

# SAMENVATTENDE OVERZICHTEN

## *Moderne contrastmiddelen voor angiografie en urografie*

C. LAMEER, RÖNTGENOLOOG TE NIJMEGEN

### INLEIDING

Het vaatstelsel is röntgenologisch zichtbaar te maken door het te vullen met een stof die röntgenstralen in sterkere mate absorbeert dan het omgevende weefsel dit doet. Bij vaatcontrastmiddelen is deze eigenschap te danken aan jodium, dat een hoog atoomnummer heeft en dat gemakkelijk te binden is in een organisch molecuul.

De ontdekking in 1929 dat het jodiumhoudende chemotherapeuticum Selectan na intraveneuze toediening weinig giftig is en dat het snel door de nieren wordt uitgescheiden, luidde de synthese in van organische contrastmiddelen. Tot 1950 werden deze afgeleid van pyridon, daarna van benzoëzuur. Op grond van de gunstige LD<sub>50</sub> na intraveneuze injectie bij dieren (tabel 1) wordt de moderne contrastmiddelen geringe giftigheid toegeschreven. Bij angiografisch onderzoek gaat men er tegenwoordig van uit dat doses van 3-4 ml per kg lichaamsgewicht door de mens worden verdragen. Toch treden ook bij kleine doses bij een niet onbelangrijk aantal patiënten ernstige complicaties op. Deze berusten ófwel op de coincidentie van een contraststofinjectie en een onafhankelijk daarvan ernstige wending van de ziekte, óf op anafylactische reacties. Uit een opgaaf in het *Lehrbuch der Röntgen-diagnostik* (SCHINZ 1965) is op te maken dat bij een intraveneuze injectie van enkele tientallen milliliters bij 1 op de 500 injecties een reactie ontstaat, die bij 1 op de 100.000 injecties dodelijk verloopt. Dit betreft voornamelijk overgevoeligheid voor een bepaalde contraststofmolecuul en niet voor het daarin gebonden J-atoom. Er zijn geen overtuigende aanwijzingen dat dé reacties bij het ene contrastmiddel vaker voorkomen dan bij het andere; een patiënt die op een bepaalde stof reageert, kan voor een andere stof ongevoelig zijn. Het opsporen van eventuele overgevoeligheid met behulp van kleine testdoses wordt ontraden omdat dit sensibilisatie kan veroorzaken. Maatregelen om anafylactische reacties te voorkomen resp. te behandelen zijn: strenge indicatiestelling voor elk vaatonderzoek, gericht anamnestic onderzoek naar overgevoelighedsreacties, het direct gereed hebben van medicamenten zoals zuurstof, antihistaminica en corticosteroiden. Tevens is nodig deskundigheid op het gebied van reanimatie; het benodigde instrumentarium daarvoor moet beschikbaar zijn.

Ook komen herhaaldelijk ongevaarlijke, maar voor

### SAMENVATTING

De van geïodeerde benzoëzuurderivaten afgeleide contrastmiddelen zijn bij intraveneuze toediening weinig giftig; ze worden snel door de nieren uitgescheiden. Onderling zijn er verschillen in oplosbaarheid, viscositeit en jodiumgehalte en bij selectieve arteriële injectie is de uitwerking op onderscheiden organen ongelijk. Dit maakt het onmogelijk één speciale stof aan te wijzen die voor alle soorten vaatonderzoek bruikbaar is.

In dit artikel worden de factoren genoemd die bepalend zijn voor de keuze van het contrastmiddel bij angiografisch en urografisch onderzoek.

de patiënt onaangename bijverschijnselen voor zoals misselijkheid, braken, warmtesensaties en paresthesiën. Het ontstaan hiervan is wél afhankelijk van de samenstelling van de contraststof: bevat deze Na<sup>+</sup> als kation dan komen de verschijnselen vaker voor en in sterkere mate dan met methylglucamine (MM). Dit wordt wel verklaard door het feit dat Na-ionen de permeabiliteit van de celmembraan verhogen waardoor de schadelijke werking van het anion wordt bevorderd. Het toevoegen van Ca<sup>++</sup> en Mg<sup>++</sup> aan de Na-zouten heeft hierop een gunstig effect. Eveneens afhankelijk van het kation is de schadelijke uitwerking op sommige weefsels bij selectieve intra-arteriële injectie. Door verschillende onderzoekers is aangetoond dat Na-zouten van de geïodeerde benzoëzuurderivaten in zowel hersenen als myelum ernstige histologische afwijkingen veroorzaken en ook dat onder invloed van deze zouten de „bloed-hersenbarrière” veranderingen ondergaat. MM-zouten bezitten een veel kleinere „neurotoxiciteit” maar bij selectieve injectie van zuivere MM-zouten in coronaire vaten verhoogt dit de kans op ventrikelfibrilleren. Bij de behandeling van de verschillende soorten angiografisch onderzoek komen wij hierop terug.

