

Fondamenti sui mezzi di contrasto iodati e reazioni avverse

G. P. FELTRIN - M. ZANDONÀ - V. BORILE - C. RETTORE - D. MIOTTO

Introduzione

Lo sviluppo del mezzo di contrasto (MdC) è iniziato poco tempo dopo la scoperta dei raggi X, non appena ci si rese conto che la maggior parte delle strutture del corpo umano risultano invisibili e pertanto non documentabili a causa della scarsa radiopacità. Ma l'analoga necessità si è ripresentata con l'introduzione di altri principi fisici ed altre metodiche diagnostiche, quali l'Ultrasonografia e la Risonanza Magnetica.

L'impiego dei mezzi di contrasto è stato guidato dalla necessità della evidenziazione anatomica dell'apparato da studiare, dalla sua funzione e dalla via di somministrazione del mezzo stesso. Molto presto l'attenzione si pose su due elementi che rispondevano bene alla necessità del contrasto ai raggi X: il bario nella forma di solfato e lo iodio. Quest'ultimo fu inizialmente somministrato per via endovenosa come sale, ioduro sodico Ioduron®, con risultati non molto dissimili da quelli ottenuti con i MdC realizzati successivamente. Differivano in termini di concentrazioni, dose utilizzata e tollerabilità.

Nelle immagini radiologiche la duplice esaltazione di contrasto delle componenti anatomiche e funzionali di un apparato è quasi sempre indissolubile, poichè la somministrazione sfrutta la funzione specifica dell'apparato stesso, così che la presenza, la concentrazione e la scomparsa dello stesso mezzo di contrasto finisce per dare informazioni sul fenomeno funzionale (ad esempio la vascolarizzazione di un organo o l'escrezione del mezzo).

Particolarmente con le nuove tecniche d'immagine, sia mediante radiazioni X che segnali di campi magnetici che ultrasuoni, il principio del mezzo di contrasto ha notevolmente esaltato la potenzialità diagnostica e la qualità delle indagini, sia per le informazioni anatomiche che per quelle funzionali.

Visualizzazioni anatomico-morfologiche. Realizzando un incremento di contrasto si ottengono:

- variazioni di concentrazione nei diversi tessuti;
- variazioni temporali dell'opacità o dell'intensità di segnale degli stessi tessuti;
- variazioni della qualità del segnale del MdC e della separazione tra diversi componenti dei tessuti.

Visualizzazione di funzioni:

- escrezione-eliminazione renale, biliare;
- processi di trasporto: circolazione ematica, urinaria, biliare, contenuto intestinale;

— diffusione, fissazione (enhancement), scomparsa (wash-out), barriere tissutali ed emato-encefalica;

— metabolismo (RM).

Talora le informazioni ottenute sono strettamente legate e correlate, tali da rendere virtuale la separazione tra dati morfologici-anatomici e funzionali.

Classificazione dei mezzi di contrasto radiografici

Il contrasto negli esami radiologici è generato dall'assorbimento dei raggi X operato dal mezzo presente lungo il decorso del fascio radiante. L'assorbimento dipende dal numero atomico e dalla concentrazione del MdC. La differenza dell'assorbimento (contrasto) è la genesi dell'immagine per determinati organi o tessuti naturalmente provvisti di contrasto (osso, aria, polmone) o raggiunti da quello introdotto, che li rende visualizzabili.

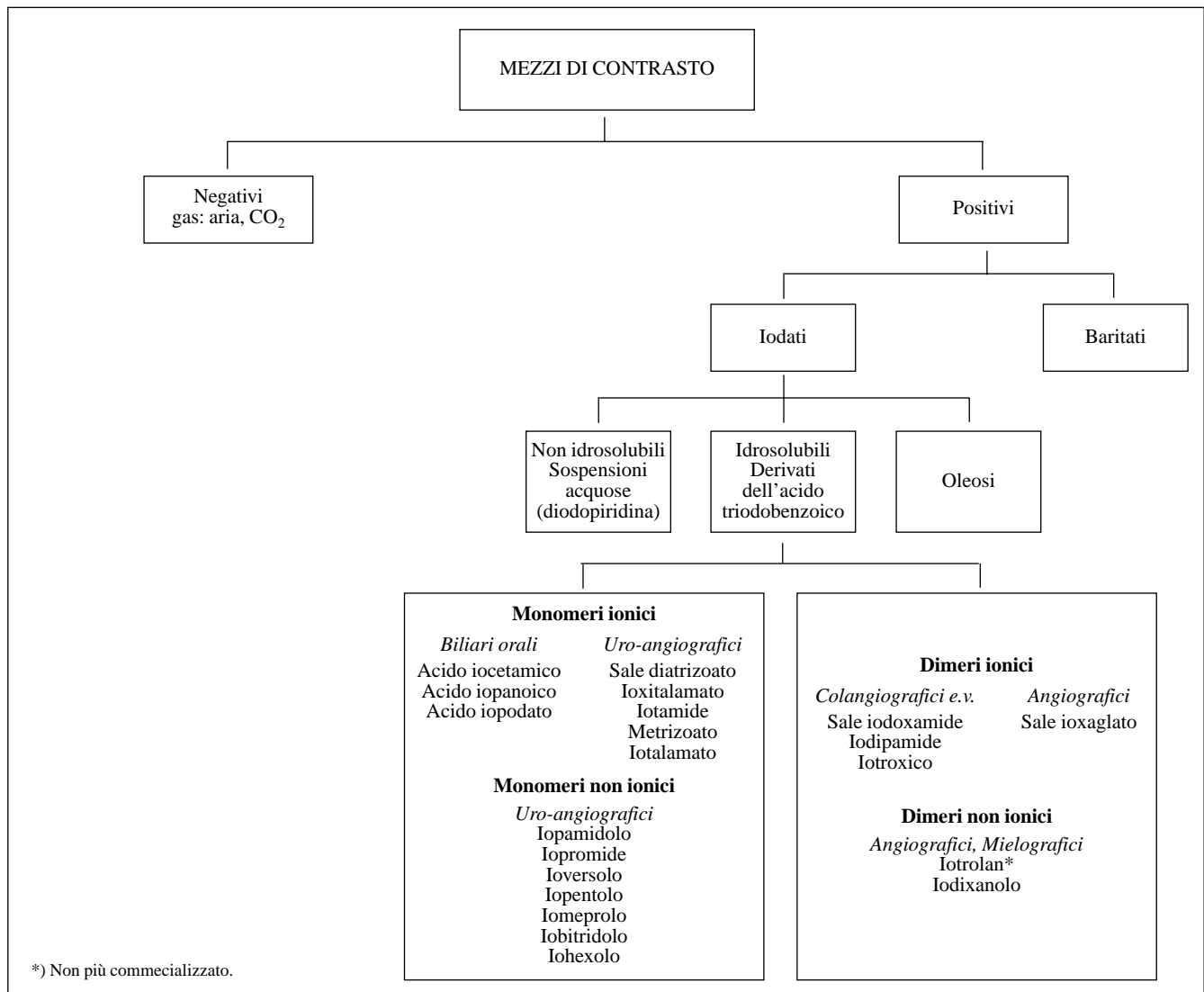
L'introduzione di sostanze a bassa densità come aria o anidride carbonica rende le strutture contenenti o circostanti visibili per la riduzione di assorbimento indotta: queste sostanze si chiamano MdC negativi. Le sostanze che invece contengono elementi ad elevato numero atomico come bario o iodio aumentano l'assorbimento delle radiazioni e si chiamano MdC positivi. Essi sono sintetizzati nella Tabella I.

Fondamenti di chimica dei mezzi di contrasto radiografici

La scelta fondamentale della sostanza chimica utilizzata per veicolare atomi ad alto numero atomico è stata cruciale per lo sviluppo dei MdC. L'anello benzenico e lo iodio sono ancora la migliore combinazione per tutti gli obiettivi che devono essere garantiti per un MdC di larga utilizzazione, in quasi tutte le situazioni cliniche. L'anello benzenico assicura molti legami stabili chimici, sia con l'elemento pesante (I), sia con i radicali che influenzano fortemente le proprietà fisico-chimiche e farmacologiche del MdC (fig. 1). Esso lega in posizione 2-4-6 tre atomi di Iodio, mentre le posizioni 1-3-5 sono disponibili per le catene laterali, cui sono affidate le proprietà fisico-chimiche e biologiche. Lo iodio fra i vari elementi a più elevato peso atomico riunisce tre fondamentali proprietà:

— alto assorbimento Rx in rapporto alla «durezza» dei raggi utilizzati in diagnostica. L'energia di legame dell'or-

TABELLA I. — Classificazione dei mezzi di contrasto (Mdc) per esami radiografici.



bita elettronica più interna è di 37 KeV e pertanto presenta il massimo assorbimento ai raggi X con 37 kVp, in più larga percentuale erogati da un carico fino a 80-90 kV al tubo radiogeno;

— elevato legame stabile con il benzene; veramente trascurabile è il numero di atomi di I che si possono liberare dalla molecola;

— bassa tossicità se combinato o eventualmente libero.

Mdc convenzionali, ionici, molto ipertonici, ad elevata osmolalità

La molecola di base di numerosi prodotti (Angiografin[®], Urografen[®] o Renografin[®], Urovison[®], Urovist[®]), l'acido diatrizoico, ha in posizione 1 il gruppo carbossilico -COOH salificato con Na⁺ o con metilglucamina per ottenere una elevata solubilità. Un aumento di solubilità è assicurato anche dalle catene laterali in posizione 3 e 5. Esse consistono essenzialmente di idrogeno, ossigeno, carbonio e azoto con

gruppi terminali carbossilici, amminici o più spesso ossidrilici (-OH) ai quali è affidata la proprietà di non legarsi alle proteine e di migliorare la tolleranza. La caratteristica fondamentale di tutti questi sali è costituita dalla solubilità per dissociazione elettrolitica, che produce due particelle ioniche (anione e catione) che richiamano molte molecole di acqua e innalzano l'osmolalità delle soluzioni (Osm/kg di acqua) rispetto a quella plasmatica. Perciò questa categoria di Mdc tradizionali è definita ad alta osmolalità: high-osmolality contrast agent (HOCA). La loro utilizzazione ha rappresentato, dal punto di vista chimico, il grande vantaggio di ottenere concentrazioni anche molto elevate nelle soluzioni, fino a 80% e più, con viscosità relativamente bassa.

Mdc a bassa osmolalità e non ionici

Nella decade degli anni '70 apparve chiaro che molti degli effetti collaterali dei Mdc tradizionali erano da imputare più

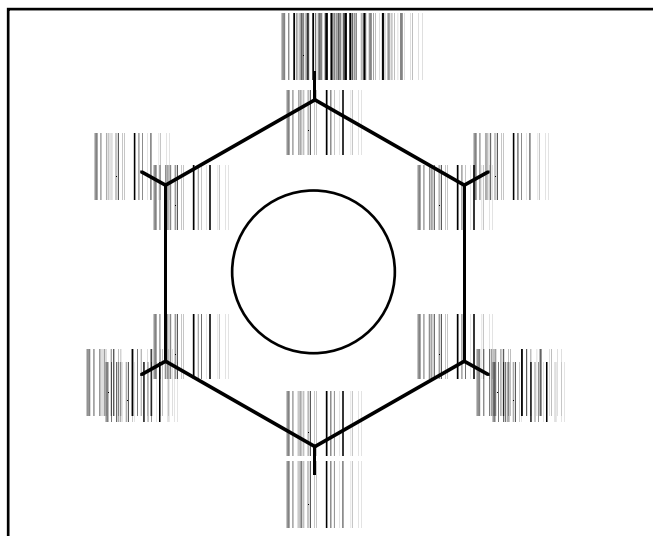


Fig. 1. — Anello benzenico: struttura di base dei MdC iodati (da Speck, mod.).

alla osmolalità elevata delle soluzioni, rispetto a quella plasmatica, che agli effetti chemiotossici del soluto. Pertanto la ricerca farmacologica profuse notevoli energie al fine di introdurre in radiologia diagnostica e interventistica agenti contrastografici che riducessero o annullassero l'incidenza di reazioni avverse. Un considerevole miglioramento fu infatti ottenuto con i MdC a bassa osmolalità, e particolarmente con quelli non-ionici: low osmolality contrast agent (LOCA) (tab. II).

Questi hanno dimostrato efficacia diagnostica equiparabile agli HOCA con pari concentrazione iodica, a fronte di una differente incidenza di reazioni avverse (AR). Anche l'unico agente ionico contrastografico a bassa osmolalità, lo ioxaglate,

che è un dimero con produzione di due particelle ioniche in soluzione, ma con sei atomi di Iodio, è ritenuto simile ai LOCA non ionici (0.56 Osm/kg di acqua, rispetto a 0.6 Osm/Kg) anche se non sembra assicurare una bassa incidenza di reazioni avverse.

I vantaggi pratici dimostrati dai MdC non ionici rispetto a quelli ionici non sono solo limitati alla bassa osmolalità, ma sono riassumibili nei seguenti due aspetti:

1) l'incidenza delle reazioni generali, tipo nausea e vomito, nonché le reazioni simil-allergiche (allergic-like) dette anafilattoidi è più bassa, anche nelle manifestazioni più gravi rispetto ai MdC ionici; analoga osservazione non è possibile per le reazioni fatali, data la loro estrema rarità non valutabile statisticamente;

2) anche la neurotossicità è risultata minore rispetto ai MdC ionici, tanto da indurre molto precocemente una controindicazione all'uso di questi secondi MdC per somministrazioni nel sistema nervoso.

Tutti i vantaggi citati possono essere attribuiti alle seguenti proprietà chimiche:

- la molecola è priva di cariche elettriche;
- non contiene cationi di sodio o metilglucamina;
- la molecola è meglio schermata dalle catene laterali idrofiliche (fig. 2).

Tutte queste caratteristiche chimiche e particolarmente la presenza di catene laterali idrofiliche (fig. 2), determinano una ridotta tendenza della molecola a legarsi alle proteine, ad inibire gli enzimi e ad aderire alle membrane cellulari alterandone la funzione. Praticamente il paziente tollera meglio la somministrazione con riduzione di vomito, nausea, orticaria, edema delle mucose e minori effetti respiratori o cardiovascolari.

