

*ESAMI RADIOLOGICI CON MEZZI DI CONTRASTO:
GESTIONE E PREVENZIONE DEL RISCHIO CLINICO
E BUON USO DELLE RISORSE*



Modena, 24 gennaio 2017

**Il punto di vista del Farmacista Ospedaliero:
Buon uso delle risorse e farmacovigilanza**

Dott.ssa Anna Marra



EVENTI AVVERSI MdC

ADR

COMPLICANZE ATTRIBUIBILI
ALL'INVASIVITA' DELLA
PROCEDURA

**SOMMINISTRAZIONE
DELL'AGENTE CONTRASTOGRAFICO**

**PREESISTENTE STATO
CLINICO DEL PAZIENTE**



Farmacodinamica dei mezzi di contrasto

- ✓ **Il MdC iniettato in vena si accumula nel plasma e la sua concentrazione plasmatica si innalza tanto più rapidamente quanto più veloce è stata l'iniezione**
- ✓ **L'elevata concentrazione plasmatica determina rapidamente il passaggio del MdC negli spazi extravascolari fino a che si raggiunge un equilibrio tra la concentrazione plasmatica e quella "interstiziale" (spazi extra-vascolari ed extra-cellulari - il MdC non entra nelle cellule).**
- ✓ **Contemporaneamente inizia l'eliminazione urinaria del m.d.c. per semplice filtrazione glomerulare, che determina una progressiva riduzione della concentrazione plasmatica del MdC; ciò determina una "inversione" del processo di diffusione del MdC, che dal pool interstiziale rientra in circolo, venendo in seguito eliminato; questa terza fase dura alcune ore fino a che tutto il MdC sia stato ultrafiltrato dal rene**
- ✓ **Normalmente, circa il 30% di MdC è escreto per via renale nella prima ora e circa il 75% della quantità iniettata viene eliminato entro 6 ore**
- ✓ **Oltre il 95% del MdC è escreto dal rene; la minima quota-parte vicaria di eliminazione extra-renale si effettua attraverso saliva, lacrime, sudore e bile ***

* L'acido gadoxetico e l'acido gadobenico presentano una quota significativa di escrezione attraverso l'emuntorio biliare, rispettivamente del 40-50% e del 3-5%. Questa caratteristica ha implicazioni per la scelta del mezzo di contrasto in funzione delle diverse applicazioni ed indicazioni cliniche (m.d.c. epato-specifico)



CLASSIFICAZIONE

CHEMIOTOSSICHE



DOSE + CONCENTRAZIONE
PLASMATICA DEL FARMACO



POTENZIALMENTE PREVEDIBILI

INFLUENZATE DALLE CARATTERISTICHE DEL MdC: OSMOLARITA', VISCOSITA',
IDROFILIA

ANAFILATTOIDI



NON DOSE DIPENDENTI , RILASCIO
MEDIATORI REAZIONE ALLERGICA
(Mastociti, Chinine)



IMPREVEDIBILI

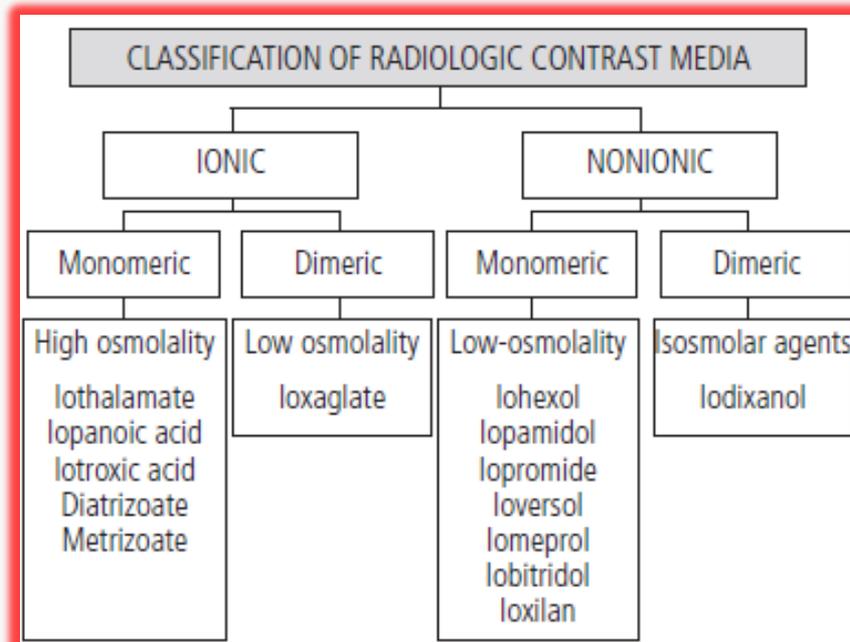
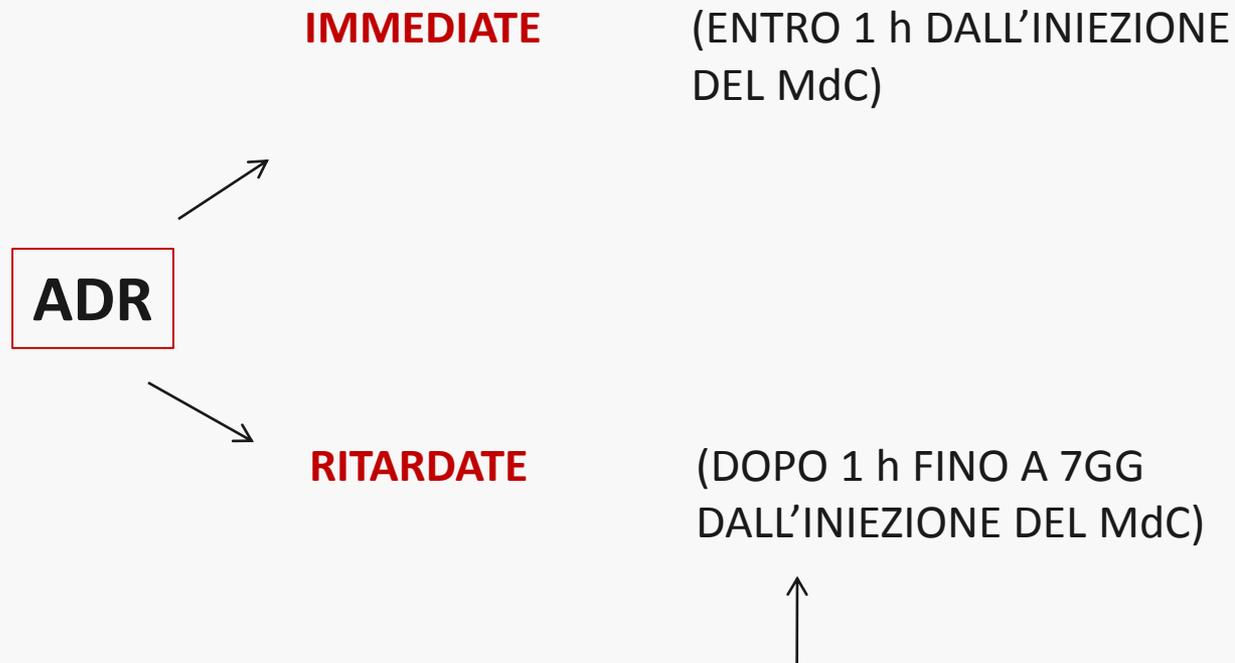


TABELLA II. — Mezzi di contrasto iodati.

