



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara



PRESIDIO
UNICO
OSPEDALIERO

S.C. di
RADIOLOGIA
CENTO



Reazioni avverse a mezzi di contrasto in Radiologia

Massimo Soriani

**Le nuove prospettive della Farmacovigilanza e della
Dispositivovigilanza in Ospedale**

Cento, 14 - 21 ottobre 2013



A.D.R. = ADVERSE DRUG REACTION

EFFETTO NOCIVO E NON VOLUTO CONSEGUENTE
ALL' USO AUTORIZZATO DI UN MEDICINALE A DOSI
NORMALI (*MA ANCHE AD ERRORE TERAPEUTICO,
AD USO IMPROPRIO, AD ABUSO DI UN MEDICINALE,
AD USO OFF-LABEL O AD ESPOSIZIONE A FARMACO
PER MOTIVI PROFESSIONALI*)





Le dimensioni dell'argomento:



1929

Consuntivo utilizzo m.d.c. anno 2012

composti iodati : 211.250 ml  2300 pz.

derivati Gadolinio: 5100 ml  700 pz

M.d.C. ecografico : impiego sporadico (poche unità)



Segnalazioni ADR anno in corso (2400 pz. circa)

AVA SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)
A cura dei medici e degli altri operatori sanitari. Inviare al responsabile di farmaco-vigilanza della struttura di appartenenza (gli indirizzi dei responsabili possono essere recuperati nel sito dell'IFA: www.agenziafarmaco.it/rispondibili/).

1. INIZIALI PAZIENTE Paziente Cognome	2. DATA DI NASCITA e ETÀ	3. SESSO M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	4. DATA INIZIO REAZIONE	5. OROLOGIO ETMICA	CODICE SEGNALAZIONE
1.a. PESO (kg)	1.b. ALTEZZA (cm)	1.c. DATA ULTIMA MESTRUAZIONE	1.d. ORA INIZIO REAZIONE <input type="checkbox"/> 1° time cte <input type="checkbox"/> 2° time cte <input type="checkbox"/> 3° time cte	<input type="checkbox"/> mano sinistra <input type="checkbox"/> mano destra	1.f. ALLATTAMENTO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAgnOSI (Se il segnalante è un medico)					
7. INDICARE SE LA REAZIONE OSSERVATA DERIVA DA: <input checked="" type="checkbox"/> INTERAZIONE <input type="checkbox"/> ERRORE TERAPEUTICO <input type="checkbox"/> ABUSO <input type="checkbox"/> MISUSO <input type="checkbox"/> OFF LABEL <input type="checkbox"/> OVERDOSE <input type="checkbox"/> ESPOSIZIONE PRO FESSORIALE		9. ORIGINI DELLA REAZIONE: ORAVE <input type="checkbox"/> DOSSO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> INVALIDITÀ ORAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> RIMBORSO IN PERICOLO DIVIETA <input type="checkbox"/> ANOMALIE O ROBERTI EFFETTI NEL NEO NATO <input type="checkbox"/> ALTRO O RIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE <input type="checkbox"/> NON ORAVE			
10. EVENTI CLINICI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR (epilatore, esami e dati in cui gli accertamenti sono stati eseguiti):			10. ERITO DATA: <input type="checkbox"/> REO LIZIO NE COMP LETA ADR <input type="checkbox"/> REO LIZIO NE O N POSTUMI <input type="checkbox"/> MOLTO RAREMTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIA TA O FEOGIO RATA <input type="checkbox"/> DOSSO <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può essere costituito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta		
11. AZIONI INTRAPRESSE (specificare):					
In caso di sospensione compilare i campi da 17 a 20					
INFORMAZIONI SUI FARMACI					
12. FARMACI SOSPETTATI (indicare il nome della specialità, il nome commerciale e del generico). Ripetere il numero di lotto per i vaccini e i derivati biologici					
A) _____	2. LOTTO _____	4. LO SOSPETTATO (specificare)			
5. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____	6. DURATA DELL'USO _____ DAL _____ AL _____				
7. IL FARMACO È STATO SOSPETTATO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	8. LA REAZIONE È INLEGITTIMA A QUESTO SOSPETTATO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				
9. IL FARMACO È STATO SOSPETTATO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	10. SINGOLI EFFETTI SINGOLI USI LA SOSPETTATO (specificare)? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				
B) _____	2. LOTTO _____	4. LO SOSPETTATO (specificare)			
5. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____	6. DURATA DELL'USO _____ DAL _____ AL _____				
7. IL FARMACO È STATO SOSPETTATO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	8. LA REAZIONE È INLEGITTIMA A QUESTO SOSPETTATO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				
9. IL FARMACO È STATO SOSPETTATO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	10. SINGOLI EFFETTI SINGOLI USI LA SOSPETTATO (specificare)? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				
C) _____	2. LOTTO _____	4. LO SOSPETTATO (specificare)			
5. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____	6. DURATA DELL'USO _____ DAL _____ AL _____				
7. IL FARMACO È STATO SOSPETTATO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	8. LA REAZIONE È INLEGITTIMA A QUESTO SOSPETTATO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				
9. IL FARMACO È STATO SOSPETTATO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	10. SINGOLI EFFETTI SINGOLI USI LA SOSPETTATO (specificare)? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi erogati, l'età e il sito della somministrazione					