L'osmolalità ridotta, o quanto più possibile simile a quella del plasma, ha rappresentato il primo degli obiettivi da realizzare nello sviluppo di nuove formule di MdC. Poiché l'osmolalità è direttamente proporzionale al numero delle par-

TABELLA II. — *Mezzi di contrasto iodati.*

Classificazione	Nome commerciale	Casa farmaceutica
<i>Monomeri ionici</i> Diatrizoate Iothalamate Iodamide Metrizoate	Gastrografin [®] , Selectograf [®] 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 Guerbet Nycomed Amersham Byk Gulden Bracco Schering Guerbet
<i>Dimeri ionici</i> Ioxaglate	Hexabrix [®]	Guerbet
<i>Dimeri non ionici</i> Iodixanol Iotrolan	Visipaque [®] Isovist [®]	Nycomed Amersham Schering

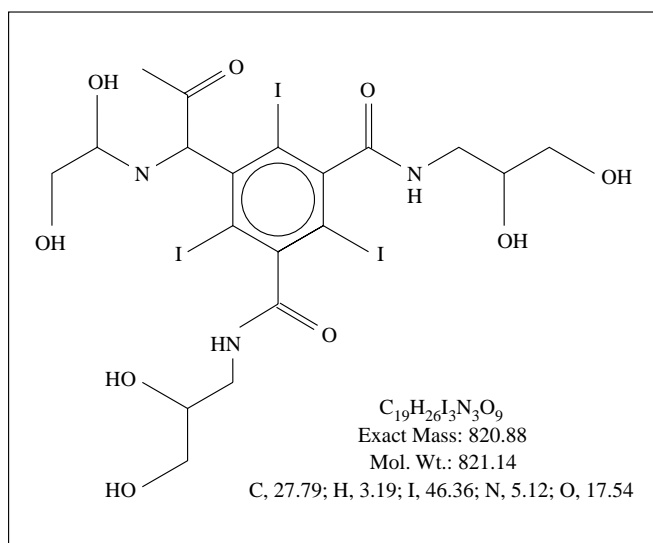


Fig. 2. — Struttura della molecola di monomero non ionico (iohexolo), con evidenziati i gruppi idrofili (-OH).

TABELLA III. — Classi dei MdC quale rapporto N. atomi di I/particelle in soluzione.

Composti	Atomi di iodio	N. particelle	Classe
Monomeri ionici	3	2	1,5
Monomeri non ionici	3	1	3,0
Dimeri ionici	6	2	3,0
Dimeri non ionici	6	1	6,0

ticelle in soluzione (ioni o molecole), essa può essere relativamente ridotta se aumentano gli atomi di iodio per particella in soluzione. Pertanto sono definite quattro classi di MdC relativamente a osmolalità/N. atomi di iodio secondo la successiva tabella (tab. III).

La quarta classe, l'ultima, è occupata da un solo MdC in commercio lo iodixanolo (Visipaque®) la cui osmolalità è pari a quella plasmatica, per cui questo MdC è effettivamente isotonico a 300mg I/ml. I vantaggi relativamente alle reazioni avverse sono stati di recente confermati (Aspelin P, 2003).

Catene laterali idrofiliche delle molecole dei MdC

Come sopra accennato la tossicità di una sostanza chimica è in gran parte causata dalla interazione con le proteine e le membrane cellulari. È accettato che le interazioni sono più facili con i gruppi o le componenti lipofili delle molecole. L'anello benzenico è fortemente lipofilo. I gruppi idrofili sono rappresentati dagli ossidrili delle catene laterali e sembra che, quanto più numerosi essi siano, tanto più esaltino l'idrofilia della molecola e pertanto la sua tollerabilità. Inoltre è importante che i gruppi idrofili siano bene distribuiti sulla superficie della molecola e che, nei vari isomeri della molecola, sia sempre mantenuta questa "prote-

zione" da parte dei gruppi idrofili o almeno, che essi si mantengano stabilmente bene distribuiti alla periferia dell'anello lipofilo (figg. 3, 4).

Le molecole infatti non sono piane ma grossolanamente sferiche nello spazio.

In quest'ultimo decennio è stata studiata in maniera approfondita la "struttura spaziale" delle molecole.

Il legame con le biomolecole dipende dalla carica elettrica presente nella molecola di MdC ionico; la molecola neutra del MdC non ionico ha minori affinità di legame. I legami più facili sono con i gruppi idrofili, come prima già affermato, ma possono essere favoriti anche dai ponti idrogeno che si realizzano ad esempio tra H e un altro atomo tendente a catturare elettroni, ad esempio l'ossigeno, come avviene nelle catene elicoidali degli acidi nucleici (Speck U, 1999). Un ponte idrogeno può realizzarsi tra molecola di MdC e peptide o catene peptidiche. In tali casi la molecola di MdC può legarsi a macromolecole tanto più quanto la sua concentrazione è elevata tale da favorire l'instaurarsi di ponti idrogeno (fig. 5)

Viscosità

La viscosità delle soluzioni di MdC è una misura della proprietà di fluire, fluidità, nei vasi e nei sistemi, aghi e catterteri di iniezione.

Essa si misura in millipascal \times sec (la vecchia unità di misura era il centipoise), varia molto da un MdC all'altro, si innalza con l'incremento di concentrazione o con l'abbassamento della temperatura.

Una corretta valutazione deve essere riferita alla viscosità a 37°C: temperatura alla quale si deve portare il MdC prima dell'iniezione. Sono infatti disponibili contenitori per i flaconi di MdC alla temperatura di 37°C ove essi vengono mantenuti il giorno stesso del loro utilizzo. Tale precauzione previene l'eventuale formazione di cristalli nella soluzione, nel caso in cui essa si trovi a temperatura troppo bassa.

Un'alta viscosità deve essere tenuta in considerazione nell'iniezione selettiva di piccole arterie, poiché in tali casi si prolunga il contatto tra MdC ed endotelio, con possibili conseguenze, quali l'attacco della barriera emato-encefalica nelle iniezioni cerebrali, oppure un effetto vasodilatatorio in altri distretti microcircolatori.

I dimeri a parità di osmolalità possiedono una più elevata viscosità rispetto ai monomeri, essendo questa influenzata dal peso molecolare e dal numero dei gruppi idrossilici della molecola.

MdC colangiografici iniettabili

La formula di questi MdC è simile a quella degli uroangiografici per quanto riguarda il legame dello iodio all'anello benzenico; sono dimeri e ionici.

La iodipamide è il prototipo di questi contrasti: dimero diacido con un legame tra gli anelli benzenici e tra le due posizioni 3; questo legame non viene interrotto, cioè la molecola non viene metabolizzata e viene escreta con la bile senza subire modificazioni.

La posizione 5 dell'anello è libera e pertanto può legarsi per la sua lipofilia alle proteine plasmatiche, contrastando

Fig. 3. — Rappresentazione tridimensionale (due visioni ortogonali) di molecola di monomero non ionico (Iopamidolo) con la distribuzione “in superficie” dei gruppi ossidrilici (-OH) e degli atomi di iodio (I) (da “3D molecular modeling”, mod.).

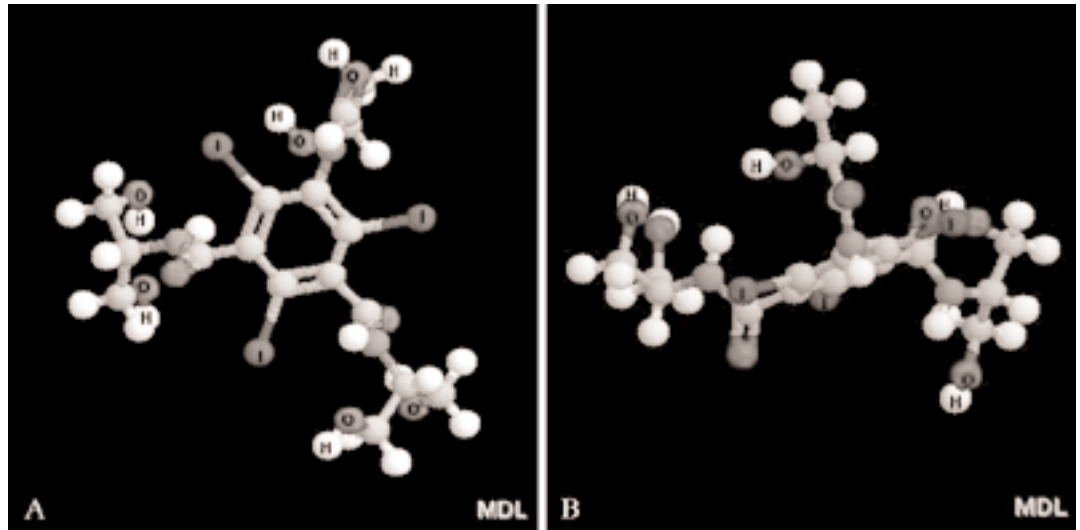
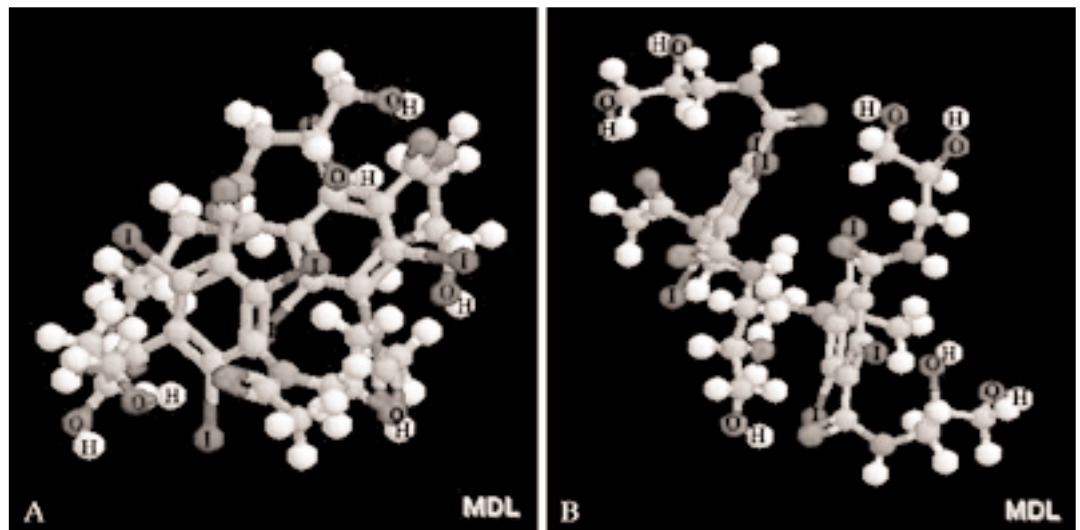


Fig. 4. — Rappresentazione tridimensionale (due visioni ortogonali) della molecola di dimero non ionico, con evidenziati i gruppi idrofili (-OH) e gli atomi di iodio (I) (da “3D molecular modeling”, mod.).



la filtrazione glomerulare, favorendo così la cattura da parte del fegato e la sua eliminazione come attivi metabolici naturali acidi.

Per queste caratteristiche chimiche un MdC colangiografico in un paziente portatore di paraproteinemica di Waldenström dimostrò una affinità così elevata con le proteine plasmatiche da generare una immediata “gelificazione” del sangue dal punto di iniezione, con decesso immediato del paziente. Tale evento costituisce l’unico esempio di effetto letale osservato con questa patologia.

Le iniezioni dei MdC colangiografici, al fine di favorire il loro “legame” e trasporto con le proteine plasmatiche, vanno effettuate per infusione e.v. lenta, altrimenti la quota del MdC non legata subisce una escrezione urinaria ad ogni passaggio ematico attraverso il rene.

È ovvio che la possibilità di visualizzare le vie biliari è legata alla conservata funzionalità epatica, dalla quale dipende la capacità di eliminazione e pertanto anche la concentra-

zione del MdC nella bile (e la sua densità radiologica). La tolleranza del MdC deve pertanto essere elevata.

Quale indice di funzionalità epatica viene generalmente assunto il valore della bilirubinemia totale (indiretta e diretta), analogamente al valore della creatinemia o della sua clearance per i MdC iodati uroangiografici.

I MdC colangiografici iniettabili non sono più commercializzati in Italia.

Modalità di distribuzione del MdC iniettato

- Distribuzione (pool vascolare)
- Diffusione
- Eliminazione

Il MdC iniettato endovena si accumula nel plasma e la sua concentrazione plasmatica si innalza tanto più rapidamente quanto più veloce è l’iniezione.

Dal livello di concentrazione plasmatica dipende l’inten-

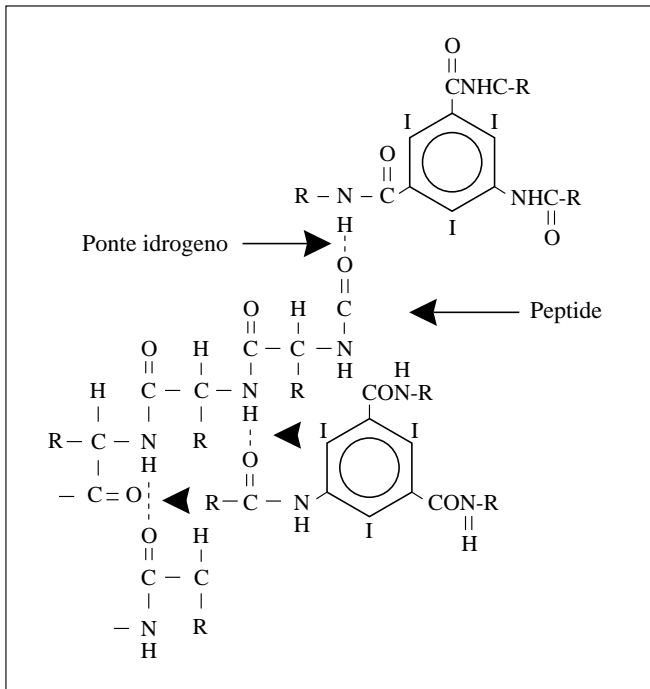


Fig. 5. — Esempio di possibile ponte idrogeno tra molecole di MdC e una catena polipeptidica (da Speck, mod.).

sità della ultrafiltrazione glomerulare al passaggio del plasma con il MdC attraverso il rene.

In una prima fase si osserveranno pertanto più contrastati i vasi, con la ovvia sequenza: dapprima le arterie e poi le vene di un organo o distretto.

In tale fase iniziale di distribuzione il MdC si evidenzia soprattutto, e può essere documentato solo con una TAC veloce, la componente ematica circolante, indicando in tal modo il “pool vascolare” che segnala anche il distretto parenchimale più vascolarizzato, separandolo da quello a minore perfusione, (come accade fra corticale renale e midollare) o la componente anatomica più vascolarizzata di una massa (angioma o neoplasia).

Contemporaneamente all’accumulo del MdC nel plasma l’elevata concentrazione plasmatica determina rapidamente il passaggio del MdC negli spazi extravascolari per la sua elevata diffusibilità e questo passaggio si continua fino a che sia raggiunta la stessa concentrazione tra sangue circolante e fluidi extravascolari e anche extracellulari, poiché il MdC non entra nelle cellule.

