



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2010-2011

Fibrosi sistemica nefrogenica e mezzi di contrasto a base di gadolinio

Rossana Rella, Stefano Bonato

Bayer HealthCare, Milano

PAROLE CHIAVE

Gadolinium contrast agent
Gadopentate dimeglumine
Nephrogenic Fibrosis
Systemic

Abstract

Objective: The aim of present study is to focus attention on gadopentate dimeglumine (Magnevist®), the first medium contrast agent approved in Europe which is used for cranial Magnetic Resonance Imaging (MRI) and general MRI of the body. Furthermore, objective of the present work was its possible associations with the development of Nephrogenic Systemic Fibrosis Syndrome (NSF) in patients with kidney failure.

Methods: For the aim of the present study we take into account following databases: Bayer Pharmacovigilance databases, Health Authorities and website on NSF. The overall literature available on NSF together with the paper published on the Italian Nephrogenic Fibrosis Systemic (NSF) case, were taken into evaluation.

Results: Ninety-nine cases of NSF related to Magnevist were reported. Of these, 34 reports were assessed as possibly related to the administration of Magnevist. 64 of the 99 have been assessed as unclassifiable and 1 has been assessed as unlikely.

Conclusion: Data analysis support the hypothesis that Gadolinium-based contrast agents may trigger NSF in patients with Chronic Kidney Disease (CKD), mainly in the presence of metabolic, pharmacological and inflammatory predisposing conditions. It's clear that the role of Pharmacovigilance has been critical to detect NSF, and consequently the measures to be taken safeguard patients and foster the rational use of such contrast media.

Introduzione

Mezzi di contrasto

L'importanza della risonanza magnetica (MRI) come modalità diagnostica è dimostrata sia dall'incremento del numero di procedure eseguite che dalla varietà di mezzi di contrasto che si sono resi disponibili per questa metodica, la quale rappresenta un caposaldo della moderna tecnologia di diagnostica per immagini in quanto permette l'esplorazione cerebrale, midollare, cardiaca e di altri distretti anatomici con un livello di dettaglio mai raggiunto finora.

Proprietà chimico-fisiche

I mezzi di contrasto (MdC) a base di gadolinio, un metallo raro di origine estrattiva, sono stati autorizzati per la prima volta nell'Unione Europea nel 1980. Sono sette le tipologie di mezzi di contrasto a base di gadolinio commercializzate in tutto il mondo (**Tabella 1**) [1].

Corrispondenza: Rossana Rella, e-mail: rossanarella@yahoo.it

Tabella 1 Mezzi di contrasto a base di gadolinio.

Nome commerciale	Principio attivo	Struttura chimica	Carica ionica	Via di eliminazione	Casi di FSN
Omniscan®	gadodiamide	Lineare	Non ionico	Renale	Si
OptiMARK®	gadoversetamide	Lineare	Non ionico	Renale	Si
Magnevist®	gadopentetato dimeglumina	Lineare	Ionico	Renale	Si
MultiHance®	gadobenato dimeglumina	Lineare	Ionico	Renale-Biliare	Si
Primovist®	acido gadoxetico , sale disodico	Lineare	Ionico	Renale-Biliare	No
Vasovist®	gadofosveteset trisodico	Lineare	Ionico	Renale-Biliare	No
ProHance®	gadoteridolo	Ciclico	Non ionico	Renale	No
Gadovist®	gadobutrolo	Ciclico	Non ionico	Renale	No
Dotarem®	gadoterato meglumina	Ciclico	Ionico	Renale	No

Il primo agente ad essere sviluppato, il gadopentetato dimegluminico (Magnevist®), ha una struttura lineare e ionica, seguito dal Dotarem®, che ha una struttura ciclica, e successivamente dal ProHance® e dall'Omniscan®, agenti non ionici rispettivamente con struttura ciclica e lineare [1, 2].

Questi composti vengono somministrati per via endovenosa e sono eliminati immutati attraverso la filtrazione glomerulare passiva. Dopo la somministrazione, i mezzi di contrasto a base di gadolinio si distribuiscono all'interno degli spazi extracellulari accessibili, con un'emivita di distribuzione di circa 10 minuti. Sono tipicamente eliminati per via renale, con un'emivita di eliminazione di circa 90 minuti nei pazienti con funzionalità renale normale. In quelli con ridotta funzionalità renale, l'emivita di eliminazione si prolunga per diverse ore in base al grado d'insufficienza renale [4, 5]. Queste sostanze sono in grado di modificare la loro condizione magnetica in presenza di un campo magnetico esterno e influenzare positivamente il campo magnetico locale e pertanto i tempi di rilassamento. Vengono utilizzati per migliorare la qualità dell'immagine e quindi l'accuratezza dell'osservazione [3]. In particolare esse determinano l'accorciamento del T1 con *enhancement* positivo dei tessuti nei quali diffondono. Lo ione gadolinio libero è altamente tossico e per annullare tale effetto, senza modificarne sostanzialmente le proprietà paramagnetiche per gli scambi energetici alla base delle modificazioni dei tempi di rilassamento T1 e T2, vengono utilizzati chelanti in grado di legare lo ione e garantire la stabilità della molecola evitandone il rilascio in forma libera. In base alla struttura del chelante si distinguono:

- **chelati macrociclici**, in cui il gadolinio è legato in cavità pre-definite del ligando;
- **chelati lineari**, a loro volta suddivisi in base alla loro carica (ionici o non ionici).