Classificazione	Nome commerciale	Casa farmaceutica
<i>Monomeri ionici</i> Diatrizoate Iothalamate Iodamide Metrizoate	Gastrografin [®] , Selectografina [®] Angioconray [®] , Conray [®] Uromiro [®]	Schering Bracco Bracco
<i>Monomeri non ionici</i> Iohexol Iopamidol Iobitridol Iopentol Ioversol Iomeprol Iopromide Ioxilan	Omnipaque [®] Iopamiro [®] Xenetix [®] Imagopaque [®] Optiray [®] Iomeron [®] Ultravist [®] Oxilan [®]	Nycomed-Amersham Bracco Guertel Nycomed Amersham Byk Gulden Bracco Schering Guertel
<i>Dimeri ionici</i> Ioxaglate	Hexabix [®]	Guertel
<i>Dimeri non ionici</i> Iodixanol Iotrolan	Visipaque [®] Isovist [®]	Nycomed Amersham Schering



Dovute ad anafilassi possibilmente mediate da cellule T e possono consistere in rash maculopapulare, orticaria, angioedema



Auto-limitanti,
senza
progressione

Table 1
A summary of mild, moderate, and serious anaphylactoid and nonanaphylactoid reactions [7]

Severity	Type	Reaction
Mild	Anaphylactoid	Limited urticaria/pruritus, limited cutaneous oedema, limited itchy/scratchy throat, nasal congestion, sneezing, conjunctivitis, rhinorrhea
	Nonanaphylactoid	Limited nausea/vomiting, flushing/warmth/chills, headache, dizziness, anxiety, altered taste, mild hypertension, self-limited vasovagal reactions
Moderate	Anaphylactoid	Diffuse urticaria/pruritus, diffuse erythema with stable vitals, facial oedema without dyspnea, throat tightness or hoarseness without dyspnea, wheezing/bronchospasm, mild or no hypoxia
	Nonanaphylactoid	Continuous nausea/vomiting, hypertensive urgency, isolated chest pain, vasovagal reaction reaction that requires and responds to treatment
Severe	Anaphylactoid	Diffuse oedema, facial oedema with dyspnea, diffuse erythema with hypotension, laryngeal oedema with stridor and/or hypoxia, wheezing/bronchospasm, significant hypoxia, anaphylactic shock (hypotension with tachycardia)
	Nonanaphylactoid	Vasovagal reacting resistant to treatment, arrhythmia, convulsions, seizures, hypertensive emergency

+diffuse,
intervento
medico

Necessitano di
intervento clinico
immediato e
trattamento urgente

[7] ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media. Version 9, 2013. <http://www.acr.org/quality-safety/resources/contrast-manual>. Accessed May 1, 2016.



SEVERITA'

A seconda della loro severità le reazioni avverse vengono suddivise in:

- **lievi** (con frequenza del 5%): sapore metallico in bocca, sensazione di calore, nausea e vomito, sudorazione, disestesia periorale, sensazione di testa leggera, dolore nella sede dell'iniezione, orticaria, emicrania;
- **moderate** (con frequenza dello 0,022%): persistenza ed aumento di intensità dei sintomi minori, dispnea, ipotensione, dolore toracico;
- **severe** (con incidenza dello 0,0025%): tosse, starnuti, broncospasmo, ansia (sintomi minori). Inoltre: diarrea, parestesie, edema al volto, alle mani ed in altri siti corporei, dispnea, cianosi, edema della glottide, ipotensione marcata, bradicardia, shock, edema polmonare, aritmie, midriasi, convulsioni, paralisi, coma, morte.



Table 2

A summary of common risk factors for adverse reactions to CM

Risk factors	Characteristics
CM related	Previous reaction, increased rate of admin, higher dose (>100 mL), higher-osmolar contrast, ionic vs nonionic, route of admin (intra-arterial > intravenous)
Medical conditions	Diabetes, heart disease, renal disease/dysfunction, asthma, anxiety, dehydration, thyroid disorders, oncological indications, atopic tendencies, mastocytosis
Age	Infants and senices
Sex	Women at a heightened risk
Concurrent Rx	β -blockers, interleukin-2, nephrotoxic agents (nonsteroidal anti-inflammatories, methotrexate, aminoglycosides, biguanides, hydralazine)
Hematological conditions	Sickle cell disease, polycythemia, paraproteinemias

CM = contrast media.



MECCANISMI FISIOPATOLOGICI DELLE REAZIONI CHEMIOTOSSICHE

Sono legate alla tossicità intrinseca delle molecola e dipendono dalle due caratteristiche chimico-fisiche e dalla dose somministrata

**Ogni sostanza iniettata, con osmolarità diversa da quella plasmatica ha un effetto sulle sostanze con le quali viene in contatto
es. L'endotelio, le cellule ematiche**



**Interazioni dei MdC con macromolecole circolanti o con cellule
(l'anello benzenico – reazione idrofobica del MDC – può interagire con reazioni lipofile delle membrane cellulare o macromolecole biologiche)**



Mascherare l'anello benzoico con gruppi idrofilici

ORGANI PRINCIPALMENTE COLPITI NELLE REAZIONI CHEMIOTOSSICHE



— RENE

— SNC

— APPARATO CARDIOVASCOLARE

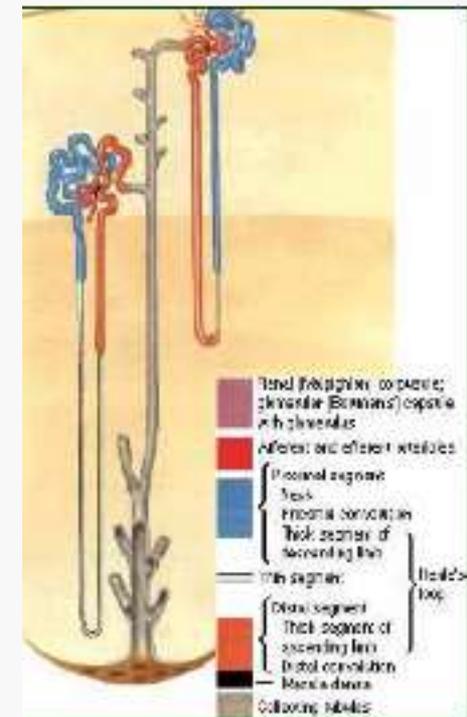
RENE



POSSIBILI **MECCANISMI NEFROTOSSICI** dei MdC:

- A) VASCOLARE
- B) TOSSICITA' DIRETTA

- è dimostrata, anche per i LOCA la possibilità di produrre un danno chimico "diretto" sulle cellule che rivestono le pareti dei tubuli, documentato da innalzamento della concentrazione urinaria di enzimi in queste contenuti (alanina-aminopeptidasi, gamma-glutamyl-transaminopeptidasi)
- parte della limitante interna danneggiata dei tubuli prossimali può cadere nel lume tubulare e causare la formazione di "vescicole di ostruzione" (che costituirebbero la causa più frequente di insufficienza renale acuta)
- il MdC può combinarsi con le proteine urinarie formando corpuscoli semi-solidi capaci di ostruire il sistema tubulare, in caso di presenza di muco-proteina di Tamm-Horsfall (prodotta dal tubulo prossimale) o di presenza di proteina di Bence-Jones o di altre proteine in pazienti portatori di una alterazione del filtro glomerulare



FATTORI DI RISCHIO PER NEFROTOSSICITA':

1) CORRELATI AL PAZIENTE:

IRC, DISIDRATAZIONE, DM ASSOCIATO A IRC, FARMACI NEFROTOSSICI (FANS, AMINOGLICOSIDI, CISPLATINO)

2) CORRELATI ALLA PROCEDURA:

RIPETUTE INDAGINI IN BREVE TEMPO, ALTE DOSI DI MdC

CIN: contrast induced nephrophathy



Deterioramento acuto della funzionalità renale che si verifica dopo somministrazione di un MdC iodato in assenza di altre cause

Si manifesta con:

- Aumento creatininemia pari o superiore al 25% o, in termini assoluti, di 0,5mg/dl o superiore rispetto al valore basale con un picco dopo 3-5 gg
- Oligouria
- nefrogramma persistente per 24-48 h

Kidney Int. 2006; 69: 11-15

Radiol Med 2004; 107 (suppl 1 al N. 4): 8-31

CIN: fattori di rischio

- ✓ **DISIDRATAZIONE:** contraendosi il volume urinario aumentano la concentrazione del MdC ed il tempo di contatto di questo con l'epitelio tubulare
- ✓ **MALATTIA RENALE PREESISTENTE:** la riduzione correlata del numero di nefroni funzionanti determina un aumento del carico di MdC su quelli "residui"; la proteinuria spesso associata può favorire l'ostruzione tubulare
- ✓ **DIABETE MELLITO:** oltre alla frequente presenza di proteinuria, le correlate alterazioni micro-angiopatiche renali possono compromettere la perfusione intra-renale
- ✓ **PARAPROTERINURIA** (mieloma multiplo, plasmocitoma, malattie da crio-agglutinine, lupus eritematoso sistemico, malattie neoplastiche e linfomi)
- ✓ **MALATTIE CARDIO-VASCOLARI**
- ✓ **ETA' AVANZATA (> 70 ANNI)**
- ✓ **IPERTENSIONE**
- ✓ **IPEREURICEMIA , USO DI DIURETICI**
- ✓ **USO DI ELEVATE QUANTITA' DI MdC** (la quantità massima somministrabile in soggetti con normale funzionalità renale e senza fattori di rischio aggiunto non dovrebbe eccedere 5ml/Kg di peso corporeo)

