

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FERRARA

I MEZZI DI CONTRASTO

Dr.ssa Angela Ricci Frabattista

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale

Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

Ferrara 17 Aprile 2018

CLASSIFICAZIONE DEI MEZZI DI CONTRASTO

ATC* V08 MEZZI DI CONTRASTO

*Antomical Therapeutic Chemical Classification System OMS

V08A MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI IODATI

V08AA MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI IDROSOLUBILI, NEFROLOGICI AD **ALTA OSMOLARITA'**

Sodio amidotrizoato + meglumina amidotrizoato -GASTROGRAFIN 370mg/ml os

V08AB MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI IDROSOLUBILI, NEFROLOGICI A **BASSA OSMOLARITA'**

Iopamidolo- GASTROMIRO os

Acido ioxaglico sale sodico e sale di meglumina- HEXABRIX

Iomeprolo- IOMERON- 150-200-250-300-350 -400 mg/ml

**Iopamidolo – 300-370-IOPAMIDOLO –150-200-300-370-IOPAMIRO-300,370-IOPAMIGITA- 408-612-755-
mg/ml IOPASEN**

Ioexolo -OMNIPAQUE -300-350mg/ml

Ioversolo -OPTIRAY -240-300-320-350mg/ml

Iopromide- ULTRAVIST 300-370mg/ml

Iodixanolo -VISIPAQUE 270-320mg/ml

Iobitridolo- XENETIX 250-300-350mg/ml

CLASSIFICAZIONE DEI MEZZI DI CONTRASTO
ATC V08 MEZZI DI CONTRASTO

V08B MEZZI DI CONTRASTO
RADIOLOGICI NON IODATI

V08BA BARIO SOLFATO

PRONTOBARIO COLON

PRONTOBARIO HD

PRONTOBARIO TAC

TAC ESOFAGO

CLASSIFICAZIONE DEI MEZZI DI CONTRASTO

ATC V08 MEZZI DI CONTRASTO

V08C MEZZI DI CONTRASTO PER RISONANZA MAGNETICA

V08CA MEZZI DI CONTRASTO PARAMAGNETICI

DOTAREM -Acido gadoterico

GADOVIST- Gadobutrolo

MAGNEVIST –MAGNEGITA- Acido Gadopentetico sale di dimeglumina (ritirato dal commercio)

MULTHIANCE -Acido gadobenico sale di dimeglumina

OMNISCAN- Gadodiamide (ritirato dal commercio)

PROHANCE –Gadoteridolo

PRIMOVIST-Gadoxetato sodico

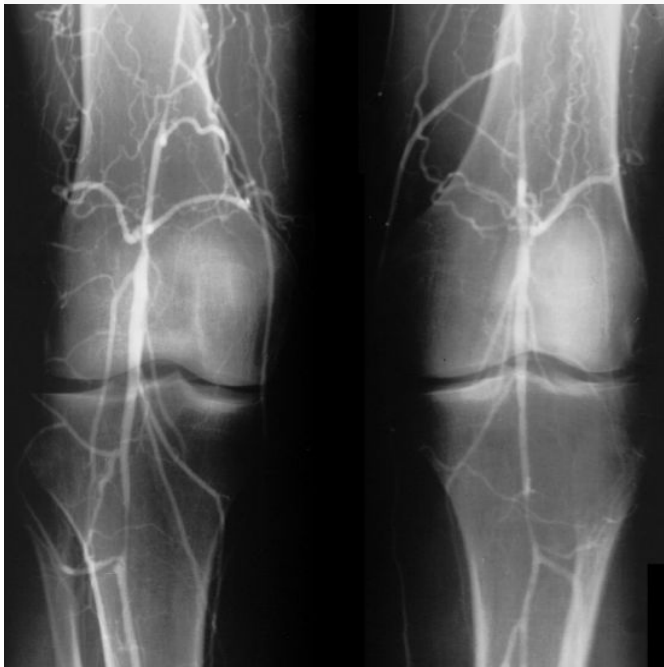
V08D MEZZI DI CONTRASTO PER ULTRASONOLOGIA

V08DA MEZZI DI CONTRASTO PER ULTRASONOLOGIA

SONOVUE esafluoruro di zolfo

VO8A MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI IODATI

Il contrasto radiologico è determinato dall'assorbimento dei raggi X operato dalle strutture. **Differenze dell'assorbimento (contrasto) generano l'immagine radiologica di organi e tessuti, sia naturalmente provvisti di contrasto (osso, aria, polmone) o trasformati dalla somministrazione dei mezzi di contrasto che li rendono visualizzabili.**



V08A MEZZI DI CONTRASTO RAD IODATI

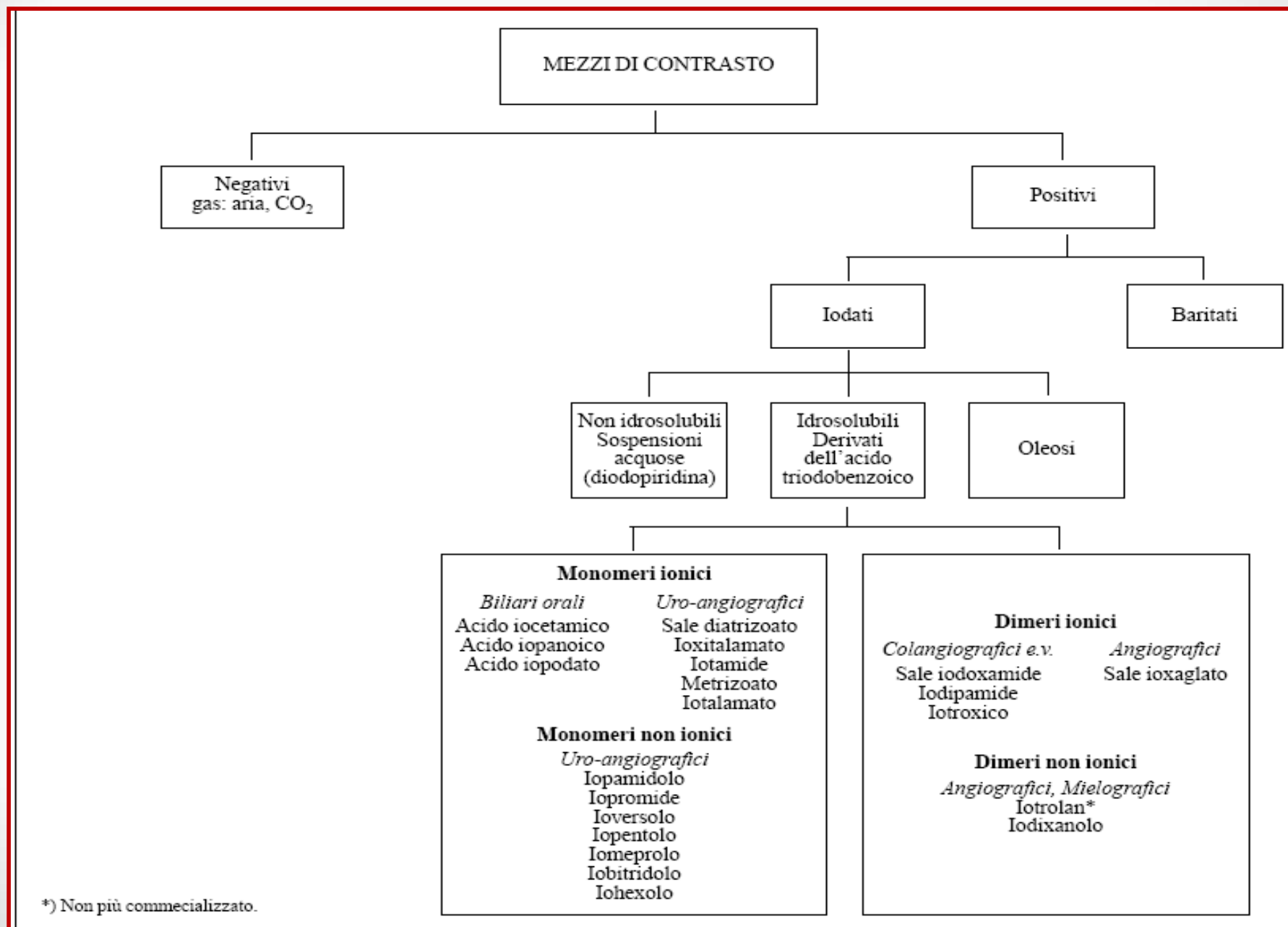


L'assorbimento dipende dal **numero atomico** e dalla **concentrazione**. Questa loro capacità è legata direttamente al contenuto di **atomi pesanti, nel nostro caso dell'elemento chimico dello iodio**, che viene integrato in varie molecole per renderlo iniettabile nel sangue e diffusibile nei vari liquidi corporei.