Questa quota costituisce il pool di diffusione che è molto più vasto di quello circolante. A tale fase corrisponde una distribuzione differenziata del MdC che si osserverà accumulato nei distretti a più elevata componente liquida extracellulare: ad esempio nei tessuti parenchimali anziché in quelli connettivali; ai primi corrisponde naturalmente anche una maggiore vascolarizzazione nella fase precedente.

Unica eccezione è il rene che presenta una parenchimo-grafia a sempre maggiore intensità perché opera una clearance del plasma e trattiene il MdC ultrafiltrato nel distretto

tubulare e canalare. Il rene infatti dimostra in assoluto il più alto “contrast enhancement” di tutti gli altri organi o tessuti.

L’eliminazione del MdC nell’urina permette una chiarificazione progressiva del sangue con riduzione della concentrazione plasmatica. La diffusione ora inverte la direzione e dai distretti extravascolari il MdC ritorna al plasma. Questa terza e ultima fase è molto prolungata, dura alcune ore fino a che tutto il MdC è stato ultrafiltrato dal rene.

Sterilità e conservazione del MdC

La sterilità dei MdC è ottenuta con processi di filtrazione e ultrafiltrazione che eliminano le molecole di peso molecolare superiore a 10.000 D. Ciò garantisce che non solo i microrganismi, ma anche i loro prodotti metabolici e le sostanze piogene vengano eliminati.

Nella preparazione delle infusioni e dei dispositivi di iniezione va mantenuta la sterilità.

Solo i MdC ionici hanno una azione antimicrobica dovuta alla alta osmolalità ed alla più cospicua chemiotossicità. I MdC non ionici sono invece dei buoni terreni di coltura e pertanto una confezione aperta non deve essere conservata più della sessione di lavoro o oltre il giorno stesso della sua apertura.

I trasferimenti del liquido da ampole in siringhe, contenitori e iniettori devono rigorosamente impedire il contatto con superfici non sterili, quali ad esempio il bordo del contenitore originale: è necessario pertanto rimuovere il tappo e prelevare il MdC con una cannula sterile, richiudere il contenitore per i successivi prelievi, se la confezione è di discreta quantità, evitando di reintrodurre il liquido aspirato nel contenitore originale. Anche per confezioni di grande volume (500 ml), utilizzate per esempio nelle sale angiografiche, si devono usare appositi sistemi di prelievo chiusi per caricare gli iniettori, anche al fine di evitare contaminazioni con materiali e ingredienti corpuscolati, ad esempio di plastica liberatisi da manipolazioni plurime. Può essere anche raccomandato l’impiego di siringhe già riempite di MdC per evitare la fase di aspirazione dalle fiale o ampole.

Il MdC non va ovviamente riutilizzato anche per una certa instabilità chimica del prodotto, soprattutto alle elevate temperature.

La conservazione delle confezioni sterili di MdC deve rispondere a due condizioni importanti:

a) le soluzioni contenute in ampole trasparenti vanno immagazzinate, protette dalla luce per evitare l’azione di degrado indotta dalle radiazioni UV. Pertanto le ampole vanno rimosse dalle loro scatole solo al momento dell’utilizzo e conservate in luoghi bui.

b) meno rigida è la raccomandazione di tenere le confezioni di MdC al riparo dalle radiazioni X: il rifornimento nella sala radiologica non deve tuttavia determinare un lungo periodo di conservazione dei MdC all’esposizione radiante.

Infine prima dell’uso la confezione in vetro trasparente va esaminata a luce trasmessa per evidenziare eventuali impurità, molecole estranee o cristalli di sale precipitato.

TABELLA IV. — Caratteristiche delle reazioni avverse chemiotossiche e anafilattoidi.

	Reazioni avverse	
	Chemiotossiche	Anafilattoidi
Prevedibili	Sì	No
Dose-dipendenti	Sì	No
Fattori di rischio	Cardiopatie, nefropatie, epatopatie, encefalopatie	Atopia, precedenti reazioni a MdC
Pretrattamento con steroidi	Non efficace	Utilità discussa

Eventi avversi

In seguito alla somministrazione parenterale di un MdC iodato uroangiografico si possono verificare eventi avversi, indesiderati o inattesi.

Essi si configurano come eventi nuovi, occorsi durante o dopo l'intervento diagnostico o interventistico, caratterizzati dal produrre un cambiamento attuale o potenziale dello stato di salute del paziente. Nell'ambito degli eventi avversi vanno distinte le reazioni avverse (adverse reactions, AR) attribuibili alla somministrazione dell'agente contrastografico, dalle complicanze imputabili all'invasività della procedura o al preesistente stato clinico del paziente (ad esempio la perforazione vasale in seguito a cateterizzazione o la reazione vaso-vagale).

Incidenza

Sono stati condotti studi atti a stabilire la frequenza di eventi avversi. Fondamentale è quello di Katayama (1990) eseguito su un numeroso campione (337.647 pazienti) suddiviso in due gruppi di pazienti sottoposti ad indagine radiologica contrastografica con MdC rispettivamente ionico e non ionico.

Lo studio mirava a verificare i vantaggi del MdC non ionico e l'importanza del fattore osmolalità nel ridurre l'incidenza delle reazioni avverse. Le reazioni avverse da MdC ionico risultavano quattro volte più frequenti di quelle da MdC non ionico, con un'incidenza rispettivamente del 12,66% contro il 3,13%. Ancora più marcata la differenza per le reazioni gravi o molto severe: l'incidenza era rispettivamente del 0,22% contro lo 0,04%.

Seguirono polemiche da parte nordamericana (Bettmann MA, 1990, 1996, 1997) ai risultati dello studio di Katayama. Le sue conclusioni erano state peraltro anticipate da un altro autore dell'area del Pacifico orientale, l'australiano Palmer FJ (1988), e successivamente riconfermate da altri, l'ultimo fu Cochran (2002). Le osservazioni di Katayama sono divenute pertanto il termine comune di riferimento per la progressiva diffusione e la definitiva affermazione dei MdC non ionici.

Classificazione

Le reazioni avverse (Tab. IV) si suddividono in:

— Chemiotossiche (tipo A). Tali reazioni sono dipendenti dalla dose e dalla concentrazione plasmatica del farmaco, perciò potenzialmente prevedibili. Sono influenzate dalle

caratteristiche del MdC, come l'osmolalità, la viscosità, l'idrofilia.

— Anafilattoidi (tipo B, allergic-like) non dose-dipendenti, imprevedibili, che possono indurre il rilascio di istamina o altri mediatori biologici come serotonina, prostaglandine, bradichinina, leucotrieni, adenosina e endotelina, solitamente attivi nei fenomeni allergici.

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.

Generalmente le reazioni compaiono entro un'ora dall'iniezione del MdC e sono definite immediate; se si verificano dopo un'ora dall'iniezione fino al massimo di sette giorni dalla somministrazione sono definite ritardate. Queste seconde sono meno frequenti delle prime, e verranno trattate successivamente.

Meccanismi fisiopatologici delle reazioni chemiotossiche

Le reazioni chemiotossiche sono legate alla tossicità intrinseca della molecola e dipendono fondamentalmente dalle sue caratteristiche chimico-fisiche e dalla dose somministrata.

L'alta osmolalità è uno dei principali fattori implicato nella patogenesi delle reazioni da MdC iodato (Katayama H, 1990).

Ogni sostanza iniettata, con osmolalità significativamente diversa da quella plasmatica ha un effetto sulle sostanze con le quali viene in contatto, quali l'endotelio, le cellule ematiche, altre membrane cellulari e macromolecole (es. proteine).

Si ritiene che talvolta la tossicità sia, almeno in parte, dovuta all'interazione degli agenti contrastografici con macromolecole circolanti o con cellule. Le porzioni idrofobiche delle molecole del contrasto, principalmente l'anello ben-

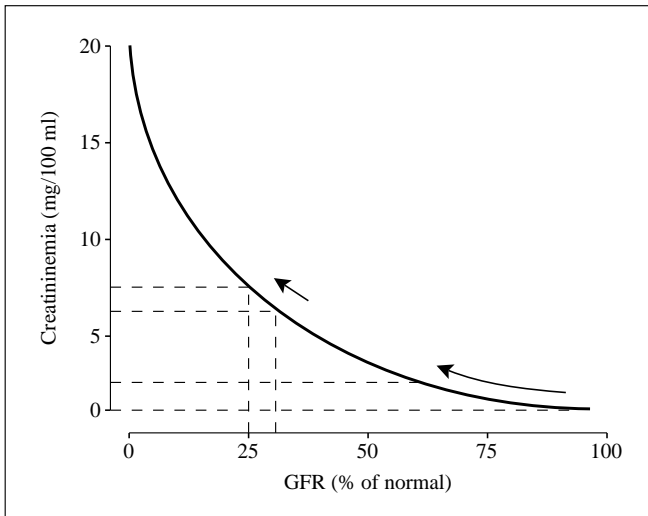


Fig. 6. — Relazione tra concentrazione sierica della creatinina (mg/dl) e filtrato glomerulare (GFR).

zenico, possono interagire mediante una combinazione di forze di Coulomb e interazioni idrofobiche non-specifiche, con porzioni lipofili delle membrane cellulari e di macromolecole biologiche. Tale capacità di interazione dipende anche dalla forma tridimensionale della molecola: proteggendo cioè i gruppi lipofili (anello benzoico) con gruppi idrofili, può essere ridotta la probabilità di interazione con le membrane cellulari e con le macromolecole, in termini estensivi decresce la probabilità di evento avverso (figg. 3, 4).

La bassa tossicità clinica degli agenti contrastografici non-ionici è ascrivibile alla loro ridotta osmolalità e bassa chemiotossicità, nonché all'assenza di ioni sodio.

Gli organi principalmente colpiti nelle reazioni chemiotossiche sono: il rene, il sistema nervoso centrale e l'apparato cardiovascolare.

Rene

Il rene rappresenta il bersaglio privilegiato dei tossici poiché essi sono eliminati completamente dall'emuntorio renale tramite la filtrazione glomerulare, pertanto la concentrazione intratubulare del farmaco può essere molto più alta della concentrazione plasmatica. Si pensi infatti come alla TC il rene sia l'organo a più elevato contrast enhancement. Inoltre il meccanismo tubulare di trasporto degli ioni può favorire l'entrata dei tossici all'interno delle cellule tubulari.

I principali meccanismi potenzialmente responsabili della nefrotossicità sono quello vascolare e la tossicità diretta, sia a livello glomerulare che tubulare.

In seguito alla somministrazione di MdC il flusso renale presenta dapprima un transitorio aumento, apparentemente correlato all'iperosmolalità, come nel circolo periferico. Ad esso segue una prolungata vasocostrizione con conseguente diminuzione della perfusione renale e del GFR (glomerular filtrate rate), con accentuazione delle condizioni ipossiche a livello della midollare.

I più importanti fattori implicati in questa fase sono:

— Il feedback tubuloglomerulare: il MdC iperosmolare ultrafiltrato incrementa la diuresi e la natriuresi.

— La presenza del MdC iperosmolare all'interno di tutto il sistema tubulare renale trattiene acqua.

— Ruolo fondamentale potrebbe avere l'endotelina rilasciata dalle cellule endoteliali danneggiate, che determina vasocostrizione.

Per quanto riguarda l'effetto nefrotossico, esso si estrinseca sia con un'aumentata permeabilità della membrana basale glomerulare e conseguente proteinuria sia con danno tubulare. Le molecole di MdC, infatti, non essendo riassorbite ristagnano all'interno del tubulo in concentrazione tanto maggiore quanto più intensa è la disidratazione del soggetto e quindi quanto più è marcato il riassorbimento tubulare dell'acqua. Tale effetto è evidenziato da una temporanea e aumentata enzimuria e dalla vacuolizzazione delle cellule del tubulo prossimale, alterazioni che rappresentano una normale risposta al MdC e non hanno rilevanza clinica (Berg KJ, 1993).

Nelle urine dei pazienti sottoposti ad esame contrastografico infatti si osservano cellule epiteliali tubulari, sedimenti amorfi, cristalli a stampo derivati dai frammenti cellulari ed una proteinuria di grado moderato.

Caratteristiche cliniche della nefrotossicità

Da un punto di vista clinico nella maggior parte dei casi la nefrotossicità è asintomatica; soltanto una sistematica sorveglianza di laboratorio dopo la procedura contrastografica può consentire di individuare le alterazioni della funzione renale.

Si verifica un incremento della concentrazione della creatinina sierica del 25% in termini relativi o di 0,44 umol/L (0,5 mg/dl) in termini assoluti. Tuttavia la creatinina sierica non è certo il parametro ideale di funzionalità renale, in particolare del filtrato glomerulare, poiché dipende dal sesso, dall'età e dalla massa muscolare. Può inoltre non essere elevata fino ad una riduzione del GFR del 50% per l'incremento compensatorio della sua secrezione tubulare (Becker J, 1991).

È certo che modeste alterazioni della sua concentrazione non possiedono valore predittivo rispetto alla possibile nefrotossicità da MdC. Tuttavia la creatinina rappresenta un indice più che sufficiente di funzionalità renale e, comunque, preferibile all'azotemia.

Combinando i valori di creatininemia e di VFG l'adattamento della funzione renale, pur essendo minimale o nullo nei confronti dell'accumulo di urea o creatinina nel sangue, richiede gradi molto marcati di riduzione della VFG perché la creatininemia o l'uremia diano segnale molto netto di insufficienza renale (fig.6).

La valutazione della clearance della creatinina viene calcolata semplicemente mediante la formula di Cockcroft-Gault (Cockcroft DW, 1976):

$$Cl Cr (ml/min) = \frac{(140 - \text{età}) \times \text{peso}(kg)}{72 \times Cr pl (mg/dl)}$$

e consente una valutazione del GFR indipendente dai fattori costituzionali ($\times 0,85$ nelle donne).

L'incremento del livello della creatinina può raggiungere il picco nei 4/5 giorni che seguono la procedura e rientrare nel

range di normalità entro una o due settimane con ripristino completo della funzionalità renale (Morcos SK, 1998, 2001).

Oltre agli esami di laboratorio può essere utile il rilievo radiologico della cinetica di eliminazione renale del MdC: la persistenza dell'effetto nefrografico depone per nefrotossicità se i valori densitometrici persistono superiori a 113 U.H. dopo 24 ore dalla somministrazione del MdC (Love L, 1994)

Il ricorso alla dialisi comunque è eccezionale e richiesto solo nei pazienti ad alto rischio, cioè con IRC o con particolare vulnerabilità renale.

La nefrotossicità dei MdC è stata, soprattutto nel passato, enfatizzata. Le alterazioni qui sopra descritte, meno accentuate per i LOCA, determinano solo raramente (meno dell'1%) disfunzione renale in soggetti senza precedenti disfunzioni d'organo.

