



Gadoliniumablagerungen im Gehirn

Klinische Beobachtungen
und präklinische Evidenz

Einleitung

Erhöhungen der Signalintensität (SI) in den Hirnregionen Nucleus dentatus (ND) (Abbildung 1) und Globus pallidus (GP) auf nativen, T1-gewichteten (T1w) MR-Aufnahmen werden seit Langem beobachtet.

Sie wurden beispielsweise mit multipler Sklerose (MS)¹ und deren Begleiterscheinungen in Form von Eisenablagerungen², Manganablagerungen³, Bestrahlung des Gehirns⁴ und Leberdysfunktion⁵ in Zusammenhang gebracht.

Der erste Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der erhöhten SI- in den Hirnregionen ND und GP und einer wiederholten intravenösen Anwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel (GBCA) wurde von Kanda et al. veröffentlicht.⁶ Diese Studie löste intensive wissenschaftliche Untersuchungen aus, um der Ursache dieser erhöhten SI nachzugehen.

Bisher sind keine nachteiligen gesundheitlichen Auswirkungen durch die beobachtete erhöhte Signalintensität im Gehirn bekannt.

Dennoch leitete Bayer eigene präklinische Untersuchungen zur Verifizierung und Evaluierung dieser klinischen Befunde ein. Zudem beteiligt sich Bayer aktiv an den laufenden Diskussionen mit führenden Experten auf der ganzen Welt.

Inhalt

- 2 Einleitung
- 4 Klinische Befunde
- 8 Komplexstabilität von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln
- 10 Präklinische Evidenz
- 18 Zusammenfassung
- 19 Abkürzungen
- 20 Literaturverzeichnis

Klinische Befunde

Unter Berücksichtigung von Veröffentlichungen, die den Autoren bis zum 14. Februar 2016 bekannt waren

In mehreren retrospektiven Studien, die von verschiedenen Institutionen in Japan, Europa und den USA durchgeführt wurden, wurde bei Patienten nach mehrfachen Anwendungen von GBCAs über eine erhöhte SI im ND und GP auf nativen T1w MRT berichtet.⁶⁻¹³ Abbildung 1 zeigt zwei Patientenbeispiele von Errante et al., 2014.⁸

Dieser Befund korrelierte auch mit Gd-Ablagerungen in post mortem untersuchtem Hirngewebe.^{14,15} Es wurde berichtet, dass das Signalverhältnis zwischen ND oder GP und Kontrollregionen des Gehirns mit der Anzahl der GBCA-Gaben anstieg.⁶⁻⁹

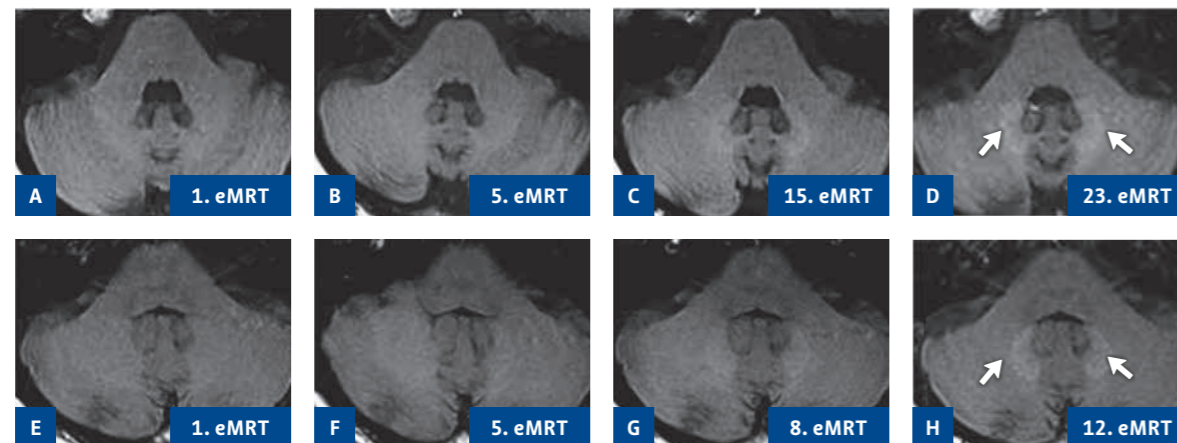


Abbildung 1 Progressive Zunahme der T1-Hyperintensität der Nuclei dentati des Kleinhirns bei Patienten mit multipler Sklerose und Hirnmetastasen.

A-D Axiale, native T1w-Aufnahmen der 1., 5., 15. und 20. gadoliniumverstärkten MRT (eMRT)-Scans mit Omniscan™ bei einer 23-jährigen Frau mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und Hirnmetastasen.

E-H Axiale, native T1w-Aufnahmen der 1., 5., 8. und 12. gadoliniumverstärkten eMRT-Scans mit Omniscan™ bei einem 33-jährigen Mann mit schubförmig remittierender MS.⁸

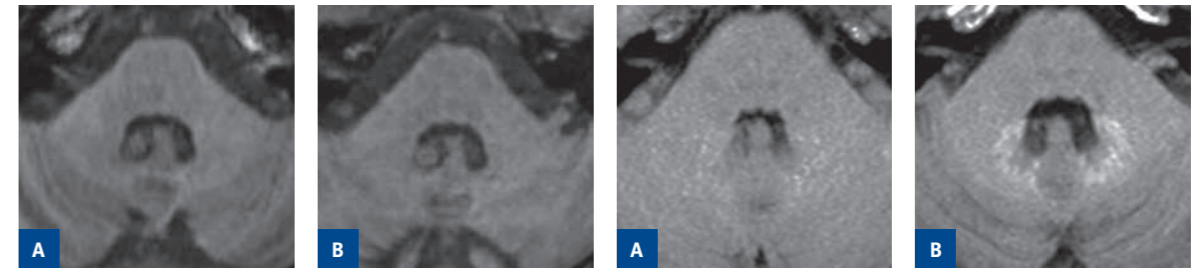


Abbildung 2 Gadovist® (a) vor, (b) nach 19 Gaben.¹⁶

Abbildung 3 MultiHance® (a) vor, (b) nach 16 Gaben.¹³

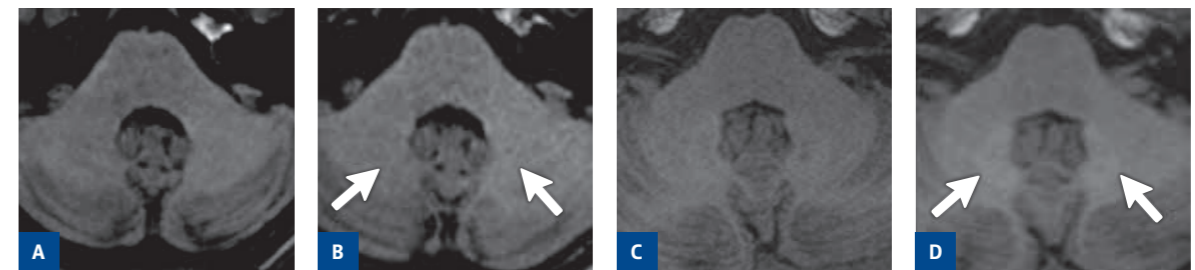


Abbildung 4 Dotarem® (a) vor, (b) nach 6 Gaben. Magnevist® (c) vor, (d) nach 6 Gaben.¹²

Ein wichtiger Schwerpunkt in der wissenschaftlichen Diskussion betrifft die Frage, ob alle oder nur einige GBCAs zu einer Signalerhöhung führen.

Die Abbildungen 2-4 zeigen Beispiele von Patienten, die mehrere Injektionen der makrozyklischen GBCAs Gadovist® bzw. Dotarem® oder der linearen organ-unspezifischen - GBCAs Magnevist® bzw. MultiHance® erhielten. Nach 6 bzw. 19 Gaben von Dotarem® oder Gadovist® wurde keine Zunahme des Signalverhältnisses zwischen ND und den umgebenden Hirnregionen beobachtet, während bei Magnevist® oder MultiHance® nach 6 bzw. 16 Gaben eine deutliche SI-Zunahme festgestellt wurde.^{12,13,16}

Gadoliniumablagerungen im Gehirn

Eine Wechselbeziehung zwischen SI und/oder Gd-Ablagerungen im Gehirn und der Nierenfunktion wurde nicht festgestellt. Die Befunde beschränken sich nicht auf Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion. Dies ist ein wichtiger Unterschied zu den Erkenntnissen bei der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF). In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass in der verfügbaren veröffentlichten Literatur keine nachteiligen Auswirkungen

auf die Gesundheit gemeldet werden, die mit der SI-Zunahme oder Gd-Ablagerungen im Gehirn in Zusammenhang gebracht werden könnten.

Die folgende Tabelle enthält eine Übersicht der wichtigsten Forschungsergebnisse aus Studien, in denen versucht wird, eine Verbindung zwischen verschiedenen GBCAs und einer SI-Zunahme oder Gd-Ablagerungen herzustellen.

	Makrozyklisch			Linear, nicht-organspezifisch				Linear organspezifisch
	Gadovist®	Dotarem®	ProHance®	OptiMARK™	Omniscan™	Magnevist®	MultiHance®	Primovist®
Kanda et al. ⁶	–	–	–	–	●	●	–	–
Errante et al. ⁸	–	–	–	–	●	–	–	–
Kanda II et al. ¹⁷	–	–	●	–	–	●	–	–
Quattrocchi et al. ⁹	–	–	–	–	●	–	–	–
McDonald et al. ¹⁵	–	–	–	–	●	–	–	–
Radbruch et al. ¹²	–	●	–	–	–	●	–	–
Kanda III et al. ¹⁴	–	–	●	–	●	●	–	–
Cao et al. ¹⁸	●	–	–	–	–	●	–	–
Ramalho et al. ¹⁰	–	–	–	–	●	–	●	–
Stojanov et al. ¹⁹	●	–	–	–	–	–	–	–
Adin et al. ⁷	●	–	●	●	●	●	●	–
Roberts/Holden ¹¹	–	–	–	–	–	●	–	–
Weberling et al. ¹³	–	–	–	–	–	–	●	–
Radbruch II et al. ¹⁶	●	–	–	–	–	–	–	–
Miller et al. ²⁰	–	–	–	–	–	●	–	–
Barbieri et al. ²¹	●	●	●	–	●	●	–	–
Murata et al. ²²	●	–	●	–	–	–	●	●

Tabelle 1 Literaturreview der Veröffentlichungen bis zum 14. Februar 2016.

