

Jopamidol, ein nichtionisches Röntgenkontrastmittel – Verträglichkeit aus der Sicht des Neurologen

F. Aichner, G. Bauer, F. Gerstenbrand und A. Pallua

Neurologische Universitätsklinik Innsbruck (Vorstand: Prof. Dr. F. Gerstenbrand)

The Tolerability of Jopamidol, a Non-Ionic Radiological Contrast Medium in Neurological Investigations

Summary. A double-blind trial was carried out in 80 patients, whereby jopamidol, the first stabilized non-ionic contrast medium, and meglumine iodamine were compared in 40 patients undergoing cranial computed tomography and 40 patients subjected to cerebral angiography. There was no difference in the quality of the radiographs. Jopamidol was better tolerated and caused significantly fewer side effects or complications than meglumine iodamine.

Our evidence suggests that jopamidol has significant advantages over currently employed contrast media for cranial computed tomography and cerebral angiography.

Key words: Non-ionic contrast media, jopamidol, cranial computed tomography, cerebral angiography.

Zusammenfassung. Das erste stabilisierte nichtionische Röntgenkontrastmittel wurde bei insgesamt 80 Patienten in einer Doppelblindstudie sowohl in der Anwendung bei der cranialen Computertomographie (CCT) als auch bei der cerebralen Angiographie getestet. Als wichtigstes Ergebnis dieser Studie stellte sich heraus, daß es über die gleichen Kontrasteigenschaften verfügt wie herkömmliche Kontrastmittel, daß aber sowohl in der Gruppe der CCT als auch in der Angiographiegruppe Jopamidol eine signifikant bessere Verträglichkeit und niedrigere Komplikationsrate besitzt. Weiteren Studien wird es vorbehalten sein, die Inzidenz cerebraler Komplikationen nach cerebraler Jopamidolangiographie bei Patienten mit gestörter Bluthirnschranke festzustellen.

Schlüsselwörter: Jopamidol, cerebrale Angiographie, craniale Computertomographie.

1. Einleitung

Das Ziel bei der Entwicklung des ersten nichtionischen Röntgenkontrastmittels war es, die Verträglichkeit der Kontrastmittel weiter zu verbessern. Während herkömmliche, ionisch dissoziierte salzartige, jodhaltige Kontrastmittel eine hohe Osmolarität aufweisen, gelang es mit dem neuen Kontrastmittel Jopamidol, die Toxizität beträchtlich zu senken und die Verträglichkeit damit wesentlich zu verbessern [4].

In den letzten 2 Jahren wurde Jopamidol bei den verschiedensten radiologischen Untersuchungsmethoden in intravenöser, intraarterieller und auch intrathekaler Applikationsform angewendet [2]. Auf dem Gebiet der neuro-radiologischen, cerebralen Diagnostik liegen nur wenige Berichte vor. Macarini und Ettore [7] haben 1980 erstmals Jopamidol als Kontrastmittel bei der cranialen Computertomographie (CCT) zur Anwendung gebracht. Hammer [5, 6] berichtete (1981) über erste Ergebnisse in der Computer-Zisternographie. Gonsette und Liesenborgh [3] analysierten verschiedene Eigenschaften des Jopamidols im Rahmen der cerebralen Angiographie (CA). Dabei konnte tierexperimentell weder eine Schädigung der Bluthirnschranke noch des Karotisendothels festgestellt werden. Molyneux und Sheldon [9] stellten 1982 erste Resultate einer Doppelblindstudie vor, wobei bei 30 Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen eine CA durchgeführt wurde. Weitere 13 Patienten wurden mit

Jopamidol angiographiert. Es stellte sich heraus, daß Jopamidol eine signifikant bessere Verträglichkeit als herkömmliche Kontrastmittel aufwies. Ziel dieser Studie war es, neurologische Komplikationen, Nebenwirkungen und Verträglichkeit des Jopamidols bei der CCT und CA zu untersuchen und zu analysieren.