Si chiamano **mezzi di contrasto positivi** quelle sostanze che danno luogo ad un assorbimento delle radiazioni superiore a quello degli organi o tessuti nei quali vengono introdotti.

Sono invece **mezzi di contrasto negativi** quelle sostanze a bassa densità (aria, anidride carbonica) che rendono le strutture circostanti visibili per la riduzione di assorbimento indotta

CLASSIFICAZIONE DEI MEZZI DI CONTRASTO

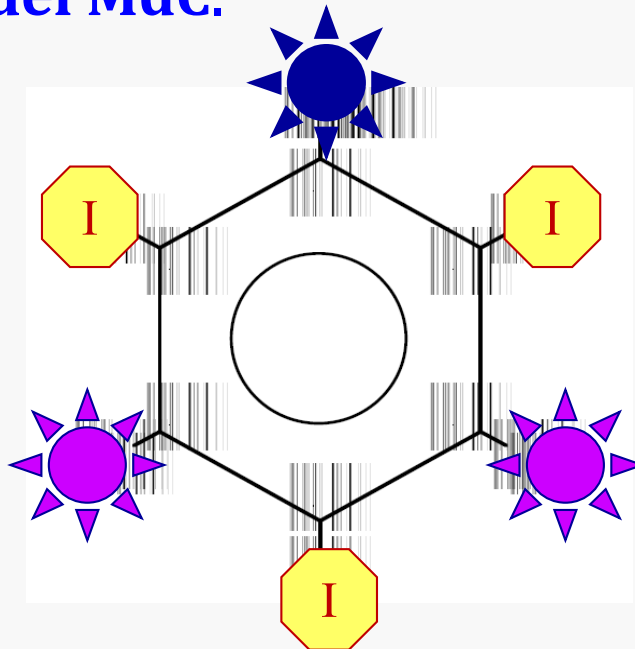


*) Non più commercializzato.

STRUTTURA CHIMICA

V08A MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI IODATI

- **L'anello benzenico e lo iodio** costituiscono a tutt'oggi la migliore "combinazione" per gli obiettivi che devono essere garantiti per un MdC di larga utilizzazione.
- **L'anello benzenico** assicura legami stabili con **l'elemento pesante** nelle posizioni 2-4-6, mentre le posizioni 1-3-5 sono disponibili per le **catene laterali**, dalle quali dipendono le caratteristiche **fisico-chimiche e biologiche del MdC**.

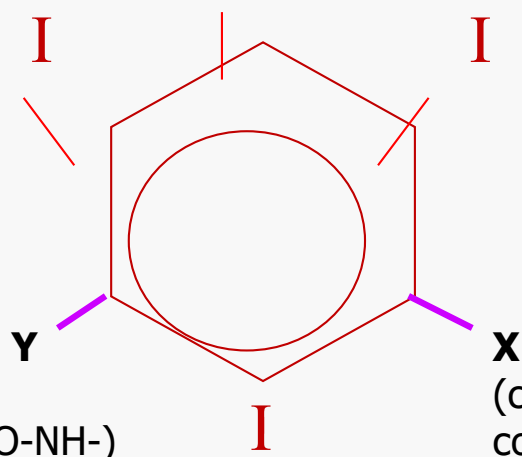


STRUTTURA CHIMICA

V08A MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI IODATI

COOH (solubilità, viscosità)

Lo Iodio è stabilmente legato all'anello benzenico nelle posizioni 2,4,6 e **condiziona la radioopacità.**



(in genere gruppo acetamidico CH₃-CO-NH-)

(caratterizza il prodotto commerciale)

↓

Tutti i mdc angiografici hanno l'acetamide in posizione 5 che impedisce il legame con le proteine plasmatiche e quindi determina l'eliminazione renale.

↓

Il radicale in posizione 3 è differente a seconda dei vari preparati commerciali e ne condiziona **solubilità e tollerabilità.**

↗ ↘

Le catene laterali in posizione 3,5 contribuiscono alla **solubilità della molecola** e condizionano la **via di eliminazione.**

V08AB MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI IDROSOLUBILI, NEFROLOGICI A BASSA OSMOLARITA'

La tossicità di una sostanza chimica è in gran parte causata dalla interazione con le proteine e le membrane cellulari.

E' assodato che le interazioni sono più facili con i gruppi o le componenti lipofile delle molecole come l'anello benzenico che è fortemente lipofilo.

I gruppi idrofilici sono rappresentati dagli ossidrili delle catene laterali e sembra che, quanto più numerosi essi sono, tanto più esaltano l'idrofilia della molecola e pertanto la sua tollerabilità.

E' importante che i gruppi idrofilici siano bene distribuiti sulla superficie della molecola e che, nei vari isomeri della molecola, sia sempre mantenuta questa conformazione.

Lo Iodio (z=53) fra gli elementi ad elevato numero atomico possiede due importanti proprietà:

- > **elevato assorbimento dei fotoni “x” alle lunghezze d’onda impiegate in radiologia diagnostica (k edge = 34 keV)**
 - > **elevata stabilità del legame con l’anello benzenico (è trascurabile il numero di atomi Iodio che si “dissociano” da questo entrando in soluzione nel plasma)**
-
- ✓ **Nonostante la elevata stabilità del legame dello Iodio con l’anello benzenico, una minima parte di questo viene “liberata” in vivo per azione enzimatica.**
 - ✓
 - ✓ **E’ altresì impossibile produrre MdC che non contenga in soluzione, sotto forma di “impurità”, minime tracce di ione Ioduro (I⁻).**

ATC V08AB MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI IODATI

IODIO

- La quantità di iodio mediamente **somministrata nel corso di uno studio radiologico è pari a 90 grammi circa** (a fronte di una assunzione quotidiana raccomandata di 150-300 micro-grammi)
- In caso di prolungata persistenza in circolo del MdC la “liberazione” enzimatica di ione ioduro può assumere rilevanza “clinica” **in soggetti ipertiroidei con gozzo nodulare**

ATC V08AB MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI

IDROSOLUBILI, NEFROLOGICI A BASSA OSMOLARITÀ

**NELLA DECADE DEGLI ANNI '70 SI È
CAPITO CHE MOLTI DEGLI “EFFETTI
NEGATIVI” DEI MDC TRADIZIONALI
ERANO DA IMPUTARE PIU' ALLA
OSMOLALITÀ ELEVATA DELLE SOLUZIONI,
RISPETTO A QUELLA PLASMATICA, CHE
AGLI EFFETTI CHEMIOTOSSICI DEL
SOLUTO.**

ATC V08AB MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI IDROSOLUBILI, NEFROLOGICI A BASSA OSMOLARITA'

**SINTESI DI PRODOTTI CHE NON SI DISSOCIASSERO
IN SOLUZIONE AL FINE DI OTTENERE CHE A PARITA'
DI EFFETTO CONTRASTOGRAFICO IL NUMERO DI
PARTICELLE IN SOLUZIONE FOSSE LA META'**

COMPOSTI NON IONICI:

**COMPOSTI CHE PUR POSSEDENDO UNA
ALTA SOLUBILITÀ HANNO LA
CARATTERISTICA DI ENTRARE IN
SOLUZIONE SENZA IONIZZARSI**

MOLARITA' e MOLALITA'

- **MOLE** quantità di grammi di una sostanza numericamente uguale al peso molecolare es Na $z=11$,
1 mole 11g di Na
- Si definisce 1 molare una soluzione che contiene 1 mole di soluto per litro di soluzione.
- **MOLARITÀ** numero di moli di soluto presenti in un litro di soluzione (ai livelli di concentrazione del MdC il contenuto di acqua in un litro di soluzione è pari a 0,7 litri)
- **MOLALITA'** numero di moli di soluto x kg di solvente

OSMOLARITA'

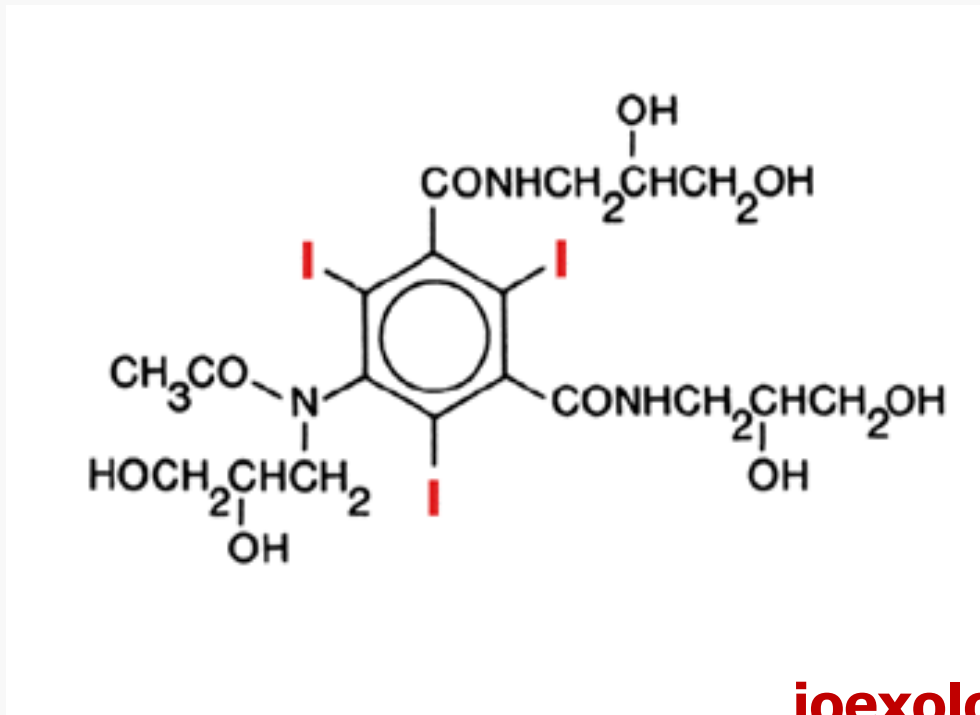
La pressione osmotica è direttamente proporzionale alla molarità di una soluzione, cioè al numero di molecole di soluto contenute in un litro di soluzione (quando il soluto si ionizza, ciascun ione rappresenterà una particella osmoticamente attiva).

