

Kardiologie 2016 · 10:371–373
DOI 10.1007/s12181-016-0092-2
Online publiziert: 19. Oktober 2016
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung e.V.
Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg
– all rights reserved 2016



E. Nagel¹ · J. Lotz² · J. Schulz-Menger³ · O. Bruder⁴ · K. Müllerleile⁵ · M. Schwaiger⁶ ·
F. Bengel⁷ · S. Kelle⁸ · H. Steen⁹ · T. J. Vogl¹⁰

¹ Institut für Experimentelle und Translationale Kardiovaskuläre Bildgebung, Universitätsklinikum, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Deutschland

² Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

³ Klinik und Poliklinik für Kardiologie und Nephrologie, Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin, Deutschland

⁴ Klinik für Kardiologie und Angiologie, Elisabeth Krankenhaus, Essen, Deutschland

⁵ Universitäres Herzzentrum Hamburg, Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

⁶ Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland

⁷ Klinik für Nuklearmedizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

⁸ Klinik für Innere Medizin – Kardiologie, Deutsches Herzzentrum Berlin, Berlin, Deutschland

⁹ Klinik für Innere Medizin/Kardiologie, Katholisches Marienkrankenhaus, Hamburg, Deutschland

¹⁰ Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Deutschland

Zerebrale Gadoliniumablagerungen bei der Magnetresonanztomographie des Herzens

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung

Hintergrund

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel (Gd-KM) für die Magnetresonanztomographie (MRT) werden erstmals 1984 beschrieben [1] und seither zunehmend in der klinischen Routine eingesetzt. Sie sind zentraler Bestandteil der meisten Herzuntersuchungen mit der MRT (Herz-MRT). Gd-KM sind außerordentlich gut verträglich, verursachen nur in seltenen Fällen (<0,2 %) (pseudo)allergische Reaktionen und sind nicht nierenschädigend [2]. Allerdings gibt es 2 Beobachtungen im Zusammenhang mit der Gabe von Gd-KM, die eine Abwägung des Nutzens und des Risikos

für die Kontrastmittelgabe erforderlich machen.

1. die nephrogene systemische Fibrose (NSF) und
2. die Ablagerung von Gadolinium in bestimmten Hirnbereichen.

Während NSF durch die Nutzung hochstabiler (z. B. makrozyklischer) Gadoliniumchelate und geringer Dosen insbesondere bei Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz nahezu nicht mehr auftritt [3], sind Gadoliniumablagerungen im Hirn bisher weniger untersucht. Diese Stellungnahme der Fachgesellschaften zur Gabe von Gd-KM bei Untersuchungen des Herzens fasst den derzeitigen Sachstand zusammen und stellt eine Handlungsempfehlung zur Verfügung.

Gadoliniumablagerungen im Hirn

Gd-KM werden in Chelaten verabreicht, die das (toxische) Gadolinium (Gd) in einer stabilen Form einbinden, sodass es unverändert ausgeschieden werden kann. Schon in frühen Studien wurde gezeigt, dass ein minimaler Anteil (ca. 1 %) von Gd im Körper zurückbleibt. Die genaue Lokalisation und Form ist jedoch weitgehend unbekannt, eine Anreicherung in den Knochen wurde berichtet [4, 5].

Eine Anreicherung im Gehirn sollte bei intakter Chelatstruktur und Blut-Hirn-Schranke wegen der Größe des Chelats eigentlich ausgeschlossen sein. Bei Patienten mit Hirntumoren oder multipler Sklerose ist die Blut-Hirn-

