



Neue Kontrastmittelproblematik bei Niereninsuffizienz: Gadolinium-induzierte Nephrogene Systemische Fibrose (NSF)

Georg Bongartz^a, Dominik Weishaupt^b, Michael Mayr^c

^a Institut für Radiologie, Universitätsspital Basel, ^b Institut für Diagnostische Radiologie, Universitätsspital Zürich,

^c Klinik für Transplantationsimmunologie und Nephrologie, Universitätsspital Basel

Quintessenz

- NSF ist eine ernst zu nehmende, invalidisierende Erkrankung mit einer nennenswerten Mortalität. Die NSF muss deshalb als Risiko Gd-haltiger MRT-Untersuchungen ernst genommen werden.
- Quasi alle bisherigen Fälle stehen in Zusammenhang mit einer schweren, oftmals terminalen, dialysepflichtigen Nierenfunktionseinschränkung, insofern gelten alle Gd-Präparate bei Nierengesunden weiterhin als sehr sichere Kontrastmittel
- Screening auf Nierenerkrankung mittels Anamneseerhebung vor der Untersuchung ist bei allen Patienten empfohlen.
- eGFR-Bestimmung bei Nierenerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, lang andauerndem Diabetes mellitus und Leberschäden empfohlen.
- Hochrisikogruppe: Patienten mit eGFR-Werten $<30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Indikation für Gd strengstens prüfen; auf optimale hämodynamische Bedingungen achten (gezielte Hydrierung, Vermeidung von Hypovolämie und Überwässerung); mit der möglichst geringsten Gd-Dosis arbeiten und keine Wiederholungsuntersuchung während zwei Wochen durchführen. Vermeidung von Eisensubstitution (vor allem i.v.) und Gabe anderer «metallhaltiger» Medikamente; Gd-haltige MRT-Untersuchung unmittelbar vor der nächsten planmässigen HD-Sitzung planen; kein Omniscan[®] oder Magnevist[®], sondern vorzugsweise makrozyklische Kontrastmittel. Patientenaufklärung, -kontrolle und Dokumentation!

Summary

New contrast agent problems in renal failure: gadolinium-induced nephrogenic systemic fibrosis (NSF)

- *NSF is a serious, disabling disorder with appreciable mortality. It must therefore be taken seriously as a risk associated with Gd-containing MRT tests.*
- *By far the largest number of cases to date have been associated with severe, often terminal renal function impairment requiring dialysis; thus far all Gd preparations continue to be regarded as very safe contrast agents in renally healthy subjects.*
- *Screening for renal disease on the basis of history is recommended in all patients prior to the test.*
- *eGFR blood tests in renal disease, cardiovascular diseases, longstanding diabetes mellitus and liver damage.*

Die Nephrogene Systemische Fibrose (NSF) ist eine erst seit gut einem Jahr bekannte schwerwiegende Komplikation der Kontrastmittelgabe in der Magnetresonanztomographie bei niereninsuffizienten Patienten. Der Artikel zeigt Hintergründe auf und will über den aktuellen Stand der Erkenntnisse sowie die Unterschiedlichkeit einzelner Kontrastmittel aufklären. Gleichzeitig wird die rechtliche Situation sowie der praktische Umgang mit dem Problem bei niereninsuffizienten Patienten erörtert.

Einleitung

Aufgrund der günstigen Dosis-Wirkung-Relation mit weitgehend fehlender Nephrotoxizität Gadolinium(Gd)-haltiger KM erfreute sich die Kontrastmittel-unterstützte MR-Tomographie (KM-MRT) einer hohen Akzeptanz in der Diagnostik bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Gelegentlich wurde Gd sogar *off-label* als röntgendichtes Kontrastmittel für Digitale Subtraktions-Angiographien (DSA) und Computertomographie-Untersuchungen (CT) eingesetzt, obwohl die geringe Kontrastwirkung des Gd hier hohe Dosen erforderlich macht.

Dieses Konzept hat innerhalb kurzer Zeit seine Basis verloren: Das Bekanntwerden der Nephrogenen Systemischen Fibrose (NSF) und der als

Abkürzungslegende:

CT	Computertomographie
DSA	Digitale Subtraktions-Angiographie
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
Gd	Gadolinium
HWZ	Halbwertszeit
HD	Hämodialyse
KM	Kontrastmittel
MRT	Magnetresonanztomographie
NFD	Nephrogene Fibrosierende Dermatopathie
NSF	Nephrogene Systemische Fibrose

● *High risk group: patients with eGFR values <30 mL/min/1,73 m². Establish strict indication for Gd. Ensure optimum haemodynamic conditions (targeted hydration, avoidance of hypovolaemia and overhydration). Work with the lowest possible Gd dose. No repeat tests for two weeks. Avoid iron substitution (especially i.v.) and administration of other “metalliferous” drugs. Plan Gd-containing MRT immediately before the next scheduled HD session. No Omniscan® or Magnevist®, preferably macrocyclic contrast agents. Patient education, monitoring and documentation!*

sicher angenommene Zusammenhang mit Gd-haltigen Kontrastmitteln haben die medizinische Welt erschüttert.

Trotz noch ausstehender Kenntnis der exakten Zusammenhänge der Erkrankung mit Gd-Präparaten hat das drastische Krankheitsbild zu Reaktionen der internationalen Gesundheitsbehörden geführt, die sich allerdings z.T. voneinander unterscheiden und zudem kontinuierlich angepasst werden.