### DE KEUZE VAN HET CONTRASTMIDDEL BIJ VERSCHILLENDE SOORTEN ONDERZOEK

#### *A. Angiografie*

De keuze van het contrastmiddel wordt bepaald door de eisen die bij de verschillende soorten angio-

TABEL I  
 CHRONOLOGISCH OVERZICHT VAN DE SYNTHETISCHE J-VERBINDINGEN MET DE BELANGRIJKSTE DAARVAN AFGELEIDE CONTRAST-  
 ZOUTEN

Jaar eerste synthese	„Generic” naam van de organische J-verbinding	Merknaam van het contrastmiddel	LD <sub>50</sub> in g/kg lichaamsgewicht bij i.v. injectie bij dieren
1929	jodopyridon	Uroselectan	
1932	jodopyraceet	Diodrast	6,4 muis 5,4 rat
		Pyelombrine	
1950	acetrizoaat	Triognost	9,1 muis 11,6 rat
		Urokon, Vasurix, Angiombrine Plexombrine	
1954	diatrizoaat	Hypaque	14,0 muis 11,4 rat
		Urografine Renografine	
1962	metrizoaat	Isopaque Na id. + Ca <sup>++</sup> + Mg <sup>++</sup>	15,5 muis 16,9 muis
1962	iothalamaat	Conray	19,2 muis 20,0 rat
1965	iodamide	Urombrine	9,0 muis 11,4 rat
1971	ioxithalamaat	Telebrix	16,8 rat

\*Deze waarden zijn ontleend aan het proefschrift van ENGELN (1968) met uitzondering van die van ioxithalamaat (opgaaf van de fabrikant).

Alhoewel de opgegeven waarden betrekking hebben op intraveneuze injectie bij muizen, resp. ratten is vergelijking niet gerechtvaardigd doordat er verschillen zijn in injectiesnelheid. Deze gegevens over LD<sub>50</sub> geven dan ook niet meer dan een indruk over de giftigheid in het dierexperiment.

grafisch onderzoek aan de stof worden gesteld. Deze betreffen: schadelijke uitwerking op de weefsels, J-gehalte, oplosbaarheid en viscositeit. Doordat het stralencontrast in de uitredende bundel vrijwel lineair evenredig is met het aantal mg J per cm<sup>3</sup> doorstraald weefsel, is het J-gehalte een belangrijk gegeven. Helaas is dit lang niet in alle gevallen direct af te leiden uit het bij de merknaam opgegeven getal (tabel 2). Het J-gehalte van de geïodeerde benzoëzuurderivaten ligt tussen 60 en 62%, dat van hun zouten is enkele tientallen procenten lager. Toch gebruiken wij de zouten omdat die veel beter oplosbaar zijn. Oplosbaarheid is bij angiografie vooral van belang als de contraststof sterk verdund wordt in snel stromend plasma; de stof moet sterk geconcentreerd worden toegediend. Bij toenemende concentratie loopt de viscositeit echter snel op; dit is met Na-zouten minder het geval dan met MM-zouten. Indien contraststof wordt toegediend via een lange catheter is lage viscositeit gewenst en dan zijn Na-zouten gunstig. Neurotoxiciteit en het hogere percentage bijverschijnselen maken deze zouten echter minder geschikt. Door mengsels samen te stellen van

Na- en MM-zouten tracht men een evenwicht te bereiken tussen gunstige en ongunstige eigenschappen.

1. *Angiocardiografie, angiografie van aorta, A. pulmonalis en V. cava.* De sterke verdunning in het snel stromende plasma maakt per injectie een dosis van 40-60 ml contraststof met hoog J-gehalte noodzakelijk. De hemodynamische veranderingen die tijdens en na de injectie optreden (FISCHER 1972), komen overeen met die welke na het in de bloedbaan spuiten van hypertone zoutoplossing ontstaan, maar ze duren langer. Circulatoir heeft dit gevolgen die door gezonde personen goed worden doorstaan maar die patiënten noodlottig kunnen worden. Doordat, als gevolg van de hemodynamische veranderingen, de druk in de pulmonale vaten toeneemt, kan een eventueel dreigend longoedeem manifest worden. Injectie in de V. cava, het rechter hart of de A. pulmonalis heeft daling van de druk in de grote circulatie tot gevolg, die bij ischemie van het myocard dodelijk kan zijn. De sterke daling van de perifere weerstand die na elke contraststofinjectie optreedt, doet bij ernstige aortastenose de drukgradiënt gevaarlijk hoog oplopen. Het