Die farblichen Einträge in der Tabelle (grün, rot und gelb) entsprechen der Schlussfolgerung der Autoren über einen potentiellen Zusammenhang zwischen der wiederholten Gabe des betreffenden GBCA und einer Signalzunahme im Gehirn oder der Anwesenheit von Gadolinium im Gehirn. Folgende Schlussfolgerungen wurden getätigt:

- Die Autoren der Studie haben keine Signalintensitäts-(SI) Erhöhung oder Nachweis von Gadolinium im Gehirn mit dem Kontrastmittel beobachtet, mit dem die Studie durchgeführt wurde.
- Eine SI Erhöhung oder Nachweis von Gadolinium im Gehirn wurde in der Publikation berichtet und von den Autoren einem Kontrastmittel zugeordnet.
- In einer Publikation zu dieser Thematik erscheinen die Ergebnisse hinsichtlich der Zuordnung zu einem einzelnen Kontrastmittel fraglich, da z.B.
 - die Gabe anderer Kontrastmittel in einzelnen Patienten oder dem gesamten Kollektiv durch die Autoren selbst dokumentiert wurde
 - die Autoren die Ergebnisse ihrer Studie explizit selbst limitieren und potentiell verzerrende Faktoren offenlegen
 - erhebliche Zweifel an der Validität der Arbeit durch unabhängige dritte Autoren geäußert werden, die vorgelegten quantitativen Analysen teilweise in sich nicht ausreichend plausibel sind oder auf frühere Gaben von Kontrastmittel hinweisen.

Wie Tabelle 1 zu entnehmen ist, wurde über eine SI-Zunahme im DN und GP in erster Linie in Verbindung mit linearen nicht-organspezifischen GBCAs berichtet.^{8–10,12,13,17,18} Nur eine einzige Arbeit von Stojanov²³ deutet auf eine SI-Zunahme beim Einsatz eines makrozyklischen Kontrastmittels hin. Diese Arbeit wurde diskutiert^{24–27} und bezüglich ihrer Ergebnisse durch spätere Studien angefochten.^{16,18} Mehrere signifikante Beschränkungen der Stojanov-Studie – beispielsweise das Fehlen einer SI-Zunahme auf den in der Veröffentlichung zur Verfügung gestellten Aufnahmen, eine grenzwertige statistische Signifikanz, kein Ausschluss früherer Gaben anderer GBCAs, eine bereits bei der Ausgangsuntersuchung erhöhte Signalintensität und das Fehlen einer Kontrollgruppe – machen es im Wesentlichen unmöglich, aus dieser Studie solide Schlüsse zu ziehen.

Eine Veröffentlichung aus jüngster Zeit²² umfasste Berichte über explorative Daten zur Existenz von Gd im Gehirn. Es wird ferner berichtet, dass die Gd-Konzentrationen im Knochengewebe bei neun Patienten nach Anwendung verschiedener makrozyklischer und linearer Kontrastmitteln um ein Vielfaches höher waren. Die gemessenen Gd-Konzentrationen im Gehirn waren bei linearen Kontrastmitteln höher als bei den makrozyklischen. Die Studie wird durch das Fehlen einer ausreichenden Kontrolle auf Störfaktoren eingeschränkt. Hierzu zählen eine frühere Exposition mit anderen GBCAs und die unterschiedlichen Zeitabstände zwischen der GBCA-Gabe und der Entnahme der Gewebeprobe.

Ausgehend von dem Eindruck, dass die SI-Zunahme vorwiegend mit linearen organ-unspezifischen GBCAs zusammenhängt, wird in mehreren

Veröffentlichungen der Unterschied in der Stabilität dieser Mittel gegenüber makrozyklischen GBCAs als Ursache der durch bildgebende Verfahren gewonnenen Befunde erörtert.

An dieser Stelle sollte man sich jedoch vor Augen führen, dass einige grundlegende Fragen im Kontext der beobachteten SI-Zunahme bzw. Gd-Ablagerungen im Gehirn bisher nicht beantwortet wurden:

- ◆ Es ist nicht bekannt, ob die im Gehirn nachgewiesenen Gd-Ablagerungen intaktes Gd-Chelat oder eine andere molekulare Struktur darstellen. Daher ist nicht bekannt, ob die Stabilität des GBCA eine Rolle spielt.
- ◆ Nach unserem derzeitigen Kenntnisstand passieren GBCAs eine intakte Blut-Hirn-Schranke (BHS) nicht. Wir wissen nicht, ob dies revidiert werden muss und ob diesbezüglich in der Molekularstruktur des GBCA gründende Unterschiede bestehen.
- ◆ Es gibt derzeit keine veröffentlichten Daten die zeigen, dass die SI-Zunahme bzw. Gd-Konzentration im Gewebe im Zeitablauf konstant bleibt, wenn kein weiteres GBCA verabreicht wird.

Die Kontrastmittel-Forschungsgruppe von Bayer initiierte eine Reihe präklinischer Studien, mit denen neue Erkenntnisse gewonnen und Antworten auf die oben aufgeführten Fragen gefunden werden sollen.

Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass durch die Gadoliniumablagerung im Gehirn bisher weder Anzeichen oder Symptome nachteiliger Auswirkungen auf die Gesundheit noch histopathologischen Veränderungen ermittelt wurden.

Komplexstabilität von Gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln

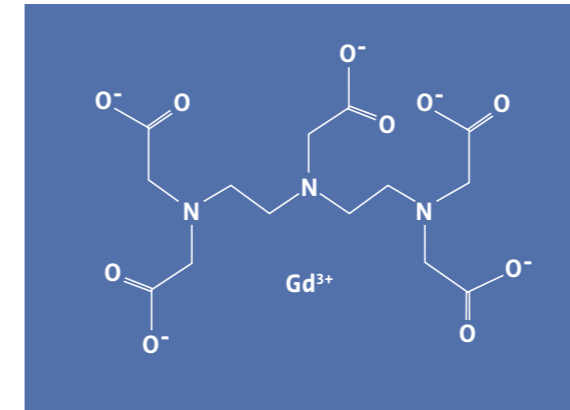
Obwohl noch zahlreiche grundlegender Fragen zur Stabilität von GBCAs und zur erhöhten SI ungeklärt sind, fassen wir im Folgenden einige relevante Punkte zusammen, über die man sich bei der Betrachtung der Stabilität von GBCAs im Klaren sein muss.

Die Wahrscheinlichkeit für die Freisetzung von Gd^{3+} -Ionen durch ein Gd-Chelat hängt insbesondere von der chemischen Struktur des Chelats und seiner jeweiligen Stabilität in vivo ab. GBCAs lassen sich anhand ihrer chemischen Struktur in zwei Gruppen unterteilen, nämlich lineare Gd-Chelate und makrozyklische Gd-Chelate.²⁸

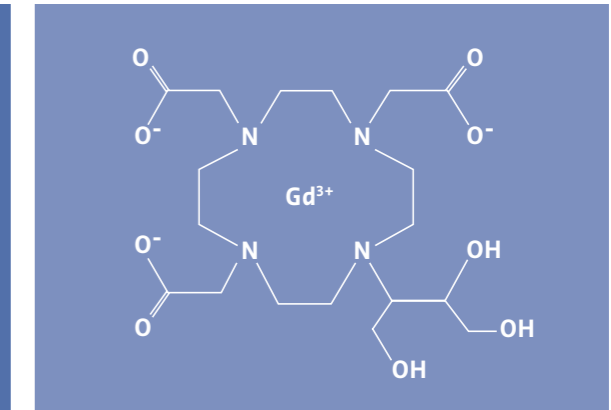
	Chemische Struktur (Ladung)	Proteinbindung	Halbwertszeit der Serumelimination	Eliminationsweg
Omniscan™ Gadodiamid	Lineare Chelate (nichtionisch)	Keine	~70 min	renal
OptiMARK™ Gadoversetamid	Lineare Chelate (nichtionisch)	Keine	103 min	renal
Magnevist® Gadopentetat-Dimeglumin	Lineare Chelate (ionisch)	Keine	90 min	renal
MultiHance® Gadobenat Dimeglumin	Lineare Chelate (ionisch)	<5%	72–102 min	renal ≥ 96 %, hepatobiliär ≤ 4 %
Primovist® Dinatriumgadoxetat	Lineare Chelate (ionisch)	<10%	50 min	renal 50 %, hepatobiliär 50 %
Ablavar® Gadofosveset Trisodium	Lineare Chelate (ionisch)	>85%	18,5 h	renal ≥91 %, hepatobiliär ≤9 %
Dotarem® Gadotersäure	Makrozyklische Chelate	Keine	96 min	renal
ProHance® Gadoteridol	Makrozyklische Chelate	Keine	96 min	renal
Gadovist® Gadobutrol	Makrozyklische Chelate	Keine	78–126 min	renal

Tabelle 2 Merkmale Gd-haltiger Kontrastmittel (Produktinformationen)

Lineare Gd-Chelate



Makrozyklische Gd-Chelate



Die Komplexstabilität linearer (offenkettiger) Chelate wird in erster Linie durch ihre thermodynamische (bei pH 14 geltender log K-Wert) und bedingte Komplexstabilität (log K_{cond} berechnet für pH 7,4 unter Verwendung der Protonierungskonstanten des Liganden) geprägt. Die thermodynamischen Stabilitätskonstanten beschreiben das Gleichgewicht zwischen Konzentrationen des Gd-Komplexes auf der einen und Konzentrationen des freien Gd^{3+} und freien Liganden auf der anderen Seite. Die Konstanten werden durch den Ladezustand des Liganden beeinflusst, d.h. ein ionischer Ligand erzielt eine stärkere Bindung an das Gd^{3+} -Kation als ein Ligand, der bei der Bindung an das Gd^{3+} -Ion zu einem neutralen Chelat führt.

- ◆ Nichtionische lineare Chelate zeichnen sich durch eine niedrigere Komplexstabilität und einen hohen Überschuss an freiem Liganden in ihrer Zusammensetzung aus.
- ◆ Ionische lineare Chelate zeichnen sich durch eine höhere Komplexstabilität und einen niedrigen Überschuss an freiem Liganden in ihrer Zusammensetzung aus.

