

Die Gadolinium-Kontroverse – Eine sachliche Betrachtung

Eleonore Blaurock-Busch

Die Magnetresonanztomographie und deren Kontrastmittel Gadolinium galten lange Zeit als ungefährliche Alternative zum Röntgen, da mit ihrer Hilfe ohne Strahlung Tumoren oder Entzündungen erkannt werden können. Gadolinium (Gd) ist magnetisch und somit als Kontrastmittelverstärker gut geeignet, doch jetzt warnen Ärzte vor der Magnetresonanztomographie mit Gadolinium-Kontrastmitteln, da laut FDA bei Patienten, die vier oder mehr MRTs bekommen hatten, Reste des Metalls Gadolinium in Hirngewebe nachgewiesen wurden.¹ Der Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V. (BDN) rät somit, gadolinium-haltige Kontrastmittel vorerst nur bei unvermeidbaren Untersuchungen einzusetzen.

Chemische Struktur und Anwendung der GD-Kontrastmittel

Man unterteilt die Gd-haltigen Kontrastmittel nach ihrer chemischen Struktur in ionische und nicht-ionische und makrozyklische und lineare Kontrastmittel. Durch die zyklische Struktur entsteht eine starke Bindung zu Gadolinium. Die linear aufgebauten Kontrastmittel dagegen sind sogenannte Gd-Chelate mit offenen, beweglichen Ketten, die keine starke Bindung zu dem toxischen Gd³⁺-Ion aufweisen.^{2,3}

Laut Information der Europäischen Arzneimittelagentur und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte vom Januar 2018 sind die langfristigen Risiken einer Gadolinium-Kontrastmittelverabreichung noch unbekannt, dennoch wurde das Ruhen der Zulassungen für intravenöse lineare Gadolinium-haltige Kontrastmittel in der EU (mit Ausnahme der Wirkstoffe Gadoxetsäure und Gadobensäure) empfohlen. In der Bundesrepublik gilt diese Anordnung seit dem 28.02.2018. Im Gegensatz zur europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), die im März empfohlen hat, bestimmte Gadolinium-haltige Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie vom Markt zu nehmen, sieht die US-Arzneimittelbehörde FDA derzeit keinen Handlungsbedarf. Laut einer *Drug Safety Communication* sind derzeit keine Einschränkungen vorgesehen.

Produkt	Struktur / Applikation	Zulassungsstatus
Artirem / Dotarem / Dotarem Arthro	makrozyklisch / intra-artikulär	aufrechterhalten
Dotarem (Gadotersäure)	makrozyklisch / i.v.	aufrechterhalten
Gadovist (Gadobutrol)	makrozyklisch / i.v.	aufrechterhalten
Prohance (Gadoteridol)	makrozyklisch / i.v.	aufrechterhalten
Magnevist (Gadopentetsäure)	linear / intra-artikulär	aufrechterhalten
Magnevist (Gadopentetsäure)	linear / i.v.	ruhend
Multihance (Gadobensäure)	linear / i.v.	Indikation auf MRT-Bildgebung der Leber eingeschränkt
Omniscan (Gadodiamid)	linear / i.v.	ruhend
Optimark (Gadoversetamid)	linear / i.v.	ruhend
Primovist (Gadoxetsäure)	linear / i.v.	aufrechterhalten

Tab. 1: Übersicht der in der EU zugelassenen Gadolinium-haltigen Kontrastmittel

Stabilität der GD-Kontrastmittel

Die Molekülstruktur bestimmt die Stabilität des Kontrastmittels und sollte somit beachtet werden, denn die Freisetzung des hochgiftigen Gadolinium-Ions (Gd) hängt von der Stabilität der jeweiligen Gd-Verbindung ab. Wie bereits erwähnt, sind Gd-Kontrastmittel nichts anderes als Gadolinium-Chelatverbindungen. So handelt es sich bei GdDTPA um eine Chelatverbindung von Gadolinium mit DTPA, also einer Struktur ähnlich dem ZnDTPA. Betrachtet man die Summenformeln der in Tabelle 2 angeführten Verbindungen, so ist die Stabilität von GdDTPA rein rechnerisch dem ZnDTPA wie auch dem CaDTPA oder dem CaEDTA überlegen. Um das sich im Körper befindliche GdDTPA-Kontrastmittel zu binden, müsste das Gd-Ion von DTPA gelöst werden, damit ein Ionen-Austausch stattfinden kann. Dies ist auf Grund der molekularen Struktur jedoch unwahrscheinlich. Sollte dennoch, rein hypothetisch, diese Bindung gelöst werden, müsste umgehend das freigesetzte und hochgiftige Gadoliniumion gebunden und ausgeschieden werden, um Vergiftungsercheinungen zu unterbinden.

