

Update zu einer unerwünschten Kontrastmittelwirkung

Nephrogene Systemische Fibrose im Jahr 2015

Simon Matoori^{a,b}, Andreas Gutzeit^{a,c}, Johannes M. Fröhlich^{a,b}

^a Clinical Research Group, Hirslanden Klinik St. Anna, Luzern; ^b ETH Zürich, Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Departement Chemie und Angewandte Biowissenschaften, Zürich; ^c Paracelsus Medical University Salzburg, Department of Radiology, Salzburg

Quintessenz

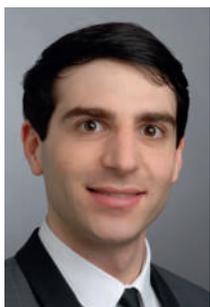
- Die Nephrogene Systemische Fibrose ist eine seltene Nebenwirkung von Gadolinium-basierten Kontrastmitteln, die mit einer potentiell letalen systemischen Fibrose einhergeht und ausschliesslich Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion betrifft.
- Das Risiko für eine Nephrogene Systemische Fibrose hängt unter anderem von der Schwere der Nierenfunktionseinschränkung, der Gadolinium-basierten Kontrastmittel-Stabilität und -Kinetik, der Dosierung und der Intervalldauer zwischen zwei Wiederholungsuntersuchungen ab.
- Gadolinium-basierte Kontrastmittel mit hoher Stabilität dürfen auch bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen eingesetzt werden.
- Kürzlich wurden bei nierengesunden Patienten Signalveränderungen im Nucleus dentatus und Globus pallidus nachgewiesen, welche signifikant mit der Anzahl an Gadoliniumexpositionen korrelieren, ohne dass deren klinische Relevanz abschliessend geklärt wäre.



<http://images-of-elements.com/gadolinium.jpg>

Einleitung

Dieser Artikel enthält ein Update zur Nephrogenen Systemischen Fibrose (NSF), einer potentiell letalen Krankheit, die von Rückständen von Gadolinium-basierten Kontrastmitteln (GBKM) in der Magnetresonanztomographie (MRT) verursacht wird. In diesem Zusammenhang empfehlen wir den LeserInnen die im Jahr 2008 im *Swiss Medical Forum* veröffentlichte Publikation «Neue Kontrastmittelproblematik bei Niereninsuffizienz: Gadolinium-induzierte Nephrogene Systemische Fibrose» von Georg Bongartz, Dominik Weishaupt und Michael Mayr [1].



Simon Matoori

Mysteriöse Hautkrankheit mit systemischer Komponente

Um die Jahrtausendwende beobachteten Dermatologen und Nephrologen eine rätselhafte neue Krankheit in Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion, die sich durch Hautveränderungen mit starker Verdickung, subdermaler Verhärtung und brauner Hyperpigmentierung manifestierte, typischerweise die Extremitäten betraf und die Beweg-

lichkeit der Gelenke einschränkte (Gelenkskontrakturen, das klinische Hauptsymptom) [2]. Auffällige histopathologische Veränderungen dieser Erkrankung umfassten aus Fibroblasten hervorgehende dermale Zellproliferate von Spindelzellen (Fibrozyten), ungeordnete Kollagenbündel sowie Muzinablagerungen, die zur Bezeichnung *nephrogene fibrosierende Dermatopathie* führten [2]. Drei Jahre nach der Erstbeschreibung durch Shawn E. Cowper in der Fachzeitschrift *The Lancet* im Jahr 2000 wurde eine für gewisse Patienten letale systemische Ausweitung der Fibrose auf das Muskel-, Nieren-, Lungen- und Herzgewebe beschrieben, und die Krankheit in Nephrogene Systemische Fibrose (NSF) umbenannt. Darauf folgte eine Vielzahl publizierter Fallserien, die die Angst vor der NSF gleichsam wie die Spekulationen über ihren Auslöser stetig vergrösserte; die Hypothesen reichten von einer Implikation der Dialyse (obwohl nicht alle Betroffenen Dialysepatienten waren) bis zu infektiösen Agentien [3]. Im Januar 2006 stellte der junge Nephrologe Thomas Grobner vom Landeskrankenhaus Wiener Neustadt erstmals eine Verbindung zwischen fünf von ihm behandelten NSF-Fällen und einem in der Ma-

gnetresonanzangiographie (MRA) verwendeten GBKM her [4]. Im März desselben Jahres wurden zwanzig weitere NSF-Fälle in Dänemark mit der kontrastmittelverstärkten MRA in Verbindung gebracht [5, 6].