Derzeit ist die Unsicherheit hinsichtlich der optimalen diagnostischen Bildgebung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und der Umgangsweise mit dem Krankheitsbild der NSF gross. Dieser Artikel versucht, die Hintergründe zu erläutern, die derzeitige rechtliche Situation in der Schweiz aufzuzeigen, über Aktivitäten der schweizerischen NSF-Arbeitsgruppe zu informieren und mögliche diagnostische Algorithmen für gefährdete Patienten anzubieten.


Nephrogene Systemische Fibrose (NSF): Das Krankheitsbild

Klinik

Die Erstbeschreibung der Erkrankung erfolgte im Jahre 2000 mit einer Darstellung von 15 dialysepflichtigen Patienten, deren Krankheitsverläufe bis ins Jahr 1997 zurückgehen [1]. Aufgrund der im Vordergrund stehenden Hautmanifestation wurde das Krankheitsbild initial als Nephrogene Fibrosierende Dermatopathie (NFD) bezeichnet. Die Beschreibung von Fällen mit Beteiligung weiterer Organe und das Konzept einer Systemerkrankung führten zur Einführung des mittlerweile akzeptierten Begriffs der NSF.

Die Erkrankung ist bisher ausschliesslich bei dialysepflichtigen Patienten, Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder mit akutem passagerem Nierenversagen aufgetreten.

Die Symptome beginnen üblicherweise mit der kutanen Manifestation meist innert weniger Tage bis Wochen nach Durchführung Gd-haltiger KM-Untersuchungen.

Klinisch leiden die betroffenen Patienten an einer markanten Verdickung und Verhärtung der Haut, wobei eine bräunliche Hyperpigmentierung auftreten kann. Betroffen sind vor allem die (distalen) Extremitäten, weniger ausgeprägt der Stamm, Kopf und Gesicht sind in der Regel ausgespart. Die Läsionen treten typischerweise symmetrisch auf. Durch Gelenkbefall kommt es zu Flexionskontrakturen mit schmerzhaften Fehlstellungen und Beeinträchtigungen, bis hin zur Immobilität der Patienten. Das Krankheitsbild kann somit zu einer massiven Einbusse der Lebensqualität führen (Abb. 1 ). Weitere Zielorgane sind in schwereren Fällen die Muskulatur und tiefere Organe wie Leber, Lunge und Herz [2]. Bislang sind rund 10–20% der Patienten an den Folgen einer NSF verstorben. Kay berichtet über eine Mortalitätszunahme bei Dialysepatienten mit NSF von 16% auf 40% [3]. Andererseits gibt es offenbar auch abortive Formen und selten sogar Verbesserungen über den Zeitverlauf. Fest steht, dass die NSF keine einfache Hautveränderung ist und auf keinen Fall mit einem KM-Exanthem verglichen werden kann. Die NSF ist eine schwerwiegende und potentiell tödliche Erkrankung.

Histopathologischer Befund


Das histologische Bild der befallenen Haut ist charakterisiert durch eine überwiegend dermale Proliferation von Spindelzellen. Es handelt sich dabei um Zellproliferate, die in der Mehrheit zirkulierenden Fibroblasten entsprechen, die in der Wundheilung und im Gewebsremodelling eine Rolle spielen. Sie können je nach Ausprägung auch in der tieferen Dermis, entlang der Septen des subkutanen Fettgewebes und sogar in der darunterliegenden Skelettmuskulatur gefunden werden. Die Zellproliferation geht mit einer ungeordneten Anordnung von dicken Kollagenbündeln einher.




Abbildung 1

Patientenbild:

Patient mit NSF: Verdickung und Verhärtung der Haut, Flexionskontraktur der rechten Hand (A), Unterschenkel mit zusätzlichen bräunlichen Plaques (B).

In der Spezialfärbung sind Muzinablagerungen unterschiedlichen Ausmasses nachweisbar (Abb. 2 )

Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch muss das Krankheitsbild gegen andere fibrosierende Hauterkrankungen abgegrenzt werden (Tab. 1 )

. Am schwierigsten dürfte dabei die Abgrenzung zum seltenen Skleromyxödem und gegenüber der Morphea und der Sklerodermie sein. Allerdings ist ersteres in der Regel mit einer monoklonalen Gammopathie vom Typ IgG lambda assoziiert und manifestiert sich im Unterschied zur NSF klassischerweise mit lichenoiden Papeln auch am Kopf und Nacken. Die Sklerodermie weist im Spätstadium im Unterschied zur NSF nicht eine erhöhte, sondern eine verminderte Anzahl von Spindelzellen auf, die Kollagenfasern sind dichter gepackt, sogenannte «clefts» sind sehr selten [4].

Diagnose

Um einen Verdachtsfall zu bestätigen, muss neben dem Vorhandensein der klinischen Befunde eine histologische Aufarbeitung mittels tiefer Hautbiopsie erfolgen. Weiter müssen andere Krankheiten mit fibrosierenden Hautveränderungen ausgeschlossen werden.

Pathogenese der NSF

Die Pathogenese der NSF ist unklar. Früher diskutierte mögliche Trigger wie die fehlende Einnahme von ACE-Hemmern, hohe Dosen von Erythropoietin, Gerinnungsstörungen oder das Vorliegen von Antiphospholipidantikörpern haben sich bis anhin nicht weiter als Auslöser einer NSF bestätigt [6].

