., Bickelhaupt S., Paech D., Wick, W., Schlemmer, H-P., Seitz, A., Bendszus, M. (2017). Pediatric Brain: no Increased signal intensity in the dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images after consecutive exposure to a macrocyclic gadolinium-based contrast agent. *Radiology*. 283(3):828-836. doi: 10.1148/radiol.2017162980.

Ranga, A., Agarwal, Y., Garg, K. J. (2017) Gadolinium based contrast agents in current practice: Risks of accumulation and toxicity in patients with normal renal function. *Indian J Radiol Imaging* 27. (2): 141–147. doi: 10.4103/0971-3026.209212

*Schlemm, L., Chien, C., Bellmann-Strobl, J., Dörr, J., Wuerfel, J., Brandt, A.U., Friedemann, P., Scheel, M. (2017). Gadopentetate but not gadobutrol accumulates in the dentate nucleus of multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis journal*. 23(7):963-972. doi: 10.1177/1352458516670738.

*Schneider, G.K., Stroeder, J., Roditi, G., Colosimo, C., Armstrong, P., Martucci, M., Buecker, A., Raczeck, P. (2017). T1 Signal measurements in pediatric brain: findings after multiple exposures to gadobenate dimeglumine for imaging of nonneurologic disease. *American Journal of Neuroradiology*. 38(9):1799-1806. doi: 10.3174/ajnr.A5270.

Semelka, R.C., Ramalho, M., Jay, M. (2016a). Summary of special issue on gadolinium bioeffects and toxicity with a look to the future. *Magnetic resonance imaging*. 34(10):1399-1401. doi: 10.1016/j.mri.2016.09.002.

*Semelka, R. C., Ramalho, J., Vakharia, A., AlObaidy, M., Burke, L. M., Jay, M., Ramalho, M. (2016b). Gadolinium deposition disease: Initial description of a disease that has been

around for a while. *Magnetic Resonance Imaging*. 34(10):1383-1390. doi: 10.1016/j.mri.2016.07.016

*Splendiani, A., Perri, M., Marsecano, C., Vellucci, V., Michelini, G., Barile, B., Di Cesare, E. (2017). Effects of serial macrocyclic-based contrast materials gadoterate meglumine and gadobutrol administrations on gadolinium-related dentate nuclei signal increases in unenhanced T1-weighted brain: a retrospective study in 158 multiple sclerosis (MS) patients. *La Radiologia medica*. 123(2):125-134. doi: 10.1007/s11547-017-0816-9.

Socialstyrelsen, (2017) *Definitionen av patientsäkerhet och vårdskada*. Hämtad den 18 februari 2019 från <https://patientsakerhet.socialstyrelsen.se/om-patientsakerhet/definitionen-av-patientsakerhet-och-vardskada>

Stojanov, D.A., Aracki-Trenkic, A., Vojinovic, S., Benedeto-Stojanov, D., Ljubisavljevic, S. (2016). Increasing signal intensity within the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1 W magnetic resonance images in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: correlation with cumulative dose of a macrocyclic gadolinium-based contrast agent, gadobutrol. *European radiology*. doi: 10.1007/s00330-015-3879-9.

Svensk förening för medicinsk radiologi, SFMR (2018). *Kontrastmedel rekommendationer*. Hämtad den 01 december 2018. <http://www.sfmr.se/sidor/kontrastmedelsrekommendationer/>

Svensk förening för röntgensjuksköterskor, SFS (2012). *Kompetensbeskrivning för legitimerade röntgensjuksköterskor*. Hämtad den 13 november 2018 från http://www.swedrad.com/f_start/

*Tibussek, D., Rademacher, C., Caspers, J., Turowski, B., Schaper, J., Antoch, G., Klee, D. (2017). Gadolinium brain deposition after macrocyclic gadolinium administration: a pediatric case-control study. *Radiology*. 285(1):223-230. doi: 10.1148/radiol.2017161151.

Vetenskapsrådet, (2017). God forskningssed. Hämtad den 2 februari 2019. <https://www.vr.se/analys-och-uppdrag/vi-analyserar-och-utvarderar/alla-publikationer/publikationer/2017-08-29-god-forskningssed.html>

Willman, A., Bahtsevani, C., Nilsson, R., Sandström, B. (2016). *Evidensbaserad Omvårdnad: en bro mellan forskning och klinisk praktik*. Lund: Studentlitteratur.