P.E. ♀ anni 65

Sottoposta ad RM dell'encefalo per sospetto meningioma

M.d.C. : gadobutrolo 8 ml e.v in bolo (nessuna somministrazione precedente di alcun tipo di m.d. c.)

Nessuna condizione patologica concomitante di rilievo

Crisi ipotensiva grave (P.A. non rilevabile) con perdita di coscienza immediatamente dopo la somministrazione

Risoluzione completa della sintomatologia dopo intervento del rianimatore ed adeguata terapia farmacologica

P.G. ♀ anni 76

Sottoposta a TC addome per caratterizzazione di lesione nodulare epatica (prec eco)

M.d.C. : iipamidolo 110 ml e.v (4ml/sec) (nessuna somministrazione precedente di alcun tipo di m.d. c.)

Nessuna condizione patologica concomitante di rilievo

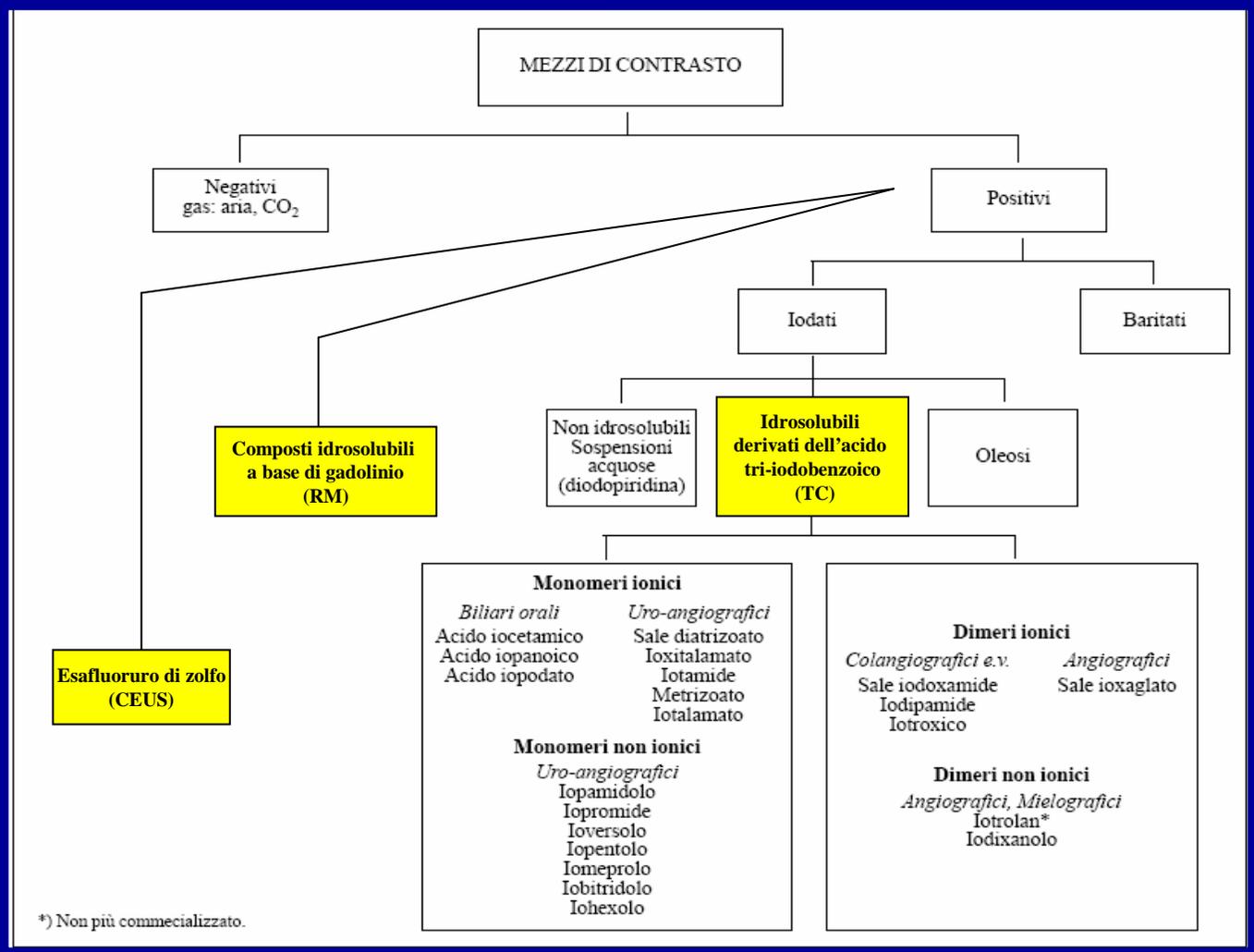
Comparsa di ponfi eritematosi al capo, collo e tronco, accompagnati da forte prurito 10' circa dopo la conclusione dell'indagine

