

Kontrastní látky s obsahem gadolinia a nefrogenní systémová fibróza

MUDr. Jana Mladá, MUDr. Petra Vacková

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Praha

Možná souvislost mezi nefrogenní systémovou fibrózou (NSF) a kontrastními látkami s obsahem gadolinia (GdCA) byla poprvé popsána v lednu 2006 (1). Od té doby případů NSF přibývá a podezření na možnou souvislost s GdCA bylo potvrzeno. Jsou k dispozici doporučení k prevenci tohoto vzácného, ale závažného onemocnění.

Urol. praxi, 2011; 12(3): 189–190

Nefrogenní systémová fibróza, dříve známa také jako nefrogenní fibrotizující dermatopatie (NFD), je závažné a v některých případech i život ohrožující onemocnění charakterizované formováním pojivové tkáně v kůži a podkoží. NSF typicky probíhá ve třech fázích. První, zánětlivá fáze, nastupuje 14–60 dní po podání GdCA, druhá fáze probíhá 60–180 dní po expozici a třetí, fibrotická fáze, se objevuje za 180 dní po expozici GdCA (2). V první, zánětlivé fázi, se u 90 % pacientů rozvine erytematózní exantém a 80 % z nich má v místě exantému zároveň bolestivý, ohraničený edém. Většina pacientů pociťuje intenzivní svědění postižených míst, bolest, hyperalgezie a dysestezie. Nejčastější je distální, symetrické poškození dolních končetin, ale poškození se může rozšířit také na stehna, dolní část trupu i horní končetiny. Doprovodné symptomy mohou zahrnovat tranzientní, difúzní ztrátu vlasů, křeče v břiše, zvracení, průjem, konjunktivitidu, bilaterální plicní infiltráty a dušnost. Objevují se známky systémového zánětu, včetně horečky, zvýšené hladiny CRP a ferritinu, anémie, trombocytopenie nebo trombocytóza. První, zánětlivá fáze postupně přechází v pozdní, chronickou, fibrotickou fázi, která je charakterizována ztluštěním a zdrsněním kůže a podkožní tkáně v místech, kde bylo lokalizováno původní poškození. Objevit se může také hyperpigmentace postižených oblastí. U více než 50 % pacientů dochází ke vzniku kontraktur v kotnících a kolenou a u 30 % pacientů také v loktech. Dalšími pozdními příznaky může být ochabnutí kůže v důsledku elastolýzy a podkožní atrofie, senzorická a motorická, axonální neuropatie, respirační insuficience v důsledku rozvoje plicní fibrózy a svalová atrofie končetin. V nejtěžších případech se přidává malnutrice, která výrazně zhoršuje morbiditu pacienta. Účinná léčba tohoto onemocnění zatím bohužel není známa, o to větší význam má prevence.

Ve světové literatuře se první zmínky o NSF objevily v roce 2000 (3). Až v roce 2006 byla NSF dána do souvislosti s podáním GdCA. Byly publikovány informace o pěti pacientech s konečným stadiem poškození ledvin, u kterých se dva až čtyři týdny po aplikaci GdCA rozvinula NSF (1). Následně byla popsána další série případů NSF (20 z Dánska a 5 z Rakouska) u pacientů se závažným poškozením ledvin. Poslední informace o celosvětově nahlášeném počtu případů NSF jsou z února 2009. V té době bylo hlášeno více než 500 případů NSF. Území České republiky dosud nebyla NSF hlášena, což však neznamená, že se takový případ u nás nevyskytl. Prosíme o nahlášení všech případů NSF, které vzniknou nebo vznikly u Vašich pacientů, ideálně prostřednictvím webového formuláře <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Kontrastní látky s obsahem gadolinia (GdCA) se používají pro zesílení obrazu při magnetické rezonanci (MRI) a jsou v Evropě dostupné od osmdesátých let. Do skupiny patří léčivé přípravky s obsahem gadodiamidu, gadoversetamidu, dimeglumin-gadopentetátu, kyseliny gadobenové, dinatrium-gadoxetátu, trisodné soli gadofosvesetu, gadobutrolu, gadoteridolu či kyseliny gadoterové. Všechny dostupné GdCA obsahují chelátové komplexy s Gd^{3+} . Volné ionty gadolinia (Gd^{3+}) jsou vysoce toxické, LD50 spadá do rozmezí terapeutické dávky GdCA (4). Za normálních okolností je kontrastní látka obsahující gadolinium po podání z těla rychle vyloučena ledvinami a k uvolňování gadolinia do organismu nedochází. U pacientů s poškozenou funkcí ledvin však může kontrastní látka v organismu zůstat delší dobu, a to může vést k uvolňování iontů gadolinia mechanismem tzv. transmetalace (výměna Gd^{3+} za endogenní ionty Zn^{2+} , Cu^{2+} a Ca^{2+}). Volné gadolinium se pak v organismu ukládá do tkání, především do kůže, kde může stimulovat procesy vedoucí k rozvoji NSF. Byla také popsána asociace mezi kumulativní

dávkou GdCA a rizikem vzniku NSF (5). Depozita gadolinia byla detekována i v lidských kostech, ale zatím není jasné, zda tato depozita mohou vést k poškození. U zvířat byla depozita gadolinia objevena také v játrech, ledvinách, slezině, varlatech a svalch (6, 7).