*In sostanza, si può intendere per **osmolarità** il numero di moli per litro di soluzione moltiplicato per il numero di ioni in cui ogni molecola di soluto si scinde.*

MEZZI DI CONTRASTO IODATI NON IONICI

MONOMERO A BASSA OSMOLALITÀ (LOCA)

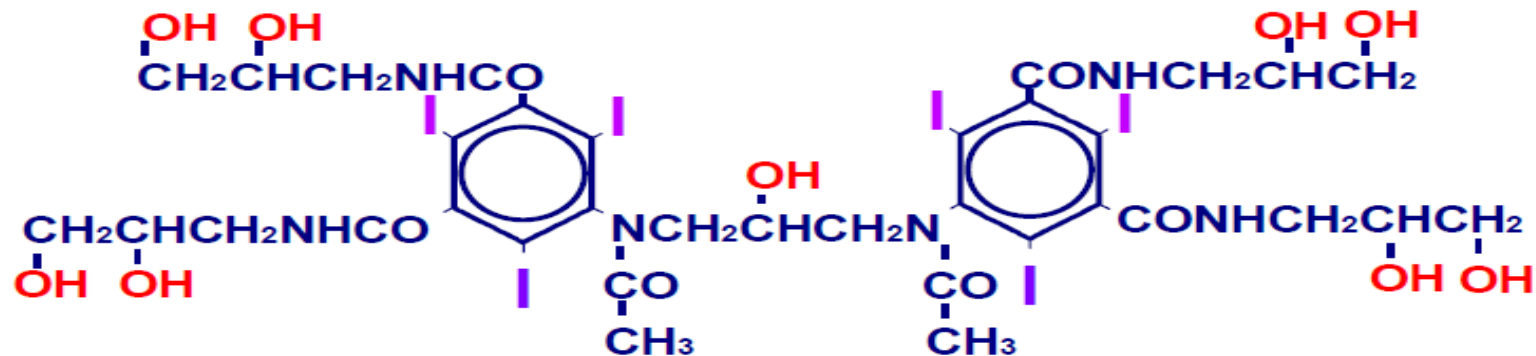
Si tratta di sostanze che entrano in soluzione senza dissociarsi, grazie alla presenza di gruppi altamente idrofili in posizione 1, 3 e 5.



STRUTTURA CHIMICA

MEZZO DI CONTRASTO IODATO DIMERO NON IONICO ISOSOMOLARE (IOCA)

Visipaque (iodixanol)



i dimeri a parità di osmolarità sono caratterizzati da una più elevata viscosità rispetto ai monomeri, essendo questa influenzata dal peso molecolare e dal numero di gruppi ossidrilici della molecola

MEZZI DI CONTRASTO IODATI MONOMERI NON IONICI A BASSA OSMOLALITÀ (LOCA)

<u>MONOMERI NON IONICI</u> NOME MOLECOLA	NOME COMMERCIALE	CASA FARMACEUTICA
Iopamidolo	Iopamiro	Bracco
Iohexolo	Omnipaque	GE
Ioversolo	Optiray	Covidien
Iopromide	Ultravist	Bayer
Iobitridolo	Xenetix	Guerbet
Iomeprolo	Iomeron	Bracco

Nota: Optiray ora è Mallinckrodt

**MEZZI DI CONTRASTO IODATI DIMERI IONICI A BASSA OSMOLARITÀ
(LOCA) E NON IONICI ISOOSMOLARI (IOCA)**

<u>DIMERI</u> NOME MOLECOLA	NOME COMMERCIALE	CASA FARMACEUTICA
IONICO Ioxaglate	Hexabrix	Guerbet
NON IONICI Iodixanolo	Visipaque	GE
Iotrolan (non commercializzato in Italia)	Isovist	Bayer

V08AB MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI IDROSOLUBILI, NEFROLOGICI A BASSA OSMOLARI VISCOSITA'

Il sangue è 3-4 volte più viscoso dell'acqua (3,5 centipoise per un valore di ematocrito intorno al 40%) e la sua viscosità è dovuta essenzialmente alle proteine plasmatiche e alla parte corpuscolata.

Tutto ciò che viene iniettato in circolo influenza le concentrazioni normali di questi due composti e può quindi far aumentare o diminuire la viscosità ematica e di conseguenza **modificare in modo direttamente proporzionale la pressione ematica ed inversamente proporzionale la velocità del flusso.**



VISCOSITA'

La viscosità è influenzata da vari fattori:

- *temperatura* → *la viscosità diminuisce con l'aumentare della temperatura **
- *concentrazione* → *la viscosità aumenta con l'aumentare della concentrazione*
- *natura delle particelle* → *la viscosità aumenta con l'aumento delle dimensioni delle particelle (DIMERI) e con la numerosità dei gruppi ossidrilici*

*Il portare il MdC a 37° prima della somministrazione produce una riduzione della viscosità superiore al 50%

OSMOLARITA' ↔ VISCOSITA'

CLASSIFICAZIONE MDC IODATI

HOCM <	Ridotta viscosità Alta osmolarità	Monomeri ionici
LOCM <	Ridotta viscosità Bassa osmolarità	Monomeri non ionici Dimeri ionici
IOCM <	Elevata viscosità Iso-osmolarità	Dimeri non ionici

V08AB MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI IDROSOLUBILI, NEFROLOGICI A **BASSA OSMOLARITA' :VISCOSITA'**

MDC	CONCENTRAZIONE	VISCOSITA' (cP) a 37°
Monomeri non ionici (iopamidolo) <i>Iopamiro</i>	300 mg I\ml	4,7
	370 mg I\ml	9,1
Dimeri ionici (ioxaglato) <i>Hexabrix</i>	320 mg I\ml	7,5
Dimeri non ionici (iodixanolo) <i>Visipaque</i>	270 mg I\ml	5,8
	320 mg I\ml	11,4

FARMACODINAMICA 05.1

- **Normalmente, circa il 30% di MdC è escreto per via renale nella prima ora e circa il 75% della quantità iniettata viene eliminato entro 6 ore**
- **Oltre il 95% del MdC è escreto dal rene; la minima quota-parte vicaria di eliminazione extra-renale avviene attraverso saliva, lacrime, sudore e bile**



EFFETTI NEGATIVI LEGATI ALLA FORMULAZIONE

- **TAMPONI:** vengono aggiunti per stabilizzare la soluzione di MdC nel range fisiologico del pH fra 7-8 (tampono Tris 2-idrossimetil-amminometano cloridrato)
- **AGENTI CHELANTI – IONI:** diversi tipi di ioni possono dissolversi nella soluzione durante il processo di produzione; **il rame**, in particolare, può promuovere la separazione dello iodio dalla molecola del MdC. Per limitare questo effetto vengono aggiunti agenti chelanti (**EDTA** in particolare, sotto forma di carbonato sodico) che legano gli ioni parassiti e ne consentono la eliminazione renale
- **IMPURITA':** minuti frammenti di gomma possono distaccarsi dal tappo del contenitore quando questo viene perforato

NEFROPATIA DA MDC

CIN contrast induced nephropathy

E' un deterioramento acuto della funzione renale susseguente alla somministrazione di m.d.c. in assenza di altre possibili cause di insufficienza renale acuta.

Può presentarsi in assenza di una preesistente compromissione della funzione renale o può essere una riacutizzazione di una nefropatia cronica stabilizzata.

La definizione di nefropatia da m.d.c. prevede che dopo 48 - 72 ore dalla somministrazione del m.d.c. si verifichi un aumento almeno del 25% o almeno di 0.5mg% della creatininemia rispetto al valore basale.