World Medical Association, WMA, (2006). *International code of medical ethics*. Hämtad den 2 februari 2019. <https://www.wma.net/policies-post/wma-international-code-of-medical-ethics/>

*Young, J. R., Orsoz, I., Franke, M. A., Kim, H. J., Woodworth, D., Ellington, B. M., Salamon, N., Pope, W. B. (2017). Gadolinium deposition in the paediatric brain: T1-weighted hyperintensity within the dentate nucleus following repeated gadolinium-based contrast agent administration. *Clinical Radiology*. 73(3):290-295. doi: 10.1016/j.crad.2017.11.005.

*Zhang, Y., Cao, Y., Shih, G. L., Hecht, E. M., Prince, M. R. (2017). Extent of Signal Hyperintensity on Unenhanced T1-weighted Brain MR Images after More than 35 Administrations of Linear Gadolinium-based Contrast Agents. *Radiology*. 282(2):516-525. doi: 10.1148/radiol.2016152864

Bilaga 1

Artikel, År, Tidskrift	Författare	Syfte	Metod	Resultat	Artikel kvalitet
<p>1</p> <p>Gadolinium deposition disease: Initial description of a disease that has been around for a while.</p> <p>Magnetic Resonance Imaging</p> <p>2016</p>	Semelka, R. C., Ramalho, J., Vakharia, A., AlObaidy, M., Burke, L. M., Jay, M., Ramalho, M.	Att beskriva de kliniska manifestationerna av gadoliniumtoxicitet hos patienter med normal njurfunktion.	42 patienter har deltagit i en online anonymenkät. Patienterna fick besvara frågorna endast om de har haft normal njurfunktion och bevisat Gadoliniumretention i kroppen. Institutionellt granskningsgodkännande har erhållits. Enkäten har bestått av 18 frågor som: antalet Gd-KM administrationer och när har symptomen börjat och deras duration.	Gadolinium toxicitet har förekommit efter Gd-KM administrering hos 41 respondenter. Respondenterna fick huvudvärk, metallisk smak, förhårdnad- och missfärgad hud, både central och periferisk smärta. Hos alla respondenter har symtomen börjat minska från 4 månader till 8 år. Baserat på resultatet föreslår författarna ett namn på dessa sjukdomar som förekommer hos personer med normal njurfunktion och drabbade av Gadolinium toxicitet, <i>Gadolinium deposition disease (GDD)</i> .	Hög
<p>2</p> <p>Gadolinium deposition in human brain tissues after contrast-enhanced MR imaging in adult patients without intracranial abnormalities</p> <p>Radiology</p> <p>2017</p>	McDonald, R. J., McDonald, J. S., Kallmes, D. F., Jentoft, M., Paolini, M. A., Murray, D. L., Williamson, E. E., Eckel, L. J.	Syftet har varit att avgöra om deponering av Gd-KM hos patienter med neurala abnormiteter kan bero på deras blod hjärnbarriären, BBB genom att jämföra dem med personer med normal hjärnfunktion som har genomgått MRT undersökning utan kontrastmedel.	Forskarna har erhållit patienternas antemortem medgivande och institutionens etiska godkännande. Forskarna har odlat vävnadsprover från hjärnan på fem postmortem patienter som har genomgått 4 – 18 MRT undersökningar med Gd-KM mellan åren 2005 – 2015. De har jämfört vävnadsproverna med andra patienters vävnadsprover som har genomgått minst en MRT undersökning utan Gd-KM (<i>Gadolinium naive</i>). Neuronal vävnader från <i>dentate nuclei</i> , <i>pons</i> , <i>globus pallidus</i> och <i>thalamus</i> har tagits och analyserats för att kvantifiera, lokalisera och utvärdera effekterna av Gadoliniumretentionen.	Postmortem patienternas neurala vävnad har innehållit 0,1–19,4 mg/g Gadolinium. McDonald et al. (2017) har lokaliserat Gadoliniumdeposition i kapillärendotelet, neuron interstitium och hos två patienter även i cellkärnan. Dock har inte konstaterat några skador som Gd-KM har kunnat orsaka. Patienter i kontrollgruppen hade obefintliga nivåer av gadolinium. Gadoliniums närvaro i hjärnvävnad även hos patienter med normal hjärn- och blod hjärnbarriär funktion utmanar forskarnas förståelse om kontrastmedlets distribution i kroppen och dess säkerhet. Studien har utförts på patienter som har administrerats bara linjära Gd-KM. De tyckte att borde de undersöka även personer som fick makrocycliska Gd-KM för att kunna jämföra.	Hög
<p>3</p>	Schneider, G.K., Stroeder, J., Roditi, G.,	Studiens syfte har varit att avgöra om signalförändringar i	Denna prospektiva studie har godkänts av institutions-kommittén. Forskarna har erhållit samtycke för användning av	Inga signifikanta T1- signalskillnader noterades mellan undersökningsgruppen och	

