



ÖSTERREICHISCHE
AKADEMIE DER
WISSENSCHAFTEN

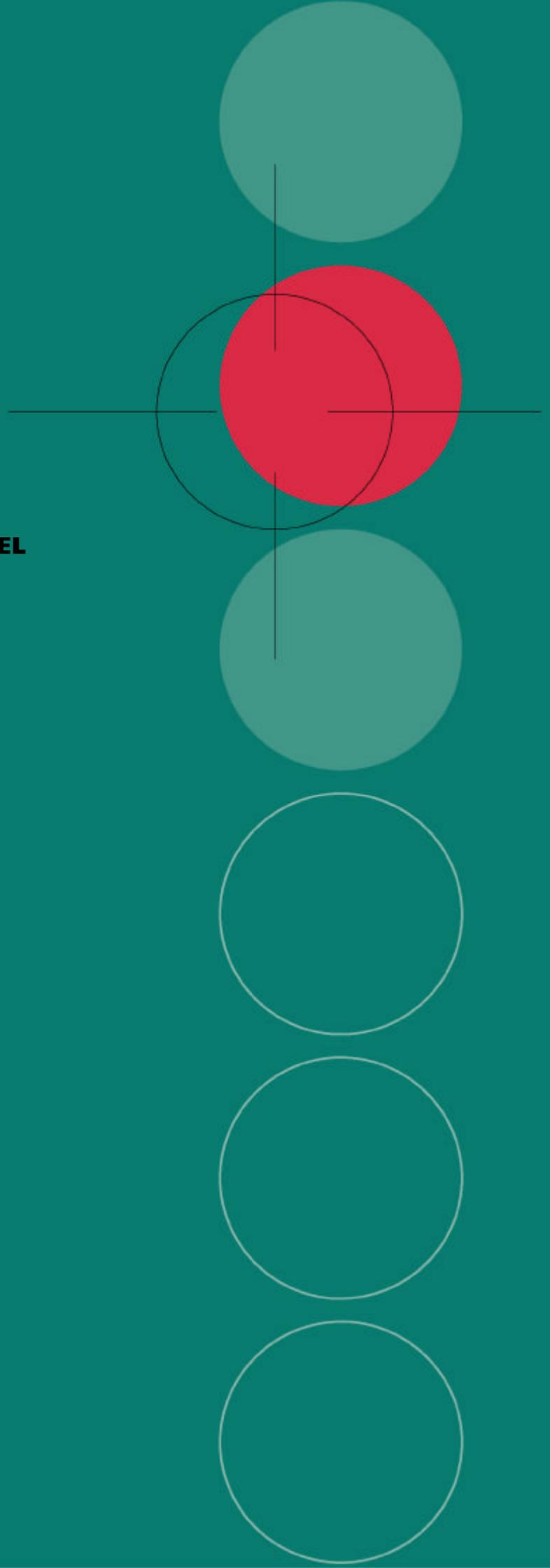


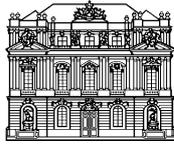
INSTITUT FÜR
TECHNIKFOLGEN-
ABSCHÄTZUNG

NICHT-IONISCHE RÖNTGENKONTRASTMITTEL

**KLINISCHE RELEVANZ DER
UNTERSCHIEDE VERSCHIEDENER
KONTRASTMITTEL**

**VORBEREITUNGSPAPIER FÜR
KONSSENSUSKONFERENZ**





NICHT-IONISCHE RÖNTGENKONTRASTMITTEL

KLINISCHE RELEVANZ DER UNTERSCHIEDE VERSCHIEDENER KONTRASTMITTEL

VORBEREITUNGSPAPIER FÜR KONSSENSUSKONFERENZ

INSTITUT FÜR TECHNIKFOLGEN-ABSCHÄTZUNG
DER ÖSTERREICHISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
Projektleiterin: Claudia Wild, Dr.phil
Projektmitarbeit: Stefan Puig, Univ. Doz. Dr. med.

STUDIE IM AUFTRAG DES WR. KRANKENANSTALTENVERBUNDES/KAV
WIEN, NOVEMBER 2003

Inhalt

Vorwort	I
Zusammenfassung	III
1 Einleitung.....	1
2 Klinische Relevanz der Unterschiede nicht-ionischer Röntgenkontrastmittel.....	3
2.1 Allgemeiner Teil.....	4
2.1.1 Relevante Merkmale der KM	4
2.1.2 Zusammensetzung und physikalische Eigenschaften der KM.....	5
2.1.3 Wirkmechanismus von KM.....	8
2.1.4 Pharmakokinetik wasserlöslicher Kontrastmittel	9
2.1.5 Neben- und Wechselwirkungen	10
2.1.6 Mortalität – Morbidität	11
2.1.7 Kontraindikationen.....	12
2.1.8 Unverträglichkeit	13
2.2 Die einzelnen Wirkstoffe/Präparate.....	15
2.2.1 Iomeprol/Iomeron.....	16
2.2.2 Iopentol/Imagopaque.....	19
2.2.3 Iohexol/Omnipaque.....	22
2.2.4 Iopromid/Ultravist.....	24
2.2.5 Ioversol/Optiray.....	25
2.2.6 Jopamidol/Jopamiro & Scanlux	26
2.2.7 Iobitridol/Xenetix	27
2.2.8 Josarcol/Melitrast.....	28
2.3 Anwendungsunterschiede entsprechend Herstellerangaben	28
2.4 Präparatevergleich in der Literatur	32
2.4.1 Iomeprol vs. Iopentol.....	33
2.4.2 Iomeprol vs. Jopamidol	33
2.4.3 Iopromid vs. Iohexol.....	34
2.4.4 Iomeprol vs. Iohexol.....	34
2.4.5 Iomeprol vs. Iopromid	34
2.4.6 Iopentol vs. Iohexol	36
2.4.7 Iopentol vs. Iopromid	38
2.4.8 Iobitridol vs. Iohexol.....	38
2.4.9 Iobitridol vs. Jopamidol.....	39
2.4.10 Iopromid vs. Jopamidol vs. Iohexol	39
2.4.11 Iohexol vs. Jopamidol vs. Iobitridol.....	41
2.4.12 Iopromid vs. Jopamidol vs. Ioversol	42
2.5 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	43
3 Strategien am Arzneimittelmarkt	45
3.1 Analogpräparate	45
3.1.1 Patentschutz.....	47
3.1.2 Hochpreispolitik	47
3.2 Arzneimittelkommissionen.....	49
4 Handlungsoptionen	51
5 Literatur	53
5.1 Zu Kapitel 2.....	53
5.2 Zu Kapitel 3.....	65
5.3 Quellen: Gespräche und graue/unpublizierte Literatur.....	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1-1: Wirkstoffe der verschiedenen KM und deren physikalische Eigenschaften entsprechend der Austria-Codex-Fachinformation [61].....	6
Tabelle 2.1-2: Weitere Inhaltsstoffe der verschiedenen KM entsprechend der Austria-Codex-Fachinformation [61].....	7
Tabelle 2.1-3: Relative Dichte der verschiedenen KM. Labormessungen der gebrauchsfertigen Präparate aus [44].....	7
Tabelle 2.1-4: Osmolalität (mosm/kg H ₂ O) der verschiedenen Präparate bei 37°C, aus [44].....	8
Tabelle 2.1-5: Viskosität (mPa.s) der verschiedenen Präparate bei 37°C, aus [44].....	8
Tabelle 2.1-6: Molekulargewichte der einzelnen Substanzen [158].....	9
Tabelle 2.1-7: Akute Toxizität verschiedener Kontrastmittel (übernommen und adaptiert aus Andrew 1999 [7]).....	11
Tabelle 2.1-8: Unverträglichkeitsreaktionen nach intravenöser KM-Applikation.....	13
Tabelle 2.2-1: Kontrastmittelkonzentration in Multicenterstudie aus [113].....	20
Tabelle 2.2-2: Häufigkeit der Nebenwirkungen in den unterschiedlichen Untersuchungen, aus [113].....	20
Tabelle 2.3-1: Anwendungsgebiete entsprechend Herstellerangaben in der Austria-Codex Fachinformation [61].....	30
Tabelle 2.3-2: Anwendungsgebiete der KM mit einer Jodkonzentration von unter 200 mg Jod/ml entsprechend Herstellerangaben in der Austria-Codex Fachinformation [61].....	31
Tabelle 2.3-3: Anwendungsgebiete der KM mit einer Jodkonzentration von 200 bis 300 mg Jod/ml entsprechend Herstellerangaben in der Austria-Codex Fachinformation [61].....	31
Tabelle 2.3-4: Anwendungsgebiete der KM mit einer Jodkonzentration von über 300 mg Jod/ml entsprechend Herstellerangaben in der Austria-Codex Fachinformation [61].....	32
Tabelle 2.4-1: Kontrastmittelbedingte Nebenwirkungen aus [145].....	35
Tabelle 2.4-2: Vergleich dreier niedrigosmolarer KM aus [156].....	36
Tabelle 2.4-3: Unverträglichkeitsreaktionen nach Applikation von Iopromid, Iohexol oder Jopamidol bei 173 Angiographien der Cerebralgefäße, aus [51].....	41
Tabelle 2.4-4: Vergleich der Unverträglichkeitsreaktionen nach Applikation von Iobitridol, Jopamidol und Iohexol [34].....	42
Tabelle 2.4-5: KM induzierte Unverträglichkeiten aus [117].....	42
Tabelle 3.1-1: Unterscheidung zwischen genuiner/Parallelforschung und nachahmender Forschung [202].	46
Tabelle 3.1-2: Nicht-ionische, jodhaltige Röntgenkontrastmittel – Innovationsgrad [199, 201, 208].....	46
Tabelle 3.1-3: NI-KM Markt in Österreich [216].....	49

Abbildung

Diagramm: Schematische Darstellung – Preispolitik in der Pharmabranche; Original- und Analogpräparate [194, 199], ÖBIG-Patentrecherchen, Interviews.....	48
---	----

Vorwort

Health Technology Assessment/HTA ist ein international (<http://www.inahta.org/members.html>) etabliertes und häufig genutztes Instrument der Gesundheitspolitikberatung. Es wird von seiten der Administration und Kostenträger (Sozialversicherungen und Krankenanstalten) zur Unterstützung von Entscheidungen bei neuen medizinischen Leistungen, aber auch zur Steuerung und Gestaltung des angemessenen Einsatzes etablierter medizinischer Methoden verwendet. HTA unterscheidet sich von der sog. Evidenz-basierten Medizin insofern, als die Bewertung der klinischen Effektivität zwar ein wesentlicher, aber nicht alleiniger Bestandteil des Assessments ist. Ökonomische und sozial-organisatorische Bewertungen, ebenso wie Fragen der Tarifierung/Refundierung, der Zulassung etc. fließen in die Analyse ein. HTAs bieten Entscheidungsunterstützung bei:

- Eindämmung der Überversorgung mit medizinischen Geräten und Verfahren,
- Begrenzung medizinischer Interventionen auf eine angemessene und wirksame Anwendung, d. h. auf spezifische Indikationsbereiche,
- Sinnvolle Einbettung medizinischer Interventionen in Organisationen und Arbeitsabläufe.

Viel später als in anderen westlichen Ländern, kommt HTA nun auch in Österreich immer häufiger zum Einsatz: Assessments haben dabei nicht das Ziel, das wissenschaftliche Fundament zur Rechtfertigung eines *Vorenthaltens medizinischer Maßnahmen mit unbestrittenem Nutzen (= Rationierung)* zu bilden, sondern zur Benennung jener *Interventionen, die ohne oder mit marginalem Nutzen erbracht werden (= Rationalisierung)* beizutragen, bzw. Kriterien zur Bestimmung von gesichertem und marginalem Nutzen aufzustellen.

Ziel der Entscheidungsunterstützung durch Health Technology Assessment ist der **zielgerichtete Ressourceneinsatz ohne Qualitätsverlust!**

Folgende Fragen werden im Allgemeinen in Assessments beantwortet:

- Ist das medizinische Verfahren, die Intervention wirksam?
- Für wen?
- Wie stellt es sich im Vergleich zu Alternativen dar?
- Zu welchen Kosten?

Das vorliegende *Assessment* wurde im Auftrag des Wiener Krankenanstaltenverbundes/KAV durchgeführt, ist von diesem aber nur teilfinanziert (75 %). Der Rest ist eigenfinanziert.

Die Verantwortung für den Inhalt liegt selbstverständlich ausschließlich beim Autorenteam.

HTA dient zur gesundheitspolitischen Entscheidungsunterstützung ...

... zum angemessenen Einsatz medizinischer Interventionen

HTA macht Aussagen zur zielgerichteten Ressourcenverwendung ohne Qualitätsverlust

Assessment vom KAV teilfinanziert

Zusammenfassung

Aufgabenstellung/Hintergrund: Vor dem Hintergrund eines zunehmenden ökonomischen Drucks auf die Arzneimittelbudgets der Krankenanstalten werden Überlegungen zu verschiedenen Maßnahmen eines rationelleren konzentrierten Einkaufs angestellt. In diesem Kontext wurde das hier vorliegende Assessment zur *Klinischen Relevanz der Unterschiede der im KAV verwendeten nicht-ionischen monomeren Röntgenkontrastmittel* durchgeführt.

Ziel: Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die wissenschaftliche Basis zur Entscheidungsfindung zugunsten einer Ausschöpfung von Rationalisierungspotentialen beim Arzneimitteleinkauf zu legen.

Dependenzen: Das Assessment wurde vom Wv. Krankenanstaltenverbund in Auftrag gegeben und von diesem zu 75 % finanziert. Der Rest ist eigenfinanziert.

Methode: Systematische Literaturrecherche in Medline nach Kontrastmitteln: Wirkstoffe wie Produktnamen. Selbstlimitiert durch den Mangel an Verfügbarkeit älterer Zitate. Systematischer Review. Recherche zu Analogpräparaten und Marktmechanismen auch in grauer und nicht-reviewed Literatur.

Ergebnisse: Von klinischer Bedeutung sind die physikochemischen Eigenschaften der Kontrastmittel: Osmolalität, Nephrotoxizität, Viskosität, Hydrophilie und elektrische Ladung.

- Die untersuchten Kontrastmittel zeigen in ihren pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften keine wesentlichen Unterschiede. Alle monomeren nicht-ionischen Kontrastmittel werden fast zur Gänze renal ausgeschieden.
- Insgesamt gelten die untersuchten Kontrastmittel als sicher. Die Unverträglichkeitsreaktionen sind in den Studien sehr gering, bei gleichzeitiger hoher diagnostischer Wertigkeit. Man kann aber davon ausgehen, dass mit zunehmender Jodkonzentration die Wahrscheinlichkeit der Unverträglichkeitsreaktionen zunimmt und dass zu geringe Konzentration die Bildqualität negativ beeinflusst.
- Mehrere klinische Studien konnten zeigen, dass, sofern der Jodgehalt der verschiedenen nicht-ionischen monomeren Präparate gleich ist und ähnliche Applikationsprotokolle bei der intravasalen Anwendung verwendet werden, allenfalls minimale und offenbar nicht reproduzierbare Unterschiede bzgl. Bildqualität, aber auch Sicherheit bestehen.
- Somit bestehen, gemäß der derzeit zur Verfügung stehenden Literatur, keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den analysierten nicht-ionischen monomeren KM.
- Die verschiedenen Produkte können – entsprechend gültiger Definitionen – als Analogpräparate mit geringem Innovationsgrad, aber unter Patentschutz bezeichnet werden.
- In Reaktion auf die durch den Patentschutz legitimierte Hochpreispolitik und die enormen Preisunterschiede in Mitteleuropa haben verschiedene österreichische Krankenanstaltenträger zu sehr unterschiedlichen Steuerungsinstrumenten gegriffen.

Handlungsoptionen: Ziel der Arbeit war es, die wissenschaftliche Basis zur Entscheidungsfindung zugunsten einer Ausschöpfung von Rationalisierungspotentialen zu legen. Sie ist als Vorbereitung einer Konsensuskonferenz erarbeitet worden. Drei Stränge von Handlungsoptionen werden vorgeschlagen:

wissenschaftliche Basis für Ausschöpfung von Rationalisierungspotentialen

im Auftrag eines großen Krankenhausträgers

systematischer Review

**wesentliche KM Merkmale:
Osmolalität
Viskosität
Hydrophilie**

keine klinisch relevanten Unterschiede

zwischen nicht-ionischen monomeren Substanzen

bei gleicher Jodkonzentration

Analogpräparate

3 Optionen

- Straffung der Produktpalette**
 - oder**
 - Preis- statt Produktausschreibung**
 - oder**
 - Junktimierung von Auftragsvergabe an additive Bedingungen**
- *Option A:* Produktbereinigung/Straffung der Produktpalette
 - Produktbereinigung/Straffung der Produktpalette auf Basis der klinischen Ergebnisse (geringste Nebenwirkungen etc.)
 - Produktbereinigung/Straffung der Produktpalette auf Basis der besten Preisanbote
 - Produktbereinigung/Straffung der Produktpalette auf Basis kumulierter Präferenzen.
 - *Option B:* Fixpreis-Ausschreibung
 - Erhebung der Drittmittelförderungen und Ausschreibung mit Fixpreis unter Berechnung der Drittmittelförderungen. Anbote zum Fixpreis bestimmen die Anzahl der weiter verwendeten NI-KM.
 - Erhebung der Drittmittelförderungen mit dem Ziel der Substitution durch öffentliche Mittel: Material, Fortbildung und Kongressbesuche, Forschungsfinanzierung außerhalb des gesetzlich verpflichteten Rahmens, Produktinformation durch klinische Pharmazeuten.
 - *Option C:* Junktimierung von Auftragsvergabe an additive Bedingungen
 - Verbindung der Auftragsvergabe mit – festgelegten – Fortbildungsangeboten,
 - Verbindung der Auftragsvergabe mit vergleichender Forschung,
 - Verbindung der Auftragsvergabe mit Einzahlung in unabhängig verwalteten Fortbildungs- und Forschungsfonds.

I Einleitung

Kontrastmittel werden als Hilfsmittel bei der Röntgendiagnostik, Computer Tomographie und auch bei Ultraschalldiagnostik eingesetzt. Ziel ihrer Anwendung ist eine Erhöhung der Dichteunterschiede zwischen dem darzustellenden Organ und dem umgebenden Gewebe. Eine Vielzahl verschiedener Kontrastmittel-Produkte sind am Arzneimittelmarkt erhältlich. In allen westlichen Ländern ist der Einsatz der Mitte der 80er Jahre entwickelten nicht-ionischen (nebenwirkungsärmeren) Röntgenkontrastmittel inzwischen „State of the Art“. Im Wiener Krankenanstaltenverbund werden derzeit acht unterschiedliche nicht-ionische Kontrastmittel/KM verwendet.

Vor dem Hintergrund eines zunehmenden ökonomischen Drucks auf die Arzneimittelbudgets der Krankenanstalten werden Überlegungen zu verschiedenen Maßnahmen eines rationelleren konzertierten Einkaufs angestellt. In diesem Kontext wurde das hier vorliegende Assessment zur *Klinischen Relevanz der Unterschiede der im KAV verwendeten nicht-ionischen Röntgenkontrastmittel* in Auftrag gegeben. Es befasst sich nur mit einem Teilspektrum der Kontrastmittel, nämlich mit

- der Analyse der Frage der „Klinischen Relevanz der Unterschiede der verschiedenen KM“ – Kapitel 2.
- Und hier nur mit jener Gruppe von KM, die im Wiener Krankenanstaltenverbund verwendet werden. Die Fragestellung und die Analyseverfahren können jedoch für alle weiteren am Markt befindlichen KM übernommen werden.
- Darüber hinaus befasst sich ein weiteres Kapitel mit Marktmechanismen am Arzneimittelmarkt, nämlich mit den Strategien der Anbieter (Industrie) sowie den Strategien der Käufer (hier Krankenanstalten) – Kapitel 3.

Nicht behandelt werden in dem Assessment die Themenbereiche:

- Infragestellung der Angemessenheit von nicht-ionischen KM, d. h. der selektiven Anwendung von nicht-ionischen KM. Zur Identifikation von low-risk Patienten und dem entsprechenden selektiven Einsatz der wesentlich teureren NI-KM gibt es einen gesundheitsökonomischen Diskurs Mitte der 90er Jahre, der vornehmlich in den USA und Kanada geführt wurde, nun aber versiegt ist.
- Infragestellung der Angemessenheit von Jodkonzentration und Mengenverbrauch in einzelnen Indikationen sowie Fragen des Verwurfs, der Lagerhaltung etc.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die wissenschaftliche Basis zur Entscheidungsfindung zugunsten einer Ausschöpfung von Rationalisierungspotentialen zu legen.

**Kontrastmittel sind
Hilfsmedien in der
Radiologie**

**Thema hier:
klinische Relevanz der
Unterschiede der
verschiedenen KM**

**nur nicht-ionische KM
werden analysiert ...**

**... sowie
Marktmechanismen am
Arzneimittelmarkt**

**Ziel ist, Aussagen
zu Rationalisierungspotentialen
zu machen**

2 Klinische Relevanz der Unterschiede nicht-ionischer Röntgenkontrastmittel

Da die vorliegende Studie im Auftrag des Wiener Krankenanstalten-Verbundes (KAV) durchgeführt wurde, werden im Folgenden nur die acht – im KAV verwendeten – Röntgenkontrastmittel (KM) verglichen. Hierzu zählen¹:

**im KAV werden derzeit
8 unterschiedliche
nicht-ionische KM
verwendet**

- Imagopaque (Amersham Health, Wien)
- Iomeron (Gerot Pharmazeutika, Wien)
- Jopamiro (Gerot Pharmazeutika, Wien)
- Melitrast 300 (H.S.Pharma)*
- Omnipaque (Schering, Wien)
- Optiray (Mallinckrodt, Brunn am Gebirge)
- Scanlux (Sanochemia Pharmazeutika, Wien)
- Ultravist (Schering, Wien)
- Xenetix (Guerbet, Aulnay-sous-Bois, Frankreich).

* liegt derzeit nur als Anbot vor

Bei allen genannten KM handelt es sich um sogenannte „nicht-ionische, monomere“ wasserlösliche Produkte. Die Wirkstoffe sind: Iopentol (Imagopaque), Iomeprol (Iomeron), Jopamidol (Jopamiro und Scanlux), Josarcol (Melitrast), Iohexol (Omnipaque), Ioversol (Optiray), Iopromid (Ultravist) und Iobotridol (Xenetix)².

Im Folgenden werden der Wirkmechanismus der KM, deren Unterschiede, ihre klinische Relevanz und mögliche Komplikationen entsprechend der bestehenden Literatur aufgezeigt. *Kapitel 2* gliedert sich daher in zwei Abschnitte: (1) einen allgemeinen Teil, in dem der Wirkmechanismus von KM, deren Pharmakokinetik, Kontraindikationen für die Applikation von jodhaltigen KM, sowie mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten dargestellt werden; (2) einen speziellen Teil, in dem die einzelnen KM auf Basis der bestehenden Literatur besprochen werden. Die Literatur wurde der Medline entnommen. Es wurde versucht, die in der Literatur beschriebenen Anwendungsunterschiede zu berücksichtigen. Jene Studien, die von Pharmafirmen gefördert wurden bzw. bei denen Mitarbeiter von Pharmafirmen Autoren waren, wurden von jenen abgegrenzt, die vollkommen unabhängig waren. Dies war aber nur bedingt möglich, da nur die Angaben aus den Publikationen zur Verfügung standen.

**Eingrenzung auf
nicht-ionische monomere
Kontrastmittel**

¹ Bei den verwendeten Produktbezeichnungen handelt es sich um eingetragene Markennamen (®). Auf eine gesonderte Kennzeichnung wird in der Folge verzichtet.

² Die Schreibweise der Freinamen (INN) und der Produkte entspricht den Angaben in Austria-Codex-Fachinformation 61. Jasek W (2002) eds. Austria-Codex Fachinformation 2002/2003. Wien: Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft m.b.H.

2.1 Allgemeiner Teil

2.1.1 Relevante Merkmale der KM

Wesentliche Sicherheitsfaktoren von KM sind die Osmotoxizität und Molekülttoxizität. Weiters sind von Bedeutung: Hydrophilie, Plasmaproteinbindung und Beeinflussung biologischer Systeme wie Mastzelldegranulation, Gerinnungssystem und Immunsystem.

Osmotoxizität

Osmolarität bedeutet die Konzentration der im Lösungsmittel/H₂O gelösten KM-Moleküle

Die Summe der molaren Konzentrationen der in einer Flüssigkeit gelösten Teilchen, bezogen auf das Volumen des Lösungsmittels, nennt man Osmolarität (*mmol/l*) und, bezogen auf dessen Gewicht, Osmolalität (*mmol/kg* oder *osmol/kg*). Zumeist beziehen sich die Konzentrationsangaben auf 1 kg Wasser = *osmol/kg H₂O* oder *mosmol/kg H₂O*. In der klinischen Anwendung hat diese Unterscheidung jedoch keine Relevanz. Die Osmolalität kann in milliosmol/kg Wasser, in megapascal oder in Atmosphären angegeben werden (*1.000 mosmol/kg = 2,58 Mpa = 25,5 at*). Die Osmolalität ist in etwa proportional zu der Anzahl der freien Partikel (Moleküle, Ionen).

KM Osmolarität orientiert sich an der Osmolarität von Blutplasma (blutisoton): Osmotoxizität ist von Abweichung abhängig

Die Osmolarität von Blutplasma liegt bei *290 mosmol/ml* (Osmolalität = *290 mosmol/kg H₂O*). Flüssigkeiten, die von dieser Osmolarität abweichen, führen an Zellgrenzen zu Verschiebungen, die nach einer intravasalen Applikation zu einem Einstrom physiologischer Gewebsflüssigkeit in das Gefäßsystem führen. Darüber hinaus kann es zur Beeinträchtigung der Erythrozyten und der Endothelzellen im Gefäßsystem kommen. Insbesondere bei älteren Patienten mit Herz-Kreislaufproblemen kann eine Verschiebung des Flüssigkeitsvolumens zu Übelkeit, Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen bis zur Herzinsuffizienz führen.

Ziel: geringe Osmolarität

Molekülttoxizität

Molekülttoxizität ist von Proteinbindung abhängig

Molekülttoxizität ergibt sich aus dem räumlichen Aufbau des Moleküls und dessen Eigenschaft, sich an Proteine und Moleküle zu binden. Insgesamt ist die Molekülttoxizität bei KM gering. Die Bestimmung erfolgt nach intravenöser Verabreichung in Versuchstieren. Bestimmt wird die Menge der Substanz, bei der 50 % der Versuchstiere (LD₅₀) versterben.

Hydrophilie – Lipophilie

Wasserlöslichkeit

Die Hydrophilie eines KM ist von der Anzahl der OH-Gruppen abhängig, deren räumliche Anordnung und deren Anzahl und Anordnung der lipophilen CH₃-Gruppen. Nicht-ionische KM sind im Allgemeinen sehr hydrophil.

Ziel: hohe Hydrophilie

Osmotoxizität, Molekülttoxizität und Hydrophilie haben Einfluss auf die Neurotoxizität und Nephrotoxizität.

Viskosität

Zähigkeit ist für das „handling“ von Bedeutung

Die Viskosität eines KM hängt von der Form des Moleküls, der Anzahl der OH-Gruppen, der Konzentration und der Temperatur ab.

Die Viskosität hat vor allem Bedeutung beim Handling: speziell bei der Applikation über dünne Katheter kann eine niedrigere Viskosität notwendig sein.

Ziel: geringe Viskosität

Elektrische Ladung

Elektrische Ladungen, wie sie bei älteren KM auftraten, verursachten unerwünschte Interaktionen mit dem Organismus. Diese zeigten häufig einen fatalen Ausgang. Insgesamt waren schwere Nebenwirkungen bei den ionischen KM wesentlich häufiger als bei nicht-ionischen [70, 123, 189]. Theoretisch sind ionische KM nur notwendig, wenn diese biliär über den hepatalen Anionen Transport ausgeschieden werden sollen, um das Gallengangsystem darzustellen. Diese Untersuchung wurde aber durch die MR-Cholangiographie abgelöst, sodass eine intravasale Applikation eines ionischen KM heute nicht mehr gerechtfertigt ist und eine unnötige Gefährdung des Patienten darstellt.