NEFROPATIA DA MDC

CIN contrast induced nephropathy

I soggetti con funzione renale deteriorata hanno il maggior rischio di sviluppare nefropatia da contrasto, di morbilità e mortalità.

Prevenire la nefropatia da contrasto può rappresentare non solo un importante approccio per prevenire i casi di insufficienza renale acuta, ma anche per prevenire il deterioramento della funzione renale nei **pazienti con insufficienza renale cronica progressiva**

Tra i trattamenti preventivi adottabili, solo la somministrazione di liquidi si è dimostrata efficace.

CI-AKI: Contrast Induced Acute kidney Injury

Danno renale acuto indotto da mezzo di Contrasto.

La fisiopatologia di CI-AKI è complessa e non completamente compresa.

Il danno renale nella nefropatia da contrasto è verosimilmente dovuto a una combinazione di ischemia e tossicità tubulare almeno in parte mediata da meccanismi di ossidazione.

La somministrazione intravascolare di MDC può provocare vasocostrizione renale che, a sua volta, può portare a ischemia midollare, soprattutto in presenza di una deplezione del volume intravascolare o in concomitanza con altri farmaci come i FANS che possono causare vasocostrizione dell'arteria renale afferente.

CI-AKI: Contrast Induced Acute kidney Injury
Danno renale acuto indotto da mezzo di Contrasto.

20 metanalisi hanno esaminato vari interventi di prevenzione di CI-AKI. Tuttavia, nonostante questa ricerca intensiva, non siamo in grado di identificare un unico intervento che sia chiaramente efficace per prevenire sia CI-AKI (biochimicamente definito) sia gli outcomes clinici rilevanti come l'insufficienza renale che richiede **emodialisi**.

Sembra che la terapia standard, soprattutto quella riferita alla somministrazione di soluzione salina per l'espansione del volume circolante prima delle procedure, sia il metodo più efficace per prevenire CI-AKI.

L'uso di protocolli standardizzati di prevenzione di CI-AKI che evidenzino l'importanza di tale pratica può essere associato ad un rischio più basso di CI-AKI in pazienti sottoposti ad **angiografia coronarica**

INSUFFICIENZA RENALE: FATTORI DI RISCHIO

- **DISIDRATAZIONE:** contraendosi il volume urinario aumentano la concentrazione del MdC ed il tempo di contatto di questo con l'epitelio tubulare
- **MALATTIA RENALE PREESISTENTE:** la riduzione correlata del numero di nefroni funzionanti determina un aumento del carico di MdC su quelli "residui"; la proteinuria spesso associata può favorire l'ostruzione tubulare
- **DIABETE MELLITO:** oltre alla frequente presenza di proteinuria, le correlate alterazioni micro-angiopatiche renali possono compromettere la perfusione intra-renale
- **PARAPROTERINURIA** (mieloma multiplo, plasmocitoma, malattie da crio-agglutinine, lupus eritematoso sistemico, malattie neoplastiche e linfomi)
- **MALATTIE CARDIO-VASCOLARI**
- **ETA' AVANZATA (> 70 ANNI)**
- **IPERTENSIONE**
- **IPEREURICEMIA, USO DI DIURETICI**
- **USO DI ELEVATE QUANTITA' DI MdC** (la quantità massima somministrabile in soggetti con normale funzionalità renale e senza fattori di rischio aggiunto non dovrebbe eccedere 5ml/Kg di peso corporeo)

ISTRUZIONI PER L'USO E LA MANIPOLAZIONE

- Come per tutti i prodotti ad uso parenterale i flaconi di MdC devono essere **ispezionati visivamente** prima dell'uso per verificare l'assenza di materiale particolato, modifiche del colore della soluzione e l'integrità del contenitore
- **Il flacone una volta aperto deve essere utilizzato immediatamente. Eventuali residui di mezzo di contrasto non sono più utilizzabili.**

REAZIONI “ALLERGICHE” (?) (allergic-like, anafilattoidi, idiosincrasiche, simil-anafilattiche)

- ✓ 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.).
- ✓ vi è l'evidenza sperimentale che le manifestazioni cliniche che caratterizzano queste reazioni sono da riferire al rilascio **di istamina o di altri mediatori biologici come serotonina, prostaglandine, bradichinina, leucotrieni, adenosina e endotelina**, solitamente attivi nei fenomeni allergici
- ✓ studi recenti hanno dimostrato come in alcuni casi di reazioni ai MdC fossero presenti **anticorpi della classe IgE**

V08AB MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI IDROSOLUBILI, NEFROLOGICI A BASSA OSMOLARITÀ

Reazioni avverse		
“meccanismo” patogenetico	chemiotossiche	anafilattoidi (allergic-like)
prevedibili	si	no
dose- dipendenti	si	no
fattori di rischio	cardiopatie, nefropatie, epatopatie, encefalopatie	atopia, precedenti reazioni a MdC
pretrattamento con steroidi	non efficace	di utilità discussa

Immedie: entro 1 h dalla iniezione del mezzo di contrasto
Tardive: da 1 h a 7 giorni dalla iniezione del contrasto

ATC V08AB MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI IDROSOLUBILI, NEFROLOGICI A **BASSA OSMOLARITÀ**

Reazioni avverse	
Lievi (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 (0,022%)	persistenza ed aumento di intensità dei sintomi minori, dispnea, ipotensione, dolore toracico
Severe (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.

ISTRUZIONI ADDIZIONALI PER L'IMPIEGO CON POMPE/INIETTORI AUTOMATICI

- **I FLACONI DI MDC DA 500ML DEVONO ESSERE UTILIZZATI SOLAMENTE IN CONNESSIONE CON POMPE/INIETTORI AUTOMATICI APPROVATI PER QUESTO VOLUME**
- **DEVE ESSERE ESEGUITA UNA SINGOLA PERFORAZIONE**
- **IL CONNETTORE TRA LA POMPA/INIETTORE AUTOMATICO DEVE ESSERE SOSTITUITO DOPO CIASCUN PAZIENTE**
- **OGNI QUANTITA' NON UTILIZZATA DEL MDC RIMANENTE NEL FLACONE E TUTTI I TUBI DI CONNESSIONE DEVONO ESSERE ELIMINATI AL TERMINE DELLA GIORNATA.**
- **SI DEVONO SEGUIRE LE ISTRUZIONI D'USO DEL PRODUTTORE DELLA POMPA/INIETTORE AUTOMATICO**

ATC V08AB MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI IDROSOLUBILI, NEFROLOGICI A BASSA OSMOLARITÀ
INDICAZIONI DIAGNOSTICHE REGistrate

IOPAMIDOLO-IOPAMIRO (ALTRI: IOPAMIGTA-IOPAMIDOLO B-IOPASEN)

NEURORADIOLOGIA

- MIELORADICOLOGRAFIA
- CISTERNOGRAFIA E VENTRICOLOGRAFIA

ANGIOGRAFIA

- ARTERIOGRAFIA CEREBRALE
- ARTERIOGRAFIA CORONARICA
- AORTOGRAFIA TORACICA
- AORTOGRAFIA ADDOMINALE
- ANGIOCARDIOGRAFIA
- ARTERIOGRAFIA SELETTIVA VISCERALE
- ARTERIOGRAFIA PERIFERICA
- FLEBOGRAFIA

ANGIOGRAFIA A SOTTRAZIONE DIGITALE (D.S.A.)

- D.S.A. DELLE ARTERIE CEREBRALI, DELLE ARTERIE PERIFERICHE
- D.S.A. ADDOMINALE

UROGRAFIA

- UROGRAFIA ENDOVENOSA

ALTRE INDICAZIONI

- POTENZIAMENTO DEL CONTRASTO IN T. C. (TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA)
- ARTROGRAFIA
- FISTULOGRAFIA
- ISTEROSALPINGOGRAFIA

CONC.	OSM.	VISC.
150mg	342 _{mOsm/kg}	1.5 _{mPas}
200	413	2.0
300	616	4.7
370	796	9.4

04.3 CONTROINDICAZIONI

IPERSENSIBILITÀ AL PRINCIPIO ATTIVO E AI MEZZI DI CONTRASTO IDROSOLUBILI E/O ALLO IODIO O AD UNO QUALSIASI DEGLI ECCIPIENTI.

IODIXANOLO-VISIPAQUE

CONC.	OSM.	VISC.
270	290	5.8
320	290	11.4

- **CARDIOANGIOGRAFIA**
- **ANGIOGRAFIA CEREBRALE (CONVENZIONALE E DSA ENDOARTERIOSA),**
- **ARTERIOGRAFIA PERIFERICA (CONVENZIONALE E DSA ENDOARTERIOSA),**
- **ANGIOGRAFIA ADDOMINALE (DSA ENDOARTERIOSA),**
- **UROGRAFIA,**
- **FLEBOGRAFIA**
- **CONTRAST ENHANCEMENT IN TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA.**
- **MIELOGRAFIA LOMBARE, TORACICA E CERVICALE.**
- **ARTROGRAFIA**
- **COLANGIOPANCREATOGRAFIA ENDOSCOPICA RETROGRADA (ERCP),**
- **ISTEROSALPINGOGRAFIA (HSG)**
- **STUDI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE.**

04.3 CONTROINDICAZIONI -

TIREOTOSSICOSI CONCLAMATA. REAZIONI GRAVI DA IPERSENSIBILITÀ A VISIPAQUE IN ANAMNESI.