SNC



LA LIPOFILICITA' DELL' ANELLO BENZENICO O DEI GRUPPI PUO' INDURRE IL SUPERAMENTO O IL DANNO DELLA BEE, SOPRATTUTTO SE INTRODOTTI DIRETTAMENTE A CONTATTO CON LE STRUTTURE NERVOSE COME NELLA MIELOGRAFIA

APPARATO CARDIOVASCOLARE

✓ anche con l'impiego dei LOCA (minimamente ipertonici salvo il dimero ionico) possono manifestarsi turbe della conduzione elettrica, con bradicardia e ritardo della conduzione a livello del nodo atrio-ventricolare (documentati all'ECG da allungamento del PR e dell'intervallo QT)

✓ La pur minima ipertonicità del MdC determina un "richiamo" di liquido oltre che dall'interstizio anche dall'interno delle cellule endoteliali e degli eritrociti con "raggrinzamento" dell'endotelio vascolare e deformazione degli eritrociti, che perdono elasticità e presentano superficie "ruvida"; ciò può causare un "packing" cellulare pre-capillare, non tale da portare a trombosi, ma capace di produrre un aumento della viscosità plasmatica (non compensato dalla contestuale riduzione dell'ematocrito) e del "lavoro" cardiaco



APPARATO CARDIOVASCOLARE



LE ADR (AUMENTO FREQUENZA CARDIACA, BRADICARDIA, ARITMIE, VARIAZ. ECG) SI MANIFESTANO IN MODO PIU' SEVERO IN PAZIENTI CON RECENTE INFARTO MIOCARDICO, CORONAROPATIA, ANGINA INSTABILE, OPERATI DI BY-PASS O CON SCOMPENSO VENTRICOLARE SINISTRO.

IL PRINCIPALE MEDIATORE DI TALI EFFETTI OLTRE ALL'OSMOLARITA' ED ALLA CHEMIOTOSSICITA' E' IL CONTENUTO IN IONI (NA, CA) DELLA SOLUZIONE IODATA

MECCANISMI FISIOPATOLOGICI DELLE REAZIONI ANAFILATTOIDI



- ✓ la clinica di alcune reazioni avverse al MdC ha spesso indotto a credere all'ipotesi immunomediata poiché i quadri clinici mimavano esattamente le risposte allergiche (orticaria, asma, edema della glottide, ecc.).
- ✓ vi è l'evidenza sperimentale che le manifestazioni cliniche che caratterizzano queste reazioni sono da riferire al rilascio di istamina o di altri mediatori biologici come serotonina, prostaglandine, bradichinina, leucotrieni, adenosina e endotelina, solitamente attivi nei fenomeni allergici
- ✓ studi recenti hanno dimostrato come in alcuni casi di reazioni ai MdC fossero presenti anticorpi della classe IgE; l'interazione delle Ig-E con le molecole di MdC sarebbe mediata dalle proteine (interazione meno probabile con i MdC non ionici).

La prevalenza delle **reazioni allergiche** ai mezzi di contrasto iodati (ICM) è stimata in 1: 170.000, vale a dire lo **0,05% -0,1% dei pazienti sottoposti ad accertamenti radiologici con ICM** (più di 75 milioni di esami all'anno in tutto il mondo).

MECCANISMI FISIOPATOLOGICI DELLE REAZIONI ANAFILATTOIDI



+ FREQUENTI

ANAFILATTOIDI LIEVI, LIBERAZIONE MEDIATORI
ANAFILASSI **NON IG-E MEDIATO**, MA PER
TOSSICITA' DIRETTA DEL MDC SUI MASTOCITI

REAZIONI "ALLERGIC-LIKE":

ALLERGICHE SEVERE, LIBERAZIONE DI
ISTAMINA ED ALTRI MEDIATORI CON UN
MECCANISMO **IG-E MEDIATO**

RARE



REAZIONI MUCO-CUTANEE

TIPO ANAFFILATTOIDE: PRURITO,
FLUSHING, ERITEMA, ANGIOEDEMA
E ORTICARIA

DI TIPO CHEMIOTOSSICHE
SENSO DI CALORE E DOLORE
CONSEQUENTE ALL'INIEZIONE

APPARATO RESPIRATORIO

ASMA INCIDENZA 1,88 – 0,23%

APPARATO GASTOENTERICO

NAUSEA, VOMITO, DOLORE
ADDOMINALE DI TIPO
ANAFILATTOIDE



Reazioni avverse

<i>MECCANISMO PATOGENETICO</i>	Chemiotossiche	anafiltoidi (allergic-like)
<i>prevedibili</i>	si	no
<i>dose-dipendenti</i>	si	no
<i>fattori di rischio</i>	cardiopatie, nefropatie, epatopatie, encefalopatie	atopia, precedenti reazioni a MdC
<i>pretrattamento con steroidi</i>	non efficace	di utilità discussa



INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

MdC e farmaci

- Interleukina 2: aumento reazioni ritardate
- β -bloccanti: diminuita efficacia manovre per ipotensione
- Metformina: acidosi lattica in IR

MINISTERO
SALUTE



Ministero della Sanità

Dipartimento della Programmazione
e delle Politiche Sanitarie Regionali
e del Controllo Sanitario di Qualità

L. 300. VI / A.L.P.S. / 642
Spedito in busta chiusa

TESSERA
162562
265
Roma 17 9 87

OGGETTO:

Mezzi di contrasto organiodati
e paramagneti per via iniettiva.

REGIONE DEL LAZIO DIREZIONE REGIONALE PROGRAMMAZIONE SOCIO SANITARIA
25 SET. 1987
PROT. N. 6542/8000

Agli Assessori alla Sanità
delle regioni a statuto
ordinario e speciale
LOMBARDIA

Agli Assessori alla Sanità
delle province aderenti di
TRENTO E BOLZANO

Alla Federazione Nazionale
ordine dei medici

Piazza Cola di Rienzo, 80/A
00187 ROMA

e p.c.: Ai Comitati di Governo
LOMBARDIA

Le problematiche sulle sottomediazioni e produzioni
prevedute e concorrenti all'utilizzo di mezzi di contrasto organiodati e
paramagneti sono state oggetto di approfondite analisi, anche da parte del
Consiglio Superiore di Sanità, in relazione ai più recenti sviluppi scientifici
del settore e con riferimento all'esigenza di contenimento della spesa
sanitaria, attraverso l'aggiornamento e l'eliminazione di procedure e
test diagnostici che non hanno più ragione di essere mantenuti.

Si è rilevato infatti che, nel corso degli ultimi 15 anni, sono
progressivamente entrati in commercio e nella pratica clinica i mezzi di
contrasto organiodati non ionici che risultano meglio tollerati a livello del
sistema cardiovascolare, renale e renale.

L'incidenza della comparsa di reazioni anafilattiche, per le quali
è stato proposta tra i fattori causanti la formazione di legami
"macrocomplessi m.d.c. e proteine plasmatiche", appare meno probabile
con mezzi di contrasto non ionici per la trascurabile capacità degli stessi di
legarsi alle proteine plasmatiche.





I mezzi di contrasto non ionici sono oggi utilizzati in oltre il 95% delle indagini urografiche, angiografiche e di tomografia computerizzata.

I prodotti esa-iodati per uso colangiografico, per i quali si aveva maggiore incidenza di reazioni collaterali di tipo medio-grave, non sono più commercializzati a partire dall'anno 1995.

A seguito di questo radicale mutamento del settore è possibile configurare le seguenti tre situazioni meritevoli di considerazione:

1) impiego di mezzi di contrasto di tipo ionico. Nell'utilizzo di tali mezzi di contrasto vanno adottate norme prudenziali, data la minore tollerabilità che caratterizza questi prodotti. Le norme prudenziali non vanno intese come ricorso scritto a vaste batterie di esami di laboratorio, ma come attenta analisi delle condizioni dei pazienti su base clinica ed anamnestica (pazienti a comprovato rischio allergico, pazienti portatori di gravi forme di insufficienza epatica o renale o cardiovascolare o di paraproteinemia di Waldenström o di mieloma multiplo);

2) impiego di mezzi di contrasto di tipo non ionico. Tali mezzi di contrasto presentano una tollerabilità molto elevata, dimostrata da una larghissima esperienza internazionale. Anche in questo caso, tuttavia, sono da considerare a rischio potenziale i pazienti con gravi forme di insufficienza epatica o renale o cardiovascolare o con paraproteinemia di Waldenström o con mieloma multiplo. Tali casi sono da valutare di concerto tra radiologo e medico curante;

3) impiego di mezzi di contrasto paramagnetici. Tali mezzi di contrasto sono una categoria di farmaci totalmente differenti rispetto alle precedenti. I piccoli volumi iniettati e le diverse caratteristiche farmacologiche permettono tranquillità di impiego, pur tenendo in considerazione i rischi generici di ipersensibilità, caratteristici di ogni formulazione iniettabile.

