

Nephrogene systemische Fibrose (NSF)

Die nephrogene systemische Fibrose (NSF) ist eine neue Erkrankung, welche charakterisiert ist durch eine ausgedehnte Gewebefibrose. Sie ist zum ersten Mal 1997 bei Dialyse-Patienten diagnostiziert worden (1,2). Seither sind ungefähr 400 Fälle bei niereninsuffizienten Patienten beschrieben worden. Es wird ein kausaler Zusammenhang zwischen der Injektion von Gadolinium-Chelaten und dieser Erkrankung postuliert.

Die Forschung zu dieser Krankheit ist derzeit sehr aktiv, weshalb die folgenden Ausführungen einer raschen Entwicklung unterworfen sind.

Kurze Historie

- Januar 2006: Erste Publikation von Grobner (3), welcher die NSF in Zusammenhang mit einer Gadolinium-Injektion bringt.
- Juni 2006: Erster Alarm des FDA der USA.
- Dezember 2006: Wiederholung des FDA-Alarms.
- Februar 2007: Alarm der europäischen Pharmakovigilanz mit Kontraindikation von Gadodiamid (Omniscan®) bei schwerer Niereninsuffizienz.
- Mai 2007: Aktualisierung des FDA-Alarms mit Ausdehnung der Warnung auf alle Chelate.
- August 2007: Kontraindikation für Gadopentetat (Magnevist®) bei schwerer Niereninsuffizienz.

1

Klinik

Die NSF manifestiert sich durch Hautveränderungen, welche meistens zuerst an den unteren Extremitäten auftreten und sich anschliessend auf die Arme und den Körperstamm ausdehnen. Die Läsionen sind symmetrisch verteilt. Davon sind Gesicht und Hals fast systematisch ausgenommen. Die Läsionen zeigen sich in Form von Plaques oder indurierten und bräunlichen Papeln mit einem Aspekt von Orangenhaut. Häufig werden sie begleitet von Juckreiz, Schmerzempfindung und Hitzegefühl.

Die Hautläsionen können eine Streckhemmung der Gelenke bewirken und es kann auch eine Impotenz auftreten. Zusätzlich wurden systemische Veränderungen mit Organbefall von Herz oder Lungen beobachtet, welche bis zum Tod führen können. Ebenso sind sensomotorische Polyneuropathien beschrieben worden.

Histologisch ist die NSF durch eine Verdickung der Haut charakterisiert. Der Muzingehalt ist deutlich erhöht und es finden sich spindelförmige Zellen CD 34 exprimierend, Kollagen Typ 1 sezernierende dendritische Zellen und Fibrozyten-ähnliche Zellen. Die Sklerodermie und das Skleromyxoedem kommen als Differentialdiagnose in Frage.

Die Latenz zwischen der Gadoliniumgabe und den klinischen Symptomen variiert zwischen einigen Tagen und einigen Monaten. Alle Fälle von NSF wurden bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min beschrieben. Fälle von NSF ohne Gadolinium-Injektion sind möglich. Der Entzündungsstatus des Patienten scheint eine begünstigende Rolle für NSF zu spielen (Gefässchirurgie, Lebertransplantation,).



Bedeutung des Gadolinium

High konnte die Präsenz von Gadolinium in den Hautbiopsien von an NSF erkrankten Patienten nachweisen (4). Sehr hohe und wiederholte Dosen von Gadodiamid können bei der Ratte eine Art NSF auslösen mit histologischem Nachweis von kutanen Ablagerungen freien Gadoliniums (5). Diese Fakten sind ein starker Hinweis dafür, dass freies Gadolinium Auslöser für die Hautläsionen ist.

Die Ablagerung von freiem Gadolinium wird in vivo erleichtert, wenn die Gadoliniumbindung im Chelat schwach ist und wenn freie Ionen gebildet werden, was wahrscheinlich erklärt, warum viele Erkrankungen nach Gabe von linearen Gadolinium-Chelaten beobachtet wurden. Dennoch sind weder die Pathophysiologie noch die genauen auslösenden Faktoren dieser Erkrankung vollständig geklärt. Der Gedanke scheint naheliegend, dass die Erkrankung mit jedem Chelat ausgelöst werden kann, sofern die Dosis ausreichend erhöht, oder die Bedingungen zur Dissoziation verbessert werden (schwere Niereninsuffizienz, Entzündung, ...). Dies erklärt, warum die FDA allgemeinere Empfehlungen herausgegeben hat und bis dato alle in den USA zugelassenen Gd-KM (Magnevist®, Omniscan®, OptiMark®, Prohance®, Prohance®) als potentielle NSF-Auslöser beurteilt.