Formel	Chemischer Name	Summenformel
GdDTPA	Gadopentetat Dimeglumin	C ₂₈ H ₅₄ GdN ₅ O ₂₀
ZnDTPA	Zink-Trinatrium-pentetat	Na ₃ ZnC ₁₄ H ₁₈ N ₃ O ₁₀
CaDTPA	Calcium-Trinatrium-pentetat	C ₁₄ H ₁₈ CaN ₃ Na ₃ O ₁₀
CaEDTA	EDTA Mono Calcium	C ₁₀ H ₁₄ CaN ₂ O ₈

Tab. 2: Summenformeln

Toxizität und Symptomatik

Freies Gadolinium ist höchst toxisch, kommt jedoch in der Natur nicht vor. Gadolinium-haltige Kontrastmittel gelten als nichttoxisch, allerdings wurden im Jahr 2006 erstmals Gadolinium-haltige Kontrastmittel ursächlich für die *Nephrogene Systemische Fibrose* (NSF) verantwortlich gemacht. Diese kann innerhalb von Tagen bis Monaten nach Gabe Gadolinium-basierter MR-Kontrastmittel bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz entstehen.⁴ Berichten zufolge wurden Gadoliniumablagerungen im Gehirn gefunden. Allerdings gibt es derzeit keine Hinweise, dass die Ablagerungen zu Funktionsstörungen des Gehirns führen.

Professor Dr. med. Detlef Moka, Vorstandsvorsitzender des BDN, erwähnte in einem Interview: „Wenn Gadolinium bei Patienten mit Nierenschwäche länger im Körper bleibt, kann es sich in Haut und

Organen ablagern und eine schwere Bindegewebserkrankung auslösen, die Nephrogene Systemische Fibrose (NSF).“ Den Daten des Micro Trace Minerals Labors (MTM) nach zu schließen, besteht die Möglichkeit, dass Gd über einen längeren Zeitraum im menschlichen System verweilt.

Im Jahr 2006 wurden erstmals Gadolinium-haltige Kontrastmittel ursächlich für die NSF verantwortlich gemacht.^{5,6} Innerhalb von Tagen bis Monaten nach Gabe Gadolinium-basierter MR-Kontrastmittel zeigten sich NSF-Symptome bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz.⁷ Am 16. Mai 2018 änderte die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) ihren Medication Guide. Auf Grund neuer Erkenntnisse muss nun jeder Patient vor Einsatz einer MRT-Diagnostik über potentielle Risiken informiert werden, insbesondere das Risiko von Gd-Ablagerungen in Gehirn, Knochen, Haut und anderen Geweben.

Dieses mögliche Risiko einer Ablagerung von Gadolinium in Gehirn und anderen Organen veranlasste die Europäische Arzneimittel-Agentur die Verwendung linearer Kontrastmittel einzuschränken. Dazu gehören Kontrastmittel wie Gadodiamid, Gadopentetat und Gadoversetamid. Diese sollen vom Markt genommen werden.⁸ In der Abendschau des BR meinte Prof. Dr. Michael Uder, Uniklinikum Erlangen, Abt. Radiologie, hierzu, „Wir haben nahezu keine Nebenwirkungen beobachtet in den letzten 20 Jahren mit diesem Kontrastmittel. Es gibt jetzt neue Beobachtungen, dass einige der Kontrastmittel Ablagerungen im Gehirn erzeugen. Wir haben keine Krankheit dahinter. Wir wissen nicht, ob diese Ablagerungen irgendein Symptom hervorrufen und die Arzneimittelbehörden haben aus Sicherheitsgründen einfach gesagt: Auch wenn wir keine Krankheit haben, lassen wir die Zulassung für einige der Substanzen ruhen.“