ATCV08AB MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI IDROSOLUBILI, NEFROLOGICI A BASSA OSMOLARITÀ

INDICAZIONI DIAGNOSTICHE REGISTRATE

IOEXOLO -OMNIPAQUE

- **CARDIOANGIOGRAFIA,**
- **ARTERIOGRAFIA**
- **UROGRAFIA,**
- **FLEBOGRAFIA**
- **CONTRAST ENHANCEMENT IN TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA.**
- **MIELOGRAFIA LOMBARE, TORACICA E CERVICALE**
- **TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA DELLE CISTERNE BASALI, DOPO INIEZIONE SUBARACNOIDEA.**
- **ARTROGRAFIA,**
- **PANCREATOGRAFIA ENDOSCOPICA RETROGRADA (ERP),**
- **COLANGIOPANCREATOGRAFIA ENDOSCOPICA RETROGRADA (ERCP),**
- **ERNIOGRAFIA**
- **ISTEROSALPINGOGRAFIA**
- **SIALOGRAFIA**
- **STUDI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE.**

CONC.	OSM.	VISC
300	640	6,1
350	780	10,6

04.3 CONTROINDICAZIONI -

IPERSENSIBILITÀ AL PRINCIPIO ATTIVO O AD UNO QUALSIASI DEGLI ECCIPIENTI TIREOTOSSICOSI CONCLAMATA.

REAZIONI GRAVI A OMNIPAQUE IN ANAMNESI.

ATC V08AB MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI IDROSOLUBILI, NEFROLOGICI A BASSA OSMOLARITÀ
INDICAZIONI DIAGNOSTICHE REGISTRATE

IOPROMIDE- ULTRAVIST

- ANGIOGRAFIA,
- ANGIOGRAFIA DIGITALIZZATA PER SOTTRAZIONE (DSA)
- TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA
- UROGRAFIA
- **VISUALIZZAZIONE DELLE CAVITÀ CORPOREE (CON ESCLUSIONE DELLA MIELOGRAFIA, VENTRICOLOGRAFIA, CISTERNOGRAFIA)**

CONC.	OSM.	VISC
300	590	4.7
370	770	10.0

04.3 CONTROINDICAZIONI:

IPERSENSIBILITÀ AL PRINCIPIO ATTIVO, AI MEZZI DI CONTRASTO IDROSOLUBILI E/O ALLO IODIO O AD UNO QUALSIASI DEGLI ECCIPIENTI

ATC V08AB MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI IDROSOLUBILI, NEFROLOGICI A BASSA OSMOLARITA'
INDICAZIONI DIAGNOSTICHE REGISTRATE

IOBITRIDOLO -XENETIX

CONC.	OSM	VISC
300	695	6
350	915	10

- UROGRAFIA ENDOVENOSA
- TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC) DEL CRANIO E DEL CORPO
- ANGIOGRAFIA A SOTTRAZIONE DIGITALE (DSA) ENDOVENOSA
- ARTERIOGRAFIA
- **ANGIOCARDIOGRAFIA**

04.3 CONTROINDICAZIONI

IPERSENSIBILITÀ ALLO IOBITRIDOLO O AD UNO QUALSIASI DEGLI ECCIPIENTI

XENETIX NON È INDICATO PER LA MIELOGRAFIA.

GENERALMENTE CONTROINDICATO IN GRAVIDANZA

STORIA DI REAZIONE IMPORTANTE IMMEDIATA O REAZIONE CUTANEA RITARDATA IN SEGUITO A INIEZIONE DI XENETIX

TIREOTOSSICOSI MANIFESTA

IOMEPROLO- IOMERON

- UROGRAFIA
- ANGIOGRAFIA
- **CARDIOANGIOGRAFIA**
- TC
- ARTROGRAFIA
- FISTULOGRAFIA
- **ISTEROSALPINGOGRAFIA**
- DSA (ANGIOGRAFIA A TRAZIONE DIGITALE)
- CAVITÀ CORPOREE
- **MIELOGRAFIA**

CONC.	VISC.	OSM.
250	435	2.9
300	521	4.5
350	618	7.5
400	726	12.6

04.3 CONTROINDICAZIONI

PARAPROTEINEMIA DI WALDENSTROM

MIELOMA MULTIPLO

CONCOMITANTE SOMMINISTRAZIONE DI CORTICOSTEROIDI

ATC V08AB MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI IDROSOLUBILI, NEFROLOGICI A BASSA OSMOLARITÀ
INDICAZIONI DIAGNOSTICHE REGISTRATE

IOVERSOLO-OPTIRAY

CONC	OSM	VISC
320	702	5.8
350	792	9.0

- **UROGRAFIA**
- **ANGIOGRAFIA**
- **CARDIOANGIOGRAFIA**
- **TC**
- **DSA (ANGIOGRAFIA A SOTTRAZIONE DIGITALE)**

04.3 CONTROINDICAZIONI

- **PARAPROTEINEMIA DI WALDENSTROM**
- **MIELOMA MULTIPLO**
- **GRAVI STATI DI INSUFFICIENZA EPATICA E RENALE**

V08C MEZZI DI CONTRASTO PER RISONANZA MAGNETICA



Contengono “**ioni paramagnetici**” e “**superparamagnetici**” capaci di influenzare positivamente o negativamente le caratteristiche del segnale, T1 e T2, emesso dai protoni dell' H₂O dei tessuti nei quali si concentrano sotto l'effetto di un determinato campo elettro-magnetico

Non assorbono, come i MdC per X-ray, una particolare onda elettromagnetica. Accorciano i tempi di rilassamento dei protoni attraverso un effetto elettromagnetico sul mezzo circostante.

V08C MEZZI DI CONTRASTO PER RISONANZA MAGNETICA CLASSIFICAZIONE FISICA:



PARAMAGNETICI:

Le sostanze dotate di questa proprietà (paramagnetismo) sono caratterizzate dalla **presenza di elettroni spaiati**: tanto maggiore è il numero di elettroni spaiati posseduti dall'atomo nella sua configurazione più esterna, tanto maggiore sarà il grado di paramagnetismo.

Sono a base di Gadolinio (Gd) o di Manganese (Mn).

Sono MdC positivi, aumentano cioè il segnale.

Possono essere **IONICI O NON IONICI**

SUPERPARAMAGNETICI: Sono in genere formati da particelle di ossido di ferro con dimensioni molto variabili

- Vengono captati elettivamente dal sistema reticolo endoteliale presente **nel fegato, nella milza e nei linfonodi**.

V08C MEZZI DI CONTRASTO PER RISONANZA MAGNETICA



PARAMAGNETICI:

ione di gadolinio ($GdO3+$), elemento di transizione delle terre rare dei lantanidi, dotato di suscettibilità magnetica per l' elevato numero di elettroni spaiati (7 per il gadolinio).

I composti di Gadolinio sono in grado di modificare la propria condizione magnetica in presenza di un campo esterno ed influenzare positivamente il campo magnetico locale e pertanto i tempi di rilassamento

V08C MEZZI DI CONTRASTO PER RISONANZA MAGNETICA



.

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 di gadolinio e garantire la stabilità della molecola evitando il rilascio nell'organismo di GdO_3^+ liberi.**

In base alla **struttura del chelante** i composti di Gadolinio vengono classificati in due categorie:

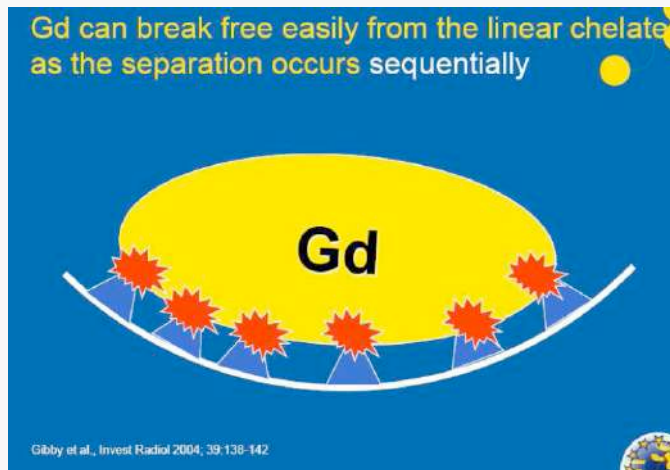
- a **struttura ciclica**
- a **struttura lineare.**

