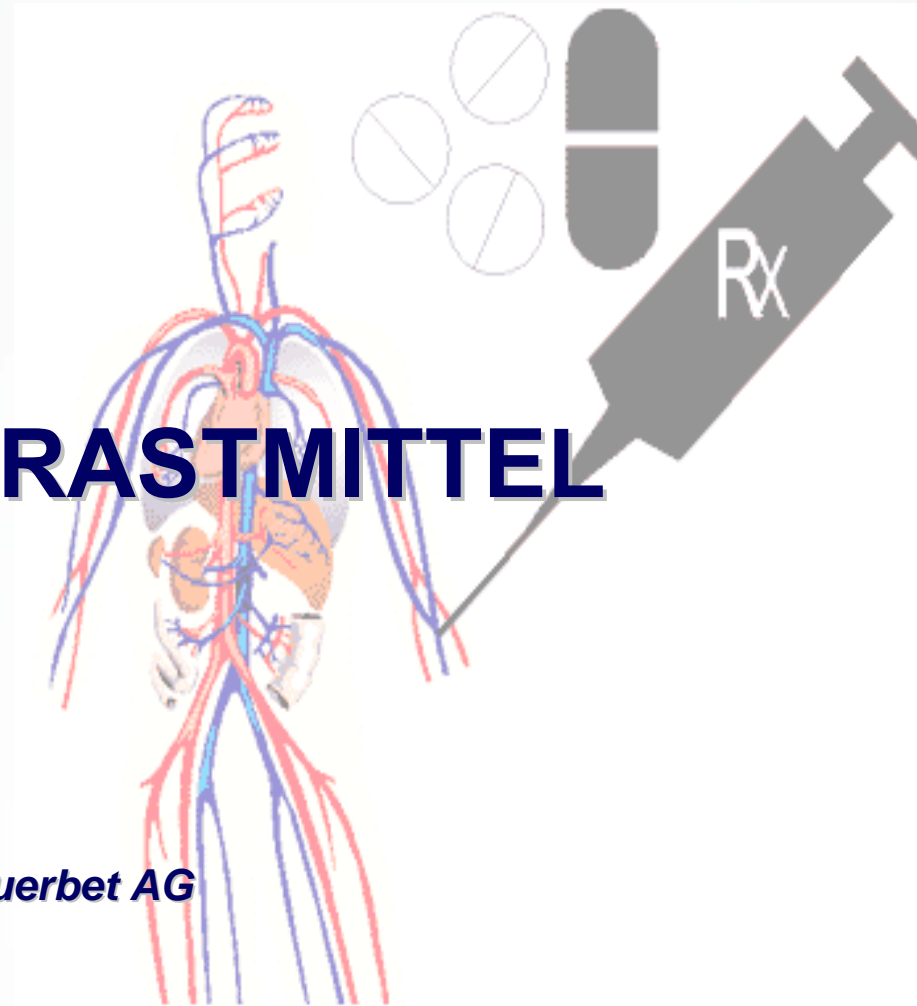


REPETITORIUM RÖNTGENKONTRASTMITTEL

PD Dr. Rahel Kubik
Radiologisches Institut, KSB

unter Mitarbeit von Dr. J. Fröhlich, Guerbet AG



Gegenstandskatalog

Ziel: Allgemeine Prinzipien der Röntgen-KM, der MR-KM sowie der US-KM

- Wirkprinzip
- Physiko-chem. Eigenschaften & Klassifizierung
- Pharmakokinetik
- Pharmakodynamik (Organ- und Gewebswirkung)
- Klinische Indikation, praktische Anwendung
- Kontraindikationen und Vorsichtsmassnahmen
- Verträglichkeit
- Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka

Kontrastmittel

- **Röntgendiagnostik**
 - **Iod-haltige Kontrastmittel (i.v., lokal, oral)**
 - **Barium-haltige Kontrastmittel (oral)**
- **Ultraschall Diagnostik**
- **Magnetresonanztomographie**
- **Kontrastmittelnebenwirkungen**
- **Prophylaxe & Therapie von KM-Nebenwirkungen**

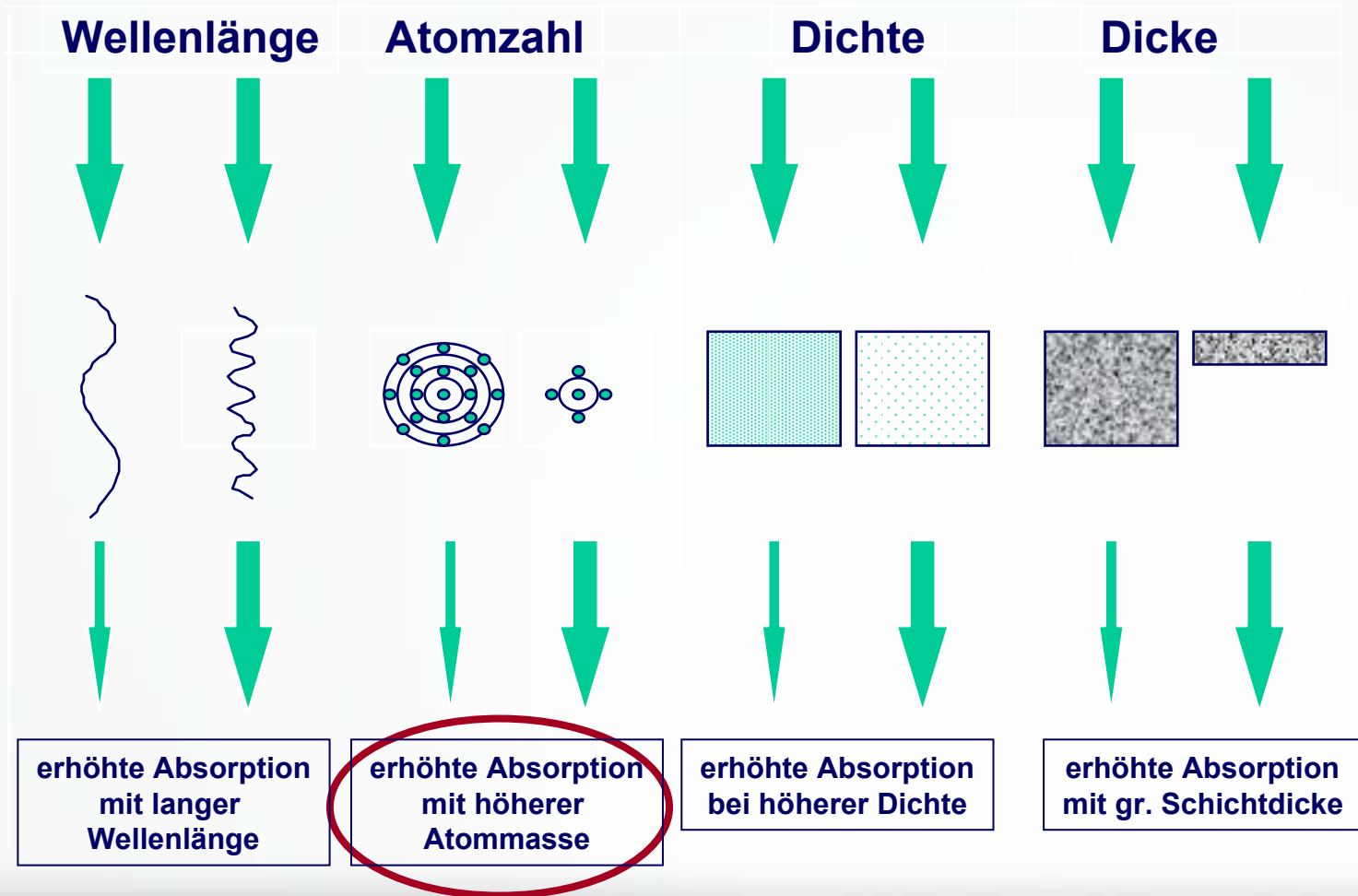
Kontrastmittel: Definition

- **Substanzen, die i.d.R. in unveränderter Form aus dem Körper ausgeschieden werden und keine pharmakodynamische Wirkung auf den Metabolismus haben**
- **Ausnahme: Eisenoxid-haltige MR KM: Phagozytose/RES**

Kontrastmittel: Definition

- Bewirken eine stärkere (**positive RKM**) oder schwächere (**negative RKM**) Röntgenstrahlenabsorption als das körpereigene Gewebe → **Kontrasterhöhung**
- **positive RKM**: Substanzen mit grosser Röntgendichte, enthalten Atome mit höherer Ordnungszahl (Iod, Barium)
- **negative RKM**: Substanzen geringer Dichte (z.B. Gase)

Beeinflussung der Absorption



Kontrastmittel

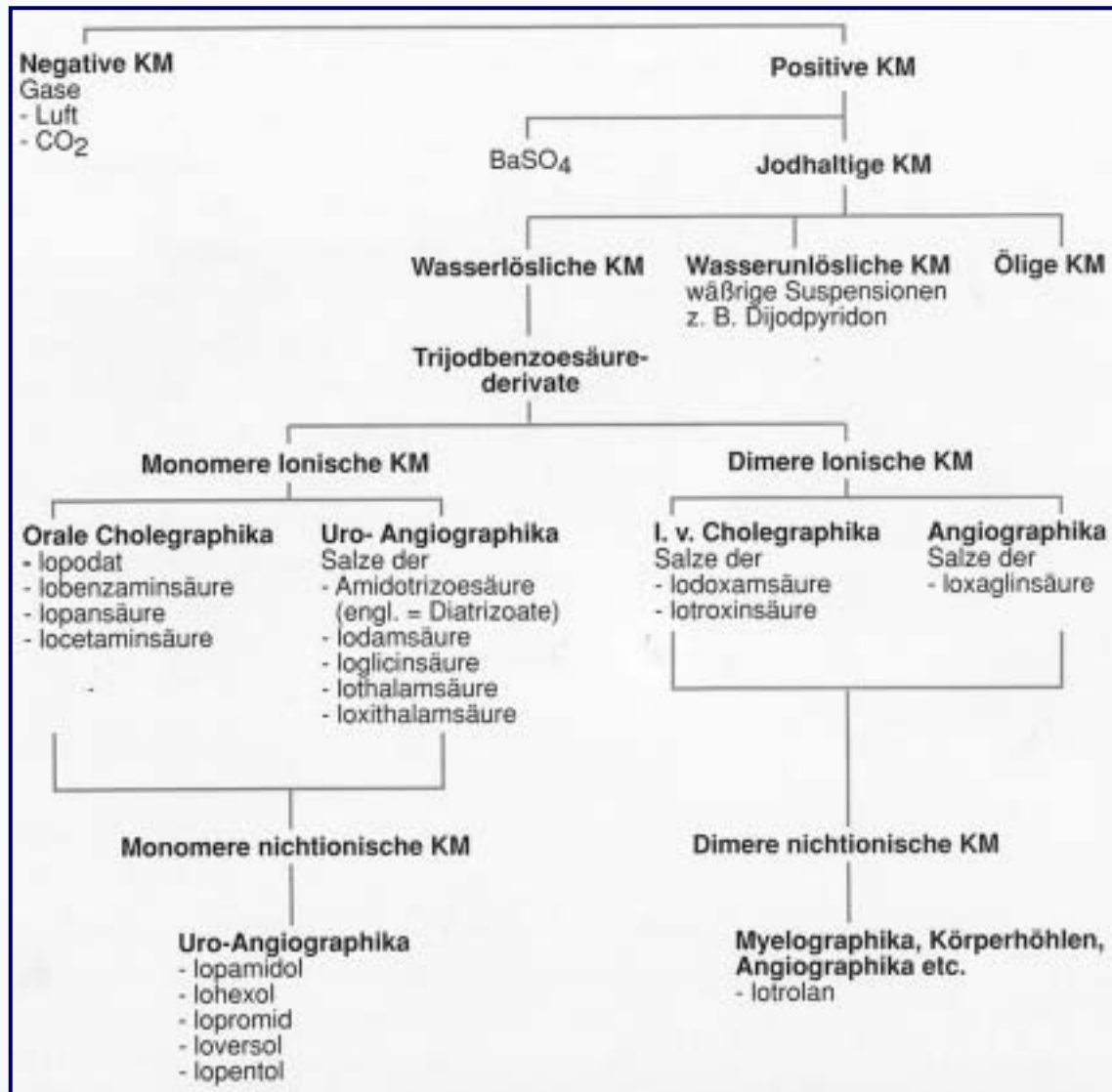
1 H 1.008																	2 He 4.003
3 Li 6.939	4 Be 9.012											5 B 10.81	6 C 12.01	7 N 14.01	8 O 16.00	9 F 19.00	10 Ne 20.18
11 Na 22.99	12 Mg 24.31											13 Al 26.98	14 Si 28.09	15 P 30.97	16 S 32.06	17 Cl 35.45	18 Ar 39.95
19 K 39.10	20 Ca 40.08	21 Sc 44.96	22 Ti 47.90	23 V 50.94	24 Cr 52.00	25 Mn 54.94	26 Fe 55.85	27 Co 58.93	28 Ni 58.71	29 Cu 63.54	30 Zn 65.37	31 Ga 69.72	32 Ge 72.59	33 As 74.92	34 Se 78.96	35 Br 79.91	36 Kr 83.80
37 Rb 85.47	38 Sr 87.62	39 Y 88.90	40 Zr 91.22	41 Nb 92.91	42 Mo 95.94	43 Tc (98)	44 Ru 101.07	45 Rh 102.90	46 Pd 106.4	47 Ag 107.87	48 Cd 112.40	49 In 114.82	50 Sn 118.69	51 Sb 121.75	52 Te 127.6	53 I 126.9	54 Xe 131.30
55 Cs 132.90	56 Ba 137.3	57 La 138.91	72 Hf 178.49	73 Ta 180.95	74 W 183.85	75 Re 186.2	76 Os 190.2	77 Ir 192.2	78 Pt 195.09	79 Au 196.97	80 Hg 200.59	81 Tl 204.37	82 Pb 207.19	83 Bi 208.98	84 Po (210)	85 At (210)	86 Rn (222)
87 Fr (223)	88 Ra (226)	89 Ac (227)	104														
			58 Ce 140.12	59 Pr 140.91	60 Nd 144.24	61 Pm (147)	62 Sm 150.35	63 Eu 151.96	64 Gd 157.25	65 Tb 158.92	66 Dy 162.50	67 Ho 164.93	68 Er 167.26	69 Tm 168.93	70 Yb 173.04	71 Lu 174.97	
			90 Th 232.04	91 Pa (231)	92 U 238.03	93 Np (237)	94 Pu (242)	95 Am (243)	96 Cm (247)	97 Bk (247)	98 Cf (249)	99 Es (254)	100 Fm (253)	101 Md (256)	102 No (254)	103 Lw (257)	

KM vs. andere Pharmaka ?

- **hohe Dosis**
- **keine pharmakologische Wirkung / sondern physikalisch / sehr unspezifisch**
- **positiv - negativ: Signalgeber**
- **kaum einen funktionellen Bezug**
- **können indirekt visualisiert werden**
- **lineare Dosis-Wirkungsbeziehung (Röntgen)**

Warum sind KM Pharmaka?