Theorie und Praxis

Bei gesunder Nierenfunktion sollen Gd-Kontrastmittel innerhalb kurzer Zeit ausgeschieden sein. Gadodiamid ist ein lineares und somit wenig stabiles Gd-Chelat. In einem Milliliter Gadodiamid sind

Stunden nach iv-Gabe	µg Kontrastmittel	Stunden nach iv-Gabe	µg Kontrastmittel
0,0	5740000,0	16,9	700,7
1,3	2870000,0	18,2	350,3
2,6	1435000,0	19,5	175,2
3,9	717500,0	20,8	87,6
5,2	358750,0	22,1	43,8
6,5	179375,0	23,4	21,9
7,8	89687,5	24,7	10,9
9,1	44843,8	26,0	5,5
10,4	22421,9	27,3	2,7
11,7	11210,9	28,6	1,4
13,0	5605,5	29,9	0,7
14,3	2802,7	31,2	0,3
15,6	1401,4	32,5	0,2

Tab. 3: Theoretischer Kontrastmittelabbau nach Gabe von 20 ml Omniscan (Gadodiamid)

287 mg des Gd-Wirkstoffes enthalten. Laut der Fachinformation des Schweizer Arzneimittel-Herstellers GE HEALTHCARE beträgt „[...] die empfohlene Dosis gewöhnlich 0,1 mmol/kg KG (entsprechend 0,2 ml/kg KG) bis zu einem Körpergewicht von 100 kg. Beträgt das Körpergewicht mehr als 100 kg, dann sind 20 ml gewöhnlich ausreichend, um einen für die Diagnostik gewünschten Kontrast zu erhalten.“ Mit der Gabe von 20 ml Gadodiamid werden laut Hersteller 5.740 g des Wirkstoffes verabreicht. Umgesetzt in freies Gadolinium entspricht dies 78,67 mg Gd/ml oder 1573 mg Gd/ml. Betrachten wir nun den theoretischen Kontrastmittelabbau nach Gabe von 20 ml Gadodiamid (Tab. 3).

Etwa 32,5 Stunden nach intravenös erfolgter Injektion dürften, rein theoretisch, nur noch 0,2 µg Gadodiamid im Körper nachweisbar sein. Spätestens nach 3 Tagen dürfte Gadodiamid nicht mehr im Urin nachzuweisen sein. (Die Nachweisgrenze für Gadolinium im Urin liegt derzeit bei 0,05 µg/L.) Messdaten von 550 randomisierten Basalurin-Proben (= nicht provozierter Urin) ergaben einen Gd-Mittelwert von 5,76 µg/L mit einer Standardabweichung von 128 µg/L. Der Höchstwert betrug 2.990 µg/L.⁹

MTM führte weitere Überwachungen in den Jahren 2011, 2017 und 2018 durch. Dabei wurden ähnliche Gd-Mittelwerte mit hoher Standardabweichung verzeichnet. Eine kürzliche, in 2018 durchgeführte statistische Überwachung von mehr als 12.000 nicht provozierten Basalurin-Messwerten ergab einen Mittelwert unterhalb der Nachweisgrenze, jedoch eine Standardabweichung von 2.605 µg/L. Das heißt, im Probenkontingent wurden teils sehr hohe Messwerte verzeichnet. Bei 80 Urinproben konnte ein Messwert von mehr als 100 µgGd/l nachgewiesen werden, bei 11 dieser Proben wurden Gd-Messwerte von über 1.000 µg/L nachgewiesen. Es ist unwahrscheinlich, dass all diese auffälligen Messwerte von Urinproben stammten, die unmittelbar nach Kontrastgabe entnommen wurden.