<p>T1 Signal measurements in pediatric brain: findings after multiple exposures to gadobenate dimeglumine for imaging of nonneurologic disease</p> <p>American Journal of Neuroradiology</p> <p>2017</p>	<p>Colosimo, C., Armstrong, P., Martucci, M., Buecker, A., Raczeck, P.</p>	<p>T1 viktade bilder beror på gadoliniumlagring i hjärnan på icke neurologisksjuka patienter.</p>	<p>bilderna från barnens föräldrar eller andra vårdhavare. I studien har jämförts 34 neurologisk- och njurfriska barnpatienter som fick 5 – 15 Multihance®, 0.05 mmol/kg kroppsvikt, med 24 friska patienter (kontrollgrupp) som inte har fått Gd-KM. Forskarna har jämfört signalintensiteten mellan grupperna på dentate nucleus-pons, globus pallidus-thalamus.</p>	<p>kontrollgruppen när det gäller ålder, vikt eller könsfördelning. Forskarna anser att halv dos, 0.05 mmol/kg Multihance® är säker och effektiv för både diagnos och rutinmässig uppföljning av pediatrik onkologiska patienter. De refererar till <i>American College of Radiology</i> och deras <i>Manual on Contrast Media</i> som rekommenderar en noggrann övervägning mellan den kliniska fördelen och den potentiella risken som MRT-undersökning med Gd-KM utgör.</p>	<p>Hög</p>
<p>4</p> <p>Extent of signal hyperintensity on unenhanced T1-weighted brain MR images after more than 35 administrations of linear gadolinium-based contrast agents</p> <p>2017</p>	<p>Zhang, Y., Cao Y., Shih, G. L., Hecht, E. M., Prince, M. R.</p>	<p>Patienterna har erhållit 35 eller fler linjära Gd-KM. Forskarnas har undersökt signalintensiteten på T1-viktade bilder vid MRT-undersökningar utan kontrastmedel.</p>	<p>Den här retrospektiva studien är etisk godkänt och har fått patient medgivande. I studien har använts 13 vuxna patienters bilder från två sjukhus som har erhållit 35 eller fler MRT-undersökningar med linjär Omniscan®, Multihance® och Magnevist®. Två patienter har exkluderats, de har undersökts med 3 T istället för 1,5 T som de andra har gjort. Bilderna har analyserats av två blindade radiologer oberoende av varandra.</p>	<p>Vid MRT-undersökningen med T1-viktade bilder har forskarna bekräftat ökad signalintensitet i dentate nucleus och globus pallidus och andra delar i hjärnan. De har placerad ROI på undersökta områden och har observerat en ökad signalintensitet med en ökade antal Gd-KM administreringar. Studien har sina svaga sidor då har bara 11 patienter undersökts. Det finns också misstankar om falsk positiva resultat och den ökade signalintensiteten kan bero på medicineringen eller tumören som patienterna har i hjärnan. Forskarna refererar till McDonald et al. som har utfört obduktion och har rapporterat linjär Gd-KM fynd även i <i>pons</i> och <i>thalamus</i>. Därför tror ändå forskarna att den ökade signalintensiteten kan bero på Gd-KM.</p>	<p>Hög</p>
<p>5</p> <p>Signal intensity change on unenhanced T1-weighted images in dentate nucleus and globus pallidus after multiple administrations of gadoxetate disodium:</p>	<p>Conte, G., Preda, L., Cocorocchio, E., Raimondi, S., Giannitto, C., Minotti, M., De Piano, F., Petrulia, G.,</p>	<p>Syftet har varit att undersöka om T1 – viktning utan Gd-KM ger ökad signalintensitet i dentate nucleus och globus pallidus hos patienter som har genomgått flera MRT-</p>	<p>Forskarna har utfört både en retrospektiv och observationsstudie på bara en institution. 18 patienter med melanom (hudcancer) som genomgår MRT-helkroppss-undersökningar med Gd-KM var tredje månad. Patienterna har fått 2 - 18 Gd-KM administrationer, sammanlagt har administrerats 216 gånger Gd-KM.</p>	<p>Forskarna har inte konstaterat någon ökad signalintensitet i dentate nucleus eller globus pallidus efter fler Primovist® administreringar. Undersökningen har utförts med MRT utan kontrastmedel. Forskarna refererar till andra studier (Kahn, Posch, Steffen, et al., 2017) där har konstaterats en ökad signalintensitet i dentate nucleus hos patienter som fick 10 – 37</p>	<p>Hög</p>

