

Considerazioni sulle reazioni avverse ai mezzi di contrasto per Risonanza Magnetica ed Ecografia

G. SIMONETTI - E. FANUCCI - S. MASALA

Mezzi di contrasto per Risonanza Magnetica

I mezzi di contrasto per Risonanza Magnetica, paramagnetici e superparamagnetici, in uso clinico ormai da numerosi anni, si possono ritenere sostanzialmente sicuri dal punto di vista delle reazioni allergiche, vista la bassissima incidenza documentata in letteratura. Come sottolineato dalla nota ministeriale del 97', 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 le reazioni anafilattoidi non prevedibili non dose dipendenti. Queste ultime non sono totalmente annullate, perché comunque presenti, anche se veramente eccezionali, per qualunque formulazione iniettabile. Da questo punto di vista i mezzi di contrasto per RM sono stati impropriamente considerati nel passato assimilabili all'iniezione di MdC iodati ed ugualmente preceduti da una serie sistematica di esami di laboratorio pressoché inutili. Segnaliamo comunque l'esistenza di sporadiche reazioni gravi che, per la loro assoluta rarità, convalidano la profonda differenza esistente tra sostanze paramagnetiche e mezzi di contrasto iodati. Vale la pena ricordare che proprio i composti del Gadolinio sono stati proposti per eseguire indagini con mezzo di contrasto (angiografia) in soggetti con grave insufficienza renale o anuria, come una delle alternative possibili per un esame non sostituibile. Ciò convalida il fatto che i composti del Gadolinio, per la loro radiopacità relativa, sono ritenuti più sicuri proprio nelle situazioni di insufficienza renale [Dato non ritenuto reale da molti - Nota editor. Vedi Capitolo Feltrin e Coll.; Tamburrini e Coll.] e non avendo dimostrato comparsa di reazioni allergiche in condizioni di rischio, convalidano la proposta del loro uso proprio nelle condizioni in cui invece i mezzi di contrasto iodati vedono un aumento di incidenza di reazioni avverse. L'unica avvertenza, peraltro valida anche per i MdC iodati, riguarda gli individui con preesistente reazione al mezzo di contrasto paramagnetico, nei quali è pure accertata la possibilità di una maggiore frequenza di reazioni allergiche. Quanto sinora espresso per le sostanze paramagnetiche, appare infine del tutto estendibile alle sostanze superparamagnetiche, impiegate prevalentemente nello studio del parenchima epatico. I carichi osmotici prodotti al paziente con la somministrazione di MdC paramagnetici quali Gd-DTPA e Gd-DOTA sono inferiori del 75% in confronto ad un MdC iodato non

ionico quale Iohexolo e Iopromide. La somministrazione di Gd-DTPA-BMA, MdC paramagnetico non ionico, riduce ulteriormente il carico osmotico ed i cambiamenti bioelettrici nell'encefalo. Il Gadolinio DTPA introdotto nel 1988 è stato il primo agente di contrasto paramagnetico approvato per uso clinico in RM; reazioni avverse moderate o gravi sono documentate come rarissime (1/10000 iniezioni) (De Ridder, 2001); la morte per reazione avversa è riportata con una incidenza di 1/10 milioni di casi (Jordan RM, 2000). Murphy CJ (1996) riporta nella sua casistica 6 casi di reazione allergica grave con una incidenza dello 0,01%. Neindorf et al. hanno rilevato un'incidenza di reazione avverse più elevata di 3.7 volte in soggetti con una pregressa reazione ai MdC iodati. La presenza di reazioni ricorrenti diminuisce cambiando il chelato del Gadolinio; gli agenti a bassa osmolarità come la Gadodiamide appaiono in tale senso più sicuri (Murphy CJ, 1996). In un recente studio condotto nel 1999 da Murphy KP l'incidenza delle reazioni avverse è stata bassissima: su 687.255 iniezioni eseguite di gadopentato dimeglumina sono state notate 107 reazioni lievi (0,016%), 28 reazioni moderate (0,004%) e 5 reazioni gravi (0,001%). Su 64.005 somministrazioni di gadoteridolo sono state riscontrate 49 reazioni lievi (0,077%), 29 moderate (0,047%) e 11 (0,017%) reazioni gravi. Anche se in alcune applicazioni della RM, come ad esempio gli studi di perfusione cerebrale, la dose richiesta di MdC è maggiore di 0.1 mmol/kg, non sono state riscontrate incidenze significative di reazioni avverse. Impiegando ad esempio il Gadobutolo in concentrazione di 0.3-0.5 mmol/kg non sono state registrate reazioni avverse gravi. Nella maggioranza dei casi l'insorgenza delle reazioni avviene immediatamente dopo l'iniezione ma sono documentati casi di reazione ritardata. In uno studio condotto da Nelson KL *et al.* su 15.496 in cui era stata iniettata una dose di 0,01 mmol di gadolinio-dimeglumina le reazioni avverse hanno avuto un'incidenza del 2,4% delle quali il 49,7% si è verificata più di un'ora dopo la somministrazione. L'incidenza delle reazioni avverse è diversa anche in rapporto alla velocità d'iniezione del MdC con una minore incidenza in caso di iniezione lenta. Anche nei pazienti pediatrici l'incidenza delle reazioni avverse ai MdC contrasto paramagnetici è molto bassa, da 1,7% su 655 pazienti di età compresa tra 4 mesi e 20 anni (Ge, 1992) a 2,8% su 969 soggetti di età compresa tra 1 e 17 anni (Nelson, 1995). Le stesse considerazioni riguardo la sicurezza delle sostanze impiegate possono essere riferite ai mezzi di contrasto su-

perparamagnetici organospecifici il cui impiego, limitato comunque dalle applicazioni cliniche, è in fase di crescita. Un ossido di ferro superparamagnetico come l'SH U 555A impiegato nello studio del fegato ha presentato nei vari trials multicentrici portati a termine solo delle reazioni avverse di tipo lieve con una frequenza del tutto sporadica.