Risoluzione parziale della sintomatologia dopo 2 ore circa previa terapia farmacologica (paziente preso in carico dal PS)



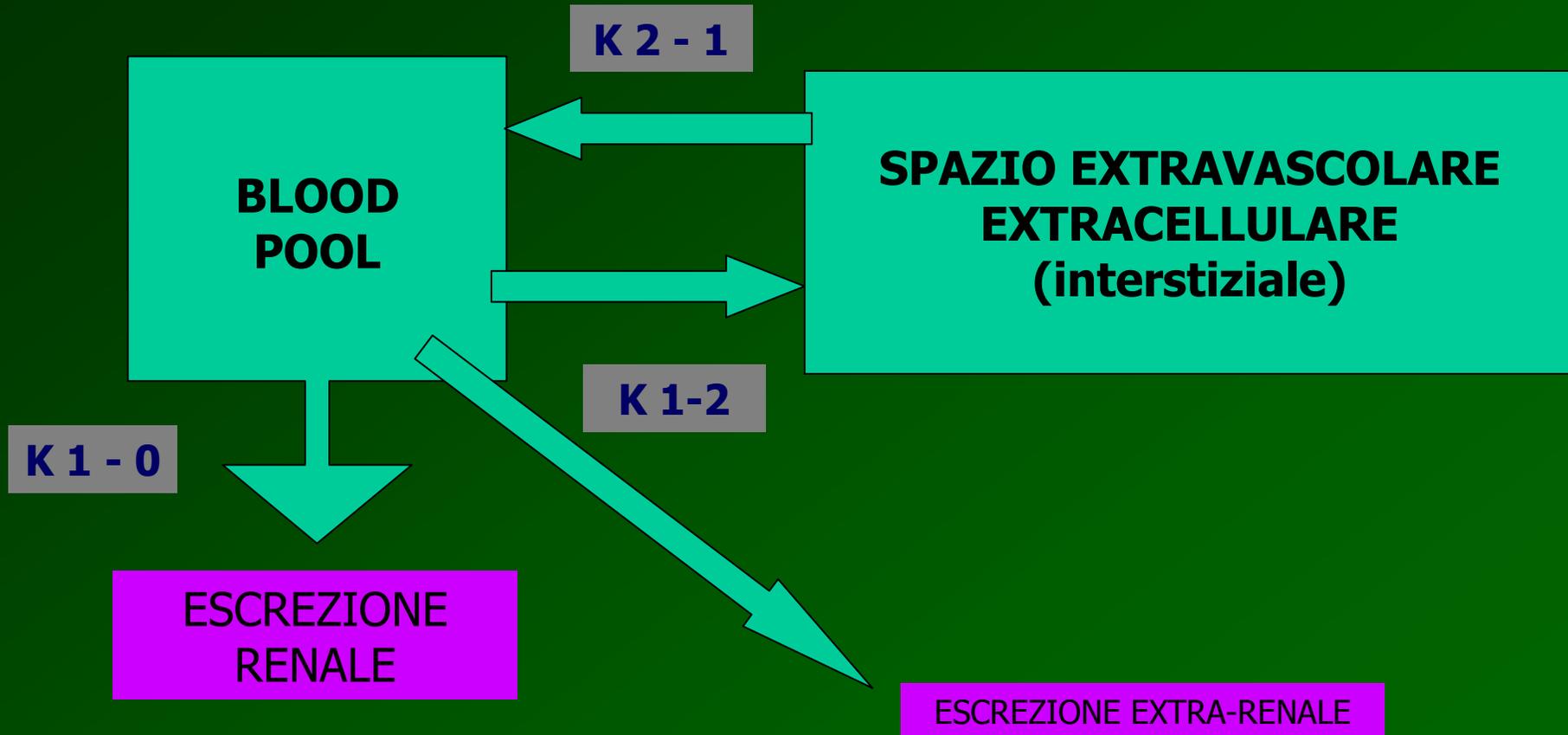
Le nuove prospettive della Farmacovigilanza e della Dispositivovigilanza in Ospedale
Cento 14 - 21 ottobre 2013