Tempi di Rilassamento

Due importanti informazioni che si ottengono dalla MRI sono legate ai cosiddetti tempi di rilassamento T1 e T2. Per misurare queste quantità il materiale in esame viene eccitato a radiofrequenza per un breve tempo, quindi l'eccitazione viene spenta e si lascia che il sistema ritorni spontaneamente alle condizioni di equilibrio iniziali. T1, il valore del cosiddetto "tempo di rilassamento spin-reticolo" del campione in esame, è una misura del tempo richiesto ai protoni per tornare alle condizioni di equilibrio iniziali. La velocità del T1 dipende da numerosi fattori, tra cui l'intensità del campo magnetico (cresce all'aumentare di questo) e le dimensioni delle molecole. Il T2 o tempo di rilassamento trasversale (spin-spin) è una misura del tempo impiegato dallo spin dei protoni per desincronizzarsi. L'efficienza del T2 dipende da vari fattori, come ad esempio le dimensioni delle molecole: più la molecola è piccola più lungo sarà il tempo di desincronizzazione; grosse molecole hanno T2 più brevi. I valori di T1 e T2 dipendono dalle proprietà elettromagnetiche dell'ambiente nel quale sono immersi i protoni; essi possono fornire informazioni che riguardano i composti chimici cui i protoni appartengono e che si trovano nelle sue immediate vicinanze.

La differenza fondamentale tra i chelati lineari e quelli macrociclici è la cinetica di complessazione e decomplessazione [6,7]. È stato dimostrato, infatti, che i ligandi macrociclici hanno un meccanismo più lento di decomplessazione e di trasmetallazione e sono di conseguenza caratterizzati da una maggiore stabilità. La trasmetallazione è considerata come la causa principale *in vivo* della dissociazione del gadolinio, specialmente da chelati lineari, e dello scambio con metalli ionici quali zinco (Zn^{2+}), rame (Cu^{2+}) e calcio (Ca^{2+}). Tutto questo causa il rilascio di gadolinio tossico dai chelati e la diminuzione di ioni metallici endogeni con conseguente eliminazione come complessi idrofilici per via renale. La stabilità dei chelati contenenti gadolinio dovrebbe quindi includere la stabilità termodinamica e quella cinetica [3].

Se un chelato contenente gadolinio ha un'alta stabilità termodinamica e bassa stabilità cinetica, la trasmetallazione con gli ioni endogeni metallici come Zn^{2+} , Cu^{2+} e Ca^{2+} nel plasma può essere il risultato del rilascio di ione gadolinio libero con conseguente deposito nei tessuti organici.

Tossicità del gadolinio

Il gadolinio (Z 64, M 157.25) appartiene al gruppo dei lantanidi nella tavola periodica degli elementi. Il più comune stato di ossidazione del gadolinio è il 3+ nel quale i 3 elettroni esterni vengono persi, quindi non vi sono orbitali elettronici disponibili per un legame covalente. Il raggio ionico del Gd^{3+} (107.8 pm) è vicino a quello del Ca^{2+} (114 pm) che è un bloccante inorganico di molti canali voltaggio-dipendenti sia a concentrazioni nano che micro molari. Di conseguenza il Gd^{3+} inibisce quei processi fisiologici che dipendono dagli influssi di ioni Ca^{2+} , come la contrazione della muscolatura liscia, scheletrica e cardiaca, la trasmissione degli impulsi nervosi, la coagulazione, etc. Il gadolinio inibisce l'attività di alcuni enzimi e ha una spiccata proprietà di deprimere il sistema reticolo-endoteliale [8].