- werden in den Körper gespritzt/verabreicht, dienen Diagnostik von Krankheiten
- nicht vollkommen inert: Eigenwirkung
- müssen klinisch erprobt / bei Arzneimittelbehörde registriert werden
- unterliegen gleichen Qualitätsansprüchen: Wirkungssicherheit, Herstellung, Verarbeitung, Information, Nachkontrolle
- invasiv: Überwachung, Risiko-NW



Wasserlösliche Iod-haltige KM

Iod als chemisches Element

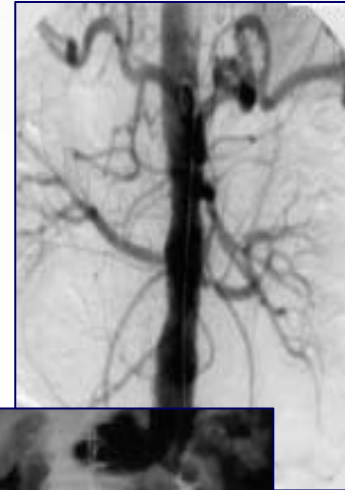
- **hohe Kontrastdichte**
- **chemisches Verhalten, das feste Bindung an das Benzolmolekül erlaubt (Edelgaskonfiguration)**
- **geringe Toxizität**

Historischer Überblick

- **1929** Einführung der 1. wasserlöslichen organischen Jodverbindungen
- **1953** triiodiertes Benzoesäurederivat (Diatrizoat)
- **1953-80** Hochosmolare RKM
- **seit 1981**..... Niederosmolare und nicht-ionische Röntgen-KM
- **1989** MR Kontrastmittel
- **1995** US Kontrastmittel

Iod-haltige Kontrastmittel

- **Gefäße** (Angiographie, Phlebographie)
- **Nierenbecken, ableitendes Harnsystem** (IVU, Pyelographie, Cystographie)
- **GIT** (oral: Gastrografin®)
- **Computertomographie**
- **Weitere: Myelographie (cave ionisch), Arthrographie, HSG, Bronchographie, Fistelfüllungen etc**



Eigenwirkung wasserlösl. iv KM

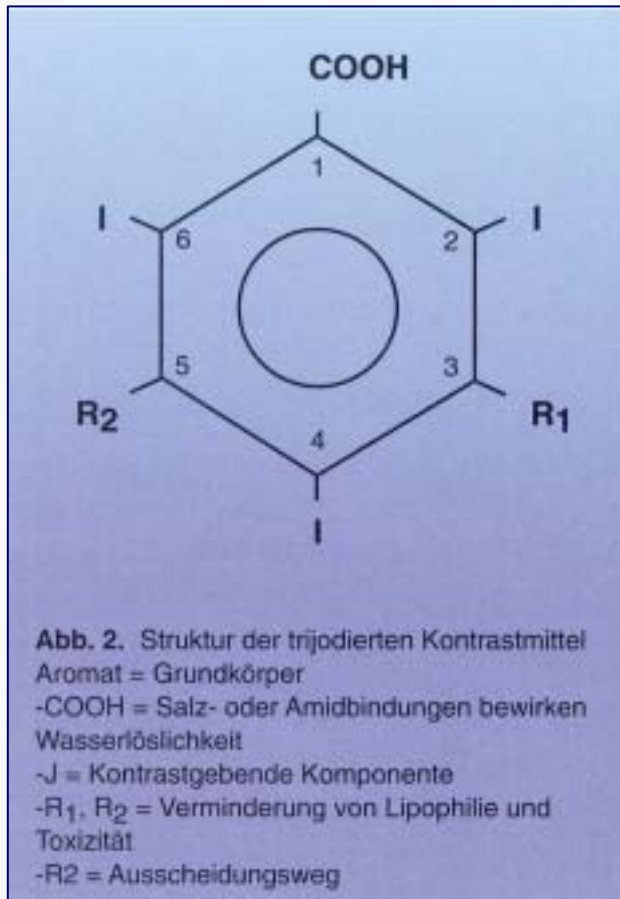
- lokale Vasokonstriktion (Endothelschädigung → Freisetzung vasoaktiver Substanzen)
- intravasaler Wassereinstrom, Vasodilatation, Herz-Kreislaufbelastung
- Diurese, Anstieg der glomerulären Filtration
- Iodblockade der Schilddrüse → Hyperthyreose
- Blutwechselwirkung: Erythrozyten, Blutgerinnung, gpIIa/IIIb Rezeptoren
- Kontrastmittelfieber ? / immunologisch ?



Iod-haltige Kontrastmittel

- **wasserlösliche Substanzen aus Triiodbenzolringen (=Grundgerüst; dimer = 2 verbundene Ringe) mit Seitenketten an drei nicht mit Iod besetzten, freien Stellen**
- **Iod im substituierten Triiodbenzolring fest gebunden (=kovalente Bindung)**
- **Seitenketten: ionische vs. nicht-ionische KM, Urographika vs. Cholegraphika, physiko-chem. Eigenschaften (Ausscheidungsweg, Proteinbindung, Verträglichkeit)**

Iodhaltige Kontrastmittel

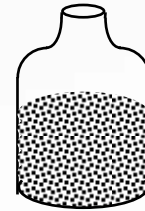
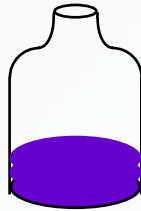
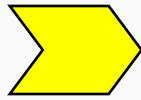
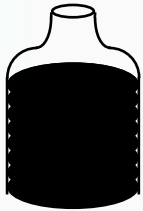


Benzolring: lipophil / toxisch
→ COOH Gruppe (Salz), R₁ & R₂ klein: hydrophil, ionische KM

→ R₁, R₂ bestimmen Hydrophilie (mehr OH Gruppen), COOH wird R₃

→ Fehlt 1 R: Lipophilie / Proteinbindung → Cholegraphika

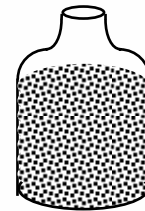
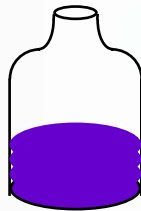
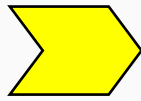
Iodhaltige Kontrastmittel



Optiray® 300
In 100ml
Vial - Ampullenflasche

30 g Iod
(gebunden)

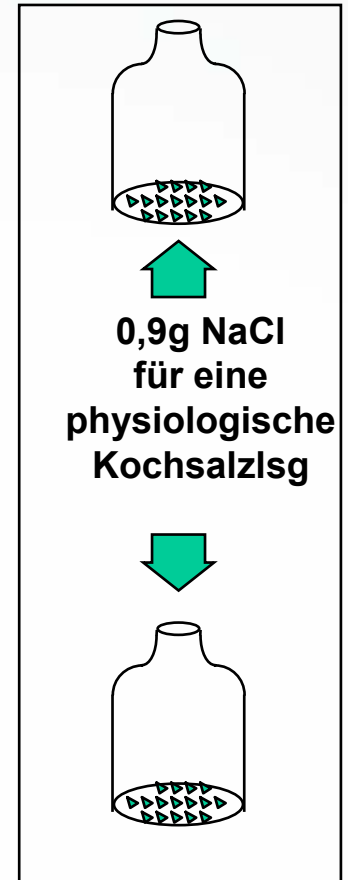
63,6 g Ioversol
= Wirkstoff



Optiray® 350
In 100ml
Vial - Ampullenflasche

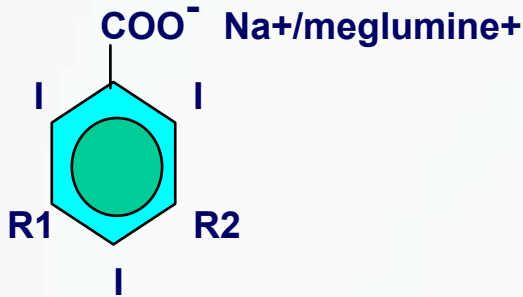
35 g Iod

74,2 g Ioversol
= Wirkstoff

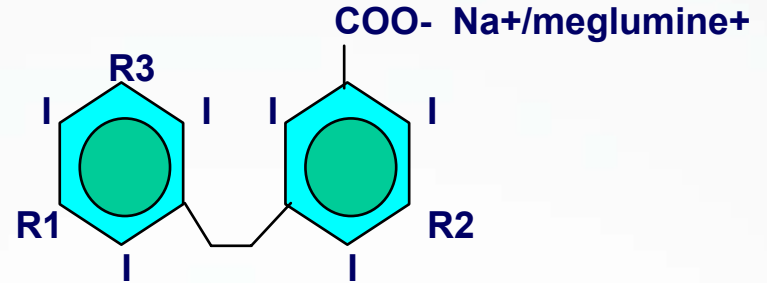


0,9g NaCl
für eine
physiologische
Kochsalzlg

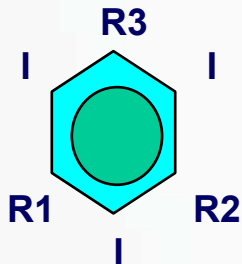
Struktureigenschaften



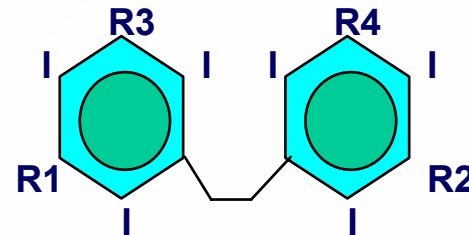
Monomer, hoch-osmolares KM – ionisch
Telebrix[®]



Dimeres nieder-osmolares KM – ionisch
Hexabrix[®]



Monomer, nieder osmolares KM
- nicht-ionisch: Accupaque[®],
Imeron[®], Iopamiro[®], Optiray[®],
Imagopaque[®], Omnipaque[®],
Ultravist[®], Xenetix[®]



Dimeres, iso osmolares KM - nicht-ionisch
Isovist[®], Visipaque[®]

Vorteile nicht-ionischer KM

- **enthalten keine elektrischen Ladungen**
- **benötigen keine Kationen (z.B. Natrium, Meglumin) zur Herstellung von Lösungen**
- **Senkung des osmotischen Drucks**
- **hydrophiler**
- **besser neural verträglich → Myelographie**
- **seltener Osmolalitätsreaktionen (z.B. Übelkeit), allergoide & idiosynkratische Reaktionen je nach Substanz**

Beispiele nicht-ionischer KM

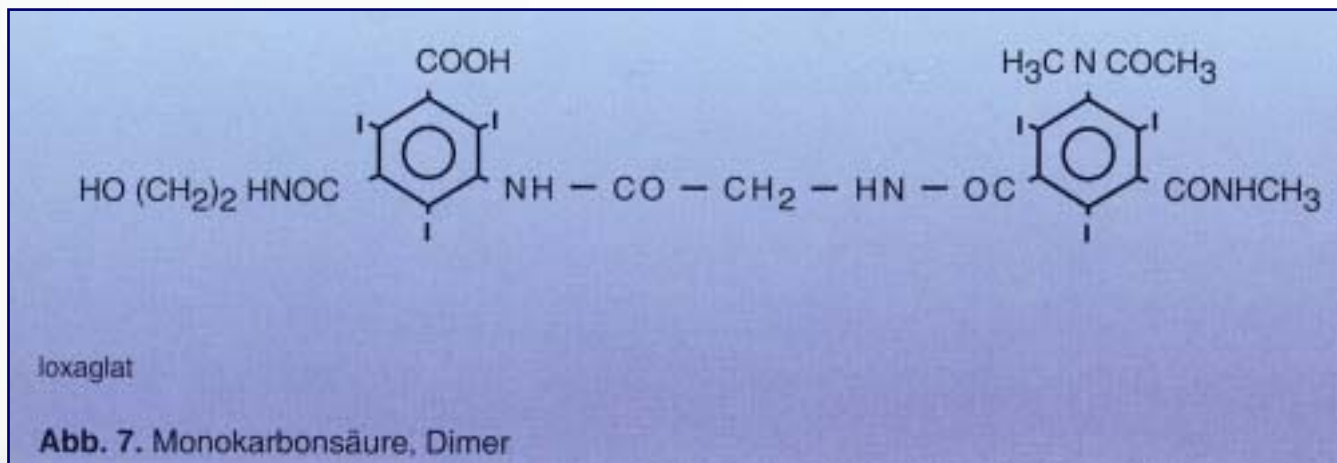
- **lopamidol = Iopamiro® (Bracco)**
- **lohexol = Omnipaque® (Schering / GE Healthcare),
Accupaque (GE Healthcare / Generikum)**
- **lopromid = Ultravist® (Schering)**
- **loversol = Optiray® (Guerbet / Mallinckrodt)**
- **lopentol = Imagopaque® (GE Healthcare)**
- **lobitridol = Xenetix® (Guerbet)**
- **lomeron = Imeron® (Bracco)**
- **Iodixanol = Visipaque® (Dimer) (GE Healthcare)**
- **Iotrolan = Isovist® (Dimer) (Schering)**
→ **Myelographie**

Dimere nicht-ionische KM

- Bsp: Iotrolan=Isovist®, Iodixanol=Visipaque®
- 2 Triiodobenzolringe (Dimer), über Kette kovalent verknüpft
- Isoosmolar (dank Zusätzen von Ca^{2+} , Na^+)
- Kardiale Belastung geringer als bei anderen KM (weniger Wassereinstrom)
- Spätreaktionen bei dimeren nicht-ionischen KM (Typ IV Reaktion, Häufigkeit 2% ↑)
- Visköser als monomere KM → **Vorwärmen** wichtig, sonst schwierige Handapplikation

Niedermolekulare ionische KM

- Bsp: Meglumin-Natrium-loxaglat (Hexabrix®)
- 2 Triiodobenzolringe (Dimer), über Kette verknüpft
- neurale Verträglichkeit schlecht: **KI** Myelographie
- hemmt Blutgerinnung