Der Gadolinium-Höchstwert des Gesamt-Probenkontingents von 2018 betrug 290.000 µg/L, das entspricht 290 mg/L. Bei dieser Probe wurde ein unauffälliger Urin-Kreatininwert gemessen, es dürfte sich somit um einen Patienten mit normaler Nierenfunktion gehandelt haben. Es scheint wahrscheinlich, dass diese Urinprobe kurz nach der Kontrastmittelverabreichung entnommen wurde. Informationen hierzu lagen dem Labor nicht vor. Bei der Urinprobe mit der zweithöchsten Gd-Konzentration (ca. 57.000 µg/L = 57 mg/l) wurde ein Urin-Kreatininwert von 2,56 g/L gemessen, was auf Nierenstress hindeutet. Der durchschnittliche Urin-Kreatininwert des Basalurins bei normalem Flüssigkeitskonsum liegt zwischen 0,8 und 1,2 g/L. Auch hier scheint es wahrscheinlich, dass die Urinprobenentnahme am Tag nach der Kontrastmittelverabreichung erfolgte. Auch hier liegen keine klärenden Patienteninformationen vor.

Keiner der extremen Urin-Messwerte stammt von einer Provokation mit einem Chelatbildner. Das bedeutet, dass bei den obigen genannten Basalurin-Untersuchungen teils extrem hohe Mengen an Gd im Urin nachgewiesen wurden, die auf den körpereigenen Ausscheidemechanismus zurückzuführen sind. Dem Labor ist nicht bekannt, um welchen zeitlichen Abstand von Gd-Gabe zu Basalurin-Entnahme es sich handelt. Fakt ist, dass die renale Gadolinium-Ausscheidung auch ohne den Einsatz von Chelatkomplexbildnern erfolgt.

Diagnose und Therapie

Umweltmediziner und Chelattherapeuten berufen sich auf die Möglichkeit Gadolinium-Rückstände des Körpers mit Hilfe von Chelat-substanzen zu binden und zu entfernen. Erste diagnostische und therapeutische Maßnahmen wurden eingeleitet, Patientenfälle wurden veröffentlicht. Die Ergebnisse wirken überzeugend, halten jedoch einer kritischen Betrachtung nicht stand.

Inwieweit die chemische Stabilität der unterschiedlichen Gadolinium-Kontrastmittel (GdKM) sich in-vivo bestätigt, ist derzeit nicht geklärt. Ebenso ist nicht geklärt, ob eine Provokation mit den erwähnten Chelat-substanzen (EDTA oder DTPA) einen Ionenaustausch (Gd zu Zn oder Ca) bewirken kann, oder ob möglicherweise freies Gadolinium gebunden wird. Die Vergleiche in Tabelle 2 verdeutlichen unmissverständlich, dass eine Provokation, wie sie derzeit propagiert wird, keine schlüssigen Ergebnisse liefert. Wenn zudem der Vergleich mit Basalurin-Messwerten fehlt, kann eine Bewertung nicht stattfinden. Ein derartiger Vergleich der Gadolinium-Messwerte von unproviziertem zu proviziertem Urin wird vornehmlich aus Kostengründen ignoriert und somit fehlen valide Vergleichsmöglichkeiten für eine Bewertung der Resultate.

Das Probenmaterial von Tabelle 4 stammt aus verschiedenen Proben. Aus der geringen Anzahl der Vergleichswerte kann eine Bewertung der Chelatbindung mit Gadolinium zwar nicht ausreichend stattfinden, es zeigt sich jedoch, dass die Gegenüberstellung von Gd-Messwerten vor und nach Provokation für die Beurteilung absolut notwendig ist. Würde nur die Gd-Konzentration im Urin nach Provokation beurteilt, muss mit Fehlinterpretationen gerechnet werden.

Patient #	Urinkonzentration ohne Provokation mcg/g Kreatinin	Urinkonzentration nach Provokation in mcg/g Kreatinin	Chelat-substanzen	Bewertung der Provokation
1	3.096	2.040	DMPS iv, 1 Amp	erfolglos
2	13.499	4.296	dto	dto
3	902	941	dto	dto
4	563	536	dto	dto
5	525	507	dto	dto
6	2.584	3.777	DMPS+CaEDTA, je 1 Amp iv	Bindung erfolgt
7	1.424	1.285	dto	erfolglos
8	512	860	dto	Bindung erfolgt
9	830	554	dto	erfolglos
10	908	1.515	dto	Bindung erfolgt
11	696	512	DMPS+ZnDTPA, je 1 Amp iv	erfolglos
12	696	550	DMSA oral	erfolglos
13	735	552	dto	erfolglos
14	768	610	dto	erfolglos