Tenuto conto delle susposte situazioni si ritiene:

- che la valutazione clinico-anamnestica di ciascun paziente da sottoporre ad indagine con mezzi di contrasto da parte del medico curante, che richiede l'esame, e da parte del radiologo, che esegue l'esame, rappresenti per la prevenzione il momento più importante;
- che il ricorso abituale, in ogni paziente, a batterie di esami/procedure diagnostiche pre-definite, non abbia indicazione ai fini di prevenire incidenti da mezzi di contrasto. Test laboratoristici e procedure diagnostiche sono indicati per definire nei pazienti a rischio il grado delle condizioni patologiche di cui ai punti 1) e 2).

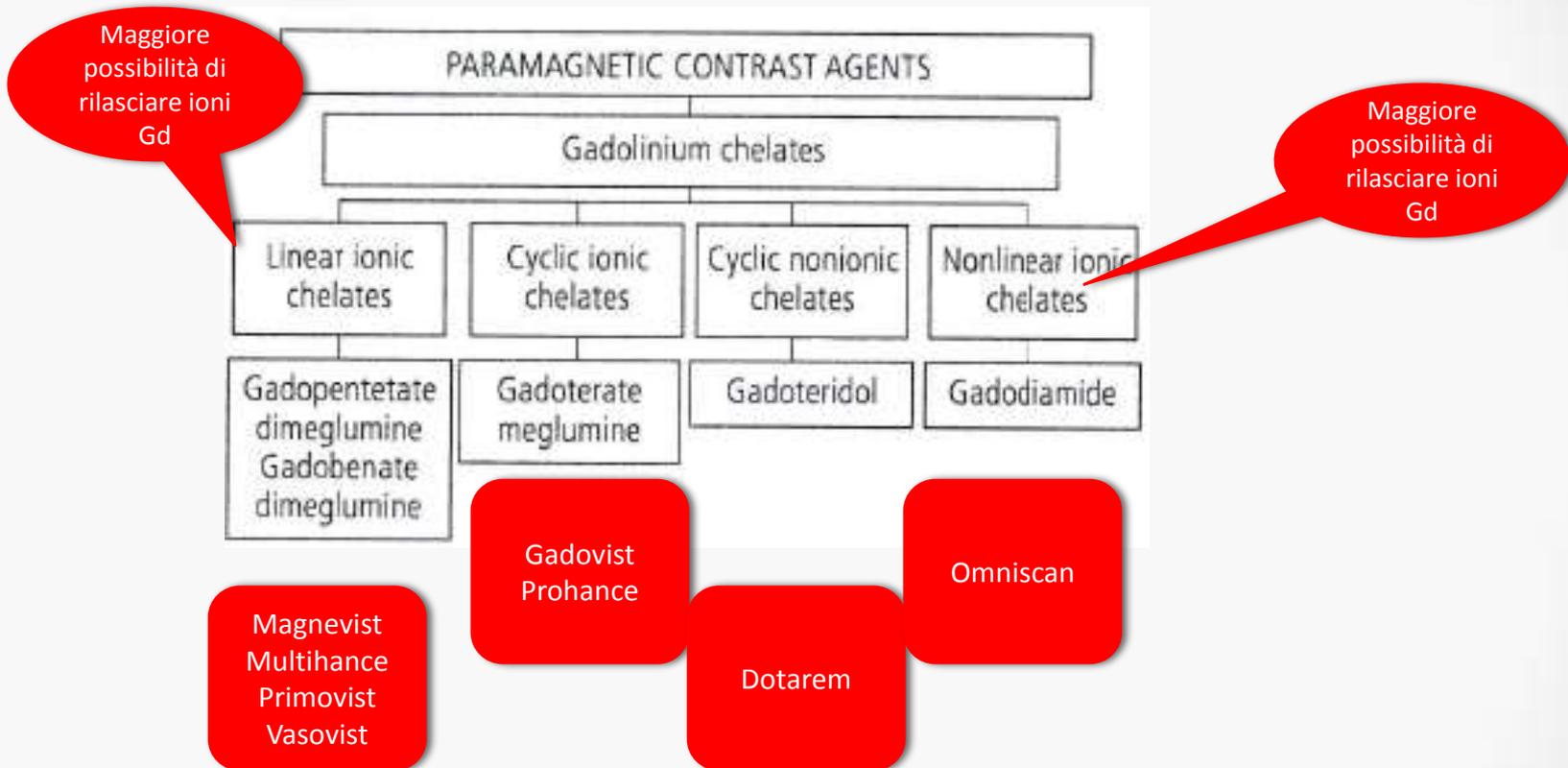
REAZIONI AVVERSE AD ALTRI MDC RADIOLOGICI



MDC CON BARIO

SOMMINISTRATI PER OS O INIETTATI, SONO UTILIZZATI PER VISUALIZZARE AREE DEL TRATTO DIGESTIVO. LE ADR PU' COMUNI SONO MODERATE E NON ALLERGICHE ED INCLUDONO DIARREA, COSTIPAZIONE, NAUSEA E VOMITO

ALTRI MDC RADIOLOGICI



LE REAZIONI PIU' FREQUENTEMENTE RIPORTATE SONO DA IPERSENSIBILITA' ORTICARIA (50-90% CASI)

Fibrosi sistemica nefrogenica



La fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) è una **grave patologia potenzialmente fatale** caratterizzata dalla formazione di tessuto connettivo nella cute, che diventa spessa, ruvida e dura e può indurre contratture e immobilità articolare. I pazienti affetti da fibrosi sistemica nefrogenica possono presentare un coinvolgimento sistemico di altri organi comprendenti polmoni, fegato, muscoli e cuore.

E' stata diagnosticata in pazienti con **grave disfunzione renale GFR <30 ml/min/1,73 m²**

E' stato correlato fortemente lo sviluppo di di NSF all'esposizione ai MdC contenenti Gadolinio, utilizzati nella RM.



Fibrosi sistemica nefrogenica



Patogenesi

Gli ioni liberi di gadolinio **depositandosi nei tessuti** scatenano l'evento fibrotico. **L'insufficienza renale** potrebbe essere una concausa importante, in quanto l'eliminazione dall'organismo dei MdC contenenti Gd avviene attraverso i reni, ed i pazienti con un rallentamento di tale funzione, espone il paziente ad un rischio di rilascio dello ione Gd. L'intervallo tra la somministrazione del MdC e la comparsa di malattia è estremamente variabile, in letteratura è riportato da 2 a 2395 giorni.

Fibrosi sistemica nefrogenica



NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ REGOLATORIE EUROPEE E L'AIFA (AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO)

IMPORTANTI COMUNICAZIONI DI SICUREZZA – OMNISCAN (gadodiamide) E FIBROSI SISTEMICA NEFROGENICA

07 Febbraio, 2007

Egregio Dottore, Gentile Dottoressa

In accordo con l'AIFA e le altre Autorità Regolatorie Europee, GE Healthcare desidera informarla dell'introduzione di nuove ed importanti informazioni sulla sicurezza (controindicazioni e avvertenze) nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Omniscan (gadodiamide), soluzione iniettabile, riguardanti il potenziale rischio di sviluppare Fibrosi Sistemica Nefrogenica (NSF).

Le informazioni sono riassumibili come segue:

Controindicazioni

- Omniscan è controindicato in pazienti con grave danno renale (GFR < 30 mL/min/1.73m²).
- Omniscan è controindicato in pazienti che sono stati o sono in attesa di essere sottoposti a trapianto di fegato.

Avvertenze Speciali e Opportune Precauzioni di Impiego

- A causa di una funzionalità renale non ancora matura, nei neonati e nei bambini fino ad 1 anno di età Omniscan deve essere usato solo dopo attenta valutazione .

Fibrosi sistemica nefrogenica

Londra, 20 novembre 2009
Doc. Ref. EMEA/739818/2009



COMUNICATO STAMPA

L'Agenzia Europea dei Medicinali trasmette raccomandazioni per minimizzare il rischio di fibrosi sistemica nefrogenica associato alla somministrazione di mezzi di contrasto contenenti gadolinio

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha adottato delle raccomandazioni allo scopo di minimizzare il rischio di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) correlata all'uso dei mezzi di contrasto contenenti gadolinio nei pazienti a rischio di sviluppare la malattia.

