

# GADOLIINIUM KOGUNEMINE AJUS

---

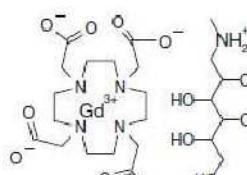
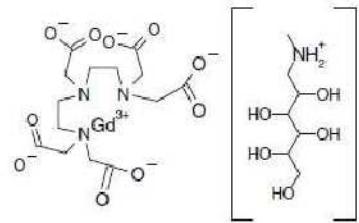
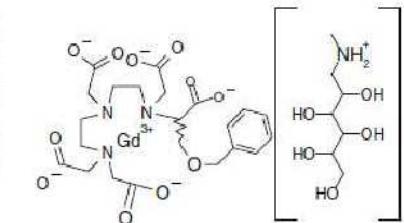
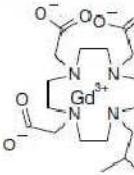
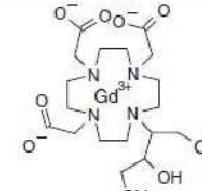
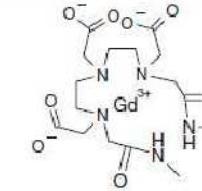
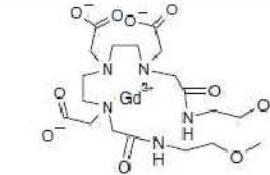
Marek Tiivel

# 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-foonseteks
  - mitte-foonsed kelaadid on madalama stabiilsusega kui foonsed
  - jättes lineaarse KA inimese seerumisse 37°kraadi juures 15 päevaks, on lahuses vaba Gd hulk mitte-foonse KA puhul kuni 20%, foonse 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>	
Non ionic	 <p>Gd-HP-DO3A, ProHance®</p>	 <p>Gd-BT-DO3A, Gadovist®</p>	 <p>Gd-DTPA-BMA, Omnipaque®</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
<b>Füsioloofilised</b>				
Kerge	Punetus, soojatunne või külmavärinad, rinorröa, ninakinnisus	Kerge hüpertensioon	Kerge iiveldus või oksendamine	Ärevus, mööduv sünkoop, vasovagaalne reaktsioon, uimasus, peavalu
Keskmine		Rindkerevalu ilma muude sümpтомite või EKG muutusteta, hüpertensioon	Keskmine iiveldus või oksendamine	Ravi vajav vasovagaalne reaktsioon
Raske	Krambid	Hüpertensiivne kriis, arütmia või EKG muutused		Teadvusetus
<b>Allergilised</b>				
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

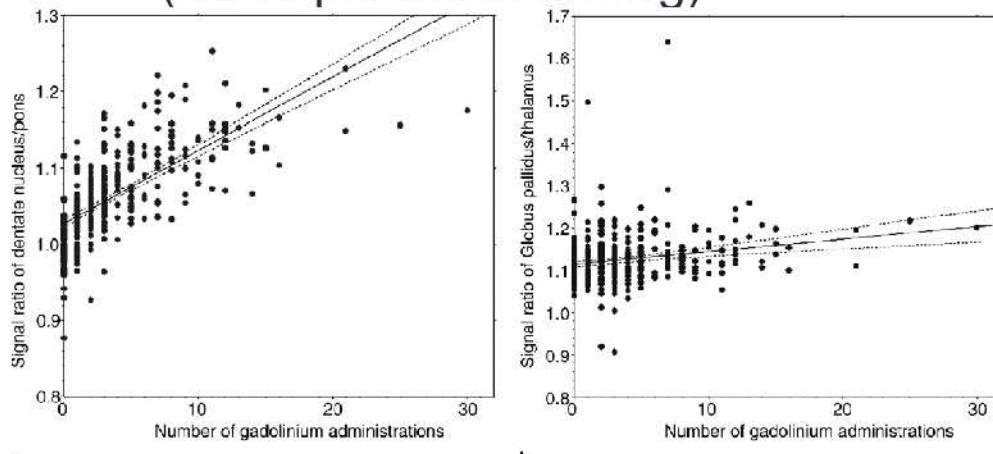
- Kõrge risk
  - Gadodiamide (Omniscan): lineaarne mitte-fooneline kelaat, neerupuudulikkusega patsientidel NSF esinemissagedus 3-18%
  - Gadopentetate dimeglumine (Magnevist): lineaarne fooneline kelaat, neerupuudulikkusega patsientidel NSF esinemissagedus 0,1% - 1%
  - Vastunäidustatud: eGFR<30ml/min,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

