

GADOLINIO E FIBROSI SISTEMICA NEFROGENICA

Allarme Rientrato? Sì!.... No!.... Forse!....

Alessandro Balducci¹, Oscar Tamburrini²

¹U.O.C. Nefrologia, Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Roma

²Dipartimento Diagnostica per Immagini, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro

Due anni orsono pubblicammo su questo giornale (1) un editoriale che poneva l'attenzione su un'entità morbosa, la Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF), nella cui eziopatogenesi un ruolo fondamentale si ritiene sia da attribuirsi agli agenti di contrasto a base di Gadolinio (Gd, metallo delle cosiddette "terre rare"), impiegati in risonanza magnetica (RM) nei soggetti affetti da insufficienza renale di grado avanzato (stadio 4 e 5) o in trattamento dialitico sostitutivo. Ci si chiedeva, allora, se l'impiego di questi mezzi di contrasto costituissero un reale problema nelle pratiche nefrologica e radiologica quotidiane. È certo che, negli ultimi anni, si è assistito a un profondo cambiamento, anche sulla base dei dati della Letteratura, non solo nell'impiego di questi agenti di contrasto (tipo, dose, ecc.) ma anche nell'inquadramento clinico-laboratorio e anamnestico dei pazienti candidati a questa procedura. La NSF rappresenta un'entità decisamente rara, con un'ampia variabilità clinica, di cui, comunque, è stata proposta anche una stadiazione (2).

Le variazioni sono state tanto significative da far ipotizzare, oggi, che questo "allarme" possa considerarsi rientrato... o quasi! Diverse sono le motivazioni che qui di seguito proviamo a riportare.

NUMERO DI CASI SEGNALATI

Il registro internazionale (www.icnsfr.org) riferisce, all'11/10/10, 335 casi in totale, dunque in modestissimo aumento rispetto ai 215 presenti al 27/03/07. Peraltro, non vi sarebbero state segnalazioni negli ultimi 12-18 mesi, secondo quanto risulta alla FDA, che ha emesso un Comunicato in data 9/09/10 mirato a minimizzare, ma non ad annullare, il rischio di NSF (www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm223966.htm).

ADOZIONE DI STRINGENTI MISURE PREVENTIVE

Dopo le segnalazioni in Letteratura, si è assistito a un modello comportamentale estremamente variegato, ma, fortunatamente, oggi, molti Centri Radiologi-

ci hanno adottato strategie volte a ridurre il rischio come:

a) la determinazione della creatinemia e del GFR nei soggetti con sospetta compromissione della funzione renale (ultrasessantenni, ipertesi, diabetici);

b) il ridurre al minimo necessario la dose di Gd, poiché esiste, in effetti, una stretta correlazione anche tra la dose e l'insorgenza di NSF (3);

c) l'evitare le somministrazioni ripetute, con un intervallo temporale di almeno una settimana tra due esami di RM con agenti di contrasto a base di Gd nei pazienti "a rischio", fatto salvo il caso di assoluta esigenza clinica, da valutare caso per caso. Ancora maggiore attenzione è stata rivolta ai pazienti con danno renale acuto (AKI), nei quali il rischio (misurato retrospettivamente) di NSF aumenta con l'incremento dei valori della creatinemia;

d) la scelta dell'agente di contrasto "più sicuro": un argomento questo a dir poco "spinoso" per le implicazioni anche di carattere "commerciale"; infatti, gli agenti di contrasto a base di Gd hanno differenti proprietà fisico-chimiche in base alla loro struttura. Le molecole cicliche offrono una protezione e un legame migliori del Gd³⁺ rispetto alle molecole lineari. I chelati ionici sono meno implicati nel rilascio di Gd³⁺ e, pertanto, non necessitano di un eccesso di chelati e hanno un tempo più lungo di dissociazione. Le molecole lineari non ioniche dei chelati del Gd rilasciano facilmente Gd³⁺ "liberi" nel corpo e necessitano di più alte dosi di chelati. In linea generale, comunque, quanto maggiore è il tempo di permanenza dei chelati nell'organismo, tanto maggiore sarà la probabilità di rilascio di ioni Gd³⁺ e, poiché l'escrezione del m.d.c. dall'organismo avviene attraverso l'emuntorio renale, ne consegue logicamente che, nei soggetti affetti da insufficienza renale cronica (IRC) con GFR <30 mL/min/1.73 m², viene incrementata significativamente la probabilità che ioni Gd³⁺ possano dissociarsi dalla molecola di base, espletando l'azione tossica a livello tissutale. Indiscutibilmente, da subito, è stata chiamata in causa la gadodiamide (chelato lineare non ionico). Già nel 2006, Marckmann (4) segnalava l'assenza di nuovi casi dopo la sospensione dell'impiego di que-

