



המינהל לטכנולוגיות רפואיות ותשתיות  
אגף הרוקחות | המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי  
Risk Management and Drug Information Department

משרד  
הבריאות  
לחיים בריאים יותר

י"ב באלול, התשע"ז

03 ספטמבר 2017

400182817

א.ב./19

צוות רפואי יקר,

**אזהרת בטיחות - הצטברות gadolinium במוח**

**לאחר הזרקות תכשירי ניגוד מבוססי gadolinium, ללא עדות לנזק בבני אדם**

משרד הבריאות מעוניין לעדכן את הצוות הרפואי במידע אודות הצטברות gadolinium במוח לאחר מספר הזרקות של תכשירי gadolinium, ללא עדות לתופעות לוואי, המיוחסות להצטברות זו.

הודעה זו נועדה ליידע את הצוות הרפואי ולהדגיש הנחיות לשימוש מושכל בתכשירי gadolinium בבדיקות MRI.

**להלן עיקרי הדברים:**

**הנחיות לצוות הרפואי:**

- יש להשתמש בתכשירי gadolinium רק כאשר אין אפשרות לקבל את המידע האבחנתי מביצוע בדיקה ללא חומרי הדמיה.
- יש להשתמש במינון הנמוך האפשרי לקבלת הדמיה מספקת לאבחנה.
- יש להעריך את הסיכון מול התועלת שבהזרקות חוזרות של תכשירי gadolinium ובבחירת התכשיר בכל מטופל, תוך נקיטת משנה זהירות בילדים, נשים הרות ומטופלים בעלי תפקוד כלייתי לקוי.

**רקע:**

- תכשירי gadolinium משמשים להדמיה בבדיקת MRI ולעיתים הכרחיים להשגת הדמיה טובה לאבחנה של מגוון מצבים רפואיים וניטורים.
- קיימות עדויות משכנעות אודות הצטברות gadolinium במוח גם חודשים אחרי ההזרקה האחרונה של תכשירים אלו.
- מידע ממחקרי יציבות, מידע in vitro ומידע ממחקרים פרה-קליניים, מצביע על כך שתכשירי gadolinium בעלי מבנה ליניארי משחררים gadolinium במידה רבה יותר מאשר תכשירי gadolinium בעלי מבנה מאקרופילי. [1,2]
- העדויות מצביעות על נטייה גבוהה יותר של הצטברות gadolinium בשימוש בתכשירים בעלי מבנה ליניארי מאשר מתכשירים בעלי מבנה מאקרופילי. עד כה, אין עדויות לכך שהצטברות הגדוליניום במוח גורמת לנזק כלשהו (כגון הפרעות קוגניטיביות, הפרעות תנועה).
- כיום, החשש הבטיחותי העיקרי לתכשירי gadolinium הינו (Nephrogenic Systemic Fibrosis) NSF, תופעה העלולה להתרחש בחולי אי ספיקת כליות. אזהרה בנושא מופיעה בעלוני התכשירים.

התכשירים הרשומים בישראל הם **gadobenic acid (MultiHance®)**, **gadopentetic acid (Magnetol®)**, **שהינם תכשירים בעלי מבנה ליניארי** ו- **Gadoteric acid (Dotarem®)** שהנו תכשיר מאקרופילי. עלוני התכשירים יעודכנו בהתאם.





**משרד  
הבריאות**  
לחיים בריאים יותר

המינהל לטכנולוגיות רפואיות ותשתיות  
אגף הרוקחות | המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי  
Risk Management and Drug Information Department

## הרקע לפרסום האזהרה:

ביולי 2015 ה-FDA התחיל בהערכת הסיכון להצטברות gadolinium במוח לאחר הזרקות חוזרות של תכשירי gadolinium לבדיקות MRI. הודעת ה-FDA מתייחסת לעדויות שהצטברו מ-2014 אודות שאריות gadolinium במוח הן ממחקרים, בהם נבדקה עוצמת הסיגנל ע"י ביצוע MRI unenhanced (לא הזרקת חומר ניגוד), במטופלים שנחשפו לתכשירי gadolinium בבדיקות MRI קודמות והן ע"י בדיקת רמות ברקמת המוח לאחר מוות. [3,4,5,6]

הצטברות gadolinium נצפתה גם חודשים אחרי ההזרקה האחרונה של תכשירים אלו. כיום, לא ידועים תסמינים או מחלה שקושרה להצטברות gadolinium במוח. עם זאת, המידע אודות הבטיחות ארוכת הטווח, מוגבל. [7]

תכשירי gadolinium משמשים להדמיה בבדיקת MRI ולעיתים הכרחיים להשגת הדמיה טובה לאבחנה של מגוון מצבים רפואיים וניטורים. בתכשירים אלה היון החופשי ( $GD^{+3}$ ) מצומד לליגנד. הליגנדים הינם בעלי מבנה מאקרוציקלי או לינארי, בנוסף מסווגים כיוניים או כלא יוניים. תכשירים בעלי מבנה לינארי הינם בעלי נטייה גבוהה יותר לשחרר gadolinium מתכשירים בעלי מבנה מאקרוציקלי, היציבים יותר ובעלי נטייה פחותה לשחרר gadolinium. תכשירים יונים נחשבים יציבים יותר מאשר תכשירים שאינם יונים. [8]