J. Lotz ist Vorsitzender der AG Herz- und Kreislauf der DRG

Tab. 1 Gadoliniumbasierte Kontrastmittel

Generischer Name	Handelsname	Struktur
Gadodiamid	Omniscan®	Linear nichtionisch
Gadoversetamid	Optimark®	Linear nichtionisch
Gadopentetat Dimeglumin	Magnevist®	Linear ionisch
Gadobenat Dimeglumin	MultiHance®	Linear ionisch
Gadoxetat Disodium	Eovist®/Primovist®	Linear ionisch
Gadoterat Meglumin	Dotarem®	Makrozyklisch ionisch
Gadobutrol	Gadavist/Gadovist®	Makrozyklisch nichtionisch
Gadoteridol	ProHance®	Makrozyklisch nichtionisch

Schranke nicht mehr intakt, was die Nutzung von Gd-KM zur Darstellung der Läsionen erlaubt. Insbesondere bei diesen Patientengruppen wurde nun berichtet, dass bei einigen Patienten nach repetitiver Gd-KM-Gabe zur Verlaufskontrolle eine Signalintensitätszunahme im Hirn, insbesondere im Nucleus dentatus, Globus pallidus und im Pons beobachtet werden kann [6]. Dies entspricht dem Ergebnis von Tierversuchen [7, 8], in denen auch ein Übergang von Gd in den Liquor gezeigt werden konnte [9]. Auch in humanen Autopsien konnte Gd im Gehirn nachgewiesen werden [10–12].

Dabei scheinen mehrere Faktoren eine Rolle zu spielen, auch wenn diese Ergebnisse noch zum Teil als vorläufig zu werten sind:

- Ablagerungen können auch bei normaler Nierenfunktion beobachtet werden [10, 13].
- Patienten mit multipler Sklerose zeigen einen stärkeren Signalanstieg im Gehirn als Patienten mit Tumoren.
- Gd-KM auf linearer Chelatbasis zeigen einen signifikanten Signalanstieg. Dieser ist für Gd-KM auf makrozyklischer Chelatbasis bislang nicht eindeutig nachgewiesen, sondern wurde im Gegenteil in ersten systematischen Untersuchungen ausgeschlossen [7, 8, 14, 15].
- Bei Gd-KM auf linearer Basis wird das Gd schneller und häufiger freigesetzt als bei makrozyklischen Chelaten (■ Tab. 1). Allerdings kann im Tierversuch auch bei großen Dosen jenseits der klinisch eingesetzten Konzentration makrozyklischer Kontrastmittel Gd im Gehirn nachgewiesen werden. Unklar ist bisher

auch, in welcher Form das Gd im Hirngewebe vorliegt.

- Alle zerebralen Regionen können betroffen sein.
- Es scheint eine lineare Beziehung zwischen der Anzahl der Kontrastmittelapplikationen und der Signalanreicherung zu geben [6, 11].

Die Kontrastmittelablagerungen sind bisher mit keiner Schädigung oder nachteiligen Auswirkung auf die Gesundheit verknüpft. Es wurden auch bislang in keinem Fall Anzeichen oder Symptome einer Gesundheitsschädigung beobachtet, sodass derzeit die MRT mit Kontrastmittel weiterhin als für die Patienten sicher einzustufen ist. Deshalb wurde auch von der Food and Drug Administration (FDA) keine Veränderung der Packungsbeilagen bei den verschiedenen Gd-Kontrastmitteln vorgenommen, sondern es wurden zunächst Forschungsgruppen eingerichtet, die das Phänomen und die möglichen pathophysiologischen Konsequenzen näher untersuchen sollen.

Empfehlungen

Aufgrund dieser Daten geben die Fachgesellschaften folgende Handlungsempfehlungen:

1. Die vorliegenden Daten stellen die klinische Anwendung der MR-Methode für etablierte Indikationen, wie z. B. die myokardiale Ischämie- oder Kardiomyopathiediagnostik, nicht infrage.
2. Grundsätzlich ist die Kontrastmittelgabe nach wie vor immer erst nach einer Nutzen-Risiko-Analyse durchzuführen.

