

Appendix IV. **Kontrastmedel vid diagnostik**

Rekommendationer i samband med graviditet och amning

Läkemedelstexter i FASS, som behandlar dokumentation av läkemedel och dess risker för fostret under graviditet och i samband med amning, har ofta placerat läkemedlen i olika kategorier [4]. Generellt sett är dokumentationen för både joderade kontrastmedel för röntgenundersökningar (angiografi, datortomografi, flebografi och urografi) och gadoliniumbaserade medel för magnetisk resonanstomografi (MR) och MR-angiografi sparsam inom dessa områden. Det gäller inte minst humanstudier. Reproduktionstoxikologiska studier på djur är bättre dokumenterade, framför allt för medel som introducerats under senare år i överrensstämmelse med moderna krav och metoder.

Graviditet

För graviditet gäller att i bokstavskategorierna A och B enligt FASS-texten har den kliniska användningen inte givit några hållpunkter för skadliga effekter på människa. Både jod- och gadoliniumbaserade kontrastmedel omfattas generellt av kategori B, dvs ”läkemedel som kan förmodas ha intagits av endast ett begränsat antal gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder utan att man hittills noterat någon form av säkerställd störning i reproduktionsprocessen, såsom ökad missbildningsfrekvens eller annan ogynnsam direkt eller indirekt fosterpåverkan”. Då erfarenhet av effekterna på människa av läkemedel i denna kategori är begränsade anges resultat från reproduktionstoxikologiska studier på djur i form av en siffra med inplacering i kategori B.

- B1 Inga hållpunkter för ökad uppkomst av fosterskador eller andra skadliga effekter på reproduktionsprocessen i djurstudier.
- B2 Studier på djur är bristfälliga eller saknas men tillgängliga data ger inte hållpunkter för ökad uppkomst av fosterskador eller andra skadliga effekter på reproduktionsprocessen.

B3 Studier på djur har givit hållpunkter för ökad uppkomst av fosterskador eller andra skadliga effekter på reproduktionsprocessen, vilkas betydelse för människan bedömts vara oklar.

Amning

Läkemedel som försetts med amningstext i FASS har placerats i någon av följande grupper.

Grupp I: Passerar inte över i modersmjölk.

Grupp II: Passerar över i modersmjölk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska (diagnostiska) doser.

Grupp III: Passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger även med terapeutiska (diagnostiska) doser.

Grupp IVa: Uppgift saknas om passage över i modersmjölk.

Grupp IVb: Uppgift om passage över i modersmjölk är otillräcklig för att bedöma risken för barnet.

Jodhaltiga kontrastmedel

Jod(I)-kontrastmedel, som används för angiografi, datortomografi (DT), flebografi och urografi, är samtliga baserade på trijoderade vattenlösliga bensen-derivat. Kontrastmedlen har låg proteinbindning (<2 procent) och distribueras snabbt i extracellulärvätskan. Nära 100 procent utsöndras via glomerulär filtration i oförändrad form inom 24 timmar efter injektionen. Halveringstiden är cirka två timmar vid normal njurfunktion.

Relativa kontraindikationer

1. Tidigare allvarlig pseudoallergisk reaktion mot jodkontrastmedel
2. Manifest tyreotoxikos.

Allmänna varningar och försiktighet

1. Kontrastmedelsinducerad nefropati hos patienter med nedsatt njurfunktion, speciellt i kombination med diabetes mellitus, dehydrering och hypotension; för vidare studier hänvisas till nyligen publicerade europeiska rekommendationer [23].
2. Laktatacidos kan utvecklas hos metforminbehandlade diabetespatienter i samband med kontrastmedelsinducerad nefropati, huvudsakligen hos patienter med redan nedsatt njurfunktion (serum-kreatinin $>130 \mu\text{mol/L}$). Svenska rekommendationer för att förhindra denna allvarliga komplikation finns nyligen publicerade i Läkartidningen [1].
3. Hypertyroidism kan utlösas hos patienter med autonom tyroideafunktion [10].
4. Hypotyroidism kan ses hos nyfödda, speciellt prematura som utsatts för joderade kontrastmedel (se nedan).
5. Symtomen vid myastenia gravis kan aggraveras [6,7].