Mezzi di contrasto "radiologici"





BIODISTRIBUZIONE: MODELLO A DUE COMPARTIMENTI





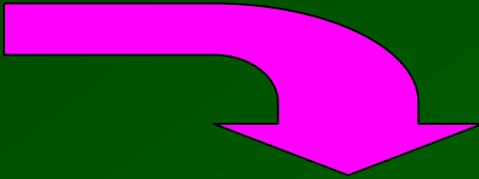
- ✓ **Il MdC iniettato in vena si accumula nel plasma e la sua concentrazione plasmatica si innalza tanto più rapidamente quanto più veloce è stata l'iniezione**
- ✓ **L'elevata concentrazione plasmatica determina rapidamente il passaggio del MdC negli spazi extravascolari fino a che si raggiunge un 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-specifici)



Reazioni avverse: classificazione

Reazioni avverse		
<i>MECCANISMO PATOGENETICO</i>	Chemiotossiche	anafilattoidi (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



Immediate:
entro 1 h dalla
iniezione del mezzo di
contrasto

Tardive:
da 1 h a 7 giorni dalla
iniezione del
contrasto





REAZIONI "ALLERGICHE" (?)

(allergic-like, anafilattoidi, idiosincrasiche, simil-anafilattiche)

- ✓ 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).





REAZIONI "ALLERGICHE" (?) (allergic-like, anafilattoidi, idiosincrasiche, simil-anafilattiche)

E' attualmente condivisa l'opinione che possano essere distinti due tipi di reazioni

- ✓ lievi, di gran lunga più frequenti, caratterizzate dalla liberazione dei mediatori dell'anafilassi a livelli non elevati, in soggetti sensibili; tale liberazione avverrebbe attraverso un meccanismo non Ig-E mediato, ma per tossicità diretta della molecola di MdC sui mastociti ("allergic-like")
- ✓ gravi, connesse alla liberazione di istamina e degli altri mediatori attraverso un meccanismo Ig-E mediato (reazioni allergiche propriamente dette); questo tipo di reazioni sono ad alto rischio di ricorrenza e non prevenibili con i corticosteroidi.

Non vi è alcun test in vivo od in vitro capace di predire il manifestarsi di tossicità sistemica anafilattoide





REAZIONI "ALLERGICHE" (?)
(allergic-like, anafilattoidi, idiosincrasiche,
simil-anafilattiche)

Reazioni Fisiologiche	Reazioni Lievi (5%)	Reazioni Moderate (0,022%)	Reazioni Gravi (0,0025%)
Nausea	Prurito	Dispnea	Insuff. Resp.
Vomito	Rush cutaneo	Broncospasmo	Alteraz. Coscienza
Alteraz. gusto	Orticaria	Stridore laringe	Convulsioni
Ansia	Tosse	Tachicardia	Aritmie
Sudorazione	Starnuti	Bradocardia	Angioedema
Calore/Rossore	Edema orbitario	Ipotensione ipertensione	Edema laringeo

