Sicurezza dei mezzi di contrasto iodati

Data 26 gennaio 2009
Categoria scienze_varie

I MdC iodati risultano avere un buon profilo di sicurezza: le reazioni avverse che si manifestano sono generalmente di gravità moderata-lieve ed è stato segnalato un solo caso di reazione avversa grave.

Le reazioni avverse immediate (IR, entro 1 ora dalla somministrazione) e quelle ritardate (DR, da 1 ora a 1 settimana dopo la somministrazione) da mezzi di contrasto (MdC) sembrano condividere fattori di rischio comuni: storia precedente di reazioni avverse a MdC, storia positiva ad allergie, giovane età, sesso femminile, condizione di paziente ambulatoriale, così come presenza di malattie concomitanti, quali patologie renali, cardiache, epatiche e diabete.
L'obiettivo di questo studio prospettico di monitoraggio intensivo, condotto da un gruppo di ricercatori italiani, è descrivere la natura e quantificare l'incidenza delle reazioni avverse (ADR) non renali immediate e ritardate ai MdC iodati, di confrontare il profilo di sicurezza di tali farmaci in funzione delle loro differenti proprietà chimico-fisiche ed infine di valutare altri fattori di rischio che potrebbero essere correlati all'insorgenza di ADR da MdC.

Lo studio, della durata di 15 mesi (14 Aprile 2004- 14 Luglio 2005), è stato condotto in 8 reparti di radiologia, di cui 5 a Firenze (Ospedale Careggi) e 3 dislocati tra Pistoia e Pescia (Ospedale ASL3).
I pazienti inclusi nello studio dovevano essere stati sottoposti a procedure radiodiagnostiche con somministrazione di MdC iodati per via endovenosa e di mezzi di contrasto paramagnetici e superparamagnetici. I criteri di esclusione comprendevano un'età <18 anni, stato di gravidanza o allattamento e/o condizioni di salute particolarmente precarie che richiedevano una terapia medica o chirurgica nell'arco di poche ore e che non consentivano un corretto monitoraggio prima e dopo la procedura radiologica.

Gli outcome dello studio erano rappresentati dall'incidenza di tutte le ADR e delle IR e DR. Sia per le IR che per le DR tutti i sintomi addizionali che si manifestavano nello stesso paziente venivano trattati come un singolo effetto avverso.
Poiché le due principali classi di MdC, monomerici a basso carico osmolare e dimerici iso–osmolari, possono presentare differenti profili di sicurezza in relazione all'insorgenza di IR o DR, è stato effettuato un confronto tra le due classi di MdC allo scopo di valutare il rischio di insorgenza di ADR immediate o ritardate separatamente per i due gruppi.

La valutazione dell'ADR veniva effettuata mediante la somministrazione di due questionari diversi in base al tipo di ADR. Il questionario per la valutazione di IR era suddiviso in tre sezioni: la prima riportava i dati demografici e la storia medica del paziente, la seconda i dati relativi alla tipologia della procedura radiodiagnostica utilizzata, al MdC somministrato, al dosaggio utilizzato e alla possibile reanestesia e la terza relativa all'evento avverso e all'intervento medico effettuato.
Il questionario veniva somministrato al paziente dal radiologo di guardia o dal farmacista dell'ospedale. Nel caso delle ADR di tipo ritardato il questionario veniva somministrato da tre farmacisti ospedalieri adeguatamente istruiti, mediante un'intervista telefonica nel caso di pazienti ambulatoriali o direttamente nel caso di pazienti ricoverati.
Per classificare e codificare l'evento avverso sono stati usati l'algoritmo di Naranjo e il Sistema di codifica delle reazioni avverse da farmaci del WHO.

Nell'analisi venivano inclusi gli eventi definiti certi, probabili o possibili ed esclusi quelli dubbi o non valutabili. Gli eventi avversi venivano definiti ADR solo dopo valutazione della relazione causa-effetto. Allo scopo di quantificare l'associazione tra il tipo di MdC e l'ADR immediata o ritardata sono stati utilizzati due modelli di regressione logistica aggiustati per condizioni potenzialmente in grado di prolungare il tempo di esposizione ai MdC (malattie renali, epatiche, cardiovascolari, uso di FANS, ACE-inibitori, antineoplastici, diuretici) o capaci di aumentare le probabilità di manifestare un'ADR (storia precedente di allergia, uso di steroidi e/o antistaminici e antibiotici, preanestesia), e aggiustati anche per le caratteristiche dei partecipanti che sono risultate statisticamente differenti tra i due gruppi di MdC.