I principali fattori di rischio per la nefrotossicità possono essere distinti in fattori:

- 1) correlati al paziente:
 - insufficienza renale cronica (IRC);
 - disidratazione;
 - diabete mellito associato a IRC;
 - ipovolemia secondaria a scompenso cardiaco o sindrome nefrosica;
 - farmaci nefrotossici (FANS; aminoglicosidi; cisplatino);
- 2) correlati alla procedura: ripetute indagini in breve tempo:
 - alte dosi di MdC.

La combinazione di diabete mellito e insufficienza renale aumenta il rischio di nefropatia da MdC di almeno il doppio rispetto al caso in cui vi sia solo l'insufficienza renale (Becker J, 1991; Solomon R, 1998).

È noto che l'insufficienza renale è più grave in condizioni di disidratazione. Il rene infatti nell'IRC mantiene un discreto equilibrio solo mantenendo una elevata diuresi, cioè sostenendo una elevata poliuria. Il limite del rene in quelle situazioni è soprattutto l'aver perduto parte della capacità tubulare di concentrare l'urina.

Pertanto la funzionalità renale se misurata in fase di disidratazione risulta più grave che non nella fase ordinaria di elevata idratazione.

La stessa precauzione va considerata nel caso di ipovolemia cardiogena o di sindrome nefrosica.

È evidente come una latente o modesta insufficienza renale diventi più grave nelle condizioni di carenza di liquidi. A tale proposito vale la pena richiamare una caratteristica cruciale della funzione renale articolata su due tipi di nefroni. Il nefrone della corteccia più esterna (outer cortex) è il nefrone con ansa di Henle più corta e ha la caratteristica funzionale di essere sodio e idro-disperdente.

Il nefrone con glomerulo situato nella corticale più vicina alla midollare (inner cortex) è quello con ansa di Henle lunga e con impronta funzionale di idroritenzione (fig. 7).

L'attivazione maggiore di un tipo o dell'altro nefrone dipende anche dall'osmolalità del sangue. Infatti nelle condizioni di shock emorragico così come in quelle nelle quali sono attivati i sistemi adrenergici si dimostrano una vasocostrizione e una ridotta perfusione dei nefroni dell'outer cortex. Analogo fenomeno si osserva sotto carico di sostanze steroidee. L'idratazione del plasma richiama invece alla fun-

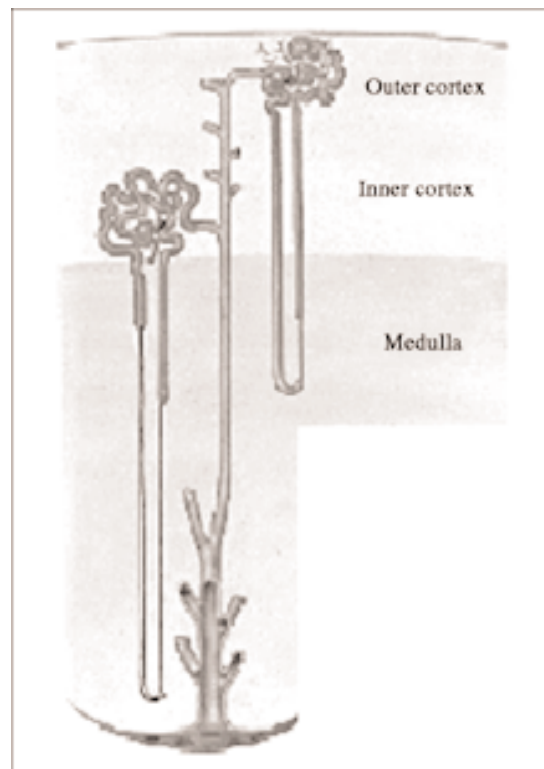


Fig. 7. — Struttura dei due tipi di nefroni corticali.

zione questi nefroni esclusi. È evidente che con questa attivazione è più agevole l'escrezione dei soluti ipertonici e in particolare dei MdC.

Si conclude dicendo che i diuretici osmotici, nonché quelli vasoattivi come la furosemide, e i calcioantagonisti attivano proprio l'outer cortex. Gli altri composti come quelli steroidei, nonché le sostanze adrenergiche permettono invece solo la funzione dell'inner cortex con ritenzione di acqua e di soluti.

Allo scopo di ridurre l'incidenza dell'insufficienza renale nei pazienti a rischio è opportuno pertanto assumere determinate precauzioni:

- 1) identificare e correggere eventuali fattori di comorbidità;
- 2) nei pazienti ad alto rischio usare MdC a bassa osmolalità;
- 3) assicurare eventualmente una adeguata idratazione mediante l'infusione di soluzione salina 0,45% 1 ml/kg/h da continuare per 24 ore dopo l'esecuzione dell'esame (attenzione nei pazienti con insufficienza ventricolare sinistra per evitare un edema polmonare);
- 4) abolire la disidratazione prima della procedura;
- 5) evitare, se possibile, il contemporaneo utilizzo di farmaci nefrotossici (steroidi, FANS, aminoglicosidi);
- 6) nei pazienti con fattori di rischio calcolare un sufficiente intervallo di tempo prima di ripetere una successiva iniezione e comunque ridurre le dosi per quanto possibile;
- 7) ricordare che l'incremento della concentrazione della creatinina è ritardato (circa 4 giorni);

8) nei pazienti dializzati programmare la seduta di emodialisi al termine dell'esame diagnostico.

Sistema nervoso centrale

La neurotossicità riflette direttamente le caratteristiche intrinseche della molecola ed è indicata come uno dei fattori responsabili delle reazioni avverse indotti dai MdC.

Alcuni studi sperimentali su modelli animali hanno suggerito la relazione del danno cerebrale con l'osmolalità e con la chemiotossicità della molecola somministrata. Peraltro queste alterazioni avvengono a volumi molto più elevati di quelli usuali in campo clinico. L'ipertonicità del MdC si è chiaramente rivelata tossica per il tessuto cerebrale, dipendendo gli effetti dalla sede di alterazione della barriera.

La possibilità di passaggio del MdC all'interno dei distretti cerebrali dopo somministrazione intravascolare non è impossibile, considerato che la barriera emato-encefalica non è una struttura anatomica fissa ed immutabile. La permeabilità di questa barriera può essere modificata da trattamenti farmacologici, da aumenti dell'osmolalità o della viscosità plasmatiche dopo iniezione di MdC o a causa di condizioni patologiche come vasculopatie cerebrali, metastasi cerebrali, traumi, alcolismo o tossicodipendenza. È essenziale l'importanza dei contatti o dei legami della molecola del MdC con le membrane cellulari. La lipofilicità dell'anello benzenico o dei gruppi carbossilici può indurre il superamento o il danno della BEE anche se introdotti nel sangue, mentre sarà più facile tale danno se introdotti direttamente a contatto con le strutture nervose come nella mielografia.

A ciò si aggiungeva il danno potenziale dei ioni-sodio nelle salificazioni dei gruppi carbossilici ($-\text{COO}^- \text{Na}^+$) dei MdC ionici.

L'eliminazione di questi inconvenienti è attuata utilizzando la salificazione con glucamina anziché con sodio ($-\text{COO}^- \text{glucam.}$) nei MdC ionici, o sostituendo i gruppi carbossilici con gruppi idrossilici ($-\text{OH}$) e incorniciando il nucleo molecolare benzenico del MdC con catene a terminali idrossilici per ottenere una più completa idrofilia della molecola stessa.

Apparato cardiovascolare

Gli effetti dei MdC sul sistema cardiovascolare sono diminuiti ma non eradicati con l'uso dei LOCA. Essi possono inoltre variare a seconda del sito di iniezione.

Cuore. — L'iniezione del MdC intraventricolare aumenta la frequenza cardiaca; al contrario lo studio coronarico selettivo induce bradicardia. L'immissione del MdC nelle arterie coronarie può inoltre precipitare una varietà di aritmie, quali la fibrillazione ventricolare, la tachicardia ventricolare o anche l'asistolia in particolare quando avviene nell'arteria di destra (Levin DC, 1992). Più comuni sono le variazioni dell'ECG, in particolare l'allungamento della conduzione atrioventricolare.

Le reazioni avverse si manifestano in modo più 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'osmolalità e alla chemiotossicità, è il contenuto di ioni (Na^+ , Ca^{++}) della

soluzione iodata, responsabile anche dell'effetto inotropo negativo dei MdC.

L'edema polmonare è dovuto al sovraccarico del circolo indotto dall'iperosmolalità. In rari casi tuttavia ne è stata dimostrata la natura allergica (vedi oltre).

Circolo periferico. — La pressione arteriosa diminuisce sia per l'effetto vasodilatatore del MdC sia per l'induzione di un riflesso colinergico che induce anche bradicardia; l'atropina rappresenta infatti il farmaco di prima scelta nelle crisi ipotensive da MdC.

Sul versante venoso da segnalare il rischio di tromboflebite in seguito allo studio selettivo del circolo venoso, dovuto al danno endoteliale diretto del MdC.

Meccanismi fisiopatologici delle reazioni anafilattoidi

L'altro grande gruppo di reazioni avverse, sono le reazioni anafilattoidi non dipendenti dalla dose (Dewachter P, 2001).

Non esiste una definizione universalmente accettata di reazione anafilattica e anafilattoide (Tab. V).

Molti meccanismi possono determinare gravi sintomi o segni scatenati dalla attivazione di mastcellule e basofili. Il termine anafilassi è generalmente utilizzato per le reazioni da ipersensibilità mediate dalle immunoglobuline E.

Le reazioni definite anafilattoidi sono simili ma non dipendono dall'ipersensibilità.

Anche queste come quelle anafilattiche, sono di varia gravità (Tab. VI), rapidità e progressione; raramente sono bifasiche o persistono per più di 24 ore.

È molto comune, per semplicità, che il termine anafilattico sia utilizzato per i due tipi di reazione, anche perché la comparsa clinica e il trattamento sono simili. La distinzione deve essere fatta per il follow-up immediato.

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.). Le reazioni anafilattoidi si verificano un po' più frequentemente in pazienti che hanno avuto precedenti reazioni e in pazienti severamente allergici ad antigeni ambientali e tali pazienti presentano meno frequentemente le reazioni se sottoposti ad indagini con l'utilizzo di mezzi di contrasto non ionici.

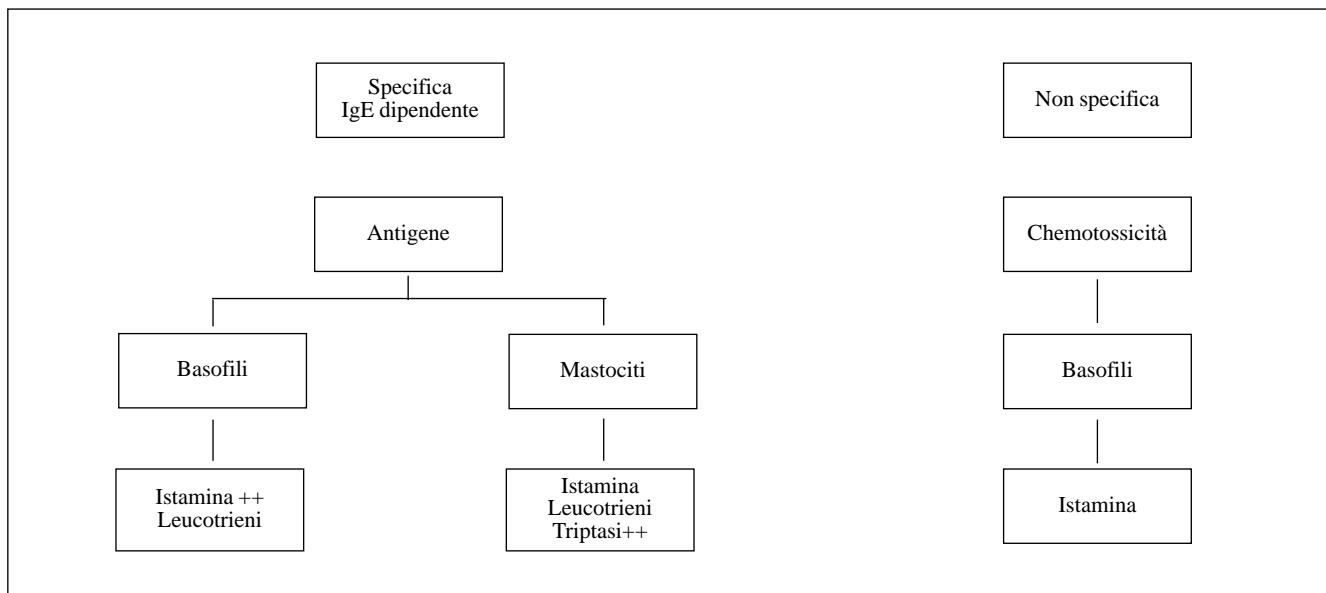
A partire dagli anni '70 numerosi studi hanno cercato di dimostrare i meccanismi fisiopatologici di questo tipo di reazioni avverse.

In quegli anni sono stati compiuti studi *in vivo* dopo l'iniezione di mezzi di contrasto iodati che hanno evidenziato un incremento del livello di istamina e dei fattori del complemento sia nei pazienti che avevano avuto una precedente reazione ai MdC sia nei pazienti che non avevano mai avuto tali reazioni, senza differenze significative tra i due gruppi.

Uno degli ultimi è lo studio di Laroche (1998) che ha ipotizzato l'intervento di meccanismi cellulo-mediati o reazioni di ipersensibilità di tipo III con coinvolgimento di immunocomplessi.

Inoltre, analogamente alle reazioni allergiche, i sintomi clinici di tali reazioni sono sostenuti dalla liberazione dei mediatori dell'anafilassi quali l'istamina e gli SRS-A (Slow-

TABELLA V. — Meccanismi di attivazioni immunologica.



Reacting Substance of anaphylaxis). La prima viene rapidamente rilasciata in circolo in seguito all'attivazione dei mastociti ed ha breve emivita. Gli SRS-A, tra cui le triptasi, hanno una emivita maggiore nel circolo ematico e perciò dosabili con maggiore attendibilità.

Entrambe queste sostanze sono state riscontrate nel plasma in concentrazione aumentata nei soggetti reattivi e quella dell'istamina è risultata correlata alla gravità dei sintomi.

Tali sostanze sono liberate dalle mastocellule e dai basofili che possono essere attivati, oltre che per meccanismo Ig-E mediato, anche da altre sostanze, tra le quali i fattori del complemento. Quest'ultimi sebbene siano stati riscontrati in concentrazione elevata in soggetti con reazioni avverse ai MdC, sembra siano una delle conseguenze della liberazione delle triptasi e sarebbero implicati nell'attivazione dei mastociti.

Solo recentemente Laroche *et al* (1999) 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 più probabile con i MdC ionici.