Graviditet

Av åtta tillgängliga joderade kontrastmedel på den svenska marknaden har enligt FASS 2001 fyra inte uppvisat några skadliga effekter på reproduktionsprocessen i djurstudier, för ett föreligger bristfällig dokumentation, för två saknas uppgifter om eventuella studier men för ett kontrastmedel har retardation av benbildning noterats (Tabell 1).

I experimentella studier på råtta och kanin har man efter intravaskulära injektioner av moderna icke-joniska jodkontrastmedel inte lyckats påvisa någon passage över placentabarriären [2,31]. Dylik passage av jodkontrastmedel har dock påvisats i enstaka studier på människa. I en studie på 11 aborterade foster detekterades kontrastmedel i alla fetala vävnader sedan modern erhållit diatrizoat (joniskt medel som inte längre finns tillgängligt i Sverige) 5–49 minuter före hysterotomin [5]. I en fallrapport upptäcktes ansamlat kontrastmedel i mag-tarmkanalen hos prematura tvillingar på buköversikter tagna postpartum

sedan modern fått 160 mL jodhexol (350 mg I/mL) i samband med lungangiografi för embolidiagnostik 17 timmar före partus [16]. Neonatal intestinal kontrastansamling sågs också hos ett set trillingar respektive tvillingar efter att modern genomgått urografi. Hur kontrastmedlet når fostrets tarm är inte känt men det kan ha:

- diffunderat genom placentan till amnionvätskan som sedan sväljs av fostret
- nått den fetala cirkulationen via v umbilicalis, utsöndrats via njurarna till amnionvätskan för att sedan sväljas eller
- utsöndrats till tarmen via levern.

Det är uppenbart att moderna jodkontrastmedel kan passera placenta och nå fostret. Risken för eventuella toxiska effekter på enskilda organ hos fostret är okänd men anses som sannolikt ringa [11].

Hypotyroidism hos foster och nyfödda

Ett jodöverskott till foster eller nyfödda, speciellt prematura, med omogen tyroidearegulation kan inhibera den organiska jodinkorporeringen (Wolff-Chaikoff effekt) och därmed syntesen av tyroideahormon resulterande i hypotyroidism [18,29]. Detta har beskrivits för olika farmaka, föda, antiseptika och kontrastmedel, som innehåller jod [29]. Bundet jod i kontrastmedel anses inte påverka tyroideafunktionen. Det sker emellertid alltid en tillförsel av fritt jodid, antingen orsakad av dejodering av kontrastmedlet i kroppen och/eller kontaminering [28]. Övre gränsvärdet för fritt jodid i kontrastmedel har angetts till cirka 0,01 procent av totalmängden jod (Certificate of Analysis från Amersham Health AB, Stockholm). Mätningar på olika kontrastmedel har visat att den verkliga mängden fritt jodid är i storleksordningen 0,001–0,005 procent av totalmängden bundet jod i kontrastmedlet [19] (Certificate of Analysis från Amersham Health AB). Det är känt att nyfödda, speciellt prematura, kan utveckla en övergående hypotyroidism efter amniofetografi [22,30] och diagnostiska undersökningar på barnet som t ex urografi och angiokardiografi (1,5–3 mL/kg 300 mg I/mL resulterade i en mediados uppskattad till 120; range 31–243, µg/kg fritt jod) [18,20,29].

Femtio mikrogram fritt jodid till nyfödda har uppskattats som ett tröskelvärde för att inducera hypotyroidism [18]. Mödrar som genomgår datortomografi eller pulmonalisangiografi för diagnostik av lungembolism erhåller cirka 40–60 gram jod i bunden kontrastmedelsform, dvs 400–3 000 µg fritt jodid. Rekommenderat dagligt intag av jod för gravid kvinna är enligt WHO 200 µg/dag. Det kan inte uteslutas att tillförsel av fritt jodid i mängder upp till 3 mg till den gravida modern kan inducera fetal hypotyroidism. Vi vet dessutom inte hur mycket jod som frigörs i kroppen från kontrastmedelsmolekylerna. Eftersom tillförseln är tillfällig torde dock risken för en permanent tyroideaskada med negativa konsekvenser för cerebrala funktioner vara liten. Dessutom torde modern trygga barnets tillgång på sköldkörtelhormoner även under graviditetens senare del [12].

