

Czy stosowanie gadolinowych środków cieniujących u chorych z przewlekłą chorobą nerek jest bezpieczne?

Joanna WITKOWICZ

Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek

Słowa kluczowe:

- gadolinowe środki cieniujące
- nefrotoksyczność
- nerkopochodne zwłóknienie układowe

Key words:

- gadolinium-based contrast agents
- nephrotoxicity
- nephrogenic systemic fibrosis

Związki chelatowe gadolinu stanowią obecnie główną grupę środków cieniujących stosowanych w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego. Związki te są bezpieczne u chorych z prawidłową czynnością wydalniczą nerek. U chorych z przewlekłą chorobą nerek stwierdzono ostatnio występowanie działań niepożądanych po zastosowaniu tych środków. Zalicza się do nich przede wszystkim: nefrotoksyczność, nerkopochodne zwłóknienie układowe (NSF) oraz nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, szczególnie hipokalcemię rzekomą. NSF opisano po raz pierwszy w 2000 r. Jest to przewlekła choroba o ciężkim przebiegu, z postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych. Ryzyko wystąpienia NSF po podaniu gadolinowych środków cieniujących wzrasta wraz ze spadkiem GFR i jest najwyższe u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. W oparciu o coraz częstsze występowanie NSF, międzynarodowe grona ekspertów opracowały zbiór zaleceń dotyczących stosowania chelatów gadolinu u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Zawsze należy ściśle rozważyć potrzebę podawania gadolinowych środków cieniujących u tych chorych.

(NEFROL. DIAL. POL. 2009, 13, 10-14)

Are the gadolinium-based contrast agents safe in patients with chronic kidney disease?

Gadolinium chelates are the most important group of contrast agents used in magnetic resonance imaging (MRI). These agents could be safely used in patients with normal kidney function. Administration of gadolinium-based contrast agents in patients with chronic kidney disease can result in adverse effects like nephrotoxicity, nephrogenic systemic fibrosis (NSF) and laboratory abnormalities (the most important is pseudohypocalcemia). NSF was described for the first time in 2000. This is a chronic, severely disabling disease characterized by the progressive fibrosis of the skin and internal organs. The risk of NSF occurrence following exposure to gadolinium increases as renal function declines and is the highest in patients with end-stage renal disease. The international experts groups proposed the recommendations regarding gadolinium use in patients with chronic kidney disease. Physicians should very carefully assess the benefits and risks associated with performing MRI with gadolinium-based contrast agents in these patients.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2009, 13, 10-14)

Diagnostyka z zastosowaniem rezonansu magnetycznego (MR) jest obecnie szeroko wykorzystywana w praktyce klinicznej [28]. Metodę tę stosuje się w celu rozpoznawania chorób ośrodkowego układu nerwowego, klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy, układu ruchu, a także chorób naczyń (angiografia rezonansu magnetycznego – MRA). Zastosowanie środków cieniujących wpływa na intensywność sygnału i kontrast obrazu, przez co poprawia się czułość i swoistość obrazowania [35]. Środki cieniujące powinny jednak charakteryzować się szczególnymi właściwościami: a) swoistością względem określonych tkanek, b) małą toksycznością i stabilnością podczas podawania, c) możliwością usuwania z organizmu w krótkim czasie, d) dobrą

tolerancją oraz e) długim okresem trwałości przed użyciem (stabilnością *in vitro*) [35]. Związki chelatowe gadolinu spełniają powyższe kryteria. Zostały wprowadzone do praktyki klinicznej po raz pierwszy w 1988 r. i obecnie stanowią główną grupę środków cieniujących stosowanych w obrazowaniu metodą MR [14]. Dotychczas u ponad 200 milionów osób w skali ogólnoswiatowej wykonano badania z zastosowaniem środków zawierających gadolin [42].

Związki chelatowe gadolinu

Gadolin jest metalem z grupy lantanowców czyli tzw. pierwiastków ziem rzadkich, wykazującym silne właściwości paramagnetyczne [35]. Jon gadolinu ma 7 niesparowa-