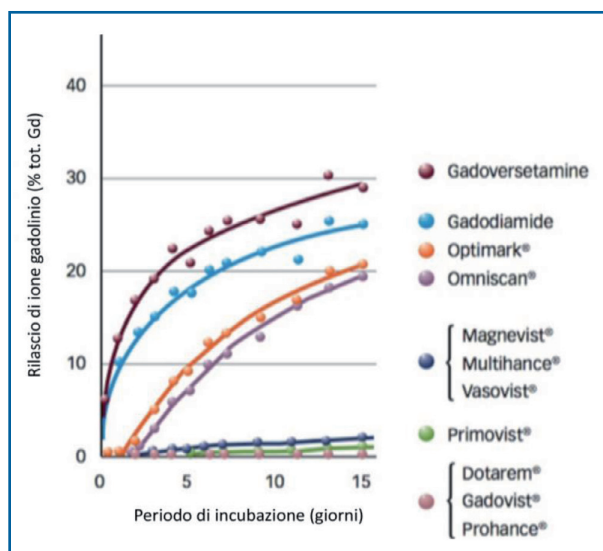
In un recente studio sulla stabilità dei MdC a base di gadolinio, i rapporti di dissociazione degli ioni Gd^{3+} sono stati determinati incubando i composti di gadolinio in un siero umano per 15 giorni a 1 mmol/L, in condizioni fisiologiche (pH 7,4, 37°C) [9]. I risultati hanno dimostrato che i chelati del gadolinio lineari non ionici sono meno stabili, con maggior propensione a rilasciare lo ione Gd^{3+} nel siero umano, seguiti dai composti lineari ionici ed infine dai composti macrociclici (**Figura 1**).

Da notare che il rilascio di ione gadolinio da parte di composti macrociclici (Dotarem, ProHance e Gadovist) è rimasto sotto il limite di quantificazione rilevabile in tutto il periodo d'incubazione (15 giorni).

La stabilità, la concentrazione e la rilassività dei mezzi di contrasto a base di gadolinio, possono avere un maggiore impatto sull'efficacia clinica. La rilassività descrive l'efficacia della molecola nel determinare un'alterazione locale dei tempi di rilassamento T1 e T2 e, dunque, influenza direttamente la qualità dell'immagine ottenuta

Figura 1

Rilascio di ione gadolinio dai mezzi di contrasto nel corso di 15 giorni di incubazione



[10]. Tale aspetto può determinare la scelta di dosaggi più bassi per ottenere un analogo effetto di *enhancement*. L'acido gadobenico e il gadofosveset, quest'ultimo in particolare per l'elevato legame con le proteine, presentano i valori più elevati di relattività. Le costanti termodinamiche (costante condizionale K e costante di stabilità cinetica) descrivono l'affinità del chelante per il gadolinio, in sostanza la capacità del chelante di tener legato lo ione gadolinio. La concentrazione locale dei mezzi di contrasto, a sua volta, dipende da un certo numero di fattori intrinseci, fisici e tecnici tra i quali:

- la fisiologia cardiovascolare di particolari individui;
- la regione d'interesse;
- la velocità d'iniezione;
- la dose iniettata;
- la concentrazione del mezzo di contrasto iniettato.

La stabilità può, invece, influenzare la sicurezza del composto, concetto di primaria importanza non solo per i farmaci ma anche per tutti i mezzi di contrasto. In particolare i MdC a base di gadolinio sono estremamente sicuri e non esercitano effetti nefrotossici com'è stato evidenziato con i mezzi di contrasto iodati.

Fibrosi sistemica nefrogenica

Segni e sintomi

La fibrosi sistemica nefrogenica (FSN), precedentemente conosciuta come dermopatia nefrogenica fibrosante, fu descritta la prima volta nel 2000 con il primo caso diagnosticato nel 1977 negli USA [12]. È una patologia sistemica fibrotizzante simile alla sclerodermia, evidenziata a tutt'oggi solo in pazienti con funzione renale gravemente compromessa (nessun caso è stato riportato in pazienti con GFR >60 mL/min- dati ESUR) o pazienti in emodialisi o dialisi peritoneale o già trapiantati di rene o in attesa di trapianto epatico. Non è stata dimostrata predisposizione razziale né prevalenza per il sesso; l'età dei pazienti è variabile da 8 a 87 anni (età media 46,4).

La patologia è una condizione cutanea idiopatica caratterizzata da ispessimento della cute degli arti e del tronco, che può portare a difficoltà di movimento, contratture ed immobilità, tumefazione delle mani e dei piedi (**Figura 2**); radiograficamente si potrebbe evidenziare calcificazione delle articolazioni a cui si accompagna marcato dolore osseo lombare e costale. Possono essere interessati anche alcuni organi interni come polmoni, fegato, muscoli e cuore. Il quadro sintomatologico della FSN si sviluppa in un arco temporale che va da alcuni giorni a parecchi mesi dall'esposizione al MdC (in alcune casistiche è riportata variare da 2 a 2395 giorni).

I primi sintomi sono rappresentati dalla comparsa sulla cute di larghe aree, a localizzazione spesso simmetrica, a forma di chiazze rosse o brune o di papule. Nel tempo la cute diviene "legnosa" e la pelle assume il classico aspetto a "buccia d'arancia". Le lesioni cutanee possono svilupparsi tra le caviglie e le cosce e successivamente tra il polso e la parte prossimale delle braccia. I pazienti lamentano spesso bruciore, prurito e dolore nelle zone interessate, accompagnati da gonfiore delle mani, dei piedi e lesioni simili a bolle cutanee. In alcuni pazienti si sono manifestate papule o placche di colore giallo a livello peri-oculare.