Efterundersökning av 15 barn, tio veckor till nio år efter födelsen och vars mödrar genomgått urografi under graviditeten, visade inga tecken på rubbad tyroideafunktion [8]. Som ytterligare jämförelse kan nämnas att i en studie rapporterades inga tecken till tyroideapåverkan hos nyfödda barn till 177 fångslade kvinnor med ett dagligt jodintag på 1–2 mg via dricksvattnet [29]. I en omfattande genomgång av litteraturen mellan 1880 till 1988 avseende jodrelaterad toxicitet fann endast en rapport från 1974 nämnd där man konstaterat struma, men utan säker hypotyroidism, hos två nyfödda barn sedan modern erhållit jodkontrastmedel [29]. En moder hade genomgått cerebral angiografi i tolfte graviditetsveckan och den andra hysteroграфи i åttonde graviditetsveckan [13].

Sammanfattningsvis torde risken för en permanent påverkan på tyroideafunktionen hos foster var liten om modern erhållit ett joderat kontrastmedel. Eventuell hypotyreos hos det nyfödda barnet bör avslöjas i samband med den i Sverige förekommande rutinmässiga neontala metabola screening, där prover ingår för att avslöja kongenital hypotyreos [12]. Senare provtagning kan vara indicerad om modern erhållit kontrastmedel i nära anslutning till förlossningen.

Kontrastinducerad hypertyroidism hos modern

Det är väl känt att jodhaltiga kontrastmedel kan utlösa hypertyreos och även tyreotoxiska kriser hos patienter med autonom tyroideafunktion som t ex

multinodös struma, behandlad hypertyreos med restfunktion och autoimmun tyroidit [3,10,32]. Gravida mödrar med tyroideasjukdom eller som kommer från områden med jodbrist kan alltså riskera att utveckla klinisk eller subklinisk hypertyroidism (jod-Basedow) av jodkontrastmedel. Därför bör moderns tyroideafunktion kontrolleras regelbundet under resten av graviditeten då tyroideareaktionen på kontrastmedlet kan dröja flera veckor upp till månader efter tillförelsen.

Amning

Undersökningar som studerat eventuell passage av kontrastmedlet till bröstmjölken saknas för alla jodkontrastmedel utom två på den svenska marknaden (Tabell 1). Med tanke på kontrastmedlens snarlika kemi och farmakokinetik måste man anta att samtliga passerar över till bröstmjölken och kan nå det diande fostret. Utsöndring av substanser till modersmjölken är omvänt proportionell mot graden av proteinbindning, lipidlöslighet och molekylvikt (>200 dalton) [24]. Kontrastmedel har pga sin låga proteinbindningsförmåga och lipidlöslighet samt molekylvikter på >600 dalton låg benägenhet för att ansamlas i modersmjölken.

De två kontrastmedel som studerats avseende passage över i modersmjölk enligt Tabell 1 (johexol och jomeprol) har placerats i kategori II, där man bedömt att risken för påverkan på barnet är osannolik med tanke på de låga doser som når barnet. I en studie på get återfanns endast 0,7 procent av den administrerade dosen av jobitridol och 1,6 procent av johexol i mjölken [2]. I en humanstudie omfattande sex kvinnor med normal njurfunktion fann man att 0,5 procent av den tillförda johexoldosen passerade över till modersmjölken under 24 timmar med de högsta koncentrationerna efter 3–6 timmar och en halveringstid på 15 till 108 timmar [24]. En kontrastmedelsdos på 50 gram jod i bunden form vid en datortomografi eller lungangiografi skulle alltså ge barnet en dos på 0,25 gram jod under 24 timmar. Denna dos är endast 5 procent av rekommenderad intravenös dos (900 mg jod/kg) vid diagnostisk urografi på ett 5,5 kg:s barn [15]. Dessutom hamnar vid amning kontrastmedlet först i barnets mag-tarmkanal innan det eventuellt resorberas till systemcirkulationen.