Die Pathogenese beruht immer noch auf Hypothesen, dennoch besteht weitgehende Übereinstimmung, dass zwei Faktoren als zentral in der Entstehung der NSF betrachtet werden können: das Vorliegen einer schweren, häufig dialysepflichtigen Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <math><30\text{ ml/min/1,73 m}^2</math>) sowie die voraus-

gegangene Verabreichung von Gd-haltigen Kontrastmitteln, wobei hier die Art des Präparates eine nicht unwesentliche Rolle zu spielen scheint.

Der Zusammenhang mit der Gabe Gd-haltiger KM wurde erstmals 2006 von Grobner beschrieben. Er berichtete über neun Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, welche Gd im Rahmen einer MR-Angiographie (MRA) erhalten haben. Fünf Patienten entwickelten innerhalb von 2–4 Wochen das Bild einer NSF [6]. Es folgten weitere Fallserien, darunter eine Serie von dreizehn Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, welche nach Gabe von Gadodiamide (Omniscan®) innert 2 bis 75 Tagen eine NSF aufwiesen. Während eines Jahres wurden so rund 250 Fälle bekannt. Gleichzeitig konnten in Hautbiopsien betroffener Patienten Gd-Ablagerungen entdeckt werden, welche die bekannten Ablagerungen im Knochen etwa um das 35- bis 150fache übertrafen [7].

Zusätzliche lokale und systemische Kofaktoren, deren genaue Rolle noch unklar ist, wie ein proinflammatorisches Ereignis (vaskuläre Komplikationen, Operationen/Interventionen, Infektionen), eine metabolische Azidose oder Störungen des Elektrolyt- und Eisenstoffwechsels könnten erklären, weshalb die Entstehung der NSF nur bei einer Minorität von Patienten mit relevanter Niereninsuffizienz auftritt (siehe unten).

Der hypothetische pathogenetische Mechanismus der NSF besteht in einer systemischen De-Chelation (Dekomplexierung) von Gd-Molekülen, wobei freies Gd sehr kurzlebig ist und als Gd-Hydroxid oder -Phosphat dann von Abwehrzellen phagozytiert wird. Dies könnte zu Störungen des retikuloendothelialen Systems führen und ausserdem enzyminhibitorisch wirken, wodurch fokale Hautläsionen und Fremdkörperreaktionen mit Fibrosen entstehen können. Reparative Mechanismen würden dann die Freisetzung von profibrotischen Zytokinen, die Stimulation von Fibro- und Myoblasten sowie die Bildung von Kollagen erklären [7].

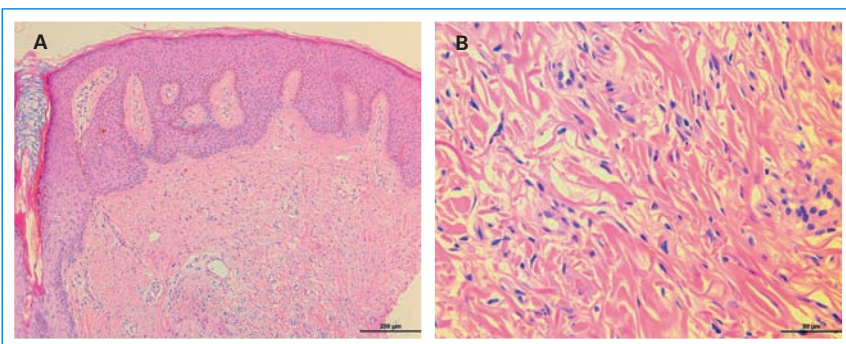


Abbildung 2

Histologie: Tiefe Hautbiopsie mit dicken Kollagenbündeln, zahlreichen Aussparungen («clefts») und Infiltration mit zahlreichen spindelförmigen Zellen (HE-Färbungen).

A Übersicht, B Detailsicht.

Tabelle 1 [9]. Differentialdiagnose der Nephrogenen Systemischen Fibrose (NSF).

Skleromyxödem
Eosinophilie-Myalgie-Syndrom
Eosinophile Fasziitis (Shulman-Syndrom)
Systemische Sklerose/Morphea
Porphyria cutanea tarda
Fibroblastic rheumatism
Sklerödema
Spanish toxic oil syndrome
Vinylchlorid-Exposition
Beta2-Mikroglobulin-Amyloidose
Dermatofibrosarcoma protuberans

Aufgrund ihres Aufbaus sind Unterschiede der Gd-Präparate bezüglich einer In-vivo-Transmetallierung zu erwarten (vgl. unten). Unter einer Transmetallierung versteht man die Verdrängung eines Metalls durch ein anderes Metall oder Salz aus seiner Chelatbindung. Es findet eine Konkurrenz der Metalle und Salze um die Chelate statt. Somit könnte eine «Überladung» mit Eisen oder ein gestörter Kalzium- und Phosphathaushalt, wie sie häufig bei Dialysepatienten beobachten werden [8], das Risiko einer Transmetallierung erhöhen. Inwieweit eine metabolische Azidose diesen Prozess fördert, ist noch unklar; ebenso, inwieweit das lokale Gewebemilieu (Inflammation, Trauma, Stase) eine Ablagerung von Gd in bestimmten Geweben begünstigt. Die Bedeutung der Niereninsuffizienz in der Entstehung der NSF dürfte somit sowohl in der verlängerten HWZ der Gd-Chelate und der somit verlängerten Exposition für Transmetallierungs- und Phagozytosevorgänge liegen, aber auch in der erwähnten Dysbalance des Eisen-, Elektrolyt- und Säure-Base-Haushaltes.