# Gadoliiniumi kogunemine ajus

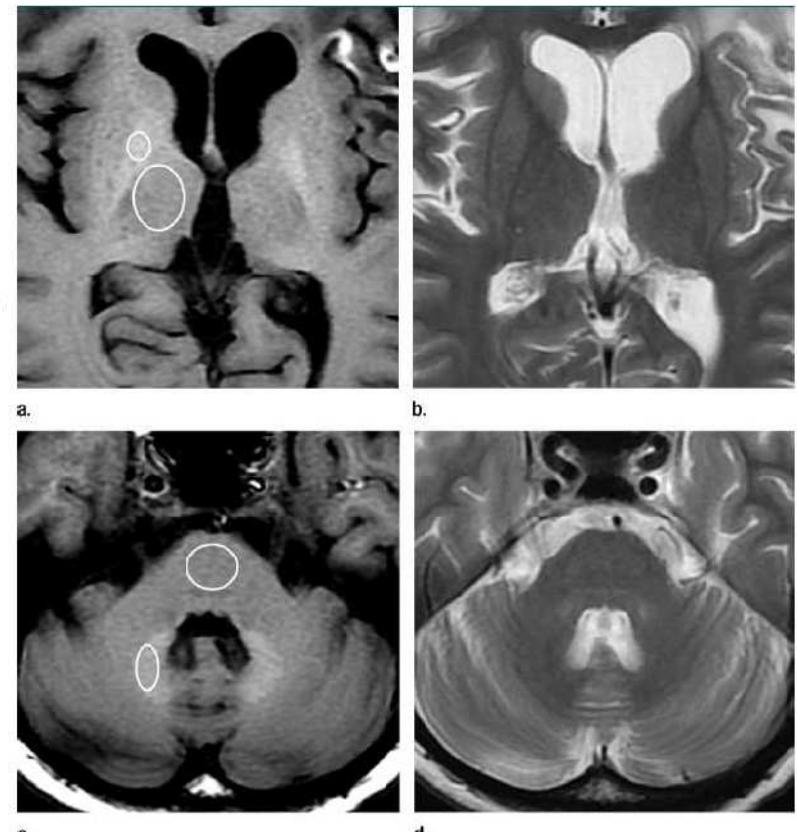
- Mitmes viimase kahes aasta jooksul avaldatud uuringus kirjeldatakse Gd-i sisaldavate kontrastainete korduva manustamise järgselt MRT uuringul signaali intensiivuses (SI) tõusu T1 sekventsis *nucleus dentatus*'es(ND) ja *globus pallidus*'es(GP)
  - Kõrget ND signaali MRT T1 sekventsis seostatakse aju kiiritusravi või sclerosis multiplexiga
  - Kõrget GP signaali MRT T1 sekventsis seostatakse maksa düsfunktsiooni, Wilsoni haiguse, Rendu-Osler-Weberi haiguse, mangaani toksilisuse, kaltsifikaatide, hemodialüüs, 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)



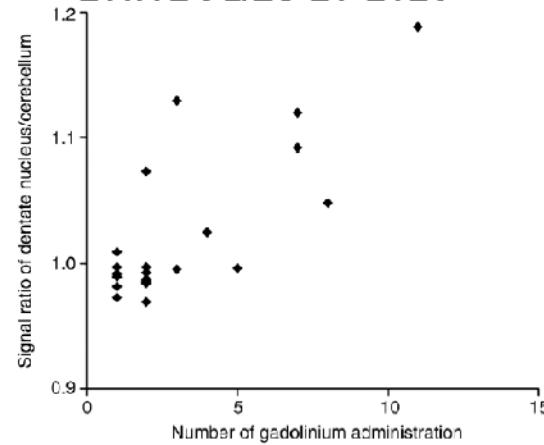
a. Signaalide suhe ND/pons b. Signaalide suhe GP/taalamus



