

Leitthema

Gefäßchirurgie 2011 · 16:462–468
 DOI 10.1007/s00772-011-0889-z
 Online publiziert: 14. September 2011
 © Springer-Verlag 2011

M. Mayr¹ · G. Bongartz²

¹ Medizinische Poliklinik, Universitätsspital Basel

² Institut für Radiologie, Universitätsspital Basel

Nephrogene systemische Fibrose (NSF): Wie hoch ist das Risiko und wie können wir es vermeiden?

Gadolinium- (Gd-)basierte Magnetresonanztomographien/-angiographien (Gd-MRT) zeichnen sich durch ihre hohe Kontrastauflösung, ihre günstige Dosis-Wirkungs-Relation und ihre gute diagnostische Wertigkeit aus. Bis vor wenigen Jahren galten Gd-MRT als sehr sicher und kamen in weit über 200 Millionen Fällen zur Anwendung [32]. Gd-MRT waren Mittel der Wahl bei Patienten mit Niereninsuffizienz (NI), da Gd- verursachte Nierenversagen selten und meistens nur nach intraarterieller Gabe hoher Gd-Dosen (>0,2 mmol/kgKG) zu beobachten waren [14]. Diese Einschätzung hat sich geändert, nachdem bei Patienten mit NI Fälle einer fibrosierenden Systemerkrankung in Assoziation mit Gd-MRT auftraten [10, 11]. Dies hat zu einer Verunsicherung in der Anwendung von Gd-MRT geführt.

Hintergrund

Die Erstbeschreibung der NSF geht auf S. Cowper zurück [4]. Im Jahr 2000 publizierte er eine Serie von 15 dialysepflichtigen Patienten aus den USA, bei welchen beginnend ab 1997 ein neues Krankheitsbild auftrat, das an das extrem seltene Skleromyxödem erinnerte und deshalb als „Skleromyxödem ähnliche Hauterkrankung“ bezeichnet wurde [4]. Hervorstechendes Merkmal dieser neuen Erkrankung war eine Verdickung und Verhärtung der Haut, welche v. a. im Bereich der Extremitäten zu beobachten war. Da auch bei neuen Fällen ausschließlich Patienten mit einer NI betroffen waren,

wurde die Erkrankung später als „nephrogene fibrosierende Dermatopathie“ bezeichnet [5].

Nach Fallberichten mit Hinweisen auf eine Mitbeteiligung tiefer gelegener Organstrukturen und der Vermutung, dass zirkulierenden Fibrozyten eine wichtige Rolle zukommt, wurde die Erkrankung schließlich als „nephrogene systemische Fibrose“ (NSF) bezeichnet [6].

Da das Krankheitsbild offenbar vor 1997 nicht existierte, wurde vermutet, dass ein neues Agens die NSF verursachen könnte. Diese Vermutung begann sich 2006 zu bestätigen, als T. Grobner aus Wien bei 5 Patienten mit dialysepflichtiger NI eine zeitliche Assoziation zwischen der Gabe des Gd-basierten Kontrastmittels (Gd-KM) Gadodiamid (Omniscan®) und dem Auftreten der NSF beobachtete [10, 11]. Kurz darauf erschien aus Dänemark eine Serie von 13 Patienten mit schwerer NI, bei welchen vor Auftreten der NSF ebenfalls Gadodiamid (Omniscan®) appliziert worden war [17]. Seither sind mehr als 350 Fälle im „Yale International NSF Registry“ registriert und über 500 Fälle der „US Food and Drug Administration MedWatch database“ gemeldet worden [3, 7, 30].

Krankheitskonzept

*Patienten, bei welchen eine NSF auftrat, hatten zwei wesentliche Gemeinsamkeiten: Sie litten an einem akuten Nierenversagen (ANV) oder an einer chronischen, häufig dialysepflichtigen NI (Stadium 4 und 5, **Tab. 1**) und hatten vorgängig eine Gd-KM-Untersuchung. **Abb. 1** zeigt eine typische Krankengeschichte.*

Interessanterweise traten gut 80% der Fälle nach Applikation von Gadodiamid (Omniscan®) auf (**Tab. 2**, [24]). Dies lässt vermuten, dass offenbar die Zusammensetzung der Gd-KM eine wesentliche Rolle spielt. Freies Gd³⁺ kann u. a. mit Ca²⁺ kompetieren und ist für den Organismus hoch toxisch [27]. Die Einbindung von Gd³⁺ in Chelate ist deshalb essenziell. Die chemische Bindung von Gd³⁺ und seinem spezifischen Liganden ist ein dynamischer Prozess, wobei das chemische Gleichgewicht möglichst stark aufseiten der Chelate liegen sollte (**Abb. 2a**). Die Stärke der chemischen Bindung selbst und das Mengenverhältnis des betroffenen Ions zu seinem Liganden sind hierbei entscheidende Variablen. Die auf dem Markt befindlichen Gd-Chelate unterscheiden sich in ihrer thermodynamischen und kinetischen Stabilität [27]. Vereinfacht gilt, makrozyklische Gd-Chelate sind in der Regel stabiler als lineare und ionisch lineare stabiler als nicht-ionisch lineare (**Abb. 2b**). Gd-Chelaten mit schwächeren Bindungen werden Liganden im Überschuss hinzugesetzt, um das Gleichgewicht möglichst aufseiten der Komplexbildung zu halten und somit Menge und toxische Wirkungszeit von freiem Gd³⁺ möglichst gering zu halten (**Abb. 2c**).