Pharmakokinetik wasserlös. KM

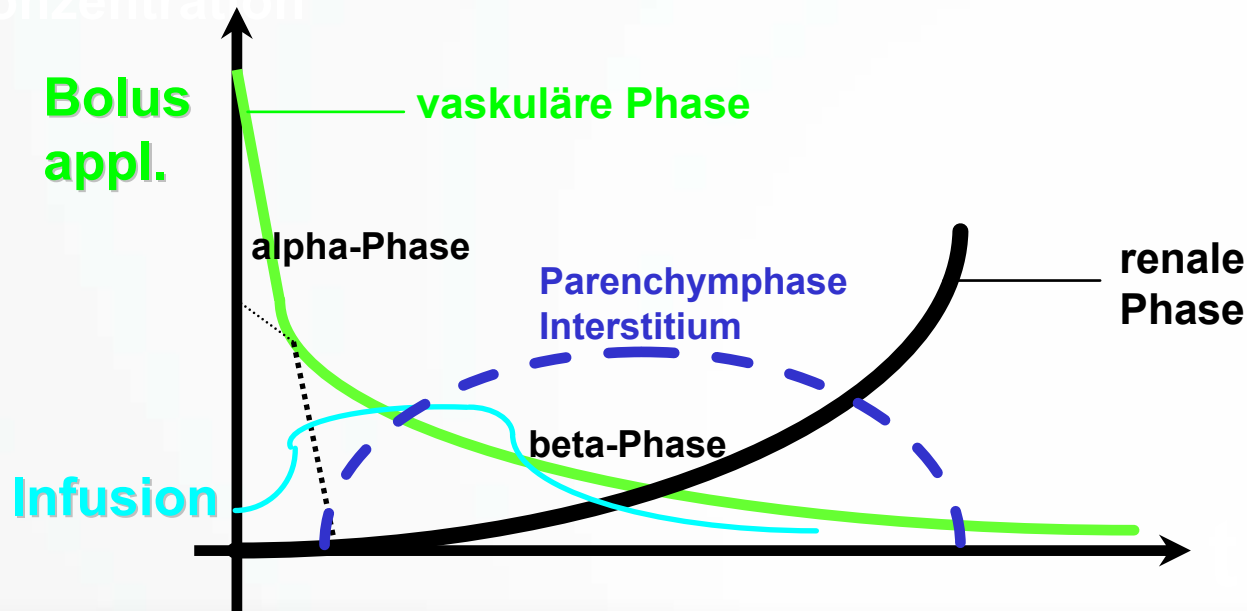


Pharmakokinetik der KM

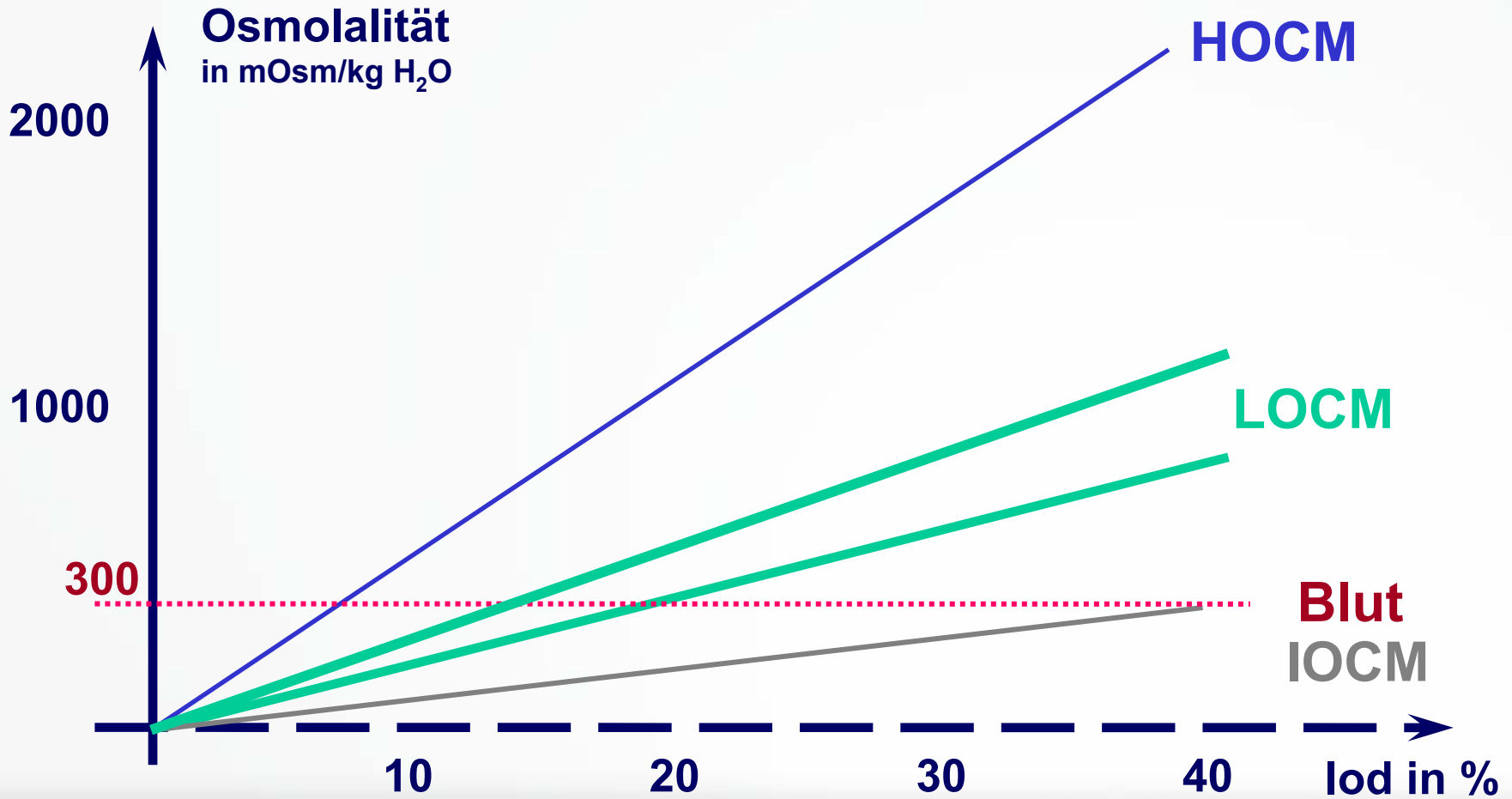
Alpha phase = vaskuläre Phase, $t_{1/2\alpha} = 2 - 3$ min

Beta phase = vaskuläre und interstitielle Verteilung:
 $t_{1/2\beta} = 90$ min.

Konzentration



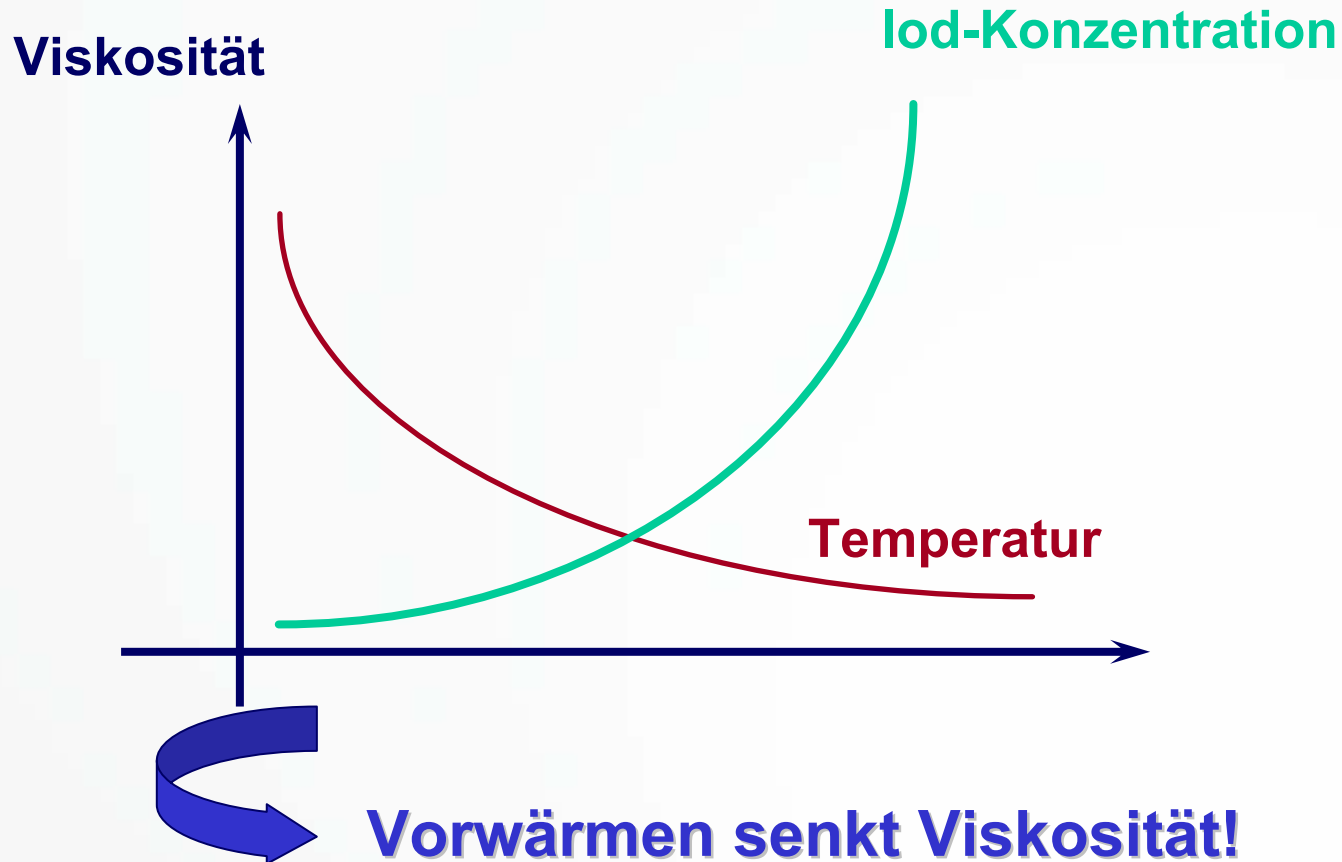
Je mehr Iod, desto höher-osmolar!



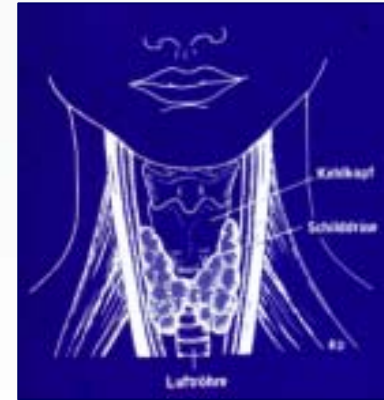
Osmolalitätseffekte

- **Schmerz (ab ca. 600 mOsm/kg Wasser) → v.a. ältere ionische Monomere / Handangiographie**
- **Endothelschädigung, Vasodilatation**
- **Hypervolämie → Herz-Kreislauf Belastung**
- **Diureseanstieg**
- **Blutzell-Schrumpfung**
- **Bradykardie, reflektorischer BD-Abfall**
- **pulmonaler BD-Anstieg**

Viskosität



KM & Schilddrüse



- freies Iodid
- Iodabspaltung durch Deiodierung
 - ➔ Verminderung der Hormonsynthese (Wolff-Chaikoff-Effekt) ➔ Neugeborene, Kinder
 - ➔ hyperthyreote Stoffwechsellage bei autonomer Schilddrüse ➔ thyreotox. Krise (1:50'000) - häufiger bei älteren Patienten!

Iod-haltige Kontrastmittel

- **Verträglichkeit**
 - i.d.R. niederosmolale RKM besser verträglich als hochosmolale (Osmolalität)
 - nicht-ionische RKM besser neuroverträglich als ionische
 - cave: anaphylaktoide Spätreaktionen
 - Dosis-Wirkungsbeziehung bei Herz-Kreislauf Reaktionen, Niere etc.

Barium-haltige Kontrastmittel

Nur gut gereinigtes, unlösliches Bariumsulfat (BaSO_4) kann als KM verwendet werden.

oral / rektal

- **Darstellung des GIT** (*Micropaque HD, Polibar*):
Doppelkontrast mit Methylcellulose, Luft, CO_2
unverdünnt (70-100% Bariumsulfat)
- **CT** (*Micropaque Scanner, CAT Barium*)
1-1.5% Suspension



Barium-haltige Kontrastmittel

- **Kontraindikationen**

- Vd. auf Perforation, postop. Vd. auf Nahtinsuffizienz → **Peritonitis, Mediastinitis!** Letalität, wenn intraperitoneal 20-50%, Granulome
- Schluckstörungen: Cave Aspiration
- Nekrotisierende Colitis, Säuglinge, Alter, Schwerkranke
- Barolith (Colonobstruktion → Ileus)

hyposmolar

Barium-haltige KM: GIT



Baryt

- **BaSO₄: Barium sulfuricum purissimum**
- **Partikelgrösse <20 µm, Mikropulverisierung → Reliefdarstellung**
- **Viskosität: Schutzkolloide, Stabilisatoren verhindern Sedimentation, verbessern OF-Benetzung (Coating)**
- **Dichte: high density 1.7-2.9 g / ml**
- **Temperaturanfällig (6-25°C)**
- **Hypoton zum Blutplasma, da nicht solubilisiert – Entzug von Wasser aus dem Darm!**
- **Zusätze: Sorbit, Pectin-Tylose (Haftung), Konservantien**

Orale Kontrastmittel:CT

- **Ziel:** Dichte Darmlumen anheben: Abgrenzung benachbarter Strukturen
- **Auswahl:** BaSO_4 (1-1.5% *Micropaque Scanner, CAT Barium*) oder **verdünnte wasserlösliche jodhaltige KM** (raschere Passage)? (*Gastrografin, Telebrix Gastro*)
- evtl. + rektal
- **Dosis:** BaSO_4 : 1 Lit. (1.5%), Iod: 0,3-0,6%: 10 - 20ml auf 1 Lit. Wasser
- **Alternative:** Wasser als hypodenses KM (3D!)



Iod-haltige orale Kontrastmittel

- Darstellung des Magen-Darmtraktes
- hochosmolar:
 - Gastrografin (Anisgeschmack)
 - Telebrix Gastro (Zitrusfrüchtegeschmack)
- Niederosmolar, nicht-ionisch: **Gastromiro[®]**
(nicht zugelassen). **Visipaque[®]**
- **Iod: wenn Barium kontraindiziert**
(schwächerer Kontrast, da keine OF-Benetzung → kein Doppelkontrast)

Iod-haltige orale Kontrastmittel

- **Indikationen:** Diagnostik von Perforation, Anastomoseninsuffizienz, Stenosen, Fisteln, präoperativ, CT
- **Kontraindikation:**
 - Hyperosmolare KM können bei Schluckbeschwerden zu lokaler Entzündungsreaktion führen
 - Hyperosmolare KM kontraindiziert bei Aspirationsgefahr (bronchogene Noxe) → niederosmolar nicht-ionisch (Omnipaque[®]) oder Visipaque[®]

Buscopan

- **Parasympatholytika → Darmperistaltik sinkt
→ bessere Bildqualität (z.B. rektaler KM
Einlauf, MR Enteroclyse)**
- **Scopolaminbutylbromid**
- **Nebenwirkungen: Mundtrockenheit,
Tachykardie, Harnverhalten, Störung der
Akkomodation (cave Strassenverkehr!)**
- **Kontraindikationen: Schwere
Herzerkrankung, BPH mit Restharn, Glaukom**

Iod-haltige KM: Kontraindikationen

- **relative KI: St. nach schwerer KM-Reaktion /
cave: starke Allergiker (ggf. Prämedikation)**
- **Hyperthyreose / geplante Radio-Iod
Diagnostik / Therapie**
- **Schwangerschaft**
- **Niereninsuffizienz (keine absolute KI,
Vorsichtsmassnahme, bei koexistenten
Erkrankungen)**

Ultraschall-Kontrastmittel

- **Echosignalverstärker: „Luftbläschen“, die Schallwellen vollständig reflektieren**
- **Suspension von Galaktose Mikropartikeln in wässriger Lösung (Echovist) / lyophilisierte Phospholipide (Sonovue)**
- **i.v. Injektion**
- **klinisch relativ wenig verbreitet**
- **Indikationen: Gefäßdarstellung, Echokardiographie, Hysterosalpingo-Kontrastsonographie**

Echovist[®], Schering



Sonovue[®], Bracco



5 mL of Saline

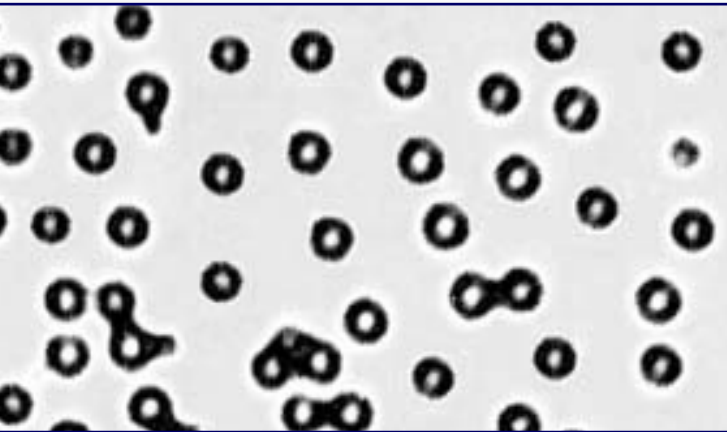
Gas: 100%

Sulfur Hexafluoride
(SF₆)

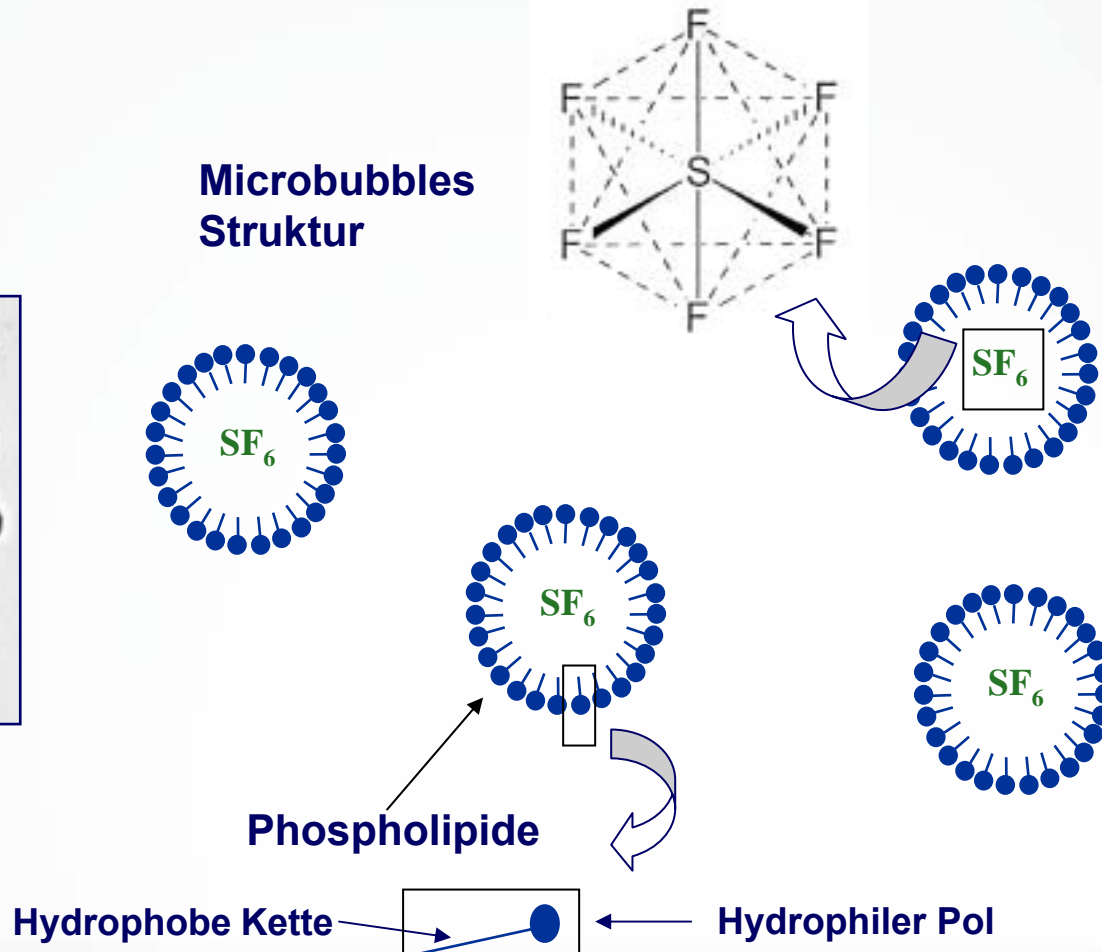
25 mg Lyophilisate
powder containing
PEG 4000
Phospholipids

