

Kontrastmittel für Kernspintomographie und nephrogene systemische Fibrose bei schwerer Niereninsuffizienz - Guerbet ändert Beipackzettel von Dotarem(R) und bekräftigt gute Verträglichkeit

Villepinte, Frankreich (ots/PRNewswire) - Weltweit wurden einige Dutzend Fälle nephrogener systemischer Fibrose bei Patienten mit Niereninsuffizienz gemeldet, die sich einer Kernspintomographie unterzogen hatten. Die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe der Europäischen Arzneimittelagentur EMEA hat daher Empfehlungen für verstärkte Vorsichtsmassnahmen beim Einsatz von Kontrastmitteln bei derartigen bildgebenden Untersuchungen herausgegeben.

Diese verstärkten Vorsichtsmassnahmen gelten für alle auf Gadolinium basierenden Kernspin-Kontrastmittel. Aus diesem Grunde wurde der Beipackzettel von Dotarem(R) (Gadotersäure von Guerbet) geändert. Bisher wurde allerdings noch kein einziger Fall von nephrogener systemischer Fibrose im Zusammenhang mit DOTAREM(R) gemeldet.

Warum also diese Warnung und diese neuen Vorsichtsmassnahmen?

Die Massnahmen stehen im Zusammenhang mit dem Verdacht, dass bestimmte, auf Gadolinium basierende Kernspin-Kontrastmittel für das Auftreten einer seltenen, ursprünglich nephrogene fibrosierende Dermopathie (DFN) (1) genannten und kürzlich in nephrogene systemische Fibrose (FSN) (2) umgetauften Krankheit verantwortlich sind.

Diese neue Krankheit wurde erstmals im Jahre 1997 beschrieben. Seither sind der Food and Drug Administration in den USA (4) und in Europa (5) zahlreiche Fälle (3) (über 200) gemeldet worden.

Die Krankheit ist durch diffuse Läsionen an verschiedenen Organen, u.a. der Haut gekennzeichnet. Der Krankheitsverlauf ist progressiv. Einige Läsionen stabilisieren sich, andere hingegen entwickeln sich weiter und es wurden einige Todesfälle beobachtet (6).

Die nephrogene systemische Fibrose und Gadolinium-Chelate

Alle Personen, bei denen sich die Krankheit zeigte, litten an einer meist schweren Niereninsuffizienz und bekamen eine Dialyse (1). Die

Patienten hatten sich teilweise 2 Tage bis 18 Monate, meistens jedoch 2 bis 3 Monate vor Auftreten der Symptome einer Kernspintomographie unterzogen (5).

Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten der nephrogenen systemischen Fibrose und dem Einsatz eines auf Gadolinium-Chelat basierenden Kontrastmittels wurde erstmals im Januar 2006 vermutet (7). In den allermeisten Fällen handelte es sich bei dem Kernspin-Kontrastmittel um Gadodiamid (OMNISCAN(R)), in seltenen Fällen um Gadopentetat Dimeglumin (MAGNEVIST(R)) bzw. um Gadoversetamid (4,5,8) (OPTIMARK(R)). Die Physiopathologie der Krankheit ist weiterhin unbekannt.

Der Zusammenhang zwischen Ursache und Wirkung kann daher nicht mit Sicherheit behauptet werden. Er scheint jedoch durchaus plausibel, da Wissenschaftler Gadolinium in Hautbiopsien von Patienten mit nephrogener systemischer Fibrose haben nachweisen können (9,10).

Niereninsuffizienz ist durch eine anhaltende Verringerung der glomerulären Filtrationsrate gekennzeichnet. Wenn diese Erkrankung chronisch wird, kann sie sich zu einer schweren bzw. terminalen Niereninsuffizienz entwickeln, die nur per Dialyse bzw. eine Nierentransplantation behandelt werden kann.

Dotarem(R): Wirksamkeit und Verträglichkeit

Da bei Patienten die DOTAREM(R) erhielten bisher kein Fall nephrogener systemischer Fibrose bekannt wurde, verlangte die EMEA nur, dass für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ein Warnhinweis in den Beipackzettel von DOTAREM(R) aufgenommen wird. Die klinische Verträglichkeit und der diagnostische Wert von DOTAREM(R) wurden in einem im Januar 2007 in der Zeitschrift Investigative Radiology erschienen Artikel gewürdigt (10). Die Studie wurde zwischen Januar 2004 und Oktober 2005 in Deutschland mit 24.308 Patienten durchgeführt, die sich einer Kernspintomographie unterzogen. Die Nebenwirkungen, die in nur 0,4 % der Fälle beobachtet wurden, beschränkten sich meist auf Wärmeempfindungen, Übelkeit bzw. eine vorübergehende Veränderung des Geschmacksempfindens. Es wurde nur von einem einzigen schweren Vorfall berichtet, der allerdings in keinem Zusammenhang mit einer nephrogenen systemischen Fibrose stand und für den Patienten ohne bleibende Folgen verlief.