Le biopsie cutanee mostrano un aumento della numerosità dei fibroblasti, l'alterazione della normale configurazione strutturale dei fasci di collagene e spesso anche un incremento dei depositi di mucina a livello del derma.

Figura 2
Lesioni primarie della FSN



In circa il 5% dei pazienti la malattia ha un decorso molto rapido e progressivo, qualche volta con esito fatale per l'alterazione della normale funzionalità di diversi organi, quali la restrizione ventilatoria, o per l'estrema rigidità dei movimenti, compresi quelli respiratori. Il decesso di alcuni pazienti, invece, è stato causato da patologie renali o cardiache.

In tutti i primi 15 casi di FSN riportati in letteratura (dal 2005 al 2006), i pazienti si erano sottoposti a dialisi renale oppure avevano una funzionalità renale compromessa e l'insorgenza di questa sindrome era risultata associata a difetti della coagulazione, ad eventi trombotici o a recenti interventi vascolari. Nei casi riportati, maschi e femmine erano affetti approssimativamente in egual numero, con insorgenza generalmente durante l'età adulta, sebbene sia stato riportato anche un caso pediatrico [13]. Prima dell'insorgenza di queste lesioni cutanee si era verificata, in alcuni di loro, una notevole variazione di pressione arteriosa di causa ignota. Per molti di questi pazienti, la cute ispessita inibiva significativamente la flessione e l'estensione degli arti, portando spesso a contratture. Circa il 5% dei pazienti dimostrò una rapida progressione del decorso della malattia.

L'eziologia della FSN

L'eziologia della FSN è ancora sconosciuta, ma è molto probabile che sia multifattoriale. Sono state dimostrate condizioni che sono legate con maggior frequenza alla FSN, quali anomalie della coagulazione e trombosi venosa profonda, recente intervento chirurgico (vascolare, revisione di fistola arterovenosa, angioplastica), precedente episodio trombotico (2 settimane prima dell'inizio dei segni cutanei), stato pro-infiammatorio, ipoalbuminemia, proteinuria, anemia, acidosi metabolica, diabete, terapia con eritropoietina, alti valori di ferritina e paratormone (PTH). Comunque il ruolo di possibili co-fattori non è stato, al momento, scientificamente dimostrato. A questi fattori si è aggiunto l'uso recente di composti contenenti gadolinio [14].

Il trattamento della FSN

Per quanto riguarda la terapia, sebbene siano stati tentati numerosi trattamenti, comprese la plasmaferesi, la dialisi, la terapia fotodinamica, i corticosteroidi e la talidomide, su alcuni pazienti o gruppi di pazienti sembrerebbe che soltanto il miglioramento della funzione renale sia in grado di rallentare od arrestare la progressione della malattia. Pertanto, è necessario che i radiologi, i nefrologi e gli altri professionisti del settore, ricevano delle chiare linee guida su come prevenire questa patologia.

Obiettivi

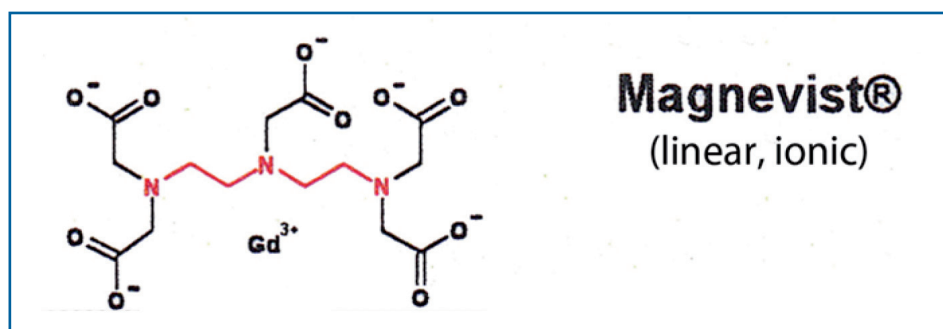
L'obiettivo di questo studio era quello di focalizzare l'attenzione su uno dei mezzi di contrasto contenente gadolinio, Magnevist®, e sulla sua possibile associazione con lo sviluppo della Fibrosi Sistemica Nefrogenica in pazienti con insufficienza renale.

Magnevist® è stato il primo MdC approvato in Europa [15] ed è utilizzato soprattutto per la risonanza magnetica cerebrale e spinale [16].

Metodi

Per l'analisi di questo studio sono stati presi in esame le seguenti banche di dati:

- **Bayer: ARGUS Safety Database**, il sistema globale di raccolta dei dati attualmente



utilizzato in Farmacovigilanza), e il **Local Tracking Database**, un foglio Excel nel quale sono registrate tutte le segnalazioni annuali scaricate dalla RNF.