Tab. 4: Gadolinium in Urin vor und nach Provokation

Zusammenfassung

Ein Provokations-Messergebnis kann erst dann beurteilt werden, wenn der Vergleich mit einem nicht provozierten Basalurin stattgefunden hat. Es ist chemisch unwahrscheinlich, dass nach Gd-Kontrastmittel-Anwendung die Chelattherapie mit den derzeit eingesetzten Chelat-substanzen einen Ionenaustausch zulässt. Tatsächlich zeigen die Daten der Patienten #1 bis #5 (Tab. 4), dass DMPS iv Provokationen keinen Einfluss auf die Gadolinium-Ausscheidung hatten. Im Gegenteil: Provokations-Messwerte lagen unter den Basalurin-Messwerten.

Bei Patient #6 scheint die Kombinationstherapie CaEDTA und DMPS auf eine Gd-Bindung hinzuweisen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit würde diese auf der Carboxyl-Gruppen Bindung des EDTA beruhen. Würde somit CaEDTA als Monotherapie verabreicht, könnte der Vergleich mit Basalurin-Werten die Bindefähigkeit von EDTA mit Gd bestätigen und ein möglicherweise interessantes Therapiekonzept erschließen. Ein einwandfreier Beweis liegt derzeit nicht vor. Die Verabreichung von je 1 Ampulle DMPS und ZnDTPA bei Patient #11 erzielte keine Gd-Bindung. Bei der oralen Gabe von DMSA (Patienten #12 bis #14) fiel die Gd-Konzentration im Urin nach Provokation ebenfalls ab, d.h. es erfolgte keine Komplexbildung mit Gd. Es zeigt sich erneut, dass die zeitnahe Verabreichung zweier oder mehrerer Komplexbildner die Entgiftung nicht wie erwartet erhöht, sondern die Schwermetallbindung möglicherweise sogar reduziert. Die bestehenden Unklarheiten rechtfertigen eine Studie. MTM hat ein Studienprotokoll erstellt, wobei es vor der Behandlung notwendig ist zu wissen, welches Gd-Kontrastmittel verabreicht wurde.

Chelattherapeuten und deren Patienten, die an einer Teilnahme interessiert sind, wenden sich bitte an E-Mail: ebb@microtrace.de

Autorin:

Dr. Eleonore Blaurock-Busch

Wiss. Beirat der Deutschen Ärztesgesellschaft für Klinische Metalltoxikologie
Labor für umweltmedizinische Untersuchungen

E-Mail: ebb@microtrace.de

Literatur

- 1 vgl. Dönisch A: Eine MRT-Aufnahme kann ziemlich giftig sein. In: Welt am Sonntag vom 28.02.2018
- 2 Hensen J: Einfluss der MR-Kontrastmittel MultiHance, Omniscan und Teslascan auf humane embryonale Lungenfibroblasten und humane Nabelschnurendothelzellen. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin. Med. Fakultät Erlangen 2012
- 3 Marckmann P, Skov L et al.: Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhancing magnetic resonance imaging. J Am Soc Nephrol 2006. 17(9):2359-62
- 4 Dawson P, Purwani S: Nephrogenic systemic fibrosis: non-gadolinium options for the imaging of CKD/ESRD patients. Semin Dial. 2008 Mar-Apr;21(2):160-5
- 5 Agarwal R, Brunelli SM et al. (2009): Gadolinium-based contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant 2009. 24(3): 856-63
- 6 Grobner T: Gadolinium – A specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? Nephrol Dial Transplant 2006. 21:1104-1108
- 7 Hörl W: Gadolinium und Niereninsuffizienz. Nephro-News 2008; 10 (1)
- 8 vgl.: Magnetresonanztomographie: EMA schränkt Verwendung von Gadolinium-Kontrastmitteln ein. In: Ärzteblatt vom 23. Juli 2017
- 9 Quelle: Micro Trace Minerals Labor (MTM) 2006