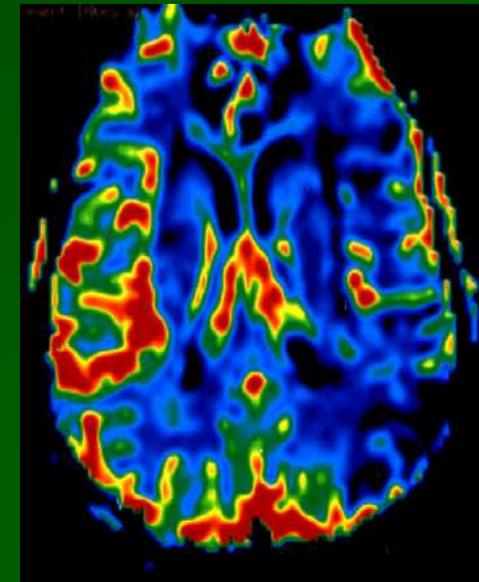




REAZIONI AI MEZZI DI CONTRASTO IODATI E PER RISONANZA MAGNETICA

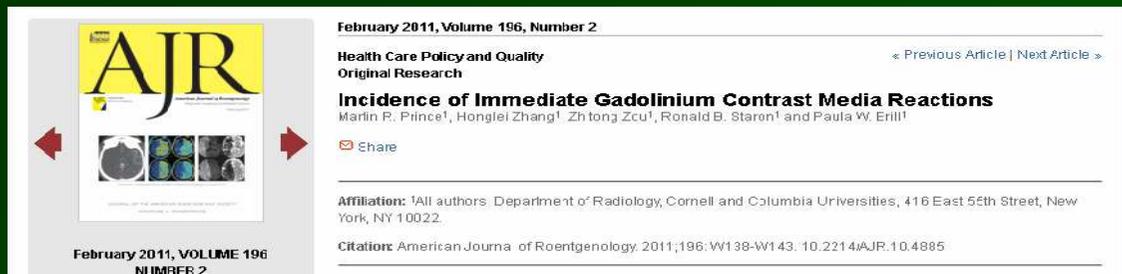
(Nota del Ministero della Sanità del 17/09/97)

I mezzi di contrasto paramagnetici non hanno motivo di essere considerati alla pari dei mezzi di contrasto iodati, perché il ridotto volume di sostanza, o il ridotto n° di moli di sostanza iniettati, rende nulle le reazioni chemiotossiche dose dipendenti, e, trascurabili, anche le **reazioni anafilattoidi** non prevedibili non dose dipendenti. Queste non sono totalmente annullate, perché comunque presenti, anche se **veramente eccezionali**, per qualunque formulazione iniettabile.





REAZIONI "ALLERGICHE" (?) (allergic-like, anafilattoidi, idiosincrasiche, simil-anafilattiche) **FREQUENZA (Gd)**



Fonte: database Adverse Event Reporting System (AERS) dell' FDA.

Casistica: **158.796** esami strumentali con mezzi di contrasto a base di gadolinio, tra cui gadodiamide, gadopentetato dimeglumina, gadoteridolo, gadobenato dimeglumina e gadoxetato

- **140** eventi correlati a mezzi di contrasto a base di gadolinio, tra cui **94** reazioni avverse acute (**5,9/10.000**)
- di cui: di grado lieve **74**; moderato **16**; severo **4**, secondo i criteri dell'American College of Radiology (ACR)
- l'incidenza di reazioni severe è stata di circa **1** su **40.000** iniezioni

Database AERS dell'FDA

Dal 2004 al 2009 sono stati riportati all' FDA **40** casi di decesso attribuiti a mezzi di contrasto a base di gadolinio (esclusa la fibrosi sistemica nefrogenica) e che si sono verificati negli Stati Uniti. Complessivamente il tasso di mortalità per reazioni avverse a mezzi di contrasto a base di gadolinio riportate all'FDA era **<1** su **1** milione (**40** morti/**51** milioni di somministrazioni di mezzi di contrasto a base di gadolinio).

Le informazioni suggerivano che si trattava nella maggior parte dei casi di reazioni allergiche, anafilattiche, anafilattoidi.





Reazioni Avverse (Katayama 1990)

	M&C IONICI (169.284)		M&C NON IONICI (168.363)	
	N	%	N	%
TOTALI	21,428	12,66	5,276	3,13
GRAVI	367	0,22	70	0,04
MOLTO GRAVI	63	0,04	6	0,00
MORTI	1	0,00	1	0,00





AJR:186, March 2006



Deaths Attributed to X-Ray Contrast Media on U.S. Death Certificates

Diane K. Wysowski¹
Parivash Nourjah

OBJECTIVE. The objectives of our study were to determine the number, rate, and types of deaths attributed to specific X-ray contrast media on the basis of U.S. death certificates and to attempt to assess the comparative safety of commonly used diagnostic X-ray contrast agents using death certificate information.

CONCLUSION. From 1999 through 2001, deaths attributed to the International Classification of Diseases (ICD) code for contrast media occurred at the rate of 1.1–1.2 per million contrast media packages distributed. An analysis of 1999 death certificates indicated that most deaths attributed to contrast media predictably were associated with renal failure or nephropathy and anaphylaxis or allergic reactions. Risk assessment of the comparative safety of classes or agents was limited by lack of specific contrast media names. Names of administered contrast agents should be recorded in patients' medical records and communicated to primary care physicians and certifiers of death in the event of serious sequelae after an identified recent radiologic procedure.

