

Orientierungshilfe:

Nephrogene systemische Fibrose und Gadolinium-hältige MR- Kontrastmittel

**Arbeitsgruppe (in alphabetischer Reihenfolge):
G.Heinz, Ch.Loewe, S.Metz-Schimmerl,
W.Schima, S.Trattinig, B.Watschinger**

Nephrogene Systemische Fibrose (NSF) ist eine in ihrer Genese ungeklärte, rasch progrediente systemische Erkrankung mit Kollageneinlagerungen in verschiedenen Organsystemen, wobei die Haut am stärksten betroffen ist. Aufgrund der Bewegungseinschränkungen der Gelenke und Kontrakturen führt die Erkrankung zu schmerzhafter Invalidität der PatientInnen. Bisher sind ausschließlich PatientInnen mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion oder reduzierter Immunkompetenz von NSF betroffen gewesen, allerdings auch unabhängig von der Gabe von Gadolinium-hältigen MR-Kontrastmittel (GD-KM) beschrieben. Die in der Literatur beschriebenen Fälle von NSF in Zusammenhang mit Gd-KM traten bei dialysepflichtigen PatientInnen oder bei PatientInnen mit Niereninsuffizienz Stadium 5 (eGFR (estimated GFR) < 15 ml/min) oder Stadium 4 (eGFR 30–15 ml/min) auf. Bei einzelnen PatientInnen wurde eine NSF auch im Stadium 3 der Niereninsuffizienz (eGFR >30–60 ml/min) beobachtet.

Die eGFR wird in manchen Laboratorien bereits automatisch berechnet und am Befundausdruck (so wie das Serum-Kreatinin) vermerkt. Alternativ kann die eGFR auch einfach aus dem Serum-Kreatinin (mit Hilfe von speziellen Rechenschiebern oder vorprogrammierten Taschenrechnern) oder mittels eines Online Rechners im Internet.

(z.B.: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm) berechnet werden.

Die gängigsten Formeln zur Berechnung der eGFR sind:

für Erwachsene:

MDRD- Formel (4-Variablen): $GFR(\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2) = 186 \times (\text{Serum-Kreatinin in mg/dL})^{-1,154} \times (\text{Alter in Jahren})^{-0,203}$ (x 0,742 bei weiblichen Patientinnen) und (x 1,21 bei Schwarzafrikanern)

Cockcroft-Gault - Formel: Kreatinin-Clearance (ml/min)= ((140 - Alter in Jahren) x Körpergewicht in kg) / 72 x Serum-Kreatinin in mg/dL (x 0,85, bei weiblichen Patientinnen)

für Kinder:

Schwartz - Formel: Kreatinin-Clearance (ml/min)= Körperlänge in cm / Serum-Kreatinin in mg/dL x 0,55 (Ausnahme adoleszente Knaben x 0,7 statt x 0,55)

Umrechnungsfaktor Kreatinin: $\mu\text{mol/L} \times 0,0113 = \text{mg/dL}$.

Eine kausale Therapie der NSF existiert nicht. Die Normalisierung der renalen Funktion hat positive Effekte auf den Krankheitsverlauf.

2006 wurde erstmals über mögliche Zusammenhänge zwischen der intravenösen Gabe von Gd- MR-Kontrastmitteln (Omniscan^R, Magnevist^R, Optimark^R) und dem Auftreten von NSF berichtet. Insgesamt ist die Inzidenz der Erkrankung gering (derzeit etwa 200 Fälle auf über 100 Millionen Gadolinium-unterstützte MR-Untersuchungen).

Sämtliche bisher in der Literatur geäußerten Empfehlungen weisen keinen hohen Evidenzgrad auf, sondern fußen auf Fallberichten und kleinen Serien (Level of Evidence 5-Grade of Recommendation - very weak).

Bei der Durchführung einer KM unterstützten MR ist stets das patientenindividuelle Risiko-Nutzenverhältnis in Bezug auf die medizinische Notwendigkeit und Dringlichkeit der Untersuchung abzuwägen. Es entscheidet auch über die Möglichkeit von Präventivmaßnahmen. Bei der Auswahl von Alternativverfahren zur MRT ist nach bisheriger Datenlage zu berücksichtigen, dass das Risiko einer KM-induzierten Nephropathie nach jodhaltigen Kontrastmitteln unvergleichlich höher ist als das Risiko des Auslösens einer NSF durch Gd-KM.

Patientennutzen, Sicherheit und Verträglichkeit Gadolinium-hältiger MR-Kontrastmittel sind weltweit **millionenfach** dokumentiert. Bei Nieren-gesunden

PatientInnen gibt es bisher keinerlei Fälle einer Induktion von NSF durch Gd-KM, sodass durch die Verabreichung von Gd- KM keinerlei NSF-Risiko zu erwarten ist.

Nach sorgfältiger Prüfung der Literatur erscheinen die im Folgenden beschriebenen Maßnahmen zur Vermeidung von NSF sinnvoll. Eine Neuevaluierung des beschriebenen Vorgehens ist für November 2007 angezeigt.

Empfehlungen im Umgang mit Gadolinium-hältigem MR-Kontrastmittel

Das Vorliegen eines aktuellen Serum-Kreatinin-Werts zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate - eGFR)) ist wünschenswert. Die eGFR ist zur Erkennung einer vorbestehenden Nierenschädigung besser geeignet als der Serumkreatininwert allein. Bei normaler eGFR besteht keinerlei erhöhtes Risiko für die PatientInnen, an NSF zu erkranken. Zur Identifikation von RisikopatientInnen könnten Fragen nach

- Alter > 70 Jahre
- Vorerkrankungen oder Operationen der Niere
- Proteinurie
- Diabetes mellitus
- Hypertonie
- Gicht
- Einnahme nephrotoxischer Medikamente: z.B: NSAID, Cyclosporin, ...

hilfreich sein.