TABEL 2  
DE BELANGRIJKSTE GEGEVENS VAN DE MODERNE VAATCONTRASTMIDDELEN

„Generic” naam van de organische J-verbinding	Verhouding Na-zout tot MM-zout	Merknaam	Concentr. van het zout (in %)	J-gehalte g/100 ml	Viscositeit in cP bij 37°C	N*	
Diatrizoaat	0-100	Angiografine	65	30	5,0	+	
	0-100	Cardiografine	85	40	13,7	—	
	100- 0	Hypaque 50	50	30	2,5	—	
	0-100	Hypaque 60	60	28	4,0	—	
	33- 66	Hypaque 76	76	39	8,3	—	
	33- 66	Hypaque 90	90	46	18,7	—	
	0-100	Reno 60	60	28	4,0	—	
	10- 66	Reno 76	76	37	9,0	—	
	8- 52	Renografine 60	60	29	4,0	—	
	10- 66	Renografine 76	76	37	9,0	—	
	50- 50	Renovist	76	37	9,0	—	
	10- 66	Urografine 60	60	29	4,0	+	
	10- 66	Urografine 76	76	37	9,0	+	
	40- 18	Urovison	58	33	3,3	+	
	0-100	Urovist	65	31	5,0	+	
	Iothalamaat	0-100	Conray 60	60	28	4,0	+
		80- 10	Conray 70	70	41	5,1	+
100- 0		Angio-conray	80	48	8,4	—	
100- 0		Conray 80	80	48	8,4	+	
33- 66		Vascoray		40	9,7	—	
Metrizoaat	100- 0	Isopaque 440**	75	44	6,6	+	
	0-100	Isopaque cerebral***	60	28	4,0	+	
	10- 65	Isopaque coronar****	77	37	8,5	+	
Ioxithalamaat	0-100	Vasobrix 32*****	62	32	3,8	+	
	66- 33	Telebrix 38	77	38	8,5	+	

\*N + = In Nederland verkrijgbaar.

— = Niet in Nederland verkrijgbaar; regelmatig vermeld in buitenlandse publikaties.

\*\*Bevat bovendien Ca<sup>++</sup> en Mg<sup>++</sup>.

\*\*\*Bevat bovendien Ca<sup>++</sup>.

\*\*\*\*Bevat bovendien Ca<sup>++</sup>.

\*\*\*\*\*Bevat ook mono-ethanolamine-zouten.

is dan ook niet vreemd dat bij deze onderzoeken het risico voor de patiënt tientallen malen zo groot is als bij de eerder genoemde intraveneuze injecties van betrekkelijk kleine hoeveelheden.

Een gunstig evenwicht tussen schadelijke werking op weefsels, J-gehalte en viscositeit wordt voor dit type onderzoek bereikt met een mengsel van MM- en Na-zouten, waarin de MM-zouten zo sterk mogelijk vertegenwoordigd dienen te zijn. Dit is vooral van belang bij aortografie, waarbij kans bestaat op beschadiging van hersenweefsel en myelum indien contraststof semi-selectief in een hersenarterie of in een A. lumbalis terecht komt (tabel 3).

2. *Coronariografie*. Selectieve injectie van contraststof in de A. coronaria heeft veranderingen in het ECG tot gevolg, die variëren van minimaal tot kamer-

fibrilleren. De kans op dit laatste is groot indien Na-zouten ontbreken; de optimale concentratie ervan is echter niet bekend. Bij coronariografie speelt de viscositeit geen rol van betekenis, wél is een J-gehalte van 35 g per 100 ml gewenst (tabel 4).

3. *Cerebrale angiografie*. Tijdens selectieve contraststofinjectie in hersenvaten daalt de druk in de grote circulatie. Lokaal ontstaan histologische afwijkingen in de hersenen en ook ondergaat de bloedhersenbarrière veranderingen. Zowel in het experiment bij dieren als bij klinisch onderzoek is gevonden dat MM-zouten minder schadelijk werken dan Na-zouten. Om contrastrijke beelden te verkrijgen, is een J-gehalte van 28 g per 100 ml voldoende; de viscositeit speelt geen rol van betekenis. Het is dan ook mogelijk zuivere MM-zouten te gebruiken (tabel 5).