Chemisch-pharmakologische Unterschiede unter den Gd-Kontrastmitteln (Tab. 2)

Die Toxizität von freiem Gd ist bekannt. Darum müssen die Moleküle in Chelaten gebunden werden. Die Gd-Kontrastmittel unterscheiden sich hauptsächlich in Hinblick auf den Aufbau: linear oder makrozyklisch. Die bislang häufig als Faktor diskutierte Ladung (ionisch oder nichtionisch) spielt dagegen in vivo kaum eine Rolle (Abb. 3). Die Stabilität sämtlicher zugelassener Präparate ist durch multiple Studien überprüft und bestätigt. Allerdings finden sich minimale Unterschiede, die auch in der Literatur beschrieben sind. Dabei scheinen die linearen eine niedrigere Bindungsstärke aufzuweisen, welche aber innerhalb des Zulassungsrahmens liegt. Die chemische Bindung zwischen Gd und dem spezifischen Liganden ist ein dynamischer Prozess, der sich unter von niedrigen pH-Werten geprägten Bedingungen messen lässt. Grundsätzlich ist bei allen Präparaten die Balance zwischen freiem Gd und gebundenem Gd weit in Richtung des gebundenen Komplexes verschoben. Für einige der etwas schwächer gebundenen Präparate (linear, nichtionisch) werden Überschussmengen an Chelatbildnern zugesetzt, um die Sicherheit des Medikaments zu erhöhen (Abb. 4).

Im Falle einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz ist die renale Eliminationsrate erniedrigt und die HWZ des Medikaments etwa 20fach verlängert (Gadodiamide: von 1,3 h auf 34,3 h [13, 4–89, 2 h]). Durch die längere Verweilzeit sind die winzigen freien Gd-Mengen vermehrt den biologischen Reaktionen zugänglich, zudem kann weiteres elementares Gd aus seiner Chelatbindung herausgelöst werden [8].

Häufigkeit, Inzidenz und Risiko

Die Häufigkeit Gd-assoziiierter NSF-Fälle ist im Moment schwierig abschätzbar. Aktuell sind weltweit 215 Fälle sicher dokumentiert.

Der weitaus grösste Anteil dieser in der Literatur beschriebenen Fälle (~90%) steht im Zusammenhang mit dem Präparat Gadodiamide (Omniscan®). Rund 10% sind nach Gabe von Gadopentetate Dimeglumine (Magnevist®) und Gadoversetamid

Tabelle 2. Die makrozyklischen KM sind blau hervorgehoben, sie zeigen insgesamt eine bessere Stabilität als die linearen KM.

Handelsname/Hersteller	Generic	Akronym	Struktur
Omniscan® GE Healthcare	Gadodiamide	Gd-DTPA-BMA	linear
Magnevist® Bayer Schering Pharma	Gadopentetic acid	Gd-DTPA	linear
MultiHance® Bracco	Gadobenic Acid	Gd-BOPTA	linear
Primovist® Bayer Schering Pharma	Gadoxetic acid	Gd-EOB-DTPA	linear
Vasovist® Bayer Schering	Gadofosveset Trisodium	Gd-DTPA	linear
ProHance® Bracc	Gadoteridol	Gd-HP-DO3A	makro-zyklisch
Gadovist 1.0® Bayer Schering Pharma	Gadobutrol	Gd-BT-DO3A	makro-zyklisch
Dotarem® Guerbet	Gadoterat Meglumine	Gd-DOTA	makro-zyklisch

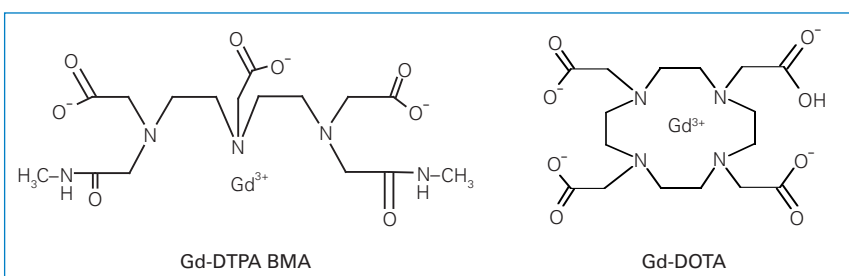


Abbildung 3
Aufbau eines linearen und eines makrozyklischen Gd-Chelats. Gadodiamide (linear), Gadoterate meglumine (makrozyklisch)

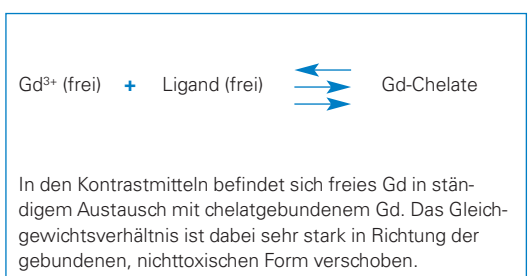


Abbildung 4
Gleichgewichtszustand der Gadolinium-Bindung in den Kontrastmitteln.