Die Bedeutung einer schweren NI für die Entwicklung einer NSF dürfte mit großer Sicherheit darin liegen, dass die renale Eliminationsrate der Gd-Chelate reduziert und die Halbwertszeit entsprechend verlängert ist, im Falle von Gadodiamid von durchschnittlich 1,3 auf 34,3 Stunden (13.4.–89.2) [13]. Dadurch können sowohl Transmetallierungsprozesse, bei welchen

Gd-Ionen durch andere Metalle oder Salze aus ihrer Chelatbindung gelöst werden, als auch Transchelationsprozesse mit Bindung der Gd-Ionen an neue Liganden begünstigt werden (■ **Abb. 2d**).

Die Tatsache, dass trotz der immensen Anzahl durchgeführter Gd-MRT mit einem hohen Anteil linear basierter Gd-Chelate nur bei wenigen Patienten mit NI eine NSF auftrat, lässt vermuten, dass zusätzliche Faktoren mitwirken. So dürfte der Applikation hoher Gd-KM-Dosen im Rahmen bestimmter Anwendungen (z. B. MRA) oder der Repetition in kurzen Zeitabständen eine wichtige Rolle zukommen (■ **Abb. 1**, [24]). Weiter werden pathophysiologische Prozesse diskutiert, die wiederum gerade bei Patienten mit NI überproportional häufig vorkommen oder mit einer NI assoziiert sind: (pro-) inflammatorische Ereignisse (z. B. chirurgische Eingriffe, Thrombosen, Infektionen, Myokardinfarkte, Antiphospholipid-Syndrom), welche Makrophagen und Monozyten aktivieren („primen“) und für die Noxe Gd „sensibel“ machen könnten [21]; Hyperphosphatämien, wobei Phosphat als kompetitiver Ligand Gd^{3+} bindet (Transchelation) und zur Ablagerung von Gd-Phosphat-Komplexen führen könnte [3, 24]; hohe Dosen von Erythropoietin, welche die Freisetzung/Produktion von zirkulierenden Fibrozyten begünstigen könnten [7, 24]; eine Eisenüberladung, wobei Eisen als konkurrenzierendes Ion mit Gd^{3+} in Konkurrenz stehen könnte (Transmetallierung) [3] oder das Vorhandensein einer Azidose über eine Abnahme der Bindungsstärke der Gd-Chelate im sauren pH-Bereich [24].

Bei einer Gewichtung der Risikofaktoren ist der mit Abstand wichtigste Faktor für die Entwicklung einer NSF die Applikation eines Gd-KM auf dem Boden einer relevanten NI in Abhängigkeit des Schweregrades derselben. Lineare Gd-KM mit einer schwachen Bindung sind mit einem besonders hohen Risiko behaftet (■ **Abb. 3**). Diese Beobachtung konnte mittlerweile durch Tiermodelle untermauert werden [28]. Hohe Einzeldosen oder repetitive Dosen in kurzer Zeit erhöhen zusätzlich das Risiko [24]. Für alle anderen Faktoren existieren bislang keine ausreichenden Beweise, die eine hierarchische Ordnung in Bezug auf das Risiko ermöglichen.

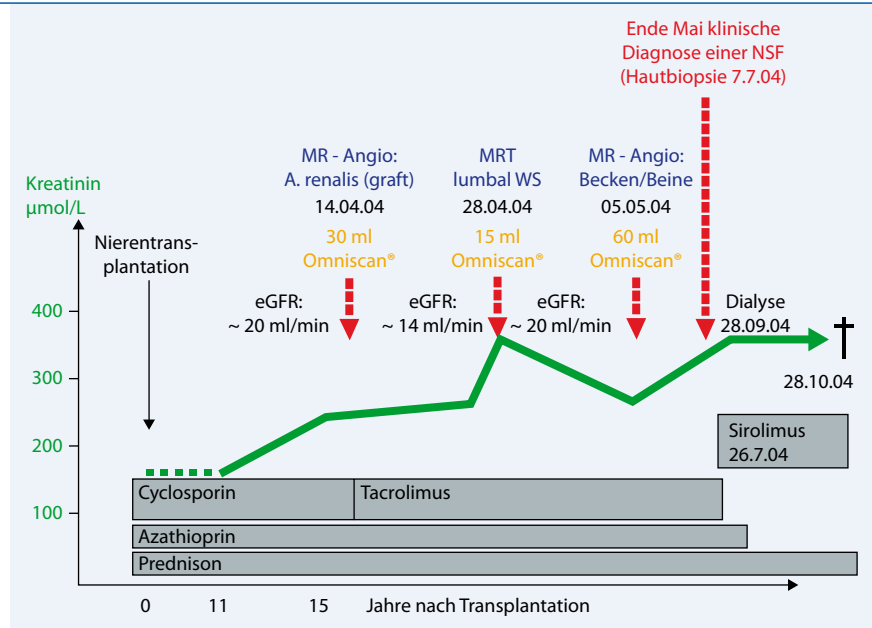


Abb. 1 ▲ Krankheitsverlauf einer 70-jährigen Patientin. Nierentransplantation mit 55 Jahren bei autosomal dominanten polyzystischen Nieren. 15 Jahre später repetitive Gabe von Gadodiamid (0,5 mmol/ml) zur Abklärung einer Funktionsverschlechterung des Transplantats (MRA der A. renalis), einer Claudicatio spinalis (MRT der lumbalen Wirbelsäule) und einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (MRA der Becken- und Beinarterien) auf der Basis einer schweren chronischen Niereninsuffizienz. Innerhalb von 4 Wochen Entwicklung des klinischen Bildes einer NSF. Die Patientin verstirbt wenige Monate später im Rahmen einer Sepsis. eGFR estimated glomerular filtration rate; Umrechnung Serumkreatinin: $\mu\text{mol/L}$ geteilt durch 88,4=mg/dL