Elektrische Ladungen verursachen unerwünschte Nebenwirkungen

Für Untersuchungen, bei denen das KM nicht direkt in das Gefäßsystem appliziert wird, wie z. B. bei der Miktionszysturographie (MCU) oder Hysterosalpingographie, bestehen keine Kontraindikation.

Ziel: geringe elektrische Ladung

2.1.2 Zusammensetzung und physikalische Eigenschaften der KM

Jodierte KM werden entsprechend ihrer chemischen Struktur in vier Klassen eingeteilt [5]:

- Ionische Monomere
- Nicht-ionische Monomere
- Ionische Dimere
- Nicht-ionische Dimere.

im Zentrum dieser Arbeit stehen nicht-ionische monomere KM

Im Zentrum dieser Arbeit stehen nicht-ionische monomere Substanzen, wenn gleich diese auch – entsprechend der Literatur – zuweilen gegen ionische oder dimere KM verglichen werden.

von klinischer Relevanz sind: Viskosität, Osmolarität, Hydrophilie/pH-Wert

Von klinischer Bedeutung sind vor allem die physikochemischen Eigenschaften der Kontrastmittel wie Viskosität, Osmolalität, Hydrophilie und elektrische Ladung.

Die Wirkstoffe, die in der Fachinformation der jeweiligen Produkte enthalten sind, sind in der folgenden Tabelle angeführt.

Tabelle 2.1-1: Wirkstoffe der verschiedenen KM und deren physikalische Eigenschaften entsprechend der Austria-Codex-Fachinformation [61]

Name	Konzentration/ml	Wirkstoff	Wirkstoff mg/ml	Osmolalität mOsmol/kg H ₂ O 37°C	Viskosität (mPa.s) 20°C*/25°C**	Viskosität (mPa.s) 37°C	pH
Imagopaque	300	lopentol	658,0	640	13,2*	6,5	7,0–7,6
Imagopaque	350	lopentol	768,0	810	26,6*	12	7,0–7,6
lomeron	150	lomeprol	306,2	301	–	1,4	7,0–7,2
lomeron	250	lomeprol	510,3	435	–	2,9	7,0–7,2
lomeron	300	lomeprol	612,4	512	–	4,5	7,0–7,2
lomeron	350	lomeprol	714,4	618	–	7,5	7,0–7,2
lomeron	400	lomeprol	816,5	726	–	12,6	7,0–7,2
Jopamiro	200	Jopamidol	408,2	413	–	2,0	7,0–7,2
Jopamiro	300	Jopamidol	612,4	616	–	4,7	7,0–7,2
Jopamiro	370	Jopamidol	755,2	796	–	9,4	7,0–7,2
Melitrast	300	Josarcoll	678,8	675–770	–	8,76–9,68	7,0–7,4
Omnipaque	240	lohexol	518	520	5,6*	3,2	6,8–7,6
Omnipaque	300	lohexol	647	690	11*	5,7	6,8–7,6
Omnipaque	350	lohexol	755	820	22,1*	10,5	6,8–7,6
Optiray	160	loversol	339	375	2,7**	1,9	6,0–7,4
Optiray	240	loversol	509	530	4,6**	3,0	6,0–7,4
Optiray	300	loversol	636	645	8,2**	5,5	6,0–7,4
Optiray	320	loversol	678	695	9,9**	5,8	6,0–7,4
Optiray	350	loversol	741	780	14,3**	9,0	6,0–7,4
Scanlux	300	Jopamidol	612	636	–	5,25	–
Scanlux	340	Jopamidol	694	741	–	9,0	–
Ultravist	150	lopromid	312	340	2,3*	1,5	6,5–8,0
Ultravist	240	lopromid	499	480	4,9*	2,8	6,5–8,0
Ultravist	300	lopromid	623	610	8,7*	4,6	6,5–8,0
Ultravist	370	lopromid	769	780	20,1*	9,5	6,5–8,0
Xenetix	250	lobotridol	548	585	–	4,0	7,3
Xenetix	300	lobotridol	658	695	–	6,0	7,3
Xenetix	350	lobotridol	767	915	–	10,0	7,3

Alle Angaben entsprechen den Herstellerangaben im Austria Codex

In den KM befinden sich über die aktiven Inhaltsstoffe hinaus noch andere Inhaltsstoffe. Diese sind von Hersteller zu Hersteller unterschiedlich. Aus firmenpolitischen Gründen werden diese aber nur teilweise in den Beipacktexten bzw. im Austria Codex in ihrer tatsächlichen Konzentration angegeben.

weitere KM-Inhaltsstoffe

Trometamol ist ein schwach basischer TRIS-Puffer, Natriumcalciumedetat ein Chelat (Na₂-Ca-EDTA).

Tabelle 2.1-2: Weitere Inhaltsstoffe der verschiedenen KM
entsprechend der Austria-Codex-Fachinformation [61]

Name	Natriumcalciumedetat	Trometamol	HCl
Imagopaque	0,10 mg/ml	1,2 mg/ml	–
Iomeron	–	1,0 mg/ml	240 µg/ml
Jopamiro 200	0,202 mg/ml	1,0 mg/ml	–
Jopamiro 300	0,303 mg/ml	1,0 mg/ml	–
Jopamiro 370	0,372 mg/ml	1,0 mg/ml	–
Melitrast	x*	x*	–
Omnipaque**	–	–	–
Optiray**	–	–	–
Scanlux	x*	x*	x*
Ultravist	x*	x*	x*
Xenetix 250	2,68 mg/ml	0,364 mg/ml	–

* keine Mengenangaben verfügbar

** keine Angaben

Galloti et al. verglichen in einer 1994 publizierten Arbeit die physiko-chemikalischen Eigenschaften von Iomeprol (Iomeron) mit jenen 5 anderer, häufig verwendeter, monomerer nicht-ionischer KM entsprechend ihrer Konzentrationen [44].

Wirkstoffvergleiche

Tabelle 2.1-3: Relative Dichte der verschiedenen KM.
Labormessungen der gebrauchsfertigen Präparate aus [44]

Konzentration (mg l/ml)	Iomeprol (Iomeron)	Jopamidol (Jopamiro)	Iohexol (Omnipaque)	Ioversol (Optiray)	Iopentol (Imagopaque)	Iopromid (Ultravist)
150	1,166	1,170	–	–	1,173	1,164
160	–	–	–	1,188	–	–
200	1,222	1,223	–	–	1,227	–
240	–	–	1,276	1,281	–	1,262
250	1,278	–	–	–	1,287	–
300	1,334	1,335	1,340	–	1,341	1,326
320	–	–	–	1,368	–	–
350	1,390	–	1,401	1,402	1,393	1,405
370	–	1,414	–	–	–	1,404
400	1,445	–	–	–	–	–

Tabelle 2.1-4: Osmolalität (mosm/kg H₂O) der verschiedenen Präparate bei 37°C, aus [44]

Konzentration (mg l/ml)	lomeprol (lomeron)	Jopamidol (Jopamiro)	Iohexol (Omnipaque)	loversol (Optiray)	lopentol (Imagopaque)	lopromid (Ultravist)
150	0,30	0,34	–	–	0,34	0,33
160	–	–	–	0,35	–	–
200	0,36	0,41	–	–	0,44	–
240	–	–	0,52	0,50	–	0,48
250	0,44	–	–	–	0,56	–
300	0,52	0,62	0,68	0,63	0,69	0,61
320	–	–	–	0,71	–	–
350	0,62	–	0,83	0,79	0,85	–
370	–	0,80	–	–	–	0,80
400	0,73	–	–	–	–	–

Tabelle 2.1-5: Viskosität (mPa.s) der verschiedenen Präparate bei 37°C, aus [44]

Konzentration (mg l/ml)	lomeprol (lomeron)	Jopamidol (Jopamiro)	Iohexol (Omnipaque)	loversol (Optiray)	lopentol (Imagopaque)	lopromid (Ultravist)
150	1,4	1,5	–	–	1,7	1,5
160	–	–	–	1,6	–	–
200	2,0	2,0	–	–	2,5	–
240	–	–	3,3	3,1	–	3,1
250	2,9	–	–	–	4,2	–
300	4,5	4,7	6,0	5,0	7,0	5,1
320	–	–	–	6,1	–	–
350	7,5	–	10,7	8,3	12,3	–
370	–	9,4	–	–	–	9,9
400	12,6	–	–	–	–	–

Firmenstudie:
lomeprol zeigt beste
Werte im Vergleich

Gemäß den publizierten Daten hat Iomeprol eine geringere Osmolalität und Viskosität im Vergleich zu den anderen KM. Weiters zeigte sich eine hohe Löslichkeit auch bei hoher Konzentration. Einschränkend muss allerdings erwähnt werden, dass alle Autoren der Forschungs- und Entwicklungsabteilung der Firma Bracco in Mailand, Italien, angehörten und somit die Ergebnisse sicherlich mit einem gewissen Vorbehalt betrachtet werden müssen.

2.1.3 Wirkmechanismus von KM

Anzahl der Jodatome
in Molekül ...

Der wesentliche und gewünschte Mechanismus der KM besteht in ihrer Fähigkeit, Röntgenstrahlen zu absorbieren. Das tatsächliche Molekulargewicht und somit die Absorptionskapazität einer Substanz wird im Wesentlichen durch die Anzahl der Jodatome innerhalb des Moleküls bestimmt.

... bestimmen
Molekulargewicht ...

Die Molekulargewichte der hier angeführten Substanzen sind in der folgenden Tabelle angeführt.

Tabelle 2.1-6: Molekulargewichte der einzelnen Substanzen [158]

Wirkstoff	Präparat	Molekulargewicht (Da)
Iopentol	Imagopaque	835
Iomeprol	Iomeron	777
Jopamidol	Jopamiro, Scanlux	777
Josarcol	Melitrast	862
Iohexol	Omnipaque	821
Ioversol	Optiray	807
Iopromid	Ultravist	791
Iobotridol	Xenetix	835

Der einfachste KM-Einsatz liegt vor, wenn ein Hohlraum mit KM angefüllt wird und in Folge dessen Ausdehnung und Konfiguration im Röntgen sichtbar gemacht werden können. Sofern die Konzentration hoch genug ist, dass auch nach der Verdünnung mit Blut ausreichende Absorption vorliegt, kann man in einem Gefäßsystem dessen Lumen und den augenblicklichen Blutfluss darstellen. In weiterer Folge kann auch die Funktion bestimmter Organsysteme dargestellt werden. So werden hydrophile nephrogene KM dazu verwendet, die Nieren und das Nierenhohlraumsystem abzubilden. Auch die Darstellung der Leber gelingt in der Computer Tomographie (CT) unter Ausnutzung der verschiedenen Anfärbe-(Enhancement)-Phasen. Zunächst gelangt das KM über die Arteria hepatica direkt zur Leber, in einer zweiten Phase gelangt es über die Mesenterialgefäße und den Portalkreislauf ebenfalls zur Leber. Aufgrund des Anfärbeverhaltens im Vergleich zum Leberparenchym können bestimmte Raumforderungen mit relativ hoher Sicherheit identifiziert werden [13].

... und damit die Absorptionskapazität eines KM

Ziel: hohe Dichte

KM füllen Hohlräume, z. B. Arterien und machen diese am Röntgen sichtbar

2.1.4 Pharmakokinetik wasserlöslicher Kontrastmittel

Die Pharmakokinetik der wasserlöslichen KM ähnelt zum Teil der des Insulins: Die Ausscheidung erfolgt renal über passive glomeruläre Filtration, ohne wesentliche tubuläre Exkretion oder Reabsorption. Daher ist die Darstellung der Pharmakokinetik wesentlich einfacher als bei den meisten anderen Pharmaka [24]. Lediglich im Falle einer Niereninsuffizienz wird die Ausscheidung über die Leber relevant [53]. Minimale Mengen des KMs werden auch über Tränen, Schweiß und Speichel ausgeschieden [10]. Im Wesentlichen verbleibt das KM auch außerhalb des Gefäßes im Extrazellulärraum. Aus diesem Grund wird die Pharmakokinetik in der Regel als 2-Kompartiment-Modell beschrieben. Hier kommt es zum Transfer zwischen Blutpool und extravaskulärem/extrazellulärem Raum und zur renalen Ausscheidung direkt aus dem Blutpool.

Blutreinigung erfolgt in der Niere,

ohne wesentlichen Nährstoffverlust

Durch die Hyperosmolalität der nicht-ionischen monomeren KM kommt es zu einer Selbstverdünnung. Wasser tritt in das Kompartiment mit der höheren Osmolalität über. Das führt zu einer Erhöhung des Plasma- bzw. Blutvolumens und zu einer Erniedrigung des Hämatokrits [24]. Renal wird 95 % des KMs durch glomeruläre Filtration ausgeschieden [121, 154]. Das erklärt auch, warum die Niere besonders anfällig für die toxischen Effekte der KM ist [126]. Unter normalen physiologischen Bedingungen werden etwa 2 % des KMs über extrarenale Wege ausgeschieden [10, 53, 114]. Da das KM in den Tubuli nicht reabsorbiert wird, kommt es zu einem verstärkten osmotischen Effekt bzw. wird die Reabsorption des Wassers aus dem Primärharn vermindert. Das führt zu einer Druckerhöhung der Bowman'schen Kapsel, was wiederum in einer Ver-

renale Ausscheidung des KM:

Niere ist daher für toxische Wirkungen von KM anfälligstes Organ

minderung der glomerulären Filtration resultiert und unter Umständen die renale Perfusion vermindert. Dieser Effekt ist bei den niedrigosmolaren KM stärker ausgeprägt als bei den hochosmolaren [126]. Entlang des Nephrons wird das KM weiter konzentriert, beginnend mit einigen wenigen mg Jod pro ml in den proximalen Tubuli bis zu einigen hundert mg/ml in den Sammelrohren. Dieser Mechanismus macht sich vor allem bei dehydrierten Patienten bemerkbar [126].

2.1.5 Neben- und Wechselwirkungen

Nieren

Ausscheidung von Eiweiß im Harn ...

... wesentlich häufiger bei hochosmolaren ionischen KM

auch bei NI- KM ist Nephrotoxizität zuweilen Ursache für akutes Nierenversagen

Während der glomerulären Filtration kann es zu Veränderungen an der Basalmembran kommen, die zu einer Proteinurie in der ersten Stunde nach KM-Applikation führt. Dieser Effekt konnte bei gesunden, nicht niereninsuffizienten Patienten häufiger nach Applikation ionischer hochosmolarer KM beobachtet werden als nach Verabreichung nicht-ionischer niedrigosmolarer KM [55]. Nach selektiver Nierenarterienangiographie war dieser Effekt nach ionischen hochosmolaren KM um 10 bis 100 Mal häufiger zu beobachten als nach der Applikation von nicht-ionischen niedrigosmolaren KMs [6, 171].

Im Allgemeinen werden niedrigosmolare nicht-ionische KM empfohlen, um die Gefahr einer akuten Niereninsuffizienz gering zu halten. Dennoch bleibt die kontrastmittelinduzierte Nephrotoxizität ein wichtiger Grund für akutes Nierenversagen. Die KM-induzierte Niereninsuffizienz ist eine häufige Ursache für im Krankenhaus erworbene Nephropathie [170].

Als kontrastmittelinduzierte Nephrotoxizität versteht man eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion innerhalb von 3 Tagen nach einer intravaskulären KM-Applikation mit einem Anstieg des Serumkreatinins um mehr als 25 % oder $44 \mu\text{mol l}^{-1}$ [108].

Nephrotoxizität: unter NI monomeren KM kein Unterschied

Unter den nicht-ionischen monomeren KM besteht bezüglich der Nephrotoxizität kein Unterschied. Neuere Arbeiten weisen jedoch darauf hin, dass moderne dimere nicht-ionische KM das Risiko einer Nephropathie, insbesondere bei Hochrisikopatienten, im Vergleich zu den monomeren Präparaten senken dürften [9].

Interaktion mit anderen Medikamenten

häufigere Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Interleukin-2

Interleukin-2:

Tumorpatienten, die Interleukin-2 behandelt werden, zeigen eine höhere Nebenwirkungsrate, sowohl bei ionischen als auch nicht-ionischen KM. Diese Nebenwirkungen sind: Fieber, Übelkeit, Erbrechen; Hautreaktionen, Diarrhoe, etc. [39, 150, 193].

Metformin

Metformin:

Eine Laktatazidose kann auftreten, wenn Metformin³ nicht vor einer intravasalen KM-Applikation für 2 Tage pausiert wird [64, 131–133]. Die Ursache ist ein durch den nephrotoxischen Effekt des KMs ansteigender Metforminspiegel. Das Metformin, welches ebenfalls über die Nieren ausgeschieden wird, kann dann ebenso toxische Werte erreichen. Einzelne Autoren empfehlen auch

³ In Österreich sind derzeit folgende Präparate mit dem Wirkstoff Metformin zugelassen: Diabetex[®] (Germania Pharmazeutika), Glucophage[®] (Merck), Meglucon[®] (Salutas Pharma), Metformin Arcana[®] (Arcana) und Orabet[®] (Laevosan).

eine Pausierung des Medikaments nach der KM-Applikation, da nach deren Meinung eine etwaige KM-induzierte Niereninsuffizienz erst zwei Tage nach KM-Applikation verifiziert werden kann [132].

Chlorpromazin:

Im Tierversuch konnte an Hasen gezeigt werden, dass der normalerweise nur geringe epileptogene Effekt von Neuroleptika durch eine intrathekale KM-Applikation potenziert werden kann [96].

**Chlorpromazin
behandelt werden**

Eine vergleichende Studie zwischen verschiedenen nicht-ionischen monomeren KM und deren Interaktionen mit den oben erwähnten Medikamenten existiert nicht. Prinzipiell gelten für alle monomeren nicht-ionischen KM die gleichen Vorsichtsmaßnahmen bezüglich der Interaktion mit anderen Medikamenten.

2.1.6 Mortalität – Morbidität

Im Tierversuch wird die 50 % Mortalität (LD₅₀) für nicht-ionische KM bezüglich der akuten Toxizität zwischen 17 und 26 g Jod/kg Maus angegeben. Die 50 % Mortalität für ionische KM liegt im Tierversuch mit 9–12 g Jod/kg Maus deutlich höher [7].

**es bestehen keine
Sicherheitsbedenken
bei Menschen**

*Tabelle 2.1-7: Akute Toxizität verschiedener Kontrastmittel
(übernommen und adaptiert aus Andrew 1999 [7])*

Wirkstoff	Präparat	ionisch/nicht ionisch	Ungefährer LD50 Wert* (g Iod/kg Maus)
Diatrizoat	Urografin/Renografin	ionisches Monomer	9
Metrizoat	Isopaque/Trios	ionisches Monomer	9
Ioxaglat	Hexabrix	ionisches Dimer	12
Metrizamid	Amipaque	Nicht-ionisches Monomer	18
Jopamidol	Joapamiro/Scanlux	Nicht-ionisches Monomer	22
Iohexol	Omnipaque	Nicht-ionisches Monomer	24
Iopromid	Ultravist	Nicht-ionisches Monomer	17
Iopentol	Imagopaque	Nicht-ionisches Monomer	19
Iotrolan	Isovist	Nicht-ionisches Dimer	26
Iodixanol	Visipaque	Nicht-ionisches Dimer	21

* LD (lethal dose) 50 = Dosis, bei der 50 % der Versuchstiere versterben

Entsprechend der Literatur bestehen bei Versuchspersonen und bei Patienten keine Sicherheitsbedenken, vorausgesetzt es werden nicht Volumina appliziert, die den physiologischen Jodgehalt um den Faktor 10.000 übersteigen [6, 7, 77, 163].

2.1.7 Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen

**Patienten mit
bekanntem schweren
KM-Reaktionen**

Für Patienten mit anamnestisch bekannter schwerer Reaktion nach einer intravasalen KM-Applikation (Asthmaanfall, Glottisödem, Kreislaufstillstand, Lungenödem oder hämodynamischer Schock) besteht eine absolute Kontraindikation [104]. Muss mangels anderer Möglichkeiten und klinischer Dringlichkeit dennoch eine Untersuchung mit einem intravasalen jodhaltigen KM durchgeführt werden, ist eine entsprechende Prämedikation durchzuführen. In der Literatur werden H1- und H2-Blocker sowie Kortikosteroide bereits mehrere Stunden vor der geplanten Untersuchung empfohlen [8, 87, 152].

Relative Kontraindikationen

Niereninsuffizienz

**bei Nierenkranken
mit hohen
Kreatininwerten ...**

Bei vorbestehender Niereninsuffizienz führen die nephrotoxischen jodhaltigen KM zu einer Verschlechterung des Zustandsbildes. Tepel et al. konnten zeigen, dass eine orale Verabreichung von Acetylcystein in Kombination mit einer ausgiebigen Hydratation die Gefahr einer Verschlechterung reduzieren kann [165–168]. Bei Patienten mit einem Serumkreatininwert von ≤ 2 mg/dl sollte eine Hydrierung ausreichen. Bei Patienten mit höheren Werten sollte primär eine alternative Diagnostik überlegt werden. Dennoch kann es unter Umständen notwendig sein, z. B. bei Interventionen, nephrotoxische KM zu verabreichen. Eine Hämodialyse *nach* KM-Applikation zeigte keine protektive Wirkung auf die Nieren [91, 192]. Eine erst kürzlich im New England Journal of Medicine publizierte Arbeit zeigte jedoch eine protektive Wirkung der Hämodialyse, wenn diese *während* der KM-Applikation durchgeführt wurde [97, 98]. Die Verabreichung vasoaktiver Substanzen, wie Theophyllin, atriales natriuretisches Peptid, Dopamin- und Kalziumantagonisten wurde differenz beurteilt [34, 71].

Hyperthyreose

**... bei Schilddrüsen-
Kranken:
Überfunktion**

Bei bestehender latenter Hyperthyreose kann durch das im KM vorhandene Jod eine Hyperthyreose, unter Umständen sogar eine thyreotoxische Krise ausgelöst werden. Mit entsprechender Prämedikation (Perchlorat, Thiamazol) kann die Schilddrüse blockiert werden und eine KM-Applikation erfolgen.

Schilddrüsenkarzinom

Karzinom

Jodhaltige KM reduzieren die Jodaufnahme der Schilddrüse. Nygaard et al. konnten in einer Studie zeigen, dass nach der Applikation von 100 ml Iohexol die Aufnahme von I^{131} in die Schilddrüse in der ersten Woche um 53,4 % reduziert war [120]. Das hat Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Jodradionukleiden, die sowohl für diagnostische als auch therapeutische Zwecke eingesetzt werden.

Phäochromozytom

**weitere
Karzinom-Patienten ...**

Nach Verwendung von ionischen KM bei Patienten mit Phäochromozytom ist es auf Grund des Anstiegs der Katecholamine immer wieder zu Blutdruckkrisen gekommen. 1997 untersuchte eine britische Forschergruppe an 10 Patienten mit Phäochromozytom und 6 gesunden Patienten die Verträglichkeit von nicht-ionischem KM. Nach Applikation von Iohexol konnte in beiden Gruppen kein Katecholaminanstieg gemessen werden [109]. Auch wenn die Aussagekraft

der Studie auf Grund der geringen Patientenzahl immer wieder angezweifelt wird [104], muss dennoch bemerkt werden, dass in der Literatur kein Fall über KM-induzierte Blutdruckkrisen bei dieser Patientengruppe nach Applikation eines nicht-ionischen KM zu finden ist.

Multiplres Myelom

McCarthy et al. publizierten 1992 eine Arbeit, in der sie die Ergebnisse aus 7 Publikationen, bei denen Patienten mit einem multiplen Myelom KM erhielten, zusammenfassten [100]. Beschrieben wurden insgesamt 568 KM-Untersuchungen bei 476 Patienten. Bei 0,6 %–1,25 % kam es zu einer akuten Niereninsuffizienz. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass zwar die Komplikationen bei dieser Patientengruppe geringfügig höher waren als bei der Normalbevölkerung, dieses Risiko aber mit einer adäquaten Hydrierung vor der Untersuchung reduziert werden kann.

Myasthenia gravis

Es liegen einzelne Fallberichte über Verschlechterung nach intravasaler Applikation sowohl ionischer als auch nicht-ionischer KM vor [19, 135].

... und Patienten mit Autoimmunerkrankungen

Sichelzellenanämie

Bei Patienten mit Sichelzellenanämie kommt es zu Oberflächen- bzw. Formveränderungen der Erythrozyten [129]. Es wird die Verwendung von niedrig- bis iso-osmolaren KM in Kombination mit einer ausgiebigen Hydrierung empfohlen [107].

Stillperiode

Es wird generell empfohlen, nach KM-Applikation die Muttermilch drei Tage lang zu verwerfen.

2.1.8 Unverträglichkeit

Nicht-ionische monomere KM gelten im Allgemeinen als besser verträglich als ionische. Zahlreiche Publikationen sind diesbezüglich erschienen.

nicht-ionische KM deutlich besser verträglich als ionische KM

Tabelle 2.1-8: Unverträglichkeitsreaktionen nach intravenöser KM-Applikation

Publikation	Anzahl der Patienten		Reaktionsrate insges. (%)		Schwere Reaktionen (%)	
	Ionisch	Nicht-ionisch	Ionisch	Nicht-ionisch	Ionisch	Nicht-ionisch
Katayama [70]	169.284	168.363	12,7	3,1	0,22	0,04
Palmer [123]	79.278	30.268	3,8	1,2	0,1	0,01
Wolf [189]	6.006	7.170	4,1	0,7	0,4	0,0

Die Unverträglichkeitsreaktionen werden unterschieden nach:

- Kardiovaskuläre Effekte
- Neurotoxische Effekte
- Nephrotoxische Effekte
- Hautveränderungen
- Gastro-intestinale Beschwerden.

vielfältige Unverträglichkeiten

bei Herzkatheteruntersuchungen	Kardiovaskuläre Effekte:	Hierzu zählen Veränderungen, wie transiente elektrokardiographische Veränderungen und Blutdruckschwankungen. Insbesondere treten diese Veränderungen bei Herzkatheteruntersuchungen auf, sodass es mitunter schwierig ist, die Kausalität eindeutig zuzuordnen.
Wirkungen auf Thrombozyten nur bei ionischen KM	Thrombogene bzw. hämostasiologische Effekte	Ionische KM zeigten teilweise erhebliche Auswirkungen an den Thrombozyten bzw. an der Hämostase. Diese Beeinträchtigung ist bei den nicht-ionischen KM nicht mehr zu befürchten. Stormorken et al. konnten zwar in-vitro Veränderungen der entsprechenden Parameter messen, eine klinisch relevante Störung der Koagulation, Fibrinolyse oder Hämostase konnte allerdings in-vivo nicht nachgewiesen werden [161].
bei intrathekaler Anwendung	Neurotoxische Effekte	Bei der rein intravasalen Anwendung ist in der Regel nicht mit neurotoxischen Veränderungen zu rechnen, da das KM die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert. Nach intrathekaler Applikation wurden Anfälle, Kopfschmerzen und psychische Veränderungen beschrieben.
Haut: häufigste Unverträglichkeit	Hautveränderungen	Hautveränderungen zählen zu den häufigsten Unverträglichkeitsreaktionen nach KM-Applikation. Hierzu zählen vor allem Ekzeme und Pruritus. Sie sind immer transient, können aber massive Beschwerden bzw. Unwohlsein hervorrufen.
Übelkeit und Erbrechen	Gastro-intestinale Beschwerden	Die gastro-intestinalen Beschwerden nach KM-Applikation reichen von leichter Übelkeit bis zum Erbrechen. Das wäre an sich nicht bedrohlich, wenn nicht die Patienten bei den meisten Untersuchungen am Rücken liegen und unter Umständen sich nicht rechtzeitig aufsetzen könnten (z. B. im CT), sodass die Gefahr einer Aspiration besteht. Lange Zeit hat man sich daher an die Vorgaben aus der Anästhesie gehalten und die Patienten vor einer geplanten KM-Verabreichung nüchtern gelassen. Neuere Arbeiten zeigten jedoch, dass, wenn Patienten eine Kleinigkeit zu sich nehmen und nicht nach einer mehrstündigen Nahrungskarenz zur Untersuchung kommen, die gastro-intestinalen Unverträglichkeiten sogar reduziert werden können [57, 180].
bei dimeren NI-KM höhere Inzidenz als bei monomeren NI-KM	Spätreaktionen	Als Spätreaktion gilt jede Unverträglichkeitsreaktion, die mindestens 1 Stunde nach KM-Applikation auftritt. Die meisten dieser Reaktionen treten bis ca. 1 Woche nach KM-Verabreichung auf [20, 182]. Die Inzidenz der allergoiden Spätreaktionen wird sowohl für ionische als auch für nicht-ionische KM mit 0,4 %–0,5 % angegeben [124]. In einem Beobachtungszeitraum von 72 Stunden wird die Frequenz der Spätreaktionen nach Applikation eines nicht-ionischen monomeren KM mit 1 % angegeben. Diese war in einer Studie somit deutlich niedriger als nach Applikation eines nicht-ionischen dimeren KM, bei dem eine Inzidenz von 4,6 % auftrat [118]. Auch Rydberg et al. fanden in einem Beobachtungszeitraum von einer Woche eine gering höhere – statistisch aber nicht signifikante – Inzidenz nach Applikation eines dimeren nicht-ionischen KMs mit 2,0 % als nach der Applikation eines monomeren nicht-ionischen KM mit 1,7 % [139]. Wenn man allerdings die Patienten bzgl. Unverträglichkeiten nach intravenösen KM-Applikationen befragt, sind die Frequenzen deutlich höher. So wurden in einer Arbeit von Yasuda und Munechika bei 12,4 % der Patienten Unverträglichkeiten angegeben. Allerdings gaben auch
Patienten tendieren dazu – wenn gefragt – Unverträglichkeiten anzugeben: mit, aber auch ohne KM-Applikation		

10,3 % der Patienten, bei denen ein Nativ-CT, also keine intravenöse KM-Applikation vorgenommen wurde, Unverträglichkeiten an [190]. Auch wenn die Fragebögen durch Ärzte ausgefüllt wurden, gaben Patienten, die kein intravenöses KM erhielten, Unverträglichkeiten an, die zum Teil nur knapp unter den Werten der Patienten lagen, die KM erhielten [17, 62, 142]. Lediglich die Hautreaktionen waren wesentlich häufiger nach KM-Applikation als bei jenen, die kein KM erhalten hatten [190].

