



GADOLIINIUMI KOGUNEMINE AJUS

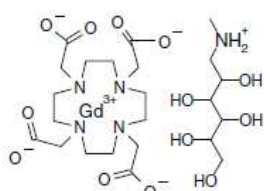
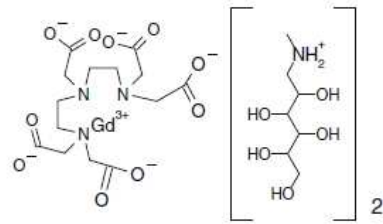
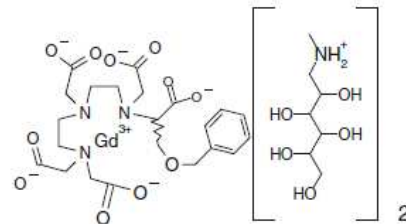
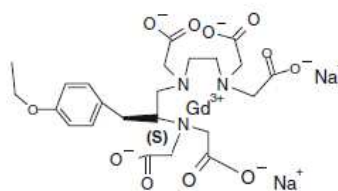
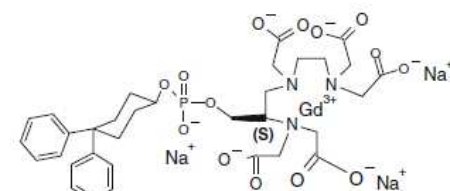
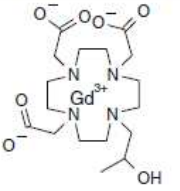
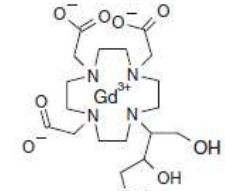
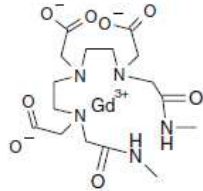
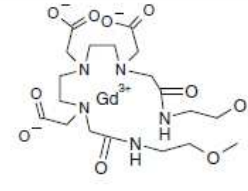
Marek Tiivel

Sissejuhatus

- Vaba gadoliinium on organismile toksiline
- Gadoliiniumil(Gd) põhinevad kontrastained (KA) jagunevad lineaarseteks- ja makrotsüklilisteks kelaatideks
- Eliminatsioon toimub uriini või sapi kaudu (sõltuvalt preparaadist)
 - seerumist eliminatsiooni 1/2h aeg on 70 – 126 minutit
- Lineaarsed Gd-kelaadid jagunevad ioonseteks ning mitte-ioonseteks
 - mitte-ioonsed kelaadid on madalama stabiilsusega kui ioonsed
 - jättes lineaarse KA inimese seerumisse 37°kraadi juures 15 päevaks, on lahuses vaba Gd hulk mitte-ioonse KA puhul kuni 20%, ioonse KA puhul kuni 2%
- Makrotsüklilised Gd-kelaadid on füsioloogilistes tingimustes oluliselt stabiilsemad
 - jättes KA inimese seerumisse 37°kraadi juures 15 päevaks, on lahuses vaba Gd-i hulk <0,01%

Frenzel et al. Investigative Radiology (2008)vol 43;12

Gadoliiniumil põhinevate kontrastainete struktuur

| | Macrocyclic | Open chain | | |
|-----------|--|--|---|--|
| ionic |  <p>Gd-DOTA, Dotarem®</p> |  <p>Gd-DTPA, Magnevist®</p> |  <p>BOPTA, MultiHance®</p> | |
| | |  <p>Gd-EOB-DTPA, Primovist®</p> |  <p>MS325, Vasovist®</p> | |
| Non ionic |  <p>Gd-HP-DO3A, ProHance®</p> |  <p>Gd-BT-DO3A, Gadovist®</p> |  <p>Gd-DTPA-BMA, Omniscan®</p> |  <p>Gd-DTPA-BMEA, OptiMARK®</p> |

Gadoliiniumil põhinevate kontrastainete kõrvaltoimed

- Võrreldes joodil põhinevate kontrastainetega esineb kõrvaltoimeid harvemini (osmolaalsus madalam)
- Riski kõrvaltoimetele suurendab
 - varasem äge reaktsioon Gd-I põhinevale KA-le
 - astma
 - ravi vajav allergia
- Võimalikud ägedad kõrvaltoimed on samad, mis joodil põhinevatel kontrastainetel
- Dialüüs peaks Gd-I põhineva KA organismist eemaldama