2. Material und Methode

2.1. CT-Studie

Im ersten Teil der Studie kam das Kontrastmittel Jopamidol bei der CCT zur Anwendung, 40 Patienten wurden einer Doppelblindstudie unterzogen. Neben der Prüfsubstanz Jopamidol (mit einem Jodgehalt von 300 mg/ml) ist als konventionelles Kontrastmittel Uromiro 300 (Jodgehalt 300 mg/ml) gewählt worden. Aus der Studie ausgeschlossen wurden komatöse Patienten. Indikationen für die CCT mit Kontraststeigerung waren verschiedene neurologische Erkrankungen, wie Hirntumor, cerebrale Gefäßmißbildungen, cerebraler Insult usw. Es wurden je 1 ml pro Kilogramm Körpergewicht intravenös als Bolus appliziert und direkt danach die CCT durchgeführt. Unmittelbar vor und nach der CCT erfolgten neurologische und elektroencephalographische Untersuchungen durch jeweils denselben Arzt. An Laborwerten wurden vor und nach der CCT von ein und demselben Labor erhoben: Harnstoff, Kreatinin, Kalium, Natrium, Calcium sowie GOT, POT, Gamma-GT und Bilirubin. Die statistische Berechnung der Laborwerte erfolgte mittels t-Test und Chi²-Test.

2.2. CA-Studie

Nach einem festgelegten Protokoll (Unbedenklichkeitserklärung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Innsbruck, Sitzung vom 14. Januar 1981) wurde bei 40 Patienten nach neurologischer und internistischer Voruntersuchung die diagnostisch indizierte CA mit Jopamidol oder Uromiro 300 in einer Doppelblindstudie durchgeführt. Aus dem Programm ausgeschlossen wurden komatöse Patienten wegen der Schwierigkeit, Nebenwirkungen zu beurteilen. Das Alter eines Patienten wie auch ein bekannter Gefäßschaden stellten keine Ausschlußkriterien dar. Die angiographischen Untersuchungen erfolgten an der Radiologischen Universitätsklinik Innsbruck (Vorstand: Prof. Dr. E. Pirker) und wurden jeweils mittels Katheter über die A. femoralis durchgeführt, wobei neben der Darstellung des Aortenbogens die A. carotis interna beidseits und eine der Vertebralisarterien selektiv sondiert wurde.

Analog wie in Studie 1 sind vor und nach der CA neurologische, elektroencephalographische und Laboruntersuchungen ausgeführt worden. Innerhalb von 1 bis 2 Stunden nach der CA wurde eine Computertomographie durchgeführt, um das Fortbestehen der Kontraststeigerung zu untersuchen.

3. Resultate

3.1. CCT-Studie

3.1.1. Uromirogruppe. 20 Patienten, 9 Männer und 11 Frauen, hatten Uromiro 300 erhalten. Die Patienten waren zwischen 18 und 82 Jahren alt, das mittlere Alter betrug 46 Jahre. Bei 7 Patienten bestand ein apoplektischer Insult, bei 5 epileptische Anfälle, bei 4 ein Hirntumor sowie bei 2 Patienten eine Encephalitis. Bei je einem weiteren ein Schädelhirntrauma und eine Migraine accompagnée. Die Injektionsdauer betrug 1,5 bis 5 min.

Der neurologische Befund nach der CCT war gegenüber dem Vorbefund in allen Fällen unverändert. Das EEG zeigt in einem Fall eine geringe Abnahme der Verlangsamung, bei einem Fall war nach CCT mit Kontraststeigerung ein „Sharp wave focus“ rechts temporal vorne aufgetreten.

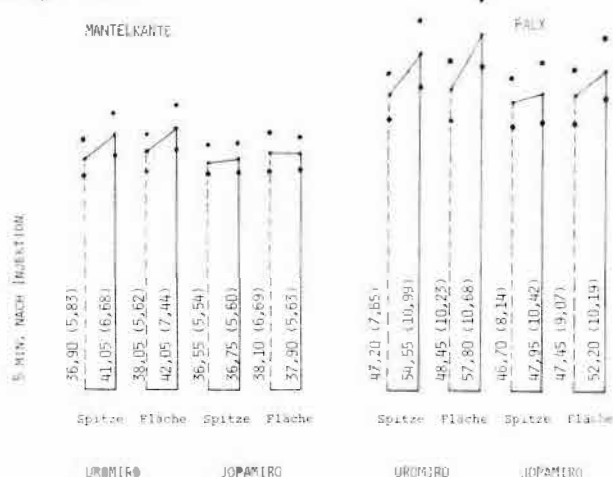


Abb. 1. CT-Dichtemessungen 5 min nach intravenöser Uromiro- bzw. Jopamidolinjektion. Es sind die Mittelwerte mit der Standardabweichung in Klammer graphisch dargestellt. Spitze = Maximaldichte, Fläche = Gesamtdichte des standardisierten Meßfeldes

2 Patienten wiesen KM-Unverträglichkeitssymptome auf, die in einem Fall als schwer bezeichnet werden müssen und mit heftigen gastrointestinalen Beschwerden und einem schweren urtikariellen Exanthem einhergingen. In den neurologischen und laborchemischen Kontrollbefunden dieser 2 Patienten waren jedoch keine Veränderungen festzustellen.