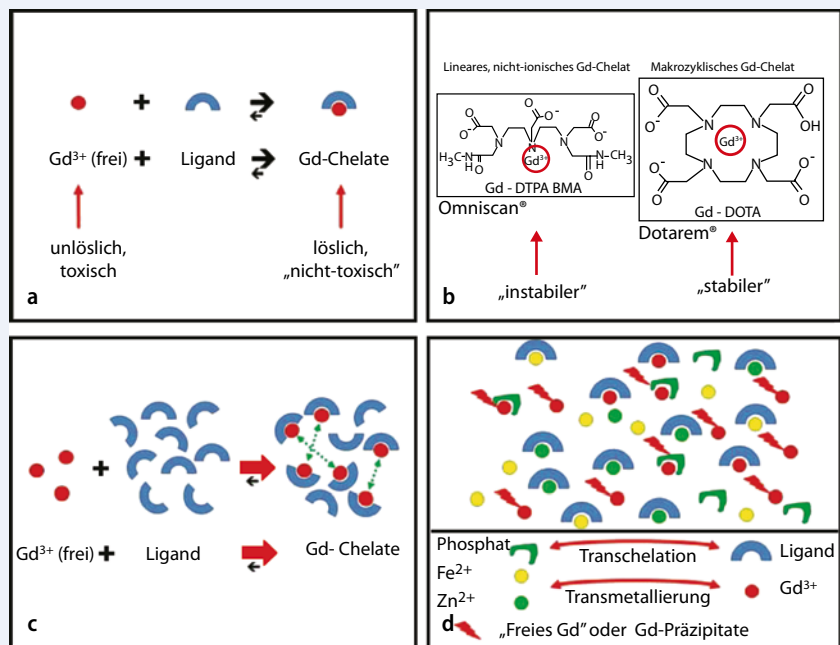


Abb. 2 ▲ a Chemisches Gleichgewicht zwischen Gd^{3+} und seinem Chelat. b Beispiel eines instabileren und stabileren Gd-Chelats. c Zugabe von Liganden im Überschuss. d Skizze von Transmetallierungsprozessen (hier kompetitive Verdrängung von Gd^{3+} via Fe^{2+} und Zn^{2+}) und Transchelationsprozessen (hier „Abfangen“ von freiem Gd^{3+} via Phosphat). Roter Blitz in ■ **Abb. 2d**: Freies Gd^{3+} oder präzipitierendes Gd (freies Gd^{3+} ist sehr kurzlebig, hoch aktiv und wird rasch in chemische Prozesse eingebunden)

Tab. 1 Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung^a [1]

Stadium	Beschreibung	GFR ^b (mL/min/1,73 m ²)
1	Nierenschaden ^c mit normaler oder erhöhter GFR	≥90
2	Nierenschaden ^c mit leicht eingeschränkter GFR	60–89
3	Mittelschwer eingeschränkte GFR	30–59
4	Schwer eingeschränkte GFR	15–29
5	Terminale Niereninsuffizienz	<15

^a Chronic kidney disease (CKD).
^b GFR Glomeruläre Filtrationsrate.
^c Nierenschaden definiert als (histo-)pathologische Abnormalität oder via einem Surrogatmarker, inklusive abnormer Blutwerte, Urinbefunde oder aufgrund einer abnormen Bildgebung.

Tab. 2 Anzahl von Fällen einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) in Abhängigkeit des vorgängig applizierten Gadolinium-Chelats [24]

Gadolinium-Chelat	Fälle einer NSF (n)
Gadodiamid (Omniscan®, GE Healthcare, Chalfont St.-Giles, United Kingdom)	167
Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist®, Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany)	11
Gadoversetamid (OptiMARK®, Covidien, St. Louis, USA)	5
Gebrauch mehrerer Präparate 6 Gadodiamid + anderes Gd-Chelat, 1 Gadopentetat-Dimeglumin + anderes Gd-Chelat, 1 Gadobenat dimeglumin (MultiHance®) + anderes Gd-Chelat	8
Nicht spezifiziertes Präparat	26
Total	217^a

^a Diagnosen bioptisch abgesichert.

Pathophysiologie

Ausgehend vom Konzept der Freisetzung von Gd³⁺ geht man davon aus, dass das in den Geweben präzipitierte Gd von Makrophagen phagozytiert wird, was zur Freisetzung von profibrotischen Zytokinen und Wachstumsfaktoren führt, die zirkulierende Fibrozyten anlocken und gewebständige Fibroblasten aktivieren [23]. Als Folge wird ein Prozess der Fibro-

Tab. 3 Einteilung der gadolinium-basierten Kontrastmittel in Risikogruppen gemäß European Medicines Agency (EMA) [9]

Risikogruppe	Kontrastmittel
High risk	Gadodiamid (Omniscan®)
	Gadoversetamid (Optimark®)
	Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist®)
	Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevita®)
Medium risk	Gadopentetat-Dimeglumin (Gado-MRT ratiopharm®)
	Gadofosveset Trinatiumsalz (Vasovist®)
	Gadoxetat Dinatriumsalz (Primovist®)
Low risk	Gadobenat-Dimeglumin (MultiHance®)
	Gadoterate Meglumin (Dotarem®)
	Gadoteridolum (ProHance®)
	Gadobutrolum (Gadovist®)

Tab. 4 Fragebogen zur Beurteilung eines erhöhten Risikos für eine chronische oder akute Niereninsuffizienz^a [15]