<p>an intraindividual comparative study</p> <p>European Radiology</p> <p>2017</p>	<p>Ferrucci, P. F., Bellomi, M.</p>	<p>undersökningar med Primovist®.</p>		<p>administrationer av Primovist® (gadoksetat dinatrium) men inte på patienter som fick mindre än tio administrationer.</p>	
<p>6</p> <p>Gadolinium brain deposition after macrocyclic gadolinium administration: a pediatric case-control study</p> <p>Radiology</p> <p>2017</p>	<p>Tibussek, D., Rademacher, C., Caspers, J., Turowski, B., Schaper, J., Antoch, G., Klee, D.</p>	<p>Patienter har erhållit i genomsnitt 14,2 makrocycliska Gd-KM. Studiens syfte är att ta reda på om det förekommer någon ökad signalintensitet vid MRT-undersökning med T1-sekvenser utan kontrastmedel som en potentiell indikator.</p>	<p>Studien är retrospektiv och har godkänts av Düsseldorf universitetets etiknämnden. Av 185 patienter med hjärtumörer har 24 patienter i ålder 5 – 18 år uppfyllt inklusionskriterierna. Lika många patienter deltog i kontrollgruppen som har matchat i ålder och kön. Kontrollgruppen har inte haft neurologiska sjukdomar och har aldrig fått Gd-KM. Signalintensiteten mätes på T1-viktade bilder utan kontrastmedel på fem regioner i hjärnan (regions of interest, ROI) <i>dentate nucleus, pons, substantia nigra, pulvinar thalami</i> och <i>globus pallidus</i>.</p>	<p>Patienterna fick i genomsnitt 14,2 Gd-KM administrationer. Resultatets undersökning har inte visat några signifikanta skillnader i signalökning när dentate nucleus och globus pallidus jämfördes mellan grupperna. Multipla intravenösa administreringar med makrocycliska kontrastmedel på barn inte var associerade med en mätbar ökning i T1-sekvenser. Forskarna tycker att ytterligare bildbehandling och patologiska studier är nödvändiga för att bekräfta dessa resultat.</p>	<p>Hög</p>
<p>7</p> <p>Increased signal intensities in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted images: evidence in children undergoing multiple gadolinium MRI exams</p> <p>Pediatric radiology</p> <p>2016</p>	<p>Hu, H. H., Pokorney, A., Towbin, R. B., Miller, J. H.</p>	<p>Syftet är att sammanfatta resultatet på 21 barns MRT-undersökningar genomförda med Gd-KM.</p>	<p>Denna retrospektiva studie är godkänt av lokala institutionella granskningskommitté. Studien omfattar 21 barn som har fått 5 – 37 MRT-undersökningar med linjära Magnevist®, standarddos på 0.1 mmol/kg. Patienternas ålder var 0,9 – 14,2 år. Bilderna som användes var 2D spinneko bilder med 1,5 Tesla. När bilderna har undersökts har forskarna ringat in de undersökningsområden så kallade intresseområden (region of interest, ROI) på dentate nucleus och globus pallidus. Signalintensiteterna jämfördes sedan med kontrollgruppens bilder som har aldrig fått Gd-KM.</p>	<p>Signalintensitetsförhållandena har ökat mellan de första MRT-undersökningarna med Magnevist® och de senaste likadana undersökningar hos alla 21 patienter. Signalintensiteten har också varit högre jämfört med kontrollgruppen i båda områden, dentate nucleus och globus pallidus. Forskningens resultat på barn är överensstämmande med de forskningsresultat utförda på vuxna vilket tyder på eventuell gadoliniumlagring i hjärnan (Karabulut, N. 2015; Kanda, T., Oba, H., Toyoda, K. 2016).</p>	<p>Hög</p>
<p>8</p>	<p>Splendiani, A., Perri, M.,</p>	<p>Studiens syfte är att med T1-viktning mäta</p>	<p>Denna retrospektivstudie godkändes av institutionskommittén. Forskarna har utfört en granskning av PACS-databasen</p>	<p>Forskarna har konstaterat en ökning av signalintensiteten mellan den första och sista MRT-undersökningen med Gd-</p>	