Síla, jakou je Gd^{3+} v molekule GdCA vázáno a pravděpodobnost s jakou by mohlo v organismu dojít k transmetalaci, závisí na fyzikálně-chemických vlastnostech jednotlivých GdCA. Již dříve bylo pozorováno, že cyklické molekuly jsou stabilnější než lineární a ionické jsou stabilnější než neionické. Na základě těchto vlastností a počtu případů NSF nahlášených po podání jednotlivých GdCA byly kontrastní látky obsahující gadolinium rozděleny do tří skupin:

Vysoce rizikové

- lineární neionické cheláty: gadodiamid (Omniscan), gadoversetamid (OptiMARK)
- lineární ionické cheláty: dimeglumin-gadopentetát (Magnevist a generické přípravky)

Středně rizikové

- ostatní lineární ionické cheláty:
 - kyselina gadobenová (MultiHance), dinatrium-gadoxetát (Primovist), trisodná sůl gadofosvesetu (Vasovist)

Nízce rizikové

- makrocyclické cheláty:
 - gadobutrol (Gadovist), gadoteridol (ProHance), kyselina gadoterová (Dotarem)

Nejvíce případů NSF bylo nahlášeno po podání gadodiamidu (Omniscan). Pokud porovnáme počet případů nahlášených po podání jednotlivých GdCA a riziko u Omniscan stanovíme jako 100 %, pak relativní riziko pro ostatní GdCA je 94 % pro OptiMARK, 10 % pro Magnevist a mé-

ně než 1 % shodně pro ProHance a Dotarem. Pro MultiHance, Primovist, Vasovist a Gadovist nebylo možno relativní riziko stanovit kvůli jejich méně častému používání. Ačkoli riziko NSF po podání přípravku Magnevist je v porovnání s přípravky Omniscan a OptiMARK desetkrát nižší, v porovnání s ostatními GdCA je stále relativně vysoké a vzhledem k tomu, že přípravek Magnevist byl druhý v počtu nahlášených případů NSF, byl zařazen do nejrizikovější skupiny.

Riziko vzniku NSF je preventabilní. S cílem co nejvíce ochránit pacienty před možným nepříznivým působením GdCA jsou k dispozici následující doporučení:

- Před podáním vysoce rizikových GdCA musí všichni pacienti podstoupit **skreeningové laboratorní vyšetření zaměřené na poruchu funkce ledvin**. Skreening by měl být proveden především u pacientů starších 65 let. Před podáním středně a nízké rizikových GdCA je laboratorní vyšetření funkce ledvin doporučeno.
- Používání vysoce rizikových GdCA je kontraindikováno **u pacientů s těžkým poškozením ledvin** (glomerulární filtrace, GFR < 30 ml/min/1,73 m²), **u pacientů podstupujících transplantaci jater** a **u novorozenců**. **U pacientů se středně těžkým poškozením ledvin** (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²) a **u dětí do jednoho roku věku** by měla být použita co nejnižší jednotlivá dávka a podání GdCA by nemělo být opakováno dříve než za minimálně 7 dní. Pro středně a nízké rizikové GdCA je u pacientů s těžkým

poškozením ledvin, u pacientů podstupujících transplantaci jater, u novorozenců a dětí do jednoho roku věku doporučeno, pokud se podání nelze vyhnout nebo je nezbytné, podat co nejnižší jednorázovou dávku a podání GdCA neopakovat dříve než za minimálně 7 dní.

- Po podání vysoce rizikových GdCA by mělo být minimálně na 24 hodin **přerušeno kojení**. Po podání ostatních GdCA je rozhodnutí o přerušení či pokračování kojení ponecháno na lékaři a kojící matce.
- Použití všech GdCA u **těhotných žen** se nedoporučuje, pokud si to klinický stav těhotné nevyžadá.
- Neexistují žádné důkazy, které by podporovaly **zahájení hemodialýzy** s cílem prevence či léčby NSF u pacientů, kteří hemodialýzu zatím nepodstupují.
- Na lahvičce/stříkačce/lahvi s GdCA je **štítek s oddělitelnou částí**, která by měla být vlepena do dokumentace pacienta, aby byl přesně zaznamenán název použitého kontrastního přípravku. Zároveň by měla být zaznamenána použitá dávka.

Kromě doporučení pro používání by měl být další výzkum zaměřen především na studium dlouhodobé akumulace gadolinia v kostech, ale i na jiné faktory, jako je například plazmatická hladina vápníku a fosfátů v době podání GdCA, které mohou přispívat k uvolňování gadolinia v organizmu, a tím podporovat proces transmetalace.

Nefrogenní systémová fibróza je velmi závažné onemocnění, bez známé terapie, vzniklé jako nežádoucí účinek po podání kontrastních látek obsahujících gadolinium. Rozvoji onemocnění je možné předcházet především dodržením výše uvedených doporučení.

Literatura

1. Grobner T. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? Nephrol Dial Transplant. 2006; 21(4): 1104–1108. Erratum 2006; 21(6): 1745.
2. Marckmann P, Skov L. Nephrogenic systemic fibrosis: clinical picture and treatment. Radiol clin N Am 2009; 47: 833–840.
3. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, Leboit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous disease in renal-dialysis patients. Lancet, 2000; 356: 1000.
4. Cacheris WP, Quay SC, Rocklage SM. The relationship between thermodynamics and the toxicity of gadolinium complexes. Magn Reson Imaging 1990; 8: 467–481.
5. Heinz-Peer G, Neruda A. Prevalence of NSF following intravenous gadolinium-contrast media administration in dialysis patients with endstage renal disease; European Journal of Radiology 2010; 76: 129–134.
6. Bartolini ME, Moran GR, Pekar J, et al. An investigation of the toxicity of gadolinium based MRI contrast agents using neutron activation analysis Proc Intl Soc Mag Reson Med 2002: 10.
7. Gibby, et al. 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 2004; 39: 138–142.

MUDr. Jana Mladá

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48, 100 41 Praha 4
jana.mlada@sukl.cz