Fragen	Ja	Nein
Sind Sie älter als 60 Jahre?		
Leiden Sie unter oder hatten Sie eine/einen		
Nierenerkrankung oder Einnierigkeit		
Hohen Blutdruck		
Zuckerkrankheit		
Schlaganfall		
Herzinfarkt		
Periphere arterielle Verschlusskrankheit		
Organtransplantation		
Chemotherapie für ein Tumorleiden		

^a Sollte sich bei der Anamnese eine positive Antwort ergeben, empfehlen wir die Bestimmung des Serumkreatinins zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR estimated GFR).

se initiiert und in Gang gehalten, der für die NSF charakteristisch ist. Neben dieser „freien Gd-Hypothese“ gibt es mittlerweile auch experimentelle Daten, die darauf hinweisen, dass im entsprechenden (pro-)inflammatorischen Milieu möglicherweise Gd-Chelate selbst von Makrophagen phagozytiert werden und es auf diesem Wege zur Ablagerung von Gd im Gewe-

be kommt („bioaktive Gd-Chelat-Hypothese“). Somit könnten Gd-Chelate selbst wie auch Gd³⁺ als Auslöser eines Fibrosierungsprozesses infrage kommen [21].

Histologie

Das histologische Bild zeigt neben mono- und mehrkernigen Makrophagen zahlreiche CD34 und prokollagen-I positive fibroblastenähnliche Spindelzellen, die im Bereich der mittleren und tiefen Dermis anzutreffen sind und entlang der Septen in das subkutane Fettgewebe und in die darunterliegende Skelettmuskulatur vordringen können. Weiter sind verbreitete, ungerichtete Kollagenbündel mit Muzinablagerungen, welche durch „Spalten“ voneinander getrennt sind, typisch (Abb. 4). Der Nachweis von Gd-Ablagerungen ist aufwendig und wird nicht routinemäßig durchgeführt. Zudem ist die diagnostische Wertigkeit im klinischen Alltag unklar [12].

Klinik

Die NSF ist eine schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche Erkrankung mit einem massiven Einfluss auf die Lebensqualität. Aufgrund fehlender prospektiver Daten sind keine exakten Angaben über den Krankheitsbeginn der NSF nach Gd-KM-Applikation zu machen. In retrospektiven Analysen variierte der Krankheitsbeginn zwischen wenigen Tagen und mehreren Monaten, selten sogar Jahren, wobei in diesen Fällen sukzessive Gd-Mobilisationen aus dem Knochen diskutiert werden [19]. Aus unserer Erfahrung ist in der Regel von einem raschen Krankheitsbeginn innerhalb weniger Wochen maximal Monaten auszugehen (Abb. 1). Die Krankheit ist gekennzeichnet durch eine Verhärtung und Verdickung der Haut, wobei die Läsionen symmetrisch auftreten und sich von distal nach proximal ausbreiten. Stamm und im Besonderen das Gesicht sind in der Regel deutlich weniger oder nicht betroffen. Im Frühstadium bestehen die Läsionen aus festen hautfarbenen, erythematösen Papeln/Knötchen, die in rötlich-bräunliche Plaques übergehen. Je nach Lokalisation und Ausprägung erscheint die Haut glänzend, „peau d’orange“, pflastersteinar-

M. Mayr · G. Bongartz
**Nephrogene systemische
 Fibrose (NSF): Wie hoch ist
 das Risiko und wie können
 wir es vermeiden?**

Zusammenfassung

Das Krankheitsbild der nephrogenen systemischen Fibrose, das nach Durchführung einer Gadolinium unterstützten Magnetresonanztomographie/-angiographie bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz auftreten kann, hat zu einer massiven Verunsicherung in der Anwendung dieser wertvollen Untersuchungstechnik geführt. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, neben der Diskussion des Krankheitskonzepts, der zugrundeliegenden Pathophysiologie, der Klinik und der therapeutischen Optionen, die Risikofaktoren zu beleuchten und Konzepte der Prävention aufzuzeigen.

Schlüsselwörter

Gadolinium · Magnetresonanztomographie · Kontrastmittel · Niereninsuffizienz · Nephrogene systemische Fibrose

**Nephrogenic systemic
 fibrosis: what is the risk
 and how to prevent it?**

Abstract

Nephrogenic systemic fibrosis is a severe systemic disease which can occur in patients with severe chronic kidney disease or acute kidney injury after the administration of gadolinium-based contrast agents. This observation led to a great uncertainty in the use of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging techniques. The purpose of this review is to discuss the concept of the disease, the clinical aspects, prognosis and therapeutic options. In particular, the risk factors involved are emphasized and preventive measures presented.

Keywords

Gadolinium · Magnetic resonance imaging · Contrast agent · Chronic kidney disease · Nephrogenic systemic fibrosis