Ägedad kõrvaltoimed

| | Üldised | KVS | GI | KNS |
|------------------------|--|--|-----------------------------------|---|
| Füsioloogilised | | | | |
| Kerge | Punetus, soojatunne või külmavärinad, rinorröa, ninakinnisus | Kerge hüpertensioon | Kerge iiveldus või oksendamine | Ärevus, mööduv süngoop, vasovagaalne reaktsioon, uimasus, peavalu |
| Keskmine | | Rindkerevalu ilma muude sümptomite või EKG muutusteta, hüpertensioon | Keskmine iiveldus või oksendamine | Ravi vajav vasovagaalne reaktsioon |
| Raske | Krambid | Hüpertensiivne kriis, arütmia või EKG muutused | | Teadvusetus |
| Allergilised | | | | |
| Kerge | Piirdunud urtikaaria, sügelus või naha turse, aevastamine, rionrröa või ninakinnisus | Kerge hüpertensioon | Kerge iiveldus või oksendamine | |
| Keskmine | Generaliseerunud erüteem, urtikaaria, sügelus või turse | Hääle kähedus, pigistunne kõris, kerge hüpoksia | | |
| Raske | Väljendunud turse, näo- või kõriturse | Hüpotensioon või hüpoksia | | |

Nefrogeenne süsteemne fibroos (NSF)

- Sümptomid tekivad 2-3 kuud (mõnikord aastaid) pärast Gd-i sisaldava KA manustamist
- Esialgsed sümptomid
 - valu, sügelus, turse, erüteem
 - tavaliselt algab jalgadest
- Hilised sümptomid
 - paksenenud nahk ja subkutaansed koed – puitu meenutav tekstuur
 - siseorganite fibroos
- Tüsistused
 - kontraktuurid, kahheksia, surm
- Kõrge risk haigestumiseks
 - eGFR < 30ml/min, patsient vajab dialüüsi või esineb äge neerupuudulikkus
- Madal risk haigestumiseks
 - eGFR 30 – 59 ml/min
- Risk praktiliselt puudub
 - eGFR >60ml/min

NSF risk sõltuvalt kasutatud KA-st

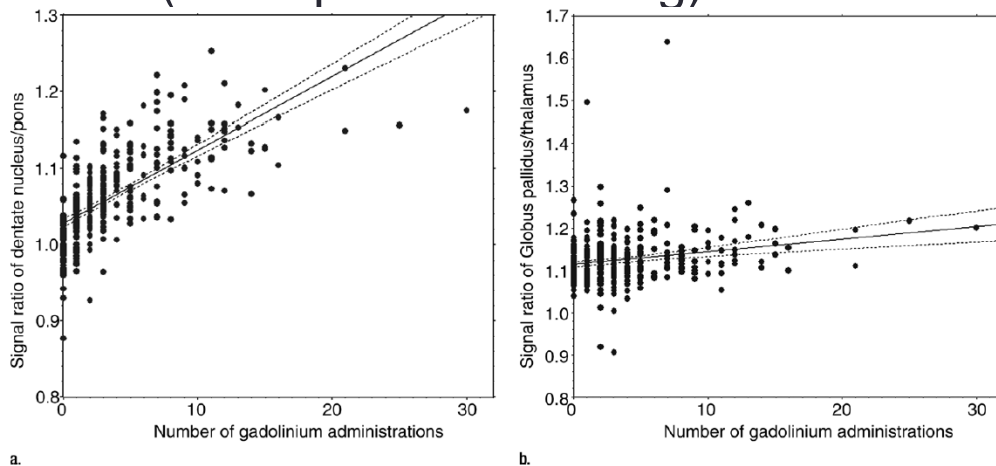
- Kõrge risk
 - Gadodiamide (Omniscan): lineaarne mitte-ioonine kelaat, neerupuudulikkusega patsientidel NSF esinemissagedus 3-18%
 - Gadopentetate dimeglumine (Magnevist): lineaarne ioonne kelaat, neerupuudulikkusega patsientidel NSF esinemissagedus 0,1% - 1%
 - Vastunäidustatud: eGFR<30ml/min, äge neerupuudulikkus, patsient on dialüüsil, rasedus, vastsündinud
 - Kasutada ettevaatusega: eGFR 30-60ml/min, alla 1 aastastel lastel
 - GFR määramine enne KA kasutamist kohustuslik
- Keskmise risk
 - MultiHance, Ablavar, Eovist: lineaarsed ioonsed Gd-kelaadid
 - Seostatakse väheste NSF juhtudega
- Madal risk
 - Makrotsüklilised Gd-kelaadid (Gadovist, Dotarem, ProHance)
 - Ei vaja eelnevat GFR määramist