I mezzi di contrasto contenenti gadolinio sono utilizzati nei pazienti sottoposti ad esami di *imaging* in risonanza magnetica (MRI) o angiografia eseguita tramite risonanza magnetica (MRA). Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia ha effettuato una valutazione di questi mezzi di contrasto a causa dell'associazione tra l'utilizzo dei mezzi di contrasto contenenti gadolinio e l'NSF, una condizione rara, grave e talvolta fatale caratterizzata dalla formazione di tessuto connettivo nella pelle, nelle giunture, nei muscoli e negli organi interni, nei pazienti con gravi problemi renali.

Dato che il rischio di sviluppare NSF dipende dal tipo di mezzo di contrasto contenente gadolinio utilizzato, i principi attivi in essi contenuti sono stati classificati in tre categorie di rischio (gruppi ad alto, medio e basso rischio). Le raccomandazioni del CHMP variano per i singoli mezzi di contrasto in accordo con la loro classificazione.

Per i mezzi di contrasto contenenti gadolinio ad alto rischio (Optimark, Omniscan, Magnevist, Magnegita e Gado-MRT Ratiopharm) il Comitato raccomanda la controindicazione nei pazienti con gravi problemi renali, nei pazienti in lista per o che sono stati recentemente sottoposti a trapianto di fegato e nei neonati fino a quattro settimane di età.

Allo scopo di minimizzare il rischio associate all'uso di questi mezzi di contrasto nei pazienti per i quali non è nota la presenza di problemi renali, il CHMP raccomanda che i pazienti devono essere sempre esaminati in merito all'esistenza di problemi renali per mezzo di esami di laboratorio prima di ricevere la somministrazione questi mezzi di contrasto.

Il CHMP raccomanda inoltre che le madri interrompano l'allattamento per almeno 24 ore dopo l'esame diagnostico.

Per i mezzi di contrasto a medio (Vasovist, Primovist e MultiHance) e basso rischio (Dotarem, ProHance e Gadovist), il CHMP raccomanda di aggiungere, nelle informazioni sulla prescrizione, avvertenze relative all'utilizzo nei pazienti con gravi problemi renali e nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato. Il CHMP suggerisce che sia generalmente raccomandato di eseguire esami di laboratorio per evidenziare eventuali problemi renali prima di ricevere la somministrazione di questi mezzi di contrasto e che il medico e la madre, sottoposta ad esame diagnostico, devono decidere se continuare o sospendere l'allattamento per almeno 24 ore dopo l'esame;

Il CHMP raccomanda che le informazioni sulla prescrizione di tutti i mezzi di contrasto contenenti gadolinio includano:

- un'avvertenza che le persone anziane possono essere a rischio particolare di sviluppare NSF, poiché possono eliminare più difficilmente il gadolinio dall'organismo;
- una dichiarazione che non vi sono evidenze che supportino l'utilizzo dell'emodialisi nel prevenire o trattare l'NSF nei pazienti che non siano già sottoposti a trattamenti di emodialisi;
- la richiesta di registrare il tipo di mezzo di contrasto utilizzato e la dose.

Sulla base dei dati attualmente disponibili, e con l'utilizzo di queste misure di minimizzazione del rischio, il CHMP ritiene che il bilancio dei benefici e dei rischi associati all'uso di questi mezzi di contrasto sia accettabile.

Infine, il CHMP raccomanda che siano eseguiti degli studi ulteriori sulla ritenzione a lungo termine del gadolinio sui tessuti umani.

Le decisioni prese dalla Commissione Europea sulla base di questa opinione saranno emanate a tempo debito.

Note:

1. Il CHMP ha riconosciuto che, all'interno del gruppo ad alto rischio, il rischio di sviluppare NSF con Omniscan e OptiMARK sembra maggiore che con Magnevist, sulla base delle proprietà fisico-chimiche, degli studi nell'animale e del numero dei casi di NSF riportati a livello mondiale. Dato che comunque il rischio associato all'uso di Magnevist rimane sostanzialmente più alto rispetto al rischio di NSF associato all'uso dei mezzi di contrasto a medio e basso rischio, il CHMP raccomanda che Magnevist sia mantenuto nel gruppo ad alto rischio e soggetto alle stesse misure di minimizzazione del rischio.
2. Ulteriori informazioni sono reperibili nel documento di domande e risposte.
3. La procedura è stata condotta tramite Articolo 31 della Direttiva 2001/83/EC come modificata, ovvero referral a seguito di interessi che coinvolgono la Comunità Europea, per i mezzi di contrasto contenenti gadolinio autorizzati mediante procedura nazionale, e tramite Articolo 20 del Regolamento (CE) No 726/2004 per i mezzi di contrasto autorizzati mediante procedura centralizzata. Questo tipo di procedura può essere iniziata in quei casi specifici in cui è coinvolto l'interesse della Comunità. L'espressione "interesse della Comunità" ha un significato vasto ma è riferito in modo particolare ad un interesse di salute pubblica all'interno della Comunità Europea, ad esempio a seguito di problematiche relative alla qualità, all'efficacia e/o alla sicurezza di un medicinale o a nuove informazioni di farmacovigilanza.
4. I mezzi di contrasto contenenti gadolinio sono: gadoversetamide (OptiMARK), gadodiamide (Omniscan), gadofosveset (Vasovist), acido gadoxetico (Primovist), acido gadobenico (MultiHance), acido gadopentetico (Magnevist, Magnegita e Gado-MRT Ratiopharm), gadobutrolo (Gadovist), acido gadoterico (Dotarem), gadoteridolo (ProHance). Gran parte dei medicinali contenenti gadolinio sono autorizzati con procedura nazionale. OptiMARK e Vasovist sono autorizzati con procedura centralizzata.
5. Nel febbraio 2007 è stata pubblicata una *relazione pubblica* sull'associazione tra mezzi di contrasto contenenti gadolinio e l'NSF ed è reperibile al sito: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/4974107en.pdf>
6. Questo comunicato stampa, insieme ad altre informazioni sul lavoro dell'Agenzia Europea dei Medicinali, può essere reperita sul sito web dell'Agenzia: www.emea.europa.eu

31 gennaio 2011



**Importanti informazioni di sicurezza su Optimark (gadoversetamide)
e fibrosi sistemica nefrogenica (NSF)**

Tracciabilità

La tracciabilità dell'esposizione agli agenti di contrasto contenenti gadolinio è essenziale per l'efficace controllo e la gestione del rischio di questi agenti. Sulle fiale, sulle siringhe e sui flaconi degli agenti di contrasto a base di gadolinio sono presenti delle etichette autoadesive di tracciabilità. Tali etichette devono essere staccate ed applicate sulla cartella clinica del paziente in modo da registrare con precisione il nome dell'agente di contrasto a base di gadolinio utilizzato. Analogamente, deve essere riportato in cartella clinica anche il dosaggio impiegato.

GdCA ad alto rischio (Omniscan, Optimark, Magnevist)

- Prima dell'uso, tutti i pazienti devono essere sottoposti a screening per evidenziare una eventuale disfunzione renale tramite analisi di laboratorio. Lo screening relativo a un'eventuale disfunzione renale è particolarmente importante nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni.
- L'uso di GdCA a rischio elevato è controindicato nei pazienti con grave disfunzione renale (velocità di filtrazione glomerulare, GFR < 30 ml/min/1,73 m²), nella fase perioperatoria di un trapianto di fegato e nei neonati.
- Nei pazienti con disfunzione renale moderata (GFR 30-59 ml/min/1.73 m²) e nei lattanti deve essere utilizzata la dose singola più bassa possibile. L'uso di un GdCA non deve essere ripetuto per almeno 7 giorni.
- L'allattamento deve essere interrotto per almeno 24 ore dopo l'uso.
- L'uso non è raccomandato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna lo rendano necessario.
- Non esistono dati a favore dell'emodialisi per la prevenzione o il trattamento della NSF nei pazienti non ancora sottoposti ad emodialisi.
- Le etichette di identificazione rimovibili che si trovano su flaconcini/siringhe/flaconi devono essere applicate sulla cartella clinica del paziente per una documentazione accurata sull'agente di contrasto contenente gadolinio utilizzato. Anche la dose utilizzata deve essere riportata nella documentazione clinica del paziente.