3. Grundsätzlich sollten immer möglichst niedrige Dosen gadoliniumhaltiger Kontrastmittel gegeben werden („as low as reasonable achievable“). Es müssen weiterhin die Menge, Art und Dosis des verwendeten Gd-Kontrastmittels genauestens dokumentiert werden.
4. Insbesondere bei jüngeren Patienten, Patienten mit möglicherweise gestörter Blut-Hirn-Schranke (Hirntumor, multiple Sklerose, Diabetes [16]) und Patienten, bei denen vorhersehbar mehrere kontrastmittelgestützte MRT-Untersuchungen zur Verlaufskontrolle durchgeführt werden, sollten möglichst stabile Kontrastmittel genutzt werden.
5. Die Gabe möglichst geringer und möglichst stabiler Kontrastmittel für Forschungszwecke in wissenschaftlich begründeten Protokollen ist nach ausdrücklicher Information über die Möglichkeit von Gadoliniumablagerungen in Organen nach wie vor vertretbar.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. E. Nagel

Institut für Experimentelle und Translationale Kardiovaskuläre Bildgebung, Universitätsklinikum, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
Theodor-Stern-Kai 7, 60596 Frankfurt am Main, Deutschland
eike.nagel@cardiac-imaging.org

Interessenkonflikt. Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <http://leitlinien.dgk.org/> bei der entsprechenden Publikation.

Literatur

1. Weinmann HJ, Brasch RC, Press WR, Wesbey GE (1984) Characteristics of gadolinium-DTPA complex: A potential NMR contrast agent. *AJR Am J Roentgenol* 142(3):619–624
2. Bruder O, Schneider S, Pilz G, Rossum AC, Schwitzer J, Nothnagel D et al (2015) Update on acute adverse reactions to gadolinium based contrast agents in cardiovascular MR. Large multi-national and multi-ethnic population experience with 37788 patients from the EuroCMR Registry. *J Cardiovasc Magn Reson* 17:1–7. doi:10.1186/s12968-015-0168-3
3. Reiter T, Ritter O, Prince MR, Nordbeck P, Wanner C, Nagel E et al (2012) Minimizing risk of nephrogenic systemic fibrosis in cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 14:31

4. Gibby WA, Gibby KA, Gibby WA (2004) Comparison of Gd DTPA-BMA (Omniscan) versus Gd HP-DO3A (ProHance) retention in human bone tissue by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy. *Invest Radiol* 39(3):138–142
5. White GW, Gibby WA, Tweedle MF (2006) Comparison of Gd(DTPA-BMA) (Omniscan) versus Gd(HP-DO3A) (ProHance) relative to gadolinium retention in human bone tissue by inductively coupled plasma mass spectroscopy. *Invest Radiol* 41(3):272–278
6. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D (2014) High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: Relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology* 270(3):834–841
7. Jost G, Lenhard DC, Sieber MA, Lohrke J, Frenzel T, Pietsch H (2016) Signal increase on unenhanced T1-weighted images in the rat brain after repeated, extended doses of gadolinium-based contrast agents: comparison of linear and macrocyclic agents. *Invest Radiol* 51(2):83–89
8. Robert P, Violas X, Grand S, Lehericy S, Idée J-M, Ballet S et al (2016) Linear gadolinium-based contrast agents are associated with brain gadolinium retention in healthy rats. *Invest Radiol* 51(2):73–82
9. Mamourian AC, Hoopes PJ, Lewis LD (2000) Visualization of intravenously administered contrast material in the CSF on fluid-attenuated inversion-recovery MR images: An in vitro and animal-model investigation. *AJNR Am J Neuroradiol* 21(1):105–111
10. Kanda T, Fukusato T, Matsuda M, Toyoda K, Oba H, Kotoku J et al (2015) Gadolinium-based contrast agent accumulates in the brain even in subjects without severe renal dysfunction: evaluation of autopsy brain specimens with inductively coupled plasma mass spectroscopy. *Radiology* 276(1):228–232
11. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR et al (2015) Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 275(3):772–782
12. Murata N, Gonzalez-Cuyar LF, Murata K, Fligner C, Dills R, Hippe D et al (2016) Macrocyclic and other non-group 1 gadolinium contrast agents deposit low levels of gadolinium in brain and bone tissue: Preliminary results from 9 patients with normal renal function. *Invest Radiol* 51(7):447–453
13. Errante Y, Cirimele V, Mallio CA, Di Lazzaro V, Zobel BB, Quattrocchi CC (2014) Progressive increase of T1 signal intensity of the dentate nucleus on unenhanced magnetic resonance images is associated with cumulative doses of intravenously administered gadodiamide in patients with normal renal function, suggesting dechelation. *Invest Radiol* 49(10):685–690
14. Cao Y, Huang DQ, Shih G, Prince MR (2016) Signal change in the dentate nucleus on T1-weighted MR images after multiple administrations of Gadopentetate Dimeglumine versus Gadobutrol. *AJR Am J Roentgenol* 206(2):414–419
15. Kromrey M-L, Liedtke KR, Ittermann T, Langner S, Kirsch M, Weitschies W et al (2016) Intravenous injection of Gadobutrol in an epidemiological study group did not lead to a difference in relative signal intensities of certain brain structures after 5 years. *Eur Radiol*. doi:10.1007/s00330-016-4418-z
16. Starr JM, Wardlaw J, Ferguson K, MacLullich A, Deary IJ, Marshall I (2003) Increased blood-brain barrier permeability in type II diabetes demonstrated by gadolinium magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 74(1):70–76