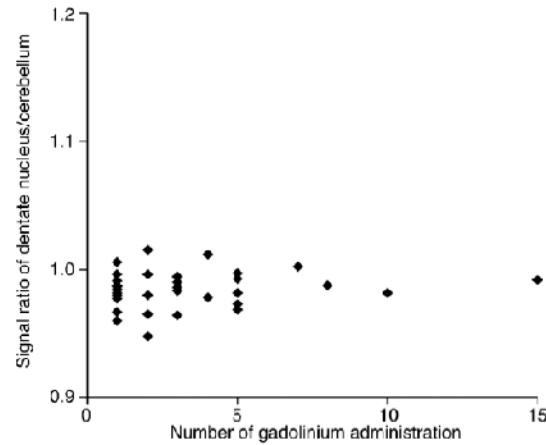
a. T1 sekvents. ROI on GP ja taalmuse peal b. Sama kiht T2 sekventsis c. T1 sekvents. ROI on ND ja ponsi peal d. Sama kiht, mis c, kuid T2 sekventsis

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

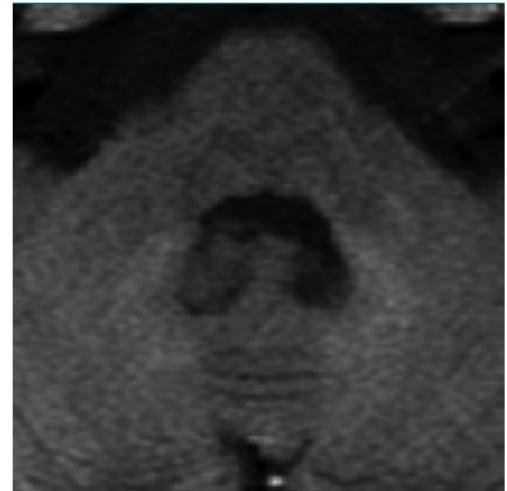
- Korduv lineaarse Gd-kelaadi manustamine suurendab SI-d ND-s ( $p<0,01$ )
  - 23 inimest sai ainult lineaarset KA
  - 36 inimest sai ainult makrotsüklilist KA
  - Kontroll 54 inimest (pole Gd-i sisaldavat KA-d saanud)
- Korduva makrotsüklilise Gd-kelaadi manustamise ning ND signaali tugevuse vahel statistiliselt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



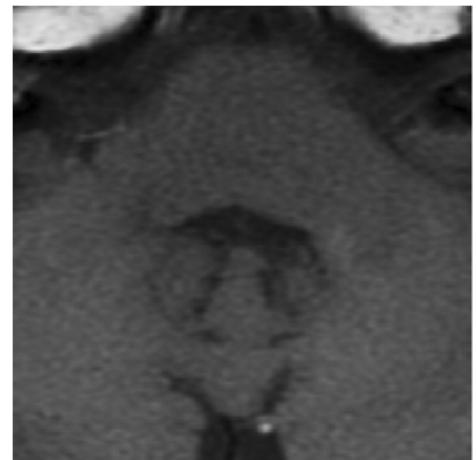
Lineaarse Gd-kelaadi grupp. 23 patsienti



Makrotsüklilise Gd-kelaadi grupp. 36 patsienti



40 a naine aju lümfoomiga, kellel on varasemalt 7 lineaarse Gd-kelaadiga uuringut. T1 töusnud 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 määriti mass spektroskoopial 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 CBAs			Interval between Last GBCA Administration and /autopsy (mo)	Estimated Glomerular Filtration Rate	Primary Disease
	Gadopentetate Dimegumine	Gadodiamide	Gadoteridol			
<b>GBCA group</b>						
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
<b>Non-GBCA group</b>						
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 – makrotsükliline Gd-kelaat. Gadopentate Dimeglumine ja Gadodiamide – lineaarsed Gd-kelaadid.