4. *Angiografie van perifere vaten.* MM-zouten of mengsels met een geringe hoeveelheid Na-zout verdienen de voorkeur omdat ze de perifere circulatie plaatselijk minder beïnvloeden dan zuivere Na-zouten; J-gehalte en viscositeit spelen ook hier geen rol van betekenis (tabel 6).

5. *Angiografie van mesenteriale vaten.* Er zijn nog onvoldoende gegevens bekend over vergelijkend onderzoek met verschillende contrastmiddelen. Algemeen worden mengsels van MM-zouten met een geringe hoeveelheid Na-zout ofwel zuivere MM-zouten gebruikt. Bij selectief onderzoek spelen viscositeit en J-gehalte geen rol van betekenis. De contrastmiddelen die voor dit onderzoek worden aanbevolen zijn dezelfde als die voor het onderzoek van perifere vaten (zie tabel 6).

6. *Angiografie van niervaten.* Zowel Na- als MM-zouten van de geïodideerde benzoëzuurderivaten hebben op nierweefsel weinig schadelijke uitwerking. Voor selectief onderzoek van de niervaten is dan ook een groot aantal stoffen bruikbaar (tabel 7).

#### B. Intraveneuze urografie (VAN WAES 1972; Rondetafelgesprek 1973)

Een contrastmiddel voor intraveneuze urografie moet weinig giftig zijn en in hoge concentratie door de nieren worden uitgescheiden. Wat het laatste betreft zou joodpyraceet (een pyridonderivaat) ideaal zijn doordat het óók door de tubuli wordt uitgescheiden. Deze stof is echter giftiger dan diatrizoaat, metri-zoaat, iothalamaat, ioxithalamaat en iodamide (alle benzoëzuurderivaten), die dan ook in een hoge dosis kunnen worden toegediend. Uitscheiding van deze stoffen vindt hoofdzakelijk plaats door glomerulusfiltratie. In geval van oligurie en anurie vindt bovendien extra-renale uitscheiding plaats waardoor 50% van de toegediende dosis het lichaam binnen 3 dagen

TABEL 3  
CONTRASTMIDDELEN VOOR ANGIOCARDIOGRAFIE, ANGIOGRAFIE VAN AORTA, A. PULMONALIS EN V. CAVA

Merknaam	Aortogr.*	Na/MM	J-gehalte	Viscositeit
Angiografine	+	0-100	30	5,0
Conray 60	+	0-100	28	4,0
Isopaque cerebral	+	0-100	28	4,0
Isopaque coronar	+	10- 65	37	8,5
Telebrix 38	—	66- 33	38	8,5
Urografine 76	+	10- 66	37	9,0
Vasobrix 32	+	0-100	32	3,8

\*De met + aangegeven stoffen zijn ook geschikt voor aortografie.

TABEL 4  
CONTRASTMIDDELEN VOOR CORONARIOGRAFIE

Merknaam	Na/MM	J-gehalte	Viscositeit
Isopaque coronar	10-65	37	8,5
Urografine 76	10-66	37	9,0

TABEL 5  
CONTRASTMIDDELEN VOOR CEREBRALE ANGIOGRAFIE

Merknaam	Na/MM	J-gehalte	Viscositeit
Angiografine	0-100	30	5,0
Conray 60	0-100	28	4,0
Isopaque cerebral	0-100	28	4,0
Vasobrix 32	0-100	32	3,8

TABEL 6  
CONTRASTMIDDELEN VOOR ANGIOGRAFIE VAN MESENTERIALE EN PERIFERE VATEN

Merknaam	Na/MM	J-gehalte	Viscositeit
Angiografine	0-100	30	5,0
Conray 60	0-100	28	4,0
Isopaque cerebral	0-100	28	4,0
Isopaque coronar	10- 65	37	8,5
Urografine 60	10- 66	29	4,0
Urografine 76	10- 66	37	9,0
Vasobrix 32	0-100	32	3,8

TABEL 7  
CONTRASTMIDDELEN VOOR ANGIOGRAFIE VAN NIERVATEN

Merknaam	Na/MM	J-gehalte	Viscositeit
Angiografine	0-100	30	5,0
Conray 70	80-100	41	5,1
Conray 80	100- 0	48	8,4
Isopaque 440	100- 0	44	6,6
Isopaque cerebral	0-100	28	4,0
Isopaque coronar	10- 65	37	8,5
Urografine 76	10- 66	37	9,0
Vasobrix 32	0-100	32	3,8
Telebrix 38	66- 33	38	8,5

verlaat. Bovendien zijn deze stoffen goed te dialyseren zodat een minimale nierfunctie niet langer een contra-indicatie vormt.