- *Health Authorities*: le prese di posizione ufficiali del **CHMP** (*Committed for Medicinal Product for Human Use*) e del **PhVWP** (*Pharmacovigilance Working Party*) cioè il gruppo di lavoro europeo per la Farmacovigilanza.
- *Sito web dell'FSN*: www.icnfd.org [17].

L'analisi ha previsto un controllo individuale di ciascuna delle due suddette banche dati mirato ad individuare solo le segnalazioni raccolte aventi come specialità medicinale sospetta Magnevist. Una volta individuati tutti i casi, è stata eseguita una riconciliazione tra i due database così da poter escludere la presenza di duplicati e separare i casi in cui era stata evidenziata una correlazione tra l'insorgenza della FSN e la somministrazione di Magnevist®.

Inoltre è stata presa in esame tutta la letteratura disponibile sulla FSN (dal 2001 al 2006) [12] insieme all'articolo pubblicato sul caso italiano di FSN [18].

Questi casi sono stati studiati al fine di poter delineare al meglio le caratteristiche di ciascun paziente (farmaci concomitanti, patologie concomitanti, etc.).

Risultati e discussione

Provvedimenti regolatori

Inizialmente 20 casi di FSN (maggio 2006) sono stati segnalati dalla Danimarca ed altri 5 casi dall'Australia. A tutti i pazienti era stato somministrato un MdC contenente gadolinio (Omniscan) prima dell'insorgenza di un'importante insufficienza renale [17]. L'Autorità danese ha richiesto, quindi, un aggiornamento dei dati di sicurezza per tutti i mezzi di contrasto contenenti gadolinio con particolare attenzione alla FSN.

Questo problema è stato discusso dal *Pharmacovigilance Working Party* nel gennaio 2007. Durante la discussione si è deciso che tutti i titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (A.I.C.) di Omniscan inviassero una *Dear Healthcare Professional Letter* a radiologi e nefrologi in alcuni Stati membri dell'Unione Europea per informarli su una possibile associazione tra il prodotto e l'insorgenza della FSN.

La *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense ha pubblicato nel giugno 2006 un articolo intitolato "*Gadolinium-containing Contrast agents for Magnetic Resonance Imaging (MRI): Ominiscan®, OptiMARK®, Magnevist®, ProHance®, e MultiHance®*", che includeva un rapporto dettagliato su tutti gli effetti indesiderati con la richiesta di segnalazione a MedWatch, con particolare attenzione all'insorgenza di FSN in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale dopo MRI con MdC contenenti gadolinio. A dicembre del 2006, l'FDA ha pubblicato degli aggiornamenti sul *Public Health Advisory* in relazione alle possibili associazioni tra risonanza magnetica con mezzi di contrasto contenenti gadolinio e FSN e le *Questions and Answers* sui mezzi di contrasto contenenti gadolinio [19].

A febbraio del 2007, 48 (convalidati) e 40 (sotto osservazione) casi mondiali di FSN sono stati associati alla gadodiamide (Omniscan), 2 possibili casi al gadopentetato di meglumina (Magnevist®) e nessun caso agli altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio. Il PhVWP, revisionando tali dati, ha controindicato l'uso di Omniscan in questa specifica situazione, in quanto il rapporto rischio/beneficio di tale prodotto nei pazienti con grave insufficienza renale è sfavorevole; inoltre, ha raccomandato che il prodotto non deve essere somministrato a quei pazienti che hanno avuto o che sono in attesa di trapianto di fegato.

Modifiche al Foglietto Illustrativo di Magnevist richieste dall'European Health Authorities

Nel maggio 2007, tenendo conto delle segnalazioni, l'FDA ha richiesto a tutti i titolari di AIC del Magnevist® di aggiornare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (e il Foglietto Illustrativo) sui rischi connessi di FSN.

A partire da giugno del 2007 Bayer HealthCare ha sottoposto all'FDA il foglietto illustrativo revisionato del Magnevist® con tutte le informazioni in riferimento ai potenziali rischi di FSN in pazienti con:

- insufficienza renale acuta o cronica
- insufficienza renale di qualsiasi gravità causata da una sindrome epato-renale o nel periodo pre-operatorio di trapianto di fegato.

Sono state aggiornate le seguenti sezioni del Foglietto Illustrativo di Magnevist®:

• **Sezione 4.3: Controindicazioni**

L'uso di Magnevist® è controindicato in pazienti con grave insufficienza renale (GFR <30 mL/min/1,73 m²).

• **Sezione 4.4: Speciali avvertenze e precauzioni d'uso**

Sono stati riportati casi di Fibrosi Sistemica Nefrogenica (FSN) associati all'uso di Magnevist® e di alcuni altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio, in pazienti con insufficienza renale severa acuta o cronica (GFR <30 mL/min/1,73 m²).

Quindi, Magnevist non va usato in questi pazienti.