(Optimark® ist in der Schweiz nicht zugelassen) beschrieben. Ein einzelner NSF-Fall wird mit der Gabe von Gadobenate Dimeglumine (MultiHance®) assoziiert, letzterer allerdings als Koadministration von Omniscan®. Hochaktuell sind in der Schweiz zwei Fälle notifiziert, die offensichtlich nach Gabe makrozyklischer Medikamente (Prohance®, Gadovist 1.0® und Dotarem®) aufgetreten sind. Bei einem dieser Fälle ist allerdings 1998 die Gabe eines linearen Präparates vorausgegangen. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass in beiden Fällen wahrscheinlich Akkumulationsphänomene infolge wiederholter Kontrastmittelgaben (teilweise in relativ hohen Dosen und in kurzen Zeitabständen) eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielen. Beide Fälle sind noch nicht publiziert, allerdings sind beide der Swiss Study Group for NSF¹ bekannt und bei der Swissmedic sowie der EMEA gemeldet. Diese Fälle ändern nichts daran, dass sich lineare KM instabiler präsentieren als makrozyklische – und schon das Gesetz der Statistik erfordert, dass derartige Fälle auftreten, zumal in der hochaktuellen Literatur auch einzelne Minor-Formen der NSF beschrieben wurden, bei denen keinerlei Gd-Exposition vorausgegangen ist [9]. Diese Erkenntnis unterstreicht die vermutlich multifaktorielle Genese der Erkrankung – räumt aber unverändert der Niereninsuffizienz und der Gd-Gabe die wesentlichsten Rollen ein.

Die Prävalenz und Inzidenz von Gd-assoziiertes NSF wird in der Literatur mit rund 4% angegeben [10]. Allerdings basieren diese Prävalenz- und Inzidenz-Werte auf Zentren, die überwiegend Gadodiamide als Kontrastmittel verwendet haben. Deshalb können diese Zahlen nicht für alle Gd-haltigen Kontrastmittel als Gruppe übertragen werden.

Nach dem aktuellen Erkenntnisstand scheint es, dass makrozyklische Präparate deutlich sicherer sind als lineare, wobei allerdings auch einige lineare auffällig weniger häufig mit NSF assoziiert sind als Omniscan oder Magnevist. Dennoch kann heute kein Gd-Präparat als hundertprozentig sicher eingestuft werden. Hingegen lassen bis anhin mehr als hundert Millionen Gd-Untersuchungen bei nierengesunden Patienten keinerlei NSF-Gefährdung erkennen.

Situation in der Schweiz

Als Reaktion auf die neue Problematik haben sich Radiologen und Nephrologen aus allen fünf Universitäten der Schweiz zu einer Arbeitsgruppe zusammengefügt (Swiss Study Group for NSF). Die Arbeitsgruppe hat das Ziel, möglichst klare Zahlen und epidemiologische Zusammenhänge für die NSF in der Schweiz zu erarbeiten und herauszufinden, ob das Risiko für bestimmte Konstellationen höher oder niedriger eingestuft werden kann als für andere. Wir sehen in der Schweiz gute Möglichkeiten, durch eine ausreichende Dokumentation der Gd-haltigen KM-Untersuchungen eine umfassende Aussage über den Stellenwert der Erkrankung auf nationaler Ebene zu erreichen und so einen wichtigen Beitrag zur Klärung dieser Erkrankung zu leisten. Durch Umfragen (Radiologen, Nephrologen, Dermatologen) sollen lückenlos alle NSF-Fälle in der Schweiz aufgearbeitet und auf Zusammenhänge untersucht werden. Als Vorab-Ergebnis sind derzeit 20 NSF-Fälle bekannt, wobei alle Patienten unter einer schweren Niereninsuffizienz litten oder an der Dialyse waren. Die Daten dieser Patienten werden im Moment aufgearbeitet. Aufgrund präliminärer Daten scheint es so zu sein, dass der grösste Anteil der NSF-Fälle nach Gabe von linearen Gd-KM aufgetreten ist. Allerdings sind auch Einzelfälle nach Gabe von rein makrozyklischen Gd-Präparaten beobachtet worden. Es fällt bei diesen Fällen auf, dass wiederholt Gd-haltige KM-Applikationen innert kurzer Zeit verabreicht wurden. Somit spielt möglicherweise noch ein Akkumulationseffekt von Gd-haltigen KM eine Rolle, der bisher in allen Diskussionen noch kaum berücksichtigt wurde. Insgesamt scheint aber die Prävalenz und Inzidenz der mit Gd-haltigen Kontrastmitteln assoziierten NSF in der Schweiz geringer zu sein, als dies aus der wissenschaftlichen Literatur bekannt ist. Die Hintergründe werden hier ebenfalls erforscht.

Prophylaktische Massnahmen

Nierenersatztherapien

Die Rolle der Hämodialyse nach Gd-Gabe bei Niereninsuffizienz zur Prophylaxe einer NSF ist unklar. Gd-haltige Kontrastmittel werden mit einer HWZ von gut ein bis zwei Stunden beim Gesunden renal eliminiert. Die HWZ bei Niereninsuffizienz kann um ein Vielfaches verlängert sein (13–89 Stunden). Die Elimination via Nierenersatzverfahren wurde bislang nur an kleinen Fallzahlen untersucht. Die Elimination von Gd-DTPA beträgt 99,5% (78,2%, 95,6%, 98,7% und 99,5% nach der ersten bis vierten HD-Sitzung). Während es bei Hämodialysepatienten mit bestehendem Gefässzugang keines besonderen Aufwandes bedarf und durchaus vernünftig erscheint, Gd-haltige KM-Untersuchungen unmittelbar vor

¹ Swiss Study Group of NSF: PD Dr. D. Weishaupt, Leitung (Inst. für Diagnostische Radiologie, Universitätsspital Zürich), Prof. Dr. G. Bongartz (Inst. für Radiologie, Universitätsspital Basel), Dr. A. Kruse (Klinik für Nephrologie, Inselspital Bern), Dr. M. Mayr (Klinik für Nephrologie, Universitätsspital Basel), Prof. Dr. R. Meuli, (Service de Radiodiagnostic et Radiologie interventionelle, CHUV Lausanne), PD Dr. H. Thoeny (Institut für Diagnostische, Interventionelle und Pädiatrische Radiologie, Inselspital Bern), Dr. A. Serra (Klinik für Nephrologie, Universitätsspital Zürich), Prof. Dr. JP Vallée (Service de Radiologie, HUG Genève).