Op grond van al deze gunstige eigenschappen heeft de opvatting over de dosering een wijziging ondergaan. De „traditionele” dosis van 7 g J (20 ml van een 76%-oplossing) is verlaten omdat hiermee het nierparenchym gewoonlijk niet optimaal wordt afgebeeld. Voor volwassenen wordt tegenwoordig een „gemiddelde” dosis aanbevolen van 15 g J. Betreft het patiënten met een ernstige nieraandoening dan wordt een „hoge” dosis van 35-70 g jodium gegeven.

Ook in de pediatrie wordt een hogere dosering aanbevolen: neonati en zuigelingen van enkele weken: 1,5-1,7 g J per kg lichaamsgewicht; kleine kinderen tot 2 jaar: 0,7 g J per kg; grotere kinderen: 0,6 g J per kg. Vooral bij patiëntjes met een slechte nierfunctie zijn de voordelen van deze dosering groot; het maakt retrograde pyelografie vrijwel overbodig. Evenals bij de traditionele dosering betekent uitdroging een risico wegens het gevaar van acute anurie. Bij nieraandoeningen, diabetes mellitus en multipole myelomen dient de hydratietoestand van de patiënt dan ook extra te worden gecontroleerd.

Bij voldoende dosering bestaat er geen verschil in beeldkwaliteit tussen het gebruik van Na- en MM-zouten; voor intraveneuze urografie zijn dan ook alle moderne vaatcontrastmiddelen te gebruiken.

## SUMMARY

*Modern contrast media for angiography and urography.* — Contrast media derived from iodinated benzoic acid derivatives are only slightly toxic when administered intravenously; they are excreted rapidly by the kidneys. They differ from each other in solubility, viscosity and iodine content and after selective intra-arterial injection the effect on various organs is also different. Accordingly it is impossible to mention one particular substance to be used for all types of vascular examination.

This article lists the factors that are decisive for the choice of the contrast medium for angiographic and urographic examination.

## LITERATUUR

- ENGELEN, A. M. J. (1968) *Niercontrastmiddelen*. Proefschrift Nijmegen.
- FISCHER, H. W. (1972) Some factors in selection of contrast agents. In: E. J. POTCHEN. *Current concepts in radiology*, bl. 210. Mosby, St. Louis.
- Ronde-tafelgesprek over i.v. contrastmiddelen voor urografie (1973) Journées nationales de Radiologie, Parijs 1972. *J. Radiol. Electrol.* 54, 449.
- SCHINZ, H. R. (1965) *Lehrbuch der Röntgendiagnostik*. I. 6e druk. Thieme, Stuttgart.
- WAES, P. F. G. M. VAN (1972) *High dose urography in oliguric and anuric patients*. Proefschrift Amsterdam.

December 1973

## VOOR DE PRAKTIJK

### *Rubella-vaccinatie versus rubella-angst*

DR. J. D. MULDER, HUISARTS TE NOORDWIJK

Regelmatig wordt de huisarts geraadpleegd door vrouwen die in het begin van hun zwangerschap contact met een kind met rodehond — althans een daarop gelijkend exantheem — hebben gehad.

Naast de problemen die het toetsen van de diagnose rubella vaak oplevert — extra moeilijk wanneer het gaat om kinderen uit andere praktijken of gemeenten — moet dan de beslissing vallen over het geven van een injectie kostbare, al of niet type-specifieke, gammaglobuline.

De meeste huisartsen valt het nemen van een besluit nog moeilijker omdat zij zich op grond van diverse publikaties afvragen of deze behandeling enige zin heeft.

De zwangere heeft ook na een injectie van gammaglobuline, vaak de gehele zwangerschap angst dat haar kind toch met aangeboren afwijkingen zal worden geboren.

Door toepassing van rubellavaccin zal de omvang van deze problemen verminderen, maar men kan voor de toekomst zijn hoop niet richten op uitroeiing van de ziekte.

Dit jaar worden de meisjes die geboren zijn in 1962, in het rijksentprogramma als eersten tegen rodehond ingeënt. Voordat deze meisjes aan het einde van hun feitelijke reproductiefase zijn aangekomen, zullen er zeker nog twintig jaren verlopen. In enkele gemeenten hebben ondertussen ook meisjes van de geboortejaren 1958-1961 de gelegenheid gekregen zich voor een geringe vergoeding te laten inenten tegen rodehond.

Oudere meisjes en jonge vrouwen kunnen echter niet in zulke groepsentingen worden betrokken daar er dan geen garantie bestaat dat zij niet zwanger zijn of in de maanden volgende op de enting niet zwanger