

Kontrastmittelzusatz Gadolinium und die Nephrogene Systemische Fibrose

Allgemeines

Das chemische Element Gadolinium (Gd) steht mit der Ordnungszahl 64 in der Gruppe der Lanthanoide und zählt somit zu den seltenen Erdmetallen. In der Natur kommt es nur in Verbindungen vor, technisch bedeutsam sind die Erzgesteine Monazit und Bastnäsit. Bei Wasserlebewesen verursacht Gadolinium Schäden an den Zellmembranen.

Beim Menschen kann die Eintamung von Gadoliniumdämpfen und -gasen, wie beispielsweise am Arbeitsplatz, eine Gefahr darstellen. Bei langzeitlicher Belastung kann Lungenembolie die Folge sein; wird Gadolinium im menschlichen Körper akkumuliert, können Leberschäden entstehen. (1)

Toxizität

Freies Gadolinium gilt als höchst toxisch. Es zeigt den gleichen Ionendurchmesser wie Kalzium, somit kann es sich an Kalziumkanäle binden und diese blockieren. Würden freie Gadolinium-Ionen intravenös appliziert, würden sich diese akut toxisch auf die glatte und die quergestreifte Muskulatur, die Funktion der Mitochondrien und die Blutgerinnung auswirken. (2)

Freie Gadolinium-Ionen werden wie Kalzium-Ionen vorwiegend im Knochen-

system eingebaut und können dort über Jahre verbleiben. Freies Gadolinium beeinflusst die Kontraktilität des Myokards und hemmt das Gerinnungssystem. (3)

In komplexierter Form, so wie Gadolinium in den zugelassenen Kontrastmitteln vorliegt, gilt es unter Berücksichtigung der Kontraindikationen im Allgemeinen als gut verträglich. Die Stabilität sämtlicher zugelassener Präparate ist durch multiple Studien überprüft und bestätigt worden. Allerdings gibt es Unterschiede, die auch in der Literatur beschrieben sind.

Die gadoliniumhaltigen Kontrastmittel (GdKM) werden unterteilt in lineare oder makrozyklische. Die linearen haben eine niedrigere Bindungsstärke, dazu gehören die Gd-DTPA Kontrastmittel. Nachdem die linearen Kontrastmittel das freie Gadolinium weniger stark binden und somit auch leichter abgeben, scheinen sie weniger sicher als die makrozyklischen, zu denen die Gadotersäure (Gd-Dota) zählt.

GdKM können auch deshalb nicht als hundertprozentig sicher eingestuft werden (4), denn bei einer längeren Verweilzeit der GdKM im Körper sind Gadolinium-Verbindungen den biologischen Reaktionen vermehrt ausgesetzt. Freies

elementares Gd (freies Gd) kann dabei aus seiner Chelatbildung herausgelöst werden. (5) Die Langzeitwirkung nach einer GdKM-Applikation darf somit nicht unterschätzt werden.

Tatsächlich ist die Stabilität der Gadolinium-Komplexe nicht hinreichend geklärt. Diese wird in vitro bei einem pH-Wert von 11 und 25°C als thermodynamische Stabilität bestimmt. Nachdem in vivo andere Bedingungen vorliegen als in vitro, ist die in vivo Stabilität der GdKM schwer einzuschätzen. (6)

Medizinische Anwendung

Die in der MRT verwendeten Kontrastmittel bewirken - stark vereinfacht - eine Änderung des magnetischen Verhaltens der Gewebe. Um die Giftigkeit von freiem Gadolinium zu unterbinden, werden somit Komplexmittel wie beispielsweise DTPA (Diethylenetriaminpentaessigsäure) verwendet. Die so erzeugten Gadoliniumverbindungen sind stark paramagnetisch und ergeben höchst wirksame Kontrastmittel der Kernspintomographie. Gadolinium-Chelate werden wie die jodhaltigen Kontrastmittel als Injektion verwendet. Vermehrte Durchblutung, wie etwa bei entzündlichen Prozessen oder vermehrte Gefäßneubildungen wie bei Tumoren lassen sich hierdurch nachweisen.