Makrozyklische Chelate unterscheiden sich hinsichtlich der Kinetik der Komplexbildung und Komplexauflösung von linearen Chelaten.²⁹ Sowohl zur Herstellung als auch zur Trennung der Gd-Komplexe ist erhebliche Aktivierungsenergie erforderlich. Adäquater Parameter zur Beschreibung dieses kinetischen Prozesses ist die Halbwertszeit der Trennung, d. h. die für die Auflösung der Hälfte der Gd-Komplexe in Lösung benötigte Zeit.²⁹ Die thermodynamischen Stabilitätskonstanten dagegen können angesichts der extrem langen Halbwertszeit der Auflösung (extrapoliert > 1.000 Jahre bei pH 7,4) bei makrozyklischen GBCAs vernachlässigt werden.

- ◆ Aufgrund ihrer hohen kinetischen Inertheit sind makrozyklische Kontrastmittel unter physiologischen Bedingungen im Grunde inert.^{28,29}
- ◆ Es ist äußerst unwahrscheinlich, dass Unterschiede bei der Halbwertszeit der Auflösung in vitro relevante Unterschiede in vivo zur Folge haben.²⁹ Die extrapolierten Auflösungshalbwertszeiten unter physiologischen Bedingungen sind bei allen drei makrozyklischen GBCAs vergleichbar.

Präklinische Evidenz

Robert et al. beschrieben ein präklinisches Modell, das den klinischen Befunden einer T1w SI und Gd-Einlagerung im Gehirn ähnlich war.³⁰ Nach mehreren aufeinanderfolgenden Injektionen hoher Mengen von Omniscan™, nicht aber Dotarem®, wurde eine Signalzunahme in den tiefen Kleinhirnkernen des Rattengehirns beobachtet. Die in Hirngewebe-proben (Kleinhirnkern sowie Großhirnrinde und subkortikales Gehirn) gefundene Menge an Gadolinium war in der Omniscan™-Gruppe signifikant höher als in der Dotarem®-Gruppe. Das Gd war jedoch in beiden GBCA-Kategorien messbar. Der Gd-Gehalt im Gehirn nach Injektion von Dotarem® war zu niedrig, um eine MR-SI auszulösen.

Untersuchungen von Bayer

Diese Studienergebnisse sind von Bayer bestätigt worden. Jost et al.³¹ dehnten die Ergebnisse von Robert et al.³² zusätzlich zu Omniscan™ und Dotarem® auch auf MultiHance®, Magnevist® und Gadovist® aus. In den tiefen Kleinhirnkernen von Ratten wurde nach der intravenösen Gabe aller linearer organ-unzspezifischer -GBCAs eine Zunahme des T1w-Signals festgestellt, jedoch nicht nach der Anwendung makrozyklischer GBCAs.

Unabhängig vom Typ des injizierten GBCA wurde im Globus pallidus oder in der GP-Region keine SI-Zunahme festgestellt. Die Ergebnisse werden unten zusammengefasst.

T1-gewichtete Signalzunahme im Rattengehirn

Drei lineare organ-unzspezifische GBCAs und zwei makrozyklische GBCAs wurden systematisch im Hinblick auf eine T1w SI-Zunahme im Gehirn gesunder Wistar-Ratten (CrI:WI(Han)) verglichen. Untersucht wurden ionische, nichtionische und proteinbindende lineare organ-unzspezifische GBCAs (Magnevist®, Omniscan™, MultiHance®) sowie ionische und nichtionische makrozyklische GBCAs (Dotarem®, Gadovist®). Als Kontrollgruppe diente eine mit Kochsalzlösung behandelte Gruppe.

Das Dosierungsschema ist unten dargestellt. Die erweiterte Dosis von 2,5 mmol Gd/kg KG pro Injektion entspricht etwa dem Vierfachen der humanen Standarddosis, wenn man eine Normalisierung zur Körperoberfläche zwischen Ratte und Mensch zugrunde legt.

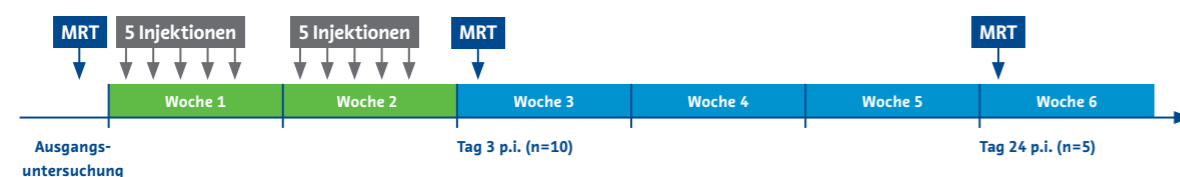


Abbildung 5 Studienaufbau und Dosierungsschema³¹

Die MR-Bildgebung erfolgte mit einem klinischen 1.5T Scanner (Siemens Avanto), einer speziellen Rattenkopfspule, einem T1w 3D-Turbo-Spin-Echo (TR = 500 ms, TE = 19 ms) mit einer räumlichen Auflösung von 0,3 × 0,3 × 0,8 mm³.

Die MRT bei Ratten zeigte bereits drei Tage nach der letzten von zehn täglichen GBCA-Injektionen eine SI in den tiefen Kleinhirnkernen. Das verstärkte Signal war auch 24 Tage nach der letzten GBCA-Gabe noch evident. Im GP wurde keine SI beobachtet. Für die semi-quantitative Auswertung wurden die Aufnahmen von zwei erfahrenen Auswertern gelesen und in den interessierenden Bereichen (ROI), d.h. Nuclei und

Brücken im Kleinhirn, dem Globus pallidus und dem Thalamus (beide Hemisphären), wie unten abgebildet Messpunkte platziert.

Die SI-Verhältnisse zwischen Kernen/Brücken im Kleinhirn und GP/Thalamus wurden ausgewertet. Anhand des zweiseitigen Student-t-Tests wurde hinsichtlich des Zeitverlaufs innerhalb einer GBCA-Gruppe eine statistische Analyse der Daten durchgeführt und anhand des zweifachen ANOVA- und Bonferroni-post-hoc-Tests erfolgte ein Vergleich zwischen GBCA-Gruppen und einer Kontrollgruppe.

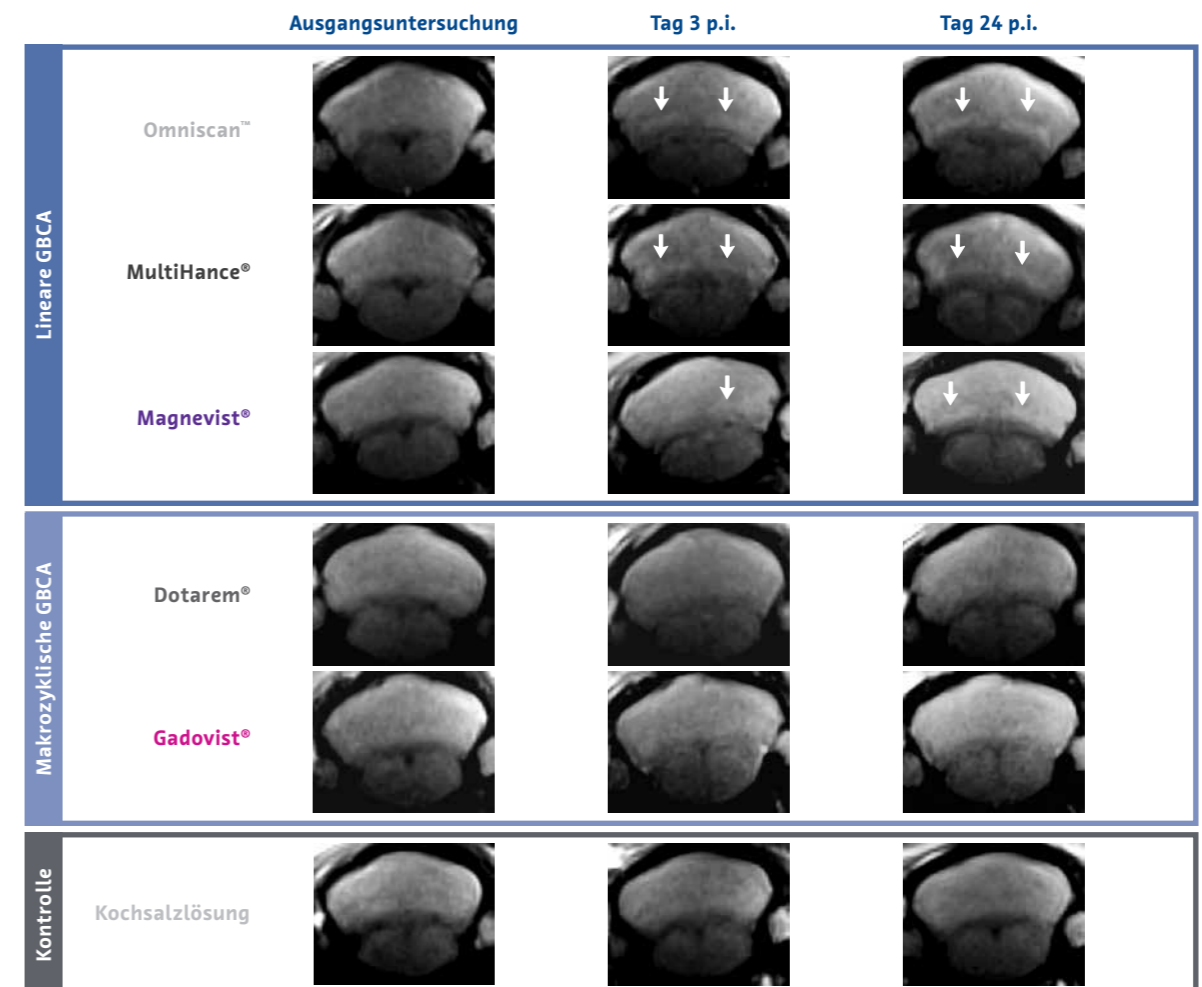


Abbildung 6 T1w MRT eines Rattengehirns (Kleinhirn) vor (Ausgangsuntersuchung) und nach (Tag 3/Tag 24 p.i.) mehreren Injektionen hoher GBCA-Dosen.³¹

Gadoliniumablagerungen im Gehirn

Bei den linearen organ-unzspezifischen GBCAs Omniscan™, MultiHance® und in einem geringeren Umfang bei Magnevist® wurden 3 und 24 Tage p.i. erhöhte Signalintensitäten im Kleinhirnkern beobachtet. Nach der Gabe der makrozyklischen GBCAs Gadovist® und Dotarem® oder Kochsalzlösung waren zu keinem Zeitpunkt Signalveränderungen sichtbar.