Aufsichtsorgane ergreifen Gegenmassnahmen

Im Juni 2006 wies die amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) die Ärzteschaft an, die Notwendigkeit von kontrastmittelverstärkten MRT bei stark niereninsuffizienten Patienten (d.h. dialysepflichtig oder mit geschätzter glomerulärer Filtrationsrate eGFR unter 15 ml/min/1,73 m²) sorgfältig zu prüfen, die kleinstmögliche Dosis zu verwenden und auf klinische Alarmsymptome zu achten [7]. Ausserdem hielt sie fest, dass GBKM streng genommen für die MRA gar nicht zugelassen seien, sondern nur für die MRT, bei welcher wesentlich tiefere GBKM-Dosierungen (ca. ein Drittel) zum Einsatz kommen [7]. Eine ähnliche Empfehlung publizierte *Swissmedic* im Juli 2006 in der *Schweizerischen Ärztezeitung* [8]. Die *European Medicines Agency* EMA (ehem. EMEA) hingegen lehnte eine Warnung im Juni 2006 ab, da sie an der Verbindung von GBKM und der NSF zweifelte [6]. Sie bemängelte die unvollständige Dokumentation der Fälle bezüglich verwendetem GBKM, dessen Dosierung und der nicht auszuschliessenden Anwendung mehrerer verschiedener GBKM sowie die uneinheitlichen NSF-Diagnosekriterien [6]. Des Weiteren waren die im Fokus stehenden NSF-Fälle zu Beginn auf zwei Spitäler beschränkt, während GBKM international weite Verbreitung und Anwendung fanden [6]. Erst im Februar 2007 erliess die EMA eine Kontraindikation für zwei lineare nicht-ionische und damit eingeschränkt stabile GBKM für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion [6].

Aktuelle Vorsichtsmassnahmen und Kontraindikationen

Um weitere NSF-Fälle zu verhindern, wurden seither verschiedene Vorsichtsmassnahmen und Kontraindikationen erlassen (Tab. 1), die auf einer Vielzahl von epidemiologischen Studien fussen. Diese zeigen, dass das NSF-Risiko von der renalen Funktion, der GBKM-Struktur und der Einzel- sowie kumulativen Dosierung abhängt [9]. Generell gilt gemäss den gültigen Leitlinien der *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR Guidelines on Contrast Media 9.0), dass ein indiziertes kontrastmittelverstärktes MRT keinem Patienten verwehrt werden darf, jedoch ein geeignetes Kontrastmittel und eine möglichst tiefe

Dosis verabreicht werden sollen [10]. Zudem wird eine genaue Dokumentation des verabreichten GBKM, der Dosierung und des Zeitpunkts der Gabe empfohlen [10]. Ähnlich wie diejenigen der EMA [11] klassieren die ESUR-Guidelines die GBKM basierend auf dem NSF-Risiko in drei Gruppen (Tab. 1), die eng mit der Chelatorstruktur (d.h. Komplexstabilität) und Kinetik zusammenhängen [10].

