



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23/11/2017.
EMA/625317/2017

Mit ihrem abschließenden negativen Gutachten bestätigt die EMA Einschränkungen hinsichtlich der Verwendung linearer gadoliniumhaltiger Kontrastmittel bei Körperscans

Die Empfehlungen sind das Resultat der wissenschaftlichen Überprüfung von Gadoliniumablagerungen im Gehirn und in anderen Geweben durch die EMA

Am 20. Juli 2017 schloss die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) ihre Überprüfung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel ab und bestätigte die Empfehlungen, die Verwendung bestimmter linearer, gadoliniumhaltiger Kontrastmittel, die bei MRT-Körperscans eingesetzt werden, einzuschränken, und die Zulassungen anderer gadoliniumhaltiger Kontrastmittel auszusetzen.

Die Empfehlungen, die vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA bestätigt wurden, schlossen sich an eine Überprüfung an, in der nachgewiesen wurde, dass es nach der Verwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel zu Gadoliniumablagerungen im Gehirngewebe kommt.

Es gibt derzeit keine Anhaltspunkte dafür, dass Gadoliniumablagerungen bei Patienten zu Schäden geführt haben; um jedoch jegliche Risiken, die potenziell mit Gadoliniumablagerungen im Gehirn in Verbindung stehen könnten, auszuschließen, hat die EMA Einschränkungen und Aussetzungen für bestimmte intravenös verabreichte lineare Kontrastmittel empfohlen.

Die intravenös verabreichten linearen Kontrastmittel Gadoxetsäure und Gadobensäure dürfen weiterhin bei Leberscans eingesetzt werden, da sie von der Leber aufgenommen werden und ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel darstellen. Darüber hinaus steht intraartikulär (ins Gelenk) verabreichte Gadopentetsäure weiterhin für Gelenkscans zur Verfügung, da die für Gelenkinjektionen verwendete Gadoliniumdosis sehr niedrig ist.

Alle anderen intravenös verabreichten, linearen Präparate (Gadodiamid, Gadopentetsäure und Gadoversetamid) sollen in der EU ausgesetzt werden.

Eine andere Klasse gadoliniumhaltiger Kontrastmittel, die als makrozyklische Kontrastmittel bezeichnet werden (Gadobutrol, Gadotersäure und Gadoteridol) sind stabiler und neigen weniger dazu, Gadolinium abzugeben als lineare Kontrastmittel. Diese Präparate dürfen weiterhin gemäß ihrer aktuellen Indikationen eingesetzt werden, allerdings nur in der niedrigsten Dosis, die zu einer ausreichenden Verstärkung der Bilder führt, und nur wenn Körperscans ohne Kontrastmittelverstärkung nicht geeignet sind.



Die Aussetzungen oder Beschränkungen hinsichtlich linearer Kontrastmittel können aufgehoben werden, falls die betroffenen Unternehmen in einer identifizierten Patientengruppe den Nachweis für neue Nutzen erbringen, die gegenüber dem Risiko von Ablagerungen im Gehirn überwiegen, oder falls die Unternehmen ihre Präparate derart verändern können, dass diese keine wesentlichen Mengen von Gadolinium abgeben oder dessen Akkumulation im Gewebe verursachen.

Die wissenschaftliche Überprüfung von Gadoliniumablagerungen im Gehirn und in anderen Geweben durch die EMA ist nun abgeschlossen. Die abschließenden Empfehlungen des CHMP wurden an die Europäische Kommission übermittelt, die einen endgültigen, in allen EU-Mitgliedstaaten rechtsverbindlichen Beschluss erließ.

Präparat	Art (Formulierung)	Empfehlung
Artirem / Dotarem (<i>Gadotersäure</i>)	makrozyklisch (i.v.)	aufrechterhalten
Artirem / Dotarem (<i>Gadotersäure</i>)	makrozyklisch (intraartikulär)	aufrechterhalten
Gadovist (<i>Gadobutrol</i>)	makrozyklisch (i.v.)	aufrechterhalten
Magnevist (<i>Gadopentetsäure</i>)	linear (intraartikulär)	aufrechterhalten
Magnevist (<i>Gadopentetsäure</i>)	linear (i.v.)	aussetzen
Multihance (<i>Gadobensäure</i>)	linear (i.v.)	Einsatz auf Leberscans beschränken
Omniscan (<i>Gadodiamid</i>)	linear (i.v.)	aussetzen
Optimark (<i>Gadoversetamid</i>)	linear (i.v.)	aussetzen
Primovist (<i>Gadoxetsäure</i>)	linear (i.v.)	aufrechterhalten
Prohance (<i>Gadoteridol</i>)	makrozyklisch (i.v.)	aufrechterhalten