Abbildung 6 zeigt repräsentative Aufnahmen für alle Versuchsgruppen und Zeitpunkte.

Die Ergebnisse der quantitativen Analyse des Signalintensitätsverhältnisses von Kleinhirnkern/-brücke für die drei Zeitpunkte sind in Abbildung 7 zusammengefasst.

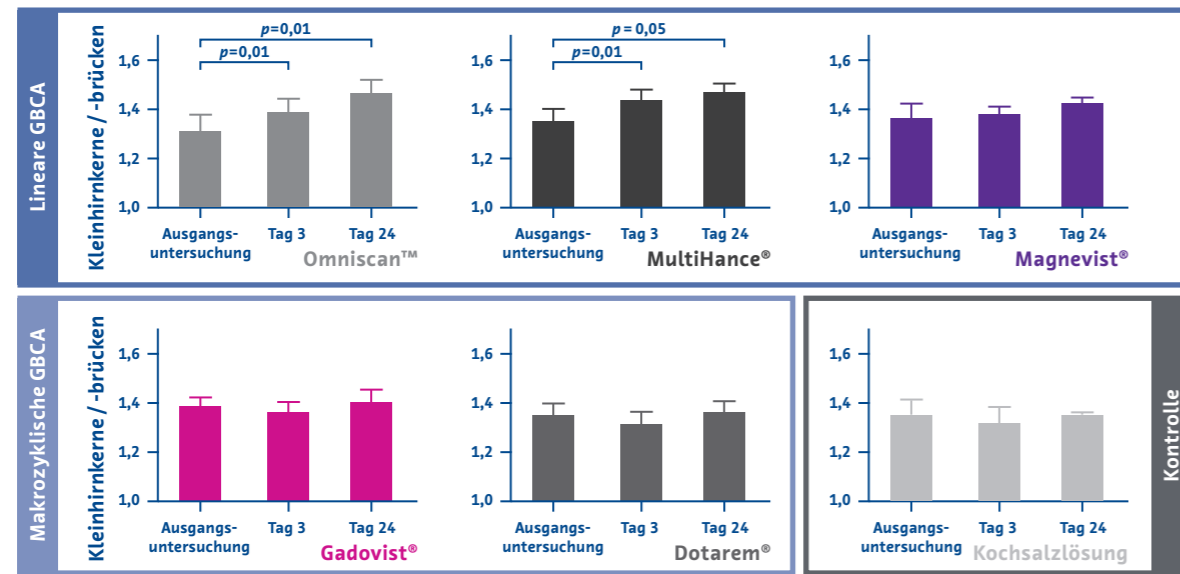


Abbildung 7 Intensitätsverhältnis tiefer Kleinhirnkern gegenüber Kleinhirnbrücken bei Ratten. Nach der Gabe von Gadovist® Dotarem® oder Kochsalzlösung waren keine Veränderungen des Intensitätsverhältnisses sichtbar.³¹

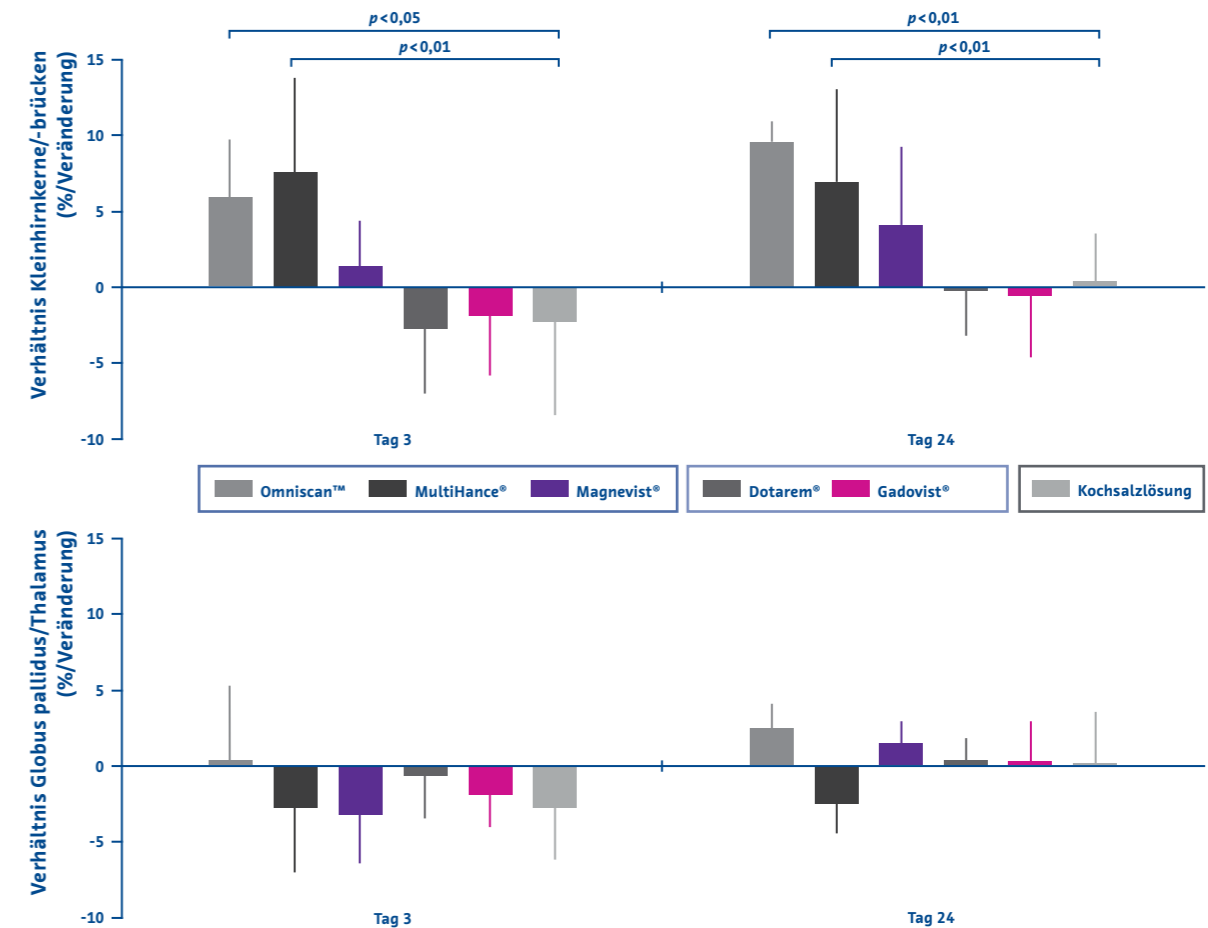


Abbildung 8 Veränderung der Signalintensität vor und nach GBCA-Gabe: tiefe Kleinhirnkern/-brücken und Globus pallidus/Thalamus. In den MRT-Scans von Ratten, die Gadovist®, Dotarem® oder Kochsalzlösung erhielten, wurden keine gegenüber der Ausgangsuntersuchung erhöhten SI-Verhältnisse in den Kleinhirnkernen/-brücken beobachtet.³¹

Abbildung 8 zeigt die prozentuale Veränderung der Signalintensität in den Kleinhirnkernen/-brücken sowie dem Globus pallidus/Thalamus vor und nach der GBCA-Gabe.

Ein statistischer Vergleich innerhalb der Versuchsgruppen ergab bei Omniscan™ und MultiHance® an Tag 3 und 24 p.i. gegenüber der Ausgangsuntersuchung signifikant erhöhte SI-Verhältnisse in den Kleinhirnkernen/-brücken. Am Tag 24 p.i. wies Omniscan™ mit 9,6 % die höchste Zunahme des SI-Verhältnisses in den Kleinhirnkernen/-brücken gegenüber der Ausgangsuntersuchung auf. Zwischen Tag 3 und 24 p.i. wurden bei diesen Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Bei Magnevist® wurde nur an Tag 24 p.i. eine moderate, aber nicht signifikante, Zunahme bei den SI-Verhältnissen in den Kleinhirnkernen/-brücken beobachtet. In den MRT-Scans von Ratten, die Gadovist®, Dotarem® oder Kochsalzlösung erhielten, wurden keine gegenüber der Ausgangsuntersuchung erhöhten SI-Verhältnisse in den Kleinhirnkernen/-brücken beobachtet. Bezüglich des Globus pallidus war bei keiner Gruppe in den MRT-Scans eine Signalzunahme zu erkennen. Die quantitative Auswertung des Signalintensitätsverhältnisses von Globus pallidus/Thalamus ergab weder im Vergleich zwischen Versuchsgruppen und der Kontrollgruppe noch im Zeitablauf signifikante Veränderungen.

Gadoliniumablagerungen im Gehirn

Präklinische Studie - Retention im ZNS und in der Haut³³

In einer zweiten Studie zur Untersuchung der Ablagerung von Gadolinium im Gehirn von Ratten erhielten die Tiere mehrere Gaben der linearen GBCAs Omniscan™ und Magnevist® sowie der makrozyklischen GBCAs ProHance® und Gadovist®. Das Dosierungsschema ist in Abbildung 9 dargestellt. Pro Injektion wurden 2,5 mmol Gd/kg Körpergewicht verabreicht, was dem 25-Fachen der klinischen Dosis beim Menschen entspricht. Jedes Tier erhielt 20 Injektionen.

Einige der Tiere, denen Omniscan™ injiziert worden war, zeigten sowohl makroskopisch als auch histologisch erkennbare NSF-artige Hautläsionen. Diese Beobachtung deckt sich mit der zuvor veröffentlichten präklinischen NSF-Studien^{33,34} und unterstreicht, dass das Modell in der Lage ist, mit der Stabilität zusammenhängende Wirkungen, sofern solche existieren, zumindest in der Haut zuverlässig nachzuweisen und dass es folglich zur Untersuchung dieser Wirkungen geeignet ist.