Die klinischen Symptome sind Kopfschmerzen, Exantheme, Pruritus, Urtikaria, Übelkeit und Schwindel. Respiratorische Symptome wurden nicht beobachtet, lediglich bei einem Patienten zeigte sich eine Hypotension 5 Tage nach KM-Applikation [190, 191].

Die Intensität der meisten verzögerten KM-Reaktionen sind leicht bis moderat sowie transient und selbstlimitierend [106, 190]. Es existieren lediglich vereinzelte Berichte über schwere verzögerte Reaktionen. Christiansen et al. fanden in der Literatur 8 Fallberichte von schweren verzögerten KM-Reaktionen, von denen allerdings bei 4 eine schwere Grunderkrankung vorlag [20].

Munehika et al. untersuchten 7.505 Patienten, die Iohexol verabreicht bekamen [110]. Mittels multivariater Analyse wurden folgende Faktoren als prädisponierend identifiziert:

1. Allergie in der Anamnese (Atopie oder Pollenallergie)
2. Saisonale Belastung (Pollenflugperiode)
3. Art der Untersuchung (CT häufiger als Urographie)
4. Alter (Abnahme mit zunehmendem Patientenalter)
5. OP oder andere invasive Prozedur
6. Andere Medikamente.

Reaktionen nach intrathekaler KM-Applikation

Eine kürzlich publizierte Untersuchung analysierte die Literatur, die zwischen 1966 und Mai 2003 zum Thema KM-assoziierte Anfälle nach Iohexol oder Metrizamid, ein ionisches KM, publiziert wurden [37]. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die intrathekale Anwendung zu schweren KM-Reaktionen führen kann, wie z. B.: meningeale Reizungen, Anfälle oder auch psychische Auffälligkeiten, wobei die angebliche Risikominimierung durch die Verwendung nicht-ionischer KM und einer begleitenden Medikation lediglich anekdotisch sei.

Spätreaktionen sind meist marginal

prädisponierende Faktoren für Spätreaktionen

schwere Reaktionen möglich auch bei NI-KM

2.2 Die einzelnen Wirkstoffe/Präparate

Eine Differenzierung zwischen Substanz und Präparat besteht in der Literatur oft nicht. Insbesondere in klinischen Studien werden zwar häufig die Wirksubstanzen beschrieben, tatsächlich wurden aber Präparate verabreicht, in denen neben der Wirksubstanz natürlich noch eine Vielzahl an sonstigen Substanzen enthalten sind. Wirksubstanz und handelsübliches Produkt wird hier entsprechend der Literatur also synonym verwendet.

Die Beschreibung der einzelnen Produkte erfolgt aufgrund einer Literatursuche in der Datenbank Medline. Es ist allerdings aufgrund der hohen Anzahl an Publikationen wahrscheinlich unmöglich, einen kompletten Überblick zu liefern. Unter dem Stichwort „contrast media“ erhält man über 54.000 Zitate. Auch eine Einschränkung auf die einzelnen Produkte fördert ebenfalls eine

in der Literatur: keine Differenzierung zwischen Wirkstoff/ Substanz und Produkt/ Präparat, obwohl noch Vielzahl sonstiger Substanzen in KM enthalten sind

Vielzahl an Publikationen zu Tage. Weiters zeigte sich das Problem, dass die meisten Studien zu diesen KM schon relativ alt sind und die entsprechenden Journale nicht zugänglich waren. Auf Grund des Alters waren elektronische Versionen über das Internet mitunter auch nicht erhältlich, sodass in Einzelfällen lediglich auf die Abstracts zurück gegriffen werden musste.

2.2.1 Iomeprollomeron

Iomeprol kommt im Produkt Iomeron zur Anwendung. Im Jahre 2000 erschien in „Drugs“ ein umfassender Übersichtsartikel zu Iomeprol von M. Dooley und B. Jarvis [26]. In Folge werden diese und andere Publikationen in Kürze wiedergeben:

Pharmakokinetik und -dynamik

Studien, die die pharmakokinetischen Eigenschaften am Menschen untersuchen, fehlen. Bei Publikationen zu diesem Thema handelt es sich entweder um in-vitro oder Tierstudien. Es liegt lediglich ein Review-Artikel vor, in dem von Parametern nach Iomeprol-Applikation an gesunden Probanden berichtet wird [136].

renale Ausscheidung

Die Pharmakokinetik kann in einem offenen linearen 2-Kompartiment-Modell beschrieben werden. Die Ausscheidungshalbwertszeit beträgt 0,38 Stunden, das Volumen ist 0,28 l/kg [136].

Eine Plasmabindung konnte sowohl mit Hasen als auch im Menschenserum in-vitro nicht nachgewiesen werden [83, 92].

Iomeprol wird nicht metabolisiert und unverändert über die Nieren ausgeschieden. Nach 2 Stunden waren 50 % des KMs ausgeschieden, nach 96 Stunden zwischen 87,1 % und 91,5 % [136]. Bei Dialysepatienten mit chronischem Nierenversagen war die Elimination mit den Werten der Gesunden vergleichbar [173].

Osmolalität & Viskosität im Vergleich niedrig, bei gleicher Jodkonzentration

Die Osmolalität und Viskosität von Iomeprol sind niedriger als bei vergleichbaren nicht-ionischen monomeren KM (Jopamidol, Iohexol, Ioversol, Iopentol, Iopromide) mit entsprechend gleich hoher Jodkonzentration [44]. Bei einer Jodkonzentration von 400 mg/ml konnte bei Iomeprol eine niedrigere Osmolalität als bei Vergleichsprodukten mit 350 oder 370 mg/ml festgestellt werden. Die Viskosität war allerdings höher [44].

Kardiovaskuläre Effekte

keine relevanten Veränderungen

Klinisch relevante Veränderungen des Blutdrucks konnten während der Herzkatheter-Angiographie nicht nachgewiesen werden, wenngleich einzelne Studien geringgradige transiente systolische und diastolische Blutdruckabfälle gemessen haben [35, 52, 105, 181]. Diese Veränderungen konnten allerdings nur für einen Zeitraum von etwa 90 Sekunden beobachtet werden [52, 181].

Iomeprol 350 und 400 hatten keinen Einfluss auf die Herzfrequenz oder den Herzrhythmus. Auch sonstige EKG-Parameter oder die Linksventrikelfunktion war unbeeinflusst [14, 35].

Erythrozyten- und Thrombozytenfunktion

minimale Effekte auf Blutgerinnung

Insgesamt ist der hämostasiologische Effekt von Iomeprol gering. So konnte in einer Studie an 40 Patienten, an denen eine periphere Angiographie vorge-

nommen wurde, keine Differenz der verschiedenen Gerinnungsfaktoren vor bzw. nach KM-Applikation gemessen werden [23].

Iomeprol hat einen Effekt auf die Erythrozytenoberfläche. Diese Veränderungen sind in erster Linie von der Osmolalität und Viskosität eines KMs abhängig. Im Falle von Iomeprol liegt lediglich eine in-vitro Studie vor, die die rheologischen Effekte von Iomeprol im Vergleich zu anderen KM untersucht [58].

**Effekt auf
Erythrozytenoberfläche**

Nierenfunktion

Wie auch bei anderen KM konnte gezeigt werden, dass Iomeprol (300 und 400) in den ersten 120 Minuten nach KM-Applikation eine osmotische Diurese und Veränderungen der proximalen Tubulifunktion verursacht [111, 112]. Das Harnvolumen erhöhte sich signifikant, die Kreatinin-Clearance verminderte sich signifikant im Vergleich zum Ausgangswert ($p < 0,05$) [111]. Die Veränderung der Nierenfunktion war im Vergleich zu anderen ionischen und nicht-ionischen Substanzen im Wesentlichen gleich [112].

**Veränderung der
Nierenfunktion:
vergleichbar mit
anderen KM**

Diagnostische Effektivität

Zahlreiche Studien haben die diagnostische Effektivität von Iomeprol 150–400 sowohl an Erwachsenen als auch bei Kindern evaluiert [14, 23, 35, 46, 49, 50, 68, 143, 144, 151, 176, 177]. Untersucht wurde die Effektivität nach intravenöser und -arterieller als auch nach intrathekaler und direkter intrakavitärer KM-Applikation. Vergleichende Untersuchungen zeigten in 86 %–100 % gute oder exzellente Ergebnisse [26, 68, 105, 144]. In diesen Studien wurden bis zu 6.127 Patienten im Alter von 1 Monat bis 91 Jahren inkludiert. In der größten dieser Untersuchungen wurden lediglich 1 % der Aufnahmen als nicht zufriedenstellend bezüglich der Opazifikation bewertet [144].

**86 %–100 % gute/
exzellente Bildqualität ...**

Angiographie

In den Studien wurden zwischen 85 % und 98 % der Bilder als gut oder exzellent bewertet [14, 23, 174]. Die Kontrastmittelmenge zur Visualisierung der Gefäße war mit der anderer KM vergleichbar. Eine insuffiziente Opazifizierung konnte nicht nachgewiesen werden.

Simonetti et al. untersuchten die Sicherheit und Bildqualität von Iomeprol 150 bei der intraarteriellen Nierenangiographie [153]. Die Bildqualität wurde bei 87,8 % als diagnostisch gut bewertet. Weiters konnten keine signifikanten Änderungen der Vitalzeichen bzw. im EKG oder Labor festgestellt werden.

Computer Tomographie

In drei Studien war die Bildqualität in 88 % bis 97 % gut bis exzellent [74, 144, 176]. 0–4 % der Untersuchungen zeigten ein nicht zufriedenstellendes Enhancement oder waren technisch inadäquat.

**... bei unterschiedlichen
Untersuchungen**

Intravenöse Urographie

In verschiedenen Studien war die Bildqualität in 67 % bis 95 % der Aufnahmen gut bis sehr gut [49, 50, 74].

Myelographie und CT Myelographie

Katayama et al. analysierten die Bildqualität bei konventionellen und CT-Myelographien, unter anderem nach intrathekaler Applikation von Iomeprol [68]. Mit beiden Techniken konnte eine gute oder sehr gute Bildqualität in 90 %–96 % erreicht werden.

Anwendung bei Kindern

**auch bei Kindern
gut verträglich**

In einer 1994 von Mitarbeitern der Firma Bracco-Byc Gulden publizierten Arbeit wurden die Ergebnisse einer open-label Phase III Studie präsentiert [177]. Insgesamt wurde 438 Kindern im Alter von 1 Tag bis 17 Jahren Iomeprol in verschiedenen Konzentrationen für unterschiedliche Untersuchungen verabreicht. Die Hälfte der Patienten war jünger als 3 Jahre. Abgesehen von leichten Unverträglichkeiten wie Hitze- und Schmerzempfindungen sowie leichten Schmerzen, zeigten sich auch Erbrechen (1,8 %), Blutdruckanstieg (1,8 %) und Unruhe (1,1 %).

Unverträglichkeit

**milde bzw. moderate
Unverträglichkeits-
reaktionen**

Prinzipiell ist die berichtete Verträglichkeit vom Iomeprol vergleichbar mit jener anderer nicht-ionischer KM [26]. Unverträglichkeitsreaktionen mit Iomeprol 150–400 waren im Allgemeinen transient und mild bis moderat. Die Angaben in der Literatur differieren stark und liegen zwischen 3 % und 49,7 % [25, 143, 176].

**kein Zusammenhang
zwischen
Applikationshäufigkeit
Jodkonzentration und
verabreichtem
KM-Volumen**

Nach intrathekaler Applikation konnte keine Unverträglichkeitsreaktion festgestellt werden. In einer Serie von 1.918 Patienten, die verschiedenen diagnostischen Untersuchungen mit Iomeprol unterzogen wurden, belief sich die Rate der Unverträglichkeitsreaktionen auf 5,3 %. Der überwiegende Anteil der Reaktionen fand bis zu 3 Stunden nach KM-Applikation statt, wobei kein Zusammenhang zwischen Häufigkeit und Konzentration (300 oder 400 mg/ml) oder Volumen (< 50 ml bis \geq 200 ml) festgestellt wurde. Interessant ist, dass bei Patienten nach intravenöser Applikation tendenziell öfter Unverträglichkeiten beobachtet wurden als nach intraarterieller Applikation (5,8 % vs. 4,9 %; $p = 0,053$). Die häufigsten Sensationen inkludierten Übelkeit (1,3 %), Hautveränderungen (0,8 %), Erbrechen (0,7 %), Kopfschmerzen (0,4 %), Urtikaria (0,3 %) [68, 69].

Geschmackssensationen wurden bei 3 %–27 % der Patienten berichtet, sind aber prinzipiell vergleichbar mit anderen KM [25, 49, 50, 145].

Signifikante Veränderungen von Vital- oder laborchemischen Parametern konnten mittels Iomeprol nicht nachgewiesen werden [14, 35, 68, 174, 176].

**breite Range (4 % bis
45 %) an berichteten
geringfügigen
Reaktionen**

Geringgradige bis moderate Temperatursensationen wurden in allen KM-Untersuchungen dokumentiert. Die Inzidenz war aber wieder sehr unterschiedlich und lag zwischen 8 % und 45 % [25, 49, 50, 74, 143, 145, 176]. In bis zu 6 % der Patienten wurden während der KM-Applikation Schmerzen dokumentiert, die aber in jedem Fall als mild oder geringgradig beschrieben wurden [14, 35, 49, 50, 74, 143, 145, 174, 176]. In zwei Studien, in denen 1.939 bzw. 4.953 Patienten Iomeprol 150 bis 400 verabreicht wurde, lag die Inzidenz der Temperatursensationen bei 39 % bzw. 45 %; Schmerzempfindungen wurden für 4 % bzw. 5 % dokumentiert [74, 143]. Im Allgemeinen war die Inzidenz der Temperatur- und Schmerzempfindungen mit Iomeprol 400 höher als mit Präparaten mit niedrigerer Konzentration [143]. Allerdings war die Inzidenz dieser Sensationen in einer anderen Studie mit 350 und 400 mg/ml niedriger als mit 300 mg/ml [74].

Pseudoallergische oder allergische Reaktionen waren in klinischen Studien prinzipiell vergleichbar mit anderen Präparaten und reichten von Husten, respiratorischen Beschwerden über Rückenschmerzen, Hautreaktionen und Kopfschmerzen. Je nach Studie lag die Inzidenz bei 7 % bis 60 % [25, 49, 145].

Schwere Kontrastmittelreaktionen

Schwere Reaktionen, die eine Beeinträchtigung des kardiovaskulären Systems inkludieren, wurden in bis zu 4 % der Iomeprol-Studien berichtet. Hier wurden Herzrhythmusstörungen, ST-Strecken-Senkungen, transiente Blutdruckerhöhungen, Thoraxkompressionssensationen und thorakale oder abdominelle Schmerzen erwähnt [25, 35, 69, 146, 176].

**schwere Reaktionen
bei bis zu 4 %**

2.2.2 Iopentol/Imagopaque

Iopentol kommt im Produkt Imagopaque der Firma Nycomed/Amersham zur Anwendung. Im Jahre 1997 erschien ein Supplementband des Journals European Radiology mit 13 Artikeln über das KM Imagopaque [31–33, 43, 79, 82, 86, 113, 122, 128, 134, 175, 178]. Wenngleich die Studien aufwendige Designs und teilweise hohe Patientenzahlen aufwiesen – drei Arbeiten sind Multicenterstudien [32, 113, 122] – muss aber einschränkend erwähnt werden, dass bei allen Studien Mitarbeiter der Firma Nycomed als Co-Autoren aufscheinen.

Pharmakokinetik und -dynamik

Bereits 1987 publizierten Waaler et al. von der Firma Nycomed in Oslo ihre Ergebnisse bezüglich der Pharmakodynamik von Imagopaque an gesunden männlichen Probanden [179]. Den Freiwilligen wurde das KM in drei Konzentrationen, 0,3, 0,6 und 1,2 g Jod/kg Körpergewicht verabreicht. Fast das gesamte Iopentol wurde via glomeruläre Filtration über die Nieren ausgeschieden. Lediglich 2 % des Iopentol wurde fäkal ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion stieg der Anteil des fäkal eliminierten Iopentols [15, 164]. Auch andere Gruppen fanden entsprechende Ergebnisse [1].

renale Ausscheidung

Kardiovaskuläre Effekte

Jorgensen et al. fanden keine Veränderung von Herzfrequenz, Blutdruck oder EKG nach Iopentol-Applikation bei 10 Probanden [65]. Andere fanden allenfalls eine geringe transiente Erhöhung der Herzfrequenz [59]. Auch während der Herzkatheter-Angiographie mit Imagopaque 350 zeigten sich lediglich geringe Veränderungen des systolischen und enddiastolischen Druckes sowie geringe elektrokardiographische Veränderungen [178].

**keine relevanten
Veränderungen**

Thrombozytenfunktion

Mitarbeiter des Forschungsinstitutes am Rikshospitalet, der Universitätsklinik in Oslo, untersuchten Iopentol und Iohexol in einer Konzentration von jeweils 350 mg Jod/ml an 8 gesunden Probanden und konnten keine klinisch relevanten Veränderungen der Thrombozytenfunktion bzw. der Hämostase feststellen [162].

**keine relevanten
Veränderungen**

Nierenfunktion

Nach intravenöser Applikation von 700 mg Jod/kg Körpergewicht (Iopentol 350) zeigte sich bei keinem von 30 gesunden Probanden eine Erhöhung von Serumkreatinin, Harnsäure, beta-2-Mikroglobulin oder Kreatinin-Clearance [60].

keine Veränderungen

**minimale
labor-chemische
Veränderungen bei
Kindern ohne klinische
Relevanz**

Bei Kindern konnte eine etwa 12 %ige Depression der glomerulären Filtration beobachtet werden, ohne dass das Serumkreatinin oder beta-2-Mikroglobulin ebenfalls eine Erhöhung zeigten [160]. Die renale Ausscheidung von Albumin und beta-2-Mikroglobulin war nach der Durchführung einer intravenösen Urographie unverändert, die Ausscheidung von alkalischer Phosphatase und N-Azetyl-Glucosaminidase waren hingegen signifikant erhöht. Diese laborchemischen Veränderungen können als KM-induzierte Veränderungen an den Tubuli interpretiert werden, die Autoren schlussfolgern aber, dass diese Veränderungen so gering seien, dass sie keine klinische Bedeutung hätten. Auch Wiklund et al. konnten keine klinisch signifikanten Veränderungen nach Iopentol-Applikation feststellen [186].

Diagnostische Effektivität und Unverträglichkeit

Angiographie

Eine Multicenterstudie zur Evaluation von diagnostischer Wertigkeit und Nebenwirkungen publizierten 1997 Muth et al. [113]. Der Erstautor dieser Publikation war Mitarbeiter des Carl-Thiem-Klinikums in Cottbus, die beiden Co-Autoren waren jedoch von der Firma Nycomed München bzw. Oslo. In diese Studie wurden 3.587 Patienten inkludiert. Die Konzentration des KMs war unterschiedlich.

Tabelle 2.2-1: Kontrastmittelkonzentration in Multicenterstudie aus [113]

**Unverträglichkeiten bei
Angiographie etwas
niedriger als bei CT**

Konzentration in mg/ml	Anzahl der Patienten
200	15
250	94
300	2.800
350	571
Keine Information	107

Die relative Häufigkeit der Zwischenfälle war während Angiographien niedriger als während CT-Untersuchungen.

Tabelle 2.2-2: Häufigkeit der Nebenwirkungen in den unterschiedlichen Untersuchungen, aus [113]

	Anzahl der Untersuchungen	Relative Häufigkeit der Nebenwirkungen bezogen auf die jeweilige Untersuchung (%)
Schädel-CT	761	2,9
Abdomen-CT	943	2,9
Phlebographie	462	1,7
Koronarangiographie oder PTCA	287	1,0
Digitale Subtraktionsangiographie, Konventionelle Angiographie, beide in Kombination	575	2,4
Urographie	236	0
Andere Untersuchungen	276	2,2
Keine Information	47	21
Insgesamt	3.587	

Auch bei der Herzkatheterangiographie bei 35 Kindern aus Belgien zeigten sich zufrieden stellende Ergebnisse [82].

Computer Tomographie

Oxaal et al. analysierten die Effektivität von Iopentol (Imagopaque 350) in einer französischen Multicenterstudie an 1.823 Patienten, die einer KM-verstärkten CT-Untersuchung unterzogen wurden [122]. Hier zeigte sich eine adäquate oder gute Anfärbung bei 98,8 % der Patienten. Die Studie wurde, gemäß den Angaben in der Publikation, methodisch einwandfrei ausgeführt, dennoch ist anzumerken, dass alle Autoren Mitarbeiter der Firma Nycomed waren.

**96 %–98 %
gute/exzellente
Bildqualität**

Eine Pariser Arbeitsgruppe untersuchte die Verträglichkeit und Sicherheit von Imagopaque 300 an 45 Kindern mit einem durchschnittlichem Alter von 8,5 Jahren [141]. Den Kindern wurde 2 ml KM/kg Körpergewicht oder maximal 100 ml intravenös verabreicht. Bei 4 % der Patienten zeigten sich Unverträglichkeiten. In 96 % der Untersuchungen fand sich eine sehr gute oder gute Bildqualität.

4 % Unverträglichkeiten

Intravenöse Urographie

Rasmussen et al. vom Universitätskrankenhaus in Odense, Dänemark, analysierten in einer Phase III Studie Iopentol 300 bei 149 Patienten [130]. Bei 8 % der Patienten konnten (zumeist leichte) Unverträglichkeitsreaktionen beobachtet werden. Die Bilder zeigten in den meisten Fällen eine hervorragende Qualität. Eine norwegische Gruppe untersuchte Iopentol im Vergleich zu einem ionischen KM und publizierte ihre Arbeit 1992 in der Acta Radiologica [157]. Auch hier zeigten sich vergleichbare Ergebnisse für Iopentol.

Eine Studie, die bei 78 Kindern mit einem Alter von bis zu 10 Jahren durchgeführt wurde, untersuchte unter anderem Iopentol 300 in der intravenösen Urographie [86]. Hier traten Unverträglichkeitsreaktionen bei 2,6 % der Kinder über 10 Jahren auf, wobei nie eine schwere KM-Reaktion beobachtet wurde. Bei Kindern unter 1 Jahr konnten keine Unverträglichkeitsreaktionen festgestellt werden. Die Bildqualität war in jedem Fall zumindest diagnostisch gut.

**2,6 %–8 %
Unverträglichkeiten**

Auch in einer älteren bereits 1994 im Pediatric Radiology erschienenen Studie kamen die Autoren zu dem gleichen Ergebnis [119].

Myelographie und CT-Myelographie

Iopentol/Imagopaque ist für die intrathekale Anwendung nicht zugelassen.

Schwere Kontrastmittelreaktionen

In der bereits oben erwähnten Studie von Muth et al. konnten bei 3.587 KM-Anwendungen 12 schwere Reaktionen (0,33 %) gesehen werden [113]. Zu diesen zählten Übelkeit (n = 5), Urtikaria (n = 1), Pruritus (n = 1), Schwindel (n = 1) und sonstige (n = 4). Inwieweit die einzelnen Fälle als lebensbedrohlich einzustufen sind, geht aus der Publikation nicht hervor. Über Todesfälle wurde nicht berichtet.

**0,3 % schwere
Reaktionen**

2.2.3 Iohexol/Omnipaque

Iohexol kommt im Produkt Omnipaque, aber auch in Accupaque – das hier nicht analysiert wird – der Firma Schering zur Anwendung.

Pharmakokinetik und -dynamik

renale Ausscheidung

Als nicht-ionisches wasserlösliches KM wird Iohexol renal ausgeschieden. Im Jahre 1984 wurde eine Methode eingeführt, bei der Iohexol als Marker zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) heran gezogen wird [80]. In der Zwischenzeit ist Iohexol der am häufigsten verwendete Marker zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate [42]. Man versucht auch die Eigenschaften als KM und als GFR-Marker in Kombination während einer KM-Applikation zu nutzen [41]. Die hohe Sicherheit des KM wurde überdies schon früh in verschiedenen Studien belegt [3, 4, 147].

Nierenfunktion

keine Veränderungen

Eine norwegische Gruppe applizierte im Rahmen einer Vergleichsstudie 31 nierengesunden Patienten Iohexol 350 (700 mg I/kg KG). Bei einem Patienten zeigte sich eine Serumkreatininerhöhung um 50 %. Bei den übrigen konnten keine Veränderungen von Serumkreatinin, Albuminexkretion, Harnsäure, beta-2-Mikroglobulin oder Kreatinin-Clearance nachgewiesen werden [60].

Thrombozytenfunktion

keine relevanten Veränderungen

Mitarbeiter des Forschungsinstitutes am Rikshospitalet, der Universitätsklinik in Oslo untersuchten, wie bereits erwähnt, Iopentol und Iohexol jeweils in einer Konzentration von 350 mg Jod/ml an 8 gesunden Probanden und konnten keine klinisch relevanten Veränderungen der Thrombozytenfunktion bzw. der Hämostase feststellen [162].

Diagnostische Effektivität und Unverträglichkeit

i.v. Urographie

80 %–90 % gute/ exzellente Bildqualität

Eine erst kürzlich publizierte Studie untersuchte die diagnostische Wertigkeit von niedrig dosiertem Iohexol (90 mg Jod/kg KG) in der i.v. Urographie bei 50 Patienten [48]. Diagnostisch zufrieden stellende Bilder fanden sich bei über 90 % der Aufnahmen. Eine KM-assozierte Reaktion im Sinne eines Hitzegefühls konnte nur bei einem Patienten festgestellt werden.

Dacher et al. untersuchten Iohexol 300 bei Kindern, die einer i.v. Urographie unterzogen wurden, im Vergleich zu zwei verschiedenen Konzentrationen eines isoosmolaren nicht-ionischen dimeren KMs [22]. Bei keinem der Patienten trat eine schwere Reaktion auf. Bei einem Patienten aus der Iohexolgruppe konnte ein Pruritus festgestellt werden, der über einen Zeitraum von 30 Minuten anhielt. Die Bildqualität wurde in über 80 % der Aufnahmen mit gut oder sehr gut bewertet.