Mezzi di contrasto per ecografia

I mezzi di contrasto per ecografia sono delle sostanze dalle peculiari caratteristiche fisico-chimiche con la possibilità comune per tutti i diversi composti di produrre un'efficace visualizzazione dei parenchimi, dell'albero vascolare o comunque di cavità in senso generico (eco-isterosalpingografia)

Conseguentemente alla recente introduzione clinica su larga scala dei mezzi di contrasto ecografico i dati riguardanti la presenza di reazioni avverse iniziano solo da poco ad essere presenti nella letteratura ed i rischi connessi al loro impiego sono del tutto differenti da quelli delle altre sostanze contrastografiche.

Per il primo agente di contrasto ecografico introdotto nella

routine clinica, il Levovist, Schlieff riportava nel 1999, con circa 100.000 iniezioni eseguite, 18 casi di reazioni avverse spontaneamente riferite, ovvero escludendo quelle riportate nei trial clinici, con due casi di reazioni gravi.

Il SonoVue (microbolle di esafluoruro di zolfo) ha evidenziato una bassissima incidenza delle reazioni avverse in più di 1400 Pazienti inclusi negli studi clinici; non sono mai state rilevate reazioni gravi; le reazioni più frequenti segnalate sono state cefalea e reazione nella sede di iniezione con una frequenza appena superiore ad 1%. Tutte le reazioni sono state transitorie e sono giunte a risoluzione spontanea. Anche aumentando il dosaggio non sono state registrate reazioni avverse significative (Bokor D, 2001).

Esiste una discordanza tra l'incidenza delle reazioni avverse riportate nei trials clinici e quelle spontaneamente riferite da imputare alle diverse modalità di raccolta dei dati; nei trials ci si può aspettare un lieve incremento delle reazioni avverse.

Anche se non sono ancora presenti in letteratura casistiche di significato statistico riguardo l'impiego di nuovi mezzi di contrasto ecografici, come ad esempio il BR14, contrasto specifico per il fegato ancora identificato da una sigla essendo uno studio in fase I, i dati che sono riportati concordano

Bibliografia

Anzai Y, Piccoli CW, Outwater EK *et al*: Evaluation of neck and body metastases to nodes with ferumoxtran 10-enhanced MR imaging: phase III safety and efficacy study. *Radiology* 228: 777-788, 2003.

Basilico R, Blomley MJ, Cosgrove DO *et al*: The first phase I study of a novel ultrasound contrast agent (BR14): assessment of safety and efficacy in liver and kidneys. *Acad Radiol* 9 (Suppl 2):S380-381, 2002.

Bluemke DA, Weber TM, Rubin D *et al*: Hepatic MR imaging with ferumoxides: multicenter study of safety and effecti-

veness of direct injection protocol. *Radiology* 228: 457-64, 2003.

Bokor D, Chambers JB, Rees PJ *et al*: Clinical safety of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging, in healthy volunteers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Invest Radiol* 36: 104-109, 2001.

Bornhop DJ, Contag CH, Licha K *et al*: Advance in contrast agents, reporters, and detection. *J Biomed Opt* 6: 106-110, 2001.

De Ridder F, De Maeseneer M, Stadnik T *et al*: Severe adverse reactions with contrast agents for magnetic resonance: clinical experience in 30,000 MR examinations. *JBR-BTR*. 84: 150-152, 2001.

Jordan RM. Fatal reaction to gadopentetate dimeglumine. *AJR Am J Roentgenol* 164: 743-174, 1995.

Kehagias DT, Gouliamos AD, Smyrniotis V *et al*: Diagnostic efficacy and safety of MRI of the liver with superparamagnetic iron oxide particles (SH U 555 A). *J Magn Reson Imaging* 14: 595-601, 2001.

Murphy KP, Szopinski KT, Cohan RH *et al*: Occurrence of adverse reactions to gadolinium-based contrast material and management of patients at increased risk: a survey of the American Society of Neuroradiology Fellowship Directors. *Acad Radiol* 6: 656-664, 1999.

Nelson KL, Gifford LM, Lauber-Huber C *et al*: Clinical safety of gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 196: 439-443, 1995.

Niendorf HP, Brasch RC: [Gadolinium-DTPA tolerance and clinical safety]. *Rontgenpraxis* 50: 354-63, 1997.

Runge VM: Safety of Magnetic Resonance contrast media. *Top Magn Reson Imaging* 12: 309-314, 2001.

Schlieff R, Alhassan A, Wiggins J *et al*: Safety of the galactose-based ultrasound contrast agent levovist. *Acad Radiol* 9 Suppl 1: S240-242, 2002.

ter Haar GR. Ultrasonic contrast agents: safety considerations reviewed. *Eur J Radiol* 41: 217-21, 2002.0