V08C MEZZI DI CONTRASTO PER RISONANZA MAGNETICA

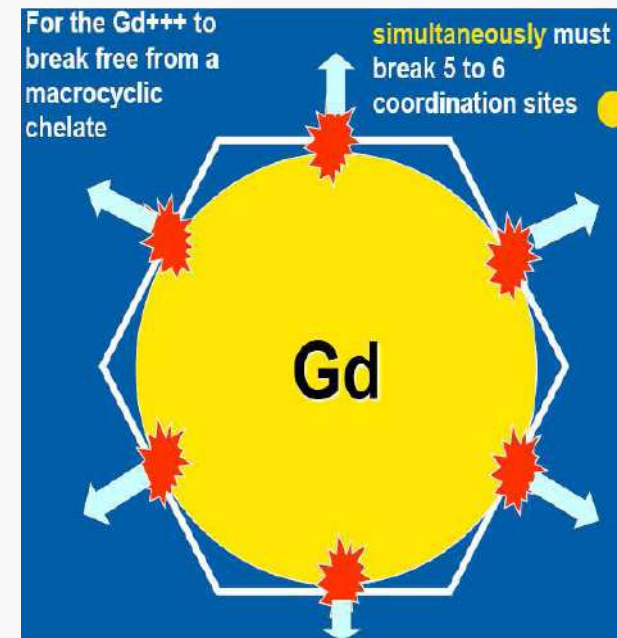


Le molecole impiegate per chelare e quindi ridurre la tossicità del gadolinio possono essere di tipo “lineare”, cioè a catena aperta, oppure “cicliche” nel qual caso il gadolinio viene racchiuso all’interno della molecola.

- **LINEARI**



- **CICLICI:** le strutture cicliche sono più stabili delle strutture lineari



V08C MEZZI DI CONTRASTO PER RISONANZA MAGNETICA

CHELANTI: :

La struttura chimica del chelante influenza:

- ***N° siti liberi che interagiscono con le molecole di H₂O***
- ***la carica***
- ***la farmacocinetica***
- ***la biodistribuzione***
- ***la tossicità***

***Il primo agente chelante
utilizzato è stato l'acido
dietilenico triammine-penta-
acetico (DTPA).***

***Il primo agente commercializzato
è stato, nel 1988, il gadopentetate
dimeglumine "GdDTPA"
(Magnevist® Schering Bayer
Pharma)***

CHELANTI:

PROPRIETA' CHIMICO-FISICHE

Caratteristiche chimico fisiche più importanti:

- **relassività**
- **costanti termodinamiche**

RELASSIVITA'

Descrive la capacita del m.d.c. di determinare una alterazione locale dei tempi di rilassamento T1 e T2

A parità di effetto all'aumentare della rilassività il dosaggio è inferiore

COSTANTI DI STABILITA' TERMODINAMICA

costante condizionale K' e costante di stabilità cinetica

**Descrivono la capacità del
chelante di mantenere legato lo
ione Gd**, sono tuttavia solo teoriche
perché ottenute in vitro.

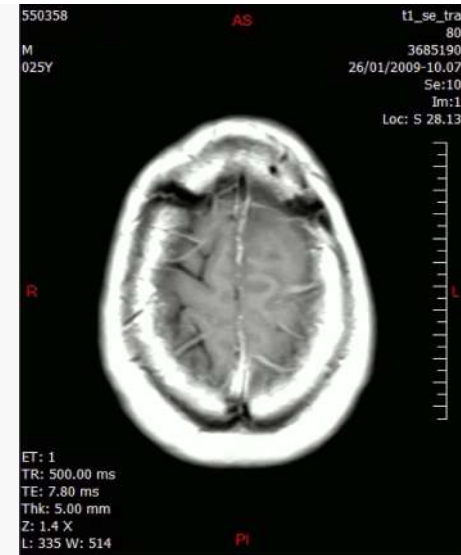
La predittività viene meno soprattutto
nei pazienti con insufficienza renale

BIODISTRIBUZIONE

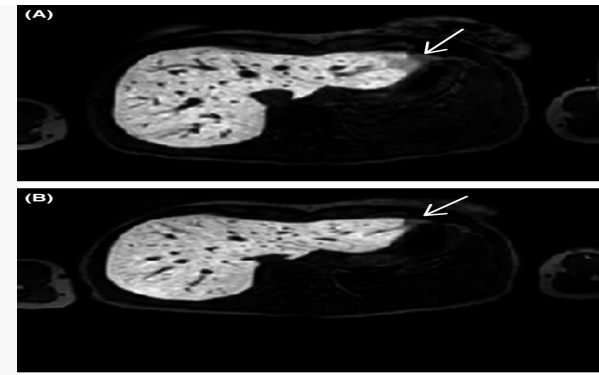
- **farmacocinetica simile ai mezzi di contrasto iodati**
- **non passano la barriera emato-encefalica**
- **1°- fase veloce intra-vascolare 2°- diffusione nello spazio extra-cellulare(massa piccola e debole legame proteico)**
- **eliminati per via renale per filtrazione passiva**

INDICAZIONI

- Imaging **neuro e body**
- alterazioni vascolari (**angio-RM**)
- Discriminazione tra tessuto normale e patologico in virtù del differente contrast enhancement
- caratterizzazione della lesione in virtù della modalità di enhancement



EPATOSPECIFICI

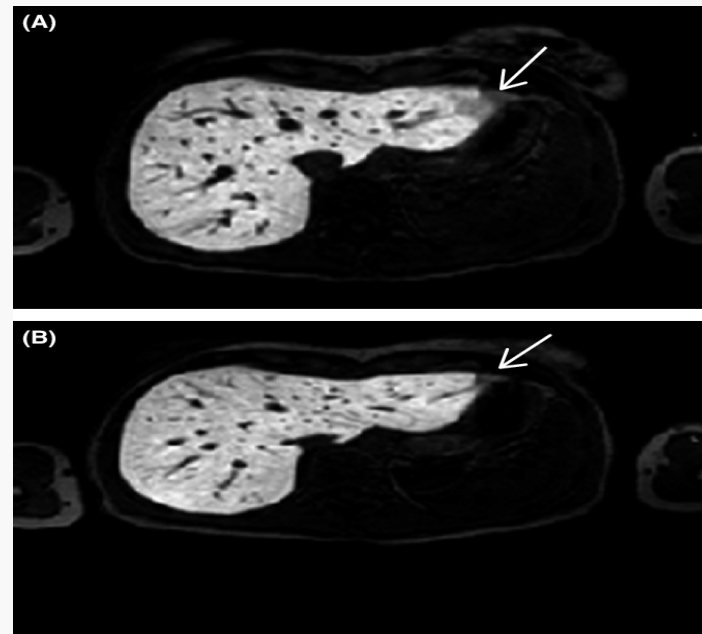


In commercio ci sono tre molecole ad accumulo epatocitario:

- **Mangafodipir trisodico-Manganese DPDP (Teslascan[®]-GE Healthcare)**
- **Acido gadobenico-Gadolinio BOPTA (Multihance[®]-Bracco)**
- **Acido Gadoxetico Disodico-Gadolinio EOB-DTPA (Primovist[®]-Bayer Shering)**

EPATOSPECIFICI:

- Gadolinio EOB-DTPA (Primovist- Bayer Shering) MDC bifasico **con fase vascolare ed epato-specifica** .Captato dagli epatociti con seguente escrezione biliare (40-50% della dose somministrata)
- L'escrezione biliare permette una fase colangiografica escretoria



ELIMINAZIONE

- **Nel paziente con funzionalità renale conservata l'85% della dose è eliminata per via renale nelle prime 4h ed il 95/98% nelle successive 24h**
- **L'acido gadoxetico (Primovist®) e l'acido gadobenico (MultiHance®) vengono eliminati anche per via biliare rispettivamente per il 40-50% e 3-5%**
- **La possibilità di poter esser eliminati anche per via biliare accelera la clearance globale con minor rischio di rilascio di ioni liberi di Gadolinio**
- **Nei pazienti con alterata funzionalità renale (GFR<30 ml/min) l'eliminazione è prolungata con tempi inversamente proporzionali all'entità della ridotta funzionalità**

NOTA AIFA del 2007

MEZZI DI CONTRASTO CONTENENTI GADOLINIO e FIBROSI SISTEMICA NEFROGENICA

L'esatto meccanismo con cui gli ioni liberi di Gadolinio che si potrebbero depositare nei tessuti e negli organi, possono determinare la NSF è sconosciuto, ma si ipotizza che scatenino una **fibrosi** (formazione di tessuto fibroso)

FIGURE 2. With the progression of the disease, the skin gradually becomes fibrotic and adherent to the underlying fascia, leading to a woody consistency on palpation, with a shiny aspect. *Peau d'orange* texture may occur due to perfollicular depressions.