Phlebographie und CT-Phlebographie

96 %–100 % gute Bildqualität, keine Unverträglichkeiten

In einer in Wien durchgeführten Studie wurde die Effektivität der CT-Phlebographie mit der konventionellen Phlebographie bei der Evaluation einer fraglichen tiefen Beinvenenthrombose verglichen. [11]. Hierbei wurden 52 Patienten beiden Untersuchungen unterzogen. Es wurde jeweils Iohexol 300 (Omni-

paque) verabreicht, wobei allerdings für die CT-Phlebographie 40 ml des KMs mit 200 ml physiologischer Kochsalzlösung verdünnt wurde. Für die konventionelle Phlebographie wurden 1,5 ml Iohexol 300/kg KG appliziert. Die Sensitivität der CT-Phlebographie war 100 %, die Spezifität 96 %. Die Autoren konnten bei beiden Untersuchungen keine Unverträglichkeitsreaktionen nachweisen.

Computer Tomographie

Eine Arbeitsgruppe aus Wisconsin verglich Iohexol 300 gegen zwei verschiedene Konzentrationen eines isoosmolaren nicht-ionischen dimeren KMs in der Thorax- oder Abdomen-CT und publizierten ihre Ergebnisse 1996 im Academic Radiology [89]. Interessant war, dass sich bei leichten KM-Reaktionen Geschmackssensationen oder Hautausschläge kein Unterschied zwischen den Gruppen zeigte, wenngleich Hitzesensationen unter NI-KM signifikant geringer auftraten. Schwere Reaktionen oder gar Todesfälle konnten in keiner Gruppe beobachtet werden. Auch die Bildqualität zeigte keine Unterschiede. In der Iohexolgruppe wurden 100 % der Bilder mit gut oder sehr gut bewertet.

In einer weiteren Studie wurde ebenfalls die Sicherheit und diagnostische Wertigkeit von Iohexol 300 mit zwei verschiedenen Konzentrationen eines nicht-ionischen dimeren KM verglichen [47]. Auch hier konnten die Autoren keine Unterschiede feststellen. Hier wurden 98 % der Iohexolbilder mit gut oder sehr gut bewertet. Bei 17 % der Patienten konnten leichte Nebenwirkungen festgestellt werden, wobei der überwiegende Teil auf Geschmackssensationen fiel. Lediglich ein Patient hatte moderate Schluckbeschwerden. Schwere Reaktionen oder Todesfälle traten nicht auf.

CT-Schulter-Arthrographie

Eine französische Gruppe verglich Iohexol 300 mit einem isotonen dimeren nicht-ionischen KM (Iodixanol 270) für die direkte CT-Schulter-Arthrographie bei insgesamt 132 Patienten [18]. Hier zeigte sich eine gute oder sehr gute Bildqualität in der Iohexolgruppe bei 88 % der Bilder. Über Komplikationen wurde nicht berichtet. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass die Bildqualität nach Verabreichung des dimeren KMs statistisch signifikant besser bewertet wurde.

Cerebrangiographie

Im Rahmen einer Phase III Studie für die Zulassung von Iodixanol für die Cerebrangiographie wurde dieses mit Iohexol 300 verglichen [127]. Iohexol erhielten 24 Patienten. Interessanterweise war die Inzidenz der KM-Reaktionen in der Iohexolgruppe mit 25 % niedriger als in der Iodixanolgruppe mit 48 %, allerdings statistisch nicht signifikant. In beiden Gruppen wurden alle Aufnahmen mit gut oder sehr gut bewertet.

Myelographie/CT-Myelographie

In einer bereits im allgemeinen Teil dieses Berichts erwähnten Arbeit wurde gezeigt, dass durch nicht-ionische KM Reaktionen wie Anfälle, meningeale Irritationen oder psychische Auffälligkeiten offensichtlich nicht wesentlich reduziert werden konnten [37].

In einer in Berlin durchgeführten Studie wurde u. a. 143 Patienten Iohexol 240 intrathekal appliziert. 88 % der Bilder wurden mit gut oder sehr gut bewertet. Bei einem Patienten konnten transiente EEG-Veränderungen nachgewiesen werden [2].

**im Vergleich mit NI
dimeren KM ...**

**... kein Unterschied
bei Bildqualität und
Reaktionen**

88 % gute Bildqualität

**breite Streuung von
Unverträglichkeiten ...**

... **möglichweise eher
Verbreiter-abhängig
als KM-abhängig**

Eine norwegische Gruppe verglich in einer Multicenterstudie Iohexol mit einem isoosmolaren dimeren KM (Visipaque) bezüglich diagnostischer Effektivität und Sicherheit in der Myelographie [155]. Auffallend war in dieser Studie, dass sich in beiden KM-Gruppen eine breite Streuung bei den Unverträglichkeitsreaktionen zeigte, sodass die Autoren zu dem Schluss kamen, dass die Häufigkeit weniger KM-assoziiert als von der Durchführung im jeweiligen Zentrum abhängig war.

Anwendung bei Kindern

Dacher et al. konnte im Rahmen einer vergleichenden Untersuchungen keine ernstzunehmenden Unverträglichkeitsreaktionen nachweisen [22]. Die Bildqualität war in über 80 % gut oder sehr gut.

2.2.4 Iopromid/Ultravist

Iopromid ist Bestandteil des Produkts Ultravist (Schering).

Pharmakokinetik und –dynamik

renale Ausscheidung

Krause et al. von der Firma Schering publizierten ihre Ergebnisse bezüglich Pharmakodynamik von Ultravist 1994 [75, 76, 78]. Wie von anderen nicht-ionischen monomeren wasserlöslichen KM bekannt, wurde auch dieses fast zur Gänze renal ausgeschieden. Die Halbwertszeit lag bei ca. 2 Stunden.

Kardiovaskuläre Effekte

geringe Veränderungen

Wie auch bei anderen KM, konnte nach Applikation von Ultravist 370 eine transiente geringe Verlängerung der QT-Strecke nachgewiesen werden. Nach 2,5 Minuten waren diese Veränderungen wieder verschwunden und es konnte kein Unterschied zu einer Placebogruppe gefunden werden [185].

Thrombozytenfunktion

**keine relevanten
Veränderungen**

Eine niederländische Gruppe untersuchte die hämostasiologischen Eigenschaften von Ultravist und dem ionischen KM Ioxaglate [54]. Es zeigte sich zwischen den KM kein Unterschied. Die rheologischen Eigenschaften entsprachen einer 5–8 %igen Verdünnung. Koagulation und Thrombozyten wurden durch die KM kaum aktiviert. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der Katheter die Hämostase beeinflusst und die antikoagulären Eigenschaften der KM zu schwach seien, um eine Thrombenbildung zu verhindern.

Diagnostische Effektivität und Unverträglichkeit

Angiographie

**im Vergleich mit NI
dimeren KM bez.
Bildqualität gleich gut**

In einer dänischen Studie wurde Ultravist 300 gegen Visipaque 270, ein nicht-ionisches dimeres KM, bei der Angiographie der peripheren Gefäße bezüglich diagnostischer Wertigkeit und Sicherheit verglichen [67]. In der Iopromid/Ultravistgruppe traten in 2,4 % Unverträglichkeiten auf, diese Zahl war nicht signifikant höher als nach der Iodixanol/Visipaque-Applikation. Ein Unterschied zeigte sich allerdings bei den Hitzesensationen zu Gunsten des dimeren KMs. Die Bildqualität wurde in beiden Gruppen bei ca. 95 % mit gut oder besser bewertet. Lammer et al. verglichen Iopromid mit Ioxaglate bei der peripheren ar-

**bez. Unverträglichkeit
ev. auch besser**

teriellen DSA [85]. Die Bildqualität war in beiden Gruppen etwa gleich. In der Ioxaglategruppe waren allerdings die Nebenwirkungen um 11 %–15 % höher als in der Iopromidgruppe.

Angiokardiographie bei Kindern

Eine französische Gruppe untersuchte Ultravist an 49 Kindern, die eine Herzkatheter-Untersuchung erhielten [31]. Es zeigten sich bei nur 4 Kindern Unverträglichkeiten. Auch die elektrokardiographischen Veränderungen waren vorübergehend und von leichter Natur.

Computer Tomographie

Die Sicherheit und klinische Wertigkeit von Ultravist war sowohl im Schädel- als auch im Thorax- oder Abdomen-CT vergleichbar gut mit anderen Präparaten [45].

Intravenöse Urographie

Newhouse et al. untersuchten die Bildqualität an 100 Patienten, bei denen eine intravenöse Urographie durchgeführt wurde [117]. Zur Beurteilung der Bildqualität wurden die Visualisierung von Nierenparenchym, Nierenbecken und -kelchen, Ureteren und Harnblase beurteilt. Alle Aufnahmen wurden nach Iopromid-Applikation als exzellent oder gut bewertet.

100 % gute/exzellente Bildqualität, ...

Eine türkische Gruppe verglich Iopromid mit einem ionischen KM bei 767 Patienten bezüglich akuter Unverträglichkeitsreaktionen (innerhalb der ersten 2 Stunden) [140]. Nebenwirkungen traten bei 7,9 % der Patienten nach Iopromid auf (23,1 % nach ionischen KM). Bei einem Patienten der Iopromidgruppe konnte eine schwere Reaktion beobachtet werden.

... 8 % Unverträglichkeit

Myelographie und CT-Myelographie

Eine russische Arbeitsgruppe untersuchte die Pharmakokinetik von Ultravist 240 nach einer intrathekalen KM-Applikation [81]. Elf Patienten wurden 10 ml KM verabreicht. Nach 72 Stunden war das KM zur Gänze renal ausgeschieden. In einer vergleichenden Studie wurden an 278 Patienten eine Myelographie und/oder CT-Myelographie durchgeführt [2]. Bei 88 % der Patienten war die Bildqualität gut oder sehr gut. Bei 3 Patienten konnten transiente EEG-Veränderungen festgestellt werden. Im Übrigen lag die Häufigkeit der Nebenwirkungen bei 7,2 %.

2.2.5 Ioversol/Optiray

Ioversol ist der Wirkstoff, der in dem Präparat Optiray zur Anwendung kommt.

Pharmakokinetik und -dynamik

Verschiedene Studien zeigten, dass auch Ioversol fast zur Gänze renal ausgeschieden wird. Die biologische Halbwertszeit wird mit etwa 90 Minuten angegeben [21, 187]. Über 95 % einer intravasal applizierten Menge wird in den ersten 24 Stunden renal ausgeschieden.

renale Ausscheidung

Diagnostische Effektivität und Unverträglichkeit

Mehrere Studien bezüglich der diagnostischen Aussagekraft und der Sicherheit wurde von Mitarbeitern der Firma Guerbet publiziert (Optiray wird in Frankreich durch Guerbet vertrieben) [88]. Insgesamt wurden die Ergebnisse von 743 Patienten ausgewertet, von denen 472 Optiray 300 oder 350 intravasal appliziert wurde.

I.v. Urographie

**89 % gute/exzellente
Bildqualität**

In einer bereits erwähnten Studie von Newhouse et al. wurde Optiray 300 an 40 Patienten appliziert [117]. Die Ergebnisse bezüglich Bildqualität zeigten bei etwa 89 % gute oder sehr gute Resultate, die Sicherheit war ebenfalls, wie bei den anderen Präparaten, sehr gut. Eine Arbeit untersuchte Ioversol bei Kindern, die ebenfalls einer Urographie unterzogen wurden. Auch hier zeigten sich gute Resultate bezüglich Bildqualität und Sicherheit [63].

Cerebrale Angiographie

In einer vergleichenden Studie, in der Ioversol 150 zur Anwendung kam, kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die Konzentration zu gering sei, um die Gefäße ausreichend zu kontrastieren.

Koronarangiographie

**92,5 % gute/exzellente
Bildqualität ...**

Ioversol 350 wurde in einer Multicenterstudie appliziert [103]. Wesentliche Veränderungen im EKG oder in der Hämodynamik konnten nicht festgestellt werden. 92,5 % der Aufnahmen wurden mit gut oder sehr gut bewertet.

Computer Tomographie

**... bei guter
Verträglichkeit**

Ein Mitarbeiter des Mallinckrodt Institute of Radiology sammelte die Daten von 23 doppelblind durchgeführten Studien, in denen die Sicherheit und die diagnostische Wertigkeit von Ioversol 240 und 350 untersucht wurde. Es konnten keine klinisch relevanten Überempfindlichkeiten nachgewiesen werden. Der Autor konnte zusammenfassen, dass es sich bei dem KM um ein sicheres Produkt handelt, welches eine hohe diagnostische Wertigkeit besitzt [101, 102].

Myelographie und CT-Myelographie

Ioversol ist für die intrathekale Anwendung nicht zugelassen.

2.2.6 Jopamidoll/Jopamiro & Scanlux

Jopamidol kommt als einziger Wirkstoff in *zwei* Präparaten zur Anwendung, Jopamiro und Scanlux. Das Produkt Scanlux scheint allerdings in der Medline nicht auf. Jopamidol eignet sich für die intravasale und intrathekale Anwendung.

Pharmakokinetik und -dynamik

renale Ausscheidung

Die Ergebnisse der präklinischen Studien zur Pharmakokinetik, Sicherheit und zum diagnostischen Ausagewert von Jopamidol wurden bereits 1977 publiziert [38]. Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich von den anderen nicht ionischen tri-jodierten KM.

Diagnostische Effektivität und Unverträglichkeit

I.v. Urographie

In der bereits erwähnten vergleichenden Studie von Newhouse et al. wurde Jopamidol appliziert [117]. Die Ergebnisse bezüglich Bildqualität zeigten bei 89 % gute oder sehr gute Resultate, die Sicherheit war ebenfalls, wie bei den anderen Präparaten, sehr gut. Auch die bereits zitierte Publikation zeigte gute Ergebnisse von Jopamidol bei der Urographie von Kindern [63].

89 % gute/exzellente Bildqualität

Angiographie

Eine italienische Gruppe untersuchte Jopamidol in einer vergleichenden Studie bezüglich der Anwendungssicherheit und der diagnostischen Effektivität bei der peripheren Arteriographie [47]. Die Autoren geben an, dass alle Untersuchungen gute diagnostische Qualität hatten und keine Unverträglichkeitsreaktionen festgestellt wurden. Vergleichbare Ergebnisse zeigten auch Studien über die DSA der Nierengefäße und auch der cerebralen Gefäße [226, 46].

Computer Tomographie

Mit den anderen KM vergleichbare gute Ergebnisse zeigten sich nach der Applikation von Jopamidol bezüglich der diagnostischen Wertigkeit und Sicherheit in der Computer Tomographie [55].

keine oder milde Unverträglichkeitsreaktionen

Myelographie und CT-Myelographie

Drayer et al. untersuchten Jopamidol in einer Doppelblindstudie an 20 Patienten im Vergleich zu einem ionischen KM [28]. In der Jopamidolgruppe zeigten sich lediglich milde Unverträglichkeitsreaktionen. Alle Untersuchungen wurden als diagnostisch effektiv bewertet. Entsprechende Ergebnisse für die Lendenwirbelsäule oder auch für die gesamte Wirbelsäule zeigten sich auch in anderen Studien [12, 27, 84, 172, 188].

2.2.7 Iobitridol/Xenetix

Iobitridol kommt im Präparat Xenetix (Guerbet) zur Anwendung.

Pharmakokinetik und -dynamik

Iobitridol wird, wie andere tri-jodierte wasserlösliche KM auch, via glomeruläre Filtration und ohne tubuläre Rückresorption renale ausgeschieden [228].

renale Ausscheidung

Diagnostische Effektivität und Unverträglichkeit

Kürzlich erschien im European Radiology eine Arbeit von Petersein et al., in der die Sicherheit und Effektivität von Iobitridol anhand von 61.754 Patienten untersucht wurden [125]. In die Auswertung wurden 49.130 (79,8 %) CT, 6.057 (9,8 %) intravenöse Urographien, 3.153 (5,1 %) intravenöse oder intraarterielle Subtraktionsangiographien, 1.961 (3,2 %) konventionelle Angiographien und 1.440 (2,3 %) Phlebographien inkludiert. Einschränkend ist zu bemerken, dass ein Co-Autor Mitarbeiter der Firma Guerbet ist.

Die Bildqualität wird in der Studie von Petersein in 89,8 % der Fälle mit gut oder exzellent angegeben [125]. Signifikant schlechtere Ergebnisse wurden bei übergewichtigen Patienten beobachtet. Bei anderen Autoren war die Bildqua-

72 %–90 % gute/exzellente Bildqualität, ...

... 2,3 %
Unverträglichkeiten

lität schlechter bewertet. So fanden Fournier et al. bei der i.v. Urographie nur bei 72 %–74 % eine gute oder sehr gute Bildqualität [40], Drouillard et al. [29] bei 70 % und Hoogewoud und Woessmer bei 83 % [56].

Bei 2,3 % der Patienten konnte eine Unverträglichkeitsreaktion beobachtet werden [125], wobei ein Wärmegefühl während der KM-Applikation nicht mitbezogen wurde. Ein Patient von 61.754 verstarb an einem Herzversagen. Bei diesem Patienten handelte es sich um einen multimorbiden Mann, bei dem während der CT Zeichen einer Embolie auftraten. Der Patient verstarb 3 Stunden nach der Untersuchung und erfolglosen Reanimationsversuchen. Eine Autopsie wurde nicht durchgeführt.

Myelographie und CT-Myelographie

Iobitridol ist für die intrathekale Anwendung nicht zugelassen.

Anwendung bei Kindern

gute Ergebnisse bei
Bildqualität und
Verträglichkeit

Zwei Studien untersuchten die Sicherheit und Wertigkeit von Iobitridol bei der Herzangiographie und Computer Tomographie bei Kindern [227, 161]. Beide Studien stellen dem Präparat hervorragende Resultate bezüglich der diagnostischen Brauchbarkeit aus, die Sicherheit war ebenfalls in einem hohen Maße gegeben.

2.2.8 Josarcol/Melitrast

trotz Literaturrecherche
und Firmenkontakt:

keine Informationen

In Österreich wird ein Präparat mit dem Wirkstoff Josarcol angeboten: Melitrast. Eine genauere Beschreibung der Eigenschaften muss hier entfallen, da in der Medline unter dem Stichwort Josarcol lediglich vier russische Publikationen zu finden sind [115, 116, 148, 149]. Auch unter dem Stichwort Melitrast findet man lediglich eine Kurzmitteilung aus dem Jahre 1990, die sich ausschließlich mit der Bindung des KMs an Humanserumalbumin befasst [72]. Auch die vertreibende Firma, die im Rahmen dieser Arbeit kontaktiert wurde, stellte leider keine Informationen zur Verfügung. Man muss aber davon ausgehen, dass es als in Österreich zugelassenes KM, die entsprechenden klinischen Zulassungen durchlaufen hat und auch eine entsprechende Sicherheit aufweist.

2.3 Anwendungsunterschiede entsprechend Herstellerangaben

Herstellerangaben:
nicht auf
Vergleichbarkeit
ausgerichtet

Die Herstellerangaben zu den Anwendungsgebieten zeigen breite Überlappungen. Teilweise empfehlen die Hersteller ihre Produkte, egal in welcher Konzentration sie vorliegen, für das gesamte Spektrum, teilweise wird allerdings sehr wohl nach Indikationen unterschieden. Ein Vergleich ist schwierig, da die Hersteller ihre Angaben sehr individuell gestalten.

eigene Vergleiche
nach Jodkonzentration:
breites
Anwendungsspektrum
bei 200–300mg Jod/ml

Etwas homogener gestaltet sich das Bild, wenn man die Präparate entsprechend ihrer Konzentration ordnet und Gruppen mit KM unter 200 mg, von 200 mg bis 300 mg und über 300 mg Jod/ml zusammenstellt. Hier zeigt sich, dass die KM mit einem Jodgehalt über 300 mg Jod/ml eher für die Angiographie, insbesondere für die Herzangiographie geeignet sind. Die KM mit einem Jodgehalt von unter 200 mg Jod/ml sind eher für digitale Subtraktionstechniken bzw. die Angiographie der peripheren Gefäße geeignet.

In der Praxis zeigt sich, dass monomere nicht-ionische KM eher nach ihrer Jodkonzentration denn nach ihrem Wirkstoff zum Einsatz kommen. Das breiteste Anwendungsspektrum findet sich bei einer Jodkonzentration von 200–300 mg Jod/ml. KM höherer Dichte werden eher für Spezialanwendungen, wie zum Beispiel die Koronarangiographie, benötigt und angewandt. Der Einsatz dieser KM limitiert sich selbst durch die Tatsache, dass hier auf Grund der hohen Osmolalität mit einer höheren Unverträglichkeitsrate gerechnet werden muss. KM mit weniger als 200 mg Jod/ml werden vor allem in der Angiographie der peripheren Gefäße eingesetzt, auch für die Darstellung von Strukturen, in denen es nicht zu einer Verdünnung bzw. zu einem raschen Abstrom des KMs kommt (Kavernen, Fisteln, Miktionszysturographie, Hysterosalpingographie, etc.).

Eine japanische Gruppe untersuchte Iohexol in drei verschiedenen Konzentrationen bei Patienten, bei denen eine Thorax-CT durchgeführt wurde [73]. Die Arbeit ist zwar auf japanisch erschienen und es liegt lediglich das englische Abstract vor, dennoch ist sie interessant genug, hier erwähnt zu werden. Insgesamt wurden 99 Untersuchungen bei 89 Patienten ausgewertet. Die Konzentrationen der verabreichten KM betragen 140, 240 und 300 mg J/ml. Erwartungsgemäß war nach Applikation der höheren KM-Konzentration die Kontrastierung der Gefäße besser. Bei der Evaluation der Lymphadenopathie zeigten sich keine Unterschiede. Insgesamt wurden aber die besten Ergebnisse mit einer Konzentration von 240 mg/ml erreicht. Eine Konzentration von 300 mg/ml führte zu etwas vermehrten Artefakten. Allerdings meinen die Autoren, dass auch eine Konzentration von 140 mg/ml in der Routine keine signifikanten Probleme bereiten sollte. Ähnliche Ergebnisse zeigte auch eine amerikanische Studie, bei der Jopamidol 300 mittels physiologischer Kochsalzlösung verdünnt wurde [138].

Eine weitere Studie von einer französischen Gruppe vergleicht Jopamidol mit einer Konzentration von 300 und 370 mg Jod/ml bei der Thorax-Spiral-CT [95]. Diese Arbeit zeigt anhand von 105 CTs ebenfalls, dass eine höhere Konzentration zu Artefakten im Bereich der Gefäße neigt.

Sofern man allerdings niedrige KM-Volumina verwendet, sind höhere Konzentrationen mitunter vorteilhaft. Loubeyre et al. untersuchten bei Patienten, die eine Spiral-CT des Thorax bekamen, Iomeprol mit einer Konzentration von 250, 300 und 350 mg Jod/ml [93]. Den 120 Patienten wurde 80 ml KM verabreicht. Die Patienten waren in zwei Altersgruppen (4. und 6. Dekade) unterteilt. Beurteilt wurden mediastinale und hiläre Gefäße. Lediglich bei einer Konzentration von 350 mg/ml waren alle Gefäße mit gut oder besser kontrastiert bewertet. Einen Unterschied bezüglich der Kontrastierung zwischen den Altersgruppen bestand nicht.

Ähnliche Ergebnisse konnte die gleiche Arbeitsgruppe nach der Applikation von lediglich 60 ml KM nachweisen [94].

Eine Aussage bezüglich der Unverträglichkeitsreaktionen liegt in den oben genannten Studien nicht vor.

Eine Sonderstellung nimmt die intrathekale KM-Applikation (Myelographie) ein. Einzelne Hersteller haben für die intrathekale Anwendung keine oder nur eine auf bestimmte Konzentrationen beschränkte Zulassung (Imagopaque, Melitrac, Optiray, Scanlux, Xenetix) [61].

**KM unter 200 mg Jod/ml
für Gefäß-Angiographie
und DAS,**

**KM über 300 mgJod/ml
für Koronar-Angiographie**

**hohe Konzentration
selbstlimitierend,
da höhere
Unverträglichkeiten**

**CT: mittlere
Jodkonzentration ergibt
gute Ergebnisse**

**bei geringen
KM-Volumina (60–80 ml):**

**höhere
Jodkonzentrationen
bringen bessere
Ergebnisse**

Tabelle 2.3-1: Anwendungsgebiete entsprechend
Herstellangaben in der Austria-Codex Fachinformation [61]

Name	Konzentration J/ml	Kard. Angiogr. Erw.	Kard. Angiogr. Kinder	Angiographie (inkl. cerebr. Angiographie)	Periphere Arteriographie	Körperhöhlen*, Interventionen	CT (Ganzkörper)	CT Schädel	i.v. Anwendung (Urographie etc.)	Phlebographie	Digit. Subtrat. Phlebogr.	Myelographie (inkl. CT), Ventrikulographie	Orale Applikation	MCU**	ERCP***	Hysterosalpingographie
Imagopaque	300		x	x	x	x	x	x	x	x			x			
Imagopaque	350	x	x	x	x	x	x	x	x				x			
lomeron	150			x ²		x	x	x	x ¹		x		x	x	x	
lomeron	250						x	x	x	x		x				
lomeron	300	x	x	x	x ³	x	x	x	x	x		x			x	x
lomeron	350	x	x	x	x ³	x	x		x							x
lomeron	400	x	x	x	x ³	x	x		x							
Jopamiro	200			x		x	x	x	x	x		x		x	x	x
Jopamiro	300			x	x	x	x	x	x	x		x		x	x	x
Jopamiro	370	x	x	x	x		x	x								
Melitrast	300			x	x		x	x	x	x						
Omnipaque	240			x ⁴	x	x	x	x	x			x		x		x
Omnipaque	300			x	x	x	x	x	x			x		x		x
Omnipaque	350			x		x	x	x	x					x		x
Optiray	160			x ²												
Optiray	240			x ⁵			x	x	x	x						
Optiray	300			x	x		x	x	x	x						
Optiray	320	x		x	x		x	x	x	x						
Optiray	350	x		x	x		x	x	x	x						
Scanlux	300	x ⁶	x ⁶	x ⁷	x		x	x	x	x						
Scanlux	340	x	x	x ⁸	x		x	x	x							
Ultravist	150			x ²	x ^{2,9}											
Ultravist	240					x	x	x	x	x		x				x
Ultravist	300				x	x	x	x	x	x						
Ultravist	370	x				x	x	x	x	x						
Xenetix	250 ¹⁰	x	x	x	x		x	x		x						
Xenetix	300	x	x	x	x		x	x	x							
Xenetix	350	x	x	x	x		x	x	x							

* Interventionen, Kavernosographien inkl.: Arthrographien, Ductographien, Sialographien

** MCU = retrograde Miktionszysturographie

*** ERCP = Endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie

¹ Für Infusions-Urographien

² 150 mg bzw. 160 mg Jod/ml nur bei digitaler Subtraktionsangiographie (DSA)

³ Arteriographien bei Kindern nur mit 300mg Jod/ml

⁴ 240 mg Jod/ml nur für Extremitätenangiographie empfohlen

⁵ 240 mg Jod/ml nur für Zerebralangiographie und DSA empfohlen

⁶ bei DSA-Technik

⁷ Scanlux 300 wird bei der DSA mittels intraarteriellen Injektion empfohlen

⁸ Scanlux 340 wird bei der DSA mittels intravenöser Injektion empfohlen

⁹ Wird zur Dialyseshuntkontrolle empfohlen

¹⁰ Für die Anwendung bei Kindern wird von Guerbet nur Xenetix 250 empfohlen

Tabelle 2.3-2: Anwendungsgebiete der KM mit einer Jodkonzentration von unter 200 mg Jod/ml entsprechend Herstellerangaben in der Austria-Codex Fachinformation [61]

Name	Konzentration J/ml	Kard. Angiogr. Erw.	Kard. Angiogr. Kinder	Angiographie (inkl. cerebr. Angiographie)	Periphere Arteriographie	Körperhöhlen*, Interventionen	CT (Ganzkörper)	CT Schädel	I.v. Anwendung (Urographie etc.)	Phlebographie	Digit. Subtrakt. Phlebogr.	Myelographie (inkl. CT), Ventrikulographie	Orale Applikation	MCU ^{9**}	ERCP ^{9***}	Hysterosalpingographie
Iomeron	150			x		x	x	x	x		x		x	x	x	
Optiray	160			x												
Ultravist	150			x	x											

Tabelle 2.3-3: Anwendungsgebiete der KM mit einer Jodkonzentration von 200 bis 300 mg Jod/ml entsprechend Herstellerangaben in der Austria-Codex Fachinformation [61]

Name	Konzentration J/ml	Kard. Angiogr. Erw.	Kard. Angiogr. Kinder	Angiographie (inkl. cerebr. Angiographie)	Periphere Arteriographie	Körperhöhlen*, Interventionen	CT (Ganzkörper)	CT Schädel	I.v. Anwendung (Urographie etc.)	Phlebographie	Digit. Subtrakt. Phlebogr.	Myelographie (inkl. CT), Ventrikulographie	Orale Applikation	MCU ^{9**}	ERCP ^{9***}	Hysterosalpingographie
Imagopaque	300		x	x	x	x	x	x	x				x			
Iomeron	250						x	x	x	x		x				
Iomeron	300	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x			x	x
Jopamiro	200			x		x	x	x	x	x		x		x	x	x
Jopamiro	300			x	x	x	x	x	x	x		x		x	x	x
Melitrast	300			x	x		x	x	x	x						
Omnipaque	240			x ⁴	x	x	x	x	x			x		x		x
Omnipaque	300			x	x	x	x	x	x			x		x		x
Optiray	240			x ⁵			x	x	x	x						
Optiray	300			x	x		x	x	x	x						
Scanlux	300	x ⁶	x ⁶	x ⁷	x		x	x	x	x						
Ultravist	240					x	x	x	x	x		x				x
Ultravist	300				x	x	x	x	x	x						
Xenetix	250	x	x	x	x		x	x		x						
Xenetix	300	x	x	x	x		x	x	x							

Tabelle 2.3-4: Anwendungsgebiete der KM mit einer Jodkonzentration von über 300 mg Jod/ml entsprechend Herstellerangaben in der Austria-Codex Fachinformation [61]

Name	Konzentration J/ml	Kard. Angiogr. Erw.	Kard. Angiogr. Kinder	Angiographie (inkl. cerebr. Angiographie)	Periphere Arteriographie	Körperhöhlen*, Interventionen	CT (Ganzkörper)	CT Schädel	i.v. Anwendung (Urographie etc.)	Phlebographie	Digit. Subtrat. Phlebogr.	Myelographie (inkl. CT), Ventrikulographie	Orale Applikation	MCU ^{***}	ERCP ^{***}	Hysterosalpingographie
Imagopaque	350	x	x			x	x	x	x				x			
Iomeron	350	x	x	x	x	x	x		x							x
Iomeron	400	x	x	x	x	x	x		x							
Jopamiro	370	x	x	x	x		x	x								
Omnipaque	350			x		x	x	x	x					x		x
Optiray	320	x		x	x		x	x	x	x						
Optiray	350	x		x	x		x	x	x	x						
Scanlux	340	x	x	x	x		x	x	x							
Ultravist	370	x				x	x	x	x	x						
Xenetix	350	x	x	x	x		x	x	x							

2.4 Präparatevergleich in der Literatur

im Folgenden: Vergleiche der Substanzen/Wirkstoffe

In Folge sollen die Publikationen, in denen nicht-ionische monomere Kontrastmittel miteinander verglichen werden, kurz vorgestellt werden. Da sich die Namen der Präparate teilweise von jenen in Österreich verwendeten unterscheiden, wurden die Substanzen mit der entsprechenden Konzentration, wie in den Arbeiten angegeben, wiedergegeben. Zusätzlich wurden in Klammer die Namen der in Österreich zugelassenen Präparate angeführt, um die Übersichtlichkeit zu gewährleisten. Diese Namen der Präparate entsprechen also *NICHT* notwendigerweise der in den Publikationen angeführten Spezialitätennamen. Auch die Herstellerangaben sind mitunter unterschiedlich, da einzelne Präparate in den verschiedenen Ländern durch unterschiedliche Lizenzinhaber vertrieben werden (z. B.: Omnipaque ist ein Präparat der Firma Amersham-Nycomed, wird in Österreich aber durch Schering vertrieben).