Gadoliiniumi kogunemine ajus

- Mitmes viimase kahes aasta jooksul avaldatud uuringus kirjeldatakse Gd-i sisaldavate kontrastainete korduva manustamise järgselt MRT uuringul signaali intensiivuses (SI) tõusu T1 sekventsisis *nucleus dentatus*´es(ND) ja *globus pallidus*´es(GP)
 - Kõrget ND signaali MRT T1 sekventsisis seostatakse aju kiiritusravi või sclerosis multiplexiga
 - Kõrget GP signaali MRT T1 sekventsisis seostatakse maksa düsfunktsiooni, Wilsoni haiguse, Rendu-Osler-Weberi haiguse, mangaani toksilisuse, kaltsifikaatide, hemodialüüsi, totaalse parenteraalse toitmise või neurofibromatoos tüüp 1-ga
- SI tõusu täheldati lineaarsete Gd-kelaatide >4 manustamiskorra järgselt
- Lahangutel leiti ajukoes Gd-i sisalduse tõusu patsientidel kes olid elu jooksul saanud Gd-i sisaldavat KA-t
- SI-e tõusu ND-s ja GP-s ei seostata praeguste teadmiste põhjal kliiniliste sümptomitega
- Pole teada kas ajustruktuuridesse jõuab Gd kelaadi kujul või molekulaarselt muutunud ühendina
 - Varasemate teadmiste põhjal ei tohiks Gd-kelaadid hemtoentsefaalbarjääri läbida

SI tõus *n. dentatuses* ja *globus palliduses*

- 2014 a. Kanda et al. avaldatud artiklis näidati statistiliselt oluline seos ($p < 0,01$) Gd-I põhineva kontrastaine manustamise kordade ning SI tõusu vahel ND-s ja GP-s
 - valim: 381 jaapani patsienti (retrospektiivne uuring)



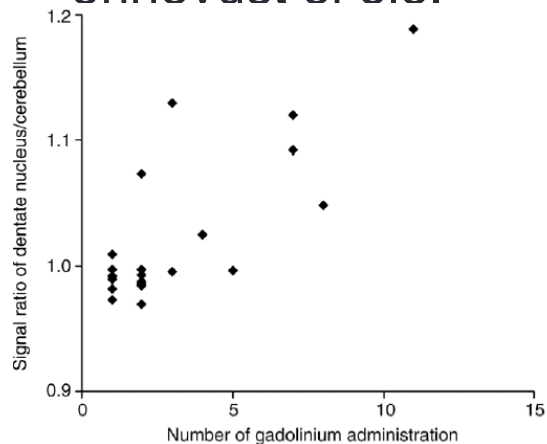
a. Signaalide suhe ND/pons b. Signaalide suhe GP/taalamus



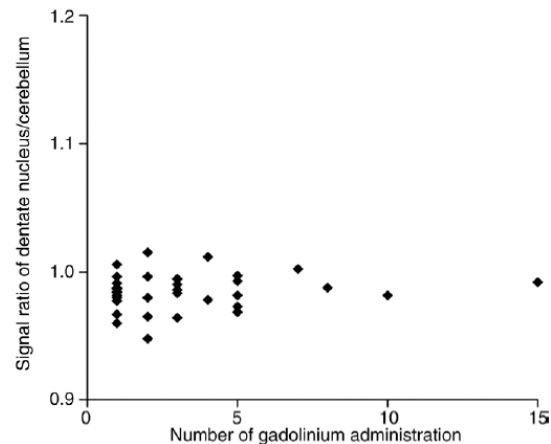
a. T1 sekvents. ROI on GP ja taalmuse peal b. Sama kiht T2 sekvents c. T1 sekvents. ROI on ND ja ponsi peal d. Sama kiht, mis c, kuid T2 sekvents