der nächsten HD-Sitzung zu planen, muss bei Patienten im prädialytischem Stadium neben den Kosten auch das Risiko einer oder mehrerer Akutdialysen berücksichtigt werden. Es ist derzeit unklar, ob durch zusätzliche Dialysen das Auftreten einer NSF verhindert werden kann. Darum sind derzeit Akutdialysen nach Gd-Gabe für Patienten im prädialytischen Stadium nicht zu empfehlen. Bei dialysepflichtigen Patienten sollte aber die Gd-unterstützte MRT-Untersuchung möglichst zeitnah vor der nächsten HD geplant werden. Zusätzliche HD ausserhalb des üblichen Rhythmus werden momentan nicht empfohlen – ebenso nicht eine Umstellung einer Peritonealdialyse auf HD ausschliesslich wegen einer Gd-Exposition.

Hydrierung

Trotz fehlender Datenanlage für Gd dürfte es sinnvoll sein, analog zu jodhaltigen KM bei der Gd-Gabe auf einen optimierten hämodynamischen Zustand zu achten, mit dem Ziel, die renale Elimination zu optimieren. Eine unreflektierte Hydrierung sollte vermieden werden. Hypovolämien sollten korrigiert werden, ohne im Gegenzug eine Verschlechterungen der Hämodynamik durch Hypervolämien zu erwirken. Bei echten Hypovolämien bietet sich die Gabe von NaCl 0,9% vor und direkt nach der Gd-Gabe an (diese Empfehlung basiert derzeit nicht auf medizinischer Evidenz).

Therapeutische Massnahmen


Bis anhin gibt es keine effektive Therapie der NSF, kontrollierte Studien fehlen. Frühzeitige physiotherapeutische Massnahmen können zur Vorbeugung von Kontrakturen und zur Erhaltung der Mobilität indiziert sein. Der Einsatz immunsuppressiver Medikamente (inklusive Steroide) zeigte bis anhin keinen sicheren Erfolg. Die Wirk-

samkeit von extrakorporaler Photopherese, Thalidomid und Pentoxifyllin oder Plasmapherese wurde bisher lediglich in Fallberichten dokumentiert. In der publizierten Literatur entsteht der Eindruck, dass eine Verbesserung der Nierenfunktion (z.B. nach Transplantation) zu einer Verbesserung des Krankheitsbildes führen kann. Inwieweit hier die im Rahmen der Transplantation verabreichten Immunsuppressiva eine positive Rolle spielen, ist noch unklar.

Praktische Hinweise zum Umgang mit Gd-haltigen MR-Kontrastmitteln

Behördliche Richtlinien

Die in Europa zuständige Behörde (analog FDA in USA) ist die European Medicines Agency (EMA), die allerdings aufgrund der frühzeitigen Registrierung der verschiedenen KM nicht in allen Ländern regulatorisch wirken kann. Somit werden von der EMA Guidelines verfasst, welche dann von den europäischen Staaten sekundär (meist) voll oder teilweise umgesetzt werden. In der Schweiz wurde bisher diesen Guidelines gefolgt.

Die EMA basiert die entsprechenden Entscheidungen auf Berichten der Pharmacovigilance Working Party (PhVWP), die gemeinsam mit der britischen Agentur für Human Medicines am 26. 6. 2007 neue, striktere Richtlinien verfasst hat (Tab. 3 )

Zusammengefasst heisst dies, dass:

- zwei Präparate (Omniscan® und Magnevist®) bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) und bei Patienten mit erfolgter oder geplanter Lebertransplantation² kontraindiziert sind;
- diese Präparate bei Säuglingen und moderater Nierenfunktionsstörung, systemischen Erkrankungen oder Organversagen nur nach sorgfältiger Prüfung eingesetzt werden sollen;
- bei diesen beiden Präparaten auch eine mittlere Nierenfunktionseinschränkung zu besonderen Vorsichtsmassnahmen Anlass geben soll;
- vor Verwendung dieser Präparate bei Patienten älter als 65 Jahre grundsätzlich die Nierenfunktion überprüft werden soll;
- eine Hämodialyse nach Gd-Gabe bei Dialysepatienten empfohlen wird;
- bei allen anderen Gd-Präparaten bei einer schweren Nierenfunktionseinschränkung (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) eine sorgfältige Überprüfung der Indikation und eine Kontrolle des Patienten erfolgen sollen.

Tabelle 3. Guidelines der europäischen Pharmakovigilanz-Behörde.

The UK Commission on Human Medicines (CHM) together with the European Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) of the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) recommend that:

Use of Omniscan® (gadodiamide) is contraindicated in patients with severe renal impairment (i.e. GFR [glomerular filtration rate] or eGFR [estimated GFR] <30 mL/min/1,73 m²) or in patients with renal dysfunction who have had, or who are awaiting, liver transplantation. For patients with moderate renal impairment (i.e. GFR or eGFR 30–59 mL/min/1,73 m²) or neonates and infants up to 1 year of age, Omniscan® should be used only after careful consideration.

Use of Magnevist® (gadopentetic acid) is contraindicated in patients with severe renal impairment (i.e. GFR or eGFR <30 mL/min/1,73 m²). Magnevist should be used with caution in patients with moderate renal impairment (i.e. GFR or eGFR 30–59 mL/min/1,73 m²), and should be used in neonates and infants up to 1 year of age only after careful consideration.