Vergleichende Arbeiten, die Josarcol (Melitrast) behandelten, wurden bei einer Literatursuche in der Medline nicht gefunden. Es fanden sich lediglich vier russische Artikel sowie eine vergleichende Arbeit über die Bindung an Humanserumalbumin [72, 115, 116, 148, 149].

2.4.1 Iomeprol vs. Iopentol

Jung et al. untersuchten in einer prospektiven randomisierten doppelblind Phase IV Studie den Unterschied zwischen Iomeprol (Iomeron) und Iopentol (Imagopaque), jeweils mit einem Jodgehalt von 350 mg/ml [66]. Untersucht wurde der Einfluss auf die Mikrozirkulation. Insgesamt wurden in jeder Gruppe 10 Patienten inkludiert, die einer Herz-Katheter-Angiographie unterzogen wurden. Die Analyse erfolgte mittels rheologischer Methoden. Es konnten zwei verschiedene Effekte beobachtet werden: (1) die hohe Viskosität (Iopentol = 12,3 mPa.sec) führte zu einer sofortigen Reduktion des Kapillarflusses. Im Falle von Iomeprol (Viskosität = 7,5 mPa.sec) konnte dieser Effekt nicht beobachtet werden. (2) Die KM-Moleküle verursachten eine morphologische Änderung in der Erythrozytenmembran. Es entstanden Echinozyten in Abhängigkeit der Osmolarität des KM. Das Maximum der Geschwindigkeitsreduktion wurde 30 Sekunden nach KM-Applikation erreicht. Das visköse KM (Iopentol) führte zu einer signifikanten Verminderung der Flussgeschwindigkeit um etwa 46,8 % ($p < 0,0001$). Dieser Effekt hielt für etwa 150 Sekunden an. Nach der Applikation des weniger viskosen Iomeprol konnte keine signifikante Änderung der Flussgeschwindigkeit nachgewiesen werden ($p = 0,2759$).

In einer weiteren Studie aus Deutschland wurden die Schmerz- und Hitzesensationen in einer Doppelblindstudie erfasst [99]. Hier wurden ebenfalls Präparate mit Jodkonzentrationen von 350 mg/ml untersucht. Diese Studie schnitt zwar eindeutig zu Gunsten des Iomeprols (Iomeron) ab, es muss allerdings erwähnt werden, dass einer der Autoren Mitarbeiter der Firma Bracco-Byk-Gulden GmbH (Konstanz, BRD) war, weshalb die Bewertung der Ergebnisse sicherlich problematisch ist.

Vergleich: 350 mg/ml bei Herzkatheter-Angiographie

geringe Unterschiede in der Viskosität

Iopentol +

geringe Unterschiede bei Schmerz- und Hitzesensationen

Iomeprol +

2.4.2 Iomeprol vs. Jopamidol

Kardioangiographie

In einer vergleichenden Studie zwischen Iomeprol 400 (Iomeron) und Jopamidol 370 (Jopamiro, Scanlux) konnte während der Linksventrikulographie ein signifikant geringerer Einfluss von Jopamidol 370 auf die Linksventrikelfunktion des Herzens beobachtet werden als mit Iomeprol 400 [35]. Eine andere Studie konnte diesen Effekt allerdings nicht bestätigen [184].

widersprüchliche Ergebnisse

Nierenangiographie

Eine italienische Arbeitsgruppe verglich Iomeprol 150 (Iomeron) und Jopamidol 150 (Jopamiro, Scanlux) bei 40 Patienten, die einer intra-arteriellen digitalen Subtraktionsangiographie bei bestehender arterieller Hypertension unterzogen wurden [153]. Die Bildqualität wurde bei der Iomeprolgruppe in 87,8 % als diagnostisch bewertet, in der Iomeprolgruppe bei 84,5 %. Die KM wurden gleich gut vertragen. In beiden Gruppen zeigte sich keine Änderung der Vitalzeichen, weder im Labor noch im EKG.

keine Unterschiede bei Bildqualität

Gerinnung

In einer an 40 Patienten durchgeführten Studie konnten bezüglich der Gerinnungseffekte keine Unterschiede zwischen Iomeprol und Jopamidol gemessen werden. Bei beiden Produkten kam es zu keiner Veränderung der Thrombinzeit, Prothrombinzeit, Thromboplastinzeit, Fibrinogen-Euglobulinlyse-Zeit, Plasmathromboplastin und Plasminogen-Aktivator Inhibitor vor bzw. nach KM-Applikation [23].

keine Unterschiede

2.4.3 Iopromid vs. Iohexol

Myelographie

keine Unterschiede bei Bildqualität

In einer Multicenterstudie wurden unter der Leitung der Firma Schering die KM Iopromid 240 und Iohexol 240 in der Myelographie verglichen [2]. Laut Angabe der Autoren wurde die Studie doppelblind, prospektiv und randomisiert durchgeführt. Die 422 Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert, sodass 278 Patienten in der Iopromid und 144 Patienten in der Iohexolgruppe waren. Beide KM zeigten gute Ergebnisse bezüglich der Bildqualität.

keine Unterschiede bei Unverträglichkeiten

Transiente EEG-Veränderungen zeigten sich bei drei Patienten der Iopromidgruppe und bei einem der Iohexolgruppe. Die Gesamtrate der Unverträglichkeiten wurden für Iopromid mit 16,9 % und für Iohexol mit 14,0 % angegeben. Die Autoren gaben die KM-assoziierten Unverträglichkeitsreaktionen mit 7,2 % in der Iopromidgruppe und mit 7,7 % in der Iohexolgruppe an. Wie diese Zuordnung getroffen wurde, geht allerdings aus der Arbeit nicht hervor.

2.4.4 Iomeprol vs. Iohexol

Rheologie

keine Unterschiede bei Erythrozyten

Den Effekt auf die Erythrozytenoberfläche und die damit in Zusammenhang stehenden rheologischen Eigenschaften untersuchte eine japanische Gruppe mit Iomeprol (Iomeron) und mit Iohexol (Omnipaque) [58]. In dieser in-vitro Studie konnte mit keiner Substanz eine Veränderung an der Erythrozytenoberfläche nachgewiesen werden.

2.4.5 Iomeprol vs. Iopromid

Computer Tomographie

große Multicenterstudie: Firmenstudie

Eine doppelt-verblindete randomisierte Multicenter Vergleichs- Phase IV Studie präsentierte E. Schmiedel, ein Mitarbeiter der Firma Bracco-Byk Gulden (Konstanz) 1997 [145]. In dieser Arbeit wird Iomeprol (Iomeron) mit Iopromid (Ultravist) an 1.200 Patienten in sechs Kliniken miteinander verglichen. Ultravist galt zum Zeitpunkt dieser Studie bereits seit 10 Jahren als gut verträgliches KM. Es wurden CTs von Schädel, Thorax und Abdomen durchgeführt. Je nach Zentrum und Untersuchung betrug das applizierte KM-Volumen 50–200 ml mit einer Flussgeschwindigkeit von 0,5–3,0 ml/sec. Die Gruppen waren mit jeweils 600 Patienten gleich groß. Beiden Gruppen wurde KM mit einer Konzentration von 300 mg/ml appliziert. Die kontrastmittelbedingten Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle angeführt.

CTs mit 300 mg/ml, aber unterschiedlichen KM- Volumina (50–200ml)

Nebenwirkungsrate in den 6 Kliniken sehr unterschiedlich, geringer aber bei Iomeprol

Die Geschlechtsverteilung war bei beiden Präparaten in etwa gleich. Allerdings war die Nebenwirkungsrate in den sechs Zentren sehr unterschiedlich. In drei Zentren lag die Inzidenz der Nebenwirkungen für beide Präparate über 50 %, in 2 Zentren davon über 60 %. Über die Gründe kann hier nur gemutmaßt werden, mit allergrößter Wahrscheinlichkeit ist aber wohl die Intensität der Befragung ein wesentlicher Faktor. In zwei Zentren war kein Unterschied zwischen den beiden Präparaten erkennbar, wobei in einem die Inzidenz für beide Präparate bei etwa 38 % ($p = 1,0$) lag, im zweiten Fall betrug die Inzidenz für beide Präparate fast 80 % ($p = 0,9$). Insgesamt konnte jedoch eine signifikant geringere Nebenwirkungsrate für das Präparat Iomeprol identifiziert werden

($p = 0,0005$). Angesichts der Firmenzugehörigkeit des Autors sind diese Ergebnisse aber naturgemäß schwierig zu beurteilen, wengleich laut Angaben des Autors das Projekt nach den EU-GCP Richtlinien durchgeführt wurde, d. h. mehrere Ethikkommissionen befasst wurden und die Studie vor Ort durch Studienmonitore betreut wurde.

Tabelle 2.4-1: Kontrastmittelbedingte Nebenwirkungen aus [145]

Symptome	Iomeprol 300 (Iomeron, Bracco) (n = 600)		Iopromid 300 (Ultravist, Schering) (n = 600)	
	Schwer	Gesamt	Schwer	Gesamt
Hitzegefühl	3	225	10	292
Geschmackssensation	1	95	2	96
Verstopfte Nase	0	6	0	5
Niesen	0	3	0	7
Speichelfluss	0	0	0	1
Erbrechen	0	4	2	5
Übelkeit	2	22	4	28
Hautreaktion	0	21	0	22
Dyspnoe	0	4	1	8
Bronchospasmus	0	0	0	1
Symptomnennungen	6	380	19	465
Anzahl der Patienten mit Nebenwirkungen	279 (46,5 %)		339 (56,5 %)	

„Schwer“ = beherrschend, dringender Wunsch nach Besserung;

„Gesamt“ = sämtliche Nebenwirkungen, unabhängig von der Intensität der Reaktion

$p = 0,0005$

I.v. Urographie

Harding et al. publizierten 1994 im European Journal of Radiology eine Arbeit, in der sie Iomeprol 350 (Iomeron) und Iopromid 350 (Ultravist) bei 100 Erwachsenen, die einer intravenösen Urographie unterzogen wurden, verglichen [49]. Jeweils 50 Patienten erhielten 50 ml des jeweiligen KM. Die Injektion war bei allen Patienten in spätestens 30 Sekunden beendet. Alle Patienten wurden über 1 Stunde nach KM-Applikation beobachtet. In beiden Gruppen wurden fast alle Aufnahmen als gut oder exzellent bewertet. Auch bei den beobachteten KM-Unverträglichkeiten zeigten sich keine Unterschiede.

keine Unterschiede bei Bildqualität

und bei Unverträglichkeiten

Jopamidol vs. Iohexol

Koronarangiographie

Eine finnische Gruppe verglich die beiden nicht-ionischen monomeren KM Iohexol 300 (Omnipaque) und Jopamidol 300 (Jopamiro, Scanlux) mit dem niedrigosmolaren ionischen KM Ioxaglate 320 (Hexabrix) in einer doppelt-verblindeten Studie an 300 Patienten [156]. Bezüglich der Bildqualität konnten zwischen den drei KM keine Unterschiede entdeckt werden. Nach KM-Applikation in die Koronararterien wurden keine signifikanten Unterschiede beim systolischen Druck, PR-Intervall bzw. den Extrasystolen beobachtet. Eine signifikante Steigerung der Ioxaglate Gruppe zeigte sich im Vergleich zu den beiden

keine Unterschiede bei Bildqualität

nicht-ionischen KM bezüglich der Verlängerung des QT-Intervalls ($p = 0,0001$). Auch die ST-Strecken Depression war am stärksten nach der Verabreichung des ionischen KMs. Die nicht-ionischen KM zeigten hier keine bzw. minimale Unterschiede (siehe Tabelle 2.4-2). Die Herzfrequenz nahm bei allen Patienten ab, am stärksten allerdings in der Jopamidolgruppe ($p = 0,02$).

**keine Unterschiede
bei kardiologischen
Veränderungen**

**sowie bei
Unverträglichkeiten**

Die Inzidenz der Unverträglichkeitsreaktionen differierte zwischen den nicht-ionischen KM nicht wesentlich und betrug nach Jopamidol-Applikation 3 %, nach Iohexol 2 %. Sie war insgesamt deutlich niedriger als nach Verabreichung des ionischen KMs (21 %). Bei einem Patienten aus der Jopamidolgruppe wurde ein schwerer Zwischenfall beobachtet. Hier traten Thoraxschmerzen, Bradykardie und schlussendlich Kammerflimmern auf, sodass eine Reanimation notwendig wurde. Wie die Autoren allerdings richtig bemerken, ist es schwierig zu beurteilen, ob dieser Zwischenfall tatsächlich durch das KM oder durch die Manipulation des Katheters an den Herzkranzgefäßen hervorgerufen wurde, was als eher wahrscheinlich anzusehen ist [156].

Tabelle 2.4-2: Vergleich dreier niedrigosmolarer KM aus [156]

KM	Ioxaglate 320 ionisch	Iohexol 300 nicht-ionisch	Jopamidol 300 nicht-ionisch
Herzfrequenz, durchschnittl. Änderungen (Schläge/min)	- 1,1	- 1,7	- 2,3
Systolischer Druck, durchschnittl. Änderung (mm Hg)	- 3,3	- 3,4	- 3,5
Diastolischer Druck, durchschnittl. Änderung (mm Hg)	- 0,6	- 0,6	- 1,8
ST-Strecken Depression, (KM in rechte Koronararterie), durchschnittl. (mm)	- 0,7	- 0,1	- 0,1
ST-Strecken Depression, (KM in linke Koronararterie), durchschnittl. (mm)	- 0,3	- 0,2	- 0,1
PR- Strecken Änderung, durchschnittl. (ms)	+ 1,1	+ 0,5	+ 0,4
QT-Intervall Änderung, durchschnittl. (ms)	+ 17,5	+ 8,1	+ 8,7
Unverträglichkeitsreaktionen	21	3	2
Schwere Unverträglichkeitsreaktionen	1	0	1

2.4.6 Iopentol vs. Iohexol

Firmenstudien

Im Jahre 1994 erschienen in einem Supplementband der Zeitschrift European Radiology und in der Acta Radiologica mehrere Artikel, in denen Iopentol (Imagopaque) und Iohexol (Omnipaque) bei verschiedenen Anwendungen miteinander verglichen wurden. Beide Präparate werden primär von Amersham-Nycomed erzeugt, dennoch erscheint es problematisch, dass in allen Artikeln Mitarbeiter der Firma als Co-Autoren auftreten. In Österreich wird das Präparat Omnipaque nicht durch Amersham, sondern durch Schering vertrieben.

Weiters erschien 1997 ein Supplementband zum Journal European Radiology, in dem verschiedene Publikationen zum KM Iopentol (Imagopaque) publiziert wurden. Auch hier waren bei allen Publikationen Mitarbeiter der Firma Nycomed vertreten [31–33, 43, 79, 82, 86, 113, 122, 128, 134, 175, 178].

Kardioangiographie bei Kindern

M. Kunnen von der Röntgenabteilung der Universitätsklinik in Gent, Belgien, verglich gemeinsam mit zwei Mitarbeitern der Firma Nycomed Iopentol 350 (Imagopaque) und Iohexol 350 (Omnipaque) bei 73 Kindern, die einer Kardioangiographie unterzogen wurden [82]. 35 Kinder erhielten Iopentol, 38 Iohexol. Das Durchschnittsalter lag bei 3,3 bzw. 3,5 Jahren. Auch bei Gewicht und Körpergröße zeigten sich keine nennenswerten Unterschiede. Die Bildqualität aller Untersuchungen wurde als gut oder exzellent bewertet. Allerdings wurden 94 % der Iopentol-Untersuchungen mit exzellent bewertet, die Untersuchungen mit Iohexol „nur“ zu 84 %.

KM-assozierte Unverträglichkeitsreaktionen zeigten sich in der Iopentolgruppe bei 8,6 % (n = 3) der Kinder, in der Iohexolgruppe bei 5,3 % (n = 2). Hitzeempfindungen wurden bei 11,4 % (n = 4) nach Iopentolapplikation beobachtet, und bei 13,2 % (n = 5) nach Iohexolgabe.

Keine Unterschiede zeigten sich im EKG.

I.v. Urographie bei Kindern

P. Lanning und O. Brekke verglichen in einer Doppelblindstudie Iopentol 300 (Imagopaque), Iohexol 300 (Omnipaque) und das ionische KM Ditrizoat 292 (Urografin) bei 96 Kindern bezüglich Bildqualität und Sicherheit [86]. Einschränkung muss auch bei dieser Arbeit eingewandt werden, dass O. Brekke Mitarbeiter der Firma Nycomed Imaging in Oslo ist. 18 Kinder waren unter 1 Jahr alt (durchschnittliches Alter: 0,4 Jahre). Diese bekamen ausschließlich nicht-ionische KM. 78 Kinder waren zwischen 1 und 10 Jahre alt. Von diesen bekamen 38 Kinder (durchschnittliches Alter 5,0 Jahre) Iopentol, die zweite Gruppe mit 38 Kindern (durchschnittliches Alter: 5,2 Jahre) bekam Ditrizoat.

Bezüglich der Verträglichkeit zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie bei Erwachsenen. Bei 25,6 % der Kinder mit einem Alter zwischen 1 und 10 Jahren, die das ionische KM erhielten, wurden Unverträglichkeitsreaktionen festgestellt, nach Applikation des nicht-ionischen KMs lediglich bei 2,6 %. Bei den Kindern unter 1 Jahr wurden keine Unverträglichkeiten gesehen.

Die Bildqualität wurde bei allen Untersuchungen als diagnostisch gut bewertet.

I.v. Urographie

Bereits 1990 wurde im Clinical Radiology eine Phase III Studie publiziert, in der Iopentol 300 (Imagopaque) mit Iohexol 300 (Omnipaque) verglichen wurde [130]. Insgesamt wurden 300 Patienten in diese Doppelblindstudie inkludiert. In keiner der Gruppen wurden Änderungen des Blutdrucks bzw. klinisch relevante Änderungen der Herzfrequenz entdeckt. Unverträglichkeiten zeigten sich bei 5 % der Iohexol- und bei 8 % der Iopentolpatienten.

Kein Unterschied konnte bezüglich der Bildqualität entdeckt werden. Alle Filme wurden als gut oder exzellent beurteilt.

Computer Tomographie bei Kindern

L. M. Wiklund von der kinderradiologischen Abteilung des Östra-Hospitals in Göteborg, Schweden, publizierte gemeinsam mit Mitarbeitern der Firma Nycomed Ergebnisse bezüglich der Anwendung von Iopentol 300 (Imagopaque) und Iohexol 300 (Omnipaque) bei 110 Kindern [186]. Laut Angaben der Autoren wurde die Studie doppelblind und randomisiert durchgeführt. Beurteilt wurden Bildqualität und Verträglichkeit der KM. Die Kinder waren im Schnitt 10,7 Jahre (Iopentol; range: 1,2–17,3) bzw. 8,6 Jahre (Iohexol; range 0,9–17,9) alt. Es wurden 2 ml KM pro kg Körpergewicht bis zu einer oberen Grenze

minimale Unterschiede bei Bildqualität

und bei Unverträglichkeit

keine Unterschiede bei Bildqualität

und bei Unverträglichkeit

keine Unterschiede bei Bildqualität, minimale bei Unverträglichkeit

Iohexol +

keine Unterschiede bei Bildqualität,

bei kardiologischen Veränderungen, ...

... aber kleine
Unterschiede bei
Unverträglichkeiten

Iopentol -

von 100 ml intravenös appliziert. Die Kinder wurden nach der Untersuchung für 24 Stunden observiert. Keine signifikanten Änderungen zeigten Herzfrequenz und Blutdruck. Auch die Auswertung der Unverträglichkeitsreaktionen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Allerdings traten 2 als „schwer“ bezeichnete Unverträglichkeiten (1 x Übelkeit, 1 x Erbrechen) nach der Verabreichung von Iopentol auf.

Die Bildqualität wurde bei beiden Gruppen als gut bis exzellent bewertet.

Thrombozytenfunktion

Wie bereits oben erwähnt, zeigten Iopentol und Iohexol jeweils in einer Konzentration von 350 mg Jod/ml keine klinisch relevanten Veränderungen der Thrombozytenfunktion bzw. der Hämostase [162].

2.4.7 Iopentol vs. Iopromid

Computer Tomographie

Multicenterstudie in
8 Kliniken:
Firmenstudie

CTs mit 300 mg/ml,
100 ml

kein Unterschied bei
Bildqualität

aber Unterschiede bei
Unverträglichkeiten

Iopentol +

Eine spanische Multicenterstudie verglich Iopentol (Imagopaque) mit Iopromid (Ultravist) jeweils in einer Konzentration von 300 mg J/ml bei 518 Patienten, die ein Abdomen-CT bekamen, bezüglich diagnostischer Wertigkeit und Nebenwirkungen [32]. Auch an dieser Arbeit ist einschränkend zu bemerken, dass Erstautor und Seniorautor Mitarbeiter der Firma Nycomed waren. Immerhin sind die beiden Co-Autoren renommierte Wissenschaftler, die von bekannten akademischen Institutionen kommen (L. Martí-Bonmati und C. L. Ronchera-Oms, Valencia). An dieser Multicenterstudie nahmen 8 Krankenhäuser teil. Es wurden entweder 100 ml Imagopaque 300 oder Ultravist 300 appliziert. Die Flussrate betrug je nach Institution zwischen 1 und 2 ml/sec. Einschränkend war, dass zum damaligen Zeitpunkt noch nicht in allen Abteilungen Motorspritzen zur Verfügung standen und bei einigen Untersuchungen das KM manuell appliziert wurde.

Beschwerden wurden in beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied dokumentiert (Iopentol 44,8 %, Iopromid = 49,4 %, $p = 0,33$). Allerdings konnte unter den weiblichen Patienten eine niedrigere Nebenwirkungsrate nach Iopentolapplikation festgestellt werden (38,4 % vs. 54,7 %; $p = 0,04$). Wenn man lediglich die Anzahl der Patienten berücksichtigt, bei denen eine oder mehrere Nebenwirkungen dokumentiert wurden, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Iopentol (2,3 % vs. 8,9 %; $p = 0,001$). Die qualitative Analyse der Scans zeigte keinen Unterschied zwischen den KM [32].

2.4.8 Iobitridol vs. Iohexol

Computer Tomographie

kein Unterschied bei
Bildqualität und

bei Unverträglichkeit

Legman et al. untersuchten in einer 2001 publizierten Studie ihre Ergebnisse bezüglich Sicherheit und diagnostischer Effektivität von Iobitridol 300 im Vergleich zu Iohexol 300 [90]. Insgesamt wurden 146 Patienten randomisiert. Die Bildqualität wurde in der Iohexolgruppe zu 94 % mit gut oder sehr gut bewertet, in der Iobitridolgruppe zu 97 % ($p = 0,74$). Der Vergleich des Enhancements der Leber, Pfortader und Aorta zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den KM.

Die klinische Toleranz oder Verträglichkeit wurde mittels Fragebogen analysiert, in welchem die Patienten ihre Befindlichkeit von sehr gut (= 10) bis sehr

schlecht (= 1) einschätzten. Die durchschnittliche Befindlichkeit wurde von der Iohexolgruppe mit 8,8 und von der Iobitridolgruppe mit 8,6 angegeben. Auch hier zeigte sich keinerlei statistische Signifikanz ($p = 0,82$).

2.4.9 Iobitridol vs. Jopamidol

Kardioangiographie bei Kindern

Eine französische Gruppe verglich die Sicherheit und diagnostische Effektivität von Iobitridol 350 (Xenetix) mit Jopamidol 370 (Jopamiro) an insgesamt 80 Kindern [137]. Einen signifikanten Unterschied konnte weder bezüglich diagnostischer Wertigkeit noch bezüglich Sicherheit festgestellt werden.

keine Unterschiede

2.4.10 Iopromid vs. Jopamidol vs. Iohexol

Im Mai 1994 kam ein Supplementband zum Journal Investigative Radiology heraus, in dem mehrere Publikationen erschienen, die Iopromid (Ultravist) in den verschiedenen Anwendungen mit Jopamidol (Scanlux, Jopamiro) und Iohexol (Omnipaque) oder mit Jopamidol (Scanlux, Jopamiro) und Ioversol (Optiray) verglichen. Die einzelnen Publikationen sind hier kurz wiedergegeben:

Phlebographie

Eine britische Gruppe verglich Iopromid (Ultravist) und Jopamidol (Scanlux, Jopamiro) jeweils in einer Konzentration von 300 mg/ml bei 50 Patienten, bei denen eine Beinphlebographie durchgeführt wurde [169]. Bei jedem Patienten wurde ein Bein mittels Iopromid, das zweite mittels Jopamidol untersucht. Nach Iopromid-Applikation wurden von 12 %, nach Jopamidol Applikation von 14 % Schmerzen angegeben. Ein statistisch signifikanter Unterschied war somit nicht gegeben.

kein Unterschied bei Bildqualität und

bei Unverträglichkeit

Alle Phlebogramme wurden als diagnostisch und qualitativ gleichwertig beurteilt.