Sonovue[®] Microbubbles

Microbubbles
Mikroskopisches Bild



Microbubbles
Struktur



Gd-haltige MR Kontrastmittel

- **Element aus der Reihe der seltenen Erden**
- **7 ungepaarte Elektronen, stark paramagnetisch**
- **stets dreiwertig: Gd^{3+}**
- **bildet stabile Komplexe, speziell mit DTPA → Megluminsalz der Gadopentetatsäure**



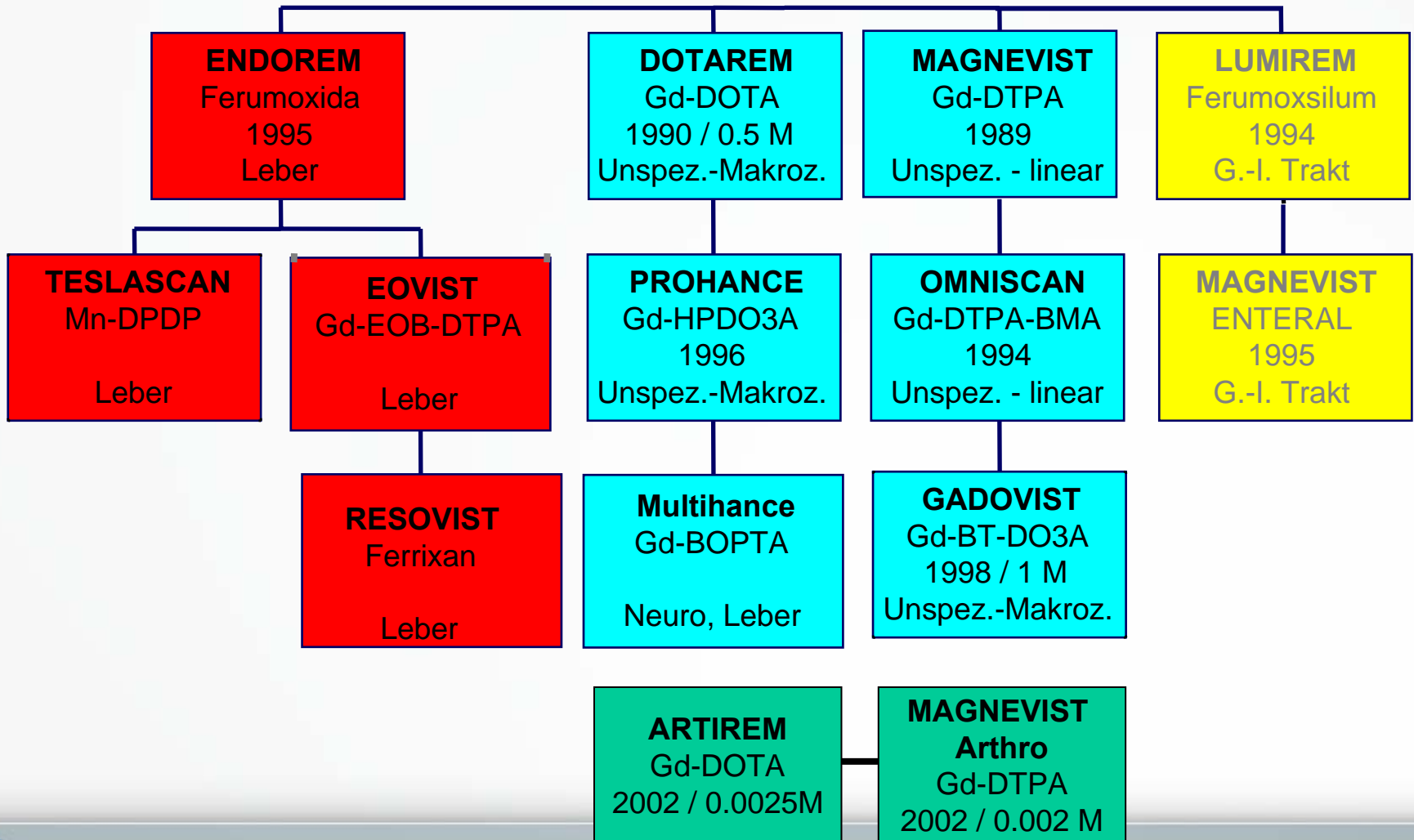
Gadolinium

¹ H 1.008																	² He 4.003
³ Li 6.939	⁴ Be 9.012											⁵ B 10.81	⁶ C 12.01	⁷ N 14.01	⁸ O 16.00	⁹ F 19.00	¹⁰ Ne 20.18
¹¹ Na 22.99	¹² Mg 24.31											¹³ Al 26.98	¹⁴ Si 28.09	¹⁵ P 30.97	¹⁶ S 32.06	¹⁷ Cl 35.45	¹⁸ Ar 39.95
¹⁹ K 39.10	²⁰ Ca 40.08	²¹ Sc 44.96	²² Ti 47.90	²³ V 50.94	²⁴ Cr 52.00	²⁵ Mn 54.94	²⁶ Fe 55.85	²⁷ Co 58.93	²⁸ Ni 58.71	²⁹ Cu 63.54	³⁰ Zn 65.37	³¹ Ga 69.72	³² Ge 72.59	³³ As 74.92	³⁴ Se 78.96	³⁵ Br 79.91	³⁶ Kr 83.80
³⁷ Rb 85.47	³⁸ Sr 87.62	³⁹ Y 88.90	⁴⁰ Zr 91.22	⁴¹ Nb 92.91	⁴² Mo 95.94	⁴³ Tc (98)	⁴⁴ Ru 101.07	⁴⁵ Rh 102.90	⁴⁶ Pd 106.4	⁴⁷ Ag 107.87	⁴⁸ Cd 112.40	⁴⁹ In 114.82	⁵⁰ Sn 118.69	⁵¹ Sb 121.75	⁵² Te 127.60	⁵³ I 126.90	⁵⁴ Xe 131.30
⁵⁵ Cs 132.90	⁵⁶ Ba 137.34	⁵⁷ La 138.91	⁷² Hf 178.49	⁷³ Ta 180.95	⁷⁴ W 183.85	⁷⁵ Re 186.2	⁷⁶ Os 190.2	⁷⁷ Ir 192.2	⁷⁸ Pt 195.09	⁷⁹ Au 196.97	⁸⁰ Hg 200.59	⁸¹ Tl 204.37	⁸² Pb 207.19	⁸³ Bi 208.98	⁸⁴ Po (210)	⁸⁵ At (210)	⁸⁶ Rn (222)
⁸⁷ Fr (223)	⁸⁸ Ra (226)	⁸⁹ Ac (227)	¹⁰⁴														
			⁵⁸ Ce 140.12	⁵⁹ Pr 140.91	⁶⁰ Nd 144.24	⁶¹ Pm (147)	⁶² Sm 150.35	⁶³ Eu 151.96	⁶⁴ Gd 157.25	⁶⁵ Tb 158.92	⁶⁶ Dy 162.50	⁶⁷ Ho 164.93	⁶⁸ Er 167.26	⁶⁹ Tm 168.93	⁷⁰ Yb 173.04	⁷¹ Lu 174.97	
			⁹⁰ Th 232.04	⁹¹ Pa (231)	⁹² U 238.03	⁹³ Np (237)	⁹⁴ Pu (242)	⁹⁵ Am (243)	⁹⁶ Cm (247)	⁹⁷ Bk (247)	⁹⁸ Cf (249)	⁹⁹ Es (254)	¹⁰⁰ Fm (253)	¹⁰¹ Md (256)	¹⁰² No (254)	¹⁰³ Lw (257)	

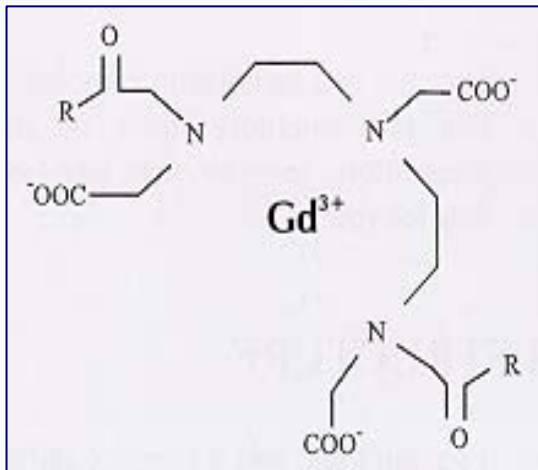
Gd-haltige MR Kontrastmittel

- **Verkürzung der T1 und T2 Relaxationszeit**
- **bessere Verträglichkeit als iod-haltige KM**
- **bessere Nierenverträglichkeit**
- **weitere MR Kontrastmittel:**
 - **superparamagnetische Eisenoxidnanopartikel (Leber)**
 - **Paramagnetische Mn-DPDP Lösung (Leber)**

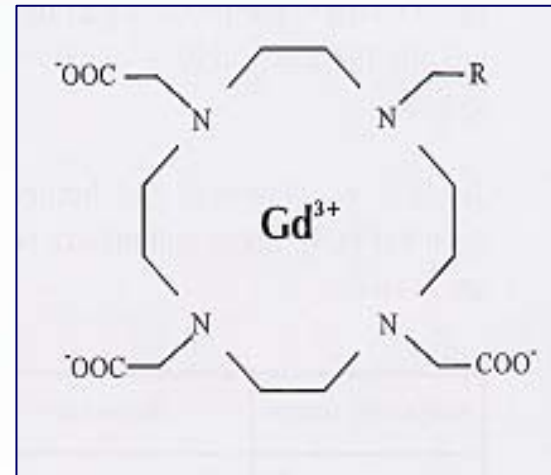
MR-Kontrastmittel



Strukturformel Gd-haltige KM



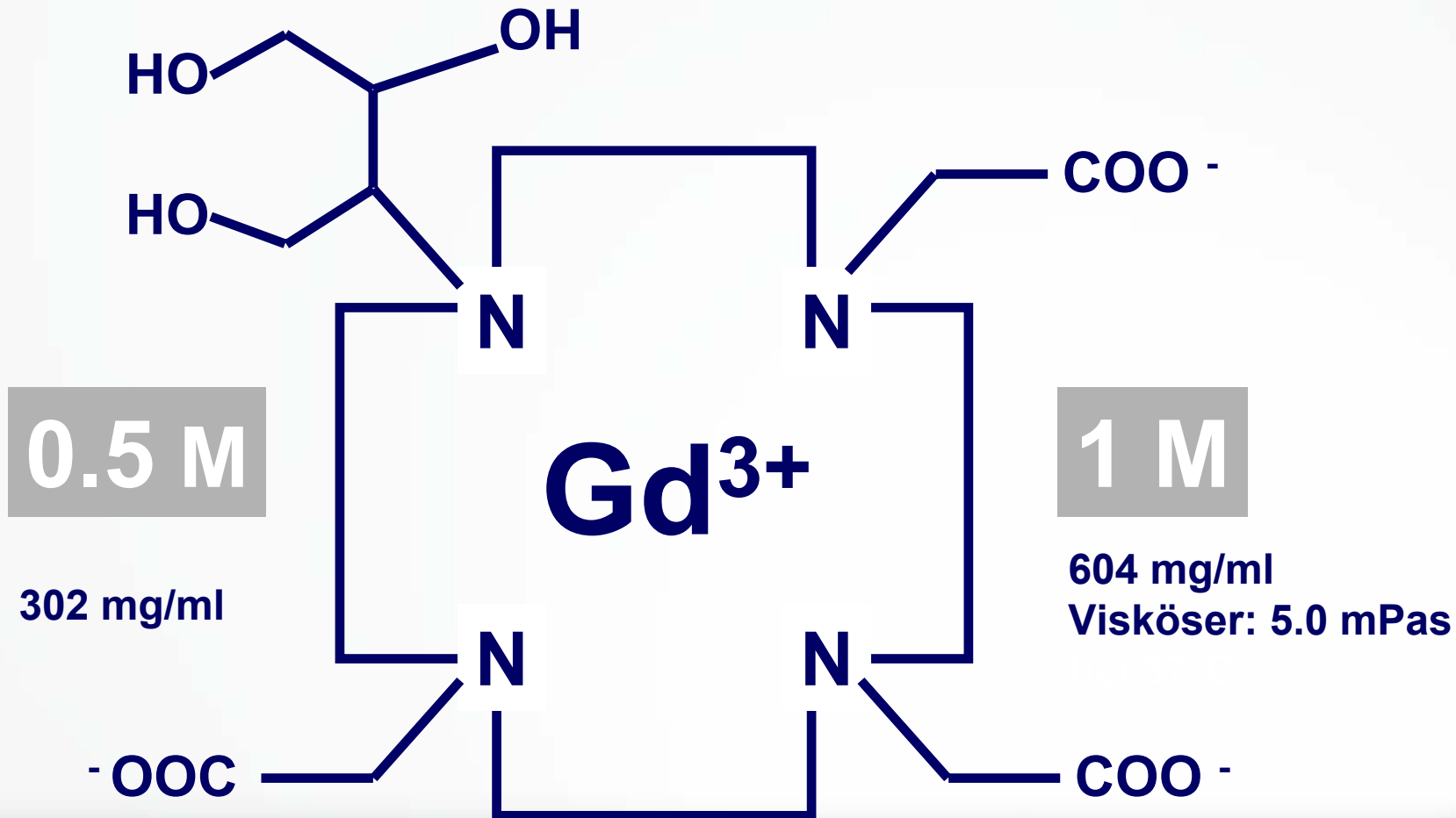
lineare Komplexe
Gd-DTPA; -BMA
Magnevist, Omniscan

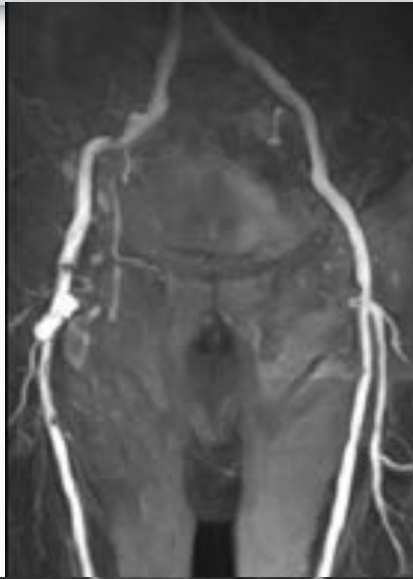


makrozyklische
Gd-DOTA; Gd-HP-DO3A
Dotarem, Prohance

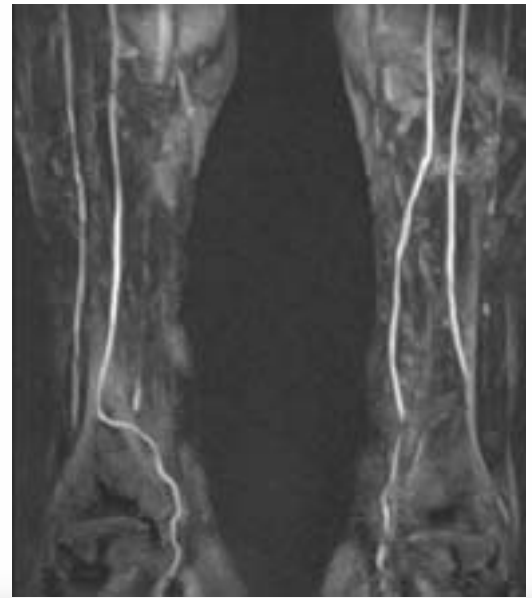
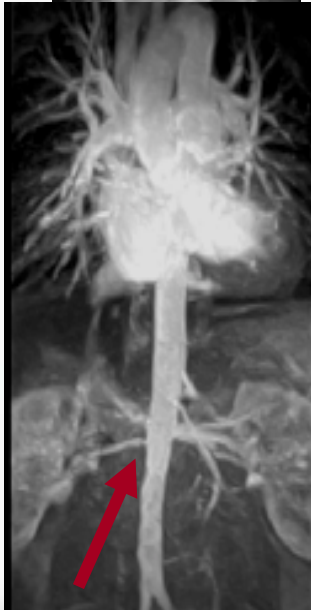
wasserlösliche unspezifische Gadoliniumkomplexe
mit 0,5 Mol/l Gd (Arthrographika: 0.002 – 0.0025 M/l)

