

Hauptinformationen für Bedienstete im Gesundheitswesen - Gadolinium-haltige Kontrastmittel und das Risiko für das Auftreten von nephrogenen systemischen Fibrosen (NSF)

Diese Mitteilung ist von der Europäischen Arzneimittelbehörde und den Arzneimittelbehörden in der EU erstellt und verabschiedet worden.

Grundlegende Hinweise zum Risikobewertungsverfahren

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) hat eine Bewertung des Risikos einer nephrogenen systemischen Fibrose in Zusammenhang mit der Gabe von Gadolinium(Gd)-haltigen Kontrastmitteln durchgeführt¹. Basierend auf den zur Zeit verfügbaren Daten hat der CHMP beschlossen, das NSF-Risiko der Gd-haltige Kontrastmittel wie folgt zu klassifizieren:

Hohes Risiko:

Omniscan (Gadodiamid), OptiMARK (Gadoversetamid), Magnevist (Gadopentetsäure)

Mittleres Risiko:

MultiHance (Gadobensäure), Primovist (Gadoxersäure), Vasovist (Gadofosveset)

Niedriges Risiko:

Gadovist (Gadobutrol), ProHance (Gadoteridol), Dotarem (Gadotersäure)

Hinweise für Bedienstete im Gesundheitswesen

Die folgenden Maßnahmen zur Risikominderung sollen für die Gd-haltige Kontrastmittel angewendet werden:

Gd-haltige Kontrastmittel mit hohem Risiko (Omniscan, OptiMARK, Magnevist)

- Vor der Verabreichung ist bei allen Patienten durch Laboruntersuchungen das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung abzuklären. Es ist besonders wichtig bei Patienten ab 65 Jahren und älter das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung abzuklären.
- Die Verwendung Gd-haltiger Kontrastmittel mit hohem Risiko ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (globuläre Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1.73m²), bei Patienten in der perioperativen Lebertransplantationsphase und in Neugeborenen kontraindiziert.
- Bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 30-59 ml/min/1.73 m²) und Kleinkindern soll eine einfache möglichst niedrige Dosis angewendet werden. Die Anwendung eines Gd-haltigen Kontrastmittels soll für mindestens 7 Tage nicht wiederholt werden.
- Nach der Verabreichung sollte das Stillen mindestens 24 Stunden unterbrochen werden.

¹ Die Bewertung wurde für alle nicht-zentral zugelassenen Gd-haltigen Kontrastmittel nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG (in der geänderten Fassung) und für alle zentral zugelassenen Gd-haltigen Kontrastmittel nach Artikel 20 der Verordnung durchgeführt.

- Die Anwendung in der Schwangerschaft ist nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Zustand der Frau macht seine Anwendung erforderlich.
- Es gibt keine Belege, die dafür sprechen, bei bisher nicht dialysepflichtigen Patienten mit der Hämodialyse zu beginnen, um einer NSF vorzubeugen oder sie zu behandeln.
- Das abziehbare Etikett für die Rückverfolgung auf den Durchstechflaschen/Spritzen/Flaschen ist in die Patientenakte einzukleben, um eine genaue Dokumentation des verwendeten Gadolinium-haltigen Kontrastmittels zu ermöglichen. Die verwendete Dosis ist ebenfalls zu dokumentieren.

Gd-haltige Kontrastmittel mit mittlerem Risiko (MultiHance, Primovist, Vasovist)

Eine striktere Warnung gilt im Vergleich zu den Gd-haltigen Kontrastmitteln mit niedrigem Risiko für die mit mittlerem Risiko (Hinweis auf die Fachinformation)

- Es wird empfohlen, vor der Anwendung des Arzneimittels bei allen Patienten das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung durch Labortests abzuklären. Es ist besonders wichtig bei Patienten ab 65 Jahren und älter das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung abzuklären.
- Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$) und bei Patienten in der perioperativen Lebertransplantationsphase soll eine einfache möglichst niedrige Dosis angewendet werden. Die Anwendung eines Gd-haltigen Kontrastmittels soll für mindestens 7 Tage nicht wiederholt werden.
- Für Neugeborene und Kleinkindern soll eine einfache möglichst niedrige Dosis angewendet werden. Die Anwendung eines Gd-haltigen Kontrastmittels soll für mindestens 7 Tage nicht wiederholt werden.
- Ob das Stillen fortgesetzt oder für 24 Stunden unterbrochen wird, sollten der Arzt und die stillende Mutter entscheiden.
- Die Anwendung in der Schwangerschaft ist nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Zustand der Frau macht seine Anwendung erforderlich.
- Es gibt keine Belege, die dafür sprechen, bei bisher nicht dialysepflichtigen Patienten mit der Hämodialyse zu beginnen, um einer NSF vorzubeugen oder sie zu behandeln.
- Das abziehbare Etikett für die Rückverfolgung auf den Durchstechflaschen/Spritzen/Flaschen ist in die Patientenakte einzukleben, um eine genaue Dokumentation des verwendeten Gadolinium-haltigen Kontrastmittels zu ermöglichen. Die verwendete Dosis ist ebenfalls zu dokumentieren.

