

Vragen en antwoorden inzake de beoordeling van gadoliniumbevattende contrastmiddelen

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft het risico beoordeeld van nefrogene systemische fibrose (NSF) bij patiënten die gadoliniumbevattende contrastmiddelen krijgen toegediend. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA heeft geconcludeerd dat er in de voorschriftinformatie voor deze middelen een aantal maatregelen opgenomen dient te worden om het risico van NSF bij gebruik te minimaliseren.

Deze beoordeling werd uitgevoerd naar aanleiding van verwijzingen uit hoofde van ‘artikel 31’¹ en ‘artikel 20’².

Wat zijn gadoliniumbevattende contrastmiddelen?

Gadoliniumbevattende contrastmiddelen zijn diagnostica die worden gebruikt bij patiënten bij wie een MRI-scan (MRI: beeldvorming met behulp van magnetische resonantie) wordt uitgevoerd. Ze bevatten gadolinium, een ‘zeldzaam aardmetaal’, dat wordt gebruikt als een ‘contrastversterker’ om de binnenkant van het lichaam beter op de scan zichtbaar te maken. De middelen worden uitsluitend door MR-specialisten gebruikt. Patiënten krijgen een injectie van het contrastmiddel toegediend, net voor of tijdens de scan.

Gadoliniumbevattende contrastmiddelen kunnen negen verschillende werkzame stoffen bevatten: gadobeenzuur, gadobutrol, gadodiamide, gadofosveset, gadopentetaatdimeglumine, gadoteerzuur, gadoteridol, gadoversetamide en gadoxetinezuur.

De meeste van deze middelen worden op nationaal niveau goedgekeurd. Voor twee van deze producten – OptiMARK (gadoversetamide) en Vasovist (gadofosveset) – is een handelsvergunning verleend die in de hele Europese Unie (EU) geldig is.

Waarom werden gadoliniumbevattende contrastmiddelen beoordeeld?

In januari 2006 werd het gebruik van gadoliniumbevattende contrastmiddelen voor het eerst in verband gebracht met NSF, toen in Denemarken en Oostenrijk gevallen van de ziekte werden vermeld bij patiënten met nierproblemen bij wie MRI-scans werden uitgevoerd. NSF is een zeldzame ziekte die bij patiënten met ernstige nierproblemen verdikking van de huid en bindweefsels veroorzaakt. Het kan een ongunstig effect hebben op verscheidene organen, zoals de lever, de longen en het hart.

In 2007 werden er meer gevallen van de ziekte gemeld en de werkgroep Geneesmiddelenbewaking (PhVWP) van het Europees Geneesmiddelenbureau heeft veel overleg gevoerd om vast te stellen hoe het risico van NSF zou kunnen worden beperkt.

¹ Artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, verwijzing in het belang van de Gemeenschap.

² Artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004.

In december 2007 kwam de wetenschappelijke adviesgroep (SAG) Diagnostiek van het CHMP bij elkaar om te discussiëren over de benadering van de PhVWP. De SAG was het met de PhVWP eens dat het risico dat zich NSF ontwikkelt afhankelijk is van het gebruikte type gadoliniumbevattende contrastmiddel en adviseerde om deze middelen in drie groepen te verdelen:

- **hoog risico:** gadoversetamide (OptiMARK), gadodiamide (Omniscan) en gadopentetaatdimeglumine (Magnevist, Magnegita, en Gado-MRT-ratiopharm);
- **gemiddeld risico:** gadofosveset (Vasovist), gadoxetinezuur (Primovist) en gadobeenzuur (MultiHance);
- **laag risico:** gadoteerzuur (Dotarem), gadoteridol (ProHance) en gadobutrol (Gadovist).

De SAG benadrukte eveneens dat de voorschriftinformatie over het gebruik van deze middelen geharmoniseerd moest worden, in het bijzonder wat betreft het gebruik bij groepen met een verhoogd risico, zoals zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, kinderen, ouderen en patiënten die een levertransplantatie ondergaan.

Daarom vroeg de Deense regelgevende instantie voor geneesmiddelen in november 2008 aan het CHMP een risicobeoordeling uit te voeren voor de niet-centraal toegelaten gadoliniumbevattende contrastmiddelen en maatregelen aan te bevelen om het risico van NSF te beperken. Op hetzelfde moment vroeg de Europese Commissie het CHMP dezelfde beoordeling uit te voeren voor de middelen die via de gecentraliseerde procedure waren toegelaten.

Welke gegevens heeft het CHMP bestudeerd?

Het CHMP heeft alle beschikbare informatie bestudeerd over de risico's van NSF die gepaard gaan met het gebruik van gadoliniumbevattende contrastmiddelen, vooral bij patiënten met nierproblemen en patiënten die een levertransplantatie ondergaan, pasgeborenen en zuigelingen, ouderen en vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. Het betrof onder andere informatie uit preklinische en klinische onderzoeken en informatie die is verstrekt door de bedrijven die de middelen maken.

