

Kérdések és válaszok a gadolinium-tartalmú kontrasztanyagok felülvizsgálatáról

Az Európai Gyógyszerügynökség befejezte a nefrogén szisztémás fibrózis (NSF) kockázatának felülvizsgálatát a gadolinium-tartalmú kontrasztanyagot kapott betegeknél. Az ügynökség emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel foglalkozó bizottsága (CHMP) arra a következtetésre jutott, hogy számos intézkedést kell a készítményekre vonatkozó felírási információkban bemutatni a használatukkal összefüggő NSF kockázatának minimalizálására.

A felülvizsgálatot a 31.¹ és 20. cikk² szerinti betérjesztés értelmében végezték el.

Milyen típusú készítmények a gadolinium-tartalmú kontrasztanyagok?

A gadolinium-tartalmú kontrasztanyagokat a mágneses rezonancia (MRI) vizsgálatban résztvevő betegeknél alkalmazzák diagnosztikai szerekként. Gadoliniumot, egy „ritka földfém” tartalmaznak, amelyet „kontraszthalmozóként” alkalmaznak, lehetővé téve a test belsejének jobb láthatóságát a felvételen. A készítményeket csak MR specialisták használják. A betegek a felvétel előtt közvetlenül vagy az alatt kapják meg a kontrasztanyagot injekció formájában.

A gadolinium-tartalmú kontrasztanyagok közé kilenc különböző hatóanyag tartozik: gadobensav, gadobutrol, gadodiamid, gadofosveset, gadopentetsav, gadotersav, gadoteridol, gadoversetamid és gadoxetsav.

A készítmények többsége az országokon belül engedélyezett. Két készítmény – OptiMARK (gadoversetamid) és Vasovist (gadofosveset) – kapta meg az egész Európai Unióra (EU) érvényes forgalomba hozatali engedélyt.

Miért végezték el a gadolinium-tartalmú kontrasztanyagok felülvizsgálatát?

A gadolinium-tartalmú kontrasztanyagok és a NSF közötti összefüggést 2006. januárban figyelték meg először, amikor a betegség eseteit jelentették Dániában és Ausztriában MR vizsgálaton átesett vesebetegeknél. A NSF ritka betegség, amely a bőr és kötőszövetek megvastagodását okozza súlyos vesebetegségben szenvedőknél. Számos szervet éríthet, például a májat, tüdőt és szívet.

2007-ben a betegség több esetét jelentették és a CHMP Farmakovigilancia munkacsoportja (PhVWP) számos megbeszélést tartott a NSF kockázatának csökkentésének módjáról.

¹ A módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke, betérjesztés a közösségi érdekek alapján.

² A 726/2004/EK rendelet 20. cikke.

2007 decemberében összehívták a CHMP diagnosztikai tudományos tanácsadó csoportját (SAG), hogy megbeszéljék a PhVWP megközelítését. A SAG egyetértett abban a PhVWP-vel, hogy a NSF kialakulásának kockázata az alkalmazott gadolinium-tartalmú kontrasztanyagtól függ, és azt javasolják, hogy a szereket három csoportba osztályozzák:

- **magas kockázat:** gadoversetamid (OptiMARK), gadodiamid (Omniscan) és gadopentetsav (Magnevist, Magnegita és Gado-MRT-ratiopharm);
- **közepes kockázat:** gadofosveset (Vasovist), gadoxetsav (Primovist) és gadobensav (MultiHance);
- **alacsony kockázat:** gadotersav (Dotarem), gadoteridol (ProHance) és gadobutrol (Gadovist).

A SAG kihangsúlyozta azt is, hogy szükséges a felírási információk egyeztetése a készítmények alkalmazására vonatkozóan, különösen a magas kockázatú csoportban, például terheseknél és szoptató nőknél, gyermekeknél, időseknél és májtranszplantáltaknál.

Következésképpen 2008. novemberben a dán gyógyszerészeti szabályozó ügynökség megkérte a CHMP-t, hogy végezzék el a NSF kockázatának értékelését a nem központilag engedélyezett gadolinium-tartalmú kontrasztanyagokra és javasoljon intézkedéseket a kockázat csökkentésére. Ezzel egyidőben az Európai Bizottság arra kérte a CHMP-t, hogy végezze el ugyanazt az értékelést a központilag engedélyezett készítményekre.

Melyik adatokat tekintette át a CHMP?

A CHMP az összes rendelkezésre álló információt értékelte a gadolinium-tartalmú kontrasztanyagok alkalmazásával összefüggő NSF kockázatáról, különösen a vesebetegeknél, májtranszplantáltaknál, újszülötteknél, csecsemőknél, időseknél, terheseknél vagy szoptató nőknél. Ide tartoztak a preklinikai és klinikai vizsgálatok adatai, valamint a készítményeket gyártó vállalatok által nyújtott információk.