Studier på vuxna har visat att mindre än 1 procent av tillfört jodkontrastmedel resorberas genom intakt tarmvägg [9,14]. Om man kan förmoda att samma

förhållanden råder hos barn med intakt tarm skulle således högst 0,005 procent av mammans kontrastmedelsdos nå barnets cirkulation; dvs 2,5 av 50 000 mg jod i bunden form i ovan beskrivna exempel, eller 0,05 procent av tillåten diagnostisk dos på ett 5,5 kg:s barn. Det är knappast troligt att en sådan låg dos kontrastmedel skulle ge barnet några biverkningar, såvida det inte redan är överkänsligt mot kontrastmedel. Hos patienter med aktiv inflammatorisk tarmsjukdom ökar absorptionen av jodkontrastmedel endast med några procent [9]. En ökad absorption kan också ske i nyföddhetsperioden innan tarmmognaden är färdig.

Som tidigare nämnts utgör fritt jodid cirka 0,001–0,005 procent av den totala jodhalten i ett modernt icke-joniskt kontrastmedel. Modern i det aktuella exemplet ovan skulle alltså kunna erhålla 500–2 500 µg fritt jodid. Om minst 50 µg når det ammande barnet skulle tyroideafunktionen kunna påverkas hos ett nyfött eller prematurt barn [18]. I den stora litteraturgenomgången avseende jodrelaterad toxicitet 1880–1988 fanns dock inget fall rapporterat om någon biverkan hos barn till ammande mödrar som genomgått undersökningar med jodhaltiga kontrastmedel [29].

Sammanfattning

Erfarenheterna av joderade kontrastmedel under graviditet hos människa är begränsade och man kan därför inte säkert utesluta att de kan innebära risker för fostret. Därför bör vinsten av en diagnostisk undersökning som kräver jodkontrastmedel vägas mot den potentiella risken. Om icke-kontrastmedelskrävande diagnostiska alternativ finns till hands bör dessa användas i första hand. Måste en undersökning med kontrastmedel genomföras bör man välja ett ur kategori B1.

Tyroideafunktion bör kontrolleras på alla nyfödda barn till mödrar som utsatts för joderade kontrastmedel under graviditeten om inte detta redan skett vid den rutinmässiga neonatala metabola screeningen. Senare provtagning kan vara indicerad om modern erhållit kontrastmedel i nära anslutning till förlossningen. Moderns tyroideafunktion bör också kontrolleras under graviditeten om hon erhållit jodhaltigt kontrastmedel och det samtidigt finns risk för jodinducerad hypertyreos.

Det finns publicerade rekommendationer om amningsuppehåll på ett (Internationell produktresumé (SPC) för Visipaque; www.visipaque.com) till tre dygn [11] sedan modern exponerats för jodkontrastmedel. Det finns knappast skäl att rutinemässigt rekommendera detta med tanke på de mycket låga doser som når barnets cirkulation. Om oro eller tveksamhet föreligger kan man rekommendera modern att upprepade gånger tömma sina bröst på mjölk (och därmed kontrastmedel) under en period på 6–12 timmar efter kontrastinjektionen. Ett amningsuppehåll på 24 timmar kan rekommenderas vid amning av nyfödda och prematura med omogen tyroidearegulation om risk för en övergående hypotyroidism inte kan uteslutas med den aktuella kontrastmedelsdosen.