I questionari strutturati sono stati completati da 1514 pazienti esposti a MdC iodati. L'età media era 65.4 anni il 57.9% dei pazienti era di sesso maschile. Iodixanolo, (dimerico iso – osmolare) è stato somministrato a 404 pazienti (26.7%), mentre iopromide, (monometrico a basso carico osmolare), a 682 pazienti (45%), iomeprolo, (monometrico a basso carico osmolare) a 305 pazienti (20.1%) e iobitridolo (monometrico a basso carico osmolare) a 123 pazienti (8.1%).
Un totale di 178 pazienti aveva segnalato ADR (11,8%); 34 pazienti (2.2%) hanno sviluppato un'ADR immediata, 144 (9.5%) un'ADR ritardata mentre 6 pazienti hanno manifestato entrambi i tipi di ADR (0.4%). I casi valutati possibili sono stati 176 (98.8%) e 2 (1.1%) come probabili. Solo 1 reazione immediata è risultata grave.

Dai dati ottenuti è emerso che i MdC monomerici a basso carico osmolare (iopromide, iomeprolo, iobitridolo) e quelli dimerici iso – osmolari (iodixanolo) erano quelli maggiormente coinvolti nelle ADR simil-allergiche ritardate di gravità lieve. L'analisi multivariata ha confermato che con i mezzi di contrasto monometrici esiste un rischio maggiore di reazioni immediate (OR 4.3; 95% CI 1.2 – 15.7), mentre il rischio di reazioni ritardate è significativamente maggiore per i mezzi di contrasto dimerici (OR 1.8; 1.1 – 2.5).

Commento

Gli autori hanno riconosciuto che lo studio presenta alcuni limiti: nel caso di ADR ritardate, la raccolta dei dati veniva

effettuata mediante intervista telefonica o direttamente, ma senza alcuna valutazione clinica. Ciò può far sorgere qualche dubbio sull'attendibilità della determinazione della relazione di causalità. L'esclusione di soggetti che necessitavano di cure urgenti può aver causato una sottostima delle conclusioni dello studio.
La valutazione della relazione di causalità è stata effettuata mediante l'algoritmo di Naranjo, che sembra avere un valore limitato nella valutazione delle ADR di ipersensibilità. Le ADR immediate presentavano un significato maggiore in termini di relazione di causalità tra farmaco ed evento avverso, poiché la valutazione era stata effettuata dal medico di guardia o dal farmacista durante l'esecuzione della procedura radiologica, mentre nel caso delle ADR ritardate la registrazione era avvenuta solo mediante interviste telefonica. Infine, lo studio è stato condotto in 8 reparti di due aree locali, per cui i risultati potrebbero non essere completamente applicabili all'intera popolazione italiana.

I dati ottenuti da questo studio italiano confermano che, come già visto in altri Paesi, i MdC iodati risultano avere un buon profilo di sicurezza: le ADR che si manifestano sono generalmente di gravità moderata-lieve ed è stato segnalato un solo caso di ADR grave.
In particolare, i MdC a bassa osmolarità sembrano essere maggiormente responsabili di ADR immediate, mentre i MdC dimerici sono associati soprattutto ad ADR ritardate. Le donne e i pazienti ambulatoriali sembrano essere maggiormente soggetti alle ADR ritardate da MdC, mentre i pazienti più giovani e quelli con una storia precedente di allergia mostrano un'associazione significativa con le reazioni immediate.

Dottoressa Maria Silvia Gagliostro

Riferimentobibliografico

Lapi F et al. Safety aspects of iodinated contrast media related to their physicochemical properties: a pharmacoepidemiology study in two Tuscany hospitals. Eur J Clin Pharmacology 2008; DOI 10.1007/s00228-008-0477-7.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]