

## **Fragen und Antworten zur Überprüfung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel**

Die Europäische Arzneimittelagentur hat eine Überprüfung des Risikos von nephrogener systemischer Fibrose (NSF) bei Patienten, die gadoliniumhaltige Kontrastmittel erhalten, abgeschlossen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur gelangte zu dem Schluss, dass in Bezug auf die Verschreibungsinformationen dieser Arzneimittel eine Reihe von Maßnahmen ergriffen werden muss, um das mit ihrer Anwendung verbundene NSF-Risiko zu minimieren.

Die Überprüfung erfolgte im Rahmen von Befassungsverfahren gemäß Artikel 31<sup>1</sup> und Artikel 20<sup>2</sup>.

### **Was sind gadoliniumhaltige Kontrastmittel?**

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel sind Diagnostika, die Patienten im Rahmen einer Magnetresonanztomografie (MRT) verabreicht werden. Sie enthalten Gadolinium, ein sogenanntes Seltenerdmetall, das als „Kontrastverstärker“ angewendet wird, um die Darstellung des Körperinneren auf der Aufnahme zu verbessern. Die Anwendung der Arzneimittel erfolgt ausschließlich durch MR-Spezialisten. Die Patienten erhalten unmittelbar vor oder während der Aufnahme eine Injektion des Kontrastmittels.

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel enthalten neun verschiedene Wirkstoffe: Gadobensäure, Gadobutrol, Gadodiamid, Gadofosveset, Gadopentetsäure, Gadotersäure, Gadoteridol, Gadoversetamid und Gadoxetsäure.

Die meisten dieser Arzneimittel sind bereits national zugelassen. Für zwei der Arzneimittel – OptiMARK (Gadoversetamid) und Vasovist (Gadofosveset) – besteht eine Genehmigung für das Inverkehrbringen in der gesamten Europäischen Union (EU).

### **Warum wurden gadoliniumhaltige Kontrastmittel überprüft?**

Ein Zusammenhang zwischen der Anwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel und NSF wurde erstmals im Januar 2006 beobachtet, als Krankheitsfälle in Dänemark und Österreich bei Patienten mit Nierenproblemen gemeldet wurden, bei denen eine MRT durchgeführt wurde. NSF ist eine seltene Erkrankung, bei der es zu einer Verdickung der Haut und Bindegewebe bei Patienten mit schweren Nierenproblemen kommt. Die Krankheit kann verschiedene Organe wie Leber, Lunge und Herz betreffen.

Im Verlauf des Jahres 2007 wurden weitere Fälle der Krankheit gemeldet, und die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) des CHMP erörterte bei mehreren Zusammenkünften, wie sich das NSF-Risiko verringern lassen könnte.

---

<sup>1</sup> Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung, Befassungsverfahren im Interesse der Gemeinschaft.

<sup>2</sup> Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

Im Dezember 2007 trat die wissenschaftliche Beratungsgruppe (SAG) des CHMP für Diagnostika zusammen, um den Ansatz der PhVWP zu diskutieren. Die SAG stimmte mit der PhVWP darin überein, dass das NSF-Risiko davon abhängt, welches gadoliniumhaltige Kontrastmittel zur Anwendung kommt, und empfahl, die Kontrastmittel in drei Gruppen einzuteilen:

- **Kontrastmittel mit hohem Risiko:** Gadoversetamid (OptiMARK), Gadodiamid (Omniscan) und Gadopentetsäure (Magnevist, Magnegita und Gado-MRT Ratiopharm);
- **Kontrastmittel mit mittlerem Risiko:** Gadofosveset (Vasovist), Gadoxetsäure (Primovist) und Gadobensäure (MultiHance);
- **Kontrastmittel mit geringem Risiko:** Gadotersäure (Dotarem), Gadoteridol (ProHance) und Gadobutrol (Gadovist).

Ferner hob die SAG die Notwendigkeit hervor, die Verschreibungsinformation in Bezug auf die Anwendung dieser Wirkstoffe insbesondere bei Hochrisikogruppen wie Frauen in Schwangerschaft und Stillzeit, Kindern, älteren Menschen und Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen, zu harmonisieren.

Dementsprechend ersuchte die dänische Arzneimittelaufsichtsbehörde im November 2008 den CHMP, das NSF-Risiko für nicht zentral zugelassene gadoliniumhaltige Kontrastmittel zu beurteilen und Maßnahmen zu empfehlen, um dieses Risiko zu verringern. Gleichzeitig ersuchte die Europäische Kommission den CHMP, dieselbe Beurteilung für die zentral zugelassenen Wirkstoffe durchzuführen.

#### **Welche Daten hat der CHMP überprüft?**

Der CHMP beurteilte alle verfügbaren Informationen über die NSF-Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel, insbesondere bei Patienten mit Nierenproblemen und Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen, bei Neugeborenen und Kleinkindern, bei älteren Patienten und bei Frauen in Schwangerschaft oder Stillzeit. Hierzu zählten Daten aus vorklinischen und klinischen Studien sowie Angaben der Unternehmen, die die Arzneimittel herstellen.