Gadoliniumbaserade kontrastmedel

Gadoliniumbaserade kontrastmedel används för ett flertal indikationer vid magnetresonans (MR)-tomografi. Vid diagnostik av venös trombembolism kan det användas för att kontrastförstärka cirkulerande blod så att trombembolier kan avgränsas. Gadoliniumatomen, som ger den paramagnetiska kontrasteffekten, är bunden i chelatform till olika ligander, t ex DTPA och DOTA. Kontrastmedlen är vattenlösliga och farmakokinetiken likartad den för joderade kontrastmedel och närmare 100 procent utsöndras via glomerulär filtration vid normal njurfunktion. Demetallinisering med lagring av fritt gadolinium i lever och skelett kan ske vid långa retentionstider in vivo som t ex gravt nedsatt njurfunktion [33]. Rekommenderade doser ligger i storleksordningen 0,1–0,3 mmol/kg kroppsvikt.

Relativa kontraindikationer

- Tidigare allvarlig pseudoallergisk reaktion mot gadoliniumbaserade kontrastmedel.

Varningar och försiktighet

- Symtom vid myastenia gravis kan aggraveras [26].
- Vid gravt nedsatt njurfunktion (<10 mL/min) bör man överväga att avlägsna kontrastmedlet genom dialysförfarande.

Graviditet

Intravaskulärt injicerade gadoliniumbaserade kontrastmedel passerar placenta-barriären och når den fetala cirkulation enligt studier på kanin i tredje trimestern [27]. Det framgår dock inte av denna studie hur stor fraktion som går över till fostret, men enligt författarna i tillräckligt stora doser för klinisk MR-avbildning av fostrets urinvägar. Av fem tillgängliga gadoliniumbaserade kontrastmedel på den svenska marknaden har tre inte visat några skadliga effekter på reproduktionsprocessen i djurstudier medan för två är dokumentation bristfällig (Tabell 2).

Amning

Det finns undersökningar som studerat eventuell passage av gadoliniumbaserade kontrastmedel till bröstmjölken för två av kontrastmedlen men saknas för de tre övriga på den svenska marknaden (Tabell 1). Med tanke på kontrastmedlens snarlika kemi och farmakokinetik måste man anta att samtliga passerar över till bröstmjölken och kan nå det diande fostret.

I en studie på 18 ammande kvinnor [17], som erhöll en medeldos 5,9 mmol (range 4,8–7,4 mmol) gadopentetat (Magnevist, 0,1 mmol/kg), utsöndrades i medeltal 0,57 μ mol (range 0,062–3,0 μ mol) under 24 timmar eller som mest 0,04 procent av den administrerade dosen. Av den orala dosen som barnet fått kommer enligt samma författare knappt 1 procent att resorberas under normala omständigheter. Enligt denna studie skulle således som mest 0,0004 procent av administrerad dos till modern nå barnets systemcirkulation.

Vid en maximal kontrastmedeldos på 0,3 mmol/kg till en 100 kg:s kvinna skulle barnet som mest erhålla en oral dos under 24 timmar på 12 μ mol (0,04 procent av 30 mmol) och därmed en systemdos på 0,12 μ mol. På barn under sex månader inklusive nyfödda har intravenösa doser på 0,1 mmol/kg använts i begränsad omfattning vid diagnostiska MR-undersökningar utan påvisbara allvarliga biverkningar [21,25]. En dos på 0,2 mmol till ett barn på två kg är således över tusen gånger högre än den systemiska dygnsdos ett diande barn maximalt skulle kunna erhålla.

Sammanfattning

Eftersom erfarenheterna av gadoliniumbaserade kontrastmedel under graviditet hos människa är begränsade kan man inte utesluta att det kan innebära risker för fostret. Om en MR-undersökning måste utföras bör i första hand MR-sekvenser som inte kräver kontrastmedel användas. Sådana finns också för diagnostik av venös tromboembolism. Måste en undersökning genomföras med kontrastmedel bör man välja ett ur kategori B1.

Den allmänna rekommendationen att avbryta amningen i 24 timmar när modern erhållit gadoliniumbaserade kontrastmedel har sannolikt använts som extra försiktighetsåtgärd pga brist på data när det gäller utsöndring av kontrastmedlet till bröstmjölken. Ovan redovisade uppgifter talar för att rekommendationen är överdriven. Om det finns oro eller tveksamhet kan man rekommendera modern att upprepade gånger tömma sina bröst på mjölk (och därmed kontrastmedel) under en period på upp till 6–12 timmar efter kontrastinjektionen.