Gadovist[®] - Gadobutrol

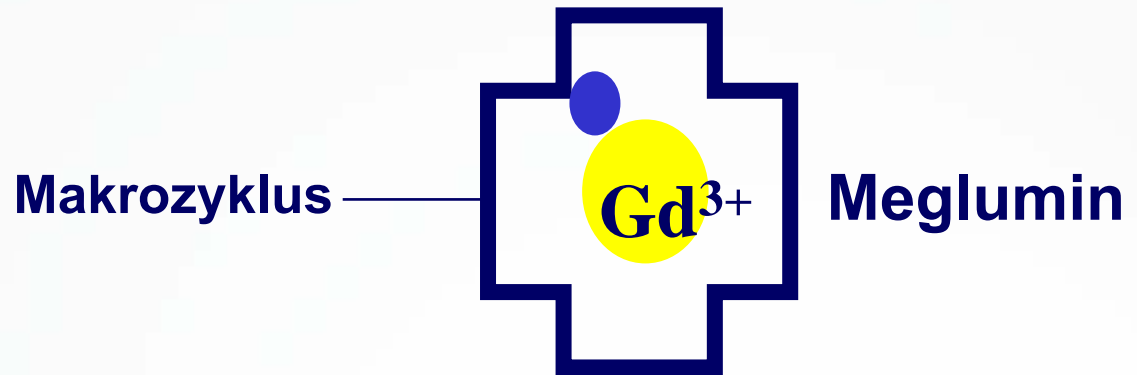
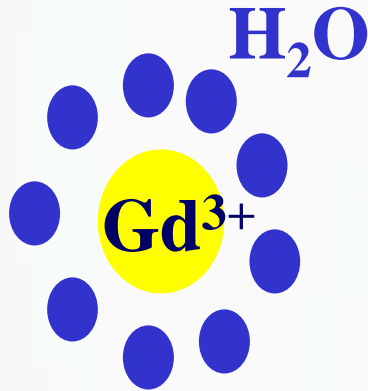




**63-jährige
Patientin
PAVK**



Warum kein reines Gadolinium?



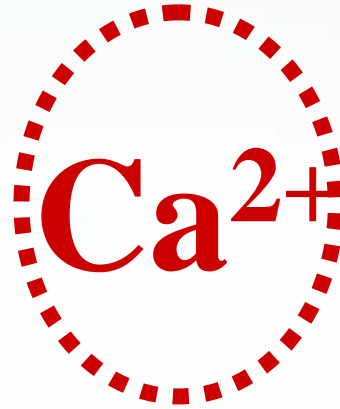
- höhere Relaxivität
- höhere Protonenwechselwirkung
- sehr toxisch:
LD 50 Maus: 0,4 mmol/kg
LD 50 Ratte: 1,6 mmol/kg i.p.

- niedrige Relaxivität
- reduzierte H_2O Bindung
- erhöhte Verträglichkeit
LD 50 Maus: 10,6 mmol/kg
LD 50 Ratte: > 12,5 mmol/kg

Warum ist Gadolinium toxisch ?



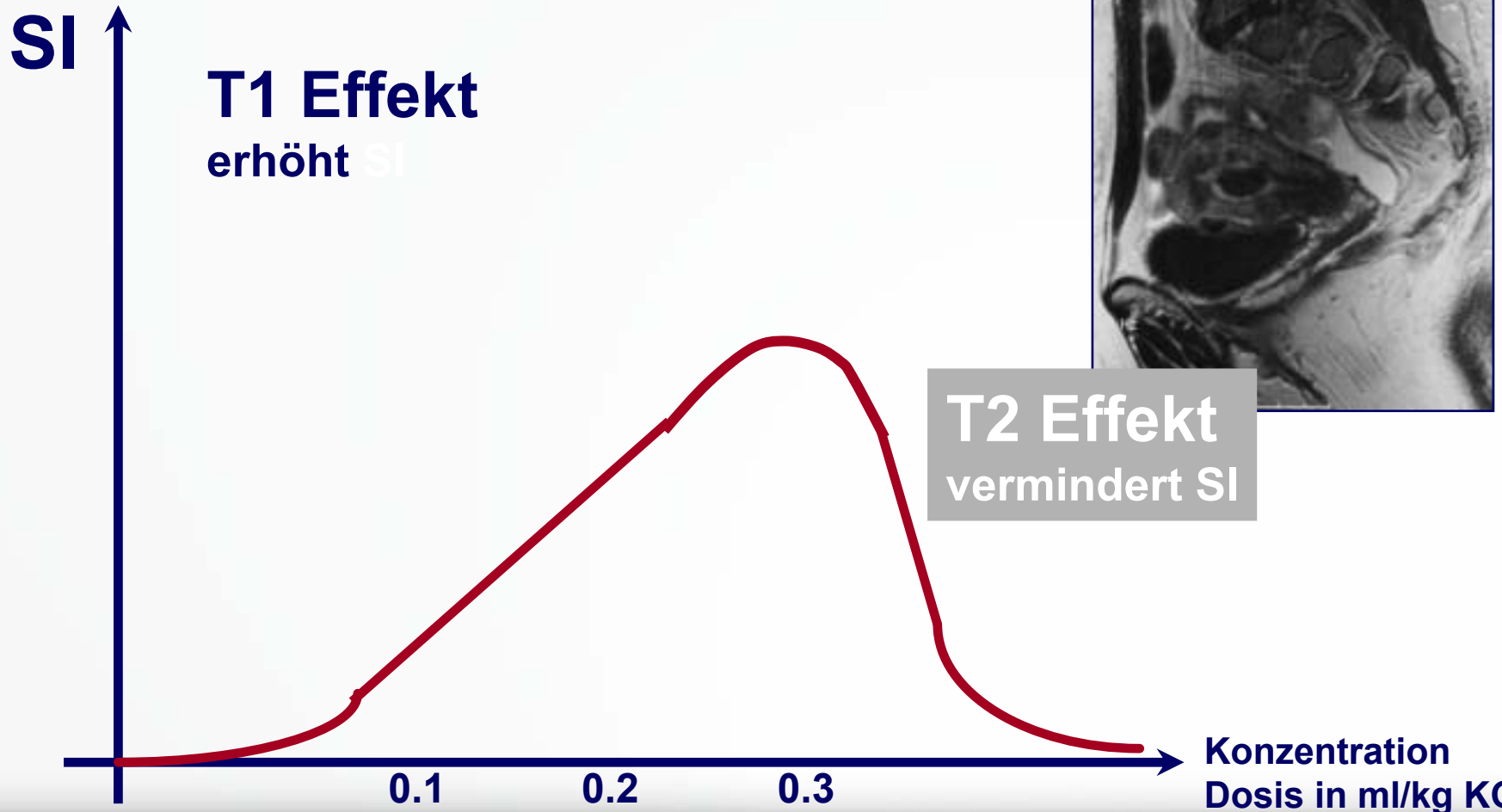
**Ionendurchmesser:
1.02 Å**



**Ionendurchmesser:
0.99 Å**

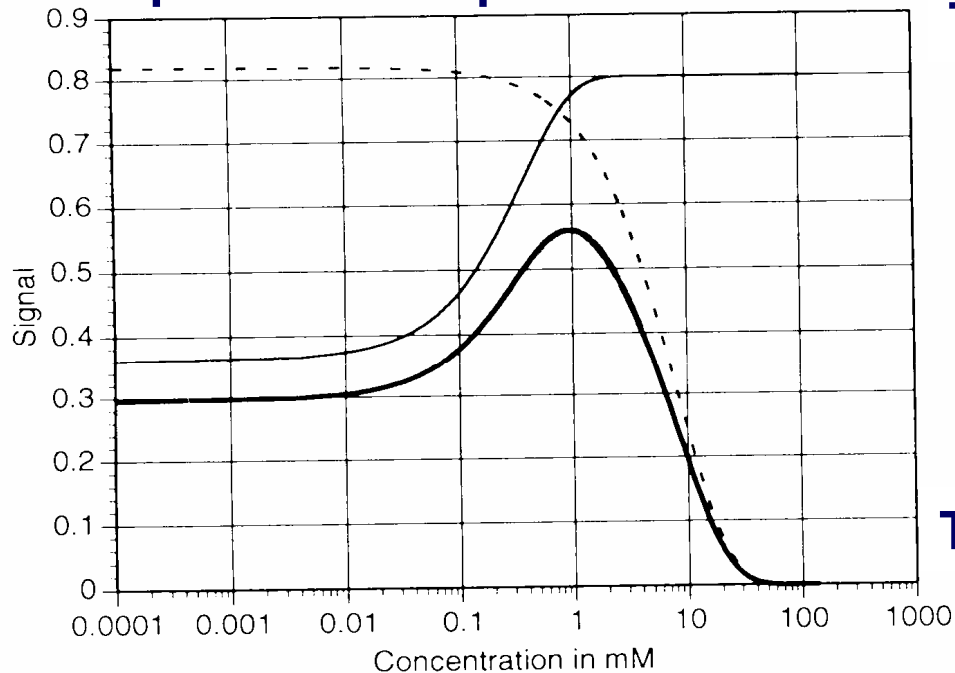
- 1.) Kalziumantagonismus Effekt: Myokardkontraktion, ATPase, Blutgerinnung, Zellatmung, Verminderung Kalzium
- 2.) Ausfällung von $Gd(OH)_3$ bei $pH > 6,4$: RES Blockade

Warum T1w? Dosis?



Dosis-Wirkung: nicht linear

Spin-Echo Sequenz

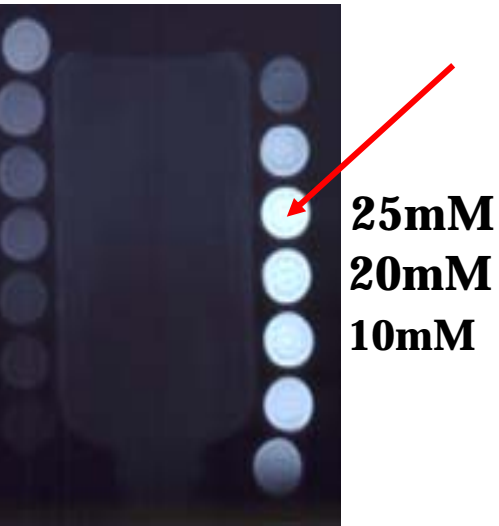


T1 Effekt: erhöht SI

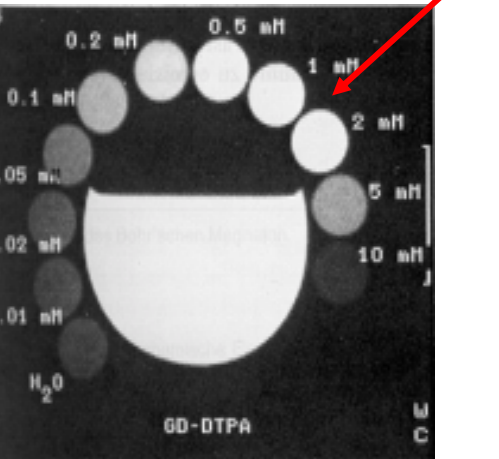
T2 Effekt: reduziert das SI

- T1 Relaxivitätskurve
- - - T2 Relaxivitätskurve
- T1/T2 Relaxivitätskurve

MR-KM: Sequenz und Signal

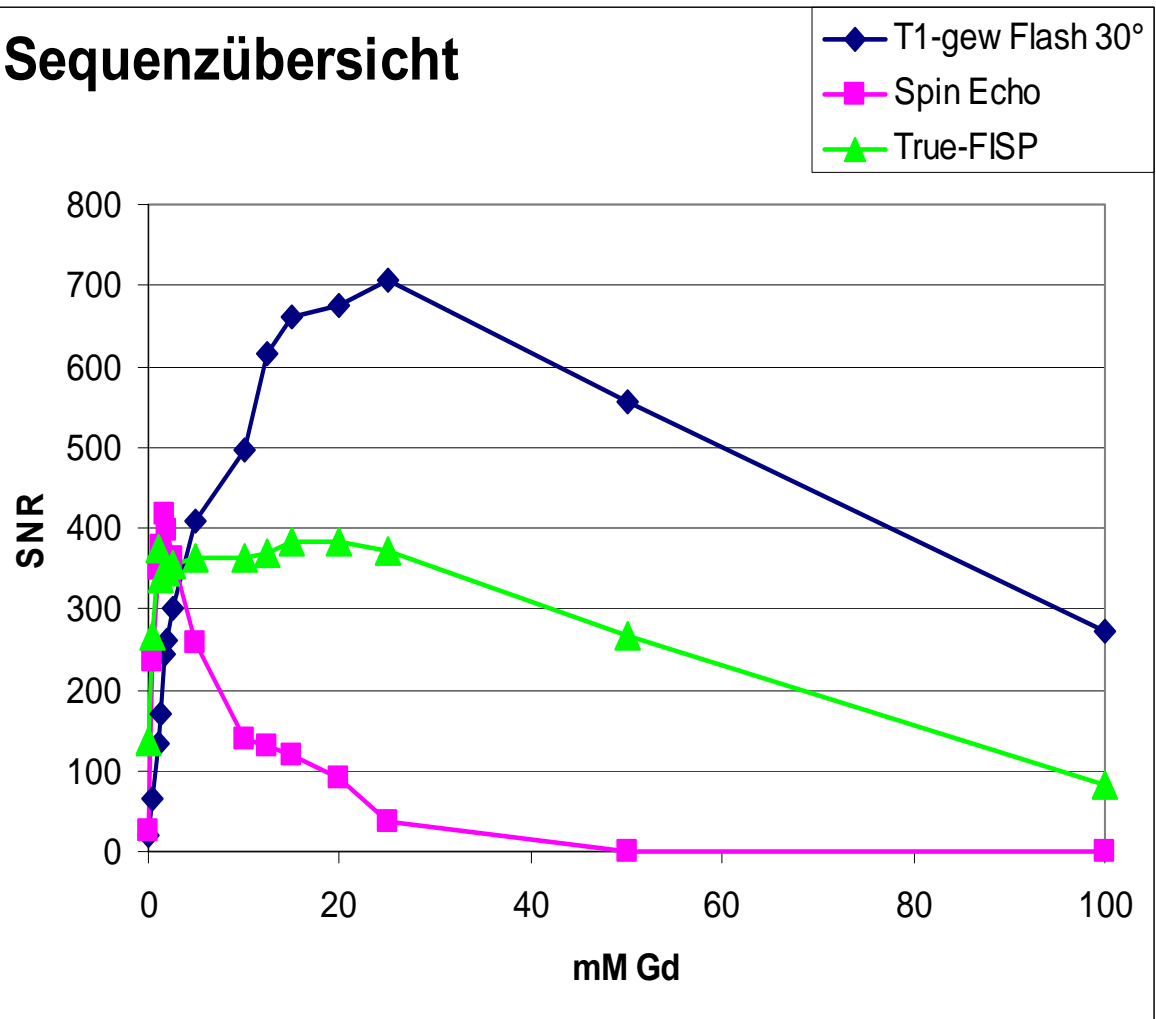


T1-gew. GRE



T1-gew. Spin Echo

Sequenzübersicht



Eigenschaften Gd-Komplexe

- zugelassen intravenöse Applikation (nicht i.a.)
– ausserdem verd. für Arthro
- max. zugelassene Dosen: 0,6 ml/kg KG
entsprechend 0,3 mmol Gd/kg KG als Bolus,
sequentiell bis zu 1 ml/kg KG (Angio)
- Doppeldosis oder Dreifachdosis bei ZNS-
Untersuchungen (erhöhte Sensitivität)
- cave paravasale Applikation? (Injektor)
- Nephrotoxizität < Röntgenkontrastmittel -
jedoch Vorsicht beim Risikopatienten
(Diabetiker)

Gd: Anaphylaktischer Schock?