<p>Effects of serial macrocyclic-based contrast materials gadoterate meglumine and gadobutrol administrations on gadolinium-related dentate nuclei signal increases in unenhanced T1-weighted brain: a retrospective study in 158 multiple sclerosis (MS) patients</p> <p>La Radiologica medica</p> <p>2017</p>	<p>Marsecano, C., Vellucci, V., Michellini, G., Barile, B., Di Cesare, E.</p>	<p>signalintensiteten på vuxna patienter med bekräftad MS som har administrerats flera gadolinium-baserat makrocycliska kontrastmedel Dotarem[®](gadoterat meglumin) och Gadovist[®] (gadobutrol). Syftet var också att jämföra resultatet med andra studiens resultat genomförda med linjära Gd-KM.</p>	<p>från 1 mars 2007 – 31 juli 2016 och har funnit 158 MS patienter där 81 fick Dotarem[®] och de andra 77 fick Gadovist[®], vilka är makrocycliska gadoliniumbaserade kontrastmedel.</p>	<p>KM på dentate nucleus till pons. Trots att det inte har varit en statistiskt signifikant skillnad har en ökad signalintensitet varit synligt på T1-viktade bilder hos en tredje del av patienterna som fick minst fem Gd-KM administreringar. Forskare har fokuserat främst på dentate nucleus och globus pallidus eftersom i dessa hjärnområden är T1 – hyperintensitet mer uppenbar.</p>	<p>Hög</p>
<p>9</p> <p>Gadopentetate but not gadobutrol accumulates in the dentate nucleus of multiple sclerosis patients</p> <p>Multiple sclerosis journal</p> <p>2017</p>	<p>Schlemm, L., Chien, C., Bellmann-Strobl, J., Dörr, J., Wuerfel, J., Brandt, A.U., Friedemann, P., Scheel, M.</p>	<p>Syftet var att pröva hypotesen att vid T1-viktning utan kontrastmedel, dentate nucleus hyperintensitet beror på tidiga Gd-KM administrering hos MS patienter.</p>	<p>I denna prospektiva kohortstudie har deltagit 97 multiskleros patienter. Forskarna har beräknat signalintensiteten på dentate nucleus till pons för 265 MRT-undersökningar med T1-viktning med och utan administrering av Gd-KM. Patienterna fick antingen linjär Gd-KM eller makrocyclisk Gd-KM. Ingen av patienterna har haft nedsatt njurfunktion. Tre patienter som hade lesioner i just dentate nucleus har exkluderats från studien.</p>	<p>Forskarna har upptäckt att patienter som erhållit linjär Gd-KM (gadopentetat-dimeglumin) har signalintensiteten fått en signifikant ökning mellan patientens första- och sista undersökning. De har följt undersökningarnas utveckling och har konstaterat en ökande intensitetsskillnad skillnad med en ökning av antalet MRT undersökningar med linjära kontrastmedlet Magnevist[®]. Ingen ökning av signalintensiteten har observerats efter administrering av makrocyclisk Gadovist[®].</p>	<p>Hög</p>
<p>10</p> <p>Gadolinium deposition in the paediatric brain: T1-weighted hyperintensity within the dentate</p>	<p>Young, J. R., Orsoz, I., Franke, M. A., Kim, H. J., Woodworth, D., Ellington, B. M., Salamon, N., Pope, W. B.</p>	<p>Syftet var att finna en relation mellan upprepade administrering av Gd-KM och ökad signalintensitet i dentate nucleus T1-viktade bilder framtagna på barn.</p>	<p>Anledningen till forskningen var att undersöka barnens hjärna som en följd av upprepade MRT-undersökningar med Gd-KM trots att Gadoliniums retentions effekter är fortfarande okända till det datumet forskningen genomförs. Det är åtminstone väl känt att pediatrik hjärna är känsligast för toxiner. Dessutom en</p>	<p>Forskningsresultatet påvisar en betydelsefull ökning av signalintensiteten i dentate nucleus till pons mellan den första till den sista MRT-undersökningen med Gd-KM på T1-viktade bilder. Studien har haft begränsningar. På grund av sin retrospektiva karaktär kunde forskarna inte påverka att alla patienters</p>	