TABLE 2: Number and Rate of Deaths Attributed to Adverse Effects of X-Ray Contrast Media^a on Death Certificates in the United States, 1999–2001

Year	Underlying Cause	Total No. of Mentions	Distribution ^b (million eaches)	Rate of Total Mentions (per million eaches)
1999	9	42	35.4	1.2
2000	7	42	37.8	1.1
2001	9	50	43.2	1.2

Note—Eaches is defined as individual product packages, a measure appropriate for injectable products.

^aICD-10 (*International Classification of Diseases*, 10th revision) code Y57.5 that began in 1999 is specific for deaths due to X-ray contrast agents. Total mentions include immediate cause, contributing to underlying cause, underlying cause, and significant conditions not contributing to the underlying cause.

^bData were obtained from IMS Health [3].





Identificazione dei soggetti a rischio

- ✓ **soggetti con allergia nota ai MdC (nei quali la frequenza di reazioni avverse è 5 volte maggiore che nei soggetti con anamnesi negativa)**
- ✓ **soggetti asmatici**
- ✓ **soggetti allergici a diversi tipi di sostanze che facciano ricorso a trattamento farmacologico continuo o periodico**
- ✓ **soggetti con allergia al lattice**





Fattori di rischio maggiori (E.Carchietti, 1997)

- ✓ asma
- ✓ allergie alimentari
- ✓ allergie ai pollini
- ✓ allergie a farmaci
- ✓ precedenti reazioni allergiche a mdc (meccanismo IgE mediato)
- ✓ uso di betabloccanti
- ✓ 2 genitori con atopie

uno o più fattori di rischio maggiore
⇒ elevata probabilità
⇒ reazione molto probabile

Fattori di rischio minori (E.Carchietti, 1997)

- ✓ precedenti contatti con mdc
- ✓ recenti trattamenti con antibiotici
- ✓ 1 genitore con atopie
- ✓ uso frequente di alimenti conservati *
- ✓ uso di erbicidi *

uno o più fattori di rischio minori
⇒ media probabilità
⇒ reazione probabile

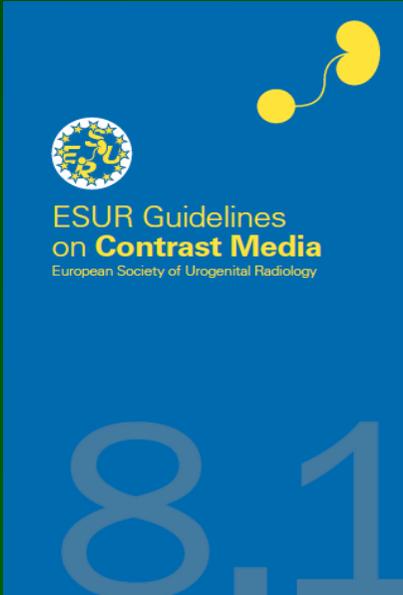
* tutti i mezzi di contrasto ionici iodurati appartengono ai derivati alogenati del benzene e gli anelli benzenici alogenati si trovano negli additivi alimentari, nei pesticidi, e negli erbicidi.



Premedicazione (?)

1.1.1 Reazioni avverse acute ai mezzi di contrasto iodati

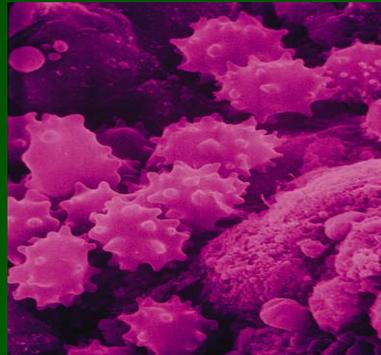
FATTORI DI RISCHIO PER REAZIONI ACUTE	
Dipendenti dal paziente	Pazienti con storia di: <ul style="list-style-type: none"> • Precedente reazione avversa acuta moderata o severa ad un mezzo di contrasto iodato (vedi classificazione al 1.1) • Asma • Allergia che richiede un trattamento medico
Dipendenti dal contrasto	<ul style="list-style-type: none"> • Mezzi di contrasto ionici ad alta osmolalità
PER RIDURRE IL RISCHIO DI REAZIONI ACUTE	
Per tutti i pazienti	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizzare mezzi di contrasto non-ionici • Trattenere il paziente nel dipartimento di Radiologia per 30 minuti dopo la somministrazione del mezzo di contrasto • Avere farmaci e dispositivi di rianimazione prontamente disponibili (vedi 1.1.3.)
Per i pazienti ad aumentato rischio di reazione avversa (vedi sopra, fattori di rischio)	<ul style="list-style-type: none"> • Considerare un <u>esame diagnostico alternativo</u>, che non richieda l'uso di mezzi di contrasto iodati • Usare un <u>mezzo di contrasto iodato</u> <u>diverso</u> rispetto a quello causa della reazione avversa precedente. • Considerare la possibilità di ricorrere alla <u>premedicazione</u>. <u>Esistono scarse evidenze cliniche sull'efficacia della premedicazione.</u> Un corretto regime di premedicazione utilizzabile è : prednisolone 30 mg (o metilprednisolone 32 mg), somministrato per via orale 12 e 2 ore prima dell'esame.
Somministrazione extravascolare di mezzi di contrasto iodati	<ul style="list-style-type: none"> • Quando c'è rischio di assorbimento o di penetrazione accidentale del mezzo di contrasto nel circolo sanguigno adottare lo stesso protocollo della somministrazione intravascolare.