Il rischio per lo sviluppo di FSN nei pazienti con insufficienza renale moderata (GFR 30-59 mL/min/1,73 m²) non è noto, quindi Magnevist® dev'essere utilizzato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio nei pazienti con insufficienza renale moderata.

Prima della somministrazione di Magnevist®, tutti i pazienti vanno sottoposti a screening delle disfunzioni renali, con test di laboratorio, con particolare riguardo ai pazienti aventi età superiore ai 65 anni.

• **Sezione 4.8: Effetti indesiderati**

Casi di FSN sono stati riportati con il Magnevist®.

Segnalazioni provenienti dalla Letteratura

I 15 casi riportati in letteratura (8 donne e 7 uomini) con accertata diagnosi di Fibrosi Sistemica Nefrogenica riguardavano pazienti con età media di 51 anni (con intervallo compreso tra 33 e 66 anni) (**Tabella 2**).

Tutti i pazienti erano affetti da insufficienza renale di diversa entità o da condizioni concomitanti come ipertensione arteriosa, diabete ed arteriopatia coronaria. La FSN ha portato a grave disabilità, contratture, perdita di abilità fisica e deterioramento del quadro clinico in 7 casi. Per 2 dei pazienti con gravi disabilità (pazienti 4-15) è stato riportato il decesso dovuto a polmonite e cachessia per il primo ed infarto cardiaco per il secondo, venti mesi dopo la comparsa dei primi segni di FSN. I restanti 8 pazienti hanno manifestato sintomi più moderati, quali sviluppo di rash cutaneo, cute ispessita, dolore agli arti e gonfiore. In un paziente (paziente 7) si è verificata una remissione spontanea della malattia mentre era sottoposto a regolare emodialisi. Tutti e i 15 pazienti erano stati esposti a risonanza magnetica con MdC contenenti gadolinio prima

Tabella 2: Report di FSN di 15 pazienti

Paziente	Età e sesso	Condizione Renale	Quadro di FSN	Funzionalità renale	Tempo tra esposizione a MdC Gd e FSN (gg)
1	38 F	Glomerulo-nefrite	Moderata disabilità	VFGa 7 ml/min	7
2	63 F	Glomerulo-nefrite	Moderata disabilità	HD ^b	2
3	56 M	Ipertensione arteriosa	Grave disabilità	HD	18
4	47 M	Glomerulo-nefrite	Grave disabilità (decesso)	PD ^c	30
5	55 F	Pielonefrite cronica	Grave disabilità	HD	62
6	33 F	Displasia renale	Grave disabilità	HD	25
7	66 M	Glomerulo-nefrite	Remissione completa	VFG 7 ml/min	29
8	51 M	Diabete	Grave disabilità	HD	21
9	57 M	Ipertensione arteriosa	Moderata disabilità	HD	6
10	51 F	Glomerulo-nefrite	Grave disabilità	HD	46
11	47 F	Ipertensione arteriosa	Sintomi minori	VFG 6 ml/min	75
12	38 F	Glomerulo-nefrite	Sintomi minori	VFG 5 ml/min	31
13	50 F	Glomerulo-nefrite	Grave disabilità	VFG 5 ml/min	7
14	64 F	Pielonefrite cronica	Moderata disabilità	HD	2
15	51 F	Malattia policistica renale	Grave disabilità (decesso)	HD	14

^aVFG (Velocità di Filtrazione Glomerulare)

^bHD (Emodialisi)

^cPD (Dialisi Peritoneale)

dell'insorgenza dei sintomi di FSN. Il tempo medio tra l'esposizione a MdC ed i primi segni clinici registrati oscillava tra le 3 e le 4 settimane.

Tutti i pazienti appartenevano a categorie differenti di trattamento, al momento dell'esposizione al gadolinio: pazienti in regolare emodialisi (n=9), pazienti in dialisi peritoneale (n=1) e pazienti in trattamento conservativo (n=5). Due pazienti (pazienti 1 e 11) erano stati sottoposti a trapianto renale.

Segnalazioni spontanee di FSN associati a Magnevist®

L'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse al Magnevist® ricevute fino al 2010 ha confermato un profilo positivo, a favore del beneficio.

Dall'agosto del 2007, Bayer e le sue affiliate hanno ricevuto e valutato 99 casi di pazienti che hanno sviluppato FSN dopo la somministrazione di Magnevist® (**Tabella 3**). 81 di queste provenivano dagli USA, 2 dal Canada e 16 dall'Europa.

Il tempo che intercorreva tra la somministrazione dei MdC e la manifestazione dei segni e dei sintomi dell'FSN andava da diversi giorni a diversi anni.

In termini di valutazione del nesso di casualità (**Tabella 4**), 34 dei 99 casi sono stati valutati come "possibilmente" correlati alla somministrazione di Magnevist®; 64 casi sono stati ritenuti "inclassificabili", un solo caso è stato valutato come "improbabile". A supporto di tale valutazione sono state considerate sia la biopsia cutanea che l'esame istopatologico.