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Joanna Witkowicz
Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
40-027 Katowice, ul. Francuska 20-24
Tel.: +32 2552695; Fax +322553726
e-mail: nefro@sum.edu.pl

nych elektronów, które wpływają na czas relaksacji protonów wody [28]. Stosowanie środków cieniujących zawierających gadolin powoduje skrócenie czasu relaksacji podłużnej (T1) i zwiększenie intensywności sygnału [28]. Gadolin w postaci wolnej jest bardzo toksyczny. Odkłada się w wątrobie, mózgu, węzłach chłonnych i w kościach, a poprzez blokowanie kanałów wapniowych wywiera silne działanie kardio- i neurotoksyczne [28,44]. Połączenie jonu gadolinowego ze związkami chelatującymi zmniejsza toksyczność gadolinu [35]. Związek chelatowy musi mieć określone właściwości, takie jak: duże powinowactwo i swoistość wiązania do gadolinu, dobra rozpuszczalność w wodzie oraz przedłużona farmakokinetyka uwalniania jonu gadolinu [28]. Te właściwości zapewniają szybkie i prawie całkowite wydalanie kompleksów z organizmu u osób z prawidłową czynnością wydalniczą nerek [28]. Obecnie dostępnych jest 9 związków chelatowych gadolinu (tabela I) [28]. Pięć związków jest zarejestrowano przez Urząd ds. Żywności i Leków USA (FDA), osiem przez Europejską Agencję ds. Leków (European Medicines Agency – EMA). Sześć związków chelatowych gadolinu, znajdujących się w Urzędowym Wykazie Produktów Leczniczych, jest dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (UWPL). Związki chelatowe gadolinu mają masę cząsteczkową od 558 do 1058 Da, są dobrze rozpuszczalne w wodzie, nie ulegają biotransformacji i w większości są wydalane w niezmięnionej postaci z moczem [26]. Gadoksetinian, wykorzystywany do obrazowania wątroby jest wydalany w 50% przez przewód pokarmowy [15]. Jedynie dwa związki chelatowe gadolinu wiążą się z białkami: gadofoswet trisodowy i gadobenian [26]. Okres półtrwania związków chelatowych gadolinu wynosi średnio 1,5 godz. [26]. Różnice pomiędzy poszczególnymi chelatami gadolinu polegają na zdolności do odłączenia jonu od kompleksu chelatującego. Określa to tzw. stałą dysocjacji. Związki o budowie liniowej (kwas gadopentetowy, gadodiamid, gadobenian, gadowersetamid, gadoksetinian i gadofoswet trisodowy) mają krótszy czas dysocjacji w porównaniu do związków o budowie pierścieniowej. Miejsce gadolinu w związku chelatowym może zająć jon innego metalu (żelaza, miedzi, wapnia lub cynku) [16]. Zjawisko to nazywa się transmetylacją. Największy udział w procesie transmetylacji mają jony cynku, ze względu na dość duże powinowactwo do chelatów i odpowiednie stężenie w surowicy [4]. Oznaczenie wydalania cynku z moczem pozwala na ocenę stopnia transmetylacji związków chelatowych. Najwyższe wartości wydalania cynku z moczem stwierdzono po podaniu 0,1 mmol/kg gadodiamidu (27,4 μmol) i kwasu gadopentetowego (5,9 μmol) [32]. Chelaty liniowe ulegają łatwiej transmetylacji w porównaniu do chelatów pierścieniowych [32].

Działania niepożądane chelatów gadolinu

Związki chelatowe gadolinu stosuje się w dawce 0,1 mmol/kg/1,73 m² [12]. W badaniach dotyczących układu naczyniowego

podaje się wyższe dawki. Przez wiele lat związku te uznawano za całkowicie bezpieczne. Obserwowano jedynie łagodne i przejściowe objawy niepożądane po podaniu tych środków, takie jak: nudności, pokrzywkę, bóle i zawroty głowy, zaburzenia smaku, ból i uczucie zimna w miejscu podania oraz bardzo rzadko reakcje anafilaktyczne [14, 35].