All patients, particularly those older than 65 years, should be screened for renal dysfunction by obtaining a history and/or laboratory tests before these contrast agents are used.

Haemodialysis shortly after administration of a gadolinium-containing MRI contrast agent in patients currently receiving haemodialysis may be useful for removal of contrast agent from the body. However, there is no evidence to suggest that haemodialysis can prevent or treat development of NSF.

Careful consideration should be given to the use of the other gadolinium-containing MRI contrast agents in patients with severe renal impairment (i.e. GFR or eGFR <30 mL/min/1,73 m²)

² Die Lebertransplantation als Kontraindikation wurde wegen möglicher Komplikation eines hepato-renalen Syndroms in die Richtlinien aufgenommen.

Behördliche Richtlinien in der Schweiz

Die Swissmedic hat bisher auf die Situation mit der Herausgabe des Dokumentes «Sicherheitsrelevante Information zu gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln» reagiert. Inzwischen erfolgten Änderungen der Fachinformationen aller Gd-haltigen Kontrastmittel in der Schweiz. Praktisch bedeutet dies, dass die Swissmedic die EMEA-Guidelines umgesetzt hat.

Praktisches Vorgehen

NSF darf weder als seltene Komplikation missachtet werden, noch darf durch diese neue Komplikation die MRT als Ganzes in Misskredit geraten. Derzeit gilt es, eine korrekte Risikoeinschätzung zu geben, die Pathogenese auf Evidenz abzustützen und klare Richtlinien für den Umgang mit nierensuffizienten Patienten aufzustellen.

Generell können die Gd-Präparate insgesamt als sicher angesehen werden, sofern sie nicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz eingesetzt werden. Die von den europäischen Gremien herausgegebenen Grenzwerte für bestimmte Medikamente müssen eingehalten werden, werfen aber für die tägliche Umsetzung Probleme auf:

- Welche diagnostischen Alternativen bieten sich an?
- Wie kann man in einem Ambulanzbetrieb gefährdete Patienten erkennen?
- Reicht in diesem Fall die Erhebung der Anamnese oder braucht es in jedem Fall einen Kreatinin-Wert?
- Gibt es sichere und unsicherere Gd-Präparate?

Alternativen

Nach korrekter Indikationsstellung einer KM-unterstützten Bildgebung bei einem schwer nierensuffizienten Patienten ist es besonders kompliziert, eine valide Alternative anzubieten. Bei einem *KM-verstärkten CT* besteht das einschätzbare Risiko, ein akutes Nierenversagen zu induzieren und im schlimmeren Fall den Patienten frühzeitig von der prä-dialytischen Phase an die chronische Hämodialyse zu bringen, wobei die Dosisabhängigkeit der KM-induzierten Nierenschädigung bekannt ist. Die Mortalität der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie (CIN) übersteigt die der NSF bei weitem. Die *Sonographie* oder die *MR-Untersuchung ohne KM* können in vielen Fällen hilfreich sein und müssen bei Niereninsuffizienz als wichtigste Möglichkeit angesehen werden. Der Wert der *KM-Sonographie* muss noch evaluiert werden.

Screening auf Niereninsuffizienz

Im Routinebetrieb, insbesondere im MR-Ambulanzbetrieb, ist das Screening auf Niereninsuffizienz ab 65 Jahren aufwärts auf europäischer Ebene (für Omniscan® und Magnevist®) vorgeschrieben. Generell scheint es ausreichend, in

diesen Fällen die Anamnese des Patienten auf renale Erkrankungen und Risiken zu durchforschen, und erst bei Auffälligkeiten einen aktuellen Kreatininwert zur eGFR-Berechnung zu bestimmen. Dieses Vorgehen bietet sich prinzipiell für alle Präparate und auch für jüngere Patienten an, selbst wenn die Rechtslage dies nicht vorgibt.

Bestimmung des Kreatinin / eGFR-Berechnung

Bei Patienten mit bekannter Nierenerkrankung, kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus, Leberschädigung oder unklarer Anamnese sollte in jedem Fall eine aktuelle Bestimmung der (geschätzten) glomerulären Filtrationsrate (z.B. eGFR nach der Cockcroft-Formel) erfolgen, basierend auf Kreatininwerten nicht älter als sieben Tage.

Massnahmen bei eGFR-Werten zwischen 30 und 59 mL/min/1,73 m²

In dieser Patientengruppe empfiehlt sich trotz fehlender Studien analog zu jodhaltigen KM-Verfahren eine ausreichende Hydrierung (oral, i.v.) vor und nach der Gd-haltigen MRT, um durch eine gute Hämodynamik die renale Elimination zu optimieren. Es sollte möglichst nur eine «single Dosis» (0,1 mmol/kg K.G.) – niemals mehr als 0,3 mmol/kg – Gd verabreicht werden.