Vor dem Einsatz von Hochrisikopräparaten (Gruppe 1), die allesamt linear und primär nierengängig sind, muss eine Nierenfunktionsbestimmung mittels Serumkreatinin (estimated glomerular filtration rate, eGFR) erfolgen [10]. Bei den stabileren Präparaten der Gruppen 2 und 3, die makrozyklisch, ionisch und/oder teilweise lebergängig sind, reicht ein Fragebogen [10]. Für Hochrisiko-GBKM gibt es Kontraindikationen für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz der Stadien 4 und 5 (eGFR <30 ml/min/1,73 m², mit oder ohne Dialysepflicht) [10]. Ausserdem ist der Einsatz dieser Präparate bei akutem Nierenschaden, bei Schwangeren und bei Neugeborenen (<4 Wochen) kontraindiziert [10]. Die ESUR Leitlinien 9.0 raten ausserdem generell von einer pädiatrischen Anwendung dieser Präparate ab. Stillende Frauen werden angewiesen, das Stillen für 24 Stunden zu unterbrechen und die Muttermilch dieser Periode zu verwerfen [10]. Nur mit Vorsicht sollten Hochrisiko-GBKM bei Patienten mit einer eGFR von 30 bis 59 ml/min/1,73 m² angewendet und ein Abstand von mindestens sieben Tagen zwischen den Injektionen bei dieser Subpopulation eingehalten werden; keine Einschränkungen existieren hingegen bei vorbestehender Leberschädigung oder bei einer eGFR >60 ml/min/1,73 m² [10]. Die ESUR-Guidelines schreiben zudem vor, dass eine Dosis von 0,1 mmol Gadolinium pro Kilogramm Körpergewicht pro MRI-Sitzung bei GBKM der Gruppe 1 nicht überschritten werden soll [10]. Die Durchführung einer Dialyse unmittelbar nach GBKM-Applikation wird dialysepflichtigen Patienten ausserdem nicht mehr empfohlen [10]. Präparate der thermodynamisch stabileren Gruppen 2 und 3 dürfen auch bei Patienten mit akutem und chronischem Nierenschaden mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m² angewendet werden, allerdings ist ein Abstand von sieben Tagen zwischen den Injektionen und eine Maximaldosis von 0,1 mmol Gadolinium pro Kilogramm Körpergewicht einzuhalten [10]. Bei Risikopatienten muss die Gabe aber mit Vorsicht erfolgen, das heisst unter Abwägung des NSF-Risikos gegenüber dem Nutzen einer kontrastmittelverstärkten diagnostischen oder interventionellen Bildgebung [10]. Studien, die trotz genügend grosser Patientenpopulation keine NSF-Fälle bei Präparaten der

Tabelle 1: Gebräuchliche Kontrastmittel klassifiziert von der European Medicine Agency (EMA) und ergänzt von den aktuellen Anwendungsempfehlungen der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) sowie mit Swissmedic-Kontraindikationen (<http://www.swissmedicinfo.ch/>, Stand Januar 2015).

Generischer Name Spezialitätenname	Struktur/Ladung Chelator Eliminationskinetik	EMA- Risiko- Gruppe	ESUR-Guidelines 9.0	Swissmedic- Kontraindikationen
Gadodiamid Omniscan®	Linear/nicht-ionisch Gd-DTPA-BMA Renale Elimination	1	Kontraindiziert bei – Schwere Nierenfunktionsstörung (Chronic Kidney Disease) der Stufen 4 und 5 (GFR <30 ml/min/1,73 m ²), einschliesslich Dialysepatienten – Akuter Niereninsuffizienz – Schwangeren Frauen – Neugeborenen	Schwere Nierenfunktionsstörung (GFR <30 ml/min/1,73 m ²); einschliesslich Dialysepatienten Nach oder vor geplanter Lebertransplantation
Gadoversetamid OptiMARK®	Linear/nicht-ionisch Gd-DTPA-BMEA Renale Elimination		Mit Vorsicht anzuwenden bei – schwerer Nierenfunktionsstörung der Stufe 3 (GFR 30–60 ml/min/1,73 m ²) → mindestens 7 Tage Abstand zwischen zwei Kontrastmittelgaben – Kindern unter 1 Jahr	Nicht zugelassen
Gadopentetsäure Magnevist® (+ Generika)	Linear/ionisch Gd-DTPA Renale Elimination		Obligatorische Serumkreatininbestimmung (eGFR) und klinische Untersuchung vor Kontrastmittelgabe Maximaldosis einer Untersuchung: 0,1 mmol Gadolinium pro kg Körpergewicht Pädiatrisch nicht mehr zu verwenden Separat von Präparaten der Gruppen 2 und 3 zu lagern, um versehentliche Anwendung bei niereninsuffizienten Patienten zu vermeiden	Schwere Nierenfunktionsstörung (GFR <30 ml/min/1,73 m ²); einschliesslich Dialysepatienten Akute Nierenfunktionsstörung jeglichen Schweregrades ausgelöst durch ein hepato-renales Syndrom oder in der perioperativen Periode einer Lebertransplantation
Gadobensäure MultiHance®	Linear/ionisch Gd-BOPTA 90–96% renale / 4–6% hepatobiliäre Elimination	2	Mit Vorsicht anzuwenden bei – Schwere Nierenfunktionsstörung (Chronic Kidney Disease) der Stufen 4 und 5 (GFR <30 ml/min/1,73 m ²) → mindestens 7 Tage Abstand zwischen zwei Kontrastmittelgaben	Keine NSF-bezogenen
Gadoxetsäure Primovist®	Linear/ionisch Gd-EOB-DTPA 45% renale / 55% hepatobiliäre Elimination		Serumkreatininbestimmung (eGFR) vor Kontrastmittelgabe nicht obligatorisch → bei Verzicht Nierenfunktionsbestimmung mittels Fragebogen empfohlen Anwendung bei schwangeren Frauen möglich Verwendung von Muttermilch der ersten 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe in Absprache mit Arzt Bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz keine Dialyse nach Kontrastmittelgabe mehr empfohlen	Keine NSF-bezogenen
Gadofosveset Ablavar® (ehemals Vasovist®)	Linear/ionisch Gd-DTPA-DPCP Renale Elimination Man beachte die 12-mal längere Eliminations-HWZ von 18 Stunden wegen hoher Plasma-proteinbindung			Nicht zugelassen
Gadobutrol Gadovist®	Makrozyklisch/ nicht-ionisch Gd-BT-DO3A Renale Elimination	3		Keine NSF-bezogenen
Gadoteridol ProHance®	Makrozyklisch/ nicht-ionisch Gd-HP-DO3A Renale Elimination			Kinder <6 Monate
Gadotersäure Dotarem® Artirem®	Makrozyklisch/ionisch Gd-DOTA Renale Elimination			Keine NSF-bezogenen