Nefrotoksyczność

Obrazowanie metodą MR lub MRA z zastosowaniem chelatów gadolinu zastępuje metody radiologiczne z użyciem jodowych środków cieniujących, które mają już udowodnione działanie nefrotoksyczne. Szczególnie korzystne wydawałoby się więc wykorzystanie tych metod u chorych z niewydolnością nerek. W latach 1991-2002 opublikowano wiele doniesień opisujących wpływ gadolinowych środków cieniujących na czynność nerek (zwłaszcza u chorych z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek - stężenie kreatyniny > 1,5mg%) [20, 30, 33, 34, 43]. W obserwacjach przeprowadzonych w tamtych latach nie opisano nefropatii pokontrastowej (*contrast induced nephropathy* – CIN), definiowanej jako wzrost kreatyniny > 0,5 mg%, spowodowanych zastosowaniem chelatów gadolinu. *Prince* i wsp. porównał wpływ jodowych i gadolinowych środków cieniujących na czynność nerek u chorych z upośledzoną ich czynnością wydalniczą [30]. U 29% chorych obserwowano CIN po jodowych środkach cieniujących. U chorych, u których zastosowano gadolinowe środki cieniujące nie stwierdzono nefropatii pokontrastowej [30]. Obserwacje, w których nie wykazano nefrotoksyczności związków gadolinowych przeprowadzono jednak na małych grupach chorych, po podaniu niewielkiej dawki środka cieniującego, bez odpowiedniej grupy kontrolnej. Pierwsze badanie wykazujące nefrotoksyczność środków gadolinowych opublikowano w 2003 r. [37]. Analizie poddano 195 chorych z klirensiem kreatyniny < 80 ml/min, którym podano chelat gadolinu w dawce 0,28 mmol/kg. U 3,5% chorych wystąpiła nefropatia pokontrastowa (wzrost kreatyniny > 1 mg% w ciągu 48 godz. i oliguria) [37]. W badaniu prospektywnym, prowadzonym u chorych z GFR < 50 ml/min, którym podano gadolinowy środek cieniujący w dawce 0,57 mmol/kg, opisano objawy nefropatii pokontrastowej aż u połowy tych chorych (5 z 10) [11]. Podobnie w innych badaniach opisano wystąpienie nefropatii pokontrastowej po gadolinowych środkach cieniujących u chorych z przewlekłą chorobą nerek [3, 11]. W badaniu histopatologicznym bioptatu nerki pobranym od chorego z nefropatią pokontrastową po środkach gadolinowych stwierdza się ostrą martwicę cewek nerkowych. Obraz histopatologiczny jest więc podobny do zmian w przebiegu nefropatii po jodowych środkach cieniujących [1]. Dlatego też zaleca się odpowiednie nawodnienie tych chorych i unikanie dużych dawek gadolinu (dotyczy to zwłaszcza chorych z przewlekłą chorobą nerek). Ryzyko wystąpienia nefropatii pokontrastowej po środkach gadolinowych jest w dużej mierze zależne od dawki stosowanego preparatu [28].

Nerkopochodne zwłóknienie układowe

Nerkopochodne zwłóknienie układowe (*Nephrogenic Systemic Fibrosis* – NSF), wcześniej znane jako nerkopochodna dermatopatia włókniejąca (*Nephrogenic Fibrosing Dermopathy* – NFD) rozpoznano po raz pierwszy w 1997 r. i opisano w 2000 r. przez Cowpera i wsp. [6]. NSF charakteryzuje się postępującym zwłóknieniem skóry i narządów wewnętrznych: wątroby, serca, płuc, przepony i mięśni szkieletowych [29]. Do chwili obecnej do Międzynarodowego Rejestru NSF (*NSF Registry*) zgłoszono 215 chorych [9]. NSF, które wystąpiło u chorych z przewlekłą chorobą nerek, po zastosowaniu gadolinowych środków cieniujących opisał po raz pierwszy *Grobner* w 2006 roku [14]. Każde badanie radiologiczne u chorego z przewlekłą chorobą nerek z użyciem gadolinowego środka cieniującego jest obarczone 2,4% ryzykiem wystąpienia NSF [45]. Ryzyko wystąpienia NSF wzrasta proporcjonalnie do stopnia uszkodzenia nerek (niezależnie od przyczyny) i wielkości dawki gadolinu [28]. Do innych czynników ryzyka wystąpienia NSF zalicza się: zaburzenia krzepnięcia i zakrzepicę żył głębokich, niedawno przebyte zabiegi operacyjne (szczególnie naczyniowe), stosowanie dużych dawek erytropoetyny, podwyższone stężenie żelaza w surowicy, obecność stanu zapalnego, wtórnej nadczynności przytarczyc, niedoczynności tarczycy lub obecność przeciwciał antykardiolipinowych (tabela II) [9, 41].

Patogeneza NSF

Patogeneza NSF nie została do końca poznana. Najbardziej prawdopodobną hipotezą dotyczącą patogenezy NSF wydaje się bezpośredni, toksyczny wpływ jonu gadolinu (Gd³⁺) uwolnionego ze związku chelatowego na tkanki obwodowe [29]. Przy prawidłowej czynności wydalniczej nerek czas półtrwania gadodiamidu wynosi 1,3 godz. U chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 5 czas półtrwania gadodiamidu wzrasta do 34,3 godz. [18]. U chorych hemodializowanych gadodiamid jest eliminowany z organizmu dopiero po 3 dializach (odpowiednio w 73,8%; 95,6% i 98,7%) [26]. Gadolin jest również bardzo długotrwale wydalany z organizmu u chorych dializowanych otrzewnowo. Po 22 dniach leczenia metodą dializy otrzewnowej (4 wymiany płynu dziennie) jedynie 69% gadolinu zostaje wydalone z organizmu [18]. Wolny jon gadolinowy najszybciej uwalnia się z liniowych związków chelatowych tzn. gadodiamidu, gadowersetamidu i kwasu gadopentetowego [27]. NSF występuje najczęściej po tych środkach cieniujących [27]. Gd³⁺ przechodzi do tkanek i tam zostaje fagocytowany przez makrofagi. Obładowane gadolinem makrofagi wytwarzają cytokiny, które przyciągają do tkanek krążące fibrocyty (CF) [29]. Komórki te pochodzą ze szpiku kostnego i posiadają antygeny CD34+ i prokolagenu-1. Po przejściu do skóry właściwej przekształcają się w komórki o budowie i funkcji skórnych fibroblastów [9]. W ten sposób rozpoczyna się postępujący proces zwłóknienia [9]. Inną możliwą przyczyną choroby może być gromadzenie się w tkankach komórek dendry-