Vor statistischer Bearbeitung der Laborwerte wurde ein Test auf Normalverteilung der Parameter durchgeführt, der für alle Bereiche sowohl für das Uromiro 300 als auch für das Jopamidol eine Normalverteilung ergab. Die t-Teste innerhalb der Uromirogruppe zeigten einen signifikanten Anstieg des Harnstoffs ($\alpha = 0,028$). Bei Gegenüberstellung der Laborwerte hinsichtlich Anstieg und Verminderung vor und nach Applikation der Substanzen zeigte sich im Chi²-Test, daß unter Uromiro sowohl der Harnstoff als auch die SGOT signifikant ($p < 0,05$) im Vergleich zum Jopamidol anstiegen. Die Steigerungen waren aber, absolut genommen, in den Grenzwerten des Labors.

Die Ergebnisse der Dichtemessungen sind in Abb. 1 dargestellt. Die Gesamtergebnisse der Dichtemessungen wurden durch Mittelwerte in der Standarddeviation errechnet. Wie sich zeigt, weist die Kontrastgebung beider

Substanzen in Strukturen mit Stützgewebe keine Unterschiede auf. In den Strukturen des Hirnparchyms ist die Kontrastgebung bei Jopamidol gegenüber dem Uromiro 300 geringer.

3.1.2. Jopamidolgruppe. Bei weiteren 20 Patienten, 11 Männern und 9 Frauen zwischen dem 16. und 80. Lebensjahr (Durchschnittsalter: 47 Jahre), konnte Jopamidol wesentlich rascher und leichter als Uromiro in einem Zeitraum zwischen 1 und max. 2,5 min als Bolus appliziert werden. Die Indikationen gleichen der Uromirogruppe mit cerebrovaskulären Erkrankungen bei 5, Anfallserkrankungen bei 4, Tumoren bei 3, Migräne bei 1, Encephalitis bei 1, sonstige Diagnosen bei 4 Patienten. Die neurologischen wie elektroencephalographischen Befunde waren vor und nach Jopamidolverabreichung unverändert. In der Jopamidolgruppe war es in keinem der Fälle zu Kontrastmittelnebenwirkungen gekommen.

T-Teste innerhalb der Versuchsgruppen zwischen den Werten vor und nach Applikation des Mittels ergab in der Jopamidolstudie ein Absinken der Natriumwerte. In T-Testen zwischen den Gruppen ergab sich ein Unterschied im Kaliumgehalt vor der Studie und im Natriumgehalt nach der Studie. Jopamidol führte zu keiner klinisch relevanten Veränderung der Laborparameter. Die Dichtemessungen der Jopamidolgruppe sind ebenfalls in Abb. 1 dargestellt.

3.2. CA

3.2.1. In der Uromirogruppe wurde bei 20 Patienten, 14 Frauen und 6 Männer, zwischen dem 16. und 74. Lebensjahr (Durchschnittsalter 47 Jahre), nach dem festgelegten Protokoll die cerebrale Angiographie durchgeführt. Die Indikationen zur CA waren bei 13 Patienten cerebrovaskuläre Erkrankungen, bei 4 Tumoren und bei 3 sonstige neurologische Erkrankungen.

18 Angiographien wurden in Lokalanästhesie, 2 in Allgemeinnarkose durchgeführt. Die Untersuchungsdauer betrug von der ersten bis zur letzten Kontrastmittelanwendung 16 bis 60 min, wobei zwischen 105 und 220 ml Kontrastmittel injiziert wurden. Bei 3 Patienten traten gastrointestinale Nebenwirkungen unmittelbar nach dem Bolus auf. Ein Patient davon zeigte Stunden nach der CA eine optomotorische Störung, die sich nach 5 Tagen wieder zurückbildete. Ein zweiter Patient zeigte nach der CA eine Bewußtseinsstörung, die nach 36 Stunden reversibel war. Die prä- und postangiographischen EEG-Befunde waren in allen Fällen unverändert, 2 EEG-Kurven konnten auf Grund unterschiedlicher Vigilanz nicht miteinander verglichen werden.