Wat zijn de conclusies van het CHMP?

Na evaluatie van de beschikbare gegevens en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité, stemde het CHMP in met de aanbeveling van de SAG om gadoliniumbevattende contrastmiddelen in te delen in de categorieën hoog, gemiddeld en laag risico, afhankelijk van de mate waarin ze NSF konden veroorzaken. Op grond van fysisch-chemische eigenschappen, onderzoek bij dieren en het aantal wereldwijd gemelde gevallen van NSF erkende het CHMP echter dat binnen de groep van middelen met een hoog risico gadoversetamide en gadodiamide een hoger risico van NSF met zich mee blijken te brengen dan gadopentetaatdimeglumine. Het Comité heeft eveneens geconcludeerd dat een andere factor die kan bijdragen aan het risico van NSF de wijze is waarop deze middelen worden gebruikt (zoals de dosis, hoe vaak ze worden gegeven en voor hoe lang).

Om het risico van NSF te minimaliseren heeft het Comité aanbevolen om de voorschriftinformatie van deze middelen, afhankelijk van de risicoklasse waarin ze zijn ingedeeld, te veranderen.

Voor gadoliniumbevattende contrastmiddelen met een hoog risico heeft het CHMP aanbevolen dat:

- ze niet gebruikt mogen worden bij patiënten met ernstige nierproblemen, bij patiënten rondom het tijdstip van levertransplantatie en bij pasgeboren baby's jonger dan vier weken die nog onvolgroeide nieren hebben;
- bij patiënten met matige nierproblemen en zuigelingen jonger dan 1 jaar de dosis tot de minimum aanbevolen dosis beperkt dient te worden, en dat tussen de scans een periode van ten minste zeven dagen moet worden aangehouden;
- als voorzorgsmaatregel geen borstvoeding gegeven mag worden tot ten minste 24 uur nadat de patiënte een middel met een hoog risico toegediend heeft gekregen;
- alle patiënten, voordat ze deze middelen toegediend krijgen, met behulp van laboratoriumonderzoeken op nierproblemen moeten worden getest.

Voor middelen die tot de groep van gemiddeld of laag risico behoren, heeft het CHMP aanbevolen dat:

- aan de voorschrijfinformatie waarschuwingen moeten worden toegevoegd voor toepassing van de middelen bij patiënten met ernstige nierproblemen en patiënten die een levertransplantatie ondergaan;
- bij patiënten met ernstige nierproblemen, patiënten die een levertransplantatie (hebben) ondergaan en pasgeborenen en zuigelingen jonger dan 1 jaar de dosis van deze middelen tot de minimum aanbevolen dosis dient te worden beperkt, en tussen de scans een periode van ten minste zeven dagen moet worden aangehouden;
- de beslissing om in de periode tot ten minste 24 uur na een scan door te gaan of tijdelijk te stoppen met het geven van borstvoeding door de arts en de moeder moet worden genomen;
- alle patiënten wordt aanbevolen om voordat ze deze middelen toegediend krijgen zich met behulp van laboratoriumonderzoeken op nierproblemen te laten testen.

Verder moet de voorschrijfinformatie van alle gadoliniumbevattende contrastmiddelen de volgende elementen bevatten:

- een waarschuwing dat ouderen een bijzonder risico van NSF kunnen lopen omdat hun nieren minder goed in staat zijn gadolinium uit het lichaam te verwijderen;
- een vermelding dat er geen aanwijzingen zijn die pleiten voor het starten van hemodialyse (een behandeling waarmee het bloed wordt gezuiverd) om NSF te voorkomen of te behandelen bij patiënten die nog niet met hemodialyse worden behandeld;
- informatie over de gevallen van NSF die voor elk middel zijn gemeld.

Uiteindelijk heeft het CHMP geadviseerd dat verder onderzoek moet worden gedaan naar de mate waarin humane weefsels (zoals botten) op de lange termijn het uit de gadoliniumbevattende contrastmiddelen vrijkomende gadolinium vasthouden.

De belangrijkste conclusies van deze beoordeling zullen op nationaal niveau onder artsen worden verspreid.

Wat zijn de aanbevelingen voor patiënten en voorschrijvers?

- Gadoliniumbevattende contrastmiddelen blijven geschikte diagnostica voor gebruik bij patiënten bij wie een MRI-scan wordt uitgevoerd, maar artsen dienen zich bewust te zijn van het daaraan verbonden risico dat zich NSF ontwikkelt, met name bij patiënten met nierproblemen en andere groepen met een verhoogd risico.
- Deze middelen mogen alleen in overeenstemming met de bijgewerkte voorschrijfinformatie worden gebruikt.
- Artsen dienen het type contrastmiddel dat is gebruikt en de dosis ervan in de dossiers van de patiënten te noteren.
- Patiënten die vragen hebben, dienen contact op te nemen met hun arts.

Het besluit van de Europese Commissie werd op 1 juli 2010 gepubliceerd.