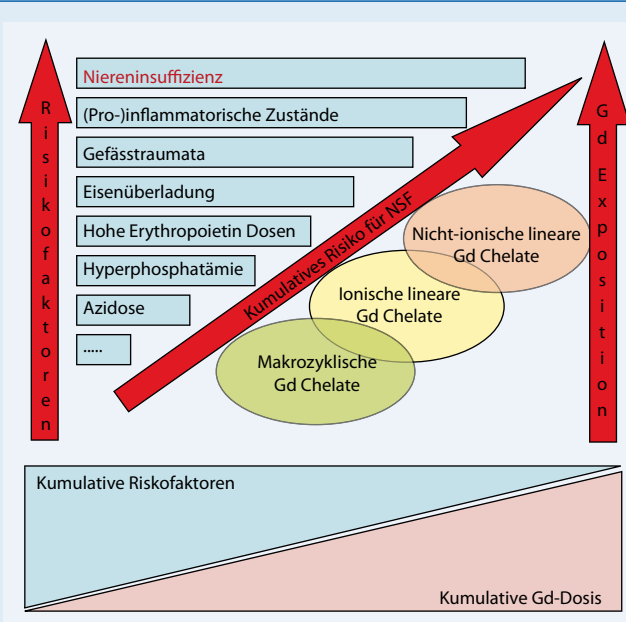


Abb. 3 ▲ Oben: Modifiziertes kumulatives Risikomodel nach Swaminathan [29] und Mayr [19]. Die wesentlichen Risikofaktoren sind: der Schweregrad der Niereninsuffizienz, die Applikation eines Gd-KM, die Stabilität des Gd-Chelats und die Höhe der Gd-KM-Dosierung. Unten: Bei Vorliegen mehrerer oder starker Risikofaktoren steigt das Risiko, eine NSF auch bei geringer Gd-KM-Dosierung zu entwickeln. Farbkodierung der Gd-KM: grün low risk, gelb medium risk, rot high risk. (Adaptiert nach [19] und [29], mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons und der American Society of Nephrology)

tig oder hölzern von der Textur. Ein Begeleitödem ist typisch. Die Fibrosierung ist gelenksübergreifend und führt zu Versteifungen und Kontraktionen mit den Folgen einer massiven Behinderung bei den alltäglichen Verrichtungen bis hin zur Rollstuhlspflichtigkeit [19]. ■ **Abb. 5** zeigt ein typisches klinisches Bild einer NSF bei einem 68-jährigen Patienten mit dialysepflichtiger NI. Er entwickelte infolge einer massiven Induration der Haut eine Ulzeration im Bereich der Achillessehne, die aufgrund der schwierigen lokalen Verhältnisse mit entsprechenden Komplikationen zu einer Unterschenkelamputation führte. Neben der daraus resultierenden Rollstuhlspflichtigkeit war der Patient aufgrund einer massiv eingeschränkten Beweglichkeit der Hände und Finger ganz auf die Hilfe seiner Ehefrau angewiesen. Es ist gut dokumentiert, dass auch tiefere subkutane Strukturen wie Muskeln, Sehnen und Gelenke betroffen sein können. Auch liegen Fallbeschreibungen vor, die auf eine Mitbeteiligung innerer Organe, teils mit Todesfolge, hinweisen. Die Beurteilung dieser Fälle ist allerdings auf-

grund von Überlagerungen durch Co-Morbiditäten schwierig [19]. Der oben genannte Patient verstarb 8 Jahre nach Diagnosestellung im Rahmen einer Sepsis. Die Autopsie zeigte ein untypisches Verteilungsmuster einer Myokardfibrose als Hinweis auf eine Mitbeteiligung des Herzens im Rahmen der NSF.

**Diagnose und
 Differenzialdiagnose**

*Bei passender Klinik und Histologie sollte immer dann an eine NSF gedacht werden, wenn ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Gabe eines Gd-KM und dem Auftreten der Symptome zu erkennen ist und gleichzeitig eine NI oder ein ANV vorliegt und die in ■ **Infobox 1** aufgezeigten Labortests nicht auf andere Erkrankungen hinweisen, die als Differenzialdiagnose in Frage kommen (■ **Infobox 2**).*

Prognose und Therapie

Die Prognose ist schlecht. Die NSF ist eine gefährliche, chronische Erkrankung und

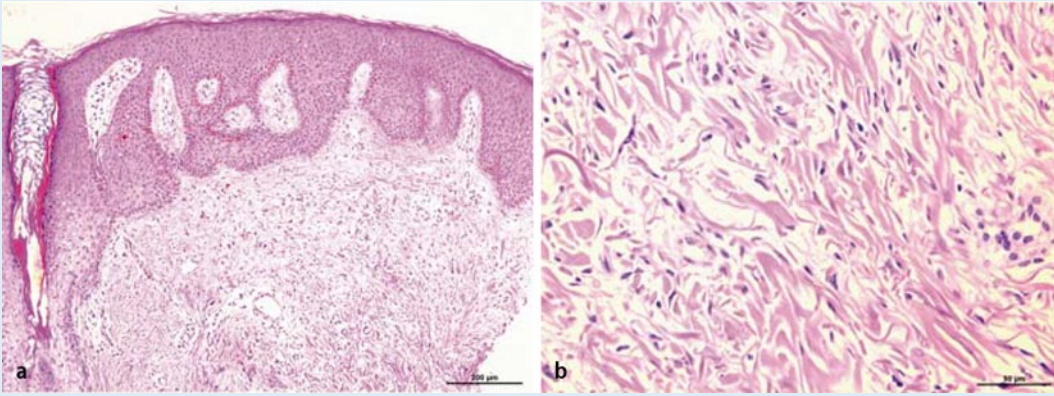


Abb. 4 ▲ **a,b** Hautbiopsie eines 68-jährigen Patienten mit NSF im Überblick und in der Vergrößerung. Die verdickte Dermis ist von zahlreichen Spindelzellen infiltriert und von dicken und plumpen Kollagenbündeln durchsetzt, die voneinander durch Spalten getrennt sind (Färbung: Hämatoxylin-Eosin, H&E). (Aus [2], mit freundlicher Genehmigung der EMH Schweizer Ärzteverlag AG)