sto prodotto. Nel 2009, Altun (5) riportava anch'egli la scomparsa di NSF dopo il passaggio dalla gadodiamide (chelato lineare non ionico) al gadobenato dimeglumina (chelato lineare ionico) e al gadopentato dimeglumina (chelato lineare ionico). Tuttavia, casi di NSF sono stati riferiti anche con altri mezzi di contrasto, non essendo possibile valutare retrospettivamente con certezza le dosi adoperate, il numero di esami eseguiti e la presenza o meno di altri fattori di comorbidità segnalati in Letteratura (alti dosaggi di eritropoietina, infiammazione, incremento dei depositi di ferro, danno vascolare, ecc.).

Sempre nel "Warning" del 9/09/10, la FDA controindica l'impiego di gadopentato dimeglumina, gadodiamide e gadoversetamide nell'AKI o nell'IRC di grado severo (stadio 4-5 con GFR <30 mL/min/1.73 m²) e nei pazienti in dialisi. Peraltro, sia i mezzi di contrasto (m.d.c.) lineari che quelli macrociclici stimolano la proliferazione in vitro dei fibroblasti umani, anche se i secondi a concentrazioni molto più elevate (6), focalizzando l'attenzione sul rischio rappresentato dalle alti dosi per sé. Infine, in un'analisi retrospettiva 1999-2009 su 2053 pazienti con IRC (7) stadi 3-4-5, non venivano riportati casi di NSF durante un follow-up di 29 mesi, anche dopo somministrazioni ripetute in alcuni pazienti. Ancora più sorprendentemente, ben sei erano i composti a base di Gd adoperati!

L'EMA (European Medicine Agency, www.emea.europa.eu) ha classificato gli agenti di contrasto a base di Gd in tre categorie: ad alto (gadoversetamide, gadodiamide, acido gadopentetico), medio (gadofosveset, acido gadobenico, acido gadoxetico) e basso (acido gadoterico, gadoteridolo, gadobutolo) rischio, sulla base della considerazione che l'eventualità di sviluppare la NSF dipende (anche) dal tipo di contrasto usato e dalle sue caratteristiche fisico-chimiche. L'EMA, quindi, ha elaborato e diffuso raccomandazioni allo scopo di minimizzare il "rischio" di NSF, ribadendo che la relazione tra agenti di contrasto e NSF è segnalata **dose related**, ma non solo!

È bene precisare, comunque, che non tutti i potenziali soggetti "ad alto rischio" sviluppano la NSF dopo l'esposizione anche ad agenti di contrasto meno stabili: questo, quindi, orienta verso la necessaria presenza di co-fattori (infiammazione sistemica, terapie con alte dosi di eritropoietina, danno vascolare, ecc.). La stessa Agenzia ha formulato Linee Guida per l'uso di questi prodotti ponendo controindicazioni in alcune categorie di pazienti per quelli ad alto rischio e alcune precauzioni per quelli a medio e a basso rischio. In concreto, mentre per i primi è richiesta la valutazione della funzionalità renale mediante esami di laboratorio, per gli altri la medesima è considerata non obbligatoria.

DIMINUZIONE DEL NUMERO DI ESAMI PRATICATI

Kim et al. (8) hanno preso in considerazione il numero di RM (con e senza m.d.c.) eseguite dal luglio 2005 al settembre 2008 presenti nel database del Veterans Affairs statunitense per un totale di oltre un milione di esami di cui il 38% con Gd. Dalla primavera del 2007 (dopo la comparsa delle opportune segnalazioni), è aumentato di gran lunga il numero di RM basali rispetto a quelle con m.d.c.; parimenti, si assisteva a un marcato incremento degli esami preceduti dalla determinazione della creatinemia: questa saggia politica trovava, però, una palese contraddizione nella forte diminuzione (-49%) di RM con Gd nei soggetti con GFR 30-45 mL/min/1.73 m² e addirittura anche del -24% in quelli con GFR 45-60 mL/min/1.73 m², con la concreta ipotesi di shift verso la TC con m.d.c. (9, 10). D'altro canto, occorre tenere presente anche l'incessante evoluzione tecnologica che oggi propone tecniche di studio vascolari senza l'uso di agenti di contrasto (11).