I 34 casi di FSN considerati come possibilmente associati alla somministrazione di Magnevist® riguardavano pazienti di età compresa tra i 30 e gli 80 anni (età media 59 anni):

- 30 pazienti erano in dialisi nel periodo di somministrazione di Magnevist® (26 in emodialisi e 4 in dialisi peritoneale);
- 1 paziente era affetto da insufficienza renale cronica (GFR <30 mL/min) e aveva iniziato la dialisi dopo la somministrazione di Magnevist®;
- 2 pazienti erano affetti da insufficienza renale acuta;

Tabella 3 Casi di FSN associati a Magnevist®

Anno di insorgenza dell'FSN	Report di FSN associati con la somministrazione di Magnevist®
2001 e anni precedenti	Non documentati
2002	10
2003	9
2004	16
2005	16
2006	21
2007	3
non riportato	24
99 in totale	

Tabella 4 Casi di FSN valutati come "possibilmente" associati a Magnevist®

Anno di insorgenza dell'FSN	Report di FSN associati con la somministrazione di Magnevist®
2001 e anni precedenti	Non documentati
2002	4
2003	3
2004	8
2005	7
2006	9
2007	3
non riportato	-
34 in totale	

- 1 paziente con insufficienza renale aveva iniziato l'emodialisi 5 giorni dopo la somministrazione di Magnevist®.

Tutti i casi di reazioni avverse associate all'uso di MdC contenenti gadolinio (Magnevist, Gadovist, Primovist e Vasovist) vengono continuamente raccolti e valutati. Inoltre, Bayer HealthCare ha informato la comunità medica circa il rischio di FSN mediante diversi canali di comunicazione e continuerà a mantenerla aggiornata attraverso i siti web e altri canali concordati, a seconda dei casi, con l'autorità sanitaria competente.

Provvedimenti successivi

Sulla base delle informazioni raccolte, nel dicembre 2007, il *Scientific Advisory Group (SAG) for Diagnostics* del CHMP ha confermato che il rischio di FSN è associato alla stabilità ed alle specifiche proprietà dei differenti mezzi di contrasto.

Il SAG, al fine di armonizzare le informazioni per i MdC contenenti gadolinio, **ha definito che il rischio può essere suddiviso in tre categorie principali** in base alla probabilità di sviluppare la FSN:

- **Basso rischio:** Chelati macrociclici - Dotarem®, ProHance®, Gadovist®
- **Medio rischio:** Chelati lineari ionici - Primovist®, MultiHance®
- **Alto rischio:** a) Chelati lineari non ionici - Omniscan® e OptiMARK®
b) Chelati lineari ionici - Magnevist®

A novembre 2009, il CHMP ha adottato un suo parere definitivo confermando la categorizzazione dei mezzi di contrasto contenenti gadolinio in tre categorie di rischio e armonizzando i testi dei foglietti illustrativi, allineandoli alle tre classi di rischio [20]:

- I MdC Gd³⁺ ad alto rischio sono controindicati in pazienti con insufficienza renale grave e nel periodo pre-operatorio del trapianto di fegato.
- I MdC Gd³⁺ ad alto rischio sono controindicati nei neonati.
- I MdC Gd³⁺ ad alto rischio devono essere limitati alla dose standard e il tempo che intercorre tra due iniezioni non può essere inferiore a 7 giorni in pazienti con insufficienza renale grave e neonati.
- I MdC Gd³⁺ a basso e medio rischio devono essere limitati alla dose standard e non possono essere eseguite iniezioni ripetute prima di 7 giorni in pazienti con insufficienza renale grave, nel periodo pre-operatorio del trapianto di fegato e nei neonati.

Il primo caso italiano di FSN

Il 29 febbraio del 2008, Bayer HealthCare ha ricevuto una segnalazione relativa ad una donna di 66 anni in emodialisi per insufficienza renale cronica allo stadio terminale, affetta anche da ipotiroidismo, iperparatiroidismo secondario ed arteriopatia occlusiva per la quale era stata sottoposta ad angiografia degli arti inferiori con MdC nel febbraio 2007 [18].

Un mese dopo, aveva cominciato a lamentarsi di progressiva e dolorosa rigidità distale degli arti inferiori, che in seguito si è estesa a quelli superiori ed al tronco.

Al momento della segnalazione, la paziente lamentava ancora dolore diffuso e mobilità limitata causata da una grave rigidità muscolare.

La valutazione della biopsia di tessuto muscolare ha dimostrato tracce di gadolinio.

Questo caso ha supportato l'ipotesi che i MdC contenenti gadolinio possono provocare FSN in pazienti con insufficienza renale cronica soprattutto in presenza di condizioni metaboliche, farmacologiche ed infiammatorie predisponenti.