SI tõus *n. dentatuses* sõltuvalt Gd-I põhineva KA tüübist

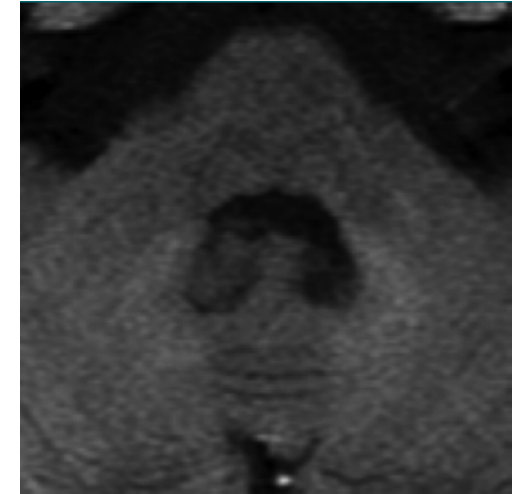
- Korduv lineaarse Gd-kelaadi manustamine suurendab SI-d ND-s ($p < 0,01$)
 - 23 inimest sai ainult lineaarset KA
 - 36 inimest sai ainult makrotsüklilist KA
 - Kontroll 54 inimest (pole Gd-i sisaldavat KA-d saanud)
- Korduva makrotsüklilise Gd-kelaadi manustamise ning ND signaali tugevuse vahel statistiliselt olulise erinevust ei ole.



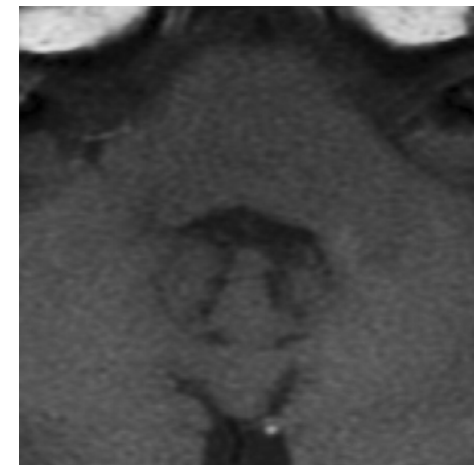
Lineaarse Gd-kelaadi grupp. 23 patsienti



Makrotsüklilise Gd-kelaadi grupp. 36 patsienti



40 a naine aju lümfoomiga, kellel on varasemalt 7 lineaarse Gd-kelaadiga uuringut. T1 tõusnud signaal ND-s



27 a glioblastoomiga naine, kellel on varasemalt 15 makrotsüklilise Gd-kelaadiga uuringut. ND signaal T1 isodensne

Gadoliiniumi kogunemine ajus

- 10 patsienti kellel oli varasemal tehtud vähemalt 2 Gd-põhineva KA-ga uuringut
- eGFR oli >45ml/min
- Lahangul määrati mass spektroskoopiaal Gd-i sisaldus erinevates ajustruktuurides
- Gd sisaldavaid kontrastaineid saanud patsientide ajus oli Gd-i hulk suurem võrreldes kontrollrühmaga (p=0,004) (erinevus kuni 2500x)

| Characteristics of Subjects | | | | | | |
|-----------------------------|---------------------------|-------------|-------------|--|--------------------------------------|---------------------------|
| Group | No. of Doses of GBAs | | | Interval between Last GBCA Administration and Autopsy (mo) | Estimated Glomerular Filtration Rate | Primary Disease |
| | Gadopentetate Dimeglumine | Gadodiamide | Gadoteridol | | | |
| GBCA group | | | | | | |
| 1 | 4 | 0 | 0 | 15 | 65.5 | Glioblastoma |
| 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 47.5 | Maxillary cancer |
| 3 | 3 | 0 | 0 | 0.5 | 49.5 | Malignant lymphoma |
| 4 | 2 | 0 | 0 | 4 | 60 | Brain infarction |
| 5 | 1 | 1 | 1 | 39 | 83.4 | Pneumonia |
| Non-GBCA group | | | | | | |
| 1 | 0 | 0 | 0 | NA | NA | Infectious endocarditis |
| 2 | 0 | 0 | 0 | NA | NA | Primary unknown carcinoma |
| 3 | 0 | 0 | 0 | NA | NA | Colon cancer |
| 4 | 0 | 0 | 0 | NA | NA | Brain hemorrhage |
| 5 | 0 | 0 | 0 | NA | NA | Brain infarction |

Note.—NA = not applicable.