Tabela I
Gadolinowe środki cieniujące.
Gadolinium-based contrast agents.

Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa (Firma)	Rejestracja	Budowa	Ładunek	Masa cząsteczkowa (Da)	Okres półtrwania (godz. ± SD)
Kwas gadopentetowy	Magnevist (Bayer)	FDA EMEA UWPL	liniowy	jonowy	939	1,6±0,13
Gadoteridol	ProHance (Bracco)	FDA EMEA UWPL	pierścieniowy	niejonowy	558,7	1,57±0,08
Gadodiamid	Omniscan (GE Healthcare)	FDA EMEA UWPL	liniowy	niejonowy	573,6	1,3±0,27
Gadobenan	MultiHance (Bracco)	FDA EMEA UWPL	liniowy	jonowy	1058	1,17±0,26
Gadowersetamid	Optimark (Mallinckrodt Tyco Healthcare)	FDA	liniowy	niejonowy	661,8	1,73±0,32
Gadobutrol	Gadovist (Bayer)	EMEA UWPL	pierścieniowy	niejonowy	604	1,5
Kwas gadoterykowy	Dotarem (Guerbet)	EMEA	pierścieniowy	jonowy	559	1,5
Gadoxetinian	Primovist (Bayer)	EMEA UWPL	liniowy	jonowy	682	0,95
Gadofosweset trisodowy	Vasovist (Bayer)	EMEA	liniowy	jonowy	958	2,0-3,0

FDA - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

EMEA - Europejska Agencja ds. Leków

UWPL - Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej

SD - odchylenie standardowe

Tabela II
Czynniki ryzyka wystąpienia nerkopochodnego zwłóknienia układowego po gadolinowych środkach cieniujących.

The most important risk factors of nephrogenic systemic fibrosis after use of gadolinium-based contrast agents.

<ul style="list-style-type: none"> • Przewlekła choroba nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) • Wielkość dawki gadolinowego środka cieniującego i częstość podania • Wysokie dawki erytropoetyny • Stan zapalny • Przebyte zabiegi operacyjne (szczególnie naczyniowe) • Zaburzenia krzepnięcia i zakrzepica żył głębokich • Wtórna nadczynność przytarczyc • Wysokie stężenie żelaza w surowicy • Niedoczynność tarczycy • Obecność przeciwciał antykardiolipinowych
--

tycznych (CD68+/XIIIa+), w odpowiedzi na działanie czynnika szkodliwego (gadolinu). Komórki te wytwarzają TGF-β, który inicjuje procesy włóknienia oraz zwrótnie pobudza komórki dendrytyczne. W wyniku tego zwiększona ich liczba gromadzi się w tkankach i nasila włóknienie [17].

Podwyższone stężenie żelaza w surowicy sprzyja wystąpieniu NSF. Jon żelazowy indukuje transmetylację i łączy się ze związkami chelatowymi uwalniając toksyczne jony gadolinu [40]. Chelaty żelazowe mają wyższą stałą stabilności termodynamicznej w porównaniu do chelatów gadolinu [16]. Oznacza to, że jon żelazowy łatwo wypiera jon gadolinu ze związku chelatowego, zwłaszcza przy wydłużonym czasie półtrwania tych związków w organizmie z powodu niewydolności nerek [18]. U chorych z przewlekłą chorobą nerek, stężenie wolnych jonów żelazowych może być podwyższone z powodu parenteralnej podaży preparatów

żelaza, obniżonej całkowitej zdolności wiązania żelaza w przebiegu niedożywienia, sepsy lub przewlekłego zapalenia [41]. Podwyższone stężenie jonu żelazowego nasila transmetylację. Ponadto powstałe związki chelatowe żelaza inicjują stres oksydacyjny w tkankach, który również może przyczynić się do wywołania NSF [40].

W patogenezie NSF uwzględnia się też obecność stanu zapalnego i uszkodzenie śródbłonna naczyń (spowodowane m.in. incydentami zakrzepowymi i zabiegami operacyjnymi). Cytokiny prozapalne i czynniki uwalniane ze śródbłonna naczyń przyciągają do tkanek krążące fibrocyty CD34+ i w ten sposób inicjują proces włóknienia [27].