Milyen következtetésekre jutott a CHMP?

A jelenleg rendelkezésre álló adatok és a bizottságon belüli tudományos megbeszélések értékelése alapján a CHMP egyetértett a SAG-val abban, hogy a gadolinium-tartalmú kontrasztanyagokat magas, közepes és alacsony kockázatú szerekként osztályozzák a NSF-t előidéző kockázatuk szerint. Ugyanakkor, a CHMP felismerte, hogy a magas kockázatú csoportban a NSF kockázata gadoversetamid és gadodiamid esetén magasabbnak tűnik, mint gadopentetsavval, a fizikokémiai tulajdonságok, állatkísérletek és a világszerte jelentett NSF-s esetek száma alapján. A bizottság arra is következtetett, hogy egy további tényező, amely hozzájárulhat a NSF kockázatához, a készítmények alkalmazásának módja (mint a dózis, adagolási gyakoriság és időtartam).

A NSF kockázatának minimalizálása céljából a bizottság számos változtatást javasolt a készítmények felírási információira vonatkozóan a készítmény kockázati osztályától függően.

A magas kockázatú gadolinium-tartalmú kontrasztanyagok esetén a CHMP azt javasolta, hogy:

- nem alkalmazhatóak súlyos vesebetegségben szenvedőknél, májátültetés időpontja körül, és négy hetesnél fiatalabb újszülötteknél, akik ismertén értetlen vesével születtek;
- az adagjukat a minimális ajánlott dóziszra kell korlátozni a közepesen súlyos vesebetegségben szenvedőknél és egy év alatti csecsemőknél, és legalább hét napnak kell eltelnie a felvételek között;
- elővigyázatossággként, a szoptatást legalább 24 órára abba kell hagyni, miután a beteg magas kockázatú készítmény kapott;
- minden beteget laboratóriumi vizsgálatokkal le kell szűrni vesebetegségekre a készítmények adása előtt.

A közepes és alacsony kockázatú készítmények esetén a CHMP azt javasolta, hogy:

- figyelmeztetést kell hozzáadni a felírási információkhoz a súlyos vesebetegségben és májtranszplantált betegeknél történő alkalmazásra vonatkozóan;
- az adagjukat a minimális ajánlott dóziszra kell korlátozni a közepesen súlyos vesebetegségben szenvedőknél, valamint az egy év alatti újszülötteknél és csecsemőknél, és legalább hét napnak kell eltelnie a felvételek között;
- a felvétel után legalább 24 órával a szoptatás folytatására vagy felfüggesztésére vonatkozó döntést az orvosnak és az anyának kell meghoznia;
- minden beteget laboratóriumi vizsgálatokkal le kell szűrni vesebetegségekre a készítmények adása előtt.

Ezen kívül, minden gadolínium-tartalmú kontrasztanyag felírási információjának tartalmaznia kell:

- figyelmeztetést, hogy az idősök különösen ki vannak téve a NSF kockázatának, mert a vesék kevésbé képesek a gadolíniumot eltávolítani a szervezetből;
- állítást, hogy nincs bizonyíték annak alátámasztására, hogy a hemodialízis (egy vértisztítási technika) elkezdése megelőzné vagy kezelné a NSF-t a hemodialízisben nem részesülő betegeknél;
- információt az egyes készítmények esetén jelentett NSF esetekről.

Végezetül a CHMP javasolta, hogy végezzenek további vizsgálatokat a gadolínium-tartalmú kontrasztanyagokból felszabaduló gadolínium hosszú távú visszatartásáról az emberi szövetekben (például csontokban).

A felülvizsgálat fontos üzeneteit tartalmazó közlést továbbítanak az orvosoknak országos szinten.

Melyek a betegeknek és felíróknak szóló javaslatok?

- A gadolínium-tartalmú kontrasztanyagok továbbra is megfelelő diagnosztikai szerek az MRI-n áteső betegeknél, de az orvosoknak tudniuk kell az összefüggő NSF kockázatáról, különösen a vesebetegségben szenvedőknél és egyéb magas kockázatú csoportoknál.
- A készítmények csak az aktuális felírási információk szerint alkalmazhatók.
- Az orvosoknak a beteg leleteiben rögzíteniük kell az alkalmazott kontrasztanyag típusát és dózisát.
- Ha a betegnek kérdése van, forduljon az orvosához.

Az Európai Közösség a döntését 2010. július 1-én adta ki.