Tabell 1 Kategorisering av joderade kontrastmedel avseende dokumentation under graviditet och vid amning samt rekommendationer enligt FASS 2001.

Kontrastmedel varumärke/substans	Graviditet	
	Kategori	Rekommendation
Omnipaque/johexol	B2	Ingen
Hexabrix/joxaglat	Saknas	Ingen
Iopamiro/jopamidol	Saknas	Ingen
Ultravist/jopromid	B3	Retardation av benbildning; bör därför användas först efter särskilt övervägande
Optiray/joversol	B1	Om det finns ett bättre och säkrare alternativ tillgängligt bör röntgen- undersökning med röntgenkontrast- medel undvikas
Visipaque/jodixanol	B1	Ingen
Iomeron/jomeprol	B1	Ingen
Xenetix/jobitridol	B1	Ingen

Amning	
Kategori	Rekommendation
II	Ingen
Saknas	Ingen
Saknas	Ingen
IVa	Ingen
IVa	Man bör beakta möjligheten att tillfälligt avbryta amningen
IVa	Ingen (24 timmars uppehåll enligt internationell produktresumé)
II	Ingen
IVa	Ingen

Tabell 2 Kategorisering av gadoliniumbaserade kontrastmedel för magnetresonanstomografi avseende dokumentation under graviditet och vid amning samt rekommendationer enligt FASS 2001.

Kontrastmedel varumärke/substans	Graviditet	
	Kategori	Rekommendation
Magnevist/gadopentat	B2	Ingen
Dotarem/gadoterat	B2	Ingen
Omniscan/gadodiamid	B1	Ingen
ProHance/Gadoteridol	B1	Ingen
Multihance/gadobenat	B1	Ingen

Amning	
Kategori	Rekommendation
II	Ingen
II	Ingen
IVa	Ingen (24 timmars uppehåll enligt internationell produktresumé)
IVa	Ingen (24 timmars uppehåll enligt internationell produktresumé)
IVb	Uppehåll i 24 timmar

Referenser

1. [Metformin and intravascular contrast media. National guidelines 2001-03-16]. *Läkartidningen* 2001;98:1935-6.
2. Bourrinet P, Dencausse A, Havard P, et al. Transplacental passage and milk excretion of iobitridol. *Invest Radiol* 1995;30:156-8.
3. Conn JJ, Sebastian MJ, Deam D, et al. A prospective study of the effect of non-ionic contrast media on thyroid function. *Thyroid* 1996;6:107-10.
4. Danielsson BR, Lundborg P, Sannerstedt R. Läkemedel i samband med graviditet och amning. www.fass.se/LIF/produktfakta_allmanna/graviditet.jsp.
5. Dean PB. Fetal uptake of an intravascular radiologic contrast medium. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1977;127:267-70.
6. Eliashiv S, Wirguin I, Brenner T, Argov Z. Aggravation of human and experimental myasthenia gravis by contrast media. *Neurology* 1990;40:1623-5.
7. Frank JH, Cooper GW, Black WC, Phillips LH, 2nd. Iodinated contrast agents in myasthenia gravis. *Neurology* 1987;37:1400-2.
8. Giraud JR, Dugué-Maréchaud M, Fizazi T, et al. [Intravenous urography in pregnancy and the risks of fetal hypothyroidism]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1983;12:45-9.
9. Halme L, Turunen U, Tuominen J, et al. Comparison of iohexol and lactulose-mannitol tests as markers of disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:695-701.
10. Hintze G, Blombach O, Fink H, et al. Risk of iodine-induced thyrotoxicosis after coronary angiography: an investigation in 788 unselected subjects. *Eur J Endocrinol* 1999;140:264-7.
11. Imhof H, Vergesslich K. What is the role of X-ray contrast media administered during pregnancy or in nursing mothers? In: Dawson P, Clauss W, editors. *Contrast media in practice*. New York: Springer-Verlag; 1994.
12. Jansson A, Alm J, Bremme K, et al. Samarbete minskar riskerna vid sköldkörtelsjukdom och graviditet. *Läkartidningen* 2002;99:899-903.
13. Job JC, Bocquentin F, Canlorbe P. [Goiters in the newborn]. *Arch Fr Pediatr* 1974;31:127-36.
14. Johansen JG. Assessment of a non-ionic contrast medium (Amipaque) in the gastrointestinal tract. *Invest Radiol* 1978;13:523-7.
15. Jorulf H. Iohexol compared with diatrizoate in pediatric urography. *Acta Radiol Suppl* 1983;366:42-5.
16. Kelleher J, Feczko PJ, Radkowski MA, Griscom NT. Neonatal intestinal opacification secondary to transplacental passage of urographic contrast medium. *AJR Am J Roentgenol* 1979;132:63-5.
17. Kubik-Huch RA, Gottstein-Aalame NM, Frenzel T, et al. Gadopentate dimeglumine excretion into human