Podawanie erytropoetyny (EPO), zwłaszcza w dużych dawkach, może przyczynić się do wystąpienia NSF [39]. EPO ma wpływ na kluczowe ogniwa patogenetyczne choroby, takie jak: czynność śródbłonna, procesy zapalne, proliferację komó-

rek i gojenie się ran (obraz histopatologiczny podobny do obserwowanego w przebiegu NSF) [39,41]. W miejscu uszkodzenia tkanki w przebiegu NSF obecne są komórki CD34+ pochodzące ze szpiku kostnego. Stosowanie EPO może prowadzić do zwiększenia liczby krążących hematopoetycznych komórek progenitorowych i na tej drodze może przyczynić się do powstania NSF [41]. Z drugiej jednak strony wysokie dawki EPO stosowane u chorych z NSF mogą również wynikać ze zwiększonego zapotrzebowania na ten hormon w przebiegu stanu zapalnego [45].

Objawy NSF

NSF może wystąpić w okresie od 2 do 75 dnia (średnio 25 dni) po podaniu gadolinowego środka cieniującego [23]. Jest to ciężka, przewlekła, postępująca choroba prowadząca do kalectwa, zwiększonej chorobowości i śmiertelności [9,21]. U 5% chorych przebiega w postaci piorunującej. Ostra faza choroby, występująca bezpośrednio po podaniu związków chelatowych gadolinu objawia się gorączką, hipotensją, uszkodzeniem nerek oraz morfologicznymi i biochemicznymi wykładnikami stanu zapalnego (wysokie stężenie białka C-reaktywnego w surowicy, D-dimerów, lipazy, ferrytyny, niedokrwistość, leukocytoza, trombocytoza lub trombocytopenia, eozynofilia, monocytopenia) [41]. Przewlekła faza choroby rozpoczyna się uogólnionymi obrzękami i rumieniem skóry. W początkowym okresie fazy przewlekłej NSF mogą wystąpić też inne objawy, takie jak: zaburzenia neurologiczne (zespół niespokojnych nóg, przeczulica), świąd, ból, bezsenność, wypadanie włosów, zaczerwienienie gałek ocznych i ostra niewydolność oddechowa [24]. Następnie pojawia się postępujące pogrubienie i twardnienie skóry [7]. Na powierzchni skóry mogą pojawić się czerwone lub ciemne przebar-

wienia, plamy, grudki lub tarczki [9]. Zmiany te są zlokalizowane na dystalnych częściach kończyn, w okolicy krzyżowej lub w obszarach skóry dobrze unaczynionej (np. nad przetoką tętniczo-żylną). Objawy skórne występują symetrycznie i z reguły nie obejmują twarzy. Kończyny dolne są zajęte procesem chorobowym u 97% chorych (szczególnie obszar od stawu skokowego do połowy uda), kończyny górne u 77% chorych (szczególnie od nadgarstka do połowy ramienia) [28]. Stwardnienie skóry powoduje ograniczenie ruchomości stawów i przykurcze [9]. Chorzy skarżą się na bóle i trudności w poruszaniu się. Włóknienie takie może też występować w sercu, płucach, przeponie, mięśniach szkieletowych, jądrach i oponie twardej [41]. W fazie przewlekłej do zmian skórnych mogą dołączyć się: ostre zapalenie trzustki, powikłania infekcyjne oraz powikłania zakrzepowe (zakrzepica żył głębokich, zator płucny, zakrzep przetoki tętniczo-żylnej, skrzepina w przedsionku serca) [28,41]. Zaburzenia krzepnięcia są spowodowane obecnością przeciwciał antykardiolipinowych (tzw. zespół antyfosfolipidowy), niedoborem białka C i S oraz antytrombiny III, a także obecnością czynnika V Leiden [28].

Rozpoznanie NSF

Rozpoznanie NSF stawia się na podstawie biopsji skóry. W biopsji stwierdza się obecność: wrzecionowatych komórek skórnych (wykazujących ekspresję antygenu CD34 i prokolagenu-1), nieuporządkowanych wiązek pogrubiałych włókien kolagenowych poprzedzielanych szczelinami, złogów mucyny i fragmentów elastyny. Niekiedy w biopsjach widoczne są ogniska metaplastyki kostnej, kalcyfikacji oraz komórki olbrzymie podobne do osteoklastów [21,27,41]. Można też zidentyfikować wielojądrowe komórki CD68+XIIIa+ oraz zwiększoną ekspresję dla TGF- β [17]. Komórki zapalne najczęściej nie występują w biopsji [27]. W rozpoznaniu różnicowym uwzględnia się m.in.: twardzinę skórną, liszaj śluzowaty, eozynofilowe zapalenie powięzi, chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi, zespół eozynofilia-mialgia [27].