FIBROSI NEFROGENICA SISTEMICA

Inizialmente:

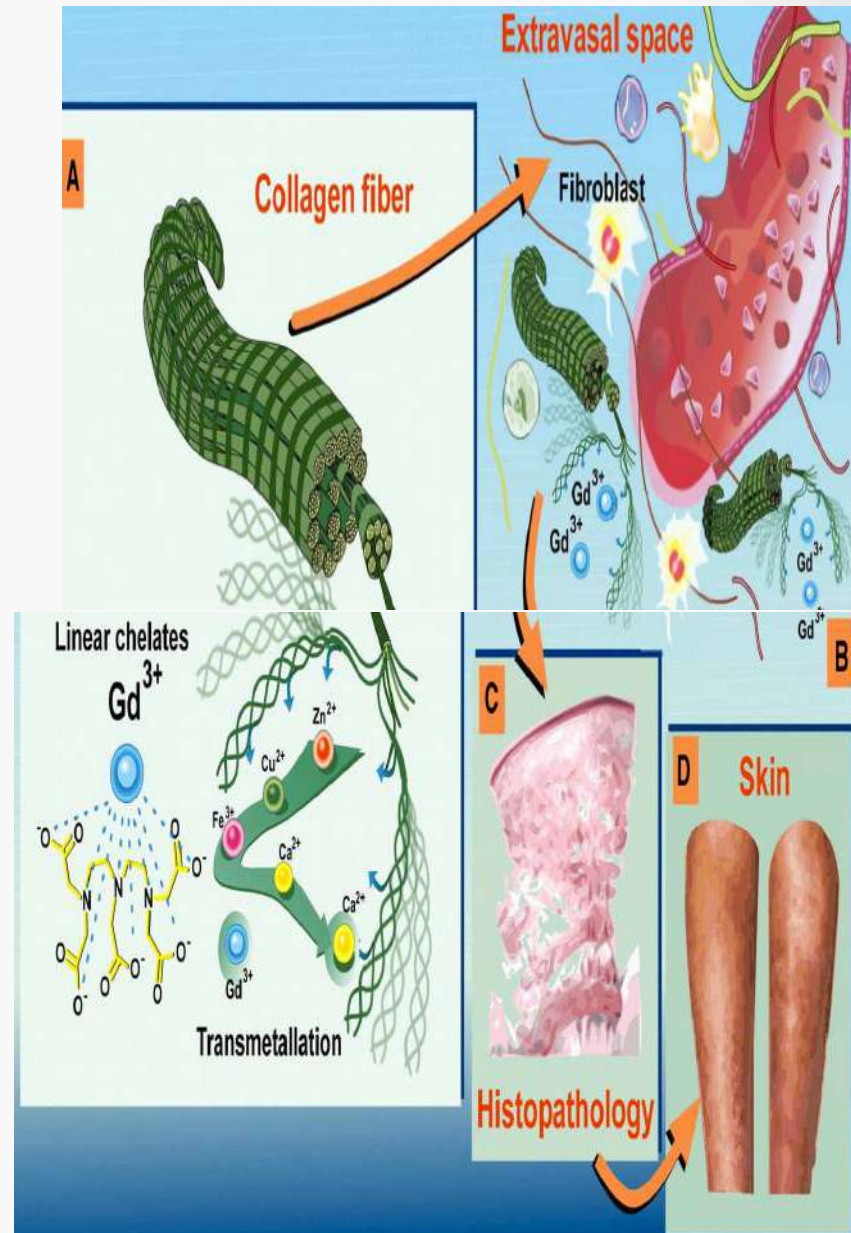
- Dolore
- Prurito
- Tumefazione
- Eritema (generalmente a partenza dagli arti inferiori)

Decorso

- Ispessimento di cute e tessuto sottocutaneo – consistenza “lignea” e placche brunastre
- Fibrosi degli organi interni, es. muscoli, diaframma, cuore, fegato, polmoni

Esito

- Contratture
- Cachessia
- Morte in una frazione di pazienti



Fibrosi Sistemica Nefrogenica

La Fibrosi Sistemica Nefrogenica (NSF), anche conosciuta come Dermopatia Nefrogenica Fibrosante (NFD), è una rara malattia sistemica con principali manifestazioni visibili a carico della cute.

La Fibrosi Sistemica Nefrogenica (o NSF Nephrogenic systemic fibrosis) 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.



FIGURE 2. With the progression of the disease, the skin gradually becomes firm and adherent to the underlying fascia, leading to a woody consistency on palpation, with a shiny aspect. Painful orange texture may occur due to perforicular depressions.

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI
MEDICINALI (EMA)
E CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)
12 Febbraio 2018**

Mezzi di contrasto contenenti gadolinio: Raccomandazioni aggiornate a seguito della valutazione scientifica sul deposito di gadolinio nel cervello ed in altri tessuti

Una revisione condotta dall'EMA ha confermato che a seguito dell'uso di mezzi di contrasto a base di gadolinio **si ha accumulo di piccole quantità di gadolinio nei tessuti cerebrali.**

È stato osservato che vi è un maggior accumulo di gadolinio nel cervello a seguito dell'uso dei mezzi di contrasto **lineari** rispetto agli agenti macrociclici.

Non essendo noti i rischi a lungo termine associati all'accumulo di gadolinio nel tessuto cerebrale, l'EMA ha raccomandato che i **mezzi di contrasto lineari per uso endovenoso siano sospesi nell'UE ad eccezione dell'acido gadoxetico e dell'acido gadobenico**, che continueranno a essere disponibili esclusivamente per l'impiego nelle **scansioni epatiche.**

Tali medicinali verranno sospesi in Italia a partire dal 28 febbraio 2018.

Il mezzo di contrasto a struttura lineare **acido gadopentetico** continuerà a rimanere disponibile **esclusivamente per l'uso intra-articolare**

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI
MEDICINALI (EMA)
E CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

12 Febbraio 2018

Mezzi di contrasto contenenti gadolinio: Raccomandazioni aggiornate a seguito della valutazione scientifica sul deposito di gadolinio nel cervello ed in altri tessuti

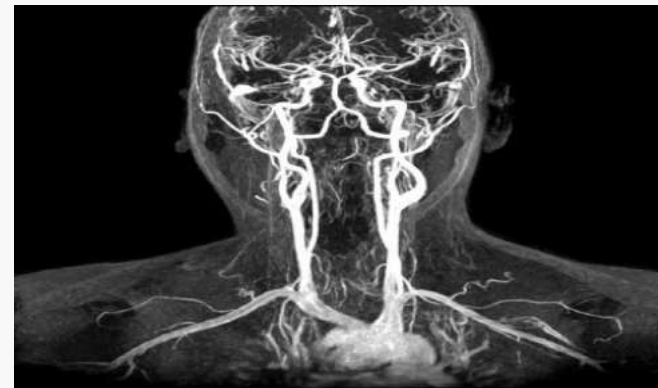
I mezzi di contrasto lineari coinvolti sono

- **acido gadobenico- MULTHIANCE** solo scansioni epatiche
- **Gadodiamide -OMNISCAN**
- **acido gadopentetico – MAGNEVIST- MAGNEGITA** solo uso intrarticolare
- **gadoversetamide OPTIMARK**
- **Acido gadoxetico - PRIMOVIST** solo scansioni epatiche

per via endovenosa, somministrati ai pazienti per migliorare le immagini delle scansioni corporee di risonanza magnetica (RMN).

OMNISCAN – GADODIAMIDE ritiro dal commercio 2018

- **Imaging cerebrale, spinale e a livello corporeo in RM**
- **Angiografia con RM.**



04.3 Controindicazioni:

Non deve essere usato in pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

E' controindicato nei pazienti con insufficienza renale severa ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) o con danno renale acuto, in pazienti nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato e nei neonati fino a 4 settimane di età ..

OMNISCAN – GADODIAMIDE ritiro dal commercio 2018

04. 4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Sono stati riportati casi di Fibrosi Sistemica Nefrogenica (NSF) associati all'uso di mezzi di contrasto contenenti gadolinio, in pazienti con insufficienza renale severa acuta o cronica ($<30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$).

I pazienti che hanno subito **trapianto di fegato** sono esposti a rischio particolare dal momento che l'incidenza di insufficienza renale acuta è elevata in questo gruppo di pazienti.

Quindi Omniscan non va usato nei pazienti con insufficienza renale severa e nei pazienti nel periodo transitorio a trapianto di fegato e nei neonati

Il rischio per lo sviluppo di NSF nei pazienti con **insufficienza renale moderata (GFR 30–59 ml/min/1,73m²) non è noto, quindi Omniscan deve essere utilizzato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio nei pazienti con insufficienza renale moderata.**

04. 8 Effetti indesiderati

Sono stati segnalati casi di NSF dopo somministrazione di Omniscan

ACIDO GADOPENTETICO SALE DI DIMEGLUMINA -MAGNEVIST

ritiro dal commercio 2018

Risonanza magnetica a livello cerebrale e spinale

Risonanza magnetica a livello corporeo, compresa la regione orecchio-naso-gola, lo spazio toracico ed addominale

04.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti

E' controindicato nei pazienti con insufficienza renale severa (GFR <30ml/min/1,73m²) e/o danno renale acuto, in pazienti nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato e nei neonati fino a 4 settimane di età

ACIDO GADOPENTETICO SALE DI DIMEGLUMINA – MAGNEVIST ritiro dal commercio 2018

04. 4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Funzionalità renale compromessa Sono stati riportati casi di Fibrosi Sistemica Nefrogenica (NSF) associati all'impiego di Magnevist e di altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio, in pazienti con insufficienza renale severa acuta o cronica ($<30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$).