DOTAREM(R), eine chemisch stabile Verbindung

Die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe der EMEA erklärte in ihrem Abschlussbericht, dass es Stabilitätsunterschiede zwischen verschiedenen Gadolinium-Chelaten gäbe, die das Auftreten einer nephrogenen systemischen Fibrose bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz erklären könnten.

Die Stabilität der Gadolinium-Chelate hängt von ihrer Struktur ab. DOTAREM(R), das stabilste Gadolinium-Chelat, hat eine makrozyklische Struktur und die längste Dissoziationshalbwertszeit. Dadurch wird die Freisetzung toxischen, freien Gadoliniums verhindert, da dieses in der makrozyklischen Struktur gefangen bleibt (11,12).

DOTAREM(R)

DOTAREM(R) ist bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen für die Kernspintomographie bei Erkrankungen des Gehirns und der Medulla oblongata, Erkrankungen der Wirbelsäule und anderen, den gesamten Körper betreffenden Erkrankungen (z.B. bei Angiographien) indiziert. DOTAREM(R) wird seit 1989 weltweit vertrieben und ist über 10 Millionen Menschen verabreicht worden, die sich einer Kernspintomographie unterzogen. Die Indikationen, für die Dotarem(R) zugelassen ist, können von Land zu Land verschieden sein.

Guerbet

Guerbet (www.guerbet.com) ist die einzige pharmazeutische Unternehmensgruppe, die sich vollständig auf medizinische Bildgebungsverfahren spezialisiert hat. Das Unternehmen verfügt über eine umfassende, auf dem Weltmarkt präsente Röntgen- und Kernspin-Kontrastmittelreihe. Die Produkte unterstützen den Radiologen, Kardiologen, Onkologen usw. bei der Stellung einer genauen Diagnose, sodass er seine an Krebs, kardiovaskulären, entzündlichen und degenerativen Erkrankungen leidenden Patienten besser behandeln kann. Um neue Produkte entwickeln und das weitere Wachstum sicherstellen zu können, beschäftigt Guerbet 160 Mitarbeiter in Forschung und Entwicklung und widmet diesem Bereich 10 % der Umsatzerlöse. Guerbet ist mit einem Marktanteil von 25 % in Europa stark vertreten und baut seine Präsenz in den Vereinigten Staaten und Japan aus.

Referenzen:

(1) Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE.

Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients.
Lancet 2000;356:1000-1001

(2) Cowper SE, Su LD, Bhawan J, Robin HS, LeBoit PE. Nephrogenic fibrosing dermopathy. Am J Dermatopathol 2001; 23: 383-93

(3) Un registre de signalement a été mis en place sur le web :
International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research
(ICNFDR) www.icnfdr.org

(4) FDA, Public Health Advisory Update on Magnetic Resonance
Imaging (MRI) Contrast Agents Containing Gadolinium and Nephrogenic
Fibrosing Dermopathy
http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gadolinium_agents_20061222.htm

(5) Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: a serious late
adverse reaction to gadodiamide. Eur Radiol. 2006 Dec;16(12):2619-21

(6) NSF/NFD update. MRI Summit 2006. Dearborn, Michigan, USA.
October 21-22, 2006;

(7) Grobner T. Gadolinium: a specific trigger for the development
of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic
fibrosis? Nephrol Dial Transplant 2006;21:1104-1108.

(8) 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-

(9) High WA et al. Gadolinium is detectable within the tissue of
patients with nephrogenic systemic fibrosis. J Am Acad Dermatol 2006
In Press.

(10) Boyd AS et al. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing
dermopathy. J Am Acad Dermatol 2006, In press

(11) Herborn CU, Honold E, Wolf M, Kemper J, Kinner S, Adam G,
Barkhausen J.. Clinical safety and diagnostic value of the gadolinium
chelate gadoterate meglumine (Gd-DOTA). Invest Radiol. 2007
Jan;42(1):58-62.

(12) Caravan P, Ellison JJ, McMurry TJ, Lauffer RB.

Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics,
and Applications. Chem Rev. 1999 Sep 8;99(9):2293-352

Rückfragehinweis:

Ansprechpartner für die Presse: Marina Rosoff - Ruder Finn France.,
Tel.: + 33-(0)1-56-81-15-03 - E-Mail: mrosoff@ruderfinn.fr

*** OTS-ORIGINALTEXT PRESSEAUSSENDUNG UNTER AUSSCHLISSLICHER
INHALTLICHER VERANTWORTUNG DES AUSENDERS - WWW.OTS.AT ***

OTS0216 2007-02-09/16:41

091641 Feb 07

Link zur Aussendung:

http://www.ots.at/presseaussendung/OTS_20070209_OTS0216