3.2.2. Jopamidolgruppe. 20 Patienten, 9 Frauen und 11 Männer mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren (19 bis 77 Jahre), wurden mit dem Kontrastmittel Jopamidol angiographiert. 13 Patienten davon wiesen akute cerebrovaskuläre Insuffizienz, 3 eine spontane subarachnoidale Blutung und 3 einen Tumor cerebri auf. Ein Patient litt unter epileptischen Anfällen. 2 Untersuchungen mußten in Allgemeinnarkose, 18 konnten in Lokalanästhesie durchgeführt werden. Die Untersuchungsdauer lag zwischen 15 und 51 min, die Injektionsmenge betrug 110 bis 180 ml.

Eine Patientin gab eine kurzdauernde Geschmacksstörung an, in einem zweiten Fall trat ein urtikarielles Exanthem geringen Grades auf.

Bei weiteren 2 Patienten kam es innerhalb von 24 Stunden nach der Angiographie zum Auftreten reversibler neurologischer Symptome in Form einer Verstärkung der bestandenen Herdausfälle, bei einem Patienten hatte sich ein parietaler Herd, bei einem anderen Patienten eine bestandene Mittelhirnsymptomatik intensiviert. Die Verschlechterung der neurologischen Symptome bestand 2 bzw. 3 Tage. Bei beiden Patienten war auch eine intermittierende Alteration des EEGs zu beobachten gewesen.

4. Diskussion

Trotz Fortschritten in der Untersuchungstechnik, Herabsetzung der Kontrastmitteltoxizität und größere Erfahrung der Untersucher ist die neuroradiologische, cerebrale Diagnostik noch immer nicht frei von Komplikationen.

Obwohl die CCT prinzipiell eine „nichtinvasive“ Untersuchungsmethodik darstellt, ist ein intravenös oder intraarteriell zugeführtes Kontrastmittel für den Untersuchungsgang ein gewisses Risiko. An der Computertomographie der Neurologischen Universitätsklinik Innsbruck wird in 55 bis 60% der Untersuchungen Kontrastmittel verwendet. Insgesamt sind aber nur bei wenigen mit Kontrastmittel angereicherten Patienten Nebenwirkungen zu beobachten gewesen, obwohl bei Einzeluntersuchungen relativ hohe Dosen in kurzer Zeiteinheit appliziert werden.

Bei Analyse der Ergebnisse des ersten Abschnittes der Studie ergab sich, daß durch Jopamidol in keinem der Fälle Nebenwirkungen eintraten. Die neurologischen und elektroencephalographischen Befunde vor und nach Jopamidol waren unverändert. Jopamidol erwies sich außerdem auf Grund der niedrigen Osmolarität als venenfreundlicher, rascher applizierbar und allgemein verträglicher als Uromiro. Die beiden Versuchsgruppen unterschieden sich hinsichtlich des Einflusses auf die Laborparameter nur unwesentlich. Der kontrastgebende Effekt in der CCT erwies sich in beiden Gruppen, unmittelbar nach der intravenösen Kontrastmittelverabreichung, nicht unterschiedlich. Die raschere Auswaschung des Jopamidols gegenüber dem Uromiro weist vermutlich auf den geringeren Permeabilitätsgrad hin und könnte als Indiz für eine geringere Neurotoxizität des Jopamidols dienen.

Im Fall 31 war nach Uromiroverabreichung im EEG ein „Sharp wave focus“ rechts temporal vorne nachweisbar. Der Patient litt an Temporallappenepilepsie. Die für diese Erkrankung charakteristischen EEG-Veränderungen haben die Tendenz, sich intermittierend zu zeigen. Ob dem Kontrastmittel in diesem Fall ein anfallsfördernder Effekt zukommt, ist auf Grund einer Einzelbeobachtung nicht zu beurteilen. Die Aktivierung eines „Sharp wave focus“ nach Gabe von Uromiro ist jedenfalls bemerkenswert.

Die Risiken der cerebralen Angiographie [10] sind zu unterteilen in Komplikationen durch die Punktion des Gefäßes, in Komplikationen durch den Injektionsvorgang und letztlich in Komplikationen durch das Kontrastmittel selbst.

