

Datum: 09.02.2007
Kontakt: Mag. Katharina Weber
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55-36252, Durchwahl Fax 36207
E-Mail: katharina.weber@ages.at
Unser Zeichen: ...
Ihr Zeichen: ...

Information des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit

Betreff: **Omniscan®**, Zulassungsinhaber: GE Healthcare; Zulassungsnummer: 1-20968;
wirksamer Bestandteil: Gadodiamid

Magnevist® 2mmol/l, Zulassungsinhaber: Schering; Zulassungsnummer: 1-25169;
Magnevist® 0,5mmol/ml, Zulassungsinhaber: Schering; Zulassungsnummer: 1-18577;
wirksamer Bestandteil: Gadopentetsäure

Multihance® Injektionslösung, Zulassungsinhaber: Bracco; Zulassungsnummer: 1-22773;
wirksamer Bestandteil: Gadobensäure

Gadovist® 1,0mmol/ml Fertigspritze, Zulassungsinhaber: Schering;
Zulassungsnummer: 1-24111;
Gadovist® 1,0mmol/ml Injektionslg., Zulassungsinhaber: Schering;
Zulassungsnummer: 1-23810; wirksamer Bestandteil: Gadobutrol

Vasovist® 0,25mmol/ml, Zulassungsinhaber: Schering;
Zulassungsnummer: EU/1/05/313/001- 009; wirksamer Bestandteil: Gadofosveset

Artirem®, Zulassungsnummer: 1-26350; Zulassungsinhaber: Guerbet;
wirksamer Bestandteil: Gadotersäure

Dotarem®, Zulassungsinhaber: Guerbet; Zulassungsnummer: 1-21996;
wirksamer Bestandteil: Gadotersäure

Prohance® Injektionslösung, Zulassungsinhaber: Bracco;
Zulassungsnummer: 1-22234; wirksamer Bestandteil: Gadoteridol

Primovist® 0,25mmol/ml Injektionslg. Dstfl., Zulassungsinhaber: Schering;
Zulassungsnummer: 1-25758;
Primovist® 0,25mmol/ml Fertigspritze, Zulassungsinhaber: Schering;
Zulassungsnummer: 1-25757; wirksamer Bestandteil: Gadoxetsäure

Wichtiger Hinweis zum Auftreten von nephrogener systemische Fibrose/nephrogener fibrosierende Dermopathie NSF / NFD) bei Gadolinium-hältigen MRI - Kontrastmittel

Nephrogene systemische Fibrose (NSF), eine Erkrankung, die zu signifikanten Einschränkungen führen und in einigen Fällen tödlich verlaufen kann, wurde mit der Verabreichung einiger gadolinium-hältigen Magnetresonanztomographie Kontrastmitteln bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz in Zusammenhang gebracht. Basierend auf den bisher vorliegenden Daten kamen die Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) und das Committee on Medicinal Products for human Use (CHMP) zu folgender Empfehlung:

- Omniscan (Gadodiamid) ist bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und bei Patienten, die bereits eine transplantierte Leber haben oder sich einer Lebertransplantation unterziehen, kontraindiziert.
- Aufgrund der unreifen Nierenfunktion von Neugeborenen (< 4 Wochen) und Säuglingen bis zu einem Jahr ist Omniscan[®] bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko Abwägung anzuwenden.
- Es gab Berichte von „nephrogener fibrosierender Dermopathie“ (NFD/NSF) im Zusammenhang mit einigen gadolinium-hältigen Kontrastmitteln bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass NFD/NSF bei der Anwendung von <Produkt> auftreten kann, ist es erst nach sorgfältiger Nutzen-Risiko Abwägung bei dieser Patientengruppe anzuwenden.

Nephrogene systemische Fibrose (NSF)

NSF, auch als nephrogene fibrosierende Dermopathie (NFD) bekannt, ist eine seltene Erkrankung, charakterisiert durch die vermehrte Bildung von Bindegewebe, das sich verdickt, verhärtet und rau wird und gelegentlich sogar zu Kontrakturen und Gelenksversteifung führen kann. Bei Patienten mit NSF kann es zur systemischen Beteiligung von anderen Organen einschließlich der Lungen, der Leber, der Muskeln und des Herzens kommen. Bei 5% der Patienten kommt es zu einem rapid progressiven und fulminanten Krankheitsverlauf. NSF wurde bei nur bei Patienten mit Niereninsuffizienz berichtet. Obwohl die meisten betroffenen Patienten an fortgeschrittener bis terminaler Niereninsuffizienz erkrankt waren, gab es wenige Fälle von Patienten mit moderater Niereninsuffizienz.

Anfang 2006 wurde erstmals ein kausaler Zusammenhang zwischen NSF und gadolinium-hältigen MRI Kontrastmitteln aufgezeigt. Ein Artikel berichtete über 5 von 9 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRF), die 2-4 Wochen nach der Gabe von Gadodiamid NSF entwickelten¹

Kurz darauf wurde in einer eigenen Studie von 13 Patienten mit ESRF, die alle NSF nach der Gabe von Gadodiamid entwickelten, berichtet (durchschnittlicher Beobachtungszeitraum von 25 Tagen [Range 2-75])².