Gd-haltige Kontrastmittel (GdKM) werden auch für Untersuchungen am Gehirn verwendet. Zwar können Gadolinium-Komplexe die Blut-Hirn-Schranke bei gesunden Patienten nicht überwinden, der Hinweis auf ein pathologisches Geschehen, beispielsweise bei Erkrankungen wie einem Glioblastum, wird jedoch durch die Anreicherung von Gadolinium im Zentralnervensystem (ZNS) deutlich. Der Effekt der Überwindung der Blut-Hirn-Schranke ist somit ein Diagnoseverfahren bei Gehirntumoren.

Das Diagnostikum Gadopentetat-Dimeglumin (Gd-DTPA) wurde 1984 bei der Schering AG entwickelt und 1988 unter dem Namen Magnevist® als erstes Kontrastmittel für die Magnetresonanztomografie zugelassen. Bis heute ist es das am meisten verwendete Kontrastmittel in der MRT. Zirka 40 bis 50 % aller Kernspinaufnahmen in Deutschland werden mit Gd-DTPA durchgeführt. Von 1984 bis 2005 wurde das Mittel fast 60 millionenmal weltweit angewendet. Die Schering AG erzielte damit im Jahr 2005 einen Umsatz von über 300 Millionen Euro.

Wirkung

Gd-haltige Kontrastmittel (GdKM) verteilen sich nach der Injektion schnell in der extrazellulären Flüssigkeit und gehen, mit Ausnahme des GdKM Gadofosveset-Trinatrium, so gut wie keine Plasmaproteinbindung ein. GdKM werden überwiegend renal ausgeschieden. Die Halbwertszeit (HWZ) der Gd-haltigen Kontrastmittel ist unterschiedlich, beim Gesunden wird es in etwa 1-2 Stunden renal eliminiert. Bei Niereninsuffizienz wird die HWZ um ein Vielfaches verlängert, diskutiert werden 13 bis 89 Stunden.

Selbst bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist der Eliminationshalbwert der GdKM unterschiedlich. Beispielsweise liegt der Eliminationshalbwert von Gadodiamid, einem Gd-DTPA Präparat, bei 70 Minuten, sodass nach 4 Stunden 85 % und nach 24 Stunden etwa 95 bis 98 % der verabreichten Dosis ausgeschieden sind. (7) Bei eingeschränkter Nierenfunktion nimmt die Plasma-Halbwertszeit entsprechend dem Grad der Nierenfunktion zu und kann auf bis zu 30 Stunden verlängert sein (bei GFR <20 ml/min/1,732) Das GdKM Gadofosveset-Trinatri-



Mit der modernen ICP-MS kann Gadolinium zuverlässig erfasst werden.

Foto: EBB - MicroTraceMinerals

um dagegen, das eine hohe Serum-Albuminbindung von über 80 % aufweist, bleibt länger im Gefäßlumen als andere GdKM. Beim Gesunden beträgt die Eliminationshalbwertszeit ungefähr 18 Stunden. (8)

Verträglichkeit

Gadoliniumverbindungen sind die am längsten verwendeten Kontrastmittel in der MRT. Bis vor wenigen Jahren wurde angenommen, dass unerwünschte Reaktionen im Vergleich zu den injizierbaren jodierten (nichtionischen) Röntgenkontrastmitteln deutlich seltener vorkommen. Komplikationen wurden bis vor wenigen Jahren noch unterschiedlich beurteilt.

Eine Untersuchung der Forscher Li A, Wong CS und Wong MK zeigt allerdings, „dass akute Komplikationen ‚gar nicht so selten‘ wie üblicherweise angenommen“ sind. Die Untersuchungen bezogen sich auf Fälle, die während Januar 1999 und November 2004 dokumentiert wurden. Dabei wurden nur Komplikationen berücksichtigt, die während der ersten Stunde nach Verabreichung auftraten. Die Studie umfasste 9528 Patienten bei denen GdKM intravenös injiziert wurden. Nebenwirkungen und Komplikationen traten bei etwa 0,5 % der Patienten auf. Vier Patienten zeigten mittelschwere bis schwere Zwischenfälle. Bei keinem Patienten kam es zu bleibenden Schäden, kein Patient starb. (9)