18 marzo 2016
EMA/200364/2016

L'EMA rivaluta i mezzi di contrasto a base di gadolinio utilizzati nelle scansioni di risonanza magnetica

La revisione ha l'obiettivo di valutare le evidenze riguardo all'accumulo di gadolinio nel tessuto cerebrale

L'Agenzia europea dei medicinali (EMA) ha avviato una revisione del rischio di deposito di gadolinio nel tessuto cerebrale di pazienti sottoposti a scansioni di risonanza magnetica (RMN) in seguito all'uso di mezzi di contrasto a base di gadolinio

I mezzi di contrasto a base di gadolinio sono medicinali ad uso diagnostico che possono essere somministrati ai pazienti prima o durante le scansioni di RMN per consentire ai medici di ottenere migliori immagini di organi e tessuti. Dopo la somministrazione, i mezzi di contrasto a base di gadolinio sono principalmente eliminati attraverso i reni, ma studi indicano che depositi di gadolinio possono accumularsi in alcuni tessuti corporei, compresi fegato, reni, muscoli, pelle e ossa.

Recentemente, alcune pubblicazioni scientifiche hanno riportato che i mezzi di contrasto a base di gadolinio si accumulano anche nel tessuto cerebrale.¹⁻⁷ Nel mese di gennaio 2016, il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha valutato queste pubblicazioni. Sebbene non siano stati segnalati finora effetti avversi correlati al deposito di gadolinio nel cervello, il Comitato condurrà una valutazione approfondita del rischio di depositi cerebrali e della sicurezza complessiva di questi prodotti.

Le raccomandazioni del PRAC saranno inviate al Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), che emetterà il parere definitivo dell'Agenzia in merito.

Maggiori informazioni sui medicinali

I mezzi di contrasto a base di gadolinio contengono gadolinio, che è utilizzato come "intensificatore del contrasto" per rendere i tessuti corporei più visibili alla scansione.

Questa rivalutazione riguarda i mezzi di contrasto a base dei seguenti principi attivi: acido gadobenico, gadobutrolo, gadodiamide, acido gadopentetico, acido gadoterico, gadoteridolo, gadoversetamide e acido gadoxetico.

La maggior parte dei mezzi di contrasto a base di gadolinio è stata autorizzata in Unione Europea con procedura nazionale. OptiMARK (gadoversetamide) è attualmente l'unico mezzo di contrasto a base di gadolinio autorizzato nell'Unione Europea (UE) con procedura centralizzata.



Frequency and Severity of Adverse Effects of Iodinated and Gadolinium Contrast Materials: Retrospective Review of 456,930 Doses

298.491 LOCA
158.439 GD

Christopher H. Hunt¹
Robert P. Hartman
Gina K. Hesley

AJR:193, October 2009

MATERIALS AND METHODS. A retrospective review of all intravascular doses of low-osmolar iodinated and gadolinium contrast materials administered from 2002 through 2006 was conducted. Adverse effects were identified through the use of radiologist and nurse event recording. Adverse effects were examined for type and severity of reaction, treatment required, and outcome.

TABLE 3: Severity of Adverse Effects of Contrast Agents

Severity	Low-Osmolar Iodinated (n = 458)	Gadolinium (n = 64)	Total (n = 522)
Mild	374 (81.6)	49 (76.6)	423 (81.0)
Moderate	69 (15.1)	11 (17.2)	80 (15.3)
Severe	15 (3.3)*	4 (6.3)	19 (3.6)

Note—Values are numbers of patients with percentage in parentheses.
*One death.

52,5% urticaria

17,9% nausea

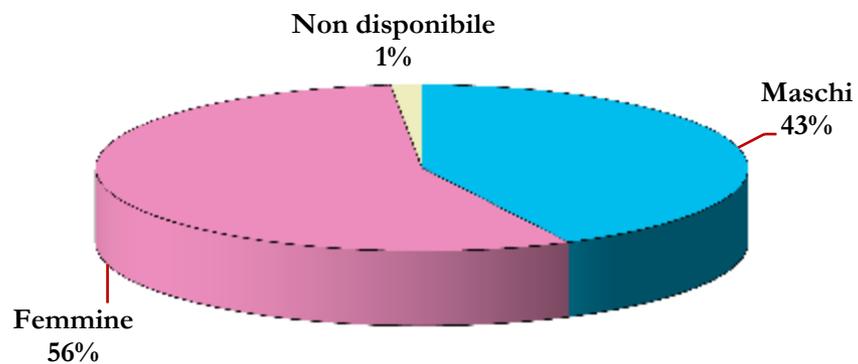
TABLE 4: Management of Adverse Effects of Contrast Agents

Treatment	Low-Osmolar Iodinated (n = 458)	Gadolinium (n = 64)	Total (n = 522)
Observation only	365 (79.7)	49 (76.6)	414 (79.3)
Diphenhydramine only	56 (12.2)	7 (10.9)	63 (12.1)
Additional medication	23 (5.0)	8 (12.5)	31 (5.9)
Received epinephrine	7 (1.5)	2 (3.1)	9 (1.7)
Transfer from radiology suite for care	10 (2.2)	6 (9.4)	16 (3.1)

Note—Values are numbers of patients with percentage in parentheses.

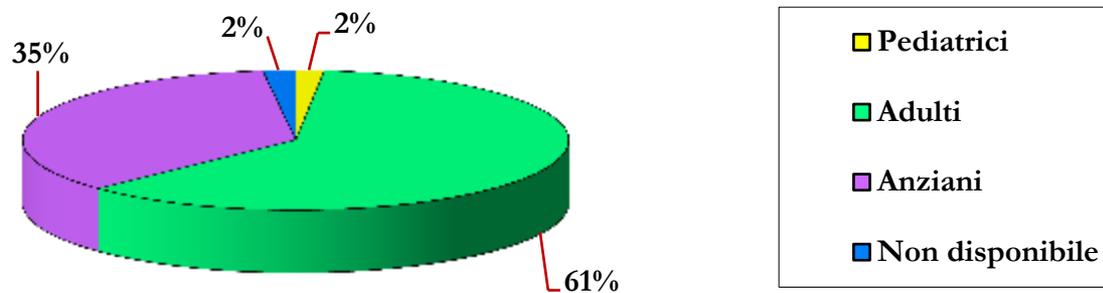
Analisi segnalazioni RNF 2001-2016

Distribuzione ADR per sesso



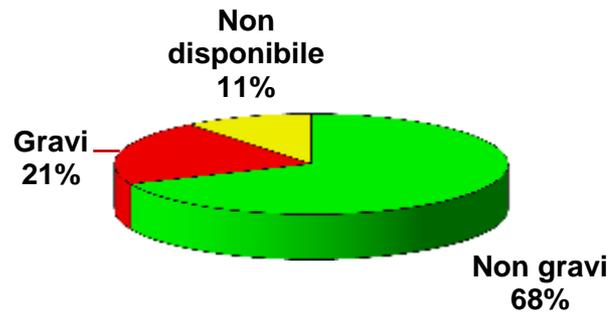
Analisi segnalazioni RNF 2001-2016

Distribuzione per fasce d'età

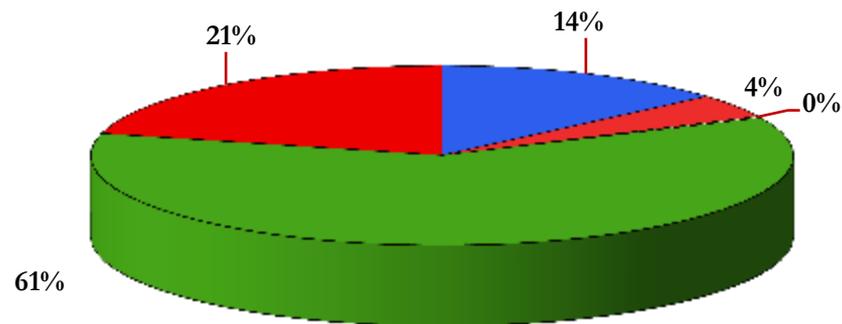


Analisi segnalazioni RNF 2001-2016

Distribuzione ADR per criterio di gravità



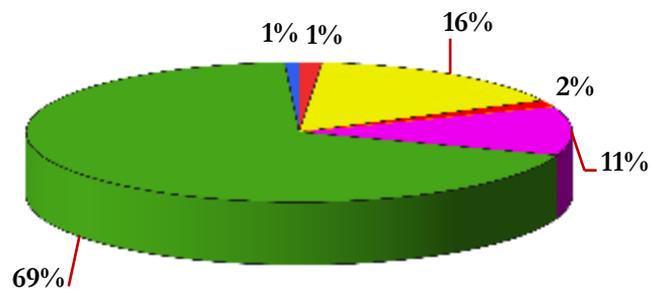
Tipologia di ADR GRAVI



- Grave - Altra condizione clinicamente rilevante
- Decesso
- Grave - Invalidità grave o permanente
- Grave - Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione
- Grave - Pericolo di vita

