

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus der UAW-Datenbank“

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel und nephrogene systemische Fibrose

Um bei niereninsuffizienten Patienten eine Verschlechterung der Nierenfunktion durch jodhaltige Röntgenkontrastmittel zu vermeiden, wurde bislang statt einer Computertomographie oder Angiographie häufig eine entsprechende Kernspintomographie durchgeführt. Die dabei verwendeten Mengen an Gadolinium haben in aller Regel keinen Einfluss auf die Nierenfunktion.

Gemeldet wurde jetzt der Fall einer 22-jährigen Patientin mit Peritonealdialyse, bei der es Mitte 2006 zu äußerst schmerzhaften, therapeutisch kaum beeinflussbaren Schwellungen mit deutlicher Verhärtung der Haut an beiden Unterschenkeln und Unterarmen gekommen war. Diese führten schließlich zur weitgehenden Immobilisierung der Patientin. Vorangegangen waren zwischen September 2005 und Dezember 2006 fünf Kernspintomographien mit Gabe von insgesamt 95 ml des Kontrastmittels Gadodiamid (Omniscan®). Von dem meldenden Arzt wird der Verdacht auf eine nephrogene systemische Fibrose geäußert.

Die nephrogene fibrosierende Dermopathie (NFD) wurde erstmals 1997 beschrieben. Nachdem sich gezeigt hatte, dass außer der Haut auch Leber, Lunge, Muskeln und das Herz betroffen sein können, wurde die Erkrankung später in nephrogene systemische Fibrose (NSF) umbenannt. Die NSF führt zu schwerwiegenden Schmerzen im Bereich der verdickten Hautpartien, ist fortschreitend und kann tödlich enden. Nachdem die Ursache der ausschließlich bei eingeschränkter Nierenfunktion auftretenden Erkrankung zunächst unklar blieb, gab es Anfang 2006 erste Hinweise auf einen Zusammenhang mit der Gabe gadoliniumhaltiger Kontrastmittel (1). Bis zum Dezember 2006 wurden der FDA 90 Fälle von NSF berichtet (2). Alle Patienten hatten eine moderate bis schwerwiegende Nierenfunktionseinschränkung vor Gabe des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels und entwickelten die Symptome zwei Tage bis achtzehn Monate nach Exposition. Viele, aber nicht alle der betroffenen Patienten erhielten eine deutlich höhere Dosis des Kontrastmittels als in der Produktbeschreibung empfohlen. Da nicht in jedem Fall eine Gabe von Gadolinium in der Vorgeschichte nachgewiesen werden konnte, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend beurteilt werden, ob eine NSF auch ohne Gadolinium-Exposition auftreten kann. Die meisten Fälle wurden unter der Gabe von Gadodiamid (Omniscan®) gemeldet, es wurden aber auch Einzelfälle unter anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln beschrieben (Gadopentetsäure (Magnevist®) und Gadoversetamid (OptiMARK®); letzteres ist in der EU nicht registriert).

Es wird diskutiert, ob die schwächere Chelatbindung in Gadodiamid mehr Gadolinium freisetzt und so eine stärkere Triggereiner systemischen Fibrose als die anderen Kontrastmittel bewirkt (3). In einer kürzlich veröffentlichten retrospektiven Untersuchung wird das Risiko einer NSF bei terminal niereninsuffizienten Patienten nach Gabe von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln mit 3,4 % (drei von 87 Fällen) angegeben (4).

Als Einzelfall wird eine dramatische Verbesserung eines Patienten nach der Gabe von Natriumthiosulfat beschrieben (5). Dieses Arzneimittel wird auch eingesetzt zur Behandlung von Kalziophylaxien, also der Ablagerung von Kalziumphosphatprodukten in Gefäßen und Weichteilen durch einen gestörten Kalzium-Phosphat-Produkt-Stoffwechsel.

Das Kontrastmittel kann zwar durch Hämodialyse zuverlässig entfernt werden, der Nutzen dieses Vorgehens ist bisher jedoch nicht belegt. Aufgrund der schwerwiegenden Reaktionen wurde die Fachinformation von Omniscan® geändert. Das Kontrastmittel ist kontraindiziert bei Patienten mit schweren Nierenfunktionseinschränkungen (GFR < 30 ml/min) und bei Patienten mit erfolgter bzw. geplanter Lebertransplantation, da für diese beiden Patientengruppen Fälle von NSF beschrieben wurden. Bei Patienten mit einer mittelschweren Niereninsuffizienz (GFR zwischen 30 und 60 ml/min) sowie bei Neugeborenen und Kleinkindern (aufgrund der Unreife der Nieren) sollte Omniscan® nur nach sorgfältiger Abwägung eingesetzt werden. Da auch für die anderen verfügbaren gadoliniumhaltigen Kontrastmittel eine Beteiligung an der Entstehung der NSF derzeit nicht ausgeschlossen werden kann, empfiehlt sich eine Anwendung bei niereninsuffizienten Patienten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen aus der AkdÄ-Internetpräsenz www.akdae.de abrufen.

LITERATUR

- Grobner T: Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1104–8.
- FDA: Public Health Advisory: Update on magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents containing gadolinium and nephrogenic fibrosing dermopathy: http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gadolinium_agents_20061222.htm. Stand: 22. Dezember 2006, Internetquelle zuletzt geprüft: 9. März 2007.
- 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.
- Deo A, Fogel M, Cowper SE: Nephrogenic Systemic Fibrosis: A population study examining the relationship of disease development to gadolinium exposure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 264–7.
- Yerram P, Saab G, Karuparthi PR et al.: Nephrogenic systemic fibrosis: A mysterious disease in patients with renal failure – role of gadolinium-based contrast media in causation and the beneficial effect of intravenous sodium thiosulfate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 258–63.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 0 30/40 04 56-5 00, Fax: 0 30/40 04 56-5 55, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de □

Melden Sie sich an zum Grado-Kongress

Nach dem großen Erfolg im vergangenen Jahr wird der interdisziplinäre Seminar Kongress vom **26. bis 31. August 2007** wieder im Hotel Astoria in Grado/Italien stattfinden. Wie gewohnt werden wir Ihnen ein anspruchsvolles interdisziplinäres Programm mit motivierten Experten als Referenten zusammenstellen. Wir freuen uns auf Ihre Teilnahme.

Anmeldeformulare und weitere Informationen erhalten Sie per E-Mail unter michaela.brancato@baek.de oder per Telefon unter 0 30/40 04 56-3 62. □