מהמחקרים עולה כי gadolinium מצטבר ברקמות שונות כגון בעצמות, בעור וברקמת המוח. סיגנל מוגבר ושיירי gadolinium אותרו במוח לאחר חשיפות חוזרות (לרב יותר מ-5 פעמים) לתכשירי gadolinium צמודי ליגנד לינארי ולרב לא נמצאו לאחר חשיפות לתכשירים מאקרוציקליים. [1,9,10,11] אולם קיימים מחקרים בודדים שמצאו הצטברות גם לאחר חשיפות לתכשירים מאקרוציקליים. [12,13] בכל המחקרים לא דובר על המשמעות הקלינית של הצטברות זו.

כיום, החשש הבטיחותי העיקרי של תכשירי ניגוד מבוססי gadolinium הינו NSF (nephrogenic systemic fibrosis) - תופעת לוואי נדירה המתרחשת בחולי אי ספיקת כליות. NSF מאופיינת בהתעבות העור, אשר עלולה להוביל להגבלות תנועה ולפיברוזיס קטלני, שכולל מעורבות של איברים פנימיים. בחולי NSF נצפו שיירי gadolinium בעור. על מנת למזער סיכון זה, נוספו הגבלות שימוש בתפקוד כליתי לקוי [GFR < 30ml/min/1.73m]. למידע על ההגבלות המתן הפרטניות, יש לעיין בעלוני התכשירים. [14,15]

לסיכום, תכשירי gadolinium לעיתים הכרחיים להדמיה בבדיקת MRI ועד כה החשש הבטיחותי העיקרי שלהם היה NSF בחולי אי ספיקת כליות.

ממצאי המחקרים הפרה קליניים וקליניים עולה כי כל תכשירי ה-gadolinium מתפזרים ל-CSF לאחר מתן [8]. בשלב זה חסר מידע שיאפשר השוואה מלאה בין התכשירים השונים. עם זאת, העדויות מצביעות על היעדר או

הצטברות קטנה של תכשירים מאקרוציקלים והצטברות משמעותית יותר של gadolinium מתכשירים לינאריים. לא נצפו ממצאים היסטו-פתולוגים במוחות של בני אדם ובבע"ח. לא נצפו שינויי התנהגות וחסימים נוירולוגים בבע"ח או מידע המצביע על פגיעה בבני אדם וזאת על אף היקף השימוש הרחב בתכשירים אלה.



**משרד  
הבריאות**  
לחיים בריאים יותר

המינהל לטכנולוגיות רפואיות ותשתיות  
אגף הרוקחות | המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי  
Risk Management and Drug Information Department

## התייחסות ברשויות בעולם:

בהודעת ה-FDA מיולי 2015 פורסם כי הרשות החלה בבדיקת הנושא. בשלב זה לא בוצעה פעילות רגולטורית וההמלצה לצוות הרפואי הייתה להעריך את נחיצות השימוש בתכשירים. במאגר דיווחי ת"ל של ה-FDA אותרו דיווחים על כאב או תסמינים אחרים לאחר מתן יחיד או מתנים חוזרים של gadolinium, אך לא אותר דפוס אחיד לדיווחים או ביסוס קשר בינם לבין השימוש בתכשירים. כיוון שה-FDA לא מצא עדות לכך שהצטברות gadolinium מכל סוג של תכשיר, במוח, מזיקה, הוחלט כי אין צורך בהגבלת השימוש. הודעה נוספת של הרשות ממאי 2017 תומכת באותן המלצות. ה-FDA ממשיך לחקור את המשמעות הקלינית באמצעות בעלי הרישום וה-National Center for Toxicological Research.

ביולי 2017 פורסמו ההמלצות המעודכנות של הרשות האירופאית, (ה-EMA) והן:  
הוצאה מהשוק של תכשירי gadolinium ליניאריים gadodiamide, gadoversetamide ו-gadopentetic acid.  
הגבלת שיווק של שני תכשירים ליניאריים gadoxetic acid, ו-gadobenic acid להדמיית כבד.  
השארת התכשירים המאקרוציקליים gadobutrol, gadoteridol ו-gadoteric acid זמינים לשימוש, רק כאשר אין אפשרות לבצע בדיקה ללא חומר הדמיה ובמינון הנמוך האפשרי.

במקביל הרשות הקנדית פרסמה הודעה בנושא. הרשות פרסמה המלצות לשימוש בתכשירים אלה כאשר אין אפשרות לבצע MRI ללא חומר ניגוד, תוך שימוש במינון הנמוך היעיל האפשרי וכן ביצוע הערכת סיכון/תועלת בכל מטופל לפני מתנים חוזרים. העלונים הקנדים עודכנו במידע זה. החלטה על עדכון עלונים התקבלה גם באוסטרליה ובניו-זילנד.