Gd-haltige Kontrastmittel mit niedrigem Risiko (Gadovist, ProHance, Dotarem)

Eine weniger strikte Warnung gilt im Vergleich zu den Gd-haltigen Kontrastmitteln mit mittlerem Risiko für die mit niedrigem Risiko (Hinweis auf die Fachinformation)

- Es wird empfohlen, vor der Anwendung des Arzneimittels bei allen Patienten das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung durch Labortests abzuklären. Es ist besonders

abzuklären.

- Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$) und bei Patienten in der perioperativen Lebertransplantationsphase soll eine einfache möglichst niedrige Dosis angewendet werden. Die Anwendung eines Gd-haltigen Kontrastmittels soll für mindestens 7 Tage nicht wiederholt werden.
- Für Neugeborene und Kleinkindern soll eine einfache möglichst niedrige Dosis angewendet werden. Die Anwendung eines Gd-haltigen Kontrastmittels soll für mindestens 7 Tage nicht wiederholt werden.
- Ob das Stillen fortgesetzt oder für 24 Stunden unterbrochen wird, sollten der Arzt und die stillende Mutter entscheiden.
- Die Anwendung in der Schwangerschaft ist nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Zustand der Frau macht seine Anwendung erforderlich.
- Es gibt keine Belege, die dafür sprechen, bei bisher nicht dialysepflichtigen Patienten mit der Hämodialyse zu beginnen, um einer NSF vorzubeugen oder sie zu behandeln.
- Das abziehbare Etikett für die Rückverfolgung auf den Durchstechflaschen/Spritzen/Flaschen ist in die Patientenakte einzukleben, um eine genaue Dokumentation des verwendeten Gadolinium-haltigen Kontrastmittels zu ermöglichen. Die verwendete Dosis ist ebenfalls zu dokumentieren.

Hintergrund

Die nephrogene systemische Fibrose (NSF), früher bekannt als nephrogene fibrosierende Dermopathie (NFD), ist eine schwerwiegende und lebensbedrohende Erkrankung, bei der das Bindegewebe in der Haut verdickt, rau und fest wird und die mitunter zu Kontrakturen und Unbeweglichkeit von Gelenken führt. Bei den Patienten kann es bisweilen zu einer systemischen Beteiligung anderer Organe, wie Lunge, Leber, Muskeln und Herz kommen.

In der EU sind neun Gd-haltige Kontrastmittel zugelassen. Die Warenzeichen (Wirkstoffe) lauten Omniscan® (Gadodiamid), OptiMARK® (Gadoversetamid), Magnevist® (Gadopentetsäure), MultiHance® (Gadobensäure), Primovist® (Gadoxersäure), Vasovist® (Gadofosveset), Gadovist® (Gadobutrol), ProHance® (Gadoteridol) und Dotarem® (Gadotersäure).

Seitdem der Zusammenhang im Januar 2006 zum ersten Mal erkannt wurde, wurde das NSF-Risiko unter Gd-haltigen Kontrastmitteln eingehend durch die Arzneimittelbehörden bewertet². Die Wissenschaftliche Beratungsgruppe für Diagnostika (SAG-D) des CHMP kategorisierte die Gd-haltigen Kontrastmittel im Dezember 2007 nach ihrem NSF-Risiko und basierend auf ihren thermodynamischen und kinetischen Eigenschaften in drei Gruppen ein.

² Grobner T. Gadolinium - a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Apr; **21**(4): 1104-8. Erratum 2006 Jun; **21**(6):1745.

Die Beratungsgruppe zeigte sich wegen der in mehreren Aspekten uneinheitlichen Fachinformationen der Gd-haltigen Kontrastmittel besorgt und betonte die Notwendigkeit zu weiterer Forschung, um die Entstehung von NSF weiter aufzuklären.

Der CHMP hat die Daten zum NSF-Risiko bei bestimmten Patientengruppen betrachtet. Diese Patientengruppen waren Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion und Patienten in der perioperativen Lebertransplantationsphase. Daten zur Anwendung der entsprechenden Kontrastmittel bei Kleinkindern, Neugeborenen und älteren Menschen sowie während der Schwangerschaft und Stillzeit wurden ebenfalls berücksichtigt. Die Notwendigkeit für Untersuchungen der Nierenfunktionseinschränkung vor der Anwendung und von Dosisbeschränkungen sowie von Maßnahmen, um die Gabe von Gd-haltigen Kontrastmitteln genau zu dokumentieren, sowie zu weiteren Studien wurde betrachtet.

Aufforderung zum Berichten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Die Fachkreise – Ärzte und Apotheker – sind aufgefordert, auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu achten und diese an den entsprechenden Zulassungsinhaber des Arzneimittels und zusätzlich an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, Fax 0228 207 5207, oder elektronisch über das Internet www.bfarm.de - Pharmakovigilanz - Formulare zu melden.