<p>nucleus following repeated gadolinium-based contrast agent administration</p> <p>Clinical Radiology</p> <p>2017</p>			<p>långvarig gadoliniumdeposition i hjärnan kan påverka barnens utveckling. Studien har institutionellt granskningskommitté godkännande. Forskarna har utfört en retrospektiv kohortstudie på 41 personer under 18 år. De har genomgått minst fyra MRT-undersökningar med Gd-KM mellan åren 2005 – 2015. Barnen har genomgått MRT-undersökningar med både linjära (Multihance®, Omniscan®) och makrocycliska (Gadovist®) kontrastmedel. De har fått en standarddos på 0,1 mmol/kg.</p>	<p>undersökning på samma MR-maskin. Det har inte använts kontrollgrupp utan varje patient har använts som sin egen kontroll, då har jämförts tidigare med senare undersökningar. Forskarna har önskat i framtiden en parallell studie som undersöker användningen av linjärt och makrocycliskt kontrastmedel för att kunna jämföra skillnaden. Som en framtidsforskning önskar de undersöka hur länge ligger gadolinium i hjärnan tills det försvinner helt från kroppen.</p>	<p>Hög</p>
<p>11</p> <p>2017</p> <p>Pediatric brain: no increased signal intensity in the dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images after consecutive exposure to a macrocyclic gadolinium-based contrast agent.</p> <p>Radiology</p> <p>2017</p>	<p>Radbruch, A., Haase R., Kickingreder, P., Bäumer, P., Bickelhaupt S., Paech D., Wick, W., Schlemmer, H-P., Seitz, A., Bendszus, M.</p>	<p>Syftet med studien har varit att fastställa vilken effekt minst fem injektioner med makrocycliska kontrastmedel Dotarem® orsakar i dentate nucleus i barns hjärnor. Signalintensiteten har undersökts på T1-viktade bilder.</p>	<p>Studien godkändes av den etiska kommittén vid universitetet i Heidelberg, Tyskland. I denna retrospektiva studie har deltagit 41 barn i åldrarna 3 – 17. Barnen har undersökts med MRT och enbart makrocycliskt kontrastmedel. Alla undersökningar har utförts på samma institution. Exklusionskriterierna har varit patienter med strukturella abnormiteter som tumörer och lesioner lokaliserade i cerebellum eller pons. Men också bilder på patienter som har ansetts störande på grund av artefakter.</p>	<p>Ingen ökning av signalintensiteten i dentate nucleus har hittats efter ett medelvärde av 8,6 serieinjektioner med det makrocycliska kontrastmedlet Dotarem® (<i>gadoterat meglumine</i>) hos barn. Undersökningskontrollen har utförts med MRT T1-viktning utan kontrastmedel. Studiens styrka utgör användningen av samma avbildningsprotokoll på alla undersökta barn och med 1,5 T. Studiens begränsning är avsaknaden av en kontrollgrupp av patienter som har genomgått MRT undersökning med linjärt kontrastmedel. Däremot har författarna analyserat skillnaderna i signalintensiteten mellan första- och sista MRT-undersökningarna med makrocycliskt kontrastmedel utan att fastställa någon skillnad. De tror att detta kan bero på att <i>wash-out</i> effekten. (Gd-KM har eliminerats ur kroppen)</p>	<p>Hög</p>

Bilaga 2.

Willmans et al. (2016) frågor till kvantitativa studier. Frågor som inte har använts i studien har markerats med en pil.

- Är forskningsfrågan (hypotesen) klart och tydligt formulerad?
- Framgår det tydligt vilka som är deltagare i undersökningsgruppen?
- Går det att utläsa vilken interventionen är?
- Framgår det vilka resultatmått som använts?
- Är randomiseringsförfarandet lämpligt och väl utfört?
- Ingår alla undersökningspersoner i beräkning och analys av slutresultatet?
- Redogörs det för och analyseras bortfallet?
- Vidtogs tillräckliga åtgärder för att undersökningspersoner, personal och datainsamlare skulle vara "blindade", det vill säga sakna kännedom om vilken behandling eller kontroll man var utsatt för eller som man mätte?
- Var undersökningsgrupperna likartade vid studiens början med avseende på kön, ålder och socialgruppstillhörighet?
- Behandlades grupperna lika i alla avseenden förutom den studerade behandlingen (interventionen)?
- Hur stor var behandlingens (interventionens) effekt och hur precist är resultatet uppskattat?