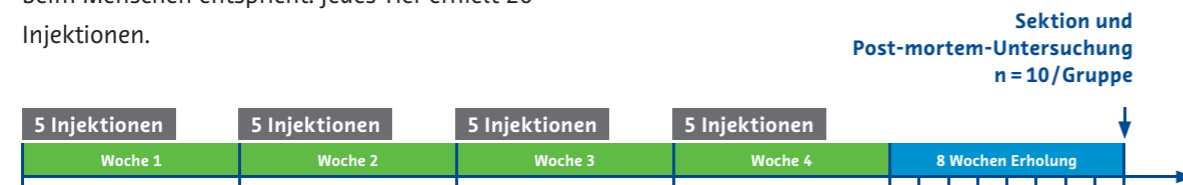
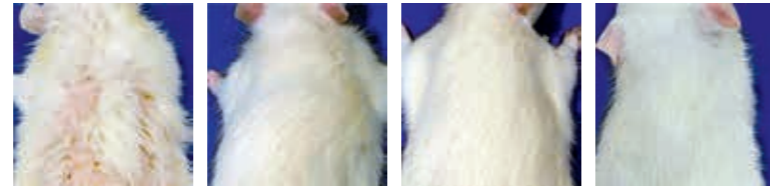


Abbildung 9 Dosierung



Gruppe	Omniscan™	Magnevist®	ProHance®	Gadovist®
Erwartete Gadoliniumfreisetzung (% des gesamten Gd3+ nach 15 T in menschlichem Serum, 37° C, pH 7,4)	20 (17–20)%	1.9 (1,2–2,0)%	<LOD*	<LOD*
Makroskopisch sichtbare, NSF-artige Hautläsionen (Anzahl Tiere)	4/10	0/10	0/10	0/10

Tabelle 3 Fotografien von Ratten vor der Sektion und erwartete Gadolinium-Freisetzung. Nephrogener systemischer Fibrose (NSF) ähnliche Hautläsionen wurden nur in der Gadodiamid-Gruppe beobachtet. *LOD = Nachweisgrenze

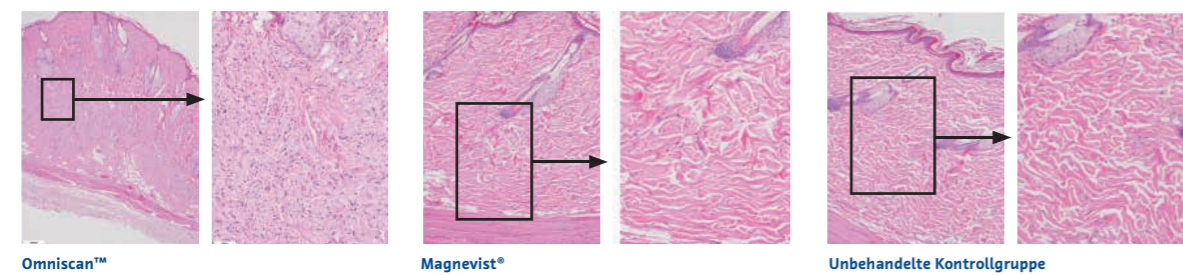
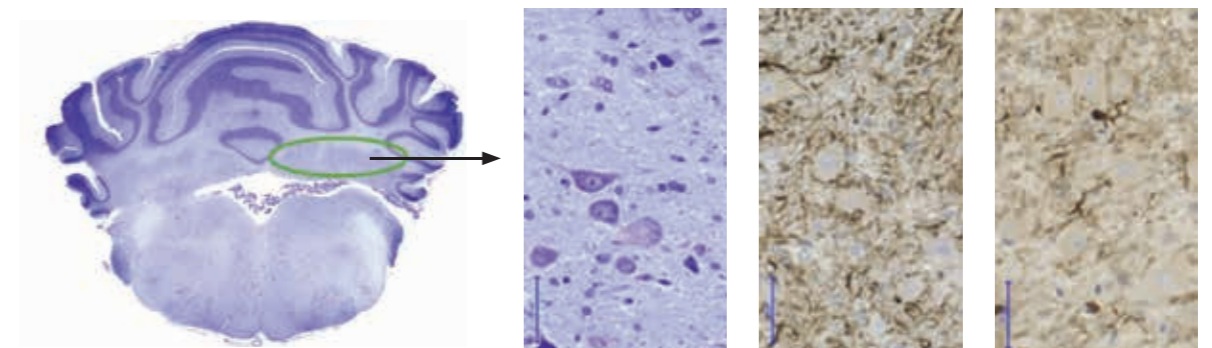


Abbildung 10 Histologische Ergebnisse der Haut (n=3/10). In 2/3 Tieren, die Omniscan™ erhielten, lagen in der Subkutis Fibrose, mononuklearer Zellinfiltration und nephrogener systemischer Fibrose (NSF) ähnliche Hautläsionen vor. In der mit Magnevist® behandelten Gruppe und der unbehandelten Kontrollgruppe ließen sich keine Schädigungen nachweisen.

Anders als in der Haut wurden im Gehirn von Ratten, denen Omniscan™ injiziert worden war, keine histologisch evidenten Veränderungen gefunden. Siehe dazu die unten abgebildeten, gefärbten Hirnschnitte (Nissl-Färbung) von Tieren aus der Kontrollgruppe

im Vergleich zu Tieren aus der Omniscan™-Gruppe. Die Injektion von Magnevist®, ProHance® oder Gadovist® führte zudem zu keinerlei histologischen Abweichungen.

Kontrolle



Omniscan™

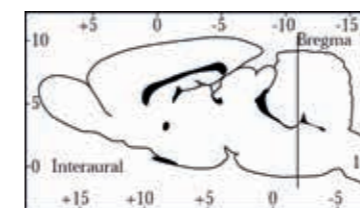
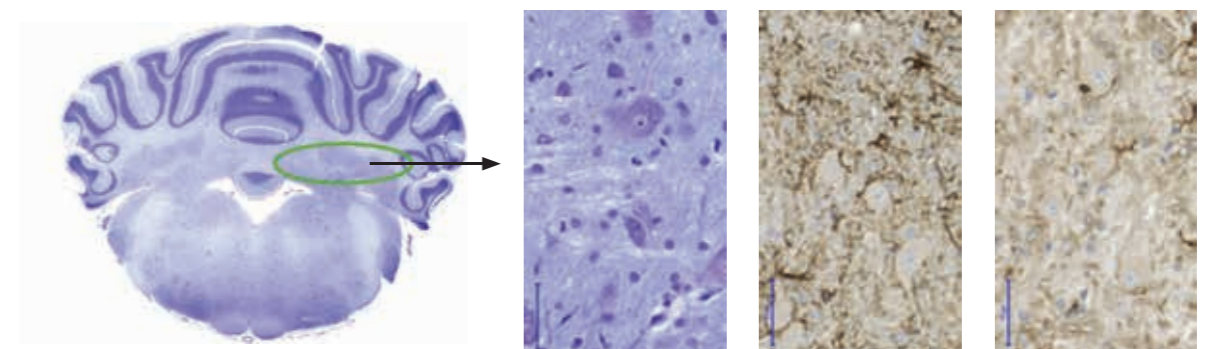


Abbildung 11 Im Bereich der Kleinhirnerne (grüne Kreise) ließen sich mit histologischen Routineuntersuchen (rechteckige Bilder rechts) keine morphologischen Veränderungen nachweisen; Färbung: Nissl-Färbung (löst neuronale Strukturen auf), Immunhistochemie zeigt Astrozyten (GFAP) und Mikroglia (Iba1); die gefärbten Hirnschnitte befinden sich am Punkt Bregma-11.

Gadoliniumablagerungen im Gehirn

In einer Linie mit klinischen Befunden wurde jedoch festgestellt, dass Omniscan™ und Magnevist® in Rattenhirnen nach wiederholten, hoch dosierten GBCA-Gaben bis zu 8 Wochen lang eingelagert werden.³⁰⁻³² In dieser Studie wurde das ganze Gehirn für den Gd-Nachweis ausgewertet.

Die Menge der im Rattenhirn eingelagerten linearen GBCAs bewegt sich in einer Größenordnung von 0,0002 % ID/g der injizierten Dosis. Dies ist mit der im Skelettmuskel gefundenen Menge an Omniscan™ vergleichbar, aber um zwei Größenordnungen niedriger als in der Haut.

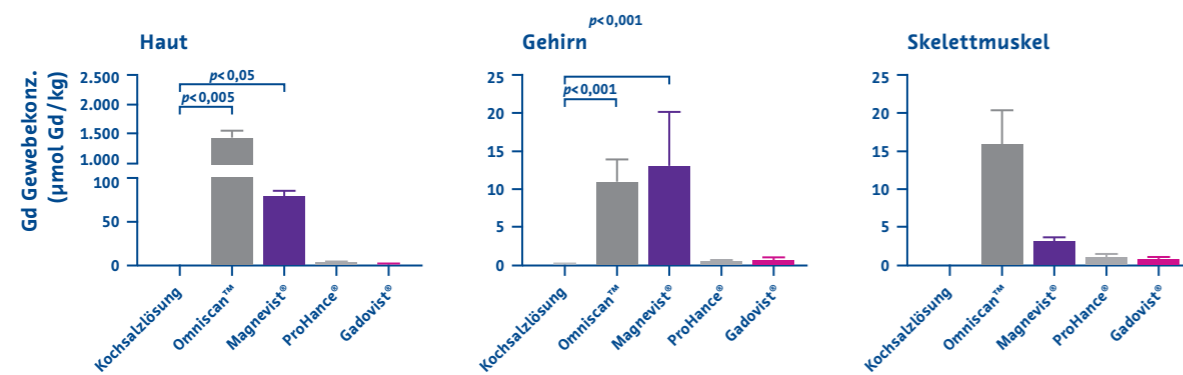


Abbildung 12 ICP-MS-Ergebnisse; für verschiedene GBCAs wird die Gd-Konzentration im Gewebe (µmol Gd/kg Gewebe) von Haut, Gehirn und Skelettmuskel angegeben.³³

Zur Ergänzung der MR-Bildgebungsstudien an Ratten und zur Lokalisierung des in Rattengehirnen eingelagerten Gd wurde an gefrorenen Rattenhirnschnitten eine Laserablation-ICP-Massenspektrometrie durchgeführt. Interessanterweise wurde Gd nach der Gabe linearer organ-unzspezifischer GBCAs sowohl in den tiefen Kleinhirnkernen als auch in weiteren Regionen der Kleinhirnrinde gefunden, nicht aber nach der Gabe makrozyklischer GBCAs.