Bei MR-Routineuntersuchungen ohne medizinische Dringlichkeit an PatientInnen mit erhöhtem Risiko einer Niereninsuffizienz sollte vor intravenöser Gd-Gabe die eGFR bestimmt werden: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm

RisikopatientInnen für NSF: bei

- **PatientInnen mit eingeschränkter Nierenfunktion** (= eGFR \leq 30 ml/min - Bestimmung der eGFR bei Erwachsenen bevorzugt mit MDRD- Formel) und DialysepatientInnen
 - **PatientInnen nach Organtransplantation**
- sind Vorsichtsmaßnahmen und gezielte PatientInneninformation anzuraten

Nach derzeitiger Datenlage erscheint folgendes Vorgehen empfehlenswert:

1. Einsatz einer Alternativmethode

anstelle der KM-unterstützten MR-Untersuchung sind alternative Methoden wie etwa MR ohne Kontrastmittel, Sonographie oder Szintigraphie einzusetzen

Falls nicht möglich/zielführend: KM-unterstützte MRT oder CT

nach sorgfältiger Risiko-Nutzenabwägung sowie detaillierter und dokumentierter Risikoauflärung des/der PatientIn

2. KM- unterstützte MRT

- Verwendung von zyklischen Gd- MR-Kontrastmittel (Dotarem^R, Gadovist^R, ProHance^R)- bisher noch keine NSF-Fälle verifiziert
- Verzicht auf alle linearen Gd-KM (Omniscan^R (die Mehrzahl der bisher beschriebenen NSF-Fälle), Magnevist^R, (OptiMARK^R- nicht in Europa zugelassen)
- Kontrastmittel-Dosis von 0,1 mmol/kg KG nicht überschreiten

Die Effektivität folgender Maßnahmen zur Verhinderung einer NSF werden empfohlen, sind aber nicht gesichert:

- Hydratation: intravenöse Gabe von 1 L Ringer-Laktat oder 0,9% NaCl oder 1-2 L Wasser peroral vor der Untersuchung
- DialysepatientIn: Dialysetermin unmittelbar nach MR fixieren
- Azidoseausgleich

3. KM-unterstützte CT CAVE: Für PatientInnen besteht ein höheres Risiko einer durch Jod-KM induzierten Nephropathie als das der seltenen NSF nach Gadolinium-KM

- evtl. bei anurischen DialysepatientInnen
- Verwendung von iso- bis niederosmolarem jodiertem Kontrastmittel

Literatur:

Broome DR, Girgius MS, Baron PW, Cottrell AC, Kjellin I, Kirk GA. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *AJR* 2007;188:586-592

Cowper SE. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy [NFD/NSF Website]. 2001-2007. Available at <http://www.icnfd.org>. Accessed 2007-04-18

Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000;356(9234):1000-1001.

Grobner T. Gadolinium-a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006 Apr;21:1104-1108. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1745.

High WA, Ayers RA, Cowper SE. Gadolinium is quantifiable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:710-712.

Joffe P, Thomsen HS, Meusel M. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acad Radiol* 1998;5:491-502.

Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK, Cowper SE. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology*. 2007;242:647-649.

Maloo M, Abt P, Kashyap R, Younan D, Zand M, Orloff M, Jain A, Pentland A, Scott G, Bozorgzadeh A. Nephrogenic systemic fibrosis among liver transplant recipients: a single institution experience and topic update. *Am J Transplant* 2006;6:2212-2217.

Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG, Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2359-2362.

Rosenkranz AR, Grobner T, Mayer GJ. Conventional or Gadolinium containing contrast media: the choice between acute renal failure or Nephrogenic Systemic Fibrosis? *WienKlinWochenschr* 2007; 119 in press

Thomsen HS, Morcos SK; Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). In which patients should serum creatinine be measured before iodinated contrast medium administration? *Eur Radiol* 2005;15:749-754.

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;61:905-906.

GE Healthcare Update zu Omniscan: Available at <http://www.amershamhealth-us.com/omniscan/safety/index.html>. Accessed at 2007-04-17

Bayer-Schering Update zu Magnevist: Available at http://imaging.bayerhealthcare.com/html/magnevist/nsf_nfd.html. Accessed at 2007-04-18

Public Assessment Report NSF & Gadolinium: Available at <http://www.ismrm.org/special/EMEA3.pdf>. Accessed 2007-04-23

Anregungen:

1. Wir ersuchen die ÖRG als Fachgruppenvertretung gemeinsam mit der österreichischen Gesellschaft für Nephrologie den direkten Ausdruck der eGFR (nach MDRD Formel) auf allen Laborausdrucken in der entsprechenden Fachvertretung anzuregen bzw. zu erwirken. Im AKH ist dieser Ausdruck nur bei Befunden für die Nephrologie üblich.

2. Eine Überarbeitung der von einer ÖRG Arbeitsgruppe unter W. Schima erstellten MRT-Aufklärungsbögen, welche auch von der ÖRG Homepage abrufbar sind, scheint im Hinblick auf die geänderten Umstände notwendig. Zur zukünftigen Risikobewertung Gd-KM sollte der Handelsname des verwendeten Kontrastmittels vermerkt werden.