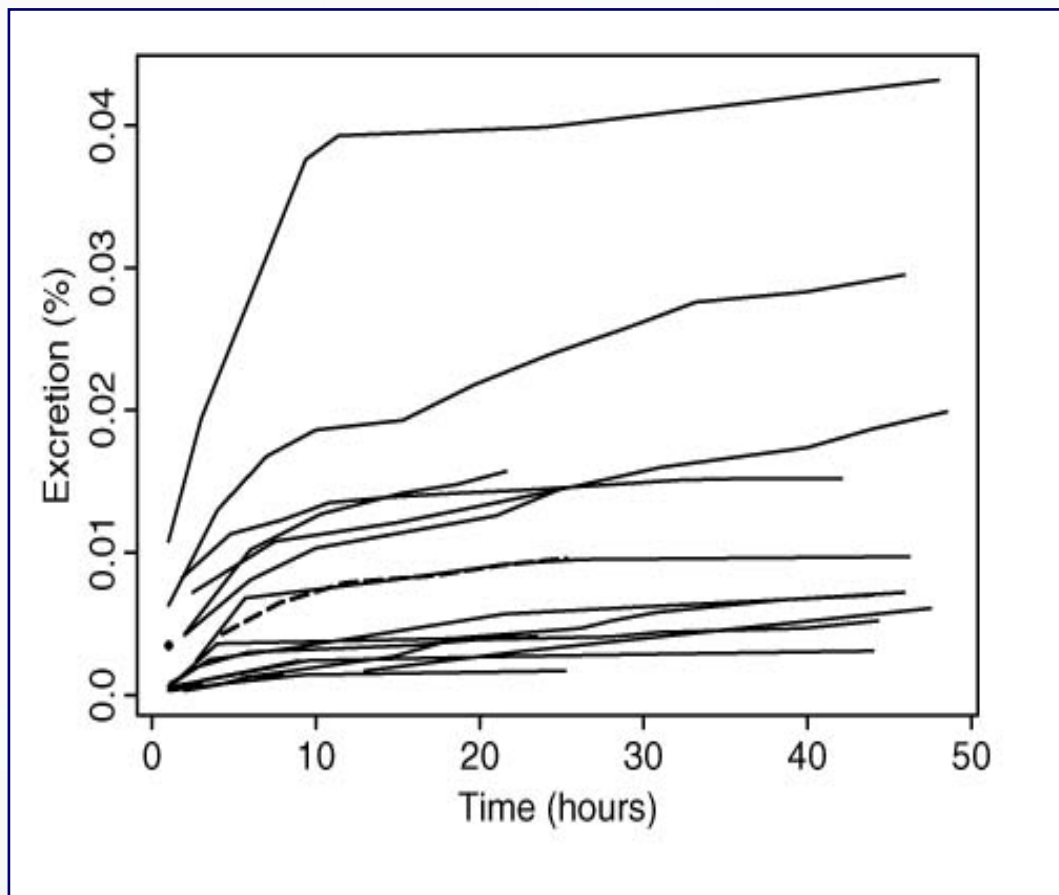
- **NW-Inzidenzrate: 0,8 - 2,4%**
- **Anaphylakt. Schock auch bei Gd-Komplexen bekannt: 20 Publikationen**
- **häufiger bei vorbestehender Allergie (Asthma, allergische Anamnese, Iod KM)**
- **es scheint Patienten zu geben, die auf Gd allergisch sind... (reproduzierbar)**
- **Praktische Konsequenzen: Anamnese, Allergien? Notfallvorbereitung**

Stillzeit

- **Iodhaltige Kontrastmittel:**
Stillpause > 24 h
- **Gadolinium:**
empfohlene Stillpause
>24 h aufgrund der
Datenlage nicht
unbedingt gerechtfertigt



Gadolinium Ausscheidung (%)



Eisenhaltige MR KM

- **Resovist[®] (SH U 555 A), Endorem[®], Sinerem[®]**
- **Superparamagnetisch (T2w*; T1w SI Anstieg: diffuse Partikel)**

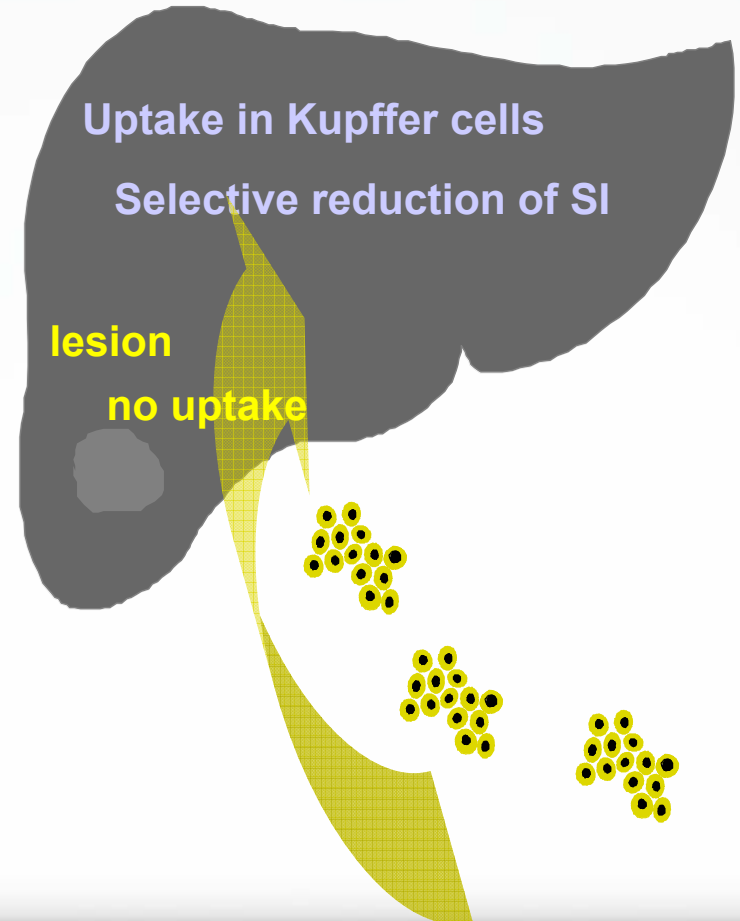
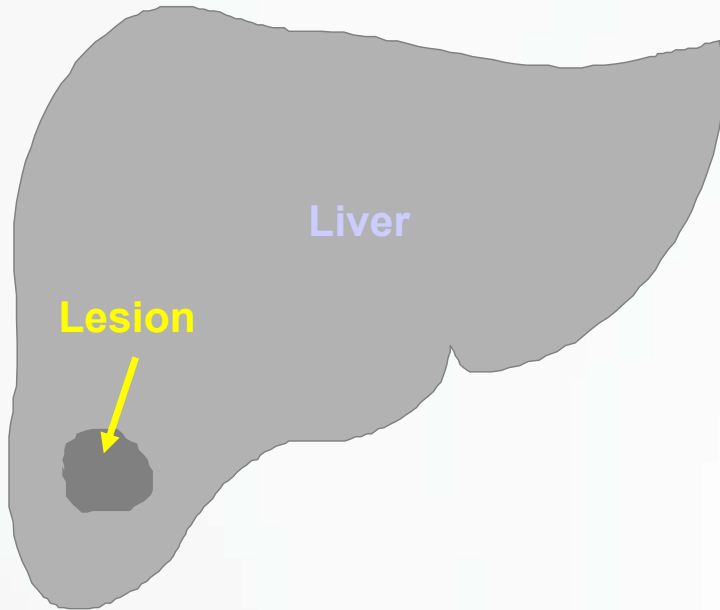


Resovist[®] (SH U 555 A)

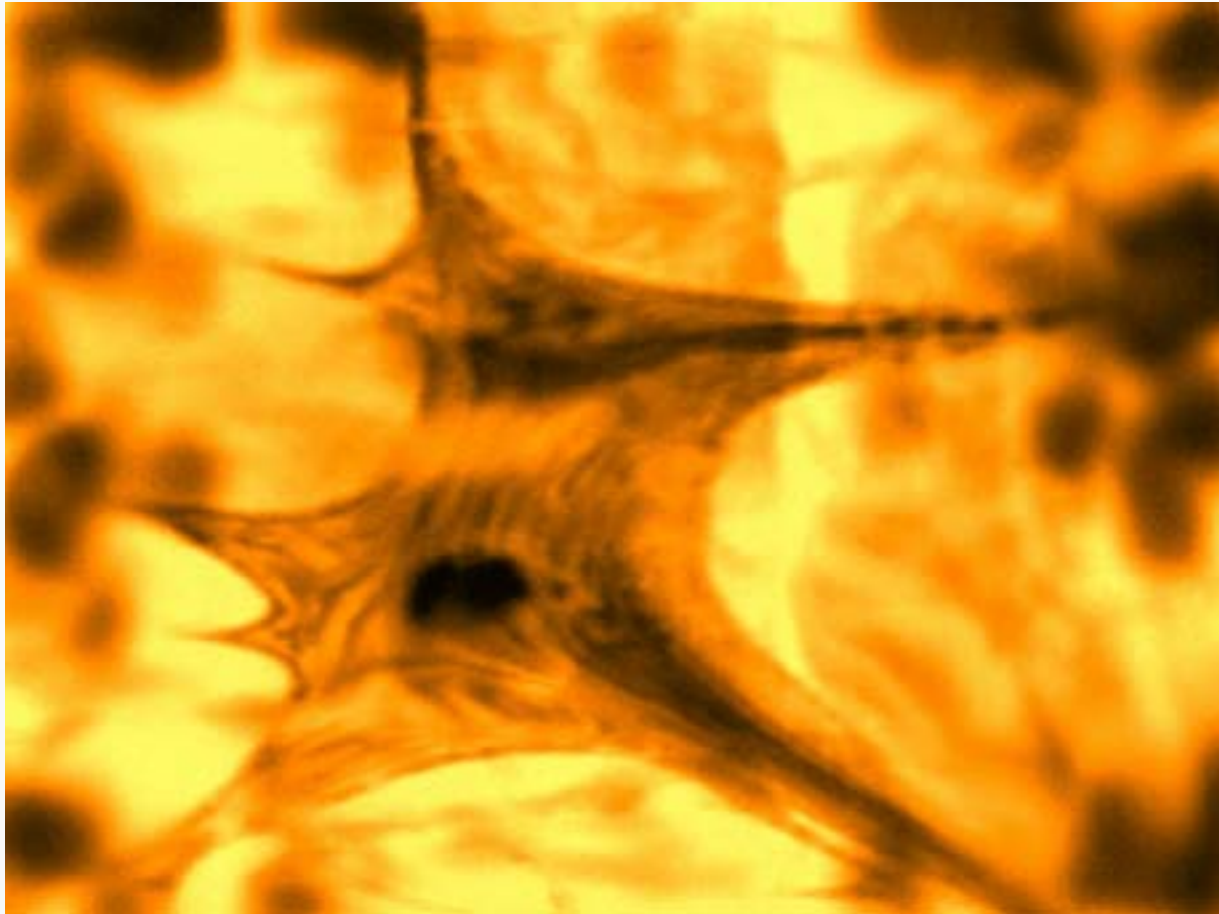
- SH U 555 A: gebrauchsfertig, rot-braun, +/- isoton, niedrig viskös
- Ferucarbotran (Wirksubstanz): Carboxydextran (CDx) coated Super Paramagnetic Iron Oxide (SPIO) particles
- 1 ml Resovist[®] enthält: 540 mg Ferucarbotran, entspricht 0.5 mmol (28 mg) Eisen
- als Bolus injizierbar



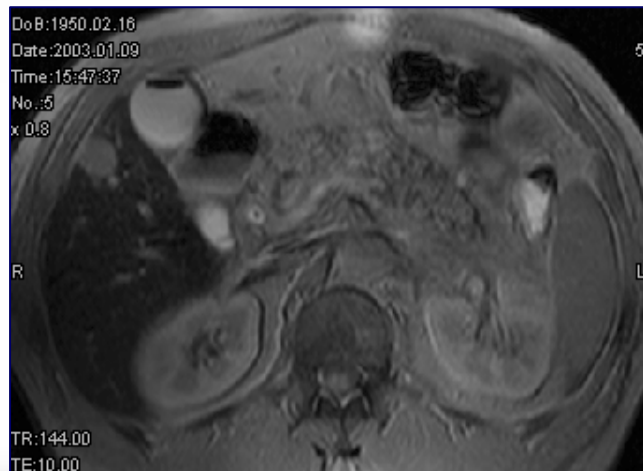
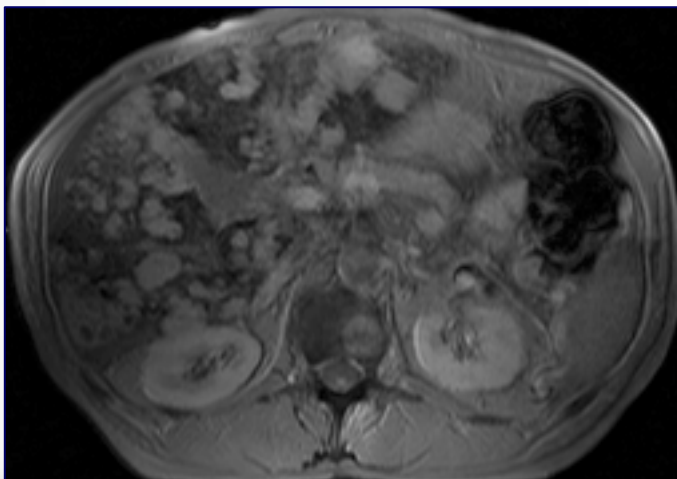
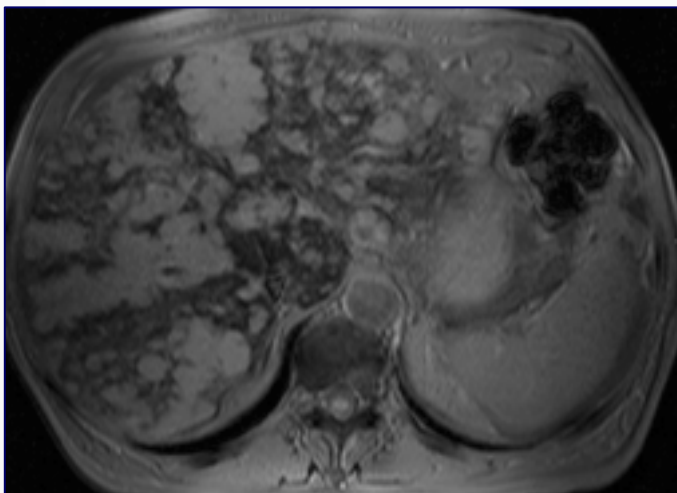
Selektive Resovist[®] Aufnahme



Kupferzellen



Resovist-MRI



Entwicklung eines Kontrastmittels

- **Chemische Entwicklung**
- **Präklinische Sicherheit: Toxikologie, Mutagenese, Teratogenität**
- **Scaling-up, Herstellung**
- **Klinische Entwicklung: Phase I - III**
- **Post-Marketing-Survey/Überwachung**
- **Phase IV-Studien nach der Vermarktung**

Zulassu

Klinische Prüfung

- **Phase I:** Probanden (Verträglichkeit, Kinetik, Metabolismus, Elimination); 9-24 Monate
- **Phase II:** Kleine Patientenzahl (Sicherheit, Wirkung)
- **Phase III:** Kontrollierte Studien mit grösserer Anzahl Patienten (Wirkungsprofil, Vgl. zu Placebo bzw. bisher beste Therapie)
- **Phase IV:** Nachzulassungsperiode: kontrollierte Studien zur Langzeitwirkung, spezielle Kollektive (z.B. SS)



Kontrastmittel

**Nebenwirkungen,
Therapie & Prophylaxe**

Risiken (Morbidity)

- lokale Komplikation / Kanülendislokation
- Komfort: Flush, Schmerz, Wärme
- dosisabhängige NW - idiosynkratische NW
- Nephrotoxizität < 2%
- Schilddrüsenautonomie, Hyperthyreose, thyreotoxische Krise (1:50'000), Hypothyreose
- generalisierte Spätreaktionen
- schwere akute Reaktion < 0,04 %
- Todesfall: ca. 1/100'000
- Wechselwirkung mit Medikamenten

Wechselwirkung mit Medikamenten

- cave Mischungen - Ausfällungen
- **Betablocker** (Verstärkung eines Schocks)
- IL-2, Interferon, Immunmodulatoren (Schock)
- Biguanid-Antidiabetika → Azidose
- synergistisch mit Diuretika, verstärkt Laxantien
- cave nephrotox. Medikamente (NSAR)
- Schilddrüsenfunktionstest, Radioiodtherapie
- Beeinträchtigung von Thrombolytika
- Vorsicht bei Arzneimittelallergien (z.B. Salicylate)

Dosisabhängig? Idiosynkratisch?