Leczenie NSF

Dotychczas nie udało się ustalić metod skutecznego leczenia NSF. Choroba może przyczynić się do śmierci poprzez ograniczenie wydolności oddechowej oraz ruchomości powikłane złamaniami i zaburzeniami krzepnięcia [9]. W leczeniu próbowano stosowania sterydów, talidomidu, pentoksyliny, tiosiarczynu sodu [9,14,45]. W literaturze opisano również pojedyncze przypadki zmniejszenia objawów NSF po zastosowaniu plazmaferezy [2], pozaustrojowej fotoferyzy [13] oraz światłoterapii promieniami ultrafioletowymi [19]. U chorego z NSF, po przeszczepie nerki, skuteczne okazało się leczenie fotodynamiczne z aminolewulinianem metylu [38]. Istnieją pojedyncze doniesienia o korzystnym wpływie dużych dawek immunoglobulin na przebieg NSF [5]. U wielu pacjentów obserwowano zmniejszenie objawów choroby po udanym przeszczepie nerki [8, 24]. Chorzy z NSF i niewydolno-

ścią nerek należy jak najszybciej kwalifikować do przeszczepu nerki [9]. Duże znaczenie w procesie leczenia ma fizykoterapia, która jednak tylko łagodzi skutki choroby [9].

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Chelaty gadolinu wywołują rzekomą hipokalcemię [26, 28]. Zjawisko to obserwuje się przy oznaczaniu stężenia wapnia metodą kolorymetryczną z zastosowaniem ortokrezolftaleiny (OCP). Hipokalcemia rzekoma jest spowodowana wiązaniem gadolinu z OCP, przez co zmniejsza się wiązanie OCP z wapniem. Inną przyczyną wystąpienia hipokalcemii rzekomej może być wiązanie wapnia z nadmiarem związku chelatującego, nie związanego z gadolinem, znajdującego się w niektórych preparatach środków cieniujących [28]. Potwierdza to fakt występowania hipokalcemii rzekomej części przy podaniu gadowersetamidu i gadodiamidu (w preparatach tych jest największy nadmiar związku chelatującego) niż innych chelatów [22]. Hipokalcemia rzekoma może trwać od kilku godzin do 4,5 dni po podaniu gadolinu [31]. Zależy to od rodzaju i dawki podanego środka cieniującego oraz wielkości GFR. Dlatego też należy zaniechać oznaczania stężenia wapnia we krwi pobranej od chorego nawet kilka dni po podaniu gadolinowego środka cieniującego.

Do innych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych występujących po podaniu chelatów gadolinu można zaliczyć: małe stężenie cynku, małą aktywność enzymu konwertującego, wysokie stężenie żelaza w surowicy oraz zwiększoną całkowitą zdolność wiązania żelaza. Zaburzenia te są obserwowane przy wykorzystaniu niektórych metod służących do oznaczania ww. parametrów [28].

Zalecenia dotyczące stosowania związków gadolinu u chorych z przewlekłą chorobą nerek

Ryzyko wystąpienia NSF wzrasta wraz ze stopniem obniżenia GFR i jest najwyższe u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek [28]. Częstość występowania NSF jest 7,5 razy wyższa u chorych dializowanych otrzewnowo w porównaniu do chorych leczonych powtarzanymi hemodializami [28]. W oparciu o liczne doniesienia dotyczące działań niepożądanych wywołanych przez gadolinowe środki cieniujące, międzynarodowe towarzystwa radiologiczne i urzędy ds. produktów leczniczych (FDA, Brytyjski Urząd ds. Leków i Produktów Leczniczych-MHRA, Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne – ACR i inne) wydały zalecenia dotyczące stosowania tych środków u chorych z przewlekłą chorobą nerek. W oświadczeniu wydanym przez FDA (czerwiec 2006, ostatnio uaktualnione w dniu 23.05.2007) zaleca się bardzo wnikliwe rozważenie ryzyka wykonywania badań MR i MRA z zastosowaniem gadolinowych środków cieniujących u chorych z GFR<30 ml/min/1,73 m² z powodu dużego zagrożenia wystąpienia NSF. W miarę możliwości zaleca się zastosowanie innych metod obrazowania u tych chorych. U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek zabieg hemodializy, wykona-

ny po badaniu MR z użyciem gadolinowych środków cieniujących, nie zapobiega wystąpieniu NSF. Zaleca się jednak wykonanie dializy bezpośrednio (optymalnie do 3 godzin) po badaniu MR i MRA oraz w kolejnych 2 dniach [12].