Ungefähr 200 Fälle von NSF weltweit wurden bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion im Zusammenhang mit der Gabe von gadolinium-hältigen MRI Kontrastmittel berichtet, die meisten Fälle wurden im Zusammenhang mit den instabilsten Verbindungen

Omniscan[®] und OptiMARK[®] (letzteres in der EU nicht registriert) berichtet. Eine geringe Anzahl an Berichten wurde mit Magnevist[®] in Zusammenhang gebracht, wobei ein Fall direkt einer Gabe von stark überdosiertem Magnevist[®] zugeschrieben werden konnte. Bislang liegen keine Fälle von NSF mit anderen gadolinium-hältigen Kontrastmitteln vor.

Mechanismus:

Der Mechanismus, warum einige Gadolinium-hältigen Kontrastmittel stärker NSF verursachen als andere, ist nicht vollständig klar, es ist wahrscheinlich auf deren unterschiedliche physikochemische Eigenschaften zurückzuführen, in welchem Ausmaß Gadolinium-Ionen aus dem Komplex freigesetzt werden^{3,4}. Die Ablagerung von freien Gadolinium-Ionen im Bindegewebe und in Organen stimuliert möglicherweise NSF durch Initiierung von Fibrose⁵. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz besteht ein höheres Risiko an NSF zu erkranken, da der Körper das Kontrastmittel nicht so schnell aus dem Körper ausscheiden kann – die Halbwertszeit von Gadodiamid steigt von 1.3 Stunden bei gesunden Probanden bis auf 34.3 Stunden bei Patienten mit ESRF⁶.

Fälle von NSF wurden ebenso bei Patienten, die bereits eine transplantierte Leber haben oder sich einer Lebertransplantation unterziehen, berichtet. Zurzeit sind keine Fälle von NSF bei Patienten mit normaler Nierenfunktion bekannt.

Weiterführende Untersuchungen:

Dieser Sachverhalt verbleibt unter ständiger Beobachtung, gegebenenfalls werden neue Informationen und Verschreibungsempfehlungen kommuniziert.

Update der Fachinformationen (SPCs)

OMNISCAN[®] (Gadodiamid)

4.3. Gegenanzeigen

Gadodiamid ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1.73 m²) sowie bei Patienten, die bereits eine transplantierte Leber haben oder sich einer Lebertransplantation unterziehen, kontraindiziert. (siehe auch 4.4. besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

4.4. besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und Lebertransplantations-Patienten:

Es gab Berichte von „nephrogener fibrosierender Dermopathie“ (NFD/NSF) im Zusammenhang mit Gadodiamid und einigen anderen gadolinium-hältigen Kontrastmitteln bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1.73 m²) und bei Patienten, die bereits eine transplantierte Leber haben oder sich einer Lebertransplantation unterziehen. Da die Möglichkeit des Auftretens von NFD/NSF nach der Gabe von Omniscan[®] besteht, darf es bei dieser Patientengruppe nicht angewendet werden (siehe auch 4.3. Gegenanzeigen).

Neugeborene und Säuglinge: Aufgrund der unreifen Nierenfunktion von Neugeborenen (< 4 Wochen) und Säuglingen bis zu einem Jahr ist Omniscan® bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko Abwägung anzuwenden.

4.8. Nebenwirkungen

Fälle von NSF wurden bei der Gabe von Omniscan® berichtet.

Andere Gadolinium-hältige Präparate

4.4. besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es gab Berichte von „nephrogener fibrosierender Dermopathie“ (NFD/NSF) im Zusammenhang mit einigen gadolinium-hältigen Kontrastmitteln bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1.73 m²). Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass NFD/NSF bei der Anwendung von <Produkt> auftreten kann, ist es erst nach sorgfältiger Nutzen-Risiko Abwägung bei dieser Patientengruppe anzuwenden.

4.8. Nebenwirkungen (bei jenen Produkten, wo Fälle berichtet wurden)

Fälle von NSF wurden berichtet.

Alle Verdachtsfälle von Nebenwirkungen (NW) melden Sie bitte unverzüglich dem **Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen**.

Weitere Informationen über NFD/NSF und Gadolinium-hältige MRI Kontrastmittel finden Sie online auf der Homepage der AGES PharmMed <http://www.ages.at>, der Homepage der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) unter <http://www.esur.org>; und der Homepage des International Center for Nephrogenic Fibrosis Dermopathy Research (ICNFDR) <http://www.icnfd.org> .

References

¹ 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.

² Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A *et al*. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Sep;**17**(9):2359-62.

³ Idée JM, Port M, Schaefer M, Le Greneur S, Corot C. Clinical and biological consequences of transmetallation induced by contrast agents for magnetic resonance imaging: a review. *Fundam Clin Pharmacol*. 2006 Dec;**20**(6):563-76.

⁴ Thomsen HS, Morcos SK, Dawson P. Is there a causal relation between the administration of gadolinium based contrast media and the development of nephrogenic systemic fibrosis (NSF)? *Clin Radiol*. 2006 Nov;**61**(11):905-6.

⁵ Morcos SK. Nephrogenic systemic fibrosis following the administration of extracellular gadolinium based contrast agents: Is the stability of the contrast agent molecule an important factor in the pathogenesis of this condition? (*In press*).

⁶ Joffe P, Thomsen HS, Meusel M. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acad Radiol* 1998;**5**:491-502.