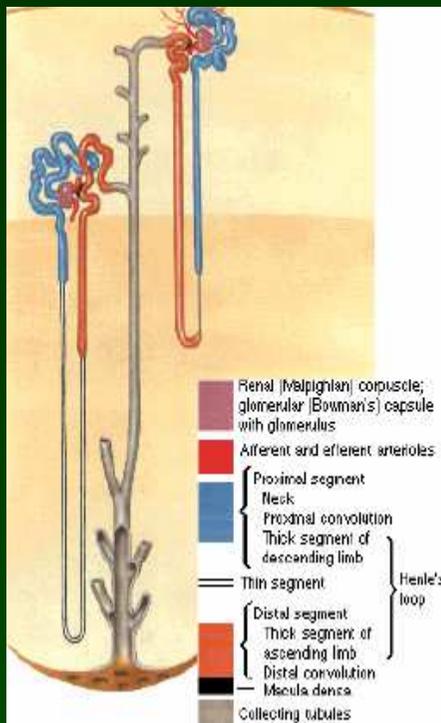
Effetti cardio-vascolari:

- ✓ 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





EFFETTI SULLA FUNZIONALITA' RENALE



- 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-transamino-peptidasi)
- 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





NEFROPATIA DA MdC : CIN

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

- Aumento creatininemia pari o superiore al 25% o, in termini assoluti, di 0,5 mg/dl o superiore rispetto al valore basale, con picco dopo 3-5 giorni
- Oliguria
- Nefrogramma persistente per 24-48 ore

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)





Fibrosi nefrogenica sistemica (NSF)

E' una malattia molto rara che è stata riscontrata solo in pazienti con funzione renale gravemente compromessa (GFR <30 mL/min/1.73 m²)

Simile alla sclerodermia e alla fascite eosinofila clinicamente, la malattia è caratterizzata inizialmente dalla comparsa sulla cute di chiazze rosse o brune o di papule. Successivamente la pelle degli arti e qualche volta del tronco si presenta ispessita e legnosa al tatto, con aspetto a buccia d'arancia; il progressivo interessamento dei muscoli e delle fasce può giungere a impedire i movimenti delle articolazioni fino alla immobilità; la malattia può inoltre coinvolgere polmoni, fegato, pericardio, pleura e miocardio. La diagnosi è clinica, eventualmente confermata dalla biopsia cutanea.





Fibrosi nefrogenica sistemica (NSF)

L'etiologia della NSF non è nota con chiarezza, ma sembra essere **MULTIFATTORIALE**
Sono stati considerati elementi scatenanti:

- **Chirurgia e/o comparsa di trombosi o di altro danno vascolare (Cowper 2003);**
- **Stati infiammatori o pro-infiammatori (Sadowski 2007);**
- **Somministrazione di elevati dosi di eritropietina (Swaminathan 2006)**

Recentemente è stato ipotizzato un nesso causale con l'uso di mdc a base di gadolinio (Grobner 2006), sebbene esistano report che documentano episodi di NSF senza esposizione preventiva al Gd (Wahba 2007, Collidge 2007, Todd 2007).

La causa della malattia non è conosciuta; non è dimostrata predisposizione in base a razza e sesso né su basi genetiche; il nesso con i mezzi di contrasto per risonanza magnetica, deriva dall'ipotesi che lo ione gadolinio, contenuto in questi farmaci in forma "legata" (per chelazione), liberandosi dalla molecola che lo veicola (fenomeno detto di "transmetallazione") possa fungere da fattore scatenante. L'intervallo di tempo tra la somministrazione del m.d.c. e la comparsa della malattia è peraltro estremamente variabile (da 2 a 2395 giorni nei casi descritti in letteratura).