Dosis-abhängig

- Hitze
- Gefässschmerz
- Hypervolämie
- Endothelschaden
- Erythrozyten-sludge
- Abnahme Nierenfunktion
- Arrhythmie
- zentralnervöse (Krämpfe)
- Hämostase

Dosis-unabhängig

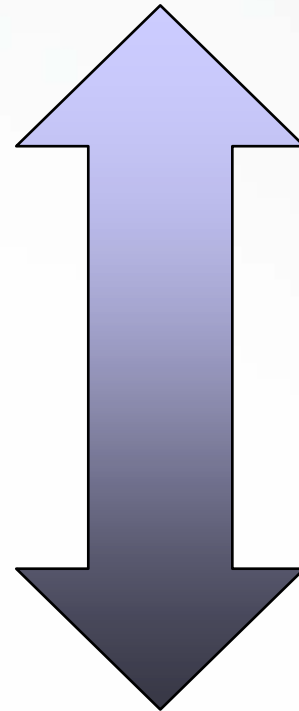
- allergoider Schock
- vegetative Symptomatik
- (Lungenödem)
- Urtikaria
- Kehlkopfödem
- Bronchospasmus
- Herzstillstand

KM-Extravasat

- **Prophylaxe: Kontrolle mit NaCl, bei Beginn des Spritzens daneben stehen**
- **Schmerz, Schwellung → Stopp Injektion**
- **Hochlagern, Massage, Kühlen (Alkoholwickel)**
- **Verlaufskontrolle**
- **Risiken: Gewebsnekrose, CTS**

KM-Nebenwirkungen

- leichte Allgemeinreaktionen
- mittelschwere Reaktionen
- schwere Reaktionen
- Tod



Akutreaktion - Spätreaktion

Pseudoallergische KM-Reaktionen

- **Leichte allgemeine Nebenwirkungen**
 - Übelkeit, Brechreiz, Niesen, Kitzeln im Hals, Metallgeschmack
- **Allergoide Hautreaktionen**
 - Lokale Rötung Einstichstelle, Urtikaria, Juckreiz

Pseudoallergische KM-Reaktionen

- **Schwere Allgemeinreaktionen**
(Hospitalisation bzw. verlängerte Hospitalisation, Lebensbedrohung, bleibender Schaden, Tod)

**Generalisierte Rötung / Urtikaria, Agitation,
Schüttelfrost, Erbrechen,
Bewusstseinsverlust, Tachypnoe,
Stridor, Husten, Asthmaanfall,
Blässe, kalter Schweiss, Tachykardie,
Bradykardie, BD-Abfall, Schock**

KM Zwischenfall

- **vollkommen unvorhergesehen**
- **nicht unbedingt dosisabhängig**
- **unklare Pathophysiologie: erhöhte IgE - Allergie / Pseudoallergie - Osmotoxizität / Chemotoxizität**
- **lokale und systemische Reaktionen**
- **neuere KM: Reduktion der NW-Inzidenz**
- **keine Vortestung: Risikopatient?**
- **schwieriger Vergleich der KM**
- **0 bis 72 Stunden verzögert**

Risikoprofil: die grossen Studien

	Patienten	NW-rate	Schwere Rx	Tod
Katayama 1990	169284	12.7 %	0.22 %	1
	168363	3.1 %	0.04 %	1
Palmer 1988	79278	3.8 %	0.10 %	
	30268	1.2 %	0.01 %	
Wolf 1989	6006	4.1 %	0.4 %	
	7170	0.7 %	0.0 %	



hochosmolale

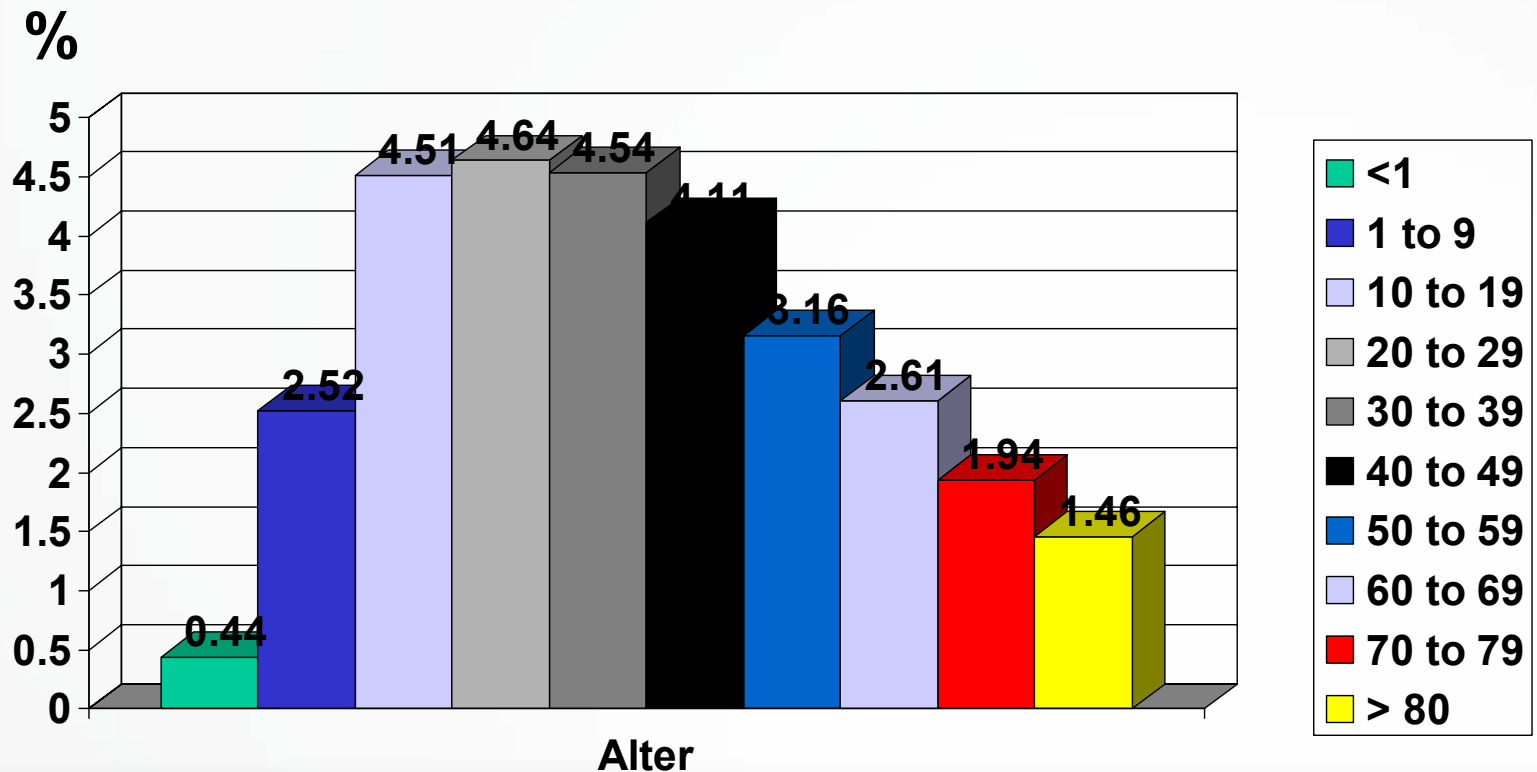


niederosmolale

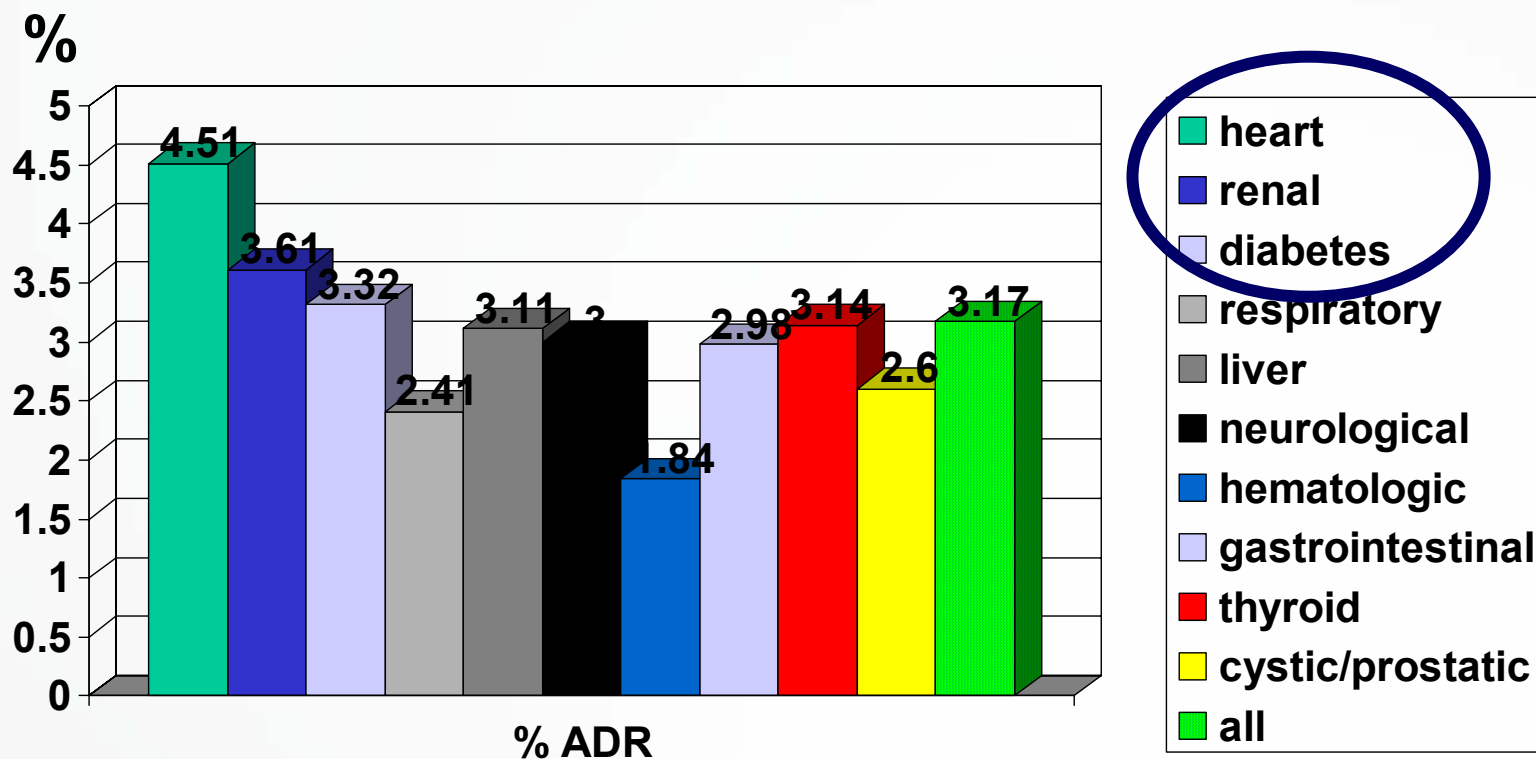
Symptomatik (Inzidenz)

- Nausea (1.0%)
- Wärme (0.9%)
- Erbrechen (0.4%)
- Juckreiz (0.45%)
- Urtikaria (0.47%)
- Flushing (0.16%)
- Gefässschmerz (0.05%)
- Niessen (0.26%)
- Husten (0.15%)
- Brustschmerz (0.03%)
- Bauchschmerz (0.02 %)
- Herzklopfen (0.06%)
- Gesichtödem (0.01%)
- Rigor / Zittern (0.03%)
- Dyspnoe (0.04%)
- Blutdruckabfall (0.01%)
- Herzstillstand (1/168363)
- Bewusstseinsverlust (4)