Tuttavia studi più recenti dello stesso autore hanno evidenziato come solo una piccola percentuale delle reazioni avverse severe (circa il 3%) siano reazioni anafilattiche vere, cioè caratterizzate dalla presenza di IgE specifiche per le molecole di MdC nel circolo ematico.

Nello stesso lavoro Laroche giunge alla conclusione che dobbiamo distinguere due tipi di reazioni "allergic-like": quelle 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.

La dizione di "anafilattoide" rimane quindi ancor oggi la più appropriata per queste reazioni.

TABELLA VI. — Gradi delle reazioni anafilattiche e anafilattoide.

Grado I	Solo segni cutanei: orticaria, eritema diffuso
Grado II	Come I più nausea, tosse, dispnea, tachicardia, ipotensione
Grado III	Come II più vomito (non solo conati), diarrea, broncospasmo, cianosi, shock
Grado IV	Arresto cardiaco

La liberazione di istamina e degli altri mediatori attraverso un meccanismo Ig-E mediato avverrebbe nelle rare reazioni allergiche propriamente dette. Questo tipo di reazioni sono di gravità severa, ad alto rischio di ricorrenza e non prevenibili con i corticosteroidi.

Un successivo studio su pazienti sottoposti ad indagine con un dimero ionico ha dimostrato che solo il 2,4% dei pazienti, con una reazione severa, aveva una positiva IgE-RIA. Questo studio retrospettivo ha confermato che l'anafilassi IgE mediata è rara, ma è uno dei possibili meccanismi delle reazioni avverse, come dimostrato anche da Mita *et al* (1998). Gli organi in cui si verificano eventi avversi con caratteri clinici analoghi alle reazioni anafilattiche sono la cute, l'apparato respiratorio e quello gastroenterico.

Reazioni muco-cutanee

Sono nella maggior parte dei casi di tipo anafilattoide: prurito, flushing, eritema, angioedema e orticaria, quest'ultima caratterizzata da ponfi pruriginosi con area centrale pallida, solitamente localizzate al volto, al collo ed al torace. Se circoscritta è una reazione autolimitantesi che si risolve spontaneamente o con una singola dose di antistaminici.

La congestione delle mucose può determinare lacrima-

TABELLA VII. — Storia positiva di asma ed eventi avversi in 32294 procedure vascolari (Campus Link, 1994).

	Eventi avversi in asmatici			
		AE (%)	Reazioni avverse (%)	Complicanze (%)
Asma	No	2,5	1,0	1,4
	Sì	2,8	1,0	1,3

zione, rinorrea ma anche edema della glottide che può richiedere l'immediata intubazione.

Sono però considerate chemiotossiche manifestazioni tipo il senso di calore e il dolore conseguente all'iniezione, dovuti alla carica elettrica ma soprattutto all'osmolalità del MdC. Molti MdC non ionici alla concentrazione di 300 mg I/ml hanno valori di osmolalità prossimi al valore indicato come soglia del dolore (600 mOsm/kg).

Inoltre l'extravasazione del MdC, pur non rientrando nelle reazioni avverse, è una delle complicanze più frequenti che può portare a celluliti chimiche, trombosi venosa, eruzione bollosa fino a sindromi compartimentali. Il trattamento conservativo prevede il sollevamento dell'arto, impacchi caldi, e nei casi più severi l'iniezione di ialuronidasi, la somministrazione di corticosteroidi e antibiotici o il ricorso alla chirurgia.

Apparato respiratorio

La somministrazione di mezzo di contrasto provoca lieve e subclinica broncocostrizione delle vie aeree inferiori. L'asma è stata generalmente considerata una delle manifestazioni allergic-like poiché è stata valutata un'incidenza nel 1,88% e 0,23% dei casi rispettivamente nelle esposizioni ai MdC ionici e non ionici (Katayama H, 1990). Molti altri autori hanno prima e dopo la segnalazione di Katayama sempre riportato l'asma come un fattore di rischio quantificabile nelle esposizioni ai MdC (Morcos, 2001). Altri autori e anche chi scrive hanno per contro confutato questa affermazione, segnalando come in un trial nazionale (Campus Link 1994) non è stata osservata una maggiore incidenza di reazioni avverse in pazienti con storia di asma bronchiale (Mikkonen, 1995; Feltrin 1997) (Tab.VII).

È peraltro indubbio che l'assenza di criteri oggettivi per segnalare l'esistenza di vero asma bronchiale, sia nelle pubblicazioni a favore che in quelle contrarie, rende tale condizione di incerta classificazione.

Ulteriore complicanza alla somministrazione di MdC è rappresentata dall'edema polmonare da anafilassi. Si tratta di un edema di membrana associato a deplezione di volume. Pur essendo molto meno frequente, è essenziale distinguerlo da quello cardiaco poiché i farmaci diuretici sono in questo caso controindicati (Mare K., 1984).

Apparato gastroenterico

I sintomi più frequenti a carico del tratto gastroenterico sono nausea, vomito, dolore addominale crampiforme e diarrea, dovuti alla bassa idrofilia del MdC o espressione di reazione anafilattica.

Reazioni ritardate

Un cenno a parte meritano le reazioni ritardate che insorgono in un intervallo di tempo variabile da 1 ora dopo l'iniezione del MdC ad alcuni giorni successivi.

In letteratura è riportata una frequenza che varia dallo 0,5 al 2% e nella maggior parte dei casi si tratta di reazioni minori, transitorie e autolimitantesi.

Consistono più frequentemente in eruzioni cutanee (esantema maculo-papulare, orticaria, angioedema), sindrome simil-influenzale, disturbi gastrointestinali, dolori agli arti. Tali reazioni sono risultate più frequenti nei pazienti in trattamento con interleukina 2; ciò è uno degli elementi a supporto di una reazione di ipersensibilità ritardata di tipo cellulo-mediato nella genesi di queste reazioni (Christiansen C, 2000, 2002). È stato inoltre osservato che le reazioni cutanee, si manifestano più frequentemente sulle parti esposte e con variabilità stagionale, suggerendo un possibile effetto di fotosensibilizzazione.

I fattori che risultano statisticamente significativi per l'insorgenza di reazioni tardive sono la presenza di allergie, precedenti somministrazioni di MdC, l'appartenenza al sesso femminile e la presenza di malattie concomitanti (Bartolucci *et al.*, 2000; Munechika, 2003).

Fattori di rischio

L'età dei pazienti si è dimostrata essere un fattore di rischio. Secondo uno studio di Morcos S. (2001) i pazienti più a rischio sono quelli molto giovani e quelli molto anziani. Invece secondo Munechika (2003) l'incidenza delle reazioni avverse si riduce di 0,984 per ogni aumento di un anno di età del paziente; pertanto sono più frequenti nei pazienti più giovani.

Anche il sesso rappresenta un fattore di rischio con una incidenza di 2,5% tra i maschi e di 3,4% nelle femmine.

Di cruciale importanza è apparsa un'accurata valutazione dello stato clinico del paziente: la ridotta funzionalità renale e cardiovascolare rappresentano i veri fattori di rischio.

L'incidenza delle reazioni tardive è molto più alta nei pazienti con una storia di allergie (incidenza del 7,5% nei pazienti allergici contro il 2,5% nei non allergici), in particolare l'atopia e l'allergia ai pollini sembrano aumentare il rischio; infatti l'incidenza delle reazioni avverse, sia immediate che tardive, è più alta nel periodo della pollinosi (Munechika H, 2003). Queste affermazioni suggerirebbero il possibile coinvolgimento dell'allergia nella patogenesi delle reazioni ai MdC.

Un dato senza dubbio significativo è l'aumentata probabilità di avere reazioni avverse in quei pazienti che già in precedenza hanno manifestato intolleranza ai MdC: in particolare, risulta aumentato di un fattore quattro il rischio di una reazione avversa grave.

Di fondamentale importanza, dunque è un'anamnesi accurata volta ad individuare:

- allergie di grado severo ed in particolare precedenti episodi di reazioni ai MdC;
- stati gravi di sofferenza miocardica ed insufficienza cardiocircolatoria;
- insufficienza renale.

Dosaggio

Benché lo sviluppo di metodiche digitali abbia consentito una drastica riduzione dei volumi di MdC somministrati, tuttavia alcune indagini comportano ancora un carico piuttosto considerevole di agente contrastografico. È ad esempio il caso delle procedure di radiologia interventistica o della TC nelle quali la dose di MdC somministrato può essere, in rari casi, sufficiente a determinare reazioni chemiotossiche. Ne è esemplificativa la necrosi tubulare acuta (NTA) evidenziabile alla TC per la caratteristica intensa opacizzazione del parenchima renale, ma non del tratto escretorio; ciò a dimostrazione della conservata funzione glomerulare, ma della perdita della pervietà tubulare.

In un paziente adulto di circa 70 kg il migliore enhancement epatico in TC addominale si ottiene somministrando 650 mg I/kg corrispondente a circa 45-48 g di I, contenuti in 130 ml di MdC a 350 mg I/ml. Tuttavia dosi di 35-38 g appaiono già soddisfacenti e ragionevoli.

Nello stesso soggetto in un'urografia endovenosa possono essere utilizzati 300 mg I/kg, corrispondenti a 21 g di I.

In ambito pediatrico può invece essere considerata indicativa la dose di 2 ml/kg di MdC a concentrazione di 300 mg I/ml sia per urografia che in TC.

Nella pratica radiologica si può considerare come quantità iniettabile in un adulto 1000 mg I/kg (circa 200 ml di MdC con concentrazione di 350 mg/ml). La quantità può salire, sempre in pazienti con funzionalità renale normale, fino a 1700 mg I/kg come valore massimo non superabile (400 ml di MdC a 300 mg I/ml come indicato da Stacul nella nota riassuntiva (2003). L'insufficienza renale richiede di ridurre drasticamente queste dosi massimali.

Sperimentalmente la dose letale (LD50) per gli HOCA è risultata di 5-10 g I/kg. I LOCA hanno una LD50 pari a circa due-tre volte quella degli HOCA avendo un carico osmolale più basso e contenendo solo piccole quantità di sodio. I dimeri non ionici offrono un margine di sicurezza ancora maggiore, a parte la neurotossicità.

Interazioni farmacologiche

Diverse sono state le segnalazioni in letteratura di interazioni fra farmaci e MdC, soprattutto con i MdC ionici. Queste riguardavano la precipitazione del farmaco (papaverina, protamina, cimetidina, etc.), l'effetto sinergico aritmogeno del verapamil e dei derivati della digitale in cardioangiografia, l'effetto epilettogeno della clorpromazina in mielografia, etc.

Tuttavia alcuni di questi effetti, evidenziati allo stato sperimentale, non hanno trovato conferma clinica mentre altri non hanno più avuto rilievo per l'abbandono dei MdC ionici.

Allo stato attuale solo 3 farmaci meritano menzione (tab. VIII): le biguanidi, i β -bloccanti e l'interleukina-2; solo per quest'ultima, utilizzata nella chemioterapia è stata segnalata una maggiore incidenza di reazioni ritardate.

Le biguanidi (metformina e fenformina) sono antidiabetici orali che trovano indicazioni nei soggetti obesi e iperlipidemici o in associazione con le sulfoniluree. Sono controindicate nelle condizioni che favoriscono l'ipossia tissutale o che riducono la loro eliminazione come l'insufficienza renale. Questi farmaci infatti hanno un meccanismo d'azione multiplo, in particolare stimolano la glicolisi anaerobica con

TABELLA VIII. — Sintesi delle interazioni tra MdC e trattamento contemporaneo con farmaci.

<i>MdC e farmaci</i>	
—	Interleukina 2: aumento reazioni ritardate
—	β -bloccanti: diminuita efficacia manovre per ipotensione
—	Metformina: acidosi lattica in IR

conseguente aumento della produzione di acido lattico (Thomsen H.S., 1999).

Un aumento dell'insorgenza di acidosi lattica è stato segnalato in seguito a contemporanea somministrazione del MdC, soprattutto con la fenformina che è stata quindi ritirata dal mercato.

Tale effetto non è dovuto all'interazione fra i due principi, farmaco e MdC, ma alla slatentizzazione della nefropatia indotta dal MdC.

Come è stato recentemente evidenziato infatti in questi pazienti l'acidosi lattica ha sempre quale substrato una ridotta funzione renale.

Gli autori suggeriscono perciò di modificare le indicazioni del Royal College of Radiologist che proponeva la sospensione del farmaco nelle 48 precedenti e successive all'indagine contrastografica, spostando l'attenzione su una scrupolosa indagine anamnestica della funzione renale, eventualmente completata con indagini di laboratorio.

La sospensione del farmaco ed uno stretto controllo della funzione renale successiva all'uso del MdC si renderebbe quindi necessaria solo in pochi casi selezionati.

Infine, in pazienti che assumono farmaci β -bloccanti, le manovre adottate per ripristinare i valori pressori in corso di esami contrastografici, sono necessariamente meno efficaci per una ridotta risposta all'adrenalina, senza poter invocare una reale interazione farmacologica tra agente contrastografico e β -bloccante. Infatti deve essere tenuto presente che con il sistema beta bloccato gli effetti alfa sono presenti o aumentati sicché l'effetto paradossale è che un eccesso di trattamento, ulteriormente innalza la pressione arteriosa (effetto alfa), e può essere pericoloso. Piuttosto che un dimezzamento più sicuro di dose di farmaco il miglior compromesso è quello basato sulla esperienza o sulla osservazione continuata.

Nefropatia e farmaci

La nefropatia da MdC nella forma più grave è sostenuta dalla necrosi tubulare acuta. I precipitati proteici e il distacco delle cellule tubulari, bloccano i tubuli renali distali e sono responsabili della persistenza del MdC nell'ultrafiltrato, visibili radiologicamente come persistenza del nefrogramma renale per alcuni giorni con reni modicamente ingranditi per l'edema, senza dimostrazione dell'urina opaca nelle vie escrettrici per l'arresto della diuresi. Il MdC non ancora filtrato è secreto con la bile per il fenomeno compensativo dell'emuntorio epatico. Tale grave compromissione, piuttosto rara, generalmente non induce un danno permanente ed entro 5-6 giorni la diuresi si ripristina.

Nelle osservazioni recenti tuttavia la maggior parte dei casi si presentano con oliguria e con nefrogramma persi-

stente per 24-48 ore, elevazione della creatinemia con picco dopo 3-5 giorni.

L'analisi dell'urina dimostra: ridotta escrezione di sodio (nella oliguria), scarsa proteinuria, cellule dell'epitelio tubulare, aggregati granulari e sedimenti amorfi. La filtrazione glomerulare ritorna nella norma in 7-10 giorni

Come dimostrato da vari studi le misure più efficaci per ridurre la severità della nefropatia da contrasto sono rappresentate dalla scelta di un MdC non ionico a bassa osmolalità e dall'espansione del volume extracellulare ottenuta mediante infusione di soluzione salina (Allaqaband S, 2002). Un recente studio ha dimostrato che la nefropatia associata all'uso dei mezzi di contrasto era significativamente ridotta con la somministrazione di soluzione isotonica (0,9% NaCl) rispetto alla soluzione ipotonica (0,45% NaCl) (Mueller C., 2002).