Fibrosi nefrogenica sistemica (NSF)

La dose cumulativa di Gadolinio, sia per quantità somministrata in singolo esame sia per ripetute dosi in un tempo relativamente breve, sembra avere un ruolo cruciale nel determinismo di NSF (ma esistono casi associati alla singola esposizione con singola dose)

Molti pazienti "ad alto rischio" non sviluppano NSF



The reduction in risk may be attained with each of the following:

1. avoiding high doses of GBCA (>0.1 mmmol/kg)
2. avoiding non ionic linear chelates in pts undergoing dialysis and in pts with GFR <30 ml/min, especially in the setting of pro-inflammatory conditions
3. dialyzing quickly after GBCA administration for pts already in dialysis
4. avoiding GBCA in acute renal failure, especially while serum creatinine level is rising



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara



S.C. di
RADIOLOGIA
CENTO



Le nuove prospettive della Farmacovigilanza e della Dispositivovigilanza in Ospedale
Cento 14 - 21 ottobre 2013



Mezzi di contrasto ecografici di seconda generazione SonoVue® (Bracco)



- **bolle di gas inerte (esafluoruro di zolfo) incapsulate in una membrana fosolipidica, del diametro medio di 2-3 μ (in grado di attraversare senza frantumarsi il circolo capillare polmonare)**
- **quantità media somministrata e.v. 2,4 ml**
- **blood-pool agent capace di filtrare attraverso la membrana alveolo-capillare, interamente eliminato con il respiro nell'arco di pochi minuti dopo l'iniezione**
- **controindicazioni all'impiego definite** (malattia coronarica acuta di recente evoluzione od ischemia cardiaca clinicamente instabile; infarto del miocardio in corso o in evoluzione; angina tipica a riposo negli ultimi 7 giorni; insufficienza cardiaca acuta; insufficienza cardiaca cronica di classe III e IV; casi noti di shunt destro/sinistro; grave ipertensione polmonare ed ipertensione sistemica non controllata – EMEA 2007).
- **basso profilo di rischio (sostanzialmente "generico")**





Mezzi di contrasto ecografici di seconda generazione SonoVue® (Bracco)

Le reazioni avverse sono rare e, generalmente, quando si verificano sono transitorie e di media intensità. Nel sito d'iniezione e/o lungo il decorso del vaso utilizzato, si può osservare una transitoria sensazione di dolore, freddo o calore e/o irritazione tissutale. Si deve prestare particolare attenzione ad evitare somministrazioni "fuori vena" delle microbolle poiché le reazioni sopra riportate sono più serie. A causa dell'iperosmolarità delle microbolle può riscontrarsi transitoria e aspecifica irritazione dell'endotelio sede di venipuntura.

Recentemente, alcuni autori hanno riportato un'incidenza di reazioni avverse dopo la somministrazione di esafluoruro di zolfo pari a circa 0.009% e quindi di molto inferiore alle percentuali riportate per i mezzi di contrasto iodati ionici (0.09%-0.22%), non ionici (0.02%-0.1%) e a base di gadolinio (0.1%-0.2%). Sono stati riportati, tuttavia, casi isolati di ipo o ipertensione, cefalea (2.3%), nausea, vomito, disgeusia, dolore toracico, dispnea, reazioni nel sito d'iniezione inclusi ematoma, sensazione di bruciore e parestesia (1.7%) e dolore nel sito d'iniezione (1.4%)

INCIDENZA EVENTI AVVERSI SERI E NON DALL'INIZIO DELLA COMMERCIALIZZAZIONE, AVVENUTO NEL 2001, AL 2010 (1 Ottobre 2001-31 Dicembre 2010) (fonte Bracco)

Somministrato a circa 2.250.000 pazienti:

217 casi di eventi avversi seri (reporting rate: 0.013% or approx. 1:10,000)

162 casi di eventi avversi seri classificati come "Allergy Like"

Nei 162 Eventi avversi seri classificati come "Allergy Like"(74 % di tutti gli eventi) :

- l' insorgenza dell'evento avviene entro pochi minuti /secondi dopo la somministrazione

- la reazione "allergy like" si può accompagnare a sintomi quali:

- ipotensione da lieve a marcata
- dispnea
- bradicardia
- stato di shock



Le nuove prospettive della Farmacovigilanza e della Dispositivovigilanza in Ospedale
Cento 14 - 21 ottobre 2013