Computer Tomographie

Goldberg et al. verglichen Iopromid (Ultravist), Jopamidol (Scanlux, Jopamiro) und Iohexol (Omnipaque) bei 190 Patienten, die einer CT unterzogen wurden [45]. Die Studie wurde in 4 amerikanischen und einem britischen Zentrum durchgeführt. 95 Patienten wurde Iopromid 300 verabreicht, 55 Patienten erhielten Jopamidol 300 und 40 Patienten Iohexol 300. Die applizierte KM-Menge betrug in der Iopromidgruppe $130,7 \pm 27,2$ mg I/ml, in der Jopamidolgruppe $138 \pm 28,9$ mg I/ml und in der Iohexolgruppe $124,6 \pm 25,7$ mg I/ml ($p > 0,9$).

Bezüglich der Bildqualität konnte zwischen den drei KM kein Unterschied beobachtet werden. Zumindest 95 % der Untersuchungen in jeder Gruppe wurden als exzellent oder gut bewertet.

kein Unterschied bei Bildqualität, ...

Kein Unterschied zeigte sich zwischen Iopromid und Jopamidol bezüglich Unverträglichkeitsreaktionen. Diese traten jeweils bei 2,5 % der Patienten auf. Deutlich höher war hingegen die Unverträglichkeitsrate in der Iohexolgruppe mit 15 %, von denen eine schwerwiegend war.

... aber bei Unverträglichkeit: Iopromid +, Jopamidol + Iohexol -

Kardioangiographie

**kein Unterschied bei
Bildqualität und**

bei Unverträglichkeit

Bergelson et al. vom Northwestern Memorial Hospital in Chicago verglichen in einer Phase II und Phase III Studie die diagnostische Wertigkeit und Verträglichkeit von Iopromid 370 (Ultravist) im Vergleich zu Iohexol 350 (Omnipaque) und Jopamidol (Scanlux, Jopamiro) [16]. Hierzu wurden 2 Doppelblind-Untersuchungen mit 41 bzw. 120 Patienten ausgewertet, bei denen eine Koronarangiographie oder Ventrikulographie durchgeführt wurde. In einem ersten Versuch wurde den randomisierten Patienten Iopromid oder Jopamidol verabreicht. Im zweiten Teil der Studie wurde 120 Patienten an drei verschiedenen Zentren je zur Hälfte Iopromid und Iohexol appliziert. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Verträglichkeit gefunden werden. Auch bezüglich Schmerz- und Hitzesensationen oder Blutdruckänderungen gab es keine wesentlichen Änderungen. Die Auswertung der laborchemischen Daten zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass zwischen Iopromid und den Vergleichspräparaten kein klinisch relevanter Unterschied bezüglich diagnostischer Aussagekraft und Sicherheit bestehe.

Aortographie und Viszeralangiographie

**kein Unterschied bei
Bildqualität und**

bei Unverträglichkeit

Eine Arbeitsgruppe aus North Carolina untersuchte ebenfalls in zwei randomisierten Studien die diagnostische Aussagekraft und Sicherheit von Iopromid 370 (Ultravist) im Vergleich zu Iohexol 350 (Omnipaque) und Jopamidol 370 (Scanlux, Jopamiro) bei insgesamt 161 Patienten, die einer Aortographie der abdominalen Aorta oder der Viszeralgefäße unterzogen wurden [36]. Auch in dieser Studie konnten keine statistisch oder klinisch signifikanten Unterschiede bezüglich der diagnostischen Wertigkeit und Sicherheit nachgewiesen werden.

Periphere Arteriographie

**kein Unterschied bei
Bildqualität und**

bei Unverträglichkeit

Eine Autorengruppe vom George Washington University Center untersuchte die drei KM in einer Doppelblindstudie bezüglich Verträglichkeit und diagnostischer Wertigkeit bei 81 Patienten, die eine Arteriographie der peripheren Gefäße mit einer Jodkonzentration von jeweils 300 mg/ml bekamen [30]. Die Untersuchung wurde an drei Zentren durchgeführt, die demographischen Daten der Patienten waren im Wesentlichen gleich. Die Autoren konnten auch in dieser Studie keine Unterschiede zwischen der diagnostischen Wertigkeit und der Sicherheit der drei Einzelpräparate feststellen.

Cerebralangiographie

**deutlicher Unterschied
bei Unverträglichkeiten:
Iopromid +
Iohexol –
Jopamidol –**

Haughton et al. inkludierten 173 Patienten, die einer Cerebralangiographie unterzogen wurden, in eine Studie, die an zwei amerikanischen Zentren durchgeführt wurde [51]. Hier gab es doch einen deutlichen Unterschied zwischen der Verträglichkeit von Iopromid 300 (Ultravist), Iohexol 300 (Omnipaque) und Jopamidol 300 (Scanlux, Jopamiro). Insgesamt zeigten sich lediglich bei 21 % der Patienten nach Iopromid Verabreichung eine Unverträglichkeitsreaktion, bei den Vergleichspräparaten waren es bis zu 47 %.

Tabelle 2.4-3: Unverträglichkeitsreaktionen nach Applikation von Iopromid, Iohexol oder Jopamidol bei 173 Angiographien der Cerebralgefäße, aus [51]

Unverträglichkeitsreaktion	Iopromid n = 87 (%)	Vergleichspräparate gepooht, n = 87 (%)	Iohexol n = 87 (%)	Jopamidol n = 47 (%)
Patienten, die 1 oder mehrere Reaktionen berichteten	18 (21)	38 (44)	16 (41)	22 (47)
Lichtsensationen	10 (11)	15 (17)	5 (13)	10 (47)
Kopfschmerzen	5 (6)	11 (13)	6 (15)	5 (11)
Parästhesien	2 (2)	1 (1)	1 (3)	0
Hypotension	1 (1)	0	0	0
Übelkeit	1 (1)	10 (12)	6 (15)	4 (9)
Übelkeit und Erbrechen	1 (1)	0	0	0
Erbrechen	1 (1)	3 (3)	1 (3)	2 (4)
Vermeehrt Speichelfluss	1 (1)	0	0	0
Schwindelgefühl	1 (1)	5 (6)	0	5 (11)
Hypästhesie	1 (1)	1 (1)	0	1 (2)
Pruritus	1 (1)	0	0	0
Geschmackssensation	0	0	0	0
Fieber	0	1 (1)	0	1 (2)
Angina pectoris	0	1 (1)	1 (3)	0
Erhöhtes Kreatinin	0	1 (1)	0	1 (2)
Schwitzen	0	3 (3)	2 (5)	1 (2)

Setzt man ein Signifikanzniveau von $p = 0,05$ fest (was in dieser Studie nicht gemacht wurde), zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen Iopromid und den gepoolten Vergleichspräparaten bei folgenden Unverträglichkeitsreaktionen: Kopfschmerzen ($p = 0,029$) und Übelkeit ($p = 0,001$). Die Autoren erklären nicht, warum es bei ihrer Studiengruppe zwar zu signifikant häufigeren Übelkeitsreaktionen in der gepoolten Vergleichsgruppe kam (1 % vs. 12 %), aber Übelkeit und Erbrechen nur bei einem Patienten nach Iopromidapplikation und bei keinem nach Verabreichung der Vergleichspräparate kam. Bei einem Patienten wird nach Iohexolapplikation ein Angina pectoris Anfall berichtet. Hier ist der direkte Zusammenhang zwischen KM und Effekt zumindest diskussionswürdig, die Autoren dieser Arbeit gehen aber nicht näher darauf ein. In der Diskussion der Publikation weisen sie lediglich darauf hin, dass laborchemische Parameter, EKG, EEG, physikalische Untersuchung und Vitalzeichen keine signifikanten Unterschiede zeigten. Eine Studie, die diese Daten bestätigte, ist nicht erschienen.

Bezüglich der Bildqualität fanden die Untersucher keine Differenz zwischen den Präparaten.

kein Unterschied bei Bildqualität

2.4.11 Iohexol vs. Jopamidol vs. Iobitridol

I.v. Urographie

Eine Gruppe vom Universitätsspital in Basel und Kantonsspital in Luzern verglich Iobitridol 350 (Xenetix), Iohexol 350 (Omnipaque) und Jopamidol 370 (Jopamiro) bezüglich diagnostischer Effektivität und Sicherheit bei 120 Patienten [40]. Es zeigten sich etwas mehr Unverträglichkeitsreaktionen nach Jopamidol und Iobitridol als nach Iohexol, diese waren aber durchwegs durch eine erhöhte Frequenz der Hitzesensationen bedingt.

geringer Unterschied bei Unverträglichkeit:

Jopamidol -

Tabelle 2.4-4: Vergleich der Unverträglichkeitsreaktionen nach Applikation von Iobitridol, Jopamidol und Iohexol [34]

Reaktion	Iobitridol (n = 60)	Jopamidol (n = 29)	Iohexol (n = 30)
Hitzesensation	11 (18 %)	7 (24 %)	3 (10 %)
Reaktion an Injektionsstelle	1 (2 %)	0	1 (3 %)
Übelkeit	0	2 (8 %)	0
Erbrechen	0	1 (3 %)	0
Bauchschmerzen	1 (2 %)	0	0
Muskelschwäche	0	1 (3 %)	0
Geschmacksverlust	0	0	1 (3 %)
Insgesamt	13 (22 %)	11 (38 %)	4 (13 %)

Schließt man die Hitzesensationen aus, zeigt sich eine gering erhöhte Unverträglichkeit für Jopamidol.

2.4.12 Iopromid vs. Jopamidol vs. Ioversol

I.v. Urographie

**kein Unterschied bei
Bildqualität und**

bei Unverträglichkeit

In einer 1994 erschienenen, bereits erwähnten, Studie wurden die Kontrastmittel Iopromid (Ultravist), Jopamidol (Jopamiro, Scanlux) und Ioversol (Optiray) in intravenöser Urographie getestet [117]. Es wurde bei 100 Patienten Iopromid, bei 60 Jopamidol und bei 40 Ioversol appliziert.

Bei der Beurteilung der Unverträglichkeiten zeigte sich zwar keine signifikante, aber eine tendenziell schlechtere Bewertung von Iopromid. Insbesondere war eine als schwer zu bezeichnende KM-Reaktion, ein Ödem im Gesichtsbereich, lediglich bei diesem KM zu beobachten.

Bezüglich der Bildqualität konnte kein Unterschied festgestellt werden. Eine KM-induzierte Nephropatie wurde ebenfalls nicht beobachtet.

Tabelle 2.4-5: KM induzierte Unverträglichkeiten aus [117]

	Iopromid	Jopamidol	Ioversol
Patienten insgesamt	100	60	40
Unverträglichkeitsreaktionen	11 (11 %)	5 (8 %)	4 (10 %)
Übelkeit	3 (3 %)	0	4 (10 %)
Exanthem	2 (2 %)	1 (2 %)	1 (3 %)
Gesichtsödem	1 (1 %)	0	0
Übelkeit und Erbrechen	2 (2 %)	1 (2 %)	0
Erbrechen	2 (2 %)	1 (2 %)	0
Urtikaria	1 (1 %)	0	0
Geschmackssensationen	1 (1 %)	0	0
Reaktionen an der Injektionsstelle	0	0	1 (3 %)
Pruritus	0	1 (2 %)	0
Rhinitis	0	1 (2 %)	0
Schwindel	0	0	1 (3 %)

Cerebrale Angiographie

Weiss et al. verglichen Iopromid 150, Ioversol 160 und Jopamidol 128 bei 150 Patienten, die einer Angiographie der HirngefäÙe unterzogen wurden [183]. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass diese KM zwar für die periphere und viszerale DSA ausreichend seien, die geringe Konzentration aber für eine adäquate Kontrastierung der cerebralen GefäÙe nicht ausreiche.

**zu geringe
Kontrastierung**

2.5 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

- Die untersuchten Kontrastmittel zeigen in ihren pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften keine wesentlichen Unterschiede. Alle monomeren tri-jodierten nicht-ionischen wasserlöslichen Kontrastmittel werden fast zur Gänze via glomeruläre Filtration und ohne wesentliche tubuläre Reabsorption ausgeschieden. Die fäkale Ausscheidung kann beim nierengesunden vernachlässigt werden, nimmt aber mit zunehmender renaler Funktionseinschränkung zu.
- Insgesamt gelten die untersuchten Kontrastmittel als sicher. Die Unverträglichkeitsreaktionen sind in den Studien sehr gering, bei gleichzeitiger hoher diagnostischer Wertigkeit. Man kann aber davon ausgehen, dass mit zunehmender Jodkonzentration die Wahrscheinlichkeit der Unverträglichkeitsreaktionen zunimmt und dass zu geringe Konzentration die Bildqualität negativ beeinflusst.
- Mehrere klinische Studien konnten zeigen, dass, sofern der Jodgehalt der verschiedenen nicht-ionischen niederosmolaren monomeren Präparate gleich ist und ähnliche Applikationsprotokolle bei der intravasalen Anwendung verwendet werden, allenfalls minimale und offenbar nicht reproduzierbare Unterschiede bzgl. Bildqualität aber auch Sicherheit bestehen [159]. Somit bestehen, gemäß der derzeit zur Verfügung stehenden Literatur, keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen nicht-ionischen monomeren KM.
- Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Produkte Melitrast und Scanlux in keiner vergleichenden Studie analysiert wurden. Beim Produkt Scanlux kann man aber davon ausgehen, dass es sich ähnlich wie das Produkt Jopamiro verhält. Über beide Produkte liegen auch keine negativen Berichte bezüglich Sicherheit und Bildqualität vor.
- Eine Ausnahme stellt die intrathekale Anwendung dar. Hier dürfen nur einzelne Präparate und von diesen auch nur bestimmte Konzentration angewandt werden.

**gleiche
pharmakokinetische
und -dynamische
Eigenschaften :
renale Ausscheidung**

**kaum Unterschiede bei
Bildqualität und**

bei Unverträglichkeiten

**keine klinisch relevanten
Unterschiede zwischen
nicht-ionischen
monomeren Substanzen**

**keine Vergleichsdaten zu
Melitrast und Scanlux**

**bei intrathekaler
Anwendung: nur
ausgewählte Präparate**

3 Strategien am Arzneimittelmarkt

3.1 Analogpräparate

Unter den Arzneimitteln wird zwischen Wirkstoffen unterschieden, die ein gänzlich neues Wirkprinzip begründen und solchen, die eine chemische Variation darstellen. Diese werden in der wissenschaftlichen Literatur als „Analogpräparate“ [207, 200, 202], in der Sprache kritischer pharmakologischer Medien als Me-Too-Präparate oder Scheininnovationen [197] bezeichnet. Um diese Wirkstoffe, bei denen es sich um kleine chemische Veränderungen der Originalsubstanz – und daher patentgeschützt – ohne oder mit geringer klinischer Relevanz handelt, gibt es vor allem in Deutschland eine lebhaft gesundheitspolitische Diskussion. Wie gering der Anteil der tatsächlich innovativen Arzneimitteln ist, zeigt das Verhältnis, von den 2.341 im Jahr 2000 in Deutschland neu zugelassenen Humanarzneimitteln: Nur 13 (5 %) sind bei der therapeutischen Bewertung der Wirkstoffe als innovativ zu bezeichnen [200], wobei bei 6 dieser 13 auch noch ein Bedarf nach ausreichenden Wirksamkeitsbelegen besteht.

Die überwiegende Mehrheit der übrigen Wirkstoffe sind dagegen lediglich Analogpräparate, die keine oder nur marginale Unterschiede aufweisen. Folgende Argumente pro Analogpräparate werden häufig angebracht [195, 196]:

- Es handelt sich um sog. Schrittinnovationen. Die Produkte werden, wenn auch geringfügig, weiterentwickelt.
- Es handelt sich um Parallelinnovationen.
- Selbst bei keinem klinischen Mehrwert immer neuer gleicher Produkte, bedingt der Wettbewerb Preisreduktionen.

Argumente gegen Analogpräparate sind:

- Analogpräparate sind Teil einer Hochpreisstrategie der Pharmawirtschaft, die alle 2–3 Jahre analoge Präparate patentgeschützt auf den Markt bringt.
- Analogpräparate sind aufgrund der nur minimalen Veränderung der Originalsubstanz für den Produzenten risikoarm und kostengünstig in der Entwicklung.
- Analogpräparate sind Pseudoinnovationen, die den therapeutischen Fortschritt behindern, da sie Geld binden, das in echten therapeutischen Fortschritt investiert werden könnte.

Im Kontext der vorliegenden Arbeit zur klinischen Relevanz der Unterschiede der verschiedenen nicht-ionischen KM wird in diesem Kapitel den genannten Argumenten zu KM Analogpräparaten nachgegangen. Wird also der zeitliche Abstand zwischen Originalpräparat und Analogpräparat betrachtet, so ist bei einem Abstand von geringer als 1–2 Jahre von einer Parallelentwicklung, darüber ist von Nachahmungen des Originals auszugehen [202]. Eine Unterscheidung zwischen „genuiner oder Parallel-Forschung“ und „nachahmender Forschung“ wird ebda. folgendermaßen gemacht:

neues Wirkprinzip

oder

**kleine chemische
Veränderung der
Originalsubstanz**

**jährlich nur etwa
5 % Arzneimittel-
Innovationen**

Rest: Analogpräparate

**Argumente
pro & contra**

**Eigenschaften genuiner
resp. nachahmender
Forschung**

Tabelle 3.1-1: Unterscheidung zwischen genuiner/Parallelforschung und nachahmender Forschung [202].

Status zu Beginn des F&E Programms	Genuine Forschung	Nachahmende Forschung
Patente	keine Patente von Vorbildern einer Wirkstoffgruppe vorhanden	Patente existieren
Zulassung	ähnliche Wirkstoffe sind noch nicht zulassen	ähnliche Wirkstoffe sind bereits zugelassen
Markterfolg	ähnliche Wirkstoffe sind noch nicht am Markt	ähnliche Wirkstoffe zeigen Umsatzpotenzial und Arzneimittelsicherheit

definitiv korrekt: Nach der Einführung nicht-ionischer Kontrastmittel Mitte der 80er Jahre, die aufgrund deutlich geringerer Nebenwirkungen unter Radiologen als echte Innovationen galten, kamen zunächst nach 5 Jahren, dann regelmäßig alle 2–3 Jahre neue KM auf den Markt. Es handelt sich daher – definitiv korrekt – um Analogpräparate.

die meisten NI- KM sind Analogpräparate

Dabei werden die nicht-ionischen Kontrastmittel von den (kritischen) Pharmakologenteams Schwabe/Paffrath [208] sowie Fricke/Klaus [201] gegenüber den „klassischen“ ionischen Verbindungen mit dem Innovationsgrad B definiert, da sie aufgrund geringerer Osmolalität Vorteile wie bessere Verträglichkeit, geringere Chemotoxizität, geringere Nebenwirkungen aufweisen, aber eben nicht ein gänzlich neues Wirkstoffprinzip mit sich brachten.

Tabelle 3.1-2: Nicht-ionische, jodhaltige Röntgenkontrastmittel – Innovationsgrad [199, 201, 208]

Produkt	Firma	Wirkstoff	Zulassung	Innovationsgrad
Jopamiro	Gerot	Jopamidol	1983/84	Original: B
Ultravist	Schering	Iopromid	1988	C
Omnipaque	Schering	Iohexol	1991/92	C
Optiray	Tyco	Ioversol	1991/93	C
Imagopaque	Amersham	Iopentol	1992	C
Visipaque	Amersham	Iodixanol	1994	C
Iomeron	Gerot	Iomeprol	1996	C
Xenetix	Guerbet	Iobitridol	1997	C*
Scanlux	Sanochemia	Iopamidol	1999	Generikum: G
Melitrast	HS Pharma	Josarcol	2002	C

* Von der Industrie zensurierter Jahrgang

C (fett): explizit zitiert

**geringer
Innovationsgrad zu
hohen Marktpreisen**

A: innovative Struktur bzw. neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz

B: Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien

C: Analogpräparat mit keinem oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten

D: nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert

Bei Analogpräparaten handelt es sich also um Arzneimittel mit geringem Innovationsgrad, aber durch den Patentschutz ermöglichte hohe Marktpreise.

3.1.1 Patentschutz

Patentschutz und geringe/r Originalität/Innovationsgrad sind dabei nicht widersprüchlich: Die Gewährung des Patentschutzes soll erfinderische Leistungen honorieren und damit Investitionen in F&E fördern. Der Patentschutz [205] erstreckt sich auf die Dauer von zwanzig Jahren ab dem Tag der Anmeldung zur Patentierung. Im Arzneimittelbereich sind nach einer Patentanmeldung noch verschiedene Entwicklungen notwendig (z. B. klinische Prüfverfahren). Dadurch verkürzt sich die Dauer des nominellen Patentschutzes erheblich. Die effektive Patentlaufzeit beträgt demnach oft nur 8–10 Jahre. Dieser Entwicklung wurde von Seiten der EU mit der Möglichkeit der Verlängerung des Patentschutzes durch ein Ergänzendes Schutzzertifikat/ESZ – für weitere (maximal) fünf Jahre – Rechnung getragen. Mit der Einführung des Schutzzertifikats 1992 können nun insgesamt 15 Jahre „Ausschließlichkeit“ ab der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen des betreffenden Arzneimittels eingeräumt werden.

Das Ergänzende Schutzzertifikat wird gemeinhin nur zu umsatzträchtigen Präparaten beantragt und sichert damit eben diesen Präparaten weitere 5 Jahre hochpreisige Umsätze. Nach Ablauf des Patentschutzes und des Ergänzenden Schutzzertifikats erlischt die „Ausschließlichkeit“. Eine Lizenz für Herstellung und Vertrieb eines Generikums kann vergeben werden.

Diese Patentschutzregeln gelten – wie gesagt – unabhängig vom tatsächlichen Innovationsgrad des neuen Arzneimittels und also auch für die 95 % Analogpräparate, die jährlich – bei geringem Risiko und geringeren F&E Aufwendungen auf den Markt kommen. Es wird damit einer latenten Hochpreispolitik Raum gegeben. Zusätzlich liegen auf einigen Präparaten mehrere (auch spätere) Patentanmeldungen (Jopamidol, Ioversol, Iomeprol, Iohexol), wobei hier eben nicht der (Wirkstoff – Innovationsgrad C), sondern das Verfahren der Herstellung patentiert wird [214]. „Dadurch, dass der Patentschutz der Analog-Wirkstoffe über das Ende der Patentlaufzeit für die Erstanbieter-Präparate hinaus fortbesteht, werde insgesamt ein höheres Preisniveau über einen längeren Zeitraum konserviert, sodass sich die Kostenersparnis, die aus einer ausschließlichen Verordnung von Generika resultiere, nicht realisieren lassen und folglich Effizienzgewinne nicht genutzt werden können“ [202].

3.1.2 Hochpreispolitik

Diese latente Hochpreispolitik hat nur bei wenigen Produkten etwas mit notwendigem Schutz geistigen Eigentums und notwendiger Kapitalbeschaffung für F&E für Innovationen zu tun. Ein NEJM Artikel fasst es so zusammen „The pharmaceutical industry – to whom is it accountable?“ [194]. Der Marketinganteil übersteigt bei weitem den Anteil für F&E, bei Analogpräparaten auf einem „scheinbar“ gesättigten Markt, steigt der Anteil für Marketing auf 40 % des Produktpreises.

Drittweiltländer haben längst begonnen, sich gegen den Patentschutz mit eigenen Mitteln (noch vor Ende des Patentschutzes Nachbau von mehr oder weniger guten Generika) zu wehren. In den hochindustrialisierten Ländern wird nur mit rechtlich-unanfechtbaren Mitteln dieser Hochpreispolitik begegnet.

Gesetze, die am freien Markt zum Tragen kommen, und dort den Markt regeln, kommen am Arzneimittelmarkt nicht zur Anwendung. Im Gegensatz zum freien (privaten) Markt bewirbt der Anbieter nicht direkt den Einkäufer, Anwender und Einkäufer sind getrennte Entitäten, Nutznießer von Gratifikationen (Kongresse, Fortbildung), die Produkte zu verwenden sind nur zum Teil (über Drittmittelfinanzierung) die Kostenträger, sondern die Anwender.

nominelle Patentlaufzeit von 8–10 Jahren

kann durch Ergänzendes Schutzzertifikat auf max. 15 Jahre verlängert werden

erst dann Generika

Patentschutz unabhängig vom Innovationsgrad

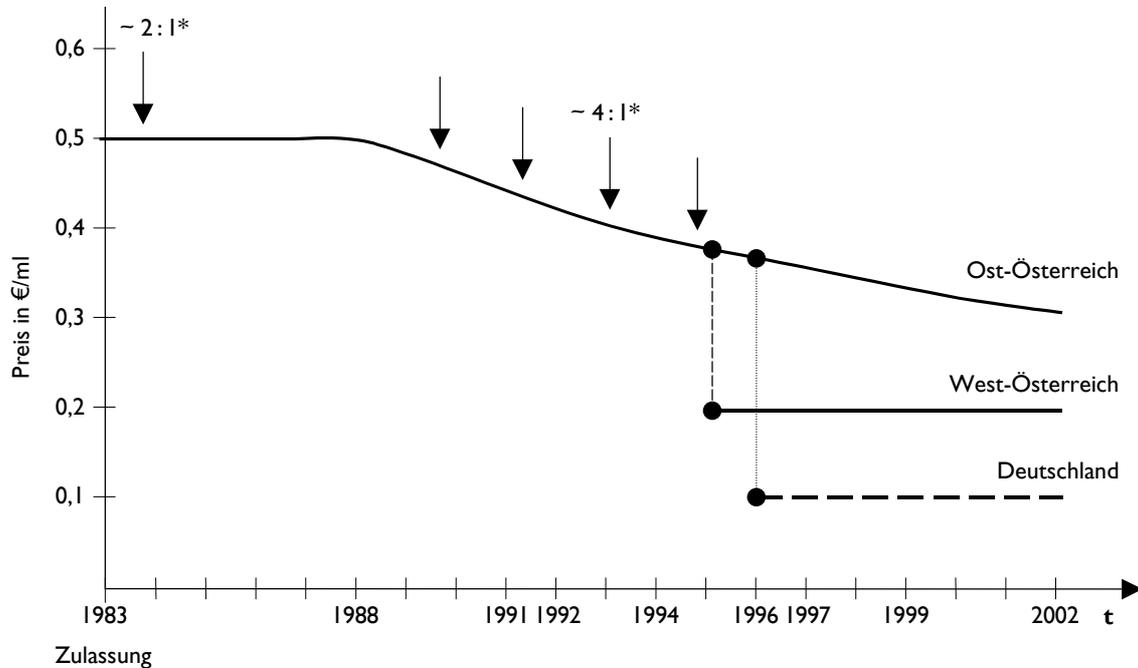
fördert Hochpreispolitik

bei Analogpräparaten auf „gesättigtem Markt“

steigt der Marketingaufwand auf 40 % des Produktpreises

Marktgesetze wirken nicht

Auch die immer wieder zitierte implizite Forschungsförderung durch die Industrie hält sich bei KM in Grenzen. Derzeit laufen in den TKP/KAV keine (gemeldeten) klinischen Studien zu KM [210], einige (4) klinische Prüfungen zu Multislice-CT Anwendungen, resp. Äquivalenzstudien werden zur Zeit in Österreich an verschiedenen Zentren durchgeführt [209].