Magnevist pertanto non deve essere usato in questi pazienti

Il rischio per lo sviluppo di NSF nei pazienti con **insufficienza renale moderata non è noto, quindi Magnevist deve essere usato con cautela nei pazienti con moderata insufficienza renale (GFR 30–59 ml/min/1,73m²)**

Tutti i pazienti in particolare quelli di età superiore ai 65 anni,devono essere sottoposti a screening per la presenza di insufficienza renale,attraverso la raccolta dell'anamnesi e/o l'esecuzione di esami di laboratorio . L'emodialisi nei pazienti.....

04. 8 Effetti indesiderati

Sono stati segnalati casi di NSF con Magnevist

MAGNEGITA-GADOPENTETATO DIMEGLUMINA

ritiro dal commercio 2018

- **RM a livello cerebrale e spinale**
- **RM a livello corporeo** compresa la regione della testa e del collo, lo spazio toracico che comprende il cuore, la mammella, l'addome (pancreas e fegato), lo spazio retroperitoneale (reni), pelvi (prostata, vescica e utero) e il sistema muscoloscheletrico.
- **Facilita il riconoscimento di strutture o lesioni anomale ed aiuta nella differenziazione tra il tessuto sano e patologico.**
- **RM angiografia (tranne che per le arterie coronariche)**

04.3 CONTROINDICAZIONI:

- **Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti**
- **E' controindicato nei pazienti con insufficienza renale severa ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e/o lesione renale acuta, in pazienti nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato e nei neonati fino a 4 settimane di età**

V08CA MEZZI DI CONTRASTO PARAMAGNETICI INDICAZIONI DIAGNOSTICHE REGistrate

GADOTERIDOLO-PROHANCE

RM DELL'ENCEFALO, DEL MIDOLLO SPINALE E DELLE STRUTTURE ANATOMICHE CIRCOSTANTI.

PER IL CORPO INTERO INCLUSA LA TESTA, IL COLLO, IL FEGATO, LE ghiandole MAMMARIE, IL SISTEMA MUSCOLO-SCHELETRICO E PER PATOLOGIE DEI TESSUTI MOLLI.

04.3 CONTROINDICAZIONI -

**CONTROINDICATO NEI PAZIENTI CON IPERSENSIBILITÀ AL PRINCIPIO ATTIVO GADOTERIDOLO O AD UNO QUALSIASI DEGLI ECCIPIENTI
GENERALMENTE CONTROINDICATO IN PAZIENTI DI ETÀ INFERIORE A 6 MESI.**

V08CA MEZZI DI CONTRASTO PARAMAGNETICI INDICAZIONI DIAGNOSTICHE REGistrate:

DOTAREM – ACIDO GADOTERICO

- ***RM cerebrale e spinale***
- ***RM dell'intero corpo***

04.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'acido gadoterico, alla meglumina o a qualsiasi medicinale contenente gadolinio o ad uno qualsiasi degli eccipienti

Controindicazioni legate alla Risonanza Magnetica: Pazienti portatori di pace-maker, pazienti portatori di clips vascolari, pompe per infusione, stimolatori nervosi, impianti cocleari o sospetti corpi estranei in metallo presenti nel corpo, in particolare nell'occhio.

V08CA MEZZI DI CONTRASTO PARAMAGNETICI INDICAZIONI DIAGNOSTICHE REGISTRATE:

GADOVIST-GADOBUTROLO

**E' INDICATO NEGLI ADULTI, NEGLI ADOLESCENTI E NEI BAMBINI A PARTIRE DAI
2 ANNI DI ETÀ PER:**

- 1. RM CEREBRALE E SPINALE.**
- 2. RM DEL FEGATO O DEI RENI IN PAZIENTI CON ELEVATO SOSPETTO O EVIDENZA DI LESIONI FOCALI, PER CLASSIFICARLE COME BENIGNE O MALIGNI.**
- 3. RM ANGIOGRAFICA .**
- 4. RM DEL CORPO INTERO.**

04.3 CONTROINDICAZIONI:

**IPERSENSIBILITÀ AL PRINCIPIO ATTIVO O AD UNO QUALSIASI
DEGLI ECCIPIENTI**

V08CA MEZZI DI CONTRASTO PARAMAGNETICI INDICAZIONI DIAGNOSTICHE REGistrate:

MULTHIANCE – ACIDO GADOBENICO E SALE DIMEGLUMINICO

- **RM DEL FEGATO PER LA DIAGNOSI DI LESIONI FOCALI EPATICHE**
- **RM DELL'ENCEFALO E DEL MIDOLLO SPINALE**
- **ANGIO-RM**
- **RM DELLA MAMMELLA**

04.3 CONTROINDICAZIONI:

- **PAZIENTI CON IPERSENSIBILITÀ AL PRINCIPIO ATTIVO O AD UNO QUALSIASI DEGLI ECCIPIENTI**
- **PAZIENTI CON PRECEDENTI EPISODI DI ALLERGIE O REAZIONI AVVERSE AD ALTRI CHELATI DI GADOLINIO**

PRIMOVIST – ACIDO GADOXETICO

ivST2015

- **RILEVAMENTO DI LESIONI EPATICHE FOCALI**

04.3 CONTROINDICAZIONI:

- **IPERSENSIBILITÀ AL PRINCIPIO ATTIVO O AD UNO QUALSIASI DEGLI ECCIPIENTI ..**

**VO8DA MEZZI DI CONTRASTO PER ULTRASONOLOGIA
INDICAZIONI DIAGNOSTICHE REGISTRATE**

SONOVUE -ESAFLUORURO DI ZOLFO

Incrementare l'ecogenicità del sangue, che a sua volta comporta un miglioramento del rapporto segnale/rumore, in pazienti per i quali l'esame senza mezzo di contrasto non è decisivo.

Ecocardiografia

Doppler dei grandi vasi

Doppler del microcircolo

Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a qualsiasi eccipiente

In pazienti con noti shunts destro-sinistro, nei pazienti affetti da grave ipertensione polmonare (pressione in arteria polmonare > 90 mmHg), da ipertensione sistemica non controllata

V08B MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI NON IODATI

V08BA BARIO SOLFATO

PRONTOBARIO COLON

PRONTOBARIO HD

PRONTOBARIO TAC

TAC ESOFAGO

MDC intraluminali impiegati nella diagnostica dell'apparato digerente

Mezzi di contrasto radiopachi insolubili

Solfato di bario

MdC radiopaco in sospensione che non viene assorbito dalle mucose digestive.

Può essere **somministrato per os** e transita liberamente fino alla totale espulsione con le feci od introdotto **per clisma** e viene evacuato con relativa facilità.

V08AA MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI IODATO IDROSOLUBILI, NEFROLOGICI AD ALTA OSMOLARITÀ INDICAZIONI
REGISTRATE DIAGNOSTICHE

GASTROGRAFIN os- Sodio amidotrizoato + meglumina amidotrizoato

Somministrazione orale o rettale.

Per la visualizzazione del tratto gastrointestinale

Indicato quando l'impiego del solfato di bario è inadeguato o controindicato oppure quando i risultati con esso ottenibili sono insoddisfacenti.

Controindicazioni

- **Ipersensibilità ai principi attivi, ai mezzi di contrasto iodati o ad uno qualsiasi degli eccipienti.**
- **Paraproteinemie di Waldenström, il Mieloma Multiplo ed in gravi stati di insufficienza epatica e renale.**

Iopamidolo- GASTROMIRO os

Esame radiologico del tubo digerente, sia per via orale che per via rettale (clisma).

E' particolarmente indicato nei casi in cui non si ritiene adatto o controindicato l'uso delle sospensioni di bario solfato, quali:

- **pazienti con sospetta perforazione della parete esofagea, gastrica o intestinale;**
- **casi di ileo ostruttivo in soggetti in gravi condizioni in cui è richiesta una diagnosi rapida in vista dell'intervento chirurgico...**

04.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo Iopamidolo e/o a preparazioni a base di iodio o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Nella somministrazione orale i mezzi di contrasto iodati idrosolubili, come Iopamidolo, non sono praticamente assorbiti e si possono escludere quindi, per questo impiego, le controindicazioni presenti con l'uso per via parenterale.