Informationen für Patienten

- Gadoliniumhaltige Kontrastmittel werden Patienten während Körperscans verabreicht, um ein klares Bild des Körperinneren zu erhalten.
- Es ist bekannt, dass nach einem Scan unter Verwendung dieser Präparate geringe Mengen von Gadolinium im Gehirn verbleiben können; allerdings gibt es gegenwärtig keine Anhaltspunkte dafür, dass diese geringen Mengen Schäden verursachen.
- Als Vorsichtsmaßnahme werden Ärzte bestimmte, in die Vene verabreichte Kontrastmittel nicht mehr verwenden, während bestimmte andere Kontrastmittel nur dann zum Einsatz kommen werden, wenn andere Kontrastmittel nicht geeignet sind (z. B. für Leberscans).
- Gadoliniumhaltige Kontrastmittel sind für die Diagnose einer Vielzahl lebensbedrohender und dauerhafte Schäden hervorrufender Erkrankungen von entscheidender Bedeutung.
- Falls bei Ihnen ein Scan mit einem gadoliniumhaltigen Kontrastmittel durchgeführt werden muss, um bei Ihrer Behandlung zu helfen, wird Ihr Arzt die niedrigste Dosis einsetzen, die für ein klares Bild erforderlich ist.
- Wenn Sie Fragen zu Ihrem Scan haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Informationen für Angehörige der Heilberufe

- Gadoliniumablagerungen im Gehirn wurden durch Massenspektrometrie und den Anstieg der Signalintensität in Gehirngewebe bestätigt.
- Stabilitätsdaten sowie *In-vitro*- und nicht klinische Studien zeigen, dass lineare gadoliniumhaltige Kontrastmittel Gadolinium von den Ligandenmolekülen in höherem Maße freisetzen als makrozyklische Kontrastmittel.
- Den Gadoliniumablagerungen im Gehirn wurden bislang keine neurologischen Nebenwirkungen wie beispielsweise kognitive oder motorische Störungen zugerechnet; dies gilt für alle gadoliniumhaltigen Kontrastmittel.
- Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der intravenös verabreichten, linearen Kontrastmittel Gadodiamid und Gadoversetamid sowie der intravenös verabreichten Formulierung des linearen Kontrastmittels Gadopentetsäure sind nun in der EU ausgesetzt.
- Zwei intravenös verabreichte, lineare Kontrastmittel — Gadoxetsäure und Gadobensäure — bleiben weiterhin erhältlich, da diese Kontrastmittel von der Leber aufgenommen werden und zur Bildgebung bei schlecht vaskularisierten Leberläsionen, insbesondere bei Phasenverschiebungsbildgebung, eingesetzt werden können, die mit anderen Kontrastmitteln nicht ausreichend untersucht werden können.
- Intraartikulär verabreichte Formulierungen des linearen Kontrastmittels Gadopentetsäure bleiben weiterhin erhältlich, da die Gadoliniumdosis, die für diese Scans erforderlich ist, sehr niedrig ist.
- Alle überprüften makrozyklischen Kontrastmittel — Gadobutrol, Gadotersäure und Gadoteridol — bleiben ebenfalls weiterhin erhältlich.
- Angehörige der Heilberufe sollten gadoliniumhaltige Kontrastmittel nur dann einsetzen, wenn es nicht möglich ist, wesentliche diagnostische Informationen mit Scans ohne Kontrastmittelverstärkung zu erhalten.
- Angehörige der Gesundheitsberufe sollten stets die niedrigste Dosis verwenden, mit der eine ausreichende Verstärkung für die Diagnose erreicht wird.
- Die Produktinformation der gadoliniumhaltigen Kontrastmittel, die weiterhin auf dem EU-Markt erhältlich bleiben, wird gegenwärtig aktualisiert.
- Angehörige der Heilberufe in der EU werden ein Schreiben mit Informationen über die Überprüfung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel durch die EMA erhalten.

Weitere Informationen über die Arzneimittel

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel werden als Kontrastverstärker eingesetzt, um die Bildqualität bei Magnetresonanztomographien zu verbessern. Diese Körperscans nutzen die magnetischen Felder, die von den Wassermolekülen im Körper erzeugt werden. Sobald Gadolinium injiziert wird, interagiert es mit den Wassermolekülen. Als Folge dieser Wechselwirkungen senden die Wassermoleküle ein stärkeres Signal aus, was dazu beiträgt, das Bild aufzuhellen.

Diese Überprüfung erstreckt sich auf Kontrastmittel, die die folgenden Wirkstoffe enthalten: Gadobensäure, Gadobutrol, Gadodiamid, Gadopentetsäure, Gadotersäure, Gadoteridol, Gadoversetamid und Gadoxetsäure.

Die meisten gadoliniumhaltigen Kontrastmittel wurden in der EU auf nationaler Ebene zugelassen. OptiMARK (Gadoversetamid) ist das einzige gadoliniumhaltige Kontrastmittel, das zentral über die EMA in der EU zugelassen wurde.

Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel wurde am 17. März 2016 auf Anfrage der Europäischen Kommission gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet.

Die Überprüfung erfolgte zunächst durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), den für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss, der im März 2017 eine Reihe von Empfehlungen aussprach.

Auf Ersuchen betroffener Unternehmen hat der PRAC seine ursprüngliche Empfehlung nochmals geprüft. Die endgültigen Empfehlungen des PRAC wurden an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), der für Fragen zu Humanarzneimitteln zuständig ist, übermittelt; der CHMP nahm das abschließende Gutachten der Agentur an.

Die letzte Phase des Überprüfungsverfahrens war der Erlass eines rechtsverbindlichen Beschlusses durch die Europäische Kommission, der in allen EU-Mitgliedstaaten gültig ist. Datum des Beschlusses der Kommission: 23.11.2017.