Zu den Kontrastmittelnebenwirkungen bei der CA zählen Hitzegefühl, Herz- und Kreislaufstörungen mit Blutdruckabfall, Verzögerung der Hirnzirkulation sowie cerebrale Reiz- und Ausfallerscheinungen. Diese Erscheinungen sind auf die direkte Toxizität des Kontrast-

mittels zurückzuführen und können eine Veränderung der Bluthirnschranke (Gefäßpermeabilität) bedingen. Als Folge kann es zu Intimashwellungen sowie einem Hirnödem mit punktförmigen Blutungen kommen [8].

Die 2 bei der Jopamidolangiographie berichteten neurologischen Komplikationen sind nicht kontrastmittel-spezifisch, sondern auf den bereits vorhandenen, höhergradigen Gefäßschaden sowie auf den mechanischen Injektionsvorgang zurückzuführen.

Caresano [1] berichtet 1980 von insgesamt 89 CA, die mit Jopamidol durchgeführt wurden und zieht daraus folgende Schlüsse: 1. Das Hitze- und Schmerzgefühl war unter Jopamidol deutlich geringer und seltener als bei Conray oder Uromiro. 2. Das radiologische Ergebnis zeigte keine Unterschiede zwischen Jopamidol, Conray oder Uromirokontraststeigerung. 3. Es wurden keine Veränderungen der Laborparameter unter Jopamidol CA beobachtet. 4. EEG-Ableitungen vor und nach Jopamidolapplikation zeigten keine signifikanten Veränderungen.

Die Ergebnisse der vorgelegten Jopamidolstudie korrelieren gut mit den in der Literatur berichteten Erfahrungen. Die von Gonsette und Liesenborgh [3] tierexperimentell nachgewiesene sehr geringe Neurotoxizität des Jopamidols, verglichen mit ionischen Kontrastmitteln, ist somit im klinisch-neurologischen Anwendungsbereich bestätigt worden.

Bei den Anwendungsgebieten der cranialen Computertomographie und der cerebralen Angiographie hat sich gezeigt, daß Jopamidol über eine bessere Verträglichkeit als ein ionisches Kontrastmittel verfügt, wobei die radiologischen Eigenschaften, insbesondere die Kontraststeigerung, völlig den der herkömmlichen Kontrastmittel entspricht.

Literatur

1. Caresano, A.: Jopamiro in clinical trials: A review of the literature. *Rays suppl.* 1 (1980).
2. Bonati, E., Felder, E., Tirone, P.: Jopamidol: New preclinical and clinical data. *Invest. Radiol.* 15, 310–316 (1980).
3. Gonsette, R. E., Liesenborgh, L.: New contrast media in cerebral angiography: Animal experiments and preliminary clinical studies. *Invest. Radiol.* 15, 270–274 (1980).
4. Grainger, R. G.: Osmolarity of intravascular radiological contrast media. *Brit. J. Rad.* 53, 739–746 (1980).
5. Hammer, B., Lackner, W.: Jopamidol, a new non-ionic hydro-soluble contrast medium for neuroradiology. *Neuroradiology* 19, 119–121 (1980).
6. Hammer, B.: Die Computertomographie-Cistenographie-Technik und Pathophysiologie als Ursache der Nebenerscheinungen. *Röntgen Bl.* 34, 185–189 (1981).
7. Maccarini, N., Eitorre, G. C.: T.A.C. con B 15000 (Jopamidolo), mezzo di contrasto organoiodato idrosolubile non ionico. *Comunicazione personale*, 15. September 1980.
8. Mani, R. L., Eisenberg, R. L.: Complications of catheter cerebral arteriography: Analysis of 5000 procedures. VI. Assessment of arteries injected, contrast medium used, duration of procedures, and age of patient. *AJR* 131, 871 (1978).
9. Molnyeux, A. J., Sheldon, P. W. E.: A randomized blind trial of Jopamidol and meglumine calcium metrizoate (Triasil 280, Isopague Cerebral) in cerebral angiography. *Brit. J. Rad.* 55, 117–119 (1982).
10. Wende, S., Ludwig, B.: Komplikationen und Zwischenfälle bei der Kontrastmittel-Anwendung für die cerebrale Diagnostik. *Akt. Neurol.* 9, 109–111 (1982).

Korrespondenz: Dr. F. Aichner, Universitätsklinik für Neurologie, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck.

Nicht im Handel

Sonderdruck aus

Wiener klinische Wochenschrift

95. Jahrgang, Heft 2 (1983)

Schriftleitung: O. Kraupp und E. Deutsch

Springer-Verlag Wien New York