GBCA (gadolinium based contrast agent). Gadoteridol – makrotsükiline Gd-kelaat. Gadopentate Dimeglumine ja Gadodiamide – lineaarsed Gd-kelaadid.

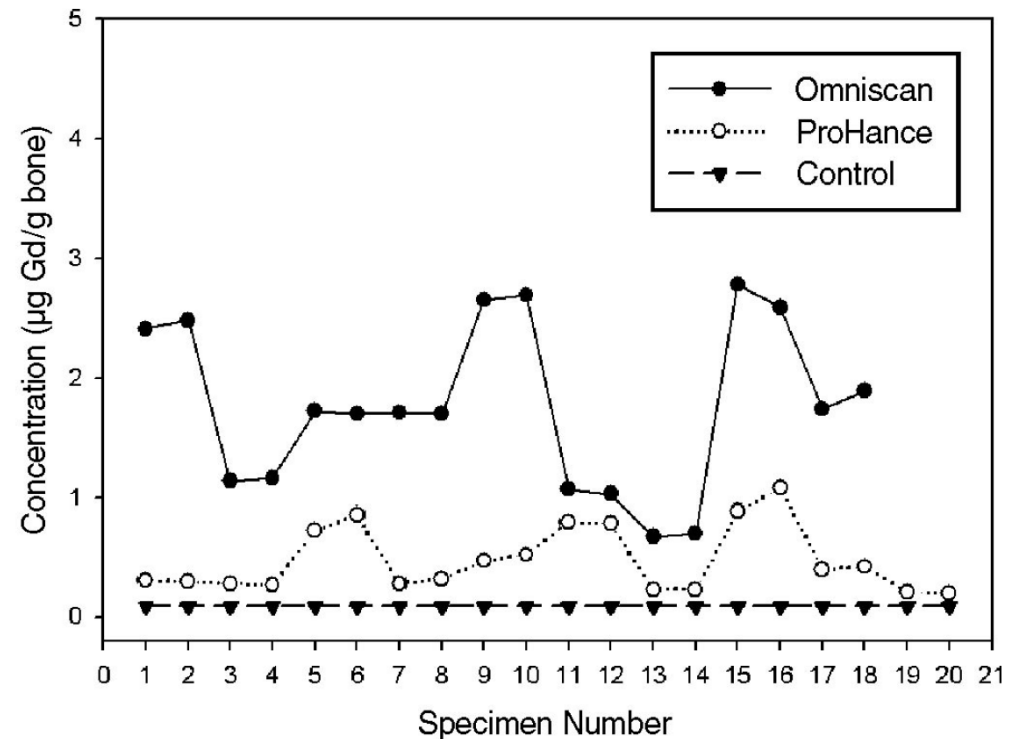
| Calculated Sample Concentrations for Gadolinium in Human Brain Tissues | | | | | |
|--|---------|---------|-------------------------|---------------------|---------------------------|
| Group | DN | GP | Cerebellar White Matter | Frontal Lobe Cortex | Frontal Lobe White Matter |
| GBCA group | | | | | |
| 1 | 0.5 | 0.48 | 0.098 | 0.14 | 0.086 |
| 2 | 0.1 | 0.13 | 0.05 | 0.049 | 0.016 |
| 3 | 2.1 | 0.78 | 0.29 | 0.57 | 0.39 |
| 4 | 0.067 | 0.027 | 0.033 | 0.039 | 0.033 |
| 5 | 0.12 | 0.12 | 0.034 | 0.025 | 0.013 |
| Mean | 0.58 | 0.31 | 0.10 | 0.16 | 0.11 |
| Non- GBCA group | | | | | |
| 1 | 0.0002 | 0.0004 | 0.0002 | <0.0016 | <0.0016 |
| 2 | <0.0016 | <0.0016 | 0.0067 | <0.0016 | <0.0016 |
| 3 | <0.0016 | 0.0053 | <0.0016 | <0.0016 | <0.0016 |
| 4 | <0.0016 | <0.0016 | <0.0016 | <0.0016 | <0.0016 |
| 5 | 0.0099 | 0.015 | 0.018 | 0.0066 | 0.0017 |
| Mean | 0.0020 | 0.0041 | 0.0050 | 0.0013 | 0.00034 |

Note.— Data are gadolinium concentration (measured in micrograms per gram of brain tissue).