- breast milk during lactation. *Radiology* 2000;216:555-8.
18. l'Allemand D, Grütters A, Beyer P, Weber B. Iodine in contrast agents and skin disinfectants is the major cause for hypothyroidism in premature infants during intensive care. *Horm Res* 1987;28:42-9.
19. Laurie AJ, Lyon SG, Lasser EC. Contrast material iodides: potential effects on radioactive iodine thyroid uptake. *J Nucl Med* 1992;33:237-8.
20. López-Sastre JB, Rivas-Crespo MF. The newborn should be protected from dangerous transient induced hypothyroidism. *Acta Paediatr* 1995;84:1211.
21. Marti-Bonmati L, Vega T, Benito C, et al. Safety and efficacy of Omniscan (gadodiamide injection) at 0.1 mmol/kg for MRI in infants younger than 6 months of age: phase III open multicenter study. *Invest Radiol* 2000;35:141-7.
22. Miething R. [Transient hypothyroidism after amniotography in preterm and newborn infants (author's transl)]. *Klin Padiatr* 1981;193:372-4.
23. Morcos SK. Contrast medium-induced nephrotoxicity. In: Dawson P, Cosgrove DO, Grainger RG, editors. *Textbook of Contrast Media*. Oxford: Isis Medical Media Ltd; 1999. p. 135-48.
24. Nielsen ST, Matheson I, Rasmussen JN, et al. Excretion of iohexol and metrizoate in human breast milk. *Acta Radiol* 1987;28:523-6.
25. Niendorf HP, Haustein J, Cornelius I, et al. Safety of gadolinium-DTPA: extended clinical experience. *Magn Reson Med* 1991;22:222-8; discussion 9-32.
26. Nordenbo AM, Somnier FE. Acute deterioration of myasthenia gravis after intravenous administration of gadolinium-DTPA. *Lancet* 1992;340:1168.
27. Novak Z, Thurmond AS, Ross PL, et al. Gadolinium-DTPA transplacental transfer and distribution in fetal tissue in rabbits. *Invest Radiol* 1993;28:828-30.
28. Nygaard B, Nygaard T, Jensen LI, et al. Iohexol: effects on uptake of radioactive iodine in the thyroid and on thyroid function. *Acad Radiol* 1998;5:409-14.
29. Pennington JA. A review of iodine toxicity reports. *J Am Diet Assoc* 1990;90:1571-81.
30. Stubbe P, Heidemann P, Schürnbrand P, Ulbrich R. Transient congenital hypothyroidism after amniotography. *Eur J Pediatr* 1980;135:97-9.
31. Tauber U, Mutzel W, Schulze PE. Whole body autoradiographic distribution studies on nonionic x-ray contrast agents in pregnant rats. *Fortschr Geb Rontgenstrahlen Nuklearmed Ergänzungsbd* 1989;128:215-9.
32. Weber C, Scholz GH, Lamesch P, Paschke R. Thyroidectomy in iodine induced thyrotoxic storm. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:468-72.
33. Weinmann HJ, Laniado M, Mützel W. Pharmacokinetics of Gd-DTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers. *Physiol Chem Med NMR* 1988;16:167.