Gruppen 2 und 3 entdeckten [12, 13], untermauern diese Leitlinien. Einzelne Präparate weisen inzwischen auch prospektive Daten bezüglich einer Exposition unter Dialyse auf [13]. Im Gegensatz zu den aktuellen Swissmedic-Kontraindikationen (Tab. 1) ist eine schwere Leberinsuffizienz ohne entsprechende Nierenfunktionseinschränkung laut den aktuellen ESUR-Guidelines kein Ausschlusskriterium mehr.

Neue Erkenntnisse zur Epidemiologie und Pathogenese

Neben Chelatorstruktur, Dissoziations- und Eliminationskinetik, Dosierung(sintervall) und renaler Insuffizienz haben epidemiologische Studien eine Vielzahl von Faktoren identifiziert, die das NSF-Risiko potentiell beeinflussen [11]. Aus einigen Case-Control-Studien wurde deutlich, dass sogenannte proinflammatorische Faktoren indirekt wie ein Trigger wirken – beispielsweise ein postoperativer Status, Infektionen oder eine akute Thrombose [14, 15]. Auch scheinen ein pathologischer Phosphatstoffwechsel, Azidose oder erhöhte Erythropoetin-Dosen die Erkrankung zu begünstigen [14].

Obwohl diese Erkenntnisse und diverse in vitro- und in vivo-Studien viel zum gegenwärtigen Verständnis der Pathogenese beigetragen haben, ist der genaue Entstehungsprozess der NSF noch immer unklar. Dem Komplexgleichgewicht zwischen gebundenem und freiem Gadolinium und damit der Thermodynamik fällt jedoch genauso eine zentrale Rolle zu wie der Dissoziationskinetik [16]. In einer Studie mit menschlichem Serum wurde deutlich, dass die Freisetzung von löslichem Gd^{3+} bei linearen, nicht-ionischen Komplexbildnern am höchsten, bei ionischen linearen niedriger und bei makrozyklischen am tiefsten ist [17]. Endogene Kationen (z.B. Mn^{2+} , Fe^{3+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+}) scheinen mit dem gebundenen Gd^{3+} des Gadolinium-Chelator-Komplexes um den Platz des Zentralatoms zu konkurrieren und das Gadolinium zu verdrängen, worauf Veränderungen in der Eisen-, Kalzium-, Zink- und Kupferhomöostase nach GBKM-Anwendung hindeuten [11, 17]. Dieser Prozess (sogenannte Transmetallation oder Dechelation) tritt bei niedriger Komplexstabilität sowie verlängerter Aufenthaltszeit im Körper infolge verzögerter renaler Ausscheidung vermehrt auf [11]. Entsprechend ist das NSF-Risiko bei lipophilen GBKM wie Gadobensäure, Gadoxetsäure und Gadofosveset, die, zumindest teilweise, hepato-biliär ausgeschieden werden, tiefer, da eine eingeschränkte Elimination über die Niere kompensiert werden kann [16]. Zusätzlich wird das Gleichgewicht auch noch von der Anionenseite her beeinflusst:

Anstelle des Chelators konkurrieren endogene Anionen (z.B. Phosphat, Karbonat, Hydroxid, Zitrat, Glutamat) um freigesetzte Gadolinium-Kationen und bilden besonders ab pH-Werten über 6,2 unlösliche Salze im Gewebe [18]. Der Austritt von freiem und gebundenem Gadolinium aus dem intravasalen Raum erfolgt besonders bei entzündlichen und thrombotischen Zuständen, welche die Gefässpermeabilität erhöhen [14, 15]. Im extravasalen Raum kommt es nach Endozytose der ausgefallenen Gadoliniumrückstände zu einer Aktivierung gewebeständiger Monozyten und Makrophagen, die darauf fibrose- und entzündungsfördernde Zytokine ausschütten [11]. Kürzlich wurde dieser Prozess mit einer erhöhten Sekretion des Peptidhormons Endothelin-1 in der Anwesenheit von Gadolinium in Verbindung gebracht [18]. Endothelin-1 wird von Endothelzellen, Makrophagen und Monozyten gebildet und kann zu fibrotischen und kalzifizierenden Veränderungen des Gewebes führen [18]. Ausserdem scheint Gadolinium selber in Fibrozyten direkte profibrotische Effekte wie zum Beispiel eine Kollagensekretion hervorzurufen [11]. Die dadurch ausgelösten klassischen fremdkörperbedingten entzündungs- und fibrosefördernden Prozesse manifestieren sich klinisch als dermale und viszerale fibrotische Gewebsveränderungen [1, 11, 19].

Auch wenn diese Erkenntnisse zur Pathogenese unter Einbezug der klassischen Komplexchemie-Gesetze gewisse epidemiologische Studien erklären, so verbleiben viele offene Fragen. Warum haben nicht alle Patienten mit einer entsprechend eingeschränkten Niereninsuffizienz eine NSF entwickelt? Welche weiteren pathophysiologischen Faktoren oder Risiken müssen miteinbezogen werden? Das Fehlen von NSF-Fällen bei Kleinkindern und über 90-Jährigen hat zur Vermutung geführt, dass eine verminderte Immunaktivität, wie sie in Altersextremen auftritt, das NSF-Risiko senkt [11]. Nichtsdestotrotz sollten laut den aktuellen ESUR-Guidelines 9.0 Hochrisiko-GBKM bei Kindern nicht mehr angewendet werden.

Kontrastmittelrückstände bei Nierengesunden?

In einer kürzlich in der Fachzeitschrift *Radiology* veröffentlichten Studie wiesen japanische Forscher um Tomonori Kanda eine Korrelation zwischen wiederholten MRT-Untersuchungen mit instabilen Kontrastmitteln und hohen Signalintensitäten in zwei Hirnarealen, dem Nucleus dentatus und dem Globus pallidus, in Patienten mit normaler Nierenfunktion nach [20]. Eine italienische Forschungsgruppe um Yuri Errante

Korrespondenz:
Dr. Johannes M. Fröhlich
ETH Zürich
Vladimir-Prelog Weg 1-5 / 10
CH-8093 Zürich
jfroehli[at]ethz.ch

zeigte Ähnliches auf [21]. In einer Nachfolgestudie stellte das Team um Tomonori Kanda fest, dass diese Assoziation nur bei den linearen, nicht jedoch bei den stabileren makrozyklischen Chelatoren nachgewiesen werden kann [22]. Zudem fanden sich in post mortem-Untersuchungen der Gehirne von Patienten mit normaler Nierenfunktion, die vier MRT-Untersuchungen mit einem Hochrisiko-GBKM absolviert hatten, Gadoliniumrückstände im neuronalen Gewebe und Signalveränderungen in der MR-Bildgebung vor Kontrastmittelgabe [23]. Diese Beobachtun-