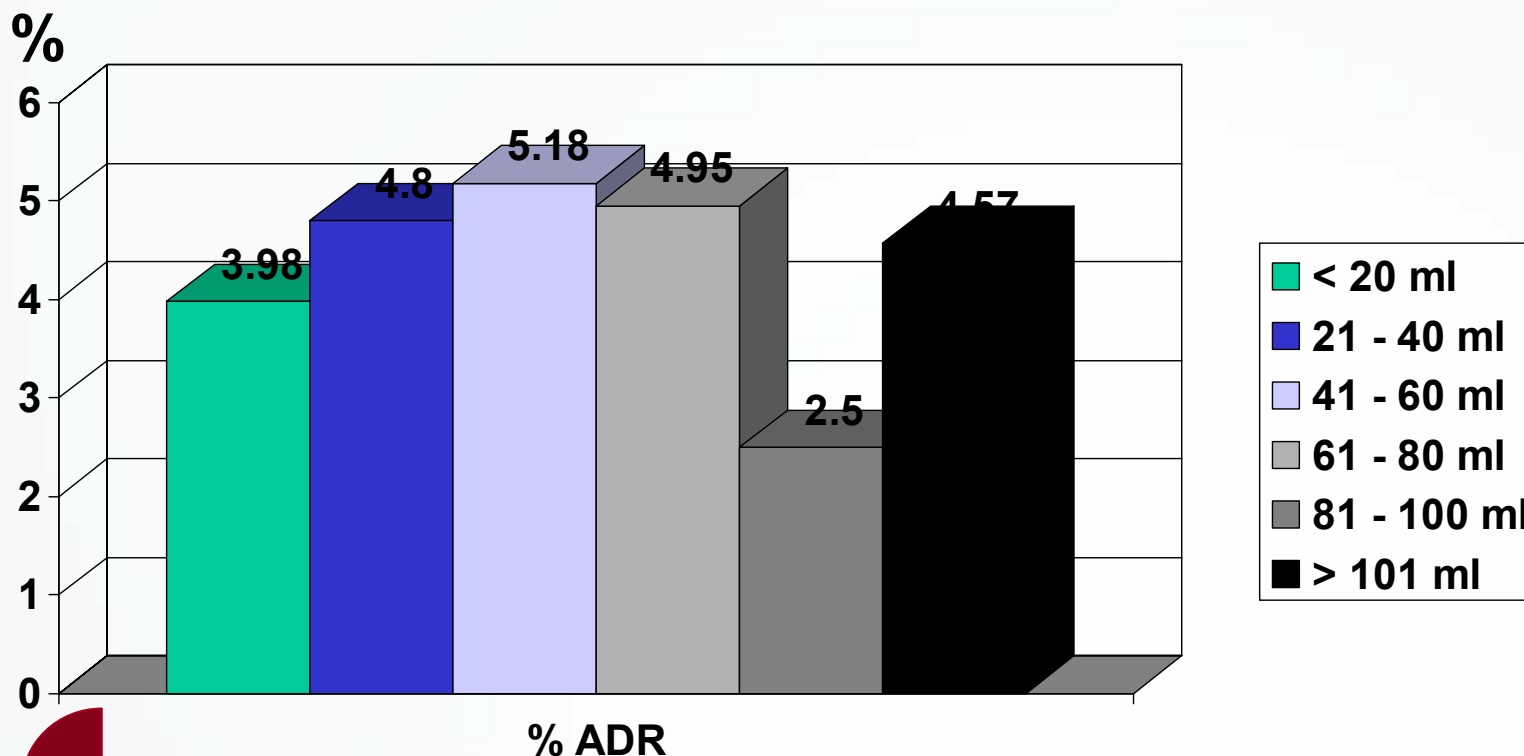
Häufigkeit nach Alter



Häufigkeit nach Grunderkrankung

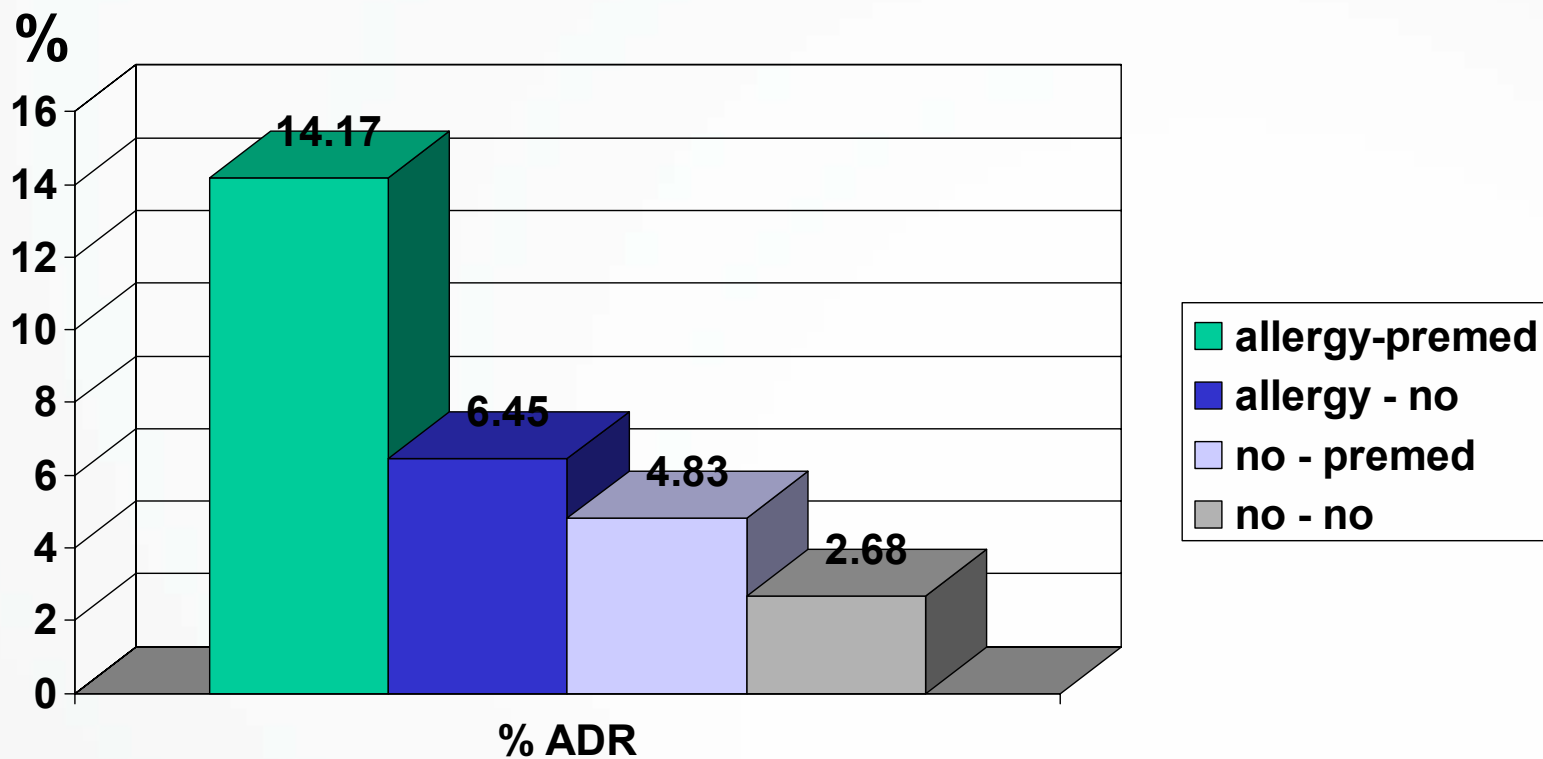


Häufigkeit nach Dosis



Testbolus bringt keinen Vorteil

Häufigkeit nach Prämedikation



Therapie leichter Reaktionen

- **Symptome:** Allgemeine Unverträglichkeit, Haut- & Schleimhautreaktionen (Brechreiz, Hitzegefühl, Rötung, Schwellung, Lidödem, Quaddeln)
- **Therapie**
 - Beruhigung / Frischluft oder Sauerstoff (4-6 l/min)
 - Antihistaminika 1-3 Amp. i.v. (Fenistil[®], Tavegyl[®])
 - evtl. Glukokortikoide (Ultracorten H[®], verzögerter Wirkungseintritt)
 - Kontrolle BD/Puls
 - evtl. Sedierung mit Valium[®] (5-10 mg langsam i.v.)

Therapie schwerer Reaktionen

- **Eintritt oft ohne Vorsymptome**
- **Sofort externe Hilfe anfordern**
- **Verlaufsprotokoll anlegen**
- **Basis-Therapie wie bei leichten Reaktionen**
- **weiteres Vorgehen gemäss spezifischen Symptomen**

Erbrechen / Nausea

- **stabile Seitenlage zur Aspirationsverhütung, Brechschale**
- **freie Luftwege wiederherstellen, Auswischen des Rachenraums, Absaugen**
- **Basismassnahmen**
- **Atropin 0,25 -1,0 mg; Promethazin (Phenergan)**
- **Überwachung über Stunden**

Asthmaanfall, Bronchospasmus

- **Symptome: Dyspnoe - expiratorisches Pfeifen - Angstgefühl**
- **Sauerstoff**
- **β 2-Stimulator mit Inhalator (Ventolin®)**
- **Adrenalin 0.5mg i.m.**
- **Cortison**
- **5-7 mg Euphyllin langsam (10-20 min)**
- **Sedation bei Angst**

Bradykardie + BD-Abfall (vagale Rx)

- Puls < 40/min mit klinischen Symptomen
- Beine hochlagern
- Sauerstoff: 6-10l/min
- 0,25 - 1,0 mg Atropin langsam i.v.
(Pädiatrie: 0,02 mg/kg i.v. bis 2 mg max.)
- EKG (Ausschluss eines AV-Blocks)
- Medizinisch weiterbehandeln

Glottisödem

Symptome

- Schluck- und Sprechpr.
- Schwellung in Kehle
- Stridor in- und exspiratorisch
- Atemmuskulatur angespannt
- Dyspnoe
- kruppertiger Husten
- Schnappatmung
- Tachykardie
- klonischer Krampf

Therapie

- Sauerstoff
- Adrenalin inhaliert oder i.v. (0.1mg weise)
- H1/H2 Blocker
- Corticosteroide
- Sedierung
- Intubation, Koniotomie
- Intensivstation

Zerebrale Reaktion

Symptome

- Erregungszustände
- Verwirrtheit
- tonisch-klonische Krämpfe

Therapie

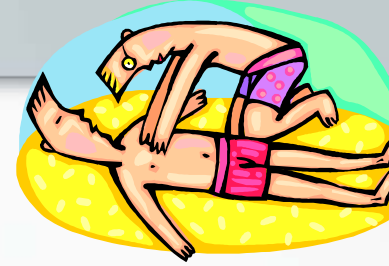
- Dormicum 1-5 mg langsam i.v.
- Sauerstoff per Maske
- Intensivstation



Anaphylaktischer Schock

- **Symptome:** Kalter Schweiß (Stirn), Unruhe, Angst, Atemnot, Bronchospasmus, BD-Abfall (unter RR 100), Tachykardie (Puls > 100 Schläge / min), Blässe, Ödeme, ev. Krämpfe
- **Definition:** *akutes Kreislaufversagen mit akuter peripherer Mangeldurchblutung, Reduktion des Blutvolumens und der Herzleistung.*
- **i.v. häufiger als i.a.**

Schock: Was tun ?



- **Prophylaxe**
- **Sicherheit u. Beruhigung des Patienten steht im Vordergrund: Arzt!**
- **Anästhesie - Cardiomobil rufen**
- **Sauerstofftherapie**
- **medikamentös: Adrenalin 0.5mg i.m., Antihistaminika (H1), Cortison**
- **Schocktherapie (Beine hoch/Kopf tief lagern, Volumensubstitution durch Druckinfusion 1000-1500 kolloide Lösung, Suprarenin 1-5 ml i.v.)**
- **Bei Betablockern: Glucagon 1-5mg i.v.**
- **Information - Dokumentation**



Prophylaxe von Kontrastmittelreaktionen

Risikofaktoren I

- Allergien, Asthma, Lungenerkrankungen
- Kardiale Erkrankungen
- Zerebrale Erkrankungen
- Niereninsuffizienz
- Diabetes (Biguanide - Glucophage®)
- Allgemeinzustand: physisch u. psychisch, schwanger?
- Alter (> 60 Jahre, Neugeborene)
- Immunkrankheiten (AIDS, Hepatitis)
- Schilddrüsenerkrankung
- Medikamente (z.B. Betablocker)

Risikofaktoren II

- **ungenügende Aufklärung / Angst**
- **Untersucher**
- **hohe Dosen**
- **Fehllagerung der RKM**
- **Material-Blutwechselwirkungen: Katheter etc.**
- **Dehydratation - Nahrungskarenz**
- **Fehlmanipulation: z.B. Injektor**
- **Umgebungsfaktoren / Wetter: Tiefdruck, Föhn, Ostwetterlage**

Risikofaktoren III

Allergoide Reaktionen sind nicht vorhersehbar!

Risikofaktoren auf Studienebene (nicht individuell):

- **Bekannte Kontrastmittelunverträglichkeit:**

Odds ratio = 4.68 in der Katayama Study bis 10.9

- **Vorbestehende ALLERGIE / ASTHMA:**

Asthma ++ (OR = 4.5 bis 10 je nach Studie).

Heuschnupfen (OR = 2) (*Ansell, 1996*)

- **HERZKREIS-LAUF Erkrankungen: Kardiopathie (kongestive Herz-Insuffizienz, Arteriosclerosis)**

Erhöhte Rate schwerwiegender Reaktionen (OR = 4.5-8.5)

- **KOMEDIKATION mit einem β -BLOCKER**

↑ Höhere Inzidenz schwerwiegender Reaktionen,

Bronchospasmus

(OR = 2.6 – 3.7)

Achtung: β -Blocker nicht abrupt absetzen – Rebound Effekt !

Risikofaktoren IV

- **BEGLEITBEHANDLUNG MIT INTERLEUKIN-2 ODER INTERFERONEN**

(*Für fortg. Melanome oder Nierentumoren, MS*).

↑ Inzidenzrate von Spät-reaktionen aber auch Akutreaktionen bis zu 20 Tage danach....

- **ETHNISCHE HERKUNFT / SOZIALSTATUS**

↑ Inzidenz bei Patienten von Indien / Pakistan in einer UK Studie

- **GESCHLECHT ?**

HÖHERES RISIKO bei Frauen in einigen Studien
(nicht immer: NS in Katayama Studie)

- **INJEKTIONSART**

Klassische Beobachtung → **IV > IA.**

mit HO�CM (*Dahlström, 1985*)

höhere Konzentration bei der Lungenpassage !

Risikofaktoren V

Unklar bleiben:

- **ANGST**

Klassischer Risikofaktor: Nur 1 Studie: Lalli (1974). Fragwürdige Methodik (nicht randomisiert). Diazepam unwirksam. Hypnose wirksam. Keine Bestätigung.

Trotzdem sollten die Patienten begleitet und beruhigt werden.

- **INJEKTIONSRATE**

Eine Studie: Schnelle IV Injektion ↓ Nausea bei NI (*Federle, 1998*)

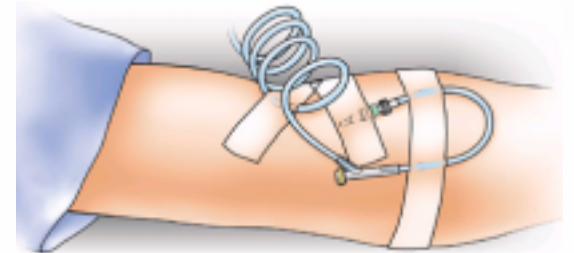
- **ALTER**

Hohe Prävalenz in der 20-29 J. Gruppe bei Katayama. Bestätigt durch andere Studien, aber mit divergierenden Ergebnissen.

Schwerwiegende Herz-Kreislauf Reaktionen häufiger ab > 60 Jahren (UK Studie)

Prophylaxe von KM-NW

- **Information, Aufklärung und Betreuung des Patienten ohne ihn zu verängstigen !**
- **Kontrastmittelanamnese - Risikoeinschätzung**
- **alternative Methoden (US, MRI)?**
- **i.v. Leitung (kein Butterfly)**
- **Kontrastmittelwahl, -vorbereitung**
- **Prämedikation (frühzeitig!)**
- **erprobte Notfallmassnahmen und Materialvorbereitung**
- **Patientenüberwachung 30 - 60 Minuten**



Prävention

Datenlage ungünstig

Wolf (1991): Schwerwiegende Reaktionen:

HOCM alleine (6006 Pat) → 0.32 %

HOCM + Glucocorticoid (7415 Pat) → 0.25 %

NI allein (2247 Pat) → 0.01 %

Aber: nicht randomisiert, Studienzeitpunkt differierend

Niedrige Compliance Rate beim Glucocorticoid, nicht doppelblind....

Randomisierte Doppel-blind Studie (Lasser, 1994): Reduktion der

Typ-I Reaktionsrate: N.I. 4.9% → 1.7%



Im allgemeinen wird mit einer Risikoreduktion auf die Hälfte und mehr gerechnet:

Von 4% auf ca. 0.5%

Anamnese

- **Voruntersuchungen (Vergleich), Operationen, Bestrahlungen?**
- **Nierenfunktion? Diabetiker? Serum-Kreatinin?**
- **Hyperthyreose? Vorbehandlung mit Thyreostatika?**

Normwerte: TSH: 0.23-4.0µg/ml

TT3: 0.8-1.8ng/ml

TT4: 45 – 115 ng/ml

fT3: 3.5-6.0pg/ml

fT4: 8.0 – 20.0 pg/ml

- **KM-Allergie, Asthma?**

Prophylaxe von KM-NW

**Risikopatienten nüchtern untersuchen –
Intubation sicherer und ohne Risiko einer
pulmonalen Aspiration**

Prämedikationsschema

- **Corticosteroide:** wirken intrazellulär, später wirksam!
 - Wenn möglich: 12 h (6h) und 2 h vor Untersuchung:
32 mg Methylprednisolon = MEDROL® Tab = 4mg
Bethamethason (Betnesol® 8 Tab)
 - kurzfristig i.v. (>30 min): z.B. 125 mg
Methylprednisolon (SOLU-MEDROL) oder 100-250 mg
Ultracorten (PREDNISOLON) oder 200 mg
Hydrocortison (SOLU-CORTEF)
- **Antihistaminika (H1-Blocker):**
 - Tavegyl i.v. (< 45 KG 1 Amp., 45-90 KG 2 Amp., > 90 KG
3 Amp.): Achtung: Glaukom, Harnverhalten, Müdigkeit
(Auto!), H2-Blocker (Zantic) umstritten

Prävention Niereninsuffizienz

- Anamnese (SK-Werte, Diabetes!, Multiples Myelom, Medikation)
- **Anstieg SK innerhalb 24h, max. 3-5 Tage!**
- Hydrierung **VOR** KM-Gabe (oral + i.v.) + **danach!**
- Nachkontrolle des SK nach 3 Tagen
- Acetylcystein: 2 Tage 2x600mg Fluimucil = Acetylcystein als Radikalfänger (NEJM 2000)
- Acetylcystein parenteral → Paracetamol Intoxikations-schema (RAPPID Study – Baker CSR, JACC, 2003):
150mg/kg i.v. über 30min + 50mg/kg i.v. über 4 h
- Theophylin (Adenosin Rezeptor Antagonist)??
- Endothelinrezeptorantagonisten (noch nicht im Handel)??
- Iodixanol (Visipaque; iso-osmolar): Vorteil bei Niereninsuffizienz? (New Engl J Med, 2003)

Prävention Schilddrüse

- Anamnese (Operationen, Funktion, Tumor, Struma)
- Messung TSH, TT3, TT4
- Schilddrüse: MR? CO₂? Ultraschall?
- Präventivbehandlung:
 - Thiamazol (Favistan®) : 2 x 20mg / d: 2d vor der Untersuchung bis + 14d
 - Carbimazol (Neo Mercazol®): 3 x 10mg / 2 Tage vor der Untersuchung bis + 14d
 - CAVE Agranulozytose!

Literatur

- www.esur.org
- **Thomsen H.S., Morcos SK: Management of adverse reactions to contrast media. Eur Radiol 2004; 14: 476-481.**
- **Thomsen HS and Bush WH: Treatment of the adverse effects of contrast media. Acta Radiologica 1998; 39: 212-218.**
- **Runge VM: Safety of approved MR contrast media for intravenous injection. JMRI 2000; 12:205-213.**