Analisi segnalazioni RNF 2001-2016

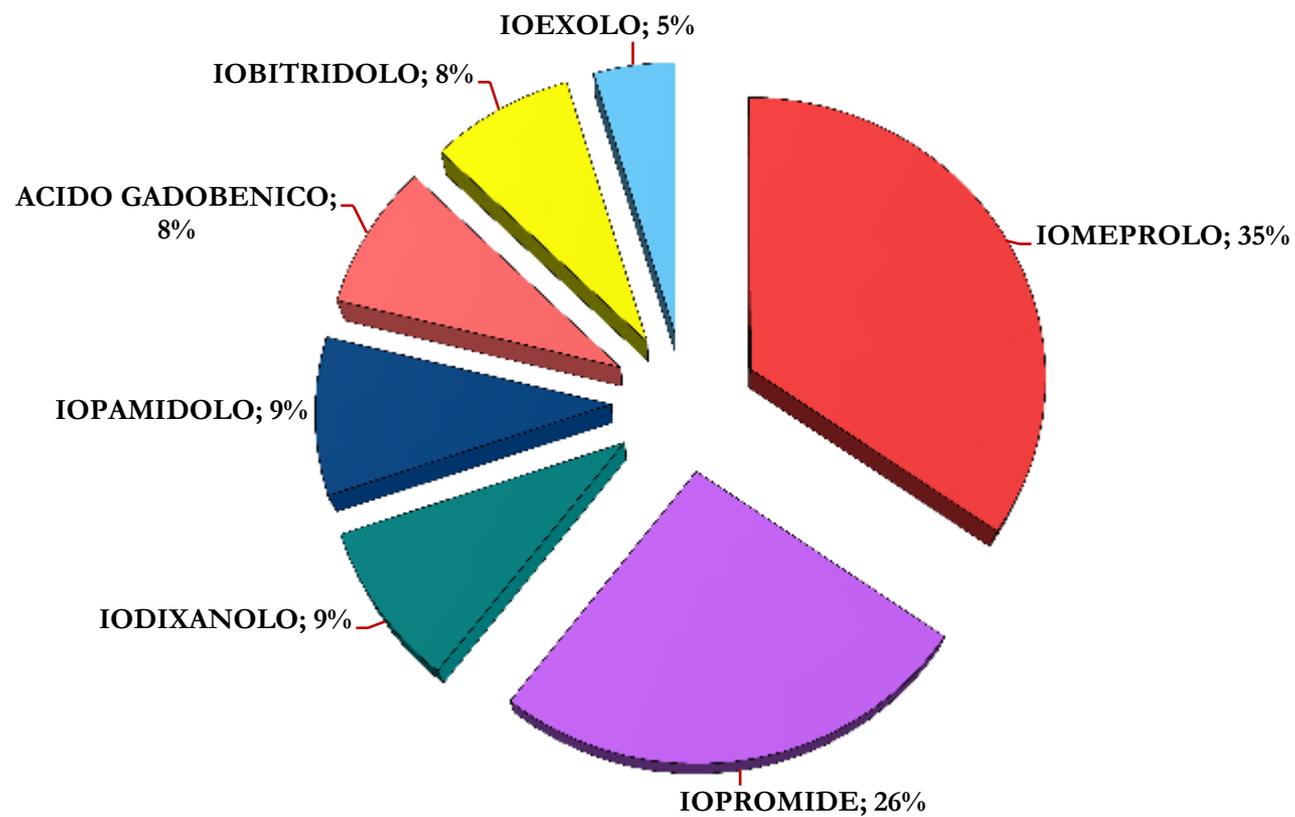
Esito ADR



- Decesso
- Miglioramento
- Non ancora guarito
- Non disponibile
- Risoluzione completa ADR
- Risoluzione con postumi

Analisi segnalazioni RNF 2001-2016

Principi attivi maggiormente segnalati



Analisi segnalazioni RNF 2001-2016

FARMACO	Totale segnalazioni
IOMEPROLO	3409
IOPROMIDE	2535
IODIXANOLO	912
IOPAMIDOLO	894
ACIDO GADOBENICO	825
IOBITRIDOLO	800
IOEXOLO	450
GADOBUTROLO	303
ACIDO GADOTERICO/GADOLINIO OSSIDO	300
IODAMIDE	298
IOVERSOLO	295
ACIDO GADOPENTETICO	178
GADOTERIDOLO	148
AMIDOTRIZOATO SODICO/MEGLUMINA AM	87
ZOLFO ESAFLUORURO	79
GADODIAMIDE	68
ACIDO GADOXETICO	34
IOPENTOLO	30
ACIDO IOSSAGLICO SALE SODICO/ACIDO IO	21
BARIO SOLFATO	17
FERUCARBOTRAN	15
ACIDO IOTALAMICO	12
FERUMOXASIL	5
IOTROLAN	4
OLIO ETIODATO	4
ACIDO IODOXAMICO	3
GADOFOSVESET	3
ACIDO IOPANOICO	2
GADOVERSETAMIDE	2
ACIDO AMIDOTRIZOICO	1

83%

Analisi segnalazioni RNF 2001-2016

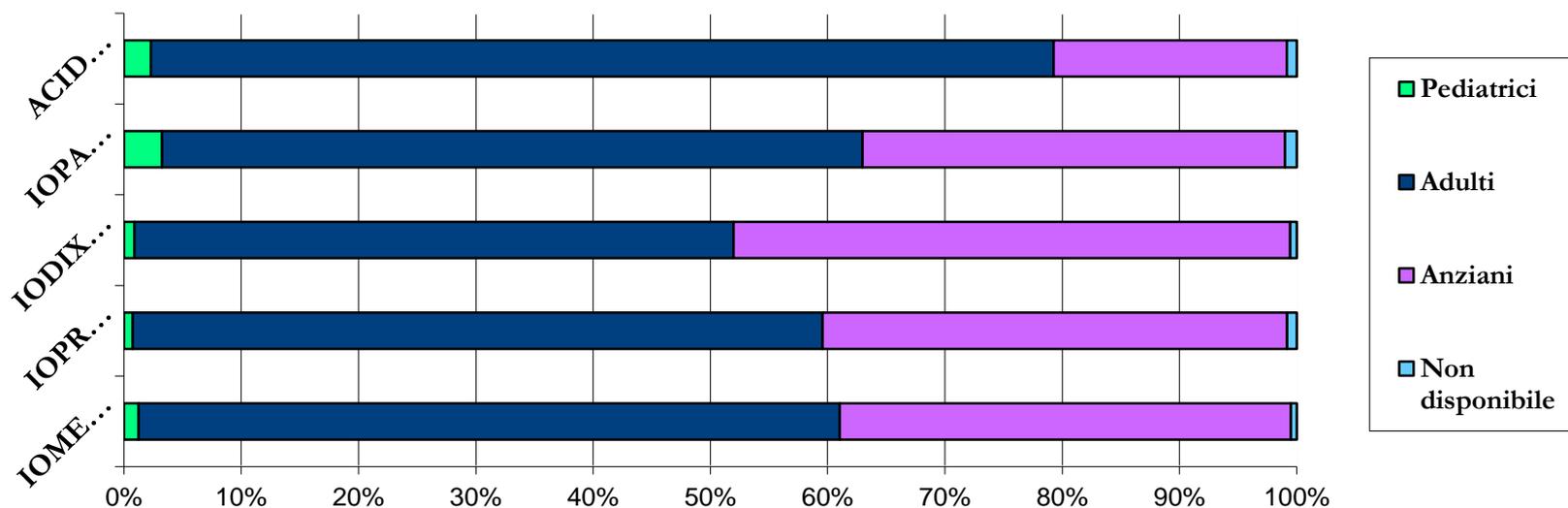
Distribuzione ADR per principio attivo e sesso