gen, zurzeit ohne klinische Folgen für die Patienten, werfen erneut fundamentale Fragen bezüglich Stabilität und Rückständen von GBKM auf, die bei Personen mit intakter Nierenfunktion eigentlich als sicher gelten. Auch die Erstbeschreibung von nicht mit der NSF zusammenhängenden erythematösen Hautläsionen (sogenannte Gadolinium-assoziierte Plaques) in einem Patienten ohne Niereninsuffizienz, dem hohe Dosen eines Hochrisiko-GBKM verabreicht worden waren, wird die Fachwelt weiter beschäftigen [24].

Verdankung

Wir danken PD Dr. Vivianne Otto für wertvolle Anmerkungen zum Manuskript.

Finanzierung / Interessenkonflikte

JMF steht in einem Beratungsverhältnis mit der Guerbet Group und Mallinckrodt Pharmaceuticals. Die anderen Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Hauptreferenzen

- Thomsen H, Morcos S, Almén T, Bellin MF, Bertolotto M, Bongartz G, et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *European Radiology*. 2013;23(2):307–18.
- Idée JM, Fretellier N, Robic C, Corot C. The role of gadolinium chelates in the mechanism of nephrogenic systemic fibrosis: A critical update. *Critical Reviews in Toxicology*. 2014;44(10):895–913.
- Amet S, Launay-Vacher V, Clément O, Frances C, Tricotel A, Stengel B, et al. Incidence of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients Undergoing Dialysis After Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging With Gadolinium-Based Contrast Agents: The Prospective Fibrose Néphrogénique Systémique Study. *Investigative Radiology*. 2014;49(2):109–15.
- Bongartz G, Weishaupt D, Mayr M. Neue Kontrastmittelproblematik bei Niereninsuffizienz: Gadolinium-induzierte Nephrogene Systemische Fibrose (NSF). *Swiss Medical Forum*. 2008;8(7):116–23.

Das Wichtigste für die Praxis

Dank der strengeren Vorsichtsmassnahmen und Kontraindikationen tritt die Nephrogene Systemische Fibrose (NSF) soweit nachweisbar im heutigen klinischen Alltag praktisch nicht mehr auf. Der technische Fortschritt der MRI-Geräte hat zudem dazu geführt, dass tiefere Dosen selbst bei ehemals Gadolinium-lastigen Untersuchungen (z.B. die MR-Angiographie) genügen. Auch die bei einer MR-Arthrographie eingesetzten Gadoliniumdosen sind so niedrig, dass hier keine besonderen Vorsichtsmassnahmen bezüglich NSF nötig sind. Mehrere kürzlich erschienene Studien decken jedoch erstmals auf, dass Gadoliniumrückstände selbst bei nierengesunden Personen mit zunehmender Anwendung Gadolinium-haltiger Kontrastmittel (in allen vier Studien jeweils mit instabilen Gadoliniumkomplexen) mittels MRT nachweisbar sind und offenbar langfristig im Gewebe vorhanden bleiben. Zumal die Langzeitfolgen von Gadoliniumablagerungen unklar sind, wird sich zeigen, ob die gegenwärtigen Massnahmen ausreichen, Gadolinium-assoziierte Folgeerkrankungen dauerhaft aus dem klinischen Alltag zu entfernen.