Conclusioni

Emerge chiaramente come gli agenti di contrasto a base di gadolinio abbiano dimostrato un possibile legame con la comparsa di una malattia gravemente invalidante, in particolari situazioni cliniche, in primis l'insufficienza renale grave con il possibile concorso di una serie di co-fattori.

L'allarmismo degli anni 2006-2007 è in effetti rientrato come conseguenza delle misure preventive ormai universalmente adottate grazie anche alle periodiche segnalazioni ed alle raccomandazioni volute delle Autorità Regolatorie.

A tal proposito si ritiene importante porre l'attenzione su alcuni aspetti che riguardano esclusivamente i pazienti ad alto rischio (VFG <30 mL/min, dializzati o che hanno subito o che sono in lista per trapianto di fegato), per i quali è necessario:

1. giustificare l'adozione della procedura, con attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio;
 2. impiegare i MdC a medio e basso rischio così come classificati dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA);
 3. impiegare la dose minima di agenti di contrasto, compatibilmente con l'esigenza clinica e diagnostica;
 4. evitare l'uso *off-label* dei MdC a base Gd;
 5. far trascorrere un idoneo intervallo temporale tra una procedura con Gd ed un'altra.
- Risulta quindi evidente anche in questo caso come il ruolo della Farmacovigilanza sia stato fondamentale per individuare una rarissima sindrome come la FSN e per averne colto i relativi segnali d'allarme. Ciò ha determinato un profondo cambiamento non solo nell'impiego di questi agenti di contrasto ma anche nell'inquadramento clinico-laboratoristico ed anamnestico dei pazienti candidati a questa procedura.

Bibliografia

- [1] Runge VM. Safety of approved MR for intravenous infection. J Magn Reson Imaging. 2000; 12: 205-13.
- [2] Kirchin MA, Runge VM. Contrast Agents for magnetic resonance imaging:safety update. Top Magn Reson Imaging. 2003; 14: 426-35.
- [3] Idée JM, Port M, Raynal I, Schaefer M, Le Grenier S, Corot C. Clinical and biological consequences of transmetallation induced by contrast agents for magnetic resonance imaging: a review. Fundam Clin Pharmacol. 2006; 20: 563-76.
- [4] Muroff LR. MRI contrast: current agents and issue. J Magn Reson Imaging. 1999; 1: 15-24.
- [5] Bellin MF, Van der Molen AJ. Extracellular Gadolinium based contrast media. Eur J Radiolog. 2008; 150-67.
- [6] Caravan P, Ellison JJ, McMurry TJ, Lauffer RB. Gadolinium(III) chelates as MRI contrast agent: structure, dynamics and application. Chem Rev. 2000; 99: 2293-352.
- [7] Kumar K. Macrocyclic Polyamino Carboxylate complex of Gd as Magnetic Resonance Imaging. Journal of Alloys and Compound. 1997; 249: 163-72.
- [8] Pałasz A, Czekaj P. Toxicological and cytophysiological aspects of lanthanides action. Acta Biochim Pol. 2000; 47: 1107-14.
- [9] Frenzel T, Lengsfeld P, Schirmer H, Hütter J, Weinmann HJ. Stability of Gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 degrees C. Invest Radiol. 2008; 43:817-828.
- [10] Oksendal AN, Hals PA. Biodistribution and toxicity of MR imaging contrast media. Academic Radiology. 1993; 3: 157-65.
- [11] Deo A, Fogel M, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis, A population study examining the relationship of disease development to Gadolinium exposure. Clin J Am Soc Nephrol. 2007; 2:264-267.
- [12] <http://www.icnldr.org>, ultimo accesso il 27 febbraio 2012.
- [13] Cowper SE, Robins HS, Steinberg HM. Scleromyxedema like cutaneous disease in renal dialysis patient. Lancet. 2000; 365: 1000-1.
- [14] Cowper SE. Nephrogenic fibrosing dermopathy: the first 6 years. Curr Opin Rheumatol. 2003; 15:785-790.
- [15] Summary of product characteristic: Magnevist.
- [16] http://www.fda.gov/eder/drug/infosheets/HCP/gcca_200705.htm ultimo accesso il 27 febbraio 2012.
- [17] <http://www.mhra.gov.uk>, 25-2-2012, ultimo accesso il 27 febbraio 2012.
- [18] Bainotti S, Rota E, Bertrero M, Tamburrini O, Balducci A, Formica M. Nephrogenic systemic fibrosis: the first Italian gadolinium-proven case. Clin Nephrol. 2008; 70: 514-7.
- [19] Baert AL, Knauth M. Contrast Media. Safety Issues and Esur Guidelines. Thomsen HS, Webb JAW eds. Springer, 2006
- [20] Co-Rapporteur's assessment report on the MAH responses to the list of questions circulated on 2009. Doc. Ref. EMEA/727399/2009 - EMEA/H/A-31/1097