FARMACO	M
IOMEPROLO	1.640
IOPROMIDE	1.197
IODIXANOLO	486
IOPAMIDOLO	433
IOBITRIDOLO	382

FARMACO	F
IOMEPROLO	1751
IOPROMIDE	1315
ACIDO GADOBENICO	501
IOPAMIDOLO	455
IOMEPROLO	423

Analisi segnalazioni RNF 2001-2016

Distribuzione per fascia di età delle ADR PA maggiormente segnalati



Analisi segnalazioni RNF 2001-2016

FARMACO	Segnalazioni ADR GRAVI
IOMEPROLO	770
IOPROMIDE	600
IODIXANOLO	211
IOBITRIDOLO	170
ACIDO GADOBENICO	167
IOPAMIDOLO	141
IOEXOLO	82
IOVERSOLO	54
ACIDO GADOTERICO/GADOLINIO OS	52
ZOLFO ESAFLUORURO	49
GADOBUTROLO	48
GADOTERIDOLO	32
ACIDO GADOPENTETICO	28
AMIDOTRIZOATO SODICO/MEGLUM	12
GADODIAMIDE	11
IOPENTOLO	8
ACIDO GADOXETICO	5
ACIDO IOSSAGLICO SALE SODICO/AC	5
BARIO SOLFATO	4
OLIO ETIODATO	3
FERUCARBOTRAN	2
ACIDO IOPANOICO	1
IODAMIDE	1

Analisi segnalazioni RNF 2001-2016

Tipologia di gravità per i 5 principi attivi con adr gravi

FARMACO	altra condizione clinicamente rilevante	decesso	invalidità grave o permanente	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	pericolo di vita	TOT
IOMEPROLO	14	3	0	64	19	100
IOPROMIDE	11	5	0	60	24	100
IODIXANOLO	13	4	0	66	17	100
IOBITRIDOLO	18	7	0	52	22	100
ACIDO GADOBENICO	19	7	0	53	22	100
IOPAMIDOLO	14	4	1	54	27	100

Analisi segnalazioni RNF 2001-2016

Segnalazioni pediatriche



FARMACO	Segnalazioni ADR Pediatriche	Segnalazioni ADR totali	% segnalazioni ADR pediatriche/totale segnalazioni ADR per PA
FERUCARBOTRAN	2	15	13
ACIDO GADOTERICO/GADOL	37	300	12
ACIDO IOTALAMICO	1	12	8
IOPAMIDOLO	29	894	3
GADODIAMIDE	2	68	3
ACIDO GADOPENTETICO	5	172	3
GADOTERIDOLO	4	148	3
GADOBUTROLO	8	303	3
ZOLFO ESAFLUORURO	2	79	3
ACIDO GADOBENICO	19	825	2
IOEXOLO	7	450	2
IOMEPROLO	43	3409	1
AMIDOTRIZOATO SODICO/M	1	87	1
IOVERSOLO	3	295	1
IODIXANOLO	8	912	1
IOBITRIDOLO	6	800	1
IOPROMIDE	19	2535	1
ACIDO AMIDOTRIZOICO	0	1	0
ACIDO GADOXETICO	0	34	0
ACIDO IODOXAMICO	0	3	0
ACIDO IOPANOICO	0	2	0
ACIDO IOSSAGLICO SALE SO	0	21	0
BARIO SOLFATO	0	17	0
FERUMOXIL	0	5	0
GADOFOSVESET	0	3	0
GADOVERSETAMIDE	0	2	0
IODAMIDE	0	298	0
IOPENTOLO	0	30	0
IOTROLAN	0	4	0
OLIO ETIODATO	0	4	0

Analisi segnalazioni RNF 2001-2016

Distribuzione ADR per SOC

SOC	Numero ADR	% su tot
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	7.253	45,5
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	2.128	13,4
Patologie gastrointestinali	1727	10,8
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	1120	7,0
Patologie vascolari	961	6,0
Patologie del sistema nervoso	691	4,3
Disturbi del sistema immunitario	588	3,7
Patologie dell'occhio	466	2,9
Patologie cardiache	420	2,6
Infezioni ed infestazioni	112	0,7
Esami diagnostici	106	0,7
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	79	
Disturbi psichiatrici	78	
Patologie renali e urinarie	66	
Patologie dell'orecchio e del labirinto	54	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	51	
Patologie del sistema emolinfopoietico	12	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	6	
Patologie epatobiliari	6	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	4	
Patologie endocrine	3	
Patologie congenite, familiari e genetiche	1	
Procedure mediche e chirurgiche	1	

Analisi segnalazioni RNF 2001-2016

Distribuzione ADR per Principio attivo

SOC Patologie della cute e tessuto sottocutaneo

Principio attivo	Numero segnalazioni
IOMEPROLO	2.455
IOPROMIDE	1.301
IODIXANOLO	677
IOBITRIDOLO	538
ACIDO GADOBENICO	524
IOPAMIDOLO	488
IOEXOLO	288
ACIDO GADOTERICO/GADOLINIO OSSIDO	206
GADOBUTROLO	200
IOVERSOLO	184
ACIDO GADOPENTETICO	113
GADOTERIDOLO	99
GADODIAMIDE	44
ZOLFO ESAFLUORURO	39
ACIDO GADOXETICO	23
AMIDOTRIZOATO SODICO/MEGLUMINA	20
AMIDOTRIZOATO	20
IOPENTOLO	15
ACIDO IOSSAGLICO SALE SODICO/ACIDO IOSSAGLICO	11
SALE DI MEGLUMINA	11
BARIO SOLFATO	11
FERUCARBOTRAN	8
FERUMOXSil	5
GADOFOSVESET	2
GADOVERSETAMIDE	1
OLIO ETIODATO	1

Analisi segnalazioni RNF 2001-2016

Distribuzione ADR per Principio attivo

SOC Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche

PA	Numero segnalazioni
IOMEPROLO	668
IOPROMIDE	348
ACIDO GADOBENICO	207
IOPAMIDOLO	202
IOBITRIDOLO	159
IODIXANOLO	109
IOEXOLO	107
ACIDO GADOTERICO/GADOLINIO OSSIDO	62
GADOBUTROLO	54
IOVERSOLO	51
ACIDO GADOPENTETICO	41
GADOTERIDOLO	38
ZOLFO ESAFLUORURO	29
GADODIAMIDE	14
ACIDO GADOXETICO	9
IOPENTOLO	9
AMIDOTRIZOATO SODICO/MEGLUMINA AMIDOTRIZOATO	8
FERUCARBOTRAN	5
ACIDO IOSSAGLICO SALE SODICO/ACIDO IOSSAGLICO SALE DI MEGLUMINA	4
OLIO ETIODATO	2
GADOFOSVESET	1
GADOVERSETAMIDE	1

Analisi segnalazioni RNF 2001-2016

Distribuzione ADR per Preferred Term

IOMEPROLO

ADR	Numero segnalazioni
Orticaria	1403
Eritema	543
Prurito	362
Eruzione cutanea	291
Dispnea	241
Vomito	196
Rossore	141
Nausea	137
Tosse	135
Ipotensione	108
Ipersensibilita	71
Prurito generalizzato	71
Shock anafilattico	71
Edema della faccia	66
Edema della laringe	65
Edema delle palpebre	63
Reazione della cute	58
Conati di vomito	57
Edema delle labbra	56
Tensione della gola	54
Edema	53
Broncospasmo	46
Esantema eritematoso	43
Iperidrosi	39
Tachicardia	35

IOPROMIDE

ADR	Numero segnalazioni
Orticaria	741
Eritema	313
Prurito	217
Eruzione cutanea	151
Dispnea	127
Vomito	80
Nausea	65
Rossore	63
Tosse	63
Ipotensione	59
Edema delle palpebre	43
Ipersensibilita	41
Shock anafilattico	41
Prurito generalizzato	37
Edema della faccia	35
Reazione della cute	34
Edema della laringe	32
Tensione della gola	32
Edema delle labbra	31
Edema	24
Orticaria in sede di iniezione	24
Conati di vomito	23
Starnuto	23
Angioedema	21
Broncospasmo	20

IODIXANOLO

ADR	Numero segnalazioni
Eritema	231
Orticaria	221
Eruzione cutanea	126
Prurito	115
Dispnea	52
Prurito generalizzato	32
Vomito	31
Rossore	30
Ipotensione	27
Nausea	26
Edema della faccia	25
Esantema eritematoso	22
Shock anafilattico	20
Angioedema	18
Edema delle palpebre	17
Reazione della cute	17
Conati di vomito	14
Ipersensibilita	14
Tosse	14
Eritema generalizzato	13
Eruzione cutanea generalizzata	11
Edema localizzato	10
Piressia	10
Sentire caldo	10
Tensione della gola	10

Grazie.....per
l'attenzione