Hautveränderungen unter hochdosierter Gadolinium-Gabe sind nicht neu: Tierexperimentell fanden sich nach hochdosierten Gadodiamid-Injektionen Haar ausfall, Schorfbildung und/oder eine Verdickung der Haut, assoziiert mit Veränderung des Zink-Stoffwechsels (Harpur ES, Invest Radiol 28 [Suppl 1]: S28-S34, 1993). Der späte Nachweis von Gadolinium in der Haut, in manchen Fällen Monate oder Jahre nach Gadolinium-Exposition, ist nicht geklärt. Abraham et al. vermuten eine initiale Ablagerung von Gadolinium im Skelettsystem mit nachfolgender Redistribution in die Haut (und andere Organe). (10)

Nephrogene Systemische Fibrose (NSF)

Seit 2006 gibt es zunehmend Hinweise, dass es bei niereninsuffizienten Patienten nach GdKM, insbesondere des Gd-DTPA, zur NSF kommen kann. (11) Das Krankheitsbild NSF ähnelt einer Sklerodermie und kann auch die inneren Organe befallen. Es scheint, als ob bei der Entwicklung der NSF die Stabilität des Gadolinium-Chelatkomplexes eine Rolle spielt.

Erstmals beschrieben wurde die nephrogene systemische Fibrose (NSF) 1997 und zwar mit einer 5%igen Mortalität. Betroffen waren Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] <30 ml/min/1,73 m²). Ein weiterer Faktor war die Mehrfach-Ver-

abreichung verschiedener Gadoliniumhaltige Kontrastmittel.

Bis Oktober 2008 ermittelte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) weltweit über 500 NSF-Fälle, davon traten 150 in der EU auf. Vielfach erhielten Patienten mehrfache Gaben verschiedener Kontrastmittel, auch wurde die empfohlene Dosis häufig überschritten. (12)

Aufgrund neuer Daten ist zu vermuten, dass eine reduzierte, beziehungsweise vernachlässigbar geringe Urinproduktion ein kausaler Faktor der NSF-Entwicklung sein könnte. (13) Die internationalen Gesundheitsbehörden (EMA, FDA) warnen, dass GdKM bei einer eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate (GFR <30 ml/min/1,73m² Körperoberfläche) nicht verwendet werden sollten. Zudem wird gewarnt, dass der Prozess der Gadolinium-Freisetzung durch die bei Niereninsuffizienz häufig vorhandene Azidose begünstigt wird. (14)

Die Entwicklung einer NSF bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion war 22- bis 32-fach höher, wenn das Gd-DTPA Präparat Gadodiamid verabreicht wurde. Weltweit wurden ca. 250 gesicherte Fälle einer NSF bekannt, von denen 177 mit der Gabe von Gadodiamid (Gd-DTPA) assoziiert sind. Wenngleich der genaue Pathomechanismus der NSF-Entstehung bisher noch nicht bekannt ist, hat die europäische Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe dennoch entschieden, dass Gd-DTPA bei bestimmten Risikopatienten nicht mehr eingesetzt werden darf. Für alle anderen Gd-haltigen Kontrastmittel ist eine strenge Indikationsstellung mit Minimierung der Gd-Dosis notwendig. In den USA hat die FDA für alle Gd-haltigen Kontrastmittel eine Anwendungswarnung („black box warning“) erlassen. (15)

Weiterhin vermutet wird, dass die Fibroseentwicklung durch den eisenfreisetzenden Effekt der Gd-Chelate begünstigt wird. Freies Eisen ist hochtoxisch und führt neben anderen Effekten zu metabolischer Azidose. Die gebräuchliche intravenöse Eisengabe bei Hämodialyse-Patienten bei zeitgleicher Gadolinium-Applikation könnte als zusätzlicher Trigger für die Entstehung der NSF wirken.

Pathogenese der NSF

Die Pathogenese der NSF ist noch immer unklar. Der hypothetische pathogenetische Mechanismus der NSF besteht in einer systemischen De-Chelation (De-komplexierung) von Gd-Molekülen, wobei das freie Gadolinium als sehr kurzlebig gilt und als Gd-Hydroxid oder -Phosphat von Abwehrzellen phagozytiert wird. Dies könnte zu Störungen des retikulo-endothelialen Systems führen und außerdem Enzym blockierend wirken, wodurch fokale Hautläsionen und Fremdkörperreaktionen mit Fibrosen entstehen. (16)

Labor und Nachweis

Die Bedingungen für den spektralanalytischen Nachweis von Gadolinium sind günstig. Störende Einflüsse gibt es unter normalen Bedingungen nicht. Ein Biomonitoring von Gadolinium wird bislang nicht durchgeführt. Die Autorin erwägt Routineuntersuchungen.