Particolare attenzione deve essere rivolta ai pazienti in trattamento con ACE inibitori, FANS, aminoglicosidi e derivati del platino, per l'effetto nefrotossico di tali farmaci.

Partendo dall'osservazione che le specie reattive dell'ossigeno sono coinvolte nella patogenesi della nefrotossicità, la somministrazione di N-Acetilcisteina (NAC), un antiossidante che ha effetto scavenger sui radicali dell'ossigeno ed inibisce la sintesi delle proteine e delle citochine potenzialmente dannose, è stato oggetto di numerosi studi. Tra questi, quello di Tepel (2000) ha dimostrato che la somministrazione profilattica di NAC (600 mg due volte al giorno, il giorno prima ed il giorno stesso dell'esame) ed una adeguata idratazione (NaCl 0,45%) possono prevenire la riduzione della funzione renale indotta dal MdC, nei pazienti con insufficienza renale cronica.

L'efficacia dell'Acetilcisteina si fonderebbe secondo questo studio, oltre che sulla sua capacità antiossidante anche sulla sua capacità di indurre vasodilatazione, contrastando le possibili alterazioni dell'emodinamica renale indotte dal MdC. L'entusiasmo ha indotto a proporre la somministrazione di acetilcisteina quale prevenzione del danno nefrotossico (Morcos, 1999). Tuttavia tre altri studi (Allaqaband, Durham, Briguori, 2002) non hanno confermato questo vantaggio e l'utilizzazione sistematica dell'acetilcisteina non sembra giustificata.

L'efficacia di diuretici come la furosemide, che diminuirebbero il rischio di ischemia midollare, non è ancora stata accertata ed il loro uso routinario non è consigliato. L'attivazione dei recettori della dopamina DA-1 aumenta il flusso renale, ma i risultati ottenuti dall'uso della dopamina sono contrastanti probabilmente in conseguenza della stimolazione non specifica di altri recettori; essa può essere renoprotettiva nei pazienti non diabetici. Risultati più definitivi potranno essere ottenuti da un trial in corso con il fenoldopam, un agonista selettivo dei recettori DA-1 (Stone GW, 2001).

Anche l'adenosina, un vasoconstrictore renale, è coinvolta nella patogenesi della nefropatia da contrasto. I risultati ottenuti con teofillina e aminofillina, sono contraddittori. Inoltre l'utilità del peptide natriuretico atriale (che aumenta il flusso renale) e degli antagonisti dell'endotelina (un vasoconstrictore) rimane ancora da stabilire (Katholi RE, 1995).

Una produzione inadeguata di prostaglandina renale potrebbe essere un fattore patogenetico della nefrotossicità e l'infusione di 20 ng/kg/min di prostaglandina E₁ limita significativamente l'incremento di creatinina sierica. Comunque gli ef-

fetti sistemici della somministrazione parenterale di prostaglandina E₁ come ipotensione e tachicardia ne limitano l'utilizzo clinico (Koch JA, 2000).

Premedicazione

Alla luce delle osservazioni secondo cui le reazioni più severe ai MdC possono essere sostenute da un meccanismo anafilattico uno studio francese suggerisce di sottoporre i pazienti che hanno presentato questo tipo di reazioni ad una accurata investigazione allergologica (skin test) al fine di identificare il MdC responsabile della reazione; tutto questo in modo da evitare una successiva assunzione dello stesso MdC, unica strategia efficace per prevenire ulteriori incidenti allergologici (Dewachter P, 2001).

Non esiste alcuno studio nell'uomo o nell'animale randomizzato, che abbia provato l'efficacia di una profilassi con antistaminici e/o corticosteroidi nel prevenire le reazioni (Marshall GD, 1991; Christiansen, 2002).

Se la premedicazione con 1 o 2 dosi di metilprednisolone (32 mg per os 6-24 ore prima) ha ridotto l'incidenza dei segni minori, essa non ha ridotto l'incidenza delle reazioni più gravi (Lasser, 1994). Le premedicazioni costituiscono una falsa sicurezza ed inoltre bisogna comunque considerare la morbilità propria legata alla prescrizione di questi farmaci.

La sola modalità per assicurare un miglioramento completo ai pazienti che abbiano manifestato una reazione avversa severa è somministrare un trattamento ad hoc nel primo minuto dalla comparsa dei sintomi (Laroche, 1998). Inoltre i radiologi dovrebbero essere in grado di operare un precoce ed efficace trattamento dello shock anafilattico, inclusa la somministrazione di epinefrina.

Aggravamento di patologie pre-esistenti

Bisogna sottolineare come diverse condizioni cliniche, a suo tempo considerate come indicazione esclusiva all'impiego dei MdC a bassa osmolalità, oggi non vengono più considerate tali dagli stessi autori. Esse sono la rinite allergica, le allergie alimentari (purchè di numero e di entità limitate) l'iperazotemia, la gotta, le tireopatie, il mieloma multiplo, il morbo di Waldenström e la stessa asma che non appare più come fattore predittivo. [Dato questo peraltro non accettato da molti. Vedi Capitolo Martinelli e Coll.; Tamburrini e Coll. - Nota editor].

Gammopatia monoclonali. — In passato è stato rilevato che nei pazienti affetti da mieloma multiplo, soprattutto nella varietà secernente proteina di Bence-Jones o solo catene leggere libere monoclonali, la somministrazione di MdC potesse causare la precipitazione di queste nel tubulo (mieloma kidney), innescata dalla disidratazione e, forse, parzialmente anche da un effetto diretto del MdC sulle catene polipeptidiche. Studi recenti hanno però evidenziato la bassa incidenza di nefropatia con i LOCA (Barret BJ, 1992, 1993). È quindi opinione attuale che nei pazienti con funzione renale conservata e con adeguata idratazione, il mieloma multiplo non rappresenti una controindicazione alla somministrazione del MdC. Ha comunque perduto significato la ricerca nelle urine della proteina di Bence-Jones.

Anemia falciforme. — La precipitazione dell'emoglobina S con falcizzazione dei globuli rossi sarebbe indotta da variazioni dell'osmolalità conseguenti alla somministrazione di MdC; il maggior rischio si verifica in seguito alla somministrazione intrarteriosa, specie ad alte dosi e in caso di arteriografia cerebrale o cardiaca. Studi in vitro hanno dimostrato un minor rischio di falcizzazione eritrocitaria in seguito all'utilizzo di MdC non ionici.

Feocromocitoma. — Nel passato sono stati segnalati casi di crisi ipertensive anche severe in pazienti con feocromocitoma in seguito a studi vascolari selettivi con iniezione di MdC ionici nella vena o arteria surrenalica dell'organo affetto, e più raramente in TC. Ciò era dovuto al rilascio in circolo di notevoli quantità di catecolamine. Nessuna segnalazione è tuttavia pervenuta con l'uso di MdC a bassa osmolalità.

Tireotossicosi. — In pazienti con uno stato di ipertiroidismo, ancora allo stadio subclinico o già manifesto, la somministrazione di MdC iodati può portare ad uno stato di ipertiroidismo scompensato fino alla crisi tireotossica. Poiché tali alterazioni sono legate all'apporto di iodio, l'incidenza non varia con l'uso dei LOCA. Peculiare è inoltre il fatto che il deterioramento della funzione tiroidea si manifesti non acutamente ma a distanza di settimane o mesi. Utile può essere la somministrazione preventiva di perclorato, che inibisce l'assorbimento dello iodio da parte della tiroide, e di metimazolo che inibisce la sintesi ormonale (Westhoff-Bleck M, 1991). Inoltre l'uso del perclorato appare indicato nei pazienti che devono successivamente essere sottoposti a studio scintigrafico tiroideo, poiché eventuali atomi di iodio libero potrebbero essere captati dalla tiroide con conseguente comparsa di falsi positivi.

Miastenia gravis. — In seguito a somministrazione di MdC iodati diverse sono state le segnalazioni di brevi "crisi" miasteniche. Da segnalare che tutti i pazienti reattivi avevano già in precedenza sintomi bulbari.

Menzione a parte deve essere fatta per lo stato gravidico e l'allattamento: eccezionale è la somministrazione dei MdC in gravidanza per la conseguente esposizione a Rx; in tali casi tuttavia pur non essendo provato l'effetto teratogeno dei MdC, la loro somministrazione dovrebbe essere evitata. Inoltre, nell'ultimo trimestre di gravidanza, in seguito al passaggio del MdC attraverso la placenta potrebbero insorgere disfunzioni della tiroide fetale, quali ipotiroidismo.

Nessuna controindicazione invece all'allattamento dopo somministrazione di MdC: data la scarsa liposolubilità, meno del 1% della dose somministrata alla madre è escreta nel latte materno nelle prime 24 ore. Poiché meno del 1% del MdC ingerito dal neonato viene assorbito nel tratto gastrointestinale la dose assorbita sarà circa lo 0,01% di quella somministrata alla madre. Questa quantità rappresenta meno dell'1% della dose raccomandata per uno studio contrasto-grafico (ad es. TC) che è di circa 2 ml/kg.

Secondo le linee guida dell'ACR Committee la madre può continuare regolarmente l'allattamento; tuttavia se la madre appare preoccupata circa i potenziali rischi, può essere consigliata l'astensione dall'allattamento nelle prime 24 ore con l'eliminazione del latte materno in tale intervallo di tempo.

TABELLA IX. — Influenza della gravità della malattia pre-esistente alla comparsa di reazioni al MdC. Classificazione ASA Campus Link, 1993 (56671 pazienti).

	ASA				
	1	2	3	4	5
Pazienti	7942	11126	35004	2510	112
Reazioni	34	572	208	28	3
%	0,42	0,51	0,59	1,11	2,6

Effetti sulla coagulazione

È ormai accertato che i MdC interferiscono con il sistema della coagulazione in particolare inibendo la polimerizzazione della fibrina e l'aggregazione piastrinica e possono potenziare l'azione anticoagulante dell'eparina (Parvez, 1984). Tuttavia tali effetti appaiono meno marcati per i MdC non ionici, specie alle alte concentrazioni. L'effetto anticoagulante è sempre stato considerato come un fattore aggiuntivo protettivo nell'evitare la comparsa di trombi durante le manovre di cateterismo angiografico.

La maggior proprietà anticoagulante dei MdC non ionici è legata alla loro maggiore inerzia e biocompatibilità.

Mentre la maggior parte degli studi sperimentali ha confermato le caratteristiche anticoagulanti dei MdC (Spitzer SG, 2002), alcuni hanno sospettato una loro possibile aumentata attività trombogenica (Pislaru S, 1998). Gli episodi trombotici che si sono verificati durante la somministrazione di MdC indicano la complessa natura del delicato controllo dei meccanismi emostatici e trombotici. I fattori di rischio per le possibili complicanze trombotiche sono rappresentate dalle varie condizioni di ipercoagulabilità come la sindrome da iperviscosità e il deficit di proteina C/S e di antitrombina III (Fareed J, 1990).

Molteplicità dei fattori di rischio

Fra le molteplici cause favorevoli o aggravanti il rischio di reazione al MdC deve essere considerata la pre-esistente comorbidità del paziente, più spesso in termini di patologia renale o cardiaca.

L'incidenza di eventi avversi è in diretta proporzione alla severità della malattia sottostante.

In una osservazione prospettica nazionale (Campus Link) di 56671 casi di radiologia diagnostica invasiva e interventistica, la percentuale non solo delle complicanze, ma anche delle reazioni avverse è direttamente proporzionale alla classe di gravità clinica valutata nella scala ASA (1 normale; 5 massima gravità).

Come si può osservare in tabella IX, tanto più grave è lo stato clinico del paziente, tanto più aumenta non solo la gravità, ma anche la frequenza delle reazioni avverse.

Si noti che per classificare lo stato clinico del paziente la scala ASA (American Society of Anesthesiologist) non utilizza esami di laboratorio o altri test, ma solo la valutazione clinica o anamnestica del paziente. Ciò è quanto indicato nella circolare del Ministero della Sanità nel 1997, con la

quale si è tolto alla batteria degli esami preliminari la capacità di poter prevenire incidenti da MdC (fig. 8), ribaltando sulla valutazione clinico-anamnestica la più importante prevenzione delle reazioni avverse.

Mezzi di contrasto contenenti gadolinio per esami radiografici

I MdC contenenti gadolinio determinano un enhancement tissutale e vascolare in TC e possono essere usati in alternativa ai MdC contenenti iodio.

In particolare è stato suggerito l'utilizzo dei MdC a base di gadolinio per gli esami radiografici dei pazienti con insufficienza renale, con precedente reazione severa generalizzata ai MdC o sottoposti a trattamento con radioiodio per patologie tiroidee.

Il gadolinio ha un alto numero atomico ($Z=64$) rispetto allo iodio ($Z=53$) e un più elevato K edge (50 KeV rispetto a 33 KeV dello iodio). Pertanto il gadolinio assorbe una maggior frazione dello spettro energetico e determina una maggior attenuazione dei raggi X, durante l'acquisizione delle immagini TC.

Alla concentrazione equimolare di 0,5 mol/L l'attenuazione del MdC contenente gadolinio (3069 UH) era approssimativamente del 50% superiore a quella ottenuta con 320 mg/ml del MdC iodato (1979 UH) (Gierada DS, 1999).

Il MdC contenente gadolinio produce pertanto un enhancement vascolare e tissutale sostanzialmente sovrapponibile a quello ottenuto con un analogo volume di MdC iodato, presentando inoltre una analoga biodistribuzione ed escrezione, con quest'ultimo.

L'attenuazione di entrambi i tipi di MdC decresce con l'aumento del voltaggio del tubo radiogeno, se questo oscilla tra 80 e 137 KV, ma questo decremento è più pronunciato per lo iodio.

Se misurato a 120 KV il gadolinio è approssimativamente del 40% più efficiente nell'assorbimento dei raggi X rispetto allo iodio ad una concentrazione equivalente.

La maggior attenuazione TC del gadolinio è determinata dall'interazione fotoelettrica dei fotoni a maggiore energia (Schmitz SA, 1995).

Tuttavia una recente revisione della letteratura, in accordo con i dati sperimentali sugli animali, in merito all'utilizzo di questi MdC non ha indicato una loro minore nefrotossicità rispetto ai MdC iodati (utilizzati a dosi equivalenti per ottenere la stessa attenuazione dei raggi X). Pertanto anche i MdC a base di gadolinio non dovrebbero essere usati nei pazienti con insufficienza renale.