* Relation von Marketing zu Forschung & Entwicklung

Diagramm: Schematische Darstellung – Preispolitik in der Pharmabranche; Original- und Analogpräparate [194, 199], ÖBIG-Patentrecherchen, Interviews

**enorme
Preisunterschiede in
Mitteleuropa**

Wie groß die Preisspannen sind, lässt sich an den deutlich unterschiedlichen Preisen für dieselben Produkte erkennen: Immerhin liegen die Preise für NI-KM in der BRD nur bei etwa einem Drittel der ostösterreichischen Preise – „in allen größeren Verbänden werden NI-KM zu 0,1 €/ml eingekauft“ [213]. Im KAV werden NI-KM zu 0,3–0,4 €/ml, im Westen Österreichs liegt der Preis bei etwa 2 Drittel!

**Ursache:
Marktkonzentrationen**

Die unterschiedlichen Preise sind u. a. auf Marktkonzentrationen zurückzuführen. Im Westen Österreichs haben die ersten 3 Präparate einen Marktanteil von 88,4 % (Wien 50 %), die ersten 4 gar von 97,5 % (Wien 60 %).

Tabelle 3.1-3: NI-KM Markt in Österreich [216]

	Total Österreich 100,0 %	Wien, NÖ, Bbld 100,0 %	ÖÖ, Slbg. 100,0 %	Stmk, Kntn 100,0 %	Tirol, Vbg 100,0 %
Visipaque	22,9	10,1	40,6	20,3	32,3
Ultravist	18,1	9,7	20,2	19,9	32,2
Jopamiro	16,1	22,5	7,1	6,1	23,9
Optiray	9,0	16,5	4,6	6,8	0,1
Imagopaque	8,4	4,0	17,6	6,4	9,1
Iomeron	7,3	11,0	3,0	11,2	0,3
Xenetix	5,3	6,9	0,7	12,1	–
Omnipaque	4,3	5,0	–	10,3	1,8
Optiray (Fertigspr.)	3,8	4,9	2,5	6,4	0,2
Scanlux	3,5	7,0	3,0	0,2	–
Accupaque	0,6	1,5	–	–	–
Hexabrix	0,6	1,0	0,6	0,1	–
Isovist	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1

3.2 Arzneimittelkommissionen

Um dieses Mißverhältnis, das die Mechanismen des freien Marktes „aushebelt“, auszugleichen, haben sich die Einkäufer in den letzten Jahren verschiedene Maßnahmen überlegt. In Deutschland besteht z. B. seit geraumer Zeit die Forderung, den Pharmaaussendienst/die Referenten gänzlich durch objektive klinische Pharmazeuten auszutauschen und die notwendige Produktinformation von diesen durchführen zu lassen [198, 204]. Diese Idee wird zunehmends auch in Österreich aufgegriffen.

Heute bereits eingesetzte Instrumente der Einkäufer – zentraler Einkauf und Arzneimittelkommissionen – sollen hier anhand von Fallbeispielen beschrieben werden, um Handlungsoptionen aufzuzeigen, resp. zu erarbeiten. Schon seit geraumer Zeit kommt dem zentralen Einkauf der Anstaltsapotheken sowie Arzneimittelkommissionen eine wachsende Bedeutung zu. Die unterschiedlichen Strategien werden im Folgenden gezeigt:

Modell TILAK-Innsbruck

Bereits 1996 wurde eine Arzneimittelkommission eingesetzt, die sich aus Mitgliedern aller Fach(arzt)gruppen zusammensetzt und der eine Geschäftsordnung zugrunde liegt. Die Besetzung der Mitglieder durch interessengruppen-unabhängige sowie kritische Fachärzte und klinischen Pharmakologen hat zum Ziel, konsensualen und zugleich rationalen Arzneimittelkauf zu gewährleisten.

„Voraussetzung für das Funktionieren einer Arzneimittelkommission ist, dass eine klare Zielsetzung/Strategie der Geschäftsführung, die gegebenenfalls auch Druck aushält, vorliegt und kein Hineinregieren der Politik möglich ist oder akzeptiert wird.“ [217].

**klinische
Pharmazeuten statt
Pharmareferenten**

**Instrumente:
zentraler Einkauf,
Arzneimittel-
kommissionen**

**Arzneimittelkommission
aus Fachärzten**

**klare Ziele der
Geschäftsführung**

<p>Arzneimittel-Monitoring,</p> <p>evidenzbasierte Stellungnahmen</p>	<p>1996 wurde die Arzneimittelliste von 4.000 auf 2.200 Produkte reduziert. Jede Entscheidung wird durch Offenlegung der Entscheidungsfindung öffentlich gemacht. In der Tilak wird mit 3 KM im Verhältnis 5 : 2 : 3 im Wert von 1 Mio € gearbeitet. „Grundsätzlich kann jeder Arzt – theoretisch – anordnen, was er möchte. Sollte dies der Fall sein, wird er von uns aufmerksam gemacht, dass das Präparat nicht gelistet ist und – wenn er möchte – er ein standardisiertes Antragsformular auszufüllen hat.“ [217]. Der Antrag wird dann in der nächsten – der 2-monatlich tagenden – Arzneimittelkommissionssitzung behandelt. Die Anträge sind mit entsprechender Literatur zu belegen. Zusätzlich erfolgt ein permanentes Arzneimittelmonitoring, sowohl der Standardpräparate wie auch der Sonderanforderungen: Bei großen Zuwächsen in einer Präparategruppe werden die entsprechenden Ärzte zu einer Stellungnahme gebeten.</p>
<p>Preis für Produkt wird ausgeschrieben</p>	<p>Modell LKS-Salzburg</p> <p>Im LKS-Salzburg orientierte sich die Arzneimittelkommission [211]. am deutschen KM Markt, wo nach Einführung des „Drittmittelfinanzierungsverbots“ Mitte der 90er Jahre (Anbieter dürfen keine Drittmittel/Material mehr bezahlen) die Preise deutlich fielen. Heute arbeitet das LKS mit 3 KM Anbietern. Die Arzneimittelkommission erhob, in Kooperation mit dem Zentraleinkauf technischer Produkte den Wert der von den Anbietern bezahlten und für die Radiologie notwendigen Produkte, ließ einen gewissen Spielraum für die Finanzierung von Kongressen sowie Pharmaaussendienst und kalkulierte einen Preis per 1 ml, der etwa 30 % über dem deutschen Preis liegt. Die Arzneimittelkommission arbeitet heute mit diesem Preis/ml, nicht mit einem Produktpreis. Bei Ausschreibungen können sich all jene Anbieter bewerben, die um diesen Preis/ml anbieten wollen.</p>
<p>Konsensus-Konferenzen bei auffälligem, nicht-evidenzbasierten Arzneimittelverbrauch</p>	<p>Modell LKH Graz</p> <p>Im LKH wird mit 7 KM im Wert von 1,2 Mio € gearbeitet. Die 2-monatlich tagende Arzneimittelkommission, geleitet von der ärztlichen Direktion und besetzt durch Vertreter der Kliniken, ruft bei großen und aufwendigen Themen (wie EPO od CMV-IG) eigene Arbeitsgruppen zusammen: vor allem dann, wenn ein Präparat auffällig häufig zum Einsatz kommt. Eine solche Konsensuskonferenz zu „Erythropoietin bei Tumoranämie“ führte im Laufe der Folgejahre zu einem Rückgang des Verbrauchs um –17 % [215], ausschließlich durch Kontrolle des „response/Ansprechen“ der Patienten. In der letzten Sitzung befasste man sich (auch) mit KM.</p>
<p>Einkaufsgremium: Arzneimittellisten & Reihungen nach</p>	<p>Modell KAV Wien</p> <p>Der Wr. KAV arbeitet mit einem Apothekeneinkaufsgremium, in dem alle AnstaltsapothekenleiterInnen und die Abteilung Ressourcenplanung und Gesundheitsökonomie vertreten sind. Die fachliche Bewertung und Reihungen der Arzneien für die Arzneimittelkommissionen der einzelnen Anstalten nach pharmazeutischen und ökonomischen Kriterien ist eine der Hauptaufgaben des Gremiums. Es gibt Produktgruppen, die „exklusiv“ verhandelt werden, d. h. der KAV kann nur von einer Firma mit dieser Produktgruppe beliefert werden. Diese sind in der Regel wirkstoffident. Weiters gibt es Produktgruppen, welche nur auf Hausebene exklusiv verwendet werden.</p>
<p>klinischen & ökonomischen Kriterien</p>	<p>Diese Produkte sind wirkstoffähnlich bzw. haben ein ähnliches Wirkungsprinzip. Derzeit werden im KAV 7 unterschiedliche NI-KM im Wert von jährlich ca. 3,3 Mio € verwendet. Trotzdem der KAV der größte österreichische Abnehmer ist (25 % des österreichischen Krankenanstalten-Arzneimittelvolumens), liegen die Preise für NI-KM etwa 60 % über den deutschen Preisen (0,1/ml) und 30 % über den westösterreichischen (0,2/ml).</p>

4 Handlungsoptionen

Das vorliegende Papier hatte zur Aufgabe, die im KAV verwendeten NI-KM auf die klinische Relevanz der Unterschiede hin zu untersuchen. Ziel der Arbeit war es, die wissenschaftliche Basis zur Entscheidungsfindung zugunsten einer Ausschöpfung von Rationalisierungspotentialen zu legen.

Das Assessment ist als Vorbereitung einer Konsensuskonferenz erarbeitet worden. Das Ziel der Konsensuskonferenz ist, zu einer gemeinsamen Entscheidung in Hinblick auf (wesentlich) bessere Preise für NI-KM zu kommen:

Im Vorgehen einer konsensualen Entscheidungsfindung sind 2 Stränge von Handlungsoptionen vorzuschlagen:

Option A: Produktbereinigung/Straffung der Produktpalette

- Einigung auf Produktbereinigung/Straffung der Produktpalette auf Basis der 3 NI-KM⁴ mit besten klinischen Ergebnissen (geringste Nebenwirkungen etc.)
- Einigung auf Produktbereinigung/Straffung der Produktpalette auf Basis der besten Preisanbote
- Einigung auf Produktbereinigung/Straffung der Produktpalette auf Basis kumulierter Präferenzen.

Option B: Fixpreis-Ausschreibung

- Erhebung der Drittmittelförderungen (Modell Salzburg) und Ausschreibung mit Fixpreis unter Berechnung der Drittmittelförderungen. Anbote zum Fixpreis bestimmen die Anzahl der weiter verwendeten NI-KM.
- Erhebung der Drittmittelförderungen mit dem Ziel der Substitution durch öffentliche Mittel: Material, Fortbildung und Kongressbesuche, Forschungsfinanzierung außerhalb des gesetzlich verpflichteten Rahmens, Produktinformation durch klinische Pharmazeuten.

Um ein gemeinsames, eben konsensuales Vorgehen zu erarbeiten, ist in jedem Fall auf Transparenz in der Preisgestaltung – nicht nur bei KM – zu drängen: Die von der Industrie bereitgestellten Mittel werden oft als Argumente zugunsten hochpreisiger Produkte in die Diskussion eingebracht. Daraus läßt sich die 3. Handlungsoption ableiten:

Option C: Junktimierung von Auftragsvergabe an additive Bedingungen

- Verbindung der Auftragsvergabe mit – festgelegten – Fortbildungsangeboten,
- Verbindung der Auftragsvergabe mit vergleichender Forschung,
- Verbindung der Auftragsvergabe mit Einzahlung in unabhängig verwalteten Fortbildungs- und Forschungsfonds.

Vorbereitung auf Entscheidungsfindung

2 Optionen:

Straffung der Produktpalette

oder

Preis- statt Produktausschreibung

oder

Junktimierung von Auftragsvergabe an additive Bedingungen

⁴ Ob eine Festlegung per annum oder jährlicher Wechsel der Präparate zu denselben Bedingungen ist eine zusätzlicher Diskussionspunkt.

5 Literatur

5.1 Zu Kapitel 2

- [1] Aakhus T, Stokke O, Stormorken H, Berg KJ, Dahlstrom K (1987) Pharmacologic effects of iopentol after intravenous injection in healthy volunteers. Preliminary report. *Acta Radiol Suppl* 370:109–112.
- [2] Albrecht A, Golebiowski M, Kornienko VN, et al. (1999) A double-blind, prospective, randomized, multicenter group comparison study of iopromide 240 vs iohexol 240 in myelography. *Eur Radiol* 9:1901–1908.
- [3] Albrechtsson U, Hultberg B, Larusdottir H, Norgren L (1985) Nephrotoxicity of ionic and non-ionic contrast media in aorto-femoral angiography. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 26:615–618.
- [4] Almen T (1983) Experimental investigations with iohexol and their clinical relevance. *Acta Radiol Suppl* 366:9–19.
- [5] Almén T (1994) The etiology of contrast medium reactions. *Invest Radiol* 29 Suppl 1:37–45.
- [6] Almén T, Aspelin P (1995) Contrast media in diagnostic radiology. In: Petterson H, ed. *A global textbook of radiology*. Oslo: NICER Institute: 115–141.
- [7] Andrew E (1999) Assessment of the safety of contrast media. In: Dawson P, Cosgrove DO, Grainger RG, eds. *Textbook of contrast media*. Oxford: Isis Medical Media Ltd.: 47–59.
- [8] Aspelin P (1996) Clinical experience of the use of a non-ionic dimeric contrast medium. *Eur Radiol* 6:23.
- [9] Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ (2003) Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 348:491–499.
- [10] Augustin HJ, Siemensen HC (1974) Elimination jodhaltiger hepatotroper und renotroper Röntgenkontrastmittel unter Peritonealdialyse. *Z Urol Nephrol* 67:247–254.
- [11] Baldt MM, Zontsich T, Stumpflen A, et al. (1996) Deep venous thrombosis of the lower extremity: efficacy of spiral CT venography compared with conventional venography in diagnosis. *Radiology* 200:423–428.
- [12] Bannon KR, Braun IF, Pinto RS, Manuell M, Sudilovsky A, Kricheff, II (1983) Comparison of radiographic quality and adverse reactions in myelography with iopamidol and metrizamide. *AJNR Am J Neuroradiol* 4: 312–313.
- [13] Baron RL (1994) Understanding and optimizing use of contrast material for CT of the liver. *AJR Am J Roentgenol* 163:323–331.
- [14] Beltramello A, Piovan E, Rosta L (1994) Double-blind comparison of safety and efficacy of iomeprol and iopamidol in carotid digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 18 Suppl 1:67–72.
- [15] Berg KJ, Kolmannskog F, Lillevold PE, et al. (1992) Iopentol in patients with chronic renal failure: its effects on renal function and its use as glomerular filtration rate parameter. *Scand J Clin Lab Invest* 52:27–33.

- [16] Bergelson B, Bettmann MA, Wexler L, Wilson R, Dyet J (1994) Comparison of iopromide with iohexol and iopamidol in coronary arteriography and left ventriculography. *Invest Radiol* 29 Suppl 1:107–111; discussion S118–109.
- [17] Beyer-Enke SA, Zeitler E (1993) Late adverse reactions to non-ionic monomeric contrast-enhanced media. *Eur Radiol* 3:237–241.
- [18] Blum AG, Simon JM, Cotten A, et al. (2000) Comparison of double-contrast CT arthrography image quality with nonionic contrast agents: isotonic dimeric iodixanol 270 mg I/mL and monomeric iohexol 300 mg I/mL. *Invest Radiol* 35:304–310.
- [19] Chagnac Y, Hadani M, Goldhammer Y (1985) Myasthenic crisis after intravenous administration of iodinated contrast agent. *Neurology* 35:1219–1220.
- [20] Christiansen C, Pichler WJ, Skotland T (2000) Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media: mechanistic considerations. *Eur Radiol* 10:1965–1975.
- [21] Coveney JR, Robbins MS (1989) Biodistribution and excretion of 125I ioversol in conscious dogs. *Invest Radiol* 24 Suppl 1:23–27.
- [22] Dacher J, Sirinelli D, Boscq M, et al. (1998) Iodixanol in paediatric excretory urography: efficiency and safety compared to iohexol. *Pediatr Radiol* 28:112–114.
- [23] Dacoronias D, Minguzzi P, Ugolotti U, Dettori AG (1992) Iomeprol vs iopamidol in intraarterial peripheral digital subtraction angiography. *Angiology* 43:734–740.
- [24] Dawson P (1999) Pharmacokinetics of water-soluble iodinated X-ray contrast agents. In: Dawson P, Cosgrove DO, Grainger RG, eds. *Textbook of contrast media*. Oxford: Isis Medical Media Ltd.: 61–74.
- [25] de Geeter P, Melchior H (1994) Iomeprol versus iopromide for intravenous urography. *Br J Radiol* 67:958–963.
- [26] Dooley M, Jarvis B (2000) Iomeprol: a review of its use as a contrast medium. *Drugs* 59:1169–1186.
- [27] Drayer BP, Vassallo C, Sudilovsky A, et al. (1983) A double-blind clinical trial of iopamidol versus metrizamide for lumbosacral myelography. *J Neurosurg* 58:531–537.
- [28] Drayer BP, Warner MA, Sudilovsky A, et al. (1982) Iopamidol vs metrizamide: a double blind study for cervical myelography. *Neuroradiology* 24:77–84.
- [29] Drouillard J, Froment JC, Frija G, et al. (1996) Efficacy and safety of iobitridol versus iohexol for contrast-enhanced CT of the head. *Acta Radiol Suppl* 400:56–61.
- [30] Druy EM, Bettmann MA, Jeans W (1994) A double-blind study of iopromide 300 for peripheral arteriography. Results of a multi-institutional comparison of iopromide with iohexol and iopamidol. *Invest Radiol* 29 Suppl 1:102–105; discussion 106.
- [31] Eine franPiéchaud JF, Iserin L, Aggoun Y, Kachaner J, Skinningsrud K (1997) Iopentol (Imagopaque 300) compared with iopromide (Ultravist 300) in pediatric angiocardiology. A clinical trial assessing adverse events, ECG and diagnostic information. *Eur Radiol* 7 Suppl 4:127–130.

- [32] Encina JL, Marti-Bonmati L, Ronchera-Oms CL, Rodriguez V (1997) Iopentol (Imagopaque 300) compared with iopromide (Ultravist 300) in abdominal CT. A multi-centre monitoring trial assessing adverse events and diagnostic information--results from 518 patients in Spain. *Eur Radiol* 7 Suppl 4:115–119.
- [33] Ericsson K, Bjartveit K (1997) Iopentol (Imagopaque 300 and 350) compared with iohexol (Omnipaque 300 and 350) in cerebral and aortic arch angiography. A clinical trial assessing adverse events and diagnostic information. *Eur Radiol* 7 Suppl 4:152–155.
- [34] Erley CM, Bader BD (2000) Auswirkungen einer intravasalen Röntgenkontrastmittelgabe auf die Nierenfunktion – Risiko und Prävention. *Röfo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 172:791–797.
- [35] Fattori R, Piva R, Schicchi F, et al. (1994) Iomeprol and iopamidol in cardiac angiography: a randomised, double-blind, parallel-group comparison. *Eur J Radiol* 18 Suppl 1:61–66.
- [36] Faykus MH, Jr., Cope C, Athanasoulis C, et al. (1994) Double-blind study of the safety, tolerance, and diagnostic efficacy of iopromide as compared with iopamidol and iohexol in patients requiring aortography and visceral angiography. *Invest Radiol* 29 Suppl 1:98–101; discussion 106.
- [37] Fedutes BA, Ansani NT (2003) Seizure potential of concomitant medications and radiographic contrast media agents. *Ann Pharmacother* 37:1506–1510.
- [38] Felder E, Pitre D, Tirone P (1977) Radiopaque contrast media. XLIV – Preclinical studies with a new nonionic contrast agent. *Farmaco [Sci]* 32:835–844.
- [39] Fishman JE, Aberle DR, Moldawer NP, Belldegrun A, Figlin RA (1991) Atypical contrast reactions associated with systemic interleukin-2 therapy. *AJR Am J Roentgenol* 156:833–834.
- [40] Fournier PJ, Steinbrich W, Freitag P, Voegeli E (1996) Evaluation of the clinical safety and efficacy of iobitridol (Xenetix) in intravenous urography. *Eur J Radiol* 23:185–189.
- [41] Frennby B, Almen T (2001) Use of spiral CT and the contrast medium iohexol to determine in one session aortorenal morphology and the relative glomerular filtration rate of each kidney. *Eur Radiol* 11:2270–2277.
- [42] Frennby B, Sterner G (2002) Contrast media as markers of GFR. *Eur Radiol* 12:475–484.
- [43] Friedrich JM, Skinningsrud K, Welter C, Eide H, Merkle E (1997) Oral administration of iopentol (Imagopaque 300 mg I/ml) compared with amidotrizoate (Peritraz 300 mg I/ml), both diluted to 2 % (v/v), in imaging of the gastrointestinal tract in abdominal contrast enhanced CT. A clinical trial assessing patient tolerance, distribution of contrast medium and Hounsfield unit measurements. *Eur Radiol* 7 Suppl 4:140–144.
- [44] Gallotti A, Uggeri F, Favilla A, Cabrini M, de Haen C (1994) The chemistry of iomeprol and physico-chemical properties of its aqueous solutions and pharmaceutical formulations. *Eur J Radiol* 18 Suppl 1:1–12.
- [45] Goldberg SN, Abrahams J, Drayer BP, Golding S, Bernardino M, Brunetti J (1994) A comparison of iopromide with iopamidol and iohexol for contrast-enhanced computed tomography. *Invest Radiol* 29 Suppl 1:76–83; discussion S 93.

- [46] Grigutsch M, Klopper N, Schmiedel H, Stannarius R (1994) Transient structures in the twist Freedericksz transition of low-molecular-weight nematic liquid crystals. *Physical Review. E. Statistical Physics, Plasmas, Fluids, and Related Interdisciplinary Topics* 49:5452–5461.
- [47] Grossman RI, Modic MT (1996) A randomized comparison of iodixanol and iohexol in adult intracranial computed tomography scanning. *Acad Radiol* 3 Suppl 3:488–494.
- [48] Gupta R, Airon RK (2003) Low-dose low-osmolar urography with iohexol. *Urol Int* 71:207–210.
- [49] Harding JR, Bertazzoli M, Spinazzi A (1994) A randomised, double-blind trial of iomeprol and iopromide in intravenous excretory urography. *Eur J Radiol* 18 Suppl 1:93–96.
- [50] Harding JR, Bertazzoli M, Spinazzi A (1995) A randomized, double-blind, parallel group trial of iomeprol, iohexol and iopamidol in intravenous urography. *Br J Radiol* 68:712–715.
- [51] Houghton VM, Papke RA, Hyland D, et al. (1994) Safety and efficacy of iopromide in cerebral arteriography. *Invest Radiol* 29 Suppl 1:94–97.
- [52] Himi K, Takemoto A, Himi S, et al. (1998) Clinical usefulness of iomeprol 400 mg/ml in cardioangiography evaluation of patient discomfort and hemodynamic and ECG effects. *Acad Radiol* 5 Suppl 1:54–57.
- [53] Hirom PC, Milburn P, Smith RL (1976) Bile and wine as complementary pathways for the excretion of foreign organic compounds. *Xenobiotics* 6:55–56.
- [54] Hoffmann JJ, Tielbeek AV, Krause W (2000) Haemostatic effects of low osmolar non-ionic and ionic contrast media: a double-blind comparative study. *Br J Radiol* 73:248–255.
- [55] Holtås S (1978) Proteinuria following nephroangiography. Clinical and experimental findings (thesis). In: Lund: Lund University.
- [56] Hoogewoud HM, Woessmer B (1996) Iobitridol 300 compared to iopromide 300—a double-blind randomized phase-III study of clinical tolerance in total body CT. *Acta Radiol Suppl* 400:62–64.
- [57] Hopper KD, Houts PS, TenHave TR, et al. (1994) The effect of informed consent on the level of anxiety in patients given i.v. contrast material. *AJR Am J Roentgenol* 162:531–535.
- [58] Imai H, Hiruma H, Kumazaki T, Uyesaka N (1993) Effect of low-osmolality contrast media on red cell filterability. *Acta Radiol* 34:214–219.
- [59] Jakobsen JA, Hagve TA, Holager T, et al. (1989) Safety and toleration of the non-ionic contrast medium iopentol. An intravenous phase I trial. *Eur J Radiol* 9:203–207.
- [60] Jakobsen JA, Kolbenstvedt AN, Berg KJ (1991) Renal effects of iopentol and iohexol after intravenous injection. *Acta Radiol* 32:320–324.
- [61] Jasek W (2002) eds. *Austria-Codex Fachinformation 2002/2003*. Wien: Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft m.b.H.
- [62] Jinzaki M, Hiramatsu K (1996) Problems in surveying the incidence of delayed adverse reactions to contrast media. *Eur Radiol* 6:12-S13.
- [63] Joffre F, Rousseau H, Aziza R (1992) Evaluation of efficacy and tolerability of ioversol in intravenous urography. A comparative double-blind study versus iopamidol. *Ann Radiol (Paris)* 35:288–292.

- [64] Jones GC, Macklin JP, Alexander WD (2003) Contraindications to the use of metformin. *Bmj* 326:4–5.
- [65] Jorgensen NP, Nossen JO, Borch KW, et al. (1992) Safety and tolerability of iodixanol in healthy volunteers with reference to two monomeric X-ray contrast media. *Eur J Radiol* 15:252–257.
- [66] Jung F, Spitzer S, Mrowietz C, Sternitzky R, Bach R (1999) Influence of Radiographic Contrast Media (Iomeprol 350 versus Iopentol 350) on Cutaneous Microcirculation: Single-Center Prospective Randomized Double-Blind Phase IV Study in Parallel-Group Design. *J Invasive Cardiol* 11:2–8.
- [67] Justesen P, Downes M, Grynne BH, Lang H, Rasch W, Seim E (1997) Injection-associated pain in femoral arteriography: a European multicenter study comparing safety, tolerability, and efficacy of iodixanol and iopromide. *Cardiovasc Intervent Radiol* 20:251–256.
- [68] Katayama H, Heneine N, van Gessel R, Taroni P, Spinazzi A (2001) Clinical experience with iomeprol in myelography and myelo-CT: clinical pharmacology and double-blind comparisons with iopamidol, iohexol, and iotrolan. *Invest Radiol* 36:22–32.
- [69] Katayama H, Kozuka T, Ebata K (1994) Assessment of the side-effects of iomeprol. *Eur J Radiol* 18 Suppl 1:115–119.
- [70] Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K (1990) Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 175:621–628.
- [71] Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP, et al. (1995) Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology* 195:17–22.
- [72] Kinawi A, Hecker-Kia A (1990) Vergleichende Untersuchung zur Bindung von Iosarcol, Iopamidol, Iopromid und Iohexol. *Arch Pharm (Weinheim)* 323:443–444.
- [73] Kodaira T, Shimamoto K, Hirota H, et al. (1995) [Optimal concentration of contrast medium in helical CT of the thorax]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 55:138–144.
- [74] Kozuka T, Katayama H, Ebata K (1994) Evaluation of the radiographic efficacy of iomeprol. *Eur J Radiol* 18 Suppl 1:109–114.
- [75] Krause W, Press WR, Frenzel T (1994) Preclinical testing of iopromide. 1st communication: pharmacological evaluation. *Arzneimittelforschung* 44:1162–1166.
- [76] Krause W, Schobel C, Press WR (1994) Preclinical testing of iopromide. 2nd communication: toxicological evaluation. *Arzneimittelforschung* 44:1275–1279.
- [77] Krause W, Schuhman-Gampieri G (1993) Pharmacokinetics of contrast media. In: Dawson P, Clauss W, eds. *Contrast media in practice. Questions and answers*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag: 26–34.
- [78] Krause W, Schuhmann-Giampieri G, Staks T, Kaufmann J (1994) Dose proportionality of iopromide pharmacokinetics and tolerability after i.v. injection in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 46:339–343.
- [79] Kruse A, Brock A, Rodenberg J, Nowakowska-Duawa E, Bjartveit K (1997) Iopentol (Imagopaque 250) compared with diatrizoate (Urografin 219) in endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP). A clinical trial assessing safety (adverse events and S-pancreatic iso-amylase) and diagnostic information (VAS). *Eur Radiol* 7 Suppl 4:131–134.