Võrreldud erinevate ajustruktuuride Gd sisaldust

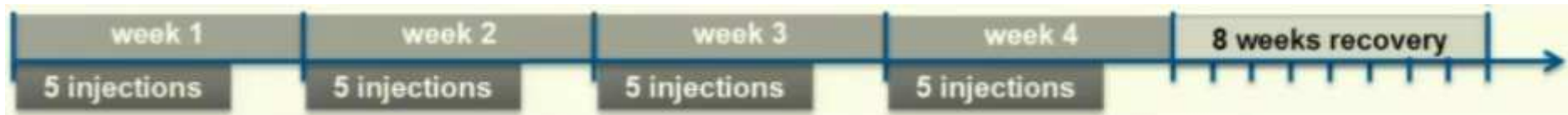
Gadoliiniumi kogunemine luukoes

- 27 patsienti
 - Kontrollrühm 8
 - Omniscan (mitte-ioonise lineaarne Gd-kelaat) 9
 - Pro-Hance (makrotsükliiline Gd-kelaat) 10
- 3 – 8 päeva enne puusa endoproteesimist sai iga patsient 1 standarddoosi vastavat KA-t
- Endoproteesimise järgselt määrati eemaldatud luukoes Gd-i kontsentratsioon (*Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy*)
- Kontrollrühmas Gd-i kontsentratsioon allpool määramise piiri
- Omniscan rühmas $1,77 \pm 0,704 \mu\text{g Gd/g}$ luukoes
- ProHance rühmas $0,477 \pm 0,271 \mu\text{g Gd/g}$ luukoes
- 2-4 kordne erinevus lineaarse ja makrotsükliilise Gd-kelaadi vahel

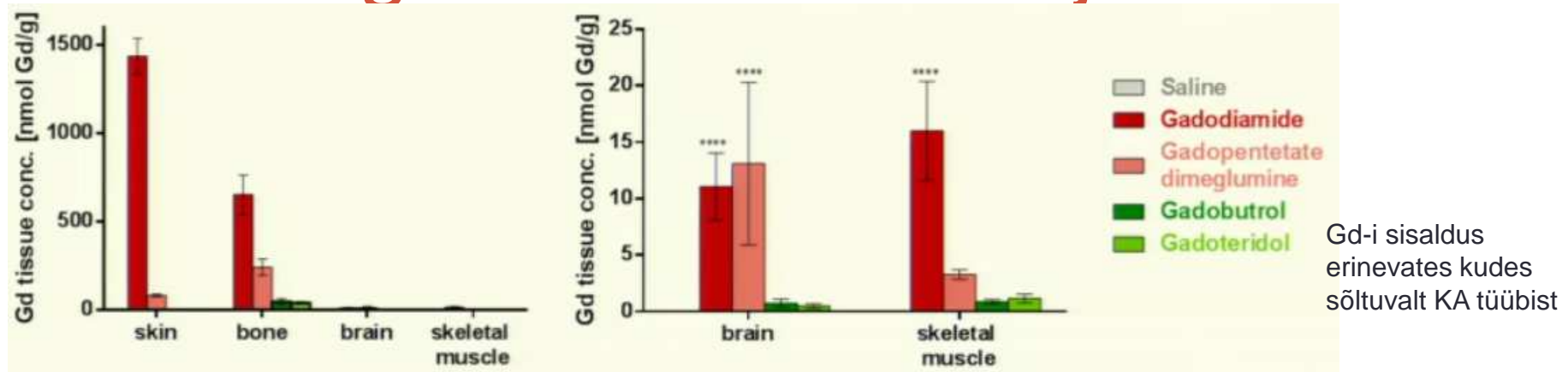


Lineaarsete või makrotsükliliste Gd-kelaatide korduva manustamise järgne Gd-i kogunemine rottide ajus