Literatur / Références

- Bongartz G, Weishaupt D, Mayr M. Neue Kontrastmittelproblematik bei Niereninsuffizienz: Gadolinium-induzierte Nephrogene Systemische Fibrose (NSF). *Swiss Medical Forum*. 2008;8(7):116–23.
- Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet*. 2000;356(9234):1000–1.
- Cowper SE, Bucala R, Leboit PE. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy/Nephrogenic Systemic Fibrosis—Setting the Record Straight. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2006;35(4):208–10.
- Grobner T. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(4):1104–8.
- Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis: Suspected Causative Role of Gadodiamide Used for Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(9):2359–62.
- Bennett CL, Qureshi ZP, Sartor AO, Norris LB, Murday A, Xirasagar S, et al. Gadolinium-induced nephrogenic systemic fibrosis: the rise and fall of an iatrogenic disease. *Clinical Kidney Journal*. 2012;5(1):82–8.
- U.S. Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: Gadolinium-Containing Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging (MRI) (marketed as Omniscan, OptiMARK, Magnevist, ProHance, and MultiHance). 2006; <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm142911.htm> [zugegriffen am 20.1.2015].
- Swissmedic. Sicherheitsrelevante Information zu gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln. *Schweizerische Ärztezeitung*. 2006;87(29/30):1323.
- Daftari Besheli L, Aran S, Shaqdan K, Kay J, Abujudeh H. Current status of nephrogenic systemic fibrosis. *Clinical Radiology*. 2014;69(7):661–8.
- Thomsen H, Morcos S, Almén T, Bellin M-F, Bertolotto M, Bongartz G, et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2013;23(2):307–18.
- European Medicines Agency. Assessment report for Gadolinium-containing contrast agents 2010. 2010; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_31/WC500099538.pdf [zugegriffen am 20.1.2015]
- Janus N, Launay-Vacher V, Karie S, Clement O, Ledneva E, Frances C, et al. Prevalence of nephrogenic systemic fibrosis in renal insufficiency patients: Results of the FINEST study. *European Journal of Radiology*. 2010;73(2):357–9.
- Amet S, Launay-Vacher V, Clément O, Frances C, Tricot A, Stengel B, et al. Incidence of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients Undergoing Dialysis After Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging With Gadolinium-Based Contrast Agents: The Prospective Fibrose Néphrogénique Systémique Study. *Investigative Radiology*. 2014;49(2):109–15.
- Zou Z, Zhang HL, Roditi GH, Leiner T, Kucharczyk W, Prince MR. Nephrogenic Systemic Fibrosis: Review of 370 Biopsy-Confirmed Cases. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011;4(11):1206–16.
- Grebe S, Borrmann M, Altenburg A, Wesselman U, Hein D, Haage P. Chronic inflammation and accelerated atherosclerosis as important cofactors in nephrogenic systemic fibrosis following intravenous gadolinium exposure. *Clin Exp Nephrol*. 2008;12(5):403–6.
- Idée JM, Fretellier N, Robic C, Corot C. The role of gadolinium chelates in the mechanism of nephrogenic systemic fibrosis: A critical update. *Crit Rev Toxicol*. 2014;44(10):895–913.
- Frenzel T, Lengsfeld P, Schirmer H, Hütter J, Weinmann H-J. Stability of Gadolinium-Based Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents in Human Serum at 37°C. *Investigative Radiology*. 2008;43(12):817–28.
- Idée J-M, Port M, Robic C, Medina C, Sabatou M, Corot C. Role of thermodynamic and kinetic parameters in gadolinium chelate stability. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2009;30(6):1249–58.
- Bernstein EJ, Schmidt-Lauber C, Kay J. Nephrogenic systemic fibrosis: A systemic fibrosing disease resulting from gadolinium exposure. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2012;26(4):489–503.
- Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Relationship with Increasing Cumulative Dose of a Gadolinium-based Contrast Material. *Radiology*. 2014;270(3):834–41.
- Errante Y, Cirimele V, Mallio CA, Di Lazzaro V, Zobel BB, Quattrocchi CC. Progressive Increase of T1 Signal Intensity of the Dentate Nucleus on Unenhanced Magnetic Resonance Images Is Associated With Cumulative Doses of Intravenously Administered Gadodiamide in Patients With Normal Renal Function, Suggesting Dechelation. *Investigative Radiology*. 2014;49(10):685–90.
- Kanda T, Osawa M, Oba H, Toyoda K, Kotoku Ji, Haruyama T, et al. High Signal Intensity in Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Association with Linear versus Macrocyclic Gadolinium Chelate Administration. *Radiology*. 2015. doi:10.1148/radiol.14140364
- McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, et al. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology*. 2015. doi:10.1148/radiol.15150025
- Gathings RM, Reddy R, Santa Cruz D, Brodell RT. Gadolinium-associated plaques: A new, distinctive clinical entity. *JAMA Dermatology*. 2015;151(3):316–9.