Calculated Sample Concentrations for Gadolinium in Human Brain Tissues

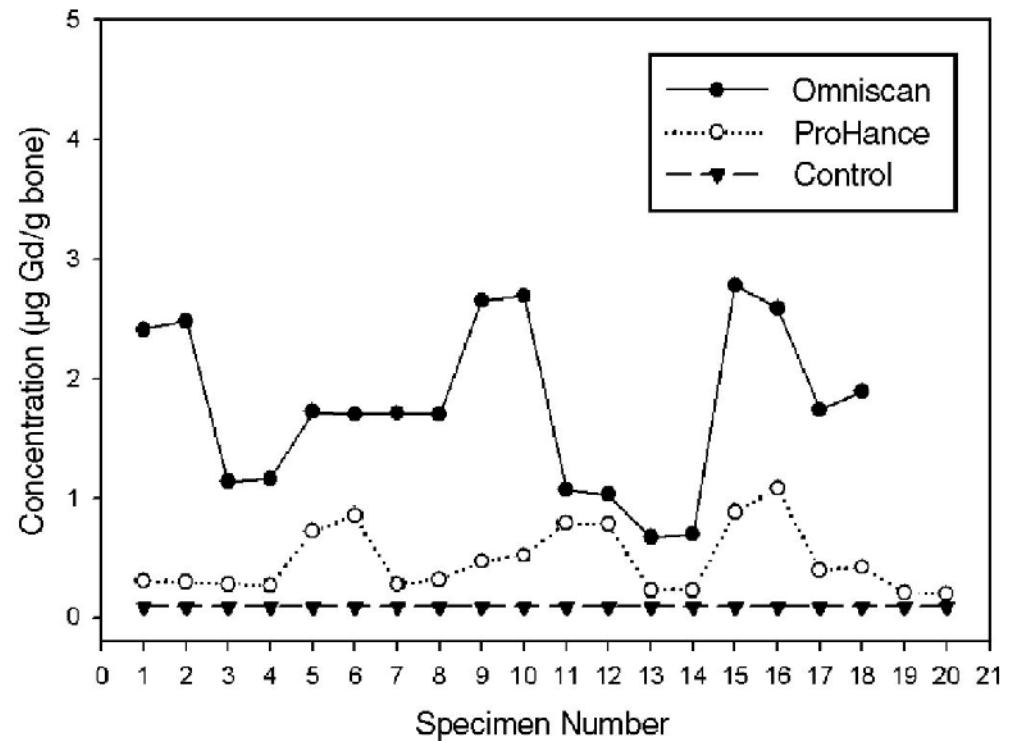
Group	DN	GP	Cerebellar White Matter	Frontal Lobe Cortex	Frontal Lobe White Matter
<b>GBCA group</b>					
1	0.5	0.48	0.098	0.14	0.086
2	0.1	0.13	0.05	0.049	0.016
3	2.1	0.78	0.29	0.57	0.39
4	0.067	0.027	0.033	0.039	0.033
5	0.12	0.12	0.034	0.025	0.013
Mean	0.58	0.31	0.10	0.16	0.11
<b>Non- GBCA group</b>					
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	0.0098	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-foonine lineaarne Gd-kelaat) 9
  - Pro-Hance (makrotsükliline Gd-kelaat) 10
- 3 – 8 päeva enne puusa endoproteesimist sai iga patsient 1 standarddoosi vastavat KA-t
- Endoproteesimise järgselt määratigi 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 makrotsüklilise Gd-kelaadi vahel

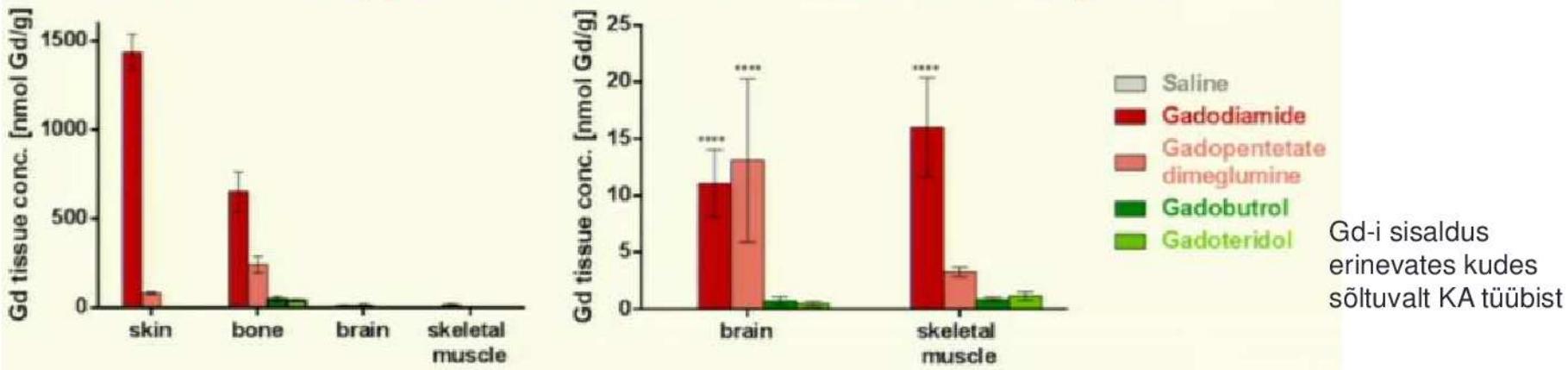


## Lineaarsete või makrotsükliliste Gd-kelaatide korduva manustamise järgne Gd-i kogunemine rottide ajus

- Igas grupis on 10 meessoost Han Wistari rotti
- Grupid jagunevad:
  - mitte-ioonne lineaarne Gd-I põhinev KA (gadodiamide)
  - ioonne 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