- Igas grupis on 10 meessoost Han Wistari rott
- Grupid jagunevad:
 - mitte-ioonise lineaarne Gd-I põhinev KA (gadodiamide)
 - ioonise lineaarne Gd-I põhinev KA (gadopentate dimeglumine)
 - makrotsükliline Gd-I põhinev KA (gadobutrol, gadoteridol)
 - kontroll (füsioloogiline lahus)
- Iga rott saab 4 nädala jooksul 20 doosi KA-t doosis 2,5mmol Gd/kg (iga doos 4 kordne inimese annus ümber arvutatult keha pindala kohta)
- Histoloogia 8 nädala möödudes

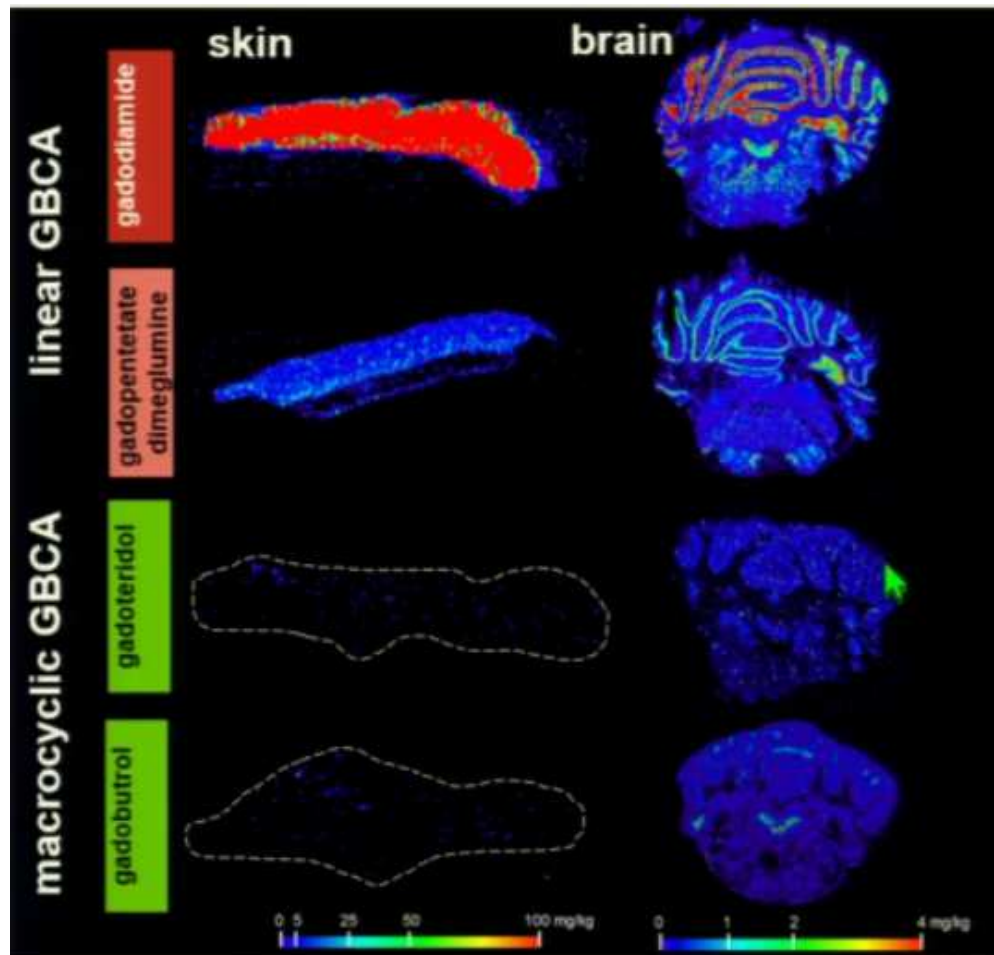


Gd-i kogunemine rottide ajus



- Suurim Gd-i kogunemine oli nahas ja luukoes
- Lineaarseid Gd-I põhinevaid KA-d saanud rottidel oli Gd-i kogunemine >15 korda suurem võrreldes makrotsüklilise KA grupiga
- Ajukoes ladestus <0,0002% kogu manustatud Gd-st (lineaarsed Gd-i kelaadid)