#### **Zu welchen Schlussfolgerungen gelangte der CHMP?**

Auf der Grundlage der Beurteilung der derzeit vorliegenden Daten und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses stimmte der CHMP der SAG-Einteilung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel in Mittel mit hohem, mittlerem und geringem Risiko nach dem mit ihnen verbundenen Risiko einer Entwicklung von nephrogener systemischer Fibrose zu. Allerdings räumte der CHMP ein, dass innerhalb der Hochrisikogruppe Gadoversetamid und Gadodiamid aufgrund ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften, aufgrund von tierexperimentellen Studien und der Anzahl der weltweit gemeldeten Fälle von NSF mit einem höheren NSF-Risiko verbunden zu sein scheinen als Gadopentetsäure. Außerdem gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass ein weiterer Faktor, der zum NSF-Risiko beitragen könnte, die Art der Anwendung der Arzneimittel ist (z. B. Dosis, Häufigkeit und Dauer der Verabreichung).

Um das NSF-Risiko zu minimieren, empfahl der Ausschuss je nach Risikoeinteilung der Kontrastmittel eine Reihe von Änderungen der Verschreibungsinformation dieser Arzneimittel.

Für gadoliniumhaltige Kontrastmittel mit hohem Risiko empfahl der CHMP, dass:

- diese nicht bei Patienten mit schweren Nierenproblemen, im zeitlichen Umfeld einer Lebertransplantation und bei Neugeborenen im Alter von unter vier Wochen, deren Nieren bekanntermaßen noch nicht ausgereift sind, angewendet werden dürfen;
- ihre Dosis bei Patienten mit mittelschweren Nierenproblemen und bei Kleinkindern im Alter bis zu einem Jahr auf die empfohlene Mindestdosis beschränkt werden sollte, und dass zwischen den Untersuchungen ein Zeitraum von mindestens sieben Tagen liegen sollte;
- die Patientin – als Vorsichtsmaßnahme – das Stillen nach Erhalt eines Hochrisikomittels mindestens 24 Stunden lang unterbrechen sollte;
- alle Patienten vor Verabreichung dieser Kontrastmittel mit Hilfe von Labortests auf Nierenprobleme untersucht werden sollten.

Für Kontrastmittel mit mittlerem und geringem Risiko empfahl der CHMP, dass:

- in die Verschreibungsinformation Warnhinweise im Hinblick auf die Anwendung der Mittel bei Patienten mit schweren Nierenproblemen und Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen, aufgenommen werden sollten;
- ihre Dosis bei Patienten mit schweren Nierenproblemen, im zeitlichen Umfeld einer Lebertransplantation sowie bei Neugeborenen und Kleinkindern bis zu einem Jahr auf die empfohlene Mindestdosis beschränkt werden sollte, und dass zwischen den MRT-Aufnahmen ein Zeitraum von mindestens sieben Tagen liegen sollte;
- die Entscheidung dahingehend, mit dem Stillen fortzufahren oder das Stillen mindestens 24 Stunden lang nach einer Untersuchung zu unterbrechen, vom Arzt/von der Ärztin und der Mutter getroffen werden sollte;
- alle Patienten vor Verabreichung dieser Kontrastmittel mit Hilfe von Labortests auf Nierenprobleme untersucht werden sollten.

Darüber hinaus sollte die Verschreibungsinformation aller gadoliniumhaltigen Kontrastmittel Folgendes enthalten:

- einen Warnhinweis dahingehend, dass bei älteren Menschen das NSF-Risiko besonders hoch sein kann, da die Fähigkeit ihrer Nieren, Gadolinium abzubauen, vermindert ist;
- eine Erklärung dahingehend, dass keine Belege vorliegen, die die Einleitung einer Hämodialyse (Blutwäsche) zur Verhütung oder Behandlung von NSF bei noch nicht dialysepflichtigen Patienten stützen;
- Angaben über die für jedes Kontrastmittel gemeldeten Fälle von NSF.

Abschließend empfahl der CHMP die Durchführung weiterer Studien zur Langzeitretention von Gadolinium in menschlichen Geweben (z. B. Knochen), das aus gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln freigesetzt wird.

Eine Mitteilung über die zentralen Ergebnisse der Überprüfung wird an Ärzte auf nationaler Ebene verteilt.

#### **Welche Empfehlungen gibt es für Patienten und verschreibende Personen?**

- Gadoliniumhaltige Kontrastmittel bleiben geeignete Diagnostika für die Anwendung bei Patienten, bei denen eine MRT-Untersuchung durchgeführt wird. Allerdings sollten sich Ärzte des damit verbundenen NSF-Risikos, insbesondere bei Patienten mit Nierenproblemen und anderen Hochrisikogruppen, bewusst sein.
- Die Arzneimittel sollten nur gemäß der aktualisierten Verschreibungsinformation angewendet werden.
- Ärzte sollten in der Patientenakte die Art des angewendeten Kontrastmittels und die Dosis festhalten.
- Patienten, die Fragen haben, sollten sich an ihren Arzt wenden.

Eine Entscheidung der Europäischen Kommission erging am 1. Juli 2010.