Bayer setzt seine präklinischen Studien fort, um den Mechanismus für die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke und die Bildung von Gd-Molekülen im Gehirn zu klären.

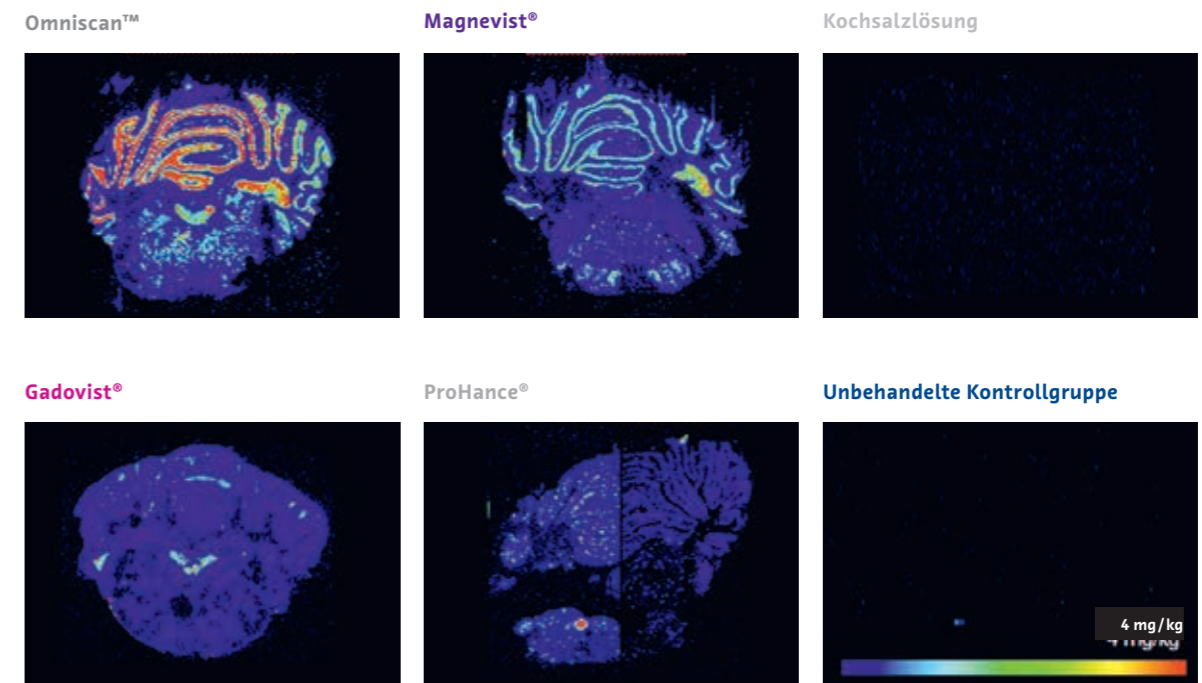


Abbildung 13 Verteilung von Gd im Rattenhirngewebe, dargestellt mittels Laserablation-ICP-Massenspektrometrie; der Farbcode gibt Gd-Spiegel zwischen 0 und 4 oder mehr mg Gd/kg wieder. Zur Orientierung wird eine Skizze des Gehirns gezeigt.³³

Zusammenfassung

Zusammenfassung aktueller klinischer und präklinischer Forschungsergebnisse zur erhöhten Signalintensität und Gd-Ablagerung im Gehirn sowie Empfehlungen für die klinische Anwendung von GBCAs

Im ND und GP von Patienten, die 4 – 6 oder mehr Injektionen linearer organ-unspezifischer GBCAs erhielten, wurde auf nativen T1w-Aufnahmen des Gehirns eine erhöhte SI beobachtet.

- ◆ Die T1w SI-Zunahme im Gehirn von Patienten steht in einem proportionalen Zusammenhang mit der Exposition durch lineare organ-unspezifische GBCAs.
- ◆ Die SI-Verstärkung bzw. die Gd-Ablagerungen stehen weder in einer Wechselbeziehung zur Nierenfunktion noch beschränken sie sich auf Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion.
- ◆ Es wird ein Zusammenhang gesehen mit linearen organ-unspezifischen GBCAs und Gd-Ablagerungen im Gehirn, die bei Autopsien entdeckt wurden.

Bei makrozyklischen GBCA war die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs mit einer T1w SI-Zunahme viel geringer.

Die klinischen Befunde konnten in präklinischen Studien zum größten Teil bestätigt werden.

- ◆ Eine bis zu 24 Tage anhaltende SI-Zunahme in den Kleinhirnkernen von Ratten wurde nach wiederholten, hoch dosierten Gaben linearer organ-unspezifischer Gd-Kontrastmittel festgestellt, nicht aber bei makrozyklischen GBCAs.
- ◆ Im Gegensatz zu klinischen Berichten wurde im GP von Ratten bei linearen organ-unspezifischen GBCAs keine erhöhte SI beobachtet.

Der chemische Aufbau der Gd-Ablagerungen ist unbekannt. Dasselbe gilt auch für den Mechanismus zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke sowie die Frage der Elimination, wenn kein weiteres Gd-haltiges Kontrastmittel verabreicht wird. All diese Fragen sind Gegenstand aktiver Forschung bei Bayer.

Anhand der verfügbaren Informationen und Erkenntnisse gibt es derzeit keine Anzeichen einer möglichen klinischen Auswirkung oder Hinweise auf nachteilige Wirkungen für die Gesundheit im Zusammenhang mit den Gd-Ablagerungen im Gehirn.

Empfehlungen

- ◆ Die niedrigste wirksame Kontrastmitteldosis verwenden.
- ◆ Unnötige Wiederholungen von Kontrastmittelverstärkten MRT-Untersuchungen vermeiden.

Abkürzungen

BHS	Blut-Hirn-Schranke
HM	Hirnmetastasen
ND	Nucleus dentatus
GBCA	gadoliniumhaltiges Kontrastmittel (gadolinium based contrast agent)
Gd	Gadolinium
GP	Globus pallidus
ICP-MS	induktiv gekoppelte Plasma-Massenspektroskopie (inductively coupled plasma mass spectroscopy)
mmol/kg KG	Millimol/Kilogramm Körpergewicht
eMRT	kontrastmittelverstärkte (enhanced) Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NSF	nephrogene systemische Fibrose
ROI	interessierende Region (region of interest)
SI	Signalintensität
T	Tesla
T1w	T1-gewichtet
Th	Thalamus

Literaturverzeichnis

- 1 **Roccatagliata L, Vuolo L, Bonzano L, et al.** Multiple sclerosis: hyperintense dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images is associated with the secondary progressive subtype. *Radiology*. 2009;251(2):503–510.
- 2 **Popescu BF, Robinson CA, Rajput A, et al.** Iron, copper, and zinc distribution of the cerebellum. *Cerebellum*. 2009;8(2):74–79.
- 3 **Valdés Hernández Mdel C, Maconick LC, Tan EM, Wardlaw JM.** Identification of mineral deposits in the brain on radiological images: a systematic review. *Eur Radiol*. 2012;22(11):2371–2381.
- 4 **Kasahara S, Miki Y, Kanagaki M, et al.** Hyperintense dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images is associated with a history of brain irradiation. *Radiology*. 2011;258(1):222–228.
- 5 **Brunberg JA, Kanal E, Hirsch W, Van Thiel DH.** Chronic acquired hepatic failure: MR imaging of the brain at 1.5 T. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991;12(5):909–914.
- 6 **Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, et al.** High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology*. 2014;270(3):834–841.
- 7 **Adin ME, Kleinberg L, Vaidya D, et al.** Hyperintense Dentate Nuclei on T1-Weighted MRI: Relation to Repeat Gadolinium Administration. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(19):1859–1865.
- 8 **Errante Y, Cirimele V, Mallio CA, et al.** Progressive increase of T1 signal intensity of the dentate nucleus on unenhanced magnetic resonance images is associated with cumulative doses of intravenously administered gadodiamide in patients with normal renal function, suggesting dechelation. *Invest Radiol*. 2014;49(10):685–690.
- 9 **Quattrocchi CC, Mallio CA, Errante Y, et al.** Gadodiamide and Dentate Nucleus T1 Hyperintensity in Patients With Meningioma Evaluated by Multiple Follow-Up Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Examinations With No Systemic Interval Therapy. *Invest Radiol*. 2015;50(7):470–472.
- 10 **Ramalho J, Castillo M, AlObaidy M, et al.** High Signal Intensity in Globus Pallidus and Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Evaluation of Two Linear Gadolinium-based Contrast Agents. *Radiology*. 2015;276(3):836–844.
- 11 **Roberts DR, Holden KR.** Progressive increase of T1 signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images in the pediatric brain exposed to multiple doses of gadolinium contrast. *Brain Dev*. 2016;38(3):331–336.
- 12 **Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, et al.** Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. *Radiology*. 2015;275(3):783–791.
- 13 **Weberling LD, Kieslich PJ, Kickingereder P, et al.** Increased Signal Intensity in the Dentate Nucleus on Unenhanced T1-Weighted Images After Gadobenate Dimeglumine Administration. *Invest Radiol*. 2015;50(11):743–748.
- 14 **Kanda T, Fukusato T, Matsuda M, et al.** Gadolinium-based Contrast Agent Accumulates in the Brain Even in Subjects without Severe Renal Dysfunction: Evaluation of Autopsy Brain Specimens with Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy. *Radiology*. 2015;276(1):228–232.
- 15 **McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, et al.** Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology*. 2015;275(3):772–782.
- 16 **Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, et al.** High-Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-Weighted Images: Evaluation of the Macrocytic Gadolinium-Based Contrast Agent Gadobutrol. *Invest Radiol*. 2015;50(12):805–810.
- 17 **Kanda T, Osawa M, Oba H, et al.** High Signal Intensity in Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Association with Linear versus Macrocytic Gadolinium Chelate Administration. *Radiology*. 2015;275(3):803–809.
- 18 **Cao Y, Huang DQ, Shih G, Prince MR.** Signal Change in the Dentate Nucleus on T1-Weighted MR Images After Multiple Administrations of Gadopentetate Dimeglumine Versus Gadobutrol. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;206(2):414–419.
- 19 **Stojanov DA, Aracki-Trenkic A, Vojinovic S, et al.** Increasing signal intensity within the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1W magnetic resonance images in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: correlation with cumulative dose of a macrocytic gadolinium-based contrast agent, gadobutrol. *Eur Radiol*. 2016;26(3):807–815.
- 20 **Miller JH, Hu HH, Pokorney A, et al.** MRI Brain Signal Intensity Changes of a Child During the Course of 35 Gadolinium Contrast Examinations. *Pediatrics*. 2015;136(6):e1637–1640.
- 21 **Barbieri S, Schroeder C, Froehlich JM, et al.** High signal intensity in dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images in three patients with impaired renal function and vascular calcification. *Contrast Media Mol Imaging*. 2016;11(3):245–250.
- 22 **Murata N, Gonzalez-Cuyar LF, Murata K, et al.** Macrocytic and Other Non-Group 1 Gadolinium Contrast Agents Deposit Low Levels of Gadolinium in Brain and Bone Tissue: Preliminary Results From 9 Patients With Normal Renal Function. *Invest Radiol*. 2016 Feb 8. [Epub ahead of print]
- 23 **Stojanov DA, Aracki-Trenkic A, Vojinovic S, et al.** Increasing signal intensity within the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1W magnetic resonance images in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: correlation with cumulative dose of a macrocytic gadolinium-based contrast agent, gadobutrol. *Eur Radiol*. 2016;26(3):807–815.
- 24 **Agris J, Pietsch H, Balzer T.** What Evidence Is There That Gadobutrol Causes Increasing Signal Intensity within the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1W MRI in Patients with RRMS? *Eur Radiol*. 2016;26(3):816–817.
- 25 **Stojanov DA.** Reply to Letter to the Editor re: Increasing signal intensity within the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1W magnetic resonance images in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Correlation with cumulative dose of a macrocytic gadolinium-based contrast agent, gadobutrol. *Eur Radiol*. 2016;26(3):818–819.
- 26 **Runge VM.** Macrocytic Versus Linear Gadolinium Chelates. *Invest Radiol*. 2015;50(12):811.