Gd-i jaotus roti kudedes



Gd-i jaotus kudedes (laser ablation-ICP-mass spectroscopy)

- Suurim Gd-i kontsentratsioon on lineaarse mitte-ioonse Gd-i kelaadi grupis nahas
- Väikeaju süvatumades oli Gd-i kogunemine ainult lineaarseid KA-d saanud rottidel (puudus makrotsükliisi KA-d saanud rottidel)
- Lineaarseid Gd-I põhinevaid KA-d saanud rottidel oli lisaks Gd- kogunemine tserebellaarses korteksis (puudus makrotsükliise KA grupis)

Kokkuvõte

- Korduv(>4-6x) lineaarsete Gd-I põhinevate KA-te manustamine põhjustab MRT T1 sekventsisis ND-s signaali tõusu
 - Muutus esineb oluliselt harvemini makrotsükliliste Gd-I põhinevate KA-te korduval manustamisel
 - Puudub otsene seos neerufunktsiooniga
- Korduvalt Gd-i sisaldavat KA-t saanud patsientide lahangutel on leitud ajukoes Gd-i sisalduse tõusu (pole võrreldud lineaarseid ja makrotsüklilisi Gd-I põhinevaid KA-d)
- Isegi 1 kordne kliinilises doosis Gd-i sisaldava KA manustamine suurendab luukoes Gd-i sisaldust (mitte-ioonsed lineaarsed Gd-i kelaadid 2-4 x rohkem võrreldes makrotsüklilistega)
- Loomkatsetes ladestub ajus <0,0002% KA-s sisalduvast Ga-st
- Pole teada, kas Gd-i kogunemine ajus ning SI tõus ND-s on seotud kliiniliste sümptomite
- Pole teada, kas ajus kogunenud Gd-i hulk väheneb ajas
- Korduvat lineaarsete Gd-I põhinevate KA-te kasutamist tuleks võimalusel vältida (eelistada makrotsüklilisi Gd-I põhinevaid KA-d)

Kasutatud kirjandus

- Port M, Idèe JM, Medina C, Robic C, Sabatou M, Corot C. **Efficiency, thermodynamic and kinetic stability of marketed gadolinium chelates and their possible clinical consequences: a critical review.** *Biometals* (2008) 21:469–490
- Frenzel T, Lengsfeld P, et al. **Stability of Gadolinium-Based Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents in Human Serum at 37°C.** *Investigative Radiology* (2008) vol 43; 12
- Beckett et al. **Safe Use of Contrast Media: What the Radiologist Needs to Know.** *RadioGraphics* 2015;35
- <http://www.esur.org/guidelines/>
- Kanda T, et al. **Gadolinium-based Contrast Agent Accumulates in the Brain Even in Subjects without Severe Renal Dysfunction: Evaluation of Autopsy Brain Specimens with Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy.** *Radiology*:Volume 276: Number 1—July 2015
- Kanda T, et al. **High Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Relationship with Increasing Cumulative Dose of a Gadoliniumbased Contrast Material.** *Radiology*: Volume 270: Number 3—March 2014
- Kanda T, et al. **High Signal Intensity in Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Association with Linear versus Macrocyclic Gadolinium Chelate Administration.** *Radiology*: Volume 275: Number 3—June 2015
- Radbruch A, et al. **Gadolinium Retention in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus Is Dependent on the Class of Contrast Agent.** *Radiology*: Volume 275: Number 3—June 2015
- Jost G, et al. **Signal increase on unenhanced T1-weighted images in the rat brain after repeated, extended doses of gadolinium-based contrast: Comparison of linear and macrocyclic contrast agents.** *Invest Radiol.* 2016;51(2):83-89
- Lohrke et al. **Comparative study of Gd deposits in rat brain after repeated, high doses of linear and macrocyclic contrast agents for magnetic resonance imaging.** Bayer
- White GW, Gibby WA, Tweedle MF. **Comparison of Gd(DTPA-BMA) (Omniscan) versus Gd(HP-DO3A) (ProHance) relative to gadolinium retention in human bone tissue by inductively coupled plasma mass spectroscopy.** *Invest Radiol* 2006;41(3):272–278.