## הנחיות לצוות הרפואי:

לאחר דיון בוועדה המייעצת לבטיחות הטיפול התרופתי, בחינת המשמעות הקלינית והטוקסיקולוגית ובתיאום עם האיגוד הישראלי לרדיולוגיה הוחלט להשאיר את התכשירים, הרשומים בישראל, זמינים תוך המלצת על שימוש מושכל בתכשירי gadolinium:

- יש להשתמש בתכשירי gadolinium רק כאשר אין אפשרות לקבל את המידע האבחנתי מביצוע בדיקה ללא חומרי הדמיה.
- יש להשתמש במינון הנמוך האפשרי לקבלת הדמיה מספקת לאבחנה.
- יש להעריך את הסיכון מול התועלת שבהזרקות חוזרות של תכשירי gadolinium ובבחירת התכשיר בכל מטופל, תוך נקיטת משנה זהירות בילדים, נשים הרות ומטופלים בעלי תפקוד כלייתי לקוי.

התכשירים הרשומים בישראל הם gadopentetic acid (Magnetol®), gadobenic acid (MultiHance®) ו-gadoteric acid (Dotarem®).



המינהל לטכנולוגיות רפואיות ותשתיות  
אגף הרוקחות | המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי  
Risk Management and Drug Information Department

משרד  
הבריאות  
לחיים בריאים יותר

המידע יתעדכן בעלוני התכשירים.

עד כה, לא התקבלו במחלקה לניהול סיכונים דיווחי תופעות לוואי שניתן לייחס להצטברות גדוליניום. המחלקה תמשיך לעקוב אחר מידע בטיחותי מהארץ ומהעולם ותפעל לעדכון במידת הצורך.

בברכה,

מגרי עינת גורליק

מנהלת המח' לניהול סיכונים ומידע תרופתי

#### מידע נוסף:

קישור להודעת ה-FDA:

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm455386.htm>

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm559007.htm>

קישור להודעת ה-EMA:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/gadolinium\\_contrast\\_agents\\_31/Opinion\\_provided\\_by\\_Committee\\_for\\_Medicinal\\_Products\\_for\\_Human\\_Use/WC500231824.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_contrast_agents_31/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500231824.pdf)

קישור להודעת הרשות הקנדית:

[http://www.healthy Canadains.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2017/61676a-eng.php](http://www.healthy Canadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2017/61676a-eng.php)

קישור להודעת הרשות האוסטרלית:

<https://www.tga.gov.au/alert/gadolinium-based-contrast-agents-mri-scans>

קישור להודעה מניו זילנד:

<http://www.medsafe.govt.nz/safety/EWS/2017/GadoliniumContrastAgents.asp>



1. Kanda, T., et al., Gadolinium deposition in the brain. Magn Reson Imaging, 2016. 34(10): p. 1346-1350
2. Frenzel, T., et al., Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 degrees C. Invest Radiol, 2008. 43(12): p. 817-28.
3. McDonald, R.J., et al., Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. Radiology, 2015. 275(3): p. 772-82.
4. Kanda, T., et al., High Signal Intensity in Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Association with Linear versus Macrocyclic Gadolinium Chelate Administration. Radiology, 2015. 275(3): p. 803-9.
5. Kanda, T., 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): p. 228-32
6. Stojanov D., et al., Gadolinium deposition within the dentate nucleus and globus pallidus after repeated administration of gadolinium – based contrast agents – current status. Neuroradiology, 2016. 58(5): p. 433-41.
7. Rogosnitzky M., et al., Gadolinium Based Contrast agents toxicity: A Review of Known and Proposed Mechanisms Biometals, 2016.29(3): p.365-76.
8. <http://www.medsafe.govt.nz/committees/MARC/reports/170-Gadolinium-accumulation-in-brain-tissue.pdf>
9. Kanda, T., 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): p. 834-41.
10. Tibussek, D., et al., Gadolinium Brain Deposition after Macrocyclic Gadolinium Administration: A Pediatric Case-Control Study . Radiology, 2017 21:161151. doi: 10.1148/radiol.2017161151
11. Radbruch, A., et al., Gadolinium retention in the dentate nucleus and Globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. Radiology, 2015. 275(3): p. 783-91.
12. Stojanov, D. 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 macrocyclic gadolinium-based contrast agent, gadobutrol. Eur Radiol. 2016.26 (3): p. 807-15
13. Murata, N. et al., Macrocyclic 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. 51(7): p. 447-53.
14. Kaewlai, R. et al., Nephrogenic Systemic Fibrosis. AJR. 2012. 199(1):W17-23
15. עלוני התכשירים <sup>®</sup>Magnetol, <sup>®</sup>Dotatrm, <sup>®</sup>MultiHance במאגר התרופות, משרד הבריאות

המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי ממשיכה לעקב אחר תופעות לוואי ומידע בטיחותי מהארץ ומהעולם.  
אנא דווחו על תופעות לוואי באמצעות הטופס המקוון בקישור הבא:

<http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffeADR@MOH.gov> או ל- [ctMedic%40moh.health.gov.il](http://ctMedic%40moh.health.gov.il)