Kein Überlebensvorteil durch frische Erythrozyten

Moderne Konservierungsmethoden haben die Haltbarkeit von Blutkonserven deutlich verlängert. Die meisten Blutbanken geben ihre Produkte bis zum 42. Tag nach der Blutspende ab. Viele Kliniker misstrauen älteren Blutkonserven, obwohl bereits ein Dutzend randomisierter klinischer Studien, darunter auch eine im Januar veröffentlichte Metastudie, zu dem Ergebnis kam, dass sie mit keinen Nachteilen für die Patienten verbunden sind. So auch die große Studie INFORM („Informing Fresh versus Old Red Cell Management“), die zwischen April 2012 und Oktober 2015 an sieben Krankenhäusern in Kanada, den USA, Australien und Israel durchgeführt wurde. Die Blutbanken der Kliniken wiesen nach dem Losverfahren den Patienten jeweils die frischeste oder die älteste (zur Blutgruppe passende) Konserve zu, die sie gerade im Lager hatten. Das Alter der Konserven betrug in den beiden Gruppen 13,0 und 23,6 Tage. Primärer Endpunkt war ein Todesfall in der Klinik.

Von den Patienten, die die frischesten Blutkonserven erhalten hatten, starben 9,1% in der Klinik. Von den Empfängern der ältesten Konserven starben 8,7%. Dies ergibt sogar ein tendenziell erhöhtes Sterberisiko bei den Empfängern frischer Konserven (Odds Ratio 1,05, 95%-Konfidenzintervall 0,95-1,16). Selbst unter der ungünstigsten Annahme wäre das Sterberisiko bei Verwendung älterer Konserven nur leicht erhöht. Diese Daten betreffen nur die Blutgruppen A und 0. Die Studienleitung hatte die Analyse auf diese Blutgruppen beschränkt, weil die Blutgruppen AB und B zu selten waren, um ein signifikantes Ergebnis zu erwarten. In einer zweiten Analyse wurden dann alle 24.736 Konserven berücksichtigt. Am Ergebnis änderte dies nichts. Das Sterberisiko war erneut unter Verwendung der frischen Blutkonserven leicht, aber nicht-signifikant erhöht (9,1 vs. 8,8%; OR 1,04; 0,95-1,14).

Quelle: Deutsches Ärzteblatt

basierend auf: New England Journal of Medicine (2016) doi: 10.1056/NEJMoa1609014