Inoltre anche l'impiego nelle altre due indicazioni (precedenti reazioni severe ai MdC iodati e tireopatia) al dosaggio di 0,3 mmol/kg, non fornisce nella maggior parte dei casi informazioni diagnostiche adeguate (Thomsen HS, 2002).

Linee guida: domande e risposte

Vedi anche Dawson P, Clauß W (1994).

— *Una storia di ipersensibilità ai MdC o di allergie può aumentare i rischi dei pazienti sottoposti ad esami con MdC?*

I MdC radiografici (così come gli anestetici locali o intravascolari ed i sostituti plasmatici) possono determinare

delle reazioni pseudoallergiche. Tuttavia esse hanno raramente una origine immunologica e sono pertanto chiamate pseudoanafilattiche o anafilattoidi.

La loro patogenesi non è nota, ma sembra comprendere l'attivazione del complemento, il rilascio diretto di mediatori, come l'istamina e la serotonina, l'interazione con i sistemi della coagulazione e fibrinolitici e con il sistema callicreina-chinina.

Lo studio di Katayama ha dimostrato una frequenza di reazioni avverse cinque volte maggiore nei pazienti con pregressa reazione ai MdC (con i MdC non ionici la frequenza era di 11,3% per i soggetti con precedenti reazioni, contro il 2,2% dei pazienti con anamnesi negativa).

Successivi studi eseguiti su campioni più ampi hanno confermato i risultati ottenuti da Katayama, ed hanno affermato anche il minor rischio potenziale dei MdC non ionici nello scatenare reazioni anafilattoidi (Gerstmann, 1991).

— *La presenza di diabete mellito rappresenta un rischio nella somministrazione di MdC?*

Nei pazienti affetti da nefropatia diabetica la somministrazione di MdC può costituire un alto fattore di rischio di deterioramento della funzionalità renale fino alla comparsa di una franca insufficienza renale acuta.

Tuttavia la comparsa di sclerosi glomerulare e di metaplasia tubulo-interstiziale si verifica raramente, coinvolgendo meno del 50% dei pazienti dopo più di 10 anni di malattia. Pertanto il diabete mellito non rappresenta un fattore di rischio nella somministrazione di MdC iodati.

— *Le gammopatie monoclonali rappresentano un rischio nella somministrazione di MdC?*

Alcuni anni fa in seguito all'occasionale osservazione in vitro di una aggregazione tra il MdC e le proteine di Bence-Jones si ipotizzò che questa potesse essere la spiegazione degli isolati casi di insufficienza renale acuta osservati nei pazienti affetti da gammopatie monoclonali sottoposti ad urografia. L'ipotesi era che i precipitati paraproteici potessero determinare una nefropatia ostruttiva con conseguente insufficienza renale.



I risultati degli studi *in vivo* non hanno confermato queste ipotesi: recenti studi retrospettivi eseguiti su pazienti affetti da mieloma multiplo indicano che non vi sono influenze sulla escrezione renale.

Pertanto la diagnosi di mieloma multiplo non rappresenta una controindicazione assoluta all'uso dei MdC.

Tuttavia in tali pazienti si raccomanda l'uso dei MdC non ionici associato ad una adeguata idratazione (1000-1500 ml di soluzione fisiologica allo 0,9%), l'utilizzo di una dose di contrasto più bassa possibile e la sospensione dei farmaci nefrotossici.

— *I MdC possono alterare la funzionalità tiroidea?*

I MdC iodati non hanno una diretta influenza sulla funzione della tiroide, ma le preparazioni possono contenere piccole quantità di iodio libero. Sia la quota di iodio libero, sia la quota legata possono prendere parte al metabolismo dello iodio e influire così sulla funzione tiroidea.

Ministero della Sanità
 Dipartimento della Protezione sociale
 della ricerca medica e tecnologica in sanità
 e dell'assistenza sanitaria di competenza statale

-L. 300. VI / M. AG. / 642
 Direzione L. Toglioli del

REGIONE TRENTO SÜDTIROL
 042562 24 SET 1997
 Numero 17 9 9719

OGGETTO:
 Mezzi di contrasto organoiodati
 e paramagnetici per via iniettiva.

Agli Assessori alla Sanità
 delle regioni a statuto
 ordinario e speciale
LORO SEDI

Agli Assessori alla Sanità
 delle province autonome di
TRENTO E BOLZANO

Alla Federazione Nazionale
 ordine dei medici

Piazza Cola di Rienzo, 80/A
00152 ROMA

e p.c.: Ai Commissari di Governo
LORO SEDI

REGIONE DEL
 S.R.S.S.
 DIREZIONE REGIONALE
 PROGRAMMAZIONE SOCIO SANITARIA
 25 SET. 1997
 PROT. N. 6542

Le problematiche sulle controindicazioni e precauzioni precedenti e concomitanti all'utilizzo di mezzi di contrasto organoiodati e paramagnetici sono state oggetto di approfondita 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, obiettivo raggiungibile attraverso 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 organoiodati non ionici che risultano meglio tollerati a livello del sistema cardiovascolare, nervoso centrale e renale.

L'incidenza della comparsa di reazioni anafilattoidi, per le quali è stato proposto tra i fattori scatenanti 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.

Fig. 8. — Circolare del Ministero della Sanità 1997.

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 acritico 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 Waldenstrom 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 Waldenstrom 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).

Fig. 8. — Circolare del Ministero della Sanità 1997.

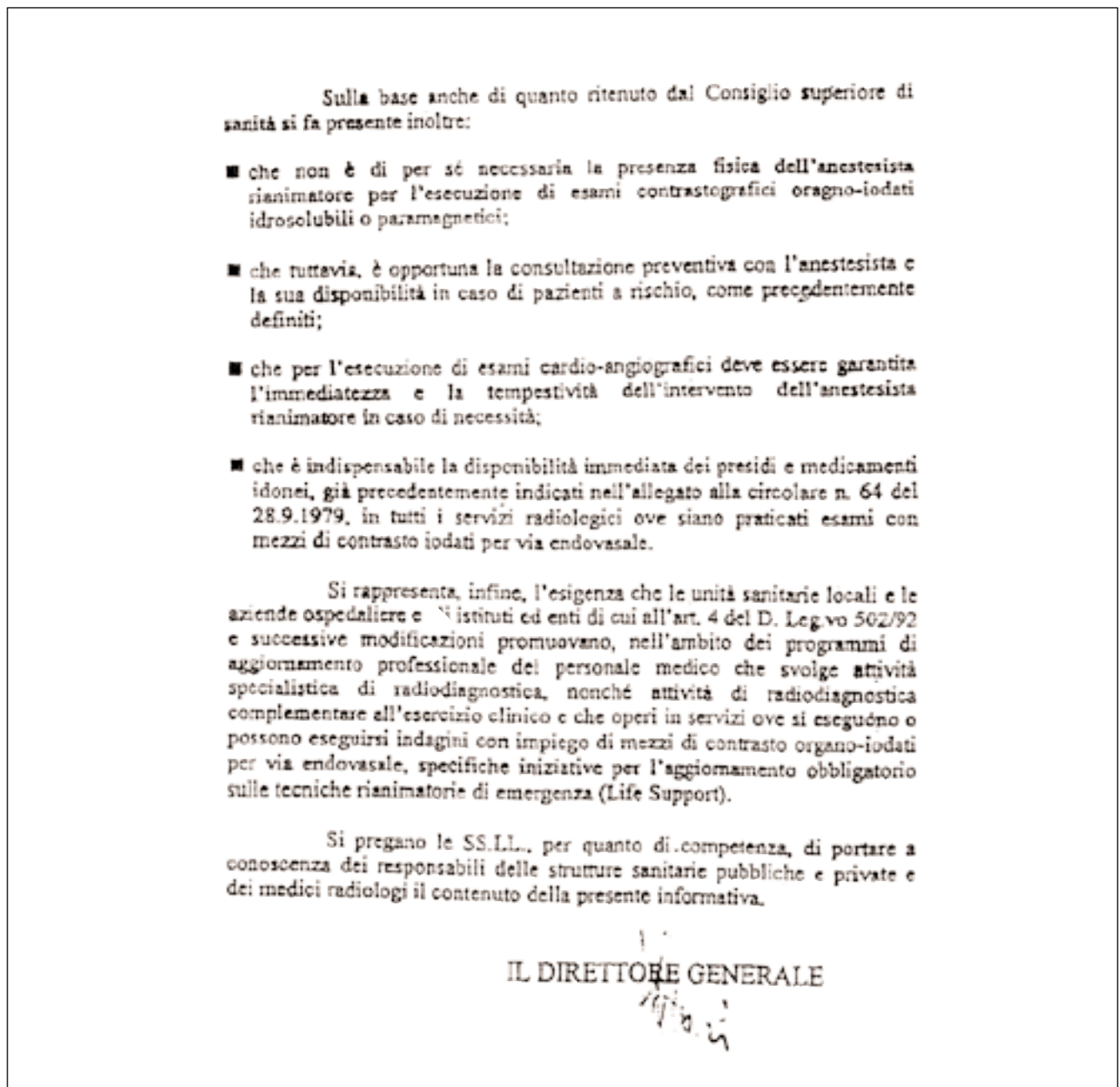


Fig. 8. — Circolare del Ministero della Sanità 1997.

In una condizione di ipertiroidismo latente la quantità di iodio somministrata può essere sufficiente a scatenare un ipertiroidismo clinicamente evidente. Gli effetti sono tuttavia transitori e reversibili.

Nei pazienti ipertiroidei, allo scopo di evitare una esacerbazione dei sintomi con la comparsa di una crisi tireotossica, è necessaria la somministrazione della abituale terapia prima dell'esame con MdC.

Non ci sono test per riconoscere il rischio di una crisi tireotossica.

L'incidenza delle crisi è tuttavia stimata intorno a 1:50000 in Germania.

— *Il MdC è un fattore di rischio per i pazienti affetti da gozzo multinodulare?*

La somministrazione di iodio aggiuntivo contenuto nel MdC può determinare una transitoria condizione di ipertiroidismo metabolico, per la produzione di ormoni da parte di gruppi di tireociti non più sottoposti al normale feedback.

N.B. È OBBLIGATORIA SOLTANTO LA COMPILAZIONE DEI SEGUENTI CAMPI: 2; 4; 7; 8; 12; 22;

1	INIZIALI DEL PAZIENTE	2	ETÀ	3	SESSO	4	DATA D'INSORGENZA DELLA REAZIONE	5	ORIGINE ETNICA	6	CODICE MINISTERO SANITÀ
7 DESCRIZIONE DELLE REAZIONI ED EVENTUALE DIAGNOSI*								8 GRAVITÀ DELLA REAZIONE: MORTE <input type="checkbox"/> HA PROVOCATO O HA PROLUNGATO L'OSPEDALIZZAZIONE <input type="checkbox"/> HA PROVOCATO INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO LA VITA DEL PAZIENTE <input type="checkbox"/>			
<small>* NOTA: SE IL MEDICO/CLINICO È UN FARMACISTA, RIPORTI SU TANTO LA DESCRIZIONE DELLA REAZIONE AVVERSA, CHE UN SINTOMO ANCHE L'EVENTUALE DIAGNOSI</small>								10 ESITO: RISOLTA <input type="checkbox"/> RISOLTA CON SEQUELI <input type="checkbox"/> PERMANENTE <input type="checkbox"/> MORTE: DOVUTA ALLA REAZIONE AVVERSA <input type="checkbox"/> IL FARMACO POTREBBE AVER CONTRIBUITO <input type="checkbox"/> NON DOVUTA AL FARMACO <input type="checkbox"/> RICONOSCIUTO <input type="checkbox"/>			
9 ESAMI STRUMENTALI ED/ O DI LABORATORIO RILEVANTI											
11 SPECIFICARE SE LA REAZIONE È PREVISTA NEL FOGLIO ILLUSTRATIVO SÌ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> COMMENTI SULLA RELAZIONE TRA FARMACO E REAZIONE											
INFORMAZIONI SUL FARMACO											
12 FARMACO (O SOSPETTO) (E UNICHE SPECIALITÀ MEDICINALE (S)): (A) (B) (C) <small>* NEL CASO DI PRODOTTI MEDICATI USARE IL NUMERO DEL LOTTO</small>								13 LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE DEL FARMACO? SÌ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			
14 ENFASIS (CORRELAZIONE (S)): (A) (B) (C)			15 IN VIA DI SOMMINISTRAZIONE: (A) (B) (C)			16 DURATA DELLA TERAPIA (DA) (AL): (A) (B) (C)			17 RISPOSTA DEL FARMACO: SÌ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> RICOMPARSA DEI SINTOMI: SÌ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		
18 INDICAZIONE PER CUI IL FARMACO È STATO USATO											
19 FARMACO (O) CONCOMITANTE (S) E DATA (S) DI SOMMINISTRAZIONE											
20 CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREESISTENTI								21 LA SCHEDA È STATA INVIATA ALLA: AZIENDA PROD. <input type="checkbox"/> IRL. <input type="checkbox"/> ES. SANITARIA <input type="checkbox"/> MINISTERO DELLA SANITÀ <input type="checkbox"/>			
INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE											
22 FONTE: MEDICO DI BASE <input type="checkbox"/> SPECIALISTA <input type="checkbox"/>			OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> ALTRO <input type="checkbox"/>			23 NOME ED INDIRIZZO DEL MEDICO O FARMACISTA - N. COSETO ISCRIZIONE (MEDICO PROFESSIONALE - PROVINCIA)					
24 DATA DI COMPILAZIONE								25 FIRMA			
26 CODICE I.S.L.								27 FIRMA RESPONSABILE			
INFORMAZIONI SULLA DITTA FARMACEUTICA											
NOME E INDIRIZZO						FONTE DELLA SEGNALAZIONE: STUDIO CLINICO LETTERATURA PERSONALE SANITARIO					
NUMERO DI REGISTRO											
DATA IN CUI LA SEGNALAZIONE È PERVENUTA ALL'IMPRESA						TIPO DI RAPPORTO: INIZIALE SEGUITO DI ALTRO RAPPORTO					
DATA DI QUESTO RAPPORTO											

Fig. 9. — Modulo per la segnalazione delle reazioni avverse alla Autorità Sanitaria della Struttura.

Tale condizione si può verificare fino alla completa escrezione dello iodio somministrato con il MdC.

— *Qual è l'utilità dei test preliminari per valutare gli eventuali rischi legati all'esposizione ai MdC?*

Non esistono esami in grado di prevedere l'insorgenza di effetti secondari alla somministrazione di MdC. In passato era di uso comune la somministrazione di piccole dosi di MdC per via sottocutanea, intradermica o intravasale allo scopo di identificare eventuali reazioni di ipersensibilità.

Spesso i risultati erano dubbi: una risposta positiva al test di ipersensibilità poteva essere seguita da una tolleranza completamente asintomatica al MdC, mentre si potevano verificare reazioni anche gravi dopo un test negativo.