Massnahmen bei eGFR-Werten <30 mL/min/1,73 m²

Auf europäischer Ebene sind derzeit Omniscan® und Magnevist® für diese Patienten kontraindiziert. Für andere Präparate gilt zunächst nur eine Warnung. Vermutlich sind makrozyklische Agentien (Dotarem®, Gadovist®, Prohance®) sicherer. Nach intensiver Indikationsprüfung und Ausscheiden möglicher alternativer Bildgebungen soll für einen optimalen Hydrierungszustand vor- und nach Gabe Gd-haltiger KM gesorgt werden, gleichzeitig sollte nur eine Minimaldosis an Gd verabreicht werden (bis 0,1 mmol/kg K.G.). Wiederholungsuntersuchungen innerhalb von zwei Wochen sind zu vermeiden. Bei aller bestehenden Unsicherheit sollte auf die Gabe von Eisenpräparaten und anderer Metalle (z.B.: Zink, Aluminium) in einem Zeitabstand von 1–2 Wochen zur Gd-Gabe verzichtet werden. Die Patienten sollten entsprechend aufgeklärt werden (schriftliche Dokumentation empfohlen) und in den kommenden Wochen nachkontrolliert werden.

Eine Hämodialyse scheint bei Patienten, die bereits dialysiert werden, günstig und am nützlichsten, wenn sie unmittelbar im Anschluss an die Gd-Gabe erfolgt. Patienten mit Peritonealdialyse

sollten in Abwägung des Nutzens, der Kosten und der Risiken nicht auf eine Hämodialyse umgestellt werden.

Niedrige Gesamtdosis und Wahl eines stabilen Gd-Komplexes sind die Eckpunkte der NSF-Prävention.

Die Swiss Study Group of NSF ist damit befasst, eine nationale Umfrage zu diesem Thema durchzuführen und alle Fälle lückenlos zu dokumentieren. Es ist damit zu rechnen, dass dieses Thema die medizinische Bildung in den kommenden Jahren noch weiter beschäftigen wird.

Literatur

- 1 Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous disease in renal-dialysis patients. *Lancet*. 2000;356:1000–1.
- 2 Thomsen HS, Morcos SK, Dawson P. Is there a causal relation between the administration of gadolinium based contrast media and the development of nephrogenic systemic fibrosis (NSF)? *Clin Radiol*. 2006;61:905–6.
- 3 Kay J. Gadolinium Imaging Dangers Report. *Renal and Urology News*. Febr 2007.
- 4 LeBoit PE. What nephrogenic fibrosing dermatopathy might be. *Arch Dermatol*. 2003;139(7):928–30.
- 5 Swaminathan S, Ahmed I, McCarthy JT, Albright RC, Pittelkow MR, Caplice NM et al. Nephrogenic fibrosing dermatopathy and high-dose erythropoietin therapy. *Ann Intern Med*. 2006;145:234–5.
- 6 Grobner T. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermatopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:1104–8.
- 7 High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, Cowper SE. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:21–6.
- 8 Bongartz G. Imaging in the time of NFD/NSF: do we have to change our routines concerning renal insufficiency? *Magn Reson Mater Phy*. 2007;20(2):57–62.
- 9 Todd DJ, Kagan A, Chibnik LB, Kay J. Cutaneous Changes of Nephrogenic Systemic Fibrosis – Predictor of Early Mortality and Association with Gadolinium Exposure. *Arthritis and Rheumatism* 2007;56/10:3433–41. *Am J Roentgenol*. 2007;188(2):586–92.
- 10 Sadowski E, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, Djamali A. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology*. 2007;243:148–57.

Weiterführende Referenzen zu diesem Artikel finden Sie auf unserer Webseite www.medicalforum.ch.

Korrespondenz:
 Prof. Dr. med. Georg Bongartz
 Institut für Radiologie
 Petersgraben 4
 CH-4031 Basel
gbongartz@uhbs.ch

Neue Kontrastmittelproblematik bei Niereninsuffizienz: Gadolinium-induzierte Nephrogene Systemische Fibrose (NSF)

Georg Bongartz^a, Dominik Weishaupt^b, Michael Mayr^c

^a Institut für Radiologie, Universitätsspital Basel,

^b Institut für Diagnostische Radiologie, Universitätsspital Zürich,

^c Klinik für Transplantationsimmunologie und Nephrologie, Universitätsspital Basel

Weiterführende Literatur

- 11 Cowper SE. NSF: The nosological and conceptual evolution of NFD. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:763–5.
- 12 Panel Discussion on NSF during ISMRM/ESMRMB Joint Annual Meeting, Berlin, 2007 (www.ismrm.org/07 – recorded session)
- 13 Mackay-Wiggan JM, Cohen DJ, Hardy MA, Knobler EH, Grossman ME. Nephrogenic fibrosing dermopathy (scleromyxedema-like illness of renal disease). *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:55–60.
- 14 Cowper SE. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy [NFD/NSF Web site] available since July 2005 at: www.icnfd.org
- 15 White GW, Gibby WA, Tweedle MF. Comparison of Gd(DTPA-BMA) (Omniscan) versus Gd(HP-DO3A) (ProHance) relative to gadolinium retention in human bone tissue by inductively coupled plasma mass spectroscopy. *Invest Radiol.* 2006;41:272–8.
- 16 Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, et al. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *MR Imaging. AJR Am J Roentgenol.* 2007;188:586–92.
- 17 Grobner Th, Prischl FC. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. *Kidney Int.* 2007;72(3):260–4.
- 18 Okada S, Katagiri K, Kumazaki T, Yokoyama H. Safety of gadolinium contrast agent in hemodialysis patients *Acta Radiologica.* 2001;42(3):339–41.
- 19 Schweiz. *Ärztezeitung.* 2006;87:29/30.
- 20 Thomsen HS. Imaging patients with chronic kidney disease: CIN or NSF? *Radiol Med (Torino).* 2007; Epub ahead of print.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Georg Bongartz

Institut für Radiologie

Petersgraben 4

CH-4031 Basel

gbongartz@uhbs.ch