Abb. 5 ▲ **a,b** 68-jähriger Patient mit NSF. Beachte die Flexionskontrakturen der Hand und der Finger. Die Haut ist verdickt, zeigt ein vergrößertes Relief, spiegelt und glänzt durch die Spannung und zeigt typische bräunliche Plaques. (Aus [2], mit freundlicher Genehmigung der EMH Schweizer Ärzteverlag AG)

ist mit einer erhöhten Morbidität, Mortalität und einer relevanten Einbuße der Lebensqualität assoziiert. Komplette spontane Remissionen sind nicht beschrieben [7]. Eine etablierte Therapie gibt es nicht und eine Regression ohne Verbesserung der Nierenfunktion ist kaum zu erwarten [7, 19]. Neben physiotherapeutischen Maßnahmen sollten die therapeutischen Anstrengungen deshalb auf eine rasche Verbesserung der Nierenfunktion ausgerichtet sein [7]. Mittel der Wahl für chronisch dialysepflichtige Patienten ist die

Nierentransplantation. Wir dürfen annehmen, dass es günstig ist, wenn diese so früh wie möglich erfolgt, bevor sich die Erkrankung voll etablieren kann und die Fibrosierungsprozesse nicht mehr zu stoppen sind. Auch wenn es vom Konzept her richtig erscheint, geht der Erfolg nicht immer über einen Stopp oder eine Progressionsverzögerung hinaus, wie wir aus der Literatur und eigener Erfahrung wissen [8, 16, 22]. Unklar ist, ob die Wahl der Immunsuppression den Krankheitsverlauf zusätzlich beeinflussen kann [22].

Bei den oben diskutierten Patienten hatte die im Verlauf erfolgte Nierentransplantation keinen erkennbaren Einfluss auf den Krankheitsverlauf.

Prävention

Ohne NI und ohne Gd gibt es keine NSF. Die einfachste Maßnahme wäre deshalb bei einer NI (insbesondere Stadium 4 und 5, ■ **Tab. 1**) auf Gd-MRT zu verzichten. Dies ist jedoch unrealistisch, denn gerade die NI ist häufig mit einer relevanten, teils lebensbedrohlichen Atherosklerose assoziiert. Insbesondere die präinterventionelle Diagnostik einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und/oder Nierenarterienstenose ist häufig auf KM-basierte Untersuchungsverfahren angewiesen. Es gilt deshalb vernünftig zwischen Nutzen und Risiko abzuwägen. Klar ist, dass bei über 200 Millionen durchgeführten Gd-MRT und bisher 350 bis 500 dokumentierten Fällen einer NSF das Risiko eines Auftretens einer NSF extrem klein ist und in der ganz überwiegenden Mehrzahl Patienten mit NI nach Applikation von Gadodiamid (Omniscan®) betrifft. Somit ist klar, dass das Risiko eines KM-induzierten Nierenversagens nach Gabe eines iodhaltigen KM bei weitem höher einzustufen ist als das Risiko, eine NSF im Rahmen einer Gd-MRT zu erleiden [18].

Um die Applikation von Gd-KM möglichst sicher zu gestalten, wurden von den verschiedenen Fachbehörden Empfehlungen herausgegeben, die in den wichtigsten Punkten deckungsgleich sind. Die European Medicines Agency (EMA) teilt die

Gd-KM in 3 Gruppen ein: „high-risk“, „medium-risk“ und „low-risk“ (■ **Tab. 3**, [9]).

Gemäß EMEA sind „high risk“ Gd-KM (■ **Tab. 3**) bei einer NI im Stadium 4 und 5, inklusive Dialysepflichtigkeit (■ **Tab. 1**), bei akuter Niereninsuffizienz und bei Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten oder gerade transplantiert wurden, kontraindiziert, ebenso bei Neugeborenen (<4 Wochen). Mütter, welche stillen, sollten bei Applikation entsprechender Gd-KM das Stillen für 24 Stunden unterbrechen.

Unter Berücksichtigung dieser Guidelines empfehlen wir folgendes praktisches Vorgehen:

- I. Patienten sollten bezüglich ihres Risikos für eine NI beurteilt werden. Zur Beurteilung kann ein Fragebogen nützlich sein (■ **Tab. 4**). Sollte ein erhöhtes Risiko vorliegen, ist die Bestimmung des Serumkreatinins zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) notwendig. Es gibt verschiedene Formeln, die auch online zur Verfügung stehen [20].
- II. Bei Patienten ohne Risiko für eine NI und Patienten mit einer normalen oder nur leichten NI (Stadium 1–2, ■ **Tab. 1**) können alle Gd-KM-Untersuchungen unter Berücksichtigung der Herstellerhinweise angewendet werden.
- III. Da die NI unterschätzt werden kann, empfehlen wir bereits bei einer mäßig schweren NI (Stadium 3, ■ **Tab. 1**) ein Gd-Chelat mit einer hohen Stabilität auszuwählen, d. h. entweder ein makrozyklisches Gd („low risk“, ■ **Tab. 3**) oder ein lineares Produkt mit einer hohen Relaxivität („medium risk“, ■ **Tab. 3**) in einer maximalen Dosierung von 0,2 mmol/kgKG, wobei auf die repetitive Gabe innerhalb von 7(–10) Tagen zu verzichten ist.
- IV. Bei Patienten mit schwerer NI (Stadium 4 und 5, ■ **Tab. 1**) muss immer ein Gd-Chelat mit einer hohen Stabilität („low“ oder „medium risk group“, ■ **Tab. 3**) zur Anwendung kommen, d. h. entweder ein makrozyklisches Gd oder ein linea-

res Produkt mit einer hohen Relaxivität in einer maximalen Dosierung von 0,1 mmol/kgKG, wobei auf die repetitive Gabe innert (7–)10 Tagen zu verzichten ist.