Gadoliniumablagerungen im Gehirn

- 27 **Runge VM.** Safety of the Gadolinium-Based Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging, Focusing in Part on Their Accumulation in the Brain and Especially the Dentate Nucleus. *Invest Radiol.* 2016;51(5):273–279.
- 28 **Frenzel T, Lengsfeld P, Schirmer H, et al.** Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 degrees C. *Invest Radiol.* 2008;43(12):817–828.
- 29 **Schmitt-Willich H.** Stability of linear and macrocyclic gadolinium based contrast agents. *Br J Radiol.* 2007;80(955):581–582; author reply 584–585.
- 30 **Robert P, Lehericy S, Grand S, et al.** T1-Weighted Hypersignal in the Deep Cerebellar Nuclei After Repeated Administrations of Gadolinium-Based Contrast Agents in Healthy Rats: Difference Between Linear and Macrocyclic Agents. *Invest Radiol.* 2015;50(8):473–480.
- 31 **Jost G, Lenhard DC, Sieber MA, et al.** Weighted Images in the Rat Brain After Repeated, Extended Doses of Gadolinium-Based Contrast Agents: Comparison of Linear and Macrocyclic Agents. *Invest Radiol.* 2016;51(2):83–89.
- 32 **Robert P, Violas X, Grand S, et al.** Linear Gadolinium-Based Contrast Agents Are Associated With Brain Gadolinium Retention in Healthy Rats. *Invest Radiol.* 2016;51(2):73–82.
- 33 **Lohrke J.** Gadolinium Deposition in Skin and Brain after Multiple, Extended Doses of Linear and Macrocyclic Gadolinium Chelates in Rats. *Radiological Society of North America;* 2015.
- 34 **Sieber MA, Lengsfeld P, Frenzel T, et al.** Preclinical investigation to compare different gadolinium-based contrast agents regarding their propensity to release gadolinium in vivo and to trigger nephrogenic systemic fibrosis-like lesions. *Eur Radiol.* 2008;18(10):2164–2173.
- 35 **Pietsch H, Lengsfeld P, Jost G, et al.** Long-term retention of gadolinium in the skin of rodents following the administration of gadolinium-based contrast agents. *Eur Radiol.* 2009;19(6):1417–1424.

Gadovist® 1,0 mmol/ml Injektionslösung; **Gadovist®** 1,0 mmol/ml Injektionslösung in Fertigspritzen/Patronen. **Wirkstoff:** Gadobutrol. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 1 ml Injektionslg. enthält 604,72 mg Gadobutrol (entspr. 1,0 mmol Gadobutrol bzw. 157,25 mg Gadolinium). **Sonstige Bestandteile:** Calcobutrol-Natrium, Trometamol, Salzsäure u. Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Gadovist ist ein Diagnostikum u. indiziert für Erwachsene u. Kinder jeden Alters (inkl. reifer Neugeborener) zur Kontrastverstärkung b. der kranialen u. spinalen MRT u. der Magnetresonanztomographie (CE-MRA), kontrastverstärkte MRT der Leber o. Nieren b. Pat. m. nachgewiesenen fokalen Läsionen o. bei dringendem Verdacht auf solche, um diese als benigne o. maligne zu klassifizieren. Gadovist kann auch für bildgebende MR-Untersuchungen pathologischer Strukturen im gesamten Körper eingesetzt werden. Es erleichtert die Visualisierung abnormaler Strukturen o. Läsionen u. ermöglicht die Differenzierung zwischen gesundem u. pathologischem Gewebe. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff o. einen der sonst. Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Häufig: Kopfschmerz, Übelkeit. Gelegentlich: Überempfindlichkeit/Anaphylaktoide Reaktion* (z.B. Anaphylaktoide Schock*, Kreislaufkollaps*, Atemstillstand*, Lungenödem*, Bronchospasmus, Zyanose, oropharyngeale Schwellung*, Larynxödem, Hypotonie*, Blutdruckanstieg, Thoraxschmerzen, Urtikaria, Gesichtsoedem, Angioödem, Konjunktivitis, Augenlidödem, Flushing, Hyperhidrose, Husten, Niesen, Brennen der Haut u. Schleimhäute, Blässe), Schwindel, Dysgeusie, Parästhesie, Dyspnoe*, Erbrechen, Erythem, Pruritus (einschl. generalisierter Pruritus), Ausschlag (einschl. generalisierter, makulärer, papulöser, juckender Ausschlag), Reaktion an der Injektionsstelle, Hitzegefühl. Selten: Bewusstseinsverlust*, Konvulsion, Parosmie, Tachykardie, Palpitation, Mundtrockenheit, Unwohlsein, Kältegefühl. Häufigkeit nicht bekannt: Herz-Kreislauf-Stillstand*, Einzelfälle einer Nephrogenen systemischen Fibrose (NSF). Bei Pat. mit allerg. Disposition kommt es häufiger als bei anderen zu Überempfindlichkeitsreakt. Nach Anw. wurden Schwank. d. Nierenfunkt.parameter inkl. Anstieg Serumkreatinin beobachtet. *Es gibt Berichte mit lebensbedrohlichem u./o. tödlichem Ausgang zu diesen Nebenw. **Besondere Hinweise:** Wie auch bei anderen intravenösen Kontrastmitteln können im Zusammenhang m. Gadovist anaphylaktoide/Überempfindlichkeits- o. andere idiosynkratische Reakt. auftreten, die charakterisiert sind durch kardiovaskuläre, respiratorische o. kutane Manifestationen bis hin zu schweren Reaktionen, einschl. Schock. Das Risiko derartiger Reakt. kann höher sein bei: vorherigen Reaktionen auf Kontrastmittel, bekanntem Asthma bronchiale, allergischer Prädisposition. Im Zusammenhang m. d. Anw. einiger Gadolinium-haltiger Kontrastmittel wurde b. Pat. m. akuter o. chron. schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) über eine NSF berichtet. Ein besonderes Risiko besteht b. Pat., die sich einer Lebertransplantation unterziehen, da die Inzidenz eines akuten Nierenversagens in dieser Gruppe hoch ist. Da die Möglichkeit besteht, dass m. Gadovist eine NSF auftritt, sollte es daher bei Pat. m. schwerer Einschränkung d. Nierenfunktion u. b. Pat. i. d. perioperativen Phase einer Lebertransplantation vermieden werden, es sei denn, die diagnostische Information ist notwendig u. kann m. einer MRT ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden. Eine Hämodialyse kurz nach d. Anwendung v. Gadovist kann nützlich sein, um Gadovist aus dem Körper zu entfernen. Es gibt keine Hinweise dafür, dass d. Einleitung einer Hämodialyse z. Prävention o. Behandlung einer NSF bei nicht bereits dialysierten Patienten geeignet ist. Wegen der unreifen Nierenfunktion bei Neugeborenen bis zum Alter von 4 Wochen u. bei Säuglingen bis zu einem Alter v. 1 Jahr sollte Gadovist bei diesen Pat. nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden. Das Abziehetikett zur Rückverfolgung auf den Durchstechflaschen/Flaschen bzw. Fertigspritzen/Patronen ist auf die Patientenakte zu kleben, um eine genaue Dokumentation des verwendeten Gadolinium-haltigen Kontrastmittels sicherzustellen. Die verwendete Dosis ist ebenfalls anzugeben. Falls elektronische Patientenakten verwendet werden, sind Arzneimittelbezeichnung, Chargenbezeichnung u. Dosis darin zu dokumentieren. Ausführlichere Informationen sind in den Fachinformationen der Produkte enthalten. **Stand:** Gadovist® 1,0 mmol/ml Injektionslösung: FI/23, 05/2016. Gadovist® 1,0 mmol/ml Injektionslösung in Fertigspritzen/Patronen: FI/20, 05/2016 **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Vital GmbH, D-51368 Leverkusen.