Europejski Komitet ds. Produktów Leczniczych (*European Pharmacovigilance Working Party of the Committee for Medical Products for Human Use*) razem z Brytyjską Komisją ds. Leków (*UK Commission on Human Medicines*) opublikowali w lutym 2007 roku następujące zalecenia:

1) nie należy stosować preparatu gadodiamid (Omniscan) u chorych z GFR < 30 ml/min/1,73 m² lub u chorych po transplantacji wątroby oraz zakwalifikowanych do transplantacji wątroby

2) należy uważnie rozważyć konieczność podawania innych środków cieniujących zawierających gadolin u chorych z GFR < 30 ml/min/1,73 m²

3) nie ma dotąd wystarczających dowodów na skuteczność leczenia dializami po zastosowaniu gadolinowych środków cieniujących w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia NSF [27].

Raport MHRA zaleca ponadto, aby u każdego chorego wykonano oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy przed podaniem gadolinowego środka cieniującego [25]. Nie należy również przekraczać zalecanych dawek środków cieniujących i unikać ponownego ich podawania w odstępie krótszym niż tydzień. U chorych z ostrym uszkodzeniem nerek, należy odłożyć termin wykonania badania MR lub MRA do czasu przywrócenia prawidłowej czynności wydalniczej nerek [25]. Najbezpieczniejszym środkiem cieniującym pod względem częstości wystąpienia NSF u chorych z przewlekłą chorobą nerek jest gadoteridol [28].

Piśmiennictwo

1. Akgun H., Gonlusen G., Cartwright J.: Are gadolinium-based contrast media nephrotoxic? A renal biopsy study. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006, 130, 1354.
2. Baron P.W., Cantos K., Hillebrand D.J. et al.: Nephrogenic Fibrosing Dermopathy after liver transplantation successfully treated with plasmapheresis. *Am. J. Dermatopathol.* 2003, 25, 204.
3. Briguori C., Colombo A., Airoldi F. et al.: Gadolinium-based contrast agents and nephrotoxicity in patients undergoing coronary artery procedures. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2006, 67, 175.
4. Cacheris W.P., Quay S.C., Rocklage S.M. et al.: The relationship between thermodynamics and the toxicity of gadolinium complexes. *Magn. Reson. Imaging.* 1990, 8, 467.
5. Chung H.J., Chung K.Y.: Nephrogenic fibrosing dermopathy: response to high-dose intravenous immunoglobulin. *Br. J. Dermatol.* 2004, 150, 596.
6. Cowper S.E., Robin H.S., Steinberg S.M. et al.: Scleromyxoedema-like cutaneous disease in renal-dialysis patients. *Lancet*, 2000, 356, 1000.
7. Cowper S.E.: Nephrogenic fibrosing dermopathy: the first 6 years. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2003, 15, 78
8. Cowper S.E.: Nephrogenic systemic fibrosis: the nosological and conceptual evolution of nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2005, 46, 763.
9. Cowper S.E.: The International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research (ICNfDR). <http://www.icnfd.org>, updated January 20, 2008.
10. Ergün I., Keven K., Uruç I. et al.: The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006, 21, 697.
11. Erley C.M., Bader B.D., Berger E.D. et al.: Gadolinium-based contrast media compared with iodinated