Die Bestimmungsgrenze für Gadolinium im Urin liegt bei 0,1mcg/L. Bei den Basalurin-Proben erzielte Micro Trace Minerals unter Beachtung vorhandener Laborvorschriften einen 95 Perzentile-Grenzwert von 0,3 mcg/L oder 0,3 mcg/g Creatinin. Untersucht wurden 795 Basal-Urinproben. Davon zeigten 102 einen Gadoliniumwert, der über dem Bestimmungswert von 0,1mcg/l lag. Bei 32 Proben wurde der Grenzwert von 0,3 mcg/l überschritten, und 11 der Urinproben zeigten Gd-Werte >1,0mcg/l. Ob und wann diese Patienten in der Vergangenheit mit GdKM behandelt wurden, ist nicht bekannt.

Um den weiteren Nachweis von systemischem Gadolinium zu erbringen, untersuchte die Autorin weitere 11908 Urinproben. Diese stammten von Mobilisationstests verschiedener Praxen; mobilisiert wurde mit verschiedenen Chelatsubstanzen. Bei der Mehrzahl der untersuchten Mobilisationstests (10250 Patienten) konnte Gadolinium mit <1 mcg/g Crea nur geringfügig nachgewiesen werden. Bei 10 % der Untersuchungen wurden leicht erhöhte Gadoliniumwerte (1-10 mcg/g Creatinin) gemessen; etwa 3 % zeigten Gd-Werte von 10-100 mcg/g Creatinin; 0,5 % zeigten Gd-Werte von 100-1000 mcg/g Creatinine und jeweils drei Patienten zeigten

Gd-Extremwerte von über 12000 mcg/g Creatinin (=12mg/g Creatinin). Bei einem der drei Patienten mit Gd-Extremwerten über 12 mg/g Creatinin wurde etwa 1 Woche vor der DMPS Behandlung einmalig ein GdKM verabreicht.

Anzahl Tests	mcg/g Crea
10250	<1
1288	>1-10
308	>10-100
51	>101-1000
5	>1001-4100
3	>4101-12000
3	>12001-707229

Tabella 1

Gadolinium wird, wie Kalzium und Eisen, gut von Na₂EDTA (DiNatriumEDTA) gebunden. Unsere Untersuchungen zeigten jedoch, dass die Mobilisierung mit den SH-haltigen Chelatsubstanzen Erfolge erzielte. Intravenös verabreichtes DMPS (2,3-Dimercapto-1-propansulfonsäure) verursachte eine hohe Gadoliniumbindung und -ausscheidung. Extremwerte wurden erzielt, ähnlich wie nach

Dr. rer. nat. Eleonore Blaurock-Busch

Hersbruck



Dr. Blaurock-Busch leitete von 1984 bis 2000 das US Labor Trace Minerals International, Bereich Toxikologie. Seit 2000 ist sie Forschungsdirektor von Micro Trace Minerals, Hersbruck. Sie ist wissenschaftlicher Beirat des International Board of Clinical Metal Toxicology und der Deutschen Ärztesgesellschaft für Klinische Metalltoxikologie. Sie referiert an Universitäten weltweit und ist als Autorin zum Thema Metalltoxikologie in deutscher und englischer Sprache tätig.

EDTA-Infusionen. Selbst orales DMSA (meso 2,3-Dimercapto-Bernsteinsäure) verursachte eine beachtliche Gadolinium-Ausscheidung.

Es ist anzunehmen, dass keiner der Patienten mit auffälligen Gadolinium-Harnwerten am Tag der Kontrastmittel-Verabreichung darüber hinaus noch mit einer metallentgiftenden Chelatsubstanz wie EDTA, DMPS oder DMSA behandelt wurde.

werden, vor allem bei NSF-gefährdeten Patienten wie auch bei Patienten, die zusätzliche Metallbelastungen aufweisen und deren Gesundheit somit stärker gefährdet wäre.