Auf Verfügung der europäischen Behörde sind Omniscan®, OptiMark®, Magnevist® bei schwerer Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min) kontraindiziert. Als Vorsichtsmassnahme erhielten diese Medikamente auch einen Warnhinweis für Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR 30-60 ml/min), ohne dass dazu eindeutige NSF-Meldungen vorliegen. Für die übrigen Gd-KM hat die Behörde im Hinblick auf die NSF bei schwerer Niereninsuffizienz lediglich einen Warnhinweis verordnet.

Welche Chelate?

Ein kausaler Zusammenhang zwischen der NSF und gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln konnte in den meisten Fällen bei den linear-nichtionischen Kontrastmitteln Omniscan® und OptiMark® und linear-ionischen Magnevist® beobachtet werden. Für die andern Produkte sind bislang nur wenige Erkrankungen bekannt.

Die europäischen Behörden unterteilen die Chelate zur Risikobeurteilung in drei Gruppen: Die linearen, für welche eine Kontraindikation bei einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min besteht, die linear substituierten mit besserer Stabilität und die makrozyklischen Chelate.

linear	linear substituiert	makrozyklisch
Omniscan®, OptiMark®, Magnevist®	Multihance®, Primovist®, Vasovist®	Dotarem®, Gadovist®, Prohance®

Welches sind die Risikopatienten?

Wie oben erwähnt besteht eine Kontraindikation für Omniscan®, OptiMark®, Magnevist® bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min).

Ebenfalls als Risikofaktoren beschrieben sind: Hepatorenales Syndrom, Lebertransplantation und perioperative Entzündung.

Praktische Empfehlungen

1. Nutzen-Risikoabwägung der Gd-Injektion.
2. Dosisanpassung an das Gewicht des Patienten.
3. Die Bestimmung von Kreatinin und eGFR ist obligatorisch bei Produkten, welche bei schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert sind (Omniscan®, OptiMark®, Magnevist®). Eine systematische Kreatininbestimmung ist nicht erforderlich.
4. Anpassen des Vorgehens an das zu erwartende Resultat.
5. Name und Dosis des injizierten KM im Befundbericht dokumentieren.

Niereninsuffizienz Stadium 3 (eGFR 30-60 ml/min)

Bislang wurde keine NSF-Erkrankung bekannt bei einer eGFR > 30 ml/min.

Vorsichtsmassnahmen:

- Verwendung von makrozyklischen oder linear substituierten Chelaten.
- Nur Einfachdosis

Niereninsuffizienz Stadium 4 & 5 (eGFR < 30 ml/min)

- Vielfalt der Nativsequenzen nutzen, um zur Diagnose zu gelangen.
- Omniscan®, OptiMark®, Magnevist® sind kontraindiziert.
- Verwendung von makrozyklischen Chelaten
- Einzeldosis und Berücksichtigung früherer Gd-Gaben.
- Berücksichtigung des inflammatorischen Status des Patienten (Operation, Phlebitis, ...)
- Bei Dialyse-Patienten ist eine Dialyse nach der Gd-Injektion zu planen, selbst wenn der Nutzen noch nicht verifiziert ist.
- Keine Dialyse planen bei Nicht-Dialyse-Patienten.

Alternative Computertomographie?

- ✓ Beim nicht dialysierten niereninsuffizienten Patienten soll das Angio-MR nicht durch ein Angio-CT substituiert werden, weil das Risiko einer jodinduzierten Nephropathie grösser ist als die NSF, dies umso mehr, wenn die oben erwähnten Vorsichtsmassnahmen berücksichtigt werden.
- ✓ Beim dialysierten niereninsuffizienten Patienten hängt die Wahl zwischen einer KM-CT und einer KM-MRT von der zugrundeliegenden Nierenpathologie ab und ist unter Berücksichtigung der noch oder nicht mehr erhaltenen Diurese sowohl mit dem involvierten Nephrologen wie mit dem Patienten zu besprechen. Eine residuelle Diurese kann durch die Injektion von jodhaltigem KM völlig zum Erliegen kommen.

Literatur:

1. DeHoratius DM et al. Semin Dial, 2006; 19:191-4
2. Evenepoel P et al. Nephrol Dial Transplant, 2004; 19:469-73
3. Grobner T et al. Nephrol Dial Transplant, 2006; 21:1104-8
4. High WA et al. J Am Acad Dermatol, 2007; 56:21-6
5. Sieber MA et al. Invest Radiol, 2008; 43:65-75
6. Thomsen, HS, Eur Radiol, 2007; 17 : 2692-2696