- [80] Krutzen E, Back SE, Nilsson-Ehle I, Nilsson-Ehle P (1984) Plasma clearance of a new contrast agent, iohexol: a method for the assessment of glomerular filtration rate. *J Lab Clin Med* 104:955–961.
- [81] Kugoev AI, Krause W, Timerbaeva SL, Wegener R (1999) Pharmacokinetics and tolerability of iopromide 240 after lumbar myelography. *Invest Radiol* 34:692–697.
- [82] Kunnen M, De Greef D, Skinningsrud K (1997) Iopentol (Imagopaque 350) compared with iohexol (Omnipaque 350) in pediatric cardioangiography. A clinical trial assessing adverse events, ECG, blood pressure and diagnostic information. *Eur Radiol* 7 Suppl 4:123–126.
- [83] La Noce A, Bertani F, Lorusso V, Luzzani F, Tirone P, de Haen C (1994) Preclinical safety assessment of iomeprol for injection as contrast medium for myelography. *Eur J Radiol* 18 Suppl 1:43–50.
- [84] Lamb JT, Holland IM (1983) Myelography with lopamidol. *AJNR Am J Neuroradiol* 4:851–853.
- [85] Lammer J, Winkelbauer F, Thurnher S, Wildling R, Farres MT, Woessmer B (1996) Kontrastmittel in der peripheren Angiographie: Bedeutet Kostenreduktion Verlust an Qualität und Sicherheit? Eine Reevaluierung anhand einer randomisierten Doppelblind-Vergleichsstudie von Ioxaglat versus Iopromid. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 164:432–436.
- [86] Lanning P, Brekke O (1997) Iopentol (Imagopaque 300) compared with iohexol (Omnipaque 300) and diatrizoate (Urografin 292) in pediatric urography. A clinical trial assessing adverse events and diagnostic information. *Eur Radiol* 7 Suppl 4:120–122.
- [87] Lasser EC, Berry CC, Mishkin MM, Williamson B, Zheutlin N, Silverman JM (1994) Pretreatment with corticosteroids to prevent adverse reactions to nonionic contrast media. *AJR Am J Roentgenol* 162:523–526.
- [88] Le Mignon MM, Azau C, Arthaud A, Bonnemain B (1991) Preliminary European intravenous clinical experience with a new, low osmolar, non-ionic contrast medium: ioversol (Optiray). *Eur J Radiol* 13:126–133.
- [89] Lee FT, Jr., Caroline DF, Thornbury JR, et al. (1996) A randomized comparison of iodixanol and iohexol in adult body computed tomography scanning. *Acad Radiol* 3 Suppl 3:500–506.
- [90] Legmann P, Vignaux O, Bahurel H, Coste J, Oudjit A (2001) Hepatic and vascular enhancement at dual-phase helical CT: comparison of Iobitridol 300 and Iohexol 300 in a prospective randomized study. *Eur Radiol* 11: 2220–2227.
- [91] Lehnert T, Keller E, Gondolf K, Schaffner T, Pavenstadt H, Schollmeyer P (1998) Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 13:358–362.
- [92] Lorusso V, Luzzani F, Bertani F, Tirone P, de Haen C (1994) Pharmacokinetics and tissue distribution of iomeprol in animals. *Eur J Radiol* 18 Suppl 1:13–20.
- [93] Loubeyre P, Debard I, Nemoz C, Minh VA (2000) Using thoracic helical CT to assess iodine concentration in a small volume of nonionic contrast medium during vascular opacification: a prospective study. *AJR Am J Roentgenol* 174:783–787.

- [94] Loubeyre P, Debard I, Nemoz C, Minh VA (2002) High opacification of hilar pulmonary vessels with a small amount of nonionic contrast medium for general thoracic CT: a prospective study. *AJR Am J Roentgenol* 178:1377–1381.
- [95] Lucidarne O, Mourey-Gerosa I, Beigelman C, Grenier P (1996) Evaluation comparative du iopamidol 300 versus 370 au cours des explorations tomographiques helicoidales du thorax. *J Radiol* 77:343–349.
- [96] Maly P, Olivecrona H, Almen T, Golman K (1984) Interaction between chlorpromazine and intrathecally injected non-ionic contrast media in non-anaesthetized rabbits. *Neuroradiology* 26:235–240.
- [97] Marenzi G, Bartorelli AL, Lauri G, et al. (2003) Continuous veno-venous hemofiltration for the treatment of contrast-induced acute renal failure after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 58:59–64.
- [98] Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. (2003) The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 349:1333–1340.
- [99] Mathias K, Kempkes U, Schmiedel E (1996) Semiquantitative Erfassung von Schmerz- und Hitzesensationen zur Beurteilung von Kontrastmitteln bei der Becken/Beinangiographie. Intraindividuelle Doppelblindstudie mit Iomeprol 350 and iopentol 350. *Radiologe* 36:164–168.
- [100] McCarthy CS, Becker JA (1992) Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 183:519–521.
- [101] McClennan BL (1989) Clinical summary of initial intravenous administration of ioversol. *Invest Radiol* 24 Suppl 1:43–46.
- [102] McClennan BL, Heiken JP, Lee JK, James MA (1989) Computed body tomography with a new nonionic contrast agent. Comparison of ioversol with sodium/meglumine diatrizoate. *Invest Radiol* 24 Suppl 1:35–38.
- [103] McGaughey MD, Remetz MS, Sharf-Bornhofen E (1991) A double-blind study comparing the safety, tolerability, and efficacy of ioversol-350 and iohexol-350 in coronary arteriography with left ventriculography. *J Invasive Cardiol* 3:272–277.
- [104] Metz-Schimmerl S, Metz V, Domanovits H, Schima W, Herold C (2002) Intravenöse Anwendung von jodiertem, nichtionischem, nieder- bis isosmolarem Kontrastmittel: Sicherheitsaspekte. *Röfo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 174:23–28.
- [105] Meyer GP, Trappe HJ, Jost S, Rafflenbeul W, Wenzlaff P, Lichtlen P (1993) Verträglichkeit eines neuen nichtionischen Kontrastmittels bei Herzkatheteruntersuchungen. *Arzneimittelforschung* 43:932–934.
- [106] Mikkonen R, Kontkanen T, Kivisaari L (1995) Acute and late adverse reactions to low-osmolal contrast media. *Acta Radiol* 36:72–76.
- [107] Moran CJ, Siegel MJ, DeBaun MR (1998) Sickle cell disease: imaging of cerebrovascular complications. *Radiology* 206:311–321.
- [108] Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA (1999) Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol* 9:1602–1613.

- [109] Mukherjee JJ, Peppercorn PD, Reznek RH, et al. (1997) Pheochromocytoma: effect of nonionic contrast medium in CT on circulating catecholamine levels. *Radiology* 202:227–231.
- [110] Munechika H, Hiramatsu Y, Kudo S, et al. (2003) A prospective survey of delayed adverse reactions to iohexol in urography and computed tomography. *Eur Radiol* 13:185–194.
- [111] Murakami R, Tajima H, Kumazaki T (1996) Effect of iomeprol on renal function immediately after abdominal angiography. *Acta Radiol* 37:962–965.
- [112] Murakami R, Tajima H, Kumazaki T, Yamamoto K (1998) Effect of iodixanol on renal function immediately after abdominal angiography. Clinical comparison with iomeprol and ioxaglate. *Acta Radiol* 39:368–371.
- [113] Muth CP, Henseke P, Grynne BH (1997) Iopentol (Imagopaque) in vascular procedures. A multi-centre monitoring trial assessing adverse events and diagnostic information—results from 3,587 patients in Germany. *Eur Radiol* 7 Suppl 4:104–108.
- [114] Mützel W, Speck U (1980) Pharmacokinetics and biotransformation of iohexol in the rat and the dog. *Acta Radiol Suppl* 362:87–92.
- [115] Napolov Iu K, Bolotova EN, Shimanovskii NL (1998) [The complement-activating action of modern x-ray contrast agents]. *Eksp Klin Farmakol* 61:60–64.
- [116] Napolov Iu K, Shimanovskii NL (2002) [The effect of diagnostic contrast media on the activity of lactate dehydrogenase in rat blood]. *Eksp Klin Farmakol* 65:59–65.
- [117] Newhouse JH, Landman J, Lang E, et al. (1994) Efficacy and safety of iopromide for excretory urography. *Invest Radiol* 29 Suppl 1:68–73.
- [118] Niendorf HP (1996) Isovist-280: clinical data and delayed allergy-like reactions. *Eur Radiol* 6:4–8.
- [119] Nybonde T, Wahlgren H, Brekke O, Kristoffersen DT, Mortensson W (1994) Image quality and safety in pediatric urography using an ionic and a non-ionic iodinated contrast agent. *Pediatr Radiol* 24:107–110.
- [120] Nygaard B, Nygaard T, Jensen LI, et al. (1998) Iohexol: effects on uptake of radioactive iodine in the thyroid and on thyroid function. *Acad Radiol* 5:409–414.
- [121] Olsson B, Aulie A, Sveen K, Andrew E (1983) Human pharmacokinetics of iohexol. A new nonionic contrast medium. *Invest Radiol* 18:177–182.
- [122] Oxaal M, Lambrechts M, Bunouf P, Menuet JF (1997) Evaluation of iopentol (Imagopaque 350) in CT enhancement. A multi-centre monitoring trial assessing adverse events and diagnostic information – results from 1,823 patients in France. *Eur Radiol* 7 Suppl 4:109–114.
- [123] Palmer FJ (1988) The RACR survey of intravenous contrast media reactions. Final report. *Australas Radiol* 32:426–428.
- [124] Pedersen SH, Svaland MG, Reiss AL, Andrew E (1998) Late allergy-like reactions following vascular administration of radiography contrast media. *Acta Radiol* 39:344–348.
- [125] Petersein J, Peters CR, Wolf M, Hamm B (2003) Results of the safety and efficacy of iobitridol in more than 61,000 patients. *Eur Radiol* 13: 2006–2011.

- [126] Pettersson G, Goman K (1999) Contrast agents and the renal tract. In: Dawson P, Cosgrove DO, Grainger RG, eds. Textbook of contrast media. Oxford: Isis Medical Media Ltd.: 121–133.
- [127] Poirier VC, Newberry PD, Hecht ST, Nemzek WR (1996) Phase III clinical trial comparing iodixanol and iohexol in cerebral angiography. *Acad Radiol* 3 Suppl 3:495–499.
- [128] Railhac JJ, Brekke O (1997) Iopentol (Imagopaque 300) compared with ioxaglate (Hexabrix 320) in knee arthrography. A clinical trial assessing immediate and late adverse events and diagnostic information. *Eur Radiol* 7 Suppl 4:135–139.
- [129] Rao VM, Rao AK, Steiner RM, Burka ER, Grainger RG, Ballas SK (1982) The effect of ionic and nonionic contrast media on the sickling phenomenon. *Radiology* 144:291–293.
- [130] Rasmussen F, Dyreborg U, Larsen C, Waaler A, Tove Kristofferson D (1990) Intravenous urography with a new non-ionic contrast media in a clinical phase III study: iopentol vs iohexol. *Clin Radiol* 41:37–41.
- [131] Rasuli P, French G, Hammond DI (1996) New contraindication to intravascular contrast material. *Radiology* 201:289–290.
- [132] Rasuli P, French GJ, Hammond DI (1998) Metformin hydrochloride all right before, but not after, contrast medium administration. *Radiology* 209:586–587.
- [133] Rasuli P, Hammond DI (1998) Metformin and contrast media: where is the conflict? *Can Assoc Radiol J* 49:161–166.
- [134] Rickards D, Jakobsen JA, Klaveness AJ, Kjaersgaard P (1997) Delayed CT of the kidneys after iopentol (Imagopaque 350) injection in patients with normal renal function. An assessment of the gradual decrease in opacification over 32 h after injection. *Eur Radiol* 7 Suppl 4:149–151.
- [135] Rocha Mde S, Bacheschi LA (1994) Exacerbation of myasthenia gravis by contrast media. *AJR Am J Roentgenol* 162:997.
- [136] Rosati G (1994) Clinical pharmacology of iomeprol. *Eur J Radiol* 18 Suppl 1:51–60.
- [137] Rossignol AM, Lusson JR, Chantepie A, Losay J (1996) Safety and efficacy of Xenetix, a new iodinated contrast agent, in pediatric angiocardiology. *Acta Radiol Suppl* 400:81–84.
- [138] Rubin GD, Lane MJ, Bloch DA, Leung AN, Stark P (1996) Optimization of thoracic spiral CT: effects of iodinated contrast medium concentration. *Radiology* 201:785–791.
- [139] Rydberg J, Charles J, Aspelin P (1998) Frequency of late allergy-like adverse reactions following injection of intravascular non-ionic contrast media. A retrospective study comparing a non-ionic monomeric contrast medium with a non-ionic dimeric contrast medium. *Acta Radiol* 39:219–222.
- [140] Sahin H, Bircan MK, Akay AF, Kuru AF (1998) Acute side effects of iopromide and diatrizoate in urography. *Acta Radiol* 39:734–735.
- [141] Sayegh N, Poree C, Baraton J, Skinningsrud K, Nantois C, Lallemand D (1996) A double-blind CT study comparing the safety and efficacy of iopentol and ioxaglate in paediatric patients. *Eur Radiol* 6:574–577.

- [142] Schild H (1996) Delayed allergy-like reactions in patients: monomeric and dimeric contrast media compared with plain CT. *Eur Radiol* 6:9–10.
- [143] Schmiedel E (1994) Evaluation of the adverse effects of iomeprol. *Eur J Radiol* 18 Suppl 1:104–108.
- [144] Schmiedel E (1994) Evaluation of the contrast density of iomeprol. *Eur J Radiol* 18 Suppl 1:97–103.
- [145] Schmiedel E (1997) Sind nichtionische Kontrastmittel in ihrer Verträglichkeit identisch? Ergebnisse einer doppelblinden randomisierten Multicenter-Studie mit Iomeprol und Iopromid. *Aktuelle Radiol* 7:183–188.
- [146] Schröder R, Esch I, Ensslen R, et al. (1999) A randomized trial comparing the impact of a nonionic (Iomeprol) versus an ionic (Ioxaglate) low osmolar contrast medium on abrupt vessel closure and ischemic complications after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 33:395–402.
- [147] Schrott KM, Behrends B, Clauss W, Kaufmann J, Lehnert J (1986) Iohexol in der Ausscheidungsurographie. Ergebnisse des Drug-monitoring. *Fortschr Med* 104:153–156.
- [148] Shabunin IV, Panov VO, Avdienko VV, Shimanovskii NL (2000) [The dynamics of antigen-antibody complex formation in the presence of iodine-containing diagnostic agents]. *Eksp Klin Farmakol* 63:63–66.
- [149] Shabunin IV, Shimanovskii NL, Panov VO, Kalinina AA, Sviridov NK (1999) [The effect of x-ray contrast media on the concentration of intracellular calcium in mononuclear cells]. *Eksp Klin Farmakol* 62:62–65.
- [150] Shulman KL, Thompson JA, Benyunes MC, Winter TC, Fefer A (1993) Adverse reactions to intravenous contrast media in patients treated with interleukin-2. *J Immunother* 13:208–212.
- [151] Simmons MJ, Waite DW, Galland RB, Torrie EP (1992) Double blind comparison of Iomeprol 350 and Iopamidol 340 in intravenous digital subtraction angiography for peripheral vascular disease. *Clin Radiol* 45:338–339.
- [152] Simon MR (1995) Allergic-type adverse reactions to low osmolality contrast media in patients with a history of allergy or asthma. *Invest Radiol* 30:285–290.
- [153] Simonetti G, Guazzaroni M, Carpanese L, Canalis GC, Urigo F (1994) A double-blind comparative study of the safety and efficacy of iomeprol in renal intra-arterial digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 18 Suppl 1:73–76.
- [154] Sjöberg S, Almen T, Golman K (1980) Excretion of urographic contrast media. I. Iohexol and other media during free urine flow in the rabbit. *Acta Radiol Suppl* 362:93–98.
- [155] Skalpe IO, Bonneville JF, Grane P, et al. (1998) Myelography with a dimeric (iodixanol) and a monomeric (iohexol) contrast medium: a clinical multicentre comparative study. *Eur Radiol* 8:1054–1057.
- [156] Soiva M, Hekali P, Keto P, Karumo J, Salonen O, Heikkilä J (1991) Iohexol, ioxaglate and iopamidol in coronary angiography. A double-blind comparative study of 300 patients. *Australas Radiol* 35:109–111.
- [157] Sortland O, Johansen JG, Oksendal AN, Waaler A (1992) Iopentol in urography. A clinical comparison between iopentol and metrizoate including delayed reactions. *Acta Radiol* 33:368–373.

- [158] Speck U (1999) X-ray contrast agent: physico chemical. In: Dawson P, Cosgrove DO, Grainger RG, eds. Textbook of contrast media: Oxford: 35–45.
- [159] Stacul F (2001) Current iodinated contrast media. *Eur Radiol* 11:690–697.
- [160] Stake G, Monclair T, Berg KJ, Rootwelt K, Brekke O (1995) Effect of iopentol on renal function and its use for calculation of glomerular filtration rate in children. *Acta Radiol* 36:64–68.
- [161] Stormorken H, Skalpe IO, Testart MC (1986) Effect of various contrast media on coagulation, fibrinolysis, and platelet function. An in vitro and in vivo study. *Invest Radiol* 21:348–354.
- [162] Stormorken H, Testart MC, Braekke G, et al. (1987) Effect of iopentol on coagulation and platelet function in vitro and in vivo. *Acta Radiol Suppl* 370:93–96.
- [163] Svaland MG, Haider T, Langseth-Manrique K, Andrew E, Hals PA (1992) Human pharmacokinetics of iodixanol. *Invest Radiol* 27:130–133.
- [164] Svaland MG, Kolmannskog F, Lillevold PE, Nordal KP, Ressem L, Berg KJ (1992) Pharmacokinetics of iopentol in patients with chronic renal failure. *Acta Radiol* 33:482–484.
- [165] Tepel M (2003) Acetylcysteine for the prevention of radiocontrast – induced nephropathy. *Minerva Cardioangiol* 51:525–530.
- [166] Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W (2000) Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 343:180–184.
- [167] Tepel M, Zidek W (2001) Acetylcysteine for radiocontrast nephropathy. *Curr Opin Crit Care* 7:390–392.
- [168] Tepel M, Zidek W (2002) Acetylcysteine and contrast media nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11:503–506.
- [169] Thomas ML, Creagh MF, Mahraj RP, Tung KT (1988) A comparative trial of the tolerance and diagnostic quality of iopromide and iopamidol when used for leg phlebography. *Vasa* 17:273–274.
- [170] Thomsen HS, Morcos SK (2003) Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol* 76:513–518.
- [171] Törnquist C (1985) Nephrotoxicity of ionic and non-ionic contrast media in experimental and clinical nephroangiography. With special reference to ionic diatrizoate and metrizoate and non-ionic iohexol (thesis). In: Lund: Lund University.
- [172] Turski PA, Sackett JF, Gentry LR, Strother CM, Matozzi F (1983) Clinical comparison of metrizamide and iopamidol for myelography. *AJNR Am J Neuroradiol* 4:309–311.
- [173] Ueda J, Furukawa T, Higashino K, Takahashi S, Araki Y, Sakaguchi K (1996) Elimination of iomeprol by hemodialysis. *Eur J Radiol* 23:197–200.
- [174] Ugolotti U, Larini P, Marcato C, Cusmano F, Puccianti F (1994) Peripheral arteriography with a new nonionic agent: comparison of iomeprol with iopamidol. *Eur J Radiol* 18 Suppl 1:77–82.

- [175] Valentine A, Jakobsen JA, Klaveness AJ (1997) Iopentol (Imagopaque 350) compared with diatrizoate (Urografin 370) in cerebral CT. A clinical trial assessing immediate and late (7 days) adverse events and diagnostic information (visualization quality and Hounsfield unit measurements). *Eur Radiol* 7 Suppl 4:145–148.
- [176] Valentini AL, Tartaglione T, Monti L, Marano P (1994) Iomeprol versus iopamidol in contrast-enhanced computed tomography of thoracic and abdominal organs. *Eur J Radiol* 18 Suppl 1:88–92.
- [177] van Gessel R, Möller A, Schmiedel E (1994) Iomeprol: Ergebnisse der klinischen Prüfungen mit einem neuen nichtionischen Kontrastmittel bei Kindern. *Aktuelle Radiol* 4:225–228.
- [178] Vik-Mo H, Danielsen R, Skinningsrud K, Haider T, Bjorkhaug A (1997) Cardiovascular and electrocardiographic effects of iopentol in left ventricular angiography. Comparison of the low-osmolar, non-ionic iopentol (Imagopaque 350) and the hyper-osmolar, ionic metrizoate meglumine-Na-Ca (Isopaque Coronar 370) in patients with coronary heart disease. *Eur Radiol* 7 Suppl 4:156–161.
- [179] Waaler A, Jorgensen NP, Koksvik B, Skinnemoen K, Andrew E (1987) Pharmacokinetics of iopentol in healthy volunteers. *Acta Radiol Suppl* 370:113–117.
- [180] Wagner HJ, Evers JP, Hoppe M, Klose KJ (1997) Muß der vor intravasaler Applikation eines nichtionischen Kontrastmittels nüchtern sein? *Röfo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 166:370–375.
- [181] Wagner J, Zwicker B (1994) Elektrokardiographische und hämodynamische Kontrastmittel-Rückwirkungen bei der Koronarangiographie. *Z Kardiol* 83:146–154.
- [182] Webb JA, Stacul F, Thomsen HS, Morcos SK (2003) Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. *Eur Radiol* 13:181–184.
- [183] Weiss JP, McLean GK, Modic MT, Rees CR, Higashida RT (1994) Double-blind study of a new nonionic contrast agent for digital subtraction arteriography. *Invest Radiol* 29 Suppl 1:84–92.
- [184] Werner GS, Schmidt T, Scholz KH, Figulla HR, Kreuzer H (1994) Comparison of hemodynamic and Doppler echocardiographic effects of a new low osmolar nonionic and a standard ionic contrast agent after left ventriculography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 33:11–19.
- [185] Wiggins J, Beckmann R, Weinmann HJ, Lehr R (2002) Electrocardiographic effects of diagnostic imaging agents. *Acad Radiol* 9 Suppl 2:444–446.
- [186] Wiklund LM, Brolin I, Sjöholm K (1994) Nonionic contrast media in pediatric CT. A comparative study of intravenous use of iopentol and iohexol. *Acta Radiol* 35:186–190.
- [187] Wilkins RA, Whittington JR, Brigden GS, Lahiri A, Heber ME, Hughes LO (1989) Safety and pharmacokinetics of ioversol in healthy volunteers. *Invest Radiol* 24:781–788.
- [188] Witwer G, Cacayorin ED, Bernstein AD, Hubballah MY, Yuan HA, Kieffer SA (1984) Iopamidol and metrizamide for myelography: prospective double-blind clinical trial. *AJR Am J Roentgenol* 143:869–873.
- [189] Wolf GL, Arenson RL, Cross AP (1989) A prospective trial of ionic vs nonionic contrast agents in routine clinical practice: comparison of adverse effects. *AJR Am J Roentgenol* 152:939–944.

- [190] Yasuda R, Munechika H (1998) Delayed adverse reactions to nonionic monomeric contrast-enhanced media. *Invest Radiol* 33:1–5.
- [191] Yoshikawa H (1992) Late adverse reactions to nonionic contrast media. *Radiology* 183:737–740.
- [192] Younathan CM, Kaude JV, Cook MD, Shaw GS, Peterson JC (1994) Dialysis is not indicated immediately after administration of nonionic contrast agents in patients with end-stage renal disease treated by maintenance dialysis. *AJR Am J Roentgenol* 163:969–971.
- [193] Zukiwski AA, David CL, Coan J, Wallace S, Gutterman JU, Mavligit GM (1990) Increased incidence of hypersensitivity to iodine-containing radiographic contrast media after interleukin-2 administration. *Cancer* 65:1521–1524.

5.2 Zu Kapitel 3

- [194] Angell M (2000) The pharmaceutical industry – to whom is it accountable? *NEJM* 342 (25) 1902–04.
- [195] *Ärzte Zeitung* (23.10.2001) Die Legende von der teureren Therapie mit Me-too-Mitteln. Parallel-Entwicklungen machen die Behandlung der Patienten durch den einsetzenden Wettbewerb in der Regel preiswerter <http://www.aerztezeitung.de/docs/2001/10/23/190a0902.asp>.
- [196] *Ärzte Zeitung* (23.10.2001) „Ich würde mir solch einen Austausch nicht bieten lassen“. Der Begriff „Me too“ – oder wie medizinische Fortschritte gelegentlich werden/Ein Gespräch mit dem Arzt und Pharmakologen Ernst Mutschler <http://www.aerztezeitung.de/docs/2001/10/23/190a0801.asp>.
- [197] *Arznei-Telegramm* (2001) Negativliste für Pseudoinnovationen: sichert Qualität und spart Kosten 8:77–79.
- [198] *Arznei-Telegramm* (2003) Brauchen wir Pharmareferenten? 8:89/90.
- [199] *Austria Codex* (2002/03) *Arzneimittelinformation*. Österreichische Apothekenverlagsgesellschaft.
- [200] Fricke U (2000) *Arzneimittelinnovationen – Neue Wirkstoffe: 1978–1999. Eine Bestandsaufnahme*. In: Klauber, J; Schröder, H. & GW. Selke (Hrsg.) (2000) *Innovation im Arzneimittelmarkt*. Springer 85–97.
- [201] Fricke U & W Klaus (1998–2000) *Neue Arzneimittel – Fortschritte für die Arzneimitteltherapie? Jährlich*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.
- [202] Häussler B, Gothe H, Reschke P et al. (2002) *Analog-Wirkstoffe im Arzneimittelmarkt: therapeutischer Nutzen und Bedeutung für die Ausgaben der Krankenversicherungen*. Schriftenreihe Strukturforschung im Gesundheitswesen Band 30 IGES Berlin.
- [203] Klauber J, Schröder H & GW Selke (Hrsg.)(2000) *Innovation im Arzneimittelmarkt* Springer.
- [204] Koch K (2001) *Pharmamarketing- Millionen für die Meinungsbildner*. *Deutsches Ärzteblatt* 39: A 2484–85.
- [205] ÖBIG (1998) *Biotechnologie – Pharmazeutische Industrie und Forschung in Österreich*.

- [206] ÖBIG (1998) Arzneimitteleinsatz in den österreichischen Krankenanstalten.
- [207] Schwabe U (2000) Analogpräparate. Arzneiverordnungsreport 2000 in: Schwabe, U & Paffrath (Hrsg.) 692–713.
- [208] Schwabe U. & D Paffrath (Hrsg.) (1992-2000) Arzneimittelverordnungsreport Springer.

5.3 Quellen: Gespräche und graue/unpublizierte Literatur

- [209] BMGF: Abt. Klin. Prüfungen. E-Mail vom 12. und 24. Sept. 2003 zu Klinischen KM-Prüfungen in Österreich.
- [210] Dr. Christian Cebulla: Leiter des Bereichs Gesundheitsökonomie, KAV Abteilung Ressourcenplanung und Gesundheitsökonomie. Briefverkehr zu klinischen Studien mit NI-KM in TKP, 6.8.2003.
- [211] Mag. Günter Fellhofer: Leiter der Arzneimittelkommission des LKS, Salzburg. Telefon-Interview am 15.10.2003.
- [212] Dr. Wolfgang Gerold: Leiter der Abteilung Ressourcenplanung und Gesundheitsökonomie des Wiener KAV, Geschäftsbericht sowie persönliches Interview am 4.11.2003.
- [213] Dr. Irene Krämer: Leiterin der Arzneikommission des Klinikum Mainz, BRD. E-Mail Kommunikation 2.10. 2003.
- [214] ÖBIG-Recherchen zu KM-Patenten.
- [215] Univ. Prof. Dr. Thomas Pieber: Ärztlicher Leiter Stv. des LKH Graz – Präsentation des Impacts von EPO-Konsensuskonferenz am 20.05 2003 in der AG „HTA in KA“.
- [216] Mag. Sascha Rebitzer: Leiter des Bereichs Pharmazie, KAV Abteilung Ressourcenplanung und Gesundheitsökonomie. Zahlreiche E-Mail und persönliche Kommunikation Juli bis November 2003, inkl. IMS-Health 20/11/02 Informationen.
- [217] Dr. Gerhard Speer, Präsident der Tilak-Arzneimittelkommission, Innsbruck. E-Mail vom 15.7.2003 sowie persönliches Interview am 29.9. 2003.