- V. Art und Menge des verabreichten Gd-KM müssen protokolliert werden und auf dem Befundbericht erscheinen. Die Dokumentation der Nierenfunktion, der Menge und des Namens des verabreichten Gd-KM soll auch dazu dienen, zukünftige Nebenwirkungen exakt aufarbeiten zu können.
- VI. Um die renale Elimination wie auch, je nach Präparat, die hepatische Clearance zu optimieren, ist auf eine optimale Kreislaufsituation im Sinne einer guten Euvolämie zu achten. Hierbei können entsprechenden Maßnahmen analog zu den Vorbereitungen einer jodhaltigen KM-Untersuchungen getroffen werden.
- VII. Bei dialysepflichtigen Patienten muss die Gd-KM-Untersuchung unmittelbar vor der geplanten nächsten Hämodialysesitzung stattfinden. Extradiälysen, Akutdialysen oder eine Umstellung von Peritonealdialyse auf Hämodialyse werden nicht empfohlen.

Ausblick

Unter Einhaltung der entsprechenden Maßnahmen, dürfen wir davon ausgehen, dass die NSF bald eine historische Erkrankung sein wird. Die Warnung der FDA im Juni 2006 mit Kontraindikationen für „high risk“ Gd-KM bei schwerer NI und dem Hinweis auf Dosisbeschränkungen für alle Präparate bei NI hat bereits jetzt zu einem dramatischen Rückgang von Fällen mit NSF geführt [24, 30, 31]. Hieraus lässt sich ableiten, dass aufgrund der vermeintlich fehlenden Nebenwirkungen bei NI Gd-KM häufig zu hoch dosiert eingesetzt wurden. Die Weiterentwicklung neuerer MRT-Technologien inklusive des Sequenzdesigns dürfte mithelfen, dass in Zukunft die Gd-KM-Dosen weiter reduziert werden können [26].

Fazit für die Praxis

Die NSF ist eine seltene, aber äußerst schwerwiegende Erkrankung, die nach

Infobox 1 Laboruntersuchungen zur Bestätigung respektive Abgrenzung der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) von anderen Erkrankungen mit potenziell systemischer Fibrosierung

- Serumkreatinin
- Serumharnstoff
- Differenzialblutbild
- Blutsenkungsrate
- Leberenzyme
- Schilddrüsenhormone
- Serumprotein- und Immunoelktrophorese
- Hepatitis B und C Serologie
- HIV-Serologie
- Plasma- und Urinporphyrine

Infobox 2 Differenzialdiagnose der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF). (Mod. nach [5])

- Skleromyxödem
- Eosinophile Myalgie-Syndrom
- Eosinophile Fasziitis (Shulman-Syndrom)
- Systemische Sklerosis/Morphea
- Sklerodermoide Graft-versus-Host-Erkrankung
- Porphyria cutanea tarda
- Fibroblastic rheumatism
- Sklerödem
- Toxisches Öl-Syndrom (toxic oil syndrome)
- Vinylchlorid-Exposition
- β 2-mikroglobulin Amyloidose
- Amyloidose
- Dermatofibrosarcoma protuberans
- Karzinoid-Syndrom
- Kalziphylexie
- Dystrophische Kalzifikation

Gabe gadoliniumbasierter Kontrastmitteluntersuchungen im Rahmen von Magnetresonanztomographien/-angiographien bei Patienten mit relevanter Niereninsuffizienz (NI) oder akutem Nierenversagen (ANV) auftreten kann. Durch die Einhaltung entsprechender Vorsichtsmaßnahmen, insbesondere durch die Verwendung stabiler Gadoliniumpräparate und einer angepassten Dosierung bei NI kann das Risiko einer NSF extrem minimiert werden. Gd-MRT haben deshalb weiterhin einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik, gerade auch bei Patienten mit schwerer NI, bei welchen kontrastmittelunterstützte Computertomographien aufgrund des Risikos eines ANV keine Alternative darstellen.

Unabhängig davon sollte nicht vergessen werden, dass auch bei der Gabe von Gd-KM lokale oder systemische allergiforme Reaktionen, wenn auch insgesamt selten und in den seltensten Fällen schwerwiegend, auftreten können [25].

Korrespondenzadresse

Dr. M. Mayr



Medizinische Poliklinik,
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4, 4031 Basel
Schweiz
mmayr@uhbs.ch

Interessenskonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Anonymous (2002) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39(2 Suppl 1):S 1–S 266
2. Bongartz G, Weishaupt D, Mayr M (2008) Neue Kontrastmittelproblematik bei Niereninsuffizienz: Gadolinium-induzierte Nephrogene Systemische Fibrose (NSF). *Schweiz Med Forum* 8:116–123
3. Braverman IM, Cowper S (2010) Nephrogenic systemic fibrosis. *F1000 Med Rep* 2:84
4. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM et al (2000) Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 356:1000–1001
5. Cowper SE, Su LD, Bhawan J et al (2001) Nephrogenic fibrosing dermatopathy. *Am J Dermatopathol* 23:383–393
6. Cowper SE (2005) Nephrogenic systemic fibrosis: the nosological and conceptual evolution of nephrogenic fibrosing dermatopathy. *Am J Kidney Dis* 46:763–765
7. Cowper SE Nephrogenic Fibrosing Dermopathy [ICNSFR Website]. 2001–2009. Available at <http://www.icnsfr.org>. Zugriffen: 25. Juni 2011
8. Cuffy MC, Singh M, Formica R et al (2011) Renal transplantation for nephrogenic systemic fibrosis: a case report and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 26:1099–1101
9. European Medicines Agency (2011) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500015569.pdf. Accessed 25.06.11
10. Grobner T (2006) Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermatopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 21:1104–1108
11. Grobner T (2006) Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermatopathy and nephrogenic systemic fibrosis? [erratum]. *Nephrol Dial Transplant* 21:1745
12. High WA, Ayers RA, Cowper SEJ (2007) Gadolinium is quantifiable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 56:710–712
13. Joffe P, Thomsen HS, Meusel M (1998) Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acad Radiol* 5:491–502
14. Ledneva E, Karie S, Launay-Vacher V et al (2009) Renal safety of gadolinium-based contrast media in patients with chronic renal insufficiency. *Radiology* 250:618–628
15. Leiner T, Kucharczyk W (2009) NSF prevention in clinical practice: summary of recommendations and guidelines in the United States, Canada, and Europe. *J Magn Reson Imaging* 30:1357–1363
16. Leung N, Shaikh A, Cosio FG et al (2010) The outcome of patients with nephrogenic systemic fibrosis after successful kidney transplantation. *Am J Transplant* 10:558–562
17. Marckmann P, Skov L, Rossen K et al (2006) Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 17:2359–2362
18. Martin DR, Semelka RC, Chapman A et al (2009) Nephrogenic systemic fibrosis versus contrast-induced nephropathy: risks and benefits of contrast-enhanced MR and CT in renally impaired patients. *J Magn Reson Imaging* 30:1350–1356
19. Mayr M, Burkhalter F, Bongartz G (2009) Nephrogenic systemic fibrosis: clinical spectrum of disease. *J Magn Reson Imaging* 30:1289–1297
20. National Kidney Foundation. Calculators for Health Care Professionals. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm
21. Newton BB, Jimenez SA (2009) Mechanism of NSF: New evidence challenging the prevailing theory. *J Magn Reson Imaging* 30:1277–1283
22. Panesar M, Banerjee S, Barone GW (2008) Clinical improvement of nephrogenic systemic fibrosis after kidney transplantation. *Clin Transplant* 22:803–808
23. Perazella MA (2007) Nephrogenic systemic fibrosis, kidney disease, and gadolinium: is there a link? *Clin J Am Soc Nephrol* 2:200–202
24. Prince MR, Zhang HL, Roditi GH et al (2009) Risk factors for NSF: a literature review. *J Magn Reson Imaging* 30:1298–1308
25. Prince MR, Zhang H, Zou Z et al (2011) Incidence of immediate gadolinium contrast media reactions. *AJR Am J Roentgenol* 196:W138–W143
26. Roditi G, Maki JH, Oliveira GJ et al (2009) Renovascular imaging in the NSF Era. *Magn Reson Imaging* 30:1323–1334
27. Sherry AD, Caravan P, Lenkinski RE (2009) Primer on gadolinium chemistry. *J Magn Reson Imaging* 30:1240–1248
28. Sieber MA, Steger-Hartmann T, Lengsfeld P et al (2009) Gadolinium-based contrast agents and NSF: evidence from animal experience. *J Magn Reson Imaging* 30:1268–1276
29. Swaminathan S, Shah SV (2007) New insights into nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 18:2636–2643
30. U.S. Food and Drug Administration. Available at http://www.fda.gov/cder/drug/ advisory/gadolinium_agents.htm. Accessed 25.06.11
31. Wang Y, Alkasab TK, Narin O et al (2011) Incidence of Nephrogenic Systemic Fibrosis after Adoption of Restrictive Gadolinium-based Contrast Agent Guidelines. *Radiology* 260:105–111
32. Weinreb JC, Abu-Alfa AKJ (2009) Gadolinium-based contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis: why did it happen and what have we learned? *Magn Reson Imaging* 30:1236–1239

Katheterbehandlung bei chronischen Koronararterienverschlüssen

Chronische Koronararterienverschlüsse (engl. chronic total occlusions, CTO) werden bei 30% der Patienten mit Herzgefäßerkrankungen mit Angina-Symptomen und verminderter Herzleistung diagnostiziert. Im Unterschied zu akuten Gefäßverschlüssen zeichnen sich CTOs durch eine höhere Konzentration an fibrosiertem und kalkifiziertem Material aus, wodurch die Katheterbehandlung mit Ballondilatation und Stent (PCI) kompliziert ist. Meist wird deshalb eine aufwändige Bypass-Operation durchgeführt, wenn eine medikamentöse Therapie nicht ausreicht. Die europäischen Fachgesellschaften ESC und EACTS haben eine PCI empfohlen, wenn für den distalen Bereich anginöse bzw. ischämische Beschwerden vorhanden sind, ein Ischämienachweis bei über 10% des totalen Myokards 2 erfolgte, und die Erfolgsrate des Operateurs wenigstens 80% beträgt. Die Erfolgsquote von CTO-Behandlungen per PCI stieg in den letzten 3 Jahren durch intensiven Erfahrungsaustausch und durch die Entwicklung eines umfangreichen Instrumentariums von 78% auf 86% an, wobei die erfahrensten Operateure mehr als 90% erreichen. Retrospektive Meta-Analysen aus den USA konnten zeigen, dass sowohl die Drei-Jahres-Mortalität als auch die Notwendigkeit einer Bypass-Behandlung nach einer PCI an CTOs signifikant sank. Damit wird nicht nur eine Besserung der Beschwerden erreicht und die Herzleistung gesteigert, sondern möglicherweise auch das Leben verlängert. Die Analysen ermöglichen auch einen direkten Vergleich von Operationstechniken und eingesetztem Material, wie etwa der Vergleich von retrogradem zu anterogradem Eingriff.

*Quelle: Euro CTO Club,
www.eurocto.eu*