Primovist® 0,25 mmol/ml Injektionslösung, Fertigspritze. **Wirkstoff:** Dinatriumgadoxetat. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 1 ml Injektionslg. enthält 181,43 mg Dinatriumgadoxetat (Gd-E0B-DTPA Dinatrium). **Sonstige Bestandteile:** Trinitriumcaloxetat, Salzsäure (z. pH-Einstell.), Natriumhydroxid (z. pH-Einstell.), Trometamol u. Wasser f. Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Detektion und Charakterisierung v. fokalen Leberläsionen in der T1-gewichteten Magnetresonanztomographie (MRT). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen d. Wirkstoff o. einen d. sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Verzögerte allergoide Reakt. selten beobachtet. Häufig: Kopfschmerzen, Übelkeit. Gelegentlich: Schwindel, Dysgeusie, Parästhesie, Parosmie, Blutdruckanstieg, Flush, Dyspnoe, Erbrechen, Mundtrockenheit, Ausschlag, Pruritus (generalisiert, Juckreiz am Auge), Rückenschmerzen, Brustschmerzen, Reakt. a. d. Injektionsstelle, Hitzegefühl, Schüttelfrost, Müdigkeit, Befindlichkeitsstör... Selten: Akathisie, Tremor, Schenkelblock, Palpitation, Beschwerden i. Mund, erhöhte Sekretion d. Speicheldrüsen, makulopapulärer Ausschlag, Hyperhidrose, körperl. Beschwerden, Unwohlsein. Häufigkeit n.n.: Überempfindlichkeit/ anaphylaktoide Reakt. (z. B. Schock, Hypotonie, Pharynx-Larynx-Ödeme, Urtikaria, Gesichtsoedeme, Rhinitis, Konjunktivitis, Schmerzen i. Abdominalbereich, Hypästhesie, Niesen, Husten, Blässe), Ruhelosigkeit, Tachykardie. In klin. Studien: Veränd. v. Laborwerten (erhöhte Serum-eisen-, Serumbilirubin- u. Urinalbuminwerte, Anstieg d. Lebertransaminasen u. d. Amylase, Hämoglobin- u. Serumproteinabnahme, Leukozyturie, Hyperglykämie, Hyponatriämie, erhöhtes anorg. Phosphat, Leukozytose, Hypokalämie, erhöhte LDH-Spiegel); b. einigen Pat. vorübergehende QT-Verl. **Besondere Hinweise:** Im Zshg. m. d. Anw. einiger gadoliniumhaltiger Kontrastmittel wurde b. Pat. m. akuter o. chron. schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) über eine NSF berichtet. Ein besonderes Risiko besteht b. Pat., die sich einer Lebertransplantation unterziehen, da die Inzidenz eines akuten Nierenversagens in dieser Gruppe hoch ist. Da die Möglichkeit besteht, dass m. Primovist eine NSF auftritt, sollte es daher bei Pat. m. schwerer Einschränkung d. Nierenfunktion u. b. Pat. i. d. perioperativen Phase einer Lebertransplantation vermieden werden, es sei denn, die diagnostische Information ist notwendig u. kann m. einer MRT ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden. Eine Hämodialyse kurz nach d. Anw. v. Primovist kann nützlich sein, um Primovist aus dem Körper zu entfernen. Es gibt keine Hinweise dafür, dass d. Einleitung einer Hämodialyse z. Prävention o. Behandlung einer NSF bei nicht bereits dialysierten Patienten geeignet ist. Das Abziehetikett zur Rückverfolgung auf den Fertigspritzen ist auf die Patientenakte zu kleben, um eine genaue Dokumentation des verwendeten gadoliniumhaltigen Kontrastmittels sicherzustellen. Die verwendete Dosis ist ebenfalls anzugeben. Falls elektronische Patientenakten verwendet werden, sind Arzneimittelbezeichnung, Chargenbezeichnung u. Dosis darin zu dokumentieren. Ausführlichere Informationen sind in speziellen Druckschriften enthalten. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Vital GmbH, D-51368 Leverkusen. Stand: FI/12; Mai 2016

Magnevist® 0,5 mmol/ml Injektionslösung. **Wirkstoff:** Gadopentetat-Dimeglumin. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 1 ml wässrige Injektionslg. enthält 469 mg Gadopentetat-Dimeglumin (entspricht 0,5 mmol Gadopentetat-Dimeglumin), entsprechend 78,63 mg Gadolinium. **Sonstige Bestandteile:** Pentetate-Pentameglumin, Meglumin u. Wasser f. Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Kraniale u. spinale Magnetresonanztomographie (MRT), Ganzkörper-MRT. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit (Allergie) gegen d. Wirkstoff o. einen d. sonstigen Bestandteile. Pat. m. schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) und/oder akuter Nierenschädigung, Pat. i. d. perioperativen Lebertransplantationsphase, Neugeborene bis zu 4 Wochen. **Nebenwirkungen:** Daten aus klin. Studien u. nach d. Zulassung: Gelegentlich: Schwindelgefühle, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Dysgeusie, Hitzegefühl, Kältegefühl, Schmerzen, Extravasation, lokale Schmerzen, leichtes Wärmegefühl, Ödeme, Entzündungen, Gewebnekrose, Phlebitis, Thrombophlebitis, Schwellung, Reizung, Hämorrhagie, Erythem, Beschwerden. Selten: anaphylaktoide/allergoide Reakt./Überempfindlichkeitsreakt./anaphylaktoide Schock, Quinckeödem, Konjunktivitis, Husten, Pruritus, Rhinitis, Niesen, Urtikaria, Bronchospasmus, Laryngospasmus, Larynx- oder Pharynxödem, Hypotonie, Schock, vorübergeh. Veränderung d. Serum-eisen- und Serumbilirubinwerte, Agitiertheit, Desorientierung, Verwirrtheit, Seh-, Hör-, Sprach- und Geruchsstörungen, Konvulsionen, Parästhesien, Tremor, Ohrschmerzen, Asthenie, Koma, Somnolenz, Brennen, Tränenfluss, Augenschmerzen, klin. relevante vorübergeh. Störung d. Herzfrequenz (Tachykardie, Reflertachykardie, Bradykardie) u. d. Blutdrucks (Anstieg), Herzrhythmusstör. (Arrhythmie) u. Herzfunktionsstörungen sowie Herzstillstand, Kreislaufreakt., d. m. peripherer Vasodilatation, nachfolgender Hypotonie u. Synkope, Reflertachykardie, Agitiertheit, Verwirrtheit u. Zyanose einhergehen u. bis zur Bewusstlosigkeit führen können, Thrombophlebitis, vorübergehende Veränderungen d. Atemfrequenz (Anstieg o. Abfall), Kurzatmigkeit, Atemnot, Husten, Atemstillstand, Giemen, Lungenödeme, Halsirritationen/Engegefühl im Hals, pharyngolaryng. Schmerzen/Beschwerden im Rachen, Niesen, Bauchschmerzen, Magenbeschwerden, Durchfall, Mundtrockenheit, Speichelfluss, Zahnschmerzen, Weichteilschmerzen u. Parästhesien i. Mund, vorübergehende Veränderungen (Anstieg) d. Leberenzymwerte, erhöh. Blutilirubin, Hautrötungen u. Flush m. Vasodilatation, Urtikaria, Pruritus u. Exantheme, Schmerzen in den Extremitäten, Harninkontinenz, akuter Harndrang, Erhöhung d. Serumkreatininwerte u. akutes Nierenversagen b. Pat. m. anhand. Beeinträchtigung d. Nierenfunkt., Rücken-, Gelenk-, Thoraxschmerzen, Unwohlsein, Schüttelfrost, Schwitzen, vasovag. Reakt., Veränderung (Anstieg o. Abfall) d. Körpertemp., Fieber, geschwollenes Gesicht, periphere Ödeme, Müdigkeit, Durst. **Weitere Nebenw.:** Nephrogene Systemische Fibrose (NSF), verzögerte u. transiente entzündungsähn. Reakt. wie Fieber, Schüttelfrost u. ein Anstieg d. C-reaktiven Proteins bei Pat. m. dialysepflicht. Niereninsuffizienz. Es wurden auch Todesfälle beobachtet. **Wechselwirkungen:** Aus der Anwendung von Kontrastmitteln ist bekannt, dass Überempfindlichkeitsreakt. b. Pat., die Betablocker einnehmen, in verstärkter Form auftreten können. Die Serum-eisenbestimmung m. komplexometrischen Methoden kann durch das i. d. Kontrastmittellösung enthaltene Pentetat-Pentameglumin bis zu 24 Stunden nach d. Untersuchung m. Magnevist zu niedrig ausfallen. **Besondere Hinweise:** Vor der Verabreichung von Magnevist ist bei allen Pat. durch Laboruntersuchungen das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung abzuklären. Im Zusammenhang m. d. Anwendung von Magnevist u. anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln sind b. Pat. m. akuter o. chron. schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) Fälle von nephrogener systemischer Fibrose (NSF) berichtet worden. Pat., die sich einer Lebertransplantation unterziehen, sind besonders gefährdet, da das Auftreten eines akuten Nierenversagens in dieser Gruppe hoch ist. Magnevist sollte b. Pat. m. mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 30 – 59 ml/min/1,73 m²) u. Kleinkindern bis zu 1 Jahr nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Eine Hämodialyse kurz nach d. Anwendung v. Magnevist kann nützlich sein, um Magnevist aus dem Körper zu entfernen. Es gibt keine Hinweise dafür, dass d. Einleitung einer Hämodialyse z. Prävention o. Behandlung einer NSF bei nicht bereits dialysierten Pat. geeignet ist. Das Abziehetikett zur Rückverfolgung auf den Durchstechflaschen/Flaschen/ Fertigspritzen ist auf die Patientenakte zu kleben, um eine genaue Dokumentation des verwendeten gadoliniumhaltigen Kontrastmittels sicherzustellen. Die verwendete Dosis ist ebenfalls anzugeben. Falls elektronische Patientenakten verwendet werden, sind Arzneimittelbezeichnung, Chargenbezeichnung u. Dosis darin zu dokumentieren. Ausführlichere Informationen sind in speziellen Druckschriften enthalten. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Vital GmbH, D-51368 Leverkusen. **Stand:** FI/31; Mai 2016

Alle Rechte vorbehalten.

Reproduktion, Transfer und Distribution eines Teils oder des gesamten Inhalts dieser Publikation in irgendeiner Form einschließlich Speicherung und Nutzung auf optischen und elektronischen Datenträgern nur mit schriftlicher Genehmigung der Bayer Vital GmbH.

© Bayer Vital GmbH



Radiology

Bayer Vital GmbH
D-51366 Leverkusen

Stand: 14. Februar 2016

Nehmen Sie Kontakt mit uns auf:
info@radiologie.bayer.de
01801 - 566 872 78*

(*3,9 Cent pro Minute aus dem dt. Festnetz;
max. 42 Cent aus dem Mobilfunknetz)

radiologie.bayer.de