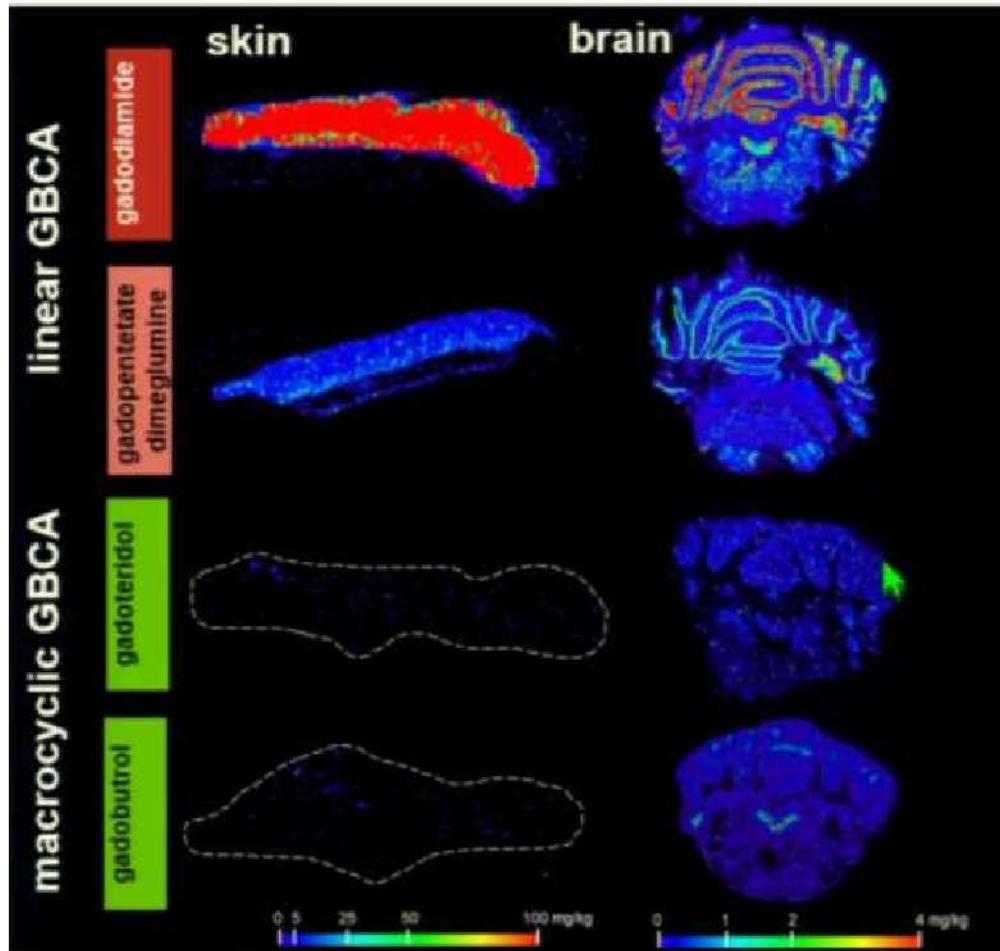


# Gd-i kogunemine rottide ajus



- Suurim Gd-i kognemine oli nahas ja luukoes
- Lineaarseid Gd-I põhinevaid KA-d saanud rottidel oli Gd-i kogunemine >15 korra suurem võrreldes makrotsüsklilise 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-ioonnse Gd-i kelaadi grupis nahas
- Väikeaju süvatumades oli Gd-i kogunemine ainult lineaarseid KA-d saanud rottidel (puudus makrotsüklilisi KA-d saanud rottidel)
- Lineaarseid Gd-I põhinevaid KA-d saanud rottidel oli lisaks Gd- kogunemine tserebellaarses korteksis (puudus makrotsüklilise KA grupis)

# Kokkuvõte

- Korduv(>4-6x) lineaarsete Gd-I põhinevate KA-te manustamine põhjustab MRT T1 sekventsis 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 lahanguatel 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 sümpomite
- 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, Idée 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 Macroyclic 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.