L'incertezza interpretativa dei test preliminari, unita all'evidenza che piccole dosi di MdC potevano innescare severe reazioni anafilattoidi indusse nel 1967 il Congresso dei Radiologi Europei a bloccare la somministrazione dei test preliminari.

Oggi è assunto che le reazioni antigene-anticorpo che si verificano dei test preliminari non sono coinvolte nelle reazioni di ipersensibilità ai MdC e che un rapido intervento terapeutico rimane sempre la procedura più importante nel caso in cui si verificano le suddette reazioni.

— *Qual è l'utilità dell'anestesia nel prevenire la comparsa delle reazioni da MdC?*

Le caratteristiche stesse dell'anestesia generale impediscono il manifestarsi delle reazioni da MdC moderate come nausea e vomito.

Per quanto riguarda le reazioni cutanee o l'ipotensione non si evidenziano significative differenze nella loro frequenza.

Inoltre le reazioni più severe, come lo shock anafilattico, sono state osservate anche in caso anestesia generale del paziente. Pertanto la sedazione non assicura una assoluta protezione contro le reazioni avverse da MdC e non vi sono giustificazioni al suo utilizzo a scopo precauzionale.

— *Che ruolo svolgono gli additivi nella formulazione dei MdC?*

I MdC non ionici non contengono citrato di sodio, ma una preparazione di EDTA chiamata calcium disodium edetato. Né questi additivi, né le molecole non ioniche stesse legano significativamente il calcio e ciò contribuisce indubbiamente a ridurre la loro cardiotoxicità.

Alcuni studi sugli animali hanno suggerito che l'assenza di ioni sodio nei MdC non ionici potrebbe determinare un aumento nell'incidenza della fibrillazione ventricolare. Nonostante studi successivi abbiano smentito questa ipotesi, è stata suggerita l'aggiunta di sodio sottoforma di sodio citrato.

Ciò allo scopo non solo di supplire alla mancanza di ioni sodio, per minimizzare l'incidenza della fibrillazione ventricolare, ma anche per ripristinare, mediante un efficace legame con il calcio, i potenti effetti anticoagulanti che erano propri dei MdC ionici.

— *I MdC possono essere diluiti o mescolati con altri farmaci?*

Le sostanze con cui preferenzialmente si possono diluire i MdC sono la soluzione fisiologica o eventualmente, tenendo conto della particolare osmolalità, l'acqua.

La compatibilità con altre sostanze deve essere giudicata in base al colore, alla limpidezza e al pH, quest'ultimo non dovrebbe mai discostare da un range definito (ad esempio nel caso dello Iopromide, Ultravist, questo range oscilla tra 6,5 e 8).

A causa del possibile rilascio di iodio, il mescolamento con altre sostanze può avere forti effetti riducenti.

Anche la creazione di soluzioni con metalli pesanti dovrebbe essere evitata; il mescolamento con altri farmaci dovrebbe avvenire solo dopo adeguati test di compatibilità e le soluzioni ottenute dovrebbero essere preparate immediatamente prima della somministrazione.

— *Esistono atti formali da eseguire in caso di reazione avversa?*

Le reazioni avverse osservate non vanno registrate solo nelle cartelle, o file, della Struttura, ma vanno segnalate all'Autorità Sanitaria responsabile della Struttura, in modulo predisposto dal Ministero della Salute. Il modulo (fig. 9) per la segnalazione delle reazioni avverse a farmaci e quindi anche a MdC, deve essere presente in ogni sede ove vengano eseguite queste somministrazioni. Inoltre il Ministero della Salute nel potenziamento della farmacovigilanza ha istituito una Rete Nazionale di Farmacovigilanza in ambiente web. I MdC, farmaci, inclusi nella classe VO della categoria terapeutica ATC (Guidelines for ATC, 2002), sono stati oggetto nell'anno 2001 del 2,4% di tutte le segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci (Bollettino d'informazione sui farmaci, 2002), valore pari a quello delle reazioni a penicilline e cefalosporine. La segnalazione di reazione avversa, che va fatta alle Autorità locali sanitarie, in precedenza era obbligatoria per tutte le reazioni, anche lievi e transitorie; purtroppo su questo punto i radiologi non brillarono per correttezza. Molto recentemente l'obbligo di segnalazione è stato limitato alle reazioni avverse gravi o inattese (D.Lgs. 8 aprile 2003 n. 15 del Ministero della Salute) con modalità temporanea (entro 7 giorni). Va infine ricordato che non è necessaria una dimostrata responsabilità del MdC, ma è sufficiente che l'operatore abbia solo il sospetto della attribuzione al MdC della reazione.

Sintesi delle tappe di esecuzione di un esame con MdC

Il radiologo, o lo specialista che esegua attività radiodiagnostica complementare all'esercizio clinico, quando debbano ricorrere alla somministrazione di MdC per una procedura diagnostica o interventistica, devono tenere conto degli atti sequenziali nella realizzazione della procedura.

1) accettazione dell'indagine richiesta e valutazione della congruità;

2) valutazione clinico-anamnestica del paziente, dei fattori di rischio, anche dopo eventuale consulto (fig. 10) ed esecuzione della procedura;

FRONTE

UNIVERSITÀ/OSPEDALE DI

AZIENDA OSPEDALIERA

Data

MODULO RICHIESTA PER ESAMI RADIOLOGICI CON MEZZI DI CONTRASTO IODATI
(Nota Min. San. 17.09.97)

COGNOME E NOME _____

nato a _____ il _____

residente a _____ via _____ tel. _____

ESAME RICHIESTO _____

INDICAZIONI _____

Per procedere all'esame con mezzo di contrasto iodato ionico/non ionico, sono annotate le seguenti valutazioni clinico-anamnestiche:

- | | | |
|--|------------------------------|-----------------------------|
| - comprovato rischio allergico a contrasti iodati o altre sostanze | SI' <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| - forme di grave insufficienza epatica o renale o cardiovascolare | SI' <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| - diabete, paraproteinemie | SI' <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |

Note: (alcol, droghe, farmaci biguanidi, interleukine, β -bloccanti) _____

Il medico richiedente _____

VALUTAZIONE ANAMNESTICA E ACCETTAZIONE ESAME _____

Il radiologo

CONSENSO INFORMATO

Informato dell'indicazione all'indagine e degli eventuali rischi, il paziente dichiara di acconsentire allo svolgimento dell'indagine _____

Il paziente _____

Fig. 10. — Modulo-richiesta per esami radiologici con MdC iodati.

RETRO

INVIO AD ACCERTAMENTI / CONSULTO CON ANESTESISTA

Il radiologo _____

ACCETTAZIONE ESAME

SI' NO

SOSTITUZIONE ESAME PROPOSTO CON ALTRO _____

Il radiologo _____

Fig. 10. — Modulo-richiesta per esami radiologici con MdC iodati.

3) in seguito a partecipazione ai corsi di aggiornamento obbligatorio previsti, capacità di attuare le manovre rianimatorie immediate tese a mantenere le funzioni vitali del paziente in caso di grave reazione avversa (BLS, Basic Life Support; Circolare del Ministero della Sanità, 1997; Fig. 8);

4) predisposizione dei mezzi di intervento: materiali, farmaci, servizi di rianimazione;

5) segnalazione delle reazioni avverse: tale atto professionale deve essere condiviso e rigorosamente attuato anche ai fini medico-legali.

Bibliografia

- Allaqaband S *et al.*: Prevention of contrast media associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 162: 329-336, 2002.
- Aspelin P *et al.*: Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 348: 491-499, 2003.
- Barret BJ *et al.*: A comparison of nonionic low-osmolality radiocontrast agents with ionic, high-osmolality during cardiac catheterisation. *Engl J Med* 326: 431-436, 1992.
- Barret BJ, Carlisle EJ: Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 188: 171-178, 1993.
- Bartolucci F *et al.*: Reazioni tardive a un mezzo di contrasto radiologico (Iopamido-Bracco) Studio prospettico. *Radiol Med* 100: 273-278, 2000.
- Becker J: Evaluation of renal function. *Radiology* 179: 337-338, 1991.
- Berg KJ *et al.*: Nephrotoxicity related to RX contrast media. *Adv X ray contrast* 1: 10-18, 1993.
- Bettman MA *et al.*: Ionic versus nonionic contrast agents for intravenous use: are all the answers in? *Radiology* 175: 616-618, 1990.
- Bettman MA *et al.*: Intravascular contrast agents. *Acta Radiol* 400: 3-7, 1996.
- Bettmann MA *et al.*: Adverse events with radiographic contrast agents: results of the SCIVR contrast agent registry. *Radiology* 203: 611-620, 1997.
- Bollettino d'informazione sui farmaci Anno IX: 8-18, 2002.
- Briguori C *et al.*: Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *JACC* 40: 298-303, 2002.
- Christiansen C *et al.*: Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media: mechanistic considerations. *Eur Radiol* 10: 1965-1975, 2000.
- Christiansen C: Late-onset allergy-like reactions to X-ray contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2: 333-339, 2002.
- Cochran ST *et al.*: Trends in adverse events from iodinated contrast media. *Acad Radiol* 9 (Suppl 1): S65-S68, 2002.
- Cockcroft DW *et al.*: *Nephron*. 16: 31-41, 1976.
- Dawson P, Clauß W: *Contrast media in practice*. Springer-Verlag, Berlin, H., NY, 1994.
- Deray G *et al.*: Radiocontrast nephrotoxicity (a review). *Radiology* 30: 221-225, 1995.
- Dewachter P *et al.*: Severe reactions to iodinated contrast agents: is anaphylaxis responsible? *J Radiology* 82: 963, 2001.
- Durham JD *et al.*: A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 62: 2202-2207, 2002.
- D.Lgs. 8 aprile 2003 n. 95 in G.U. n. 101 del 3 maggio 2003.
- FareeDJ *et al.*: Thrombogenic potential of non-ionic contrast media? *Radiology* 174: 321-325, 1990.
- Feltrin GP *et al.*: Risk factors for serious adverse events in diagnostic cardiovascular procedures. *Eur Radiol* S261, 1997.
- Gerstmann BB: Epidemiologic critique of the report on adverse reactions to ionic and nonionic media by the Japanese Committee on the safety of contrast media. *Radiology* 178: 787, 1991.
- Gierada DS *et al.*: Gadolinium as a contrast agent: assesment in a porcine model. *Radiology* 210: 829-834, 1999.
- Guidelines for ATC classification and DDD assignement, 5th ed. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Oslo; 2002.
- Katayama H *et al.*: Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. *Radiology* 175: 621-628, 1990.
- Katholi RE *et al.*: Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology* 195: 17-22, 1995.

- Koch JA *et al.*: Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? *Nephrol Dial Transplant* 15: 43-49, 2000.
- Kou-Gi S *et al.*: Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *JACC* 40: 1383-1388, 2002.
- Laroche D *et al.*: Anaphylactoid and anaphylactic reactions to iodinated contrast material. *Allergy* 54, Suppl 58: 13-16, 1999.
- Laroche D *et al.*: Mechanisms of severe mediated reactions to iodinated contrast media. *Radiology* 209: 183-190, 1998.
- Lasser EC *et al.*: Pretreatment with corticosteroids to prevent adverse reactions to nonionic contrast media. *AJR* 162: 523-526, 1994.
- Levin DC *et al.*: Coronary arteriography. In: Braunwald E (ed): *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*, 1st ed, pp. 238-239. Philadelphia: WB Saunders, 1992.
- Love L *et al.*: The persistent computed tomography nephrogram: its significance in contrast associated nephrotoxicity. *Br J Radiol* 67: 951-957, 1994.
- Mare K *et al.*: Contrast media induced pulmonary edema. Comparison of ionic and non-ionic agents in animal model. *Invest Radiol* 19: 566-569, 1984.
- Maqrshall GD *et al.*: Comparison of three pre-treatment protocols to prevent anaphylactoid reactions to radiocontrast media. *Ann Allergy* 67: 70-74, 1991.
- Mikkonen R: Acute and late adverse reactions to low-osmolal contrast media. *Acta Radiol* 36: 72-76, 1995.
- Mita H *et al.*: Detection of IgE antibody to radiocontrast medium. *Allergy* 53: 1133-1140, 1998.
- Morcos SK: Contrast media induced nephrotoxicity. *Br J Radiol* 71: 357-365, 1998.
- Morcos SK *et al.*: Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 11: 1267-1275, 2001.
- Morcos SK *et al.*: Prevention of generalized reactions to contrast media: a consensus report and guidelines. *Eur Radiol* 11: 1720-1728, 2001.
- Mueller C *et al.*: Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 11: 162: 329-336, 2002.
- Munehchika H *et al.*: A prospective survey of delayed adverse reactions to iohexol in urography and computed tomography. *Eur Radiol* 13: 185-194, 2003.
- Munehchika H *et al.*: Delayed adverse reactions to nonionic contrast medium (iohexol) in IV use. *Acad Radiol* 9 (Suppl 1): S69-71, 2002.
- Palmer FJ: The RACR survey of intravenous contrast media reactions final report. *Australas Radiol* 32: 426-428, 1988.
- Parvez Z *et al.*: Antiplatelet action of intravascular contrast media implications in diagnostic procedures. *Invest Radiol* 19: 208-211, 1984.
- Pislaru S *et al.*: *In vivo* effects of contrast media in coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 32: 1102, 1998.
- Schmitz SA *et al.*: Evaluation of gadobutrol in a rabbit model as a new lanthanide contrast agent for computer tomography. *Invest Radiol* 11: 644-649, 1995.
- Solomon R *et al.*: Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 53: 230-242, 1998.
- Speck U: *Contrast Media. Overview, Use and Pharmaceutical Aspects*. Springer-Verlag, Berlin, H., NY (1999).
- Spitzer SG *et al.*: Influence of two non-ionic radiographic contrast media with different osmolalities on coagulation in invasive cardiology. *Acta Radiol* 43: 617-622, 2002.
- Stacul F, Cova M: Nefrotossicità da mezzi di contrasto. Quali problemi nella pratica clinica? *Radiol Med* 105: 36-41, 2003.
- Stone GW *et al.*: Design and rationale of Contrast-a prospective, randomized, placebo-controlled trial of fenoldopam mesylate for the prevention of radiocontrast nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2S: 31-36, 2001.
- Tepel M *et al.*: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 343: 180-184, 2000.
- Thomsen HS *et al.*: Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. *Eur Radiol* 9: 738-740, 1999.
- Thomsen HS *et al.*: Gadolinium-containing contrast media for radiographic examinations: a position paper. *Eur Radiol* 12: 2600-2605, 2002.
- Westhoff-Bleck M *et al.*: The adverse effects of angiographic radiocontrast media. *Drug Safety* 6: 28-36, 1991.