Hohe Gadoliniumbestände des menschlichen Systems sind höchstwahrscheinlich Restbestände nach GdKM-Anwendung. Eine folgende Mobilisierungstherapie mit den Chelatsubstanzen DMPS oder EDTA könnte potenziell toxische

Anhang/Literatur

- ¹ <http://www.lenntech.de/pse/elemente/gd.htm>
- ² Harry H. Binder: Lexikon der chemischen Elemente, S. Hirzel Stuttgart 1999
- ³ Gertraud Prinz: Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie, Diplomarbeit, Rad. Techn. Akademie Innsbruck, 2002
- ⁴ Swiss Study Group of NSF: Weishaupt D, Bongartz G, Kruse A, Meuli R, Thoeny H, Serra A, Vallée JP. www.medicalforum.ch
- ⁵ Bongartz G: Imaging in the time of NFD/NSF: do we have to change our routines concerning renal insufficiency? *Magn Reson Mater Phys.* 2007; 20(2):57-62
- ⁶ Breitschaft A, Stahlmann R: Nephrogene systemische Fibrose. *AMT* 2010; 28:13
- ⁷ Breitschaft A, Stahlmann R: Nephrogene systemische Fibrose. *Arzneimitteltherapie.* 2010;28:11-16
- ⁸ Fachinformation Vasovist® 0,25 mmol/ml Injektionslösung. Stand 07/2008
- ⁹ Li A, Wong CS, Wong MK, et al.: Acute adverse reactions to magnetic resonance contrast media-gadolinium chelates. *Br J Radiology* 2006; 79:368-71
- ¹⁰ Hörl WH: Gadolinium und Niereninsuffizienz. *Nepro-News*, Ausgabe 1/08
- ¹¹ Murphy KJ et al.: Adverse reactions to gadolinium contrast media: a review of 36 cases, in *American Journal of Roentgenology*, 167/1996, S.847-9
- ¹² Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC et al.: Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *Am J Roentgenol* 2007; 188:586-92
- ¹³ Nebenwirkung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel. *NephroScript* 01/2008
- ¹⁴ Gobner T: Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1104-8
- ¹⁵ Bongartz G, Weishaupt D, Mayr M: Neue Kontrastmittelproblematik bei Niereninsuffizienz: Gadolinium-induzierte Nephrogene Systemische Fibrose (NSF). *Schweiz. Med. Forum* 2008;8(7):116-123
- ¹⁶ Bongartz G, Weishaupt D, Meyr M: Neue Kontrastmittelproblematik bei Niereninsuffizienz: Gadolinium-induzierte Nephrogene Systemische Fibrose (NSF). *Schweiz. Med. Forum* 2008;8(7):118



Bearbeitung von Urinproben, Foto: EBB - MicroTraceMinerals

Therapiemöglichkeiten

Gadolinium in freier Form ist hochtoxisch, selbst Gd-Verbindungen können nicht als sicher eingestuft werden. Der Nachweis von Gadolinium durch Mobilisierung mit verschiedenen Chelatsubstanzen ist leicht möglich, wobei die Chelatsubstanzen EDTA oder DMPS eine deutliche Gadolinium-Bindung und Ausscheidung erzielen. Mobilisierungstherapien, sofern diese von erfahrenen Ärzten verabreicht werden, sind ungefährlich. Inwieweit und wann eine Gd-Mobilisierung nach GdKM Applikation günstig und für Patienten von Vorteil ist, sollte erwägt werden.

Zusammenfassung

Der diagnostische Nachweis von Gadolinium im Urin ist problemlos und könnte als Standarddiagnostikum nach Einsatz Gd-haltiger Kontrastmittel eingesetzt

Depots abbauen, wenngleich nicht bekannt ist über welchen Zeitraum diese Therapie erfolgen sollte.

Allerdings lassen die hier vorgestellten Informationen und Ergebnisse darauf schließen, dass bei gezielter Patientenselektion mit Beachtung der GdKM-Verabreichung und sorgfältig gewähltem Chelattherapiekonzept wichtige Fragen beantwortet würden.

**Dr. rer. nat.
Eleonore Blaurock-Busch**
Micro Trace Minerals
Röhrenstraße 20
91217 Hersbruck