- media for digital subtraction angiography in azotaemic patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 2526.
12. **Food and Drug Administration Healthcare professional sheet:** Gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance imaging scans (marked as Omniscan, OptiMark, Magnevist, OroHance and MultiHance). <http://www.fda.gov>. 2007.
 13. **Gillet M., Cozzio A., Burg G. et al.:** Successful treatment of three cases of nephrogenic fibrosing dermopathy with extracorporeal photopheresis. *Br. J. Dermatol.* 2005, 152, 531.
 14. **Hammer T.:** Gadolinium - a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006, 21, 1104.
 15. **Hamm B., Staks T., Muhler A. et al.:** Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics and MR imaging. *Radiology.* 1995, 195, 785.
 16. **Idee J.M., Port M., Raynal I. et al.:** Clinical and biological consequences of transmetallation induced by contrast agent for magnetic resonance imaging. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2006, 20, 563.
 17. **Jimenez S.A., Artlett C.M., Sandorfi N. et al.:** Dialysis-associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy): Study of inflammatory cells and transforming growth factor beta1 expression in affected skin. *Arthritis Rheum.* 2004, 50, 2660.
 18. **Joffe P., Thomsen H.S., Meusel M.:** Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acta Radiol.* 1998, 5, 491.
 19. **Kafi R., Fisher G.J., Quan T. et al.:** UV-A1 phototherapy improves nephrogenic fibrosing dermopathy. *Arch. Derm.* 2004, 140, 1322.
 20. **Kaufman J.A., Geller S.C., Bazari H. et al.:** Gadolinium-based contrast agents as an alternative at vena cavography in patients with renal insufficiency-early experience. *Radiology* 1999, 212, 280.
 21. **Kay J.:** What causes nephrogenic systemic fibrosis? *Dial. Transplant.* 2008, 3, 95.
 22. **Khurana A., Runge V.M., Narayanan M. et al.:** Nephrogenic systemic fibrosis: a review of 6 cases temporally related to gadodiamide injection (omniscan). *Invest. Radiol.* 2007, 42, 139.
 23. **Marckmann P., Skov L., Rossen K.:** Nephrogenic Systemic Fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 17, 2359.
 24. **Marckmann P., Skov L., Rossen K., Thomsen H.S.:** Clinical manifestations of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. *Clin. Nephrol.* 2008, 3, 161.
 25. **Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (online 7 February 2007) Public assessment report:** increased risk of nephrogenic fibrosing dermopathy/ nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-containing MRI contrast agents. <http://www.mhra.gov.uk> 2007.
 26. **Normann P.T., Froyso A., Svaland M.:** Interference of gadodiamide injection (OMNISCAN) on the colorimetric determination of serum calcium. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1995, 55, 421.
 27. **Nortier J.L., Marmol V.:** Nephrogenic systemic fibrosis - the need for a multidisciplinary approach. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 3097.
 28. **Penfield J.G., Reilly R.F.:** What nephrologists need to know about gadolinium. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2007, 3, 654.
 29. **Perazella M.:** Nephrogenic Systemic Fibrosis, kidney disease and gadolinium: is there a link? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 2, 200.
 30. **Prince M.R., Arnoldus C., Frisoli J.K.:** Nephrotoxicity of high-dose gadolinium compared with iodinated contrast. *J. Magn. Reson. Imaging* 1996, 6, 162.
 31. **Prince M.R., Erel H.E., Lent R.W. et al.:** Gadodiamide administration causes spurious hypocalcemia. *Radiology.* 2003, 227, 639.
 32. **Puttagunta N.R., Gibby W.A., Smith G.T.:** Human in vivo comparative study of zinc and copper transmetallation after administration of magnetic resonance imaging contrast agents. *Invest. Radiol.* 1996, 31, 739.
 33. **Rieger J., Sitter T., Toepfer M. et al.:** Gadolinium as an alternative contrast agent for diagnostic and interventional angiographic procedures in patients with impaired renal function. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, 824.
 34. **Rofsky N.M., Weinreb J.C., Bosniak M.A. et al.:** Renal lesion characterization with gadolinium-enhanced MR imaging: efficacy and safety in patients with renal insufficiency. *Radiology* 1991, 180, 85.
 35. **Runge V.M.:** Rezonans magnetyczny w praktyce klinicznej. *Wyd. Elsevier Urban & Partner*, 2007, 456.
 36. **Saitoh T., Hayasaka K., Tanaka Y. et al.:** Dialyzability of gadodiamide in hemodialysis patients. *Radiat. Med.* 2006, 24, 445.
 37. **Sam A.D., Morasch M.D., Collins J. et al.:** Safety of gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency. *J. Vasc. Surg.* 2003, 38, 313.
 38. **Schmook T., Budde K., Ulrich C. et al.:** Successful treatment of nephrogenic fibrosing dermopathy in kidney transplant recipient with photodynamic therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005, 20, 220.
 39. **Swaminathan S., Ahmed I., McCarthy J.T. et al.:** Nephrogenic fibrosing dermopathy and high-dose erythropoietin therapy. *Ann. Intern. Med.* 2006, 145, 234.
 40. **Swaminathan S., Horn T.D., Pellowski D.:** Nephrogenic Systemic Fibrosis, gadolinium and iron mobilization. *N. Engl. J. Med.* 2007, 357, 720.
 41. **Swaminathan S., Shah S.V.:** New insights into Nephrogenic Systemic Fibrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18, 2636.
 42. **Thomsen H.S.:** Gadolinium-based contrast media may be nephrotoxic even at approved doses. *Eur. Radiol.* 2004, 14, 1654.
 43. **Townsend R.R., Cohen D.L., Katholi R. et al.:** Safety of intravenous gadolinium (Gd-BOPTA) infusion in patients with renal insufficiency. *Am. J. Kidney Dis.* 2000, 36, 1207.
 44. **Tweedle M.F.:** Physicochemical properties of gadoteridol and other magnetic resonance contrast agents. *Invest. Radiol.* 1992, 27 [suppl. 1], 2.
 45. **Yerram P., Saab G., Karuparthi P.R. 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.