CONCLUSIONI

A integrazione delle raccomandazioni FDA ed EMA (ref. EMA/739818/2009), riteniamo importante porre l'attenzione su alcuni punti specifici che riguardano esclusivamente i pazienti ad alto rischio (GFR <30 mL/min/1.73 m², dializzati o che hanno subito o che sono in lista per trapianto di fegato) e fornire alcune raccomandazioni, quali:

- giustificare l'adozione della procedura, con un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio;
- impiegare i m.d.c. a (medio e) basso rischio, così come classificati dall'EMA;
- impiegare la dose minima di agente di contrasto, compatibilmente con l'esigenza clinico-diagnostica;
- evitare l'uso off-label di agenti di contrasto a base di Gd (12);
- far trascorrere un idoneo intervallo temporale tra una procedura con Gd e un'altra.

La NSF determina in concreto l'opportunità di cautela con tutti gli agenti di contrasto a base di Gd e questo anche se il "rischio" di sviluppare questa malattia non è uguale per tutti gli agenti a base di Gd (EMA).

In conclusione, l'eccessivo allarmismo degli anni 2006-2007 può ritenersi rientrato, come conseguenza delle prudenti misure preventive ormai universalmente applicate, grazie anche alle periodiche segnalazioni e raccomandazioni delle autorità regolatorie, l'ultima delle quali in data 31.1.2011, ma non è del

tutto cessato. Quindi, nessun "terrorismo contrastografico" e questo perché, nella medicina moderna "image guided", non è possibile rinunciare all'impiego dei mezzi di contrasto: piuttosto, il loro impiego necessita di un'accurata valutazione clinico-anamnestica, segnatamente mediante analisi di laboratorio per il calcolo del GFR, evitando, quindi, l'uso inappropriato dell'agente di contrasto, che deve essere il più indicato per il singolo paziente, dando la preferenza ai prodotti più stabili (13). Altresì, la refertazione dovrà fare riferimento al tipo di contrasto impiegato e alla dose dello stesso, rapportata al peso e all'età del paziente per garantirne la tracciabilità (14).

Indirizzo degli Autori:

Prof. Alessandro Balducci
U.O.C. Nefrologia
Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata
Via dell'Amba Aradam 9
00184 Roma
e-mail: albalducci@infinito.it

Prof. Oscar Tamburrini
Dipartimento Diagnostica per Immagini
Policlinico Universitario Campus di Germaneto
88100 Catanzaro
e-mail: tamburrini@unicz.it

BIBLIOGRAFIA

1. Balducci A, Tamburrini O. Gadolinio: un reale problema per il Nefrologo? [Gadolinium: a true problem for the nephrologists?]. *G Ital Nefrol* 2008; 25 (1): 3-4.
2. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Thomsen HS. Clinical manifestation of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. *Clin Nephrol* 2008; 69 (3): 161-8.
3. Bardin T, Richette P. Nephrogenic systemic fibrosis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22 (1): 54-8.
4. Marckmann P, Skov L, Rossen K, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (9): 2359-62.
5. Altun E, Martin DR, Wertman R, Lugo-Somolinos A, Fuller ER 3rd, Semelka RC. Nephrogenic systemic fibrosis: change in incidence following a switch in gadolinium agents and adoption of a gadolinium policy--report from two U.S. universities. *Radiology* 2009; 253 (3): 689-96.
6. Edward M, Quinn JA, Burden AD, Newton BB, Jardine AG. Effect of different classes of gadolinium-based contrast agents on control and nephrogenic systemic fibrosis-derived fibroblast proliferation. *Radiology* 2010; 256 (3): 735-43.
7. Chrysochou C, Power A, Shurrab AE, et al. Low risk for nephrogenic systemic fibrosis in nondialysis patients who have chronic kidney disease and are investigated with gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (3): 484-9.
8. Kim KH, Fonda JR, Lawler EV, Gagnon D, Kaufman JS. Change in use of gadolinium-enhanced magnetic resonance studies in kidney disease patients after US Food and Drug Administration warnings: a cross-sectional study of Veterans Affairs Health Care System data from 2005-2008. *AM J Kidney Dis* 2010; 56 (3): 458-67.
9. Halvorsen RA. Which study when? Iodinated contrast-enhanced CT versus gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 2008; 249 (1): 9-15.
10. Fazel R, Krumholz HM, Wang Y, et al. Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *N Engl J Med* 2009; 361 (9): 849-57.
11. Hoey ET, Ganeshan A, Puni R, Henderson J, Crowe PM. Fresh blood imaging of the peripheral vasculature: an emerging unenhanced MR technique. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195 (6): 1444-8.
12. Tamburrini O, Aprile I, Falcone C, Console D, Rotundo A. Off-label use of intravascular iodinated organic and MR contrast media. *Radiol Med* 2010, Oct 27. [Epub ahead of print].
13. Rees O, Agarwal SK. Nephrogenic systemic fibrosis: UK survey of the use of gadolinium-based contrast media. *Clin Radiol* 2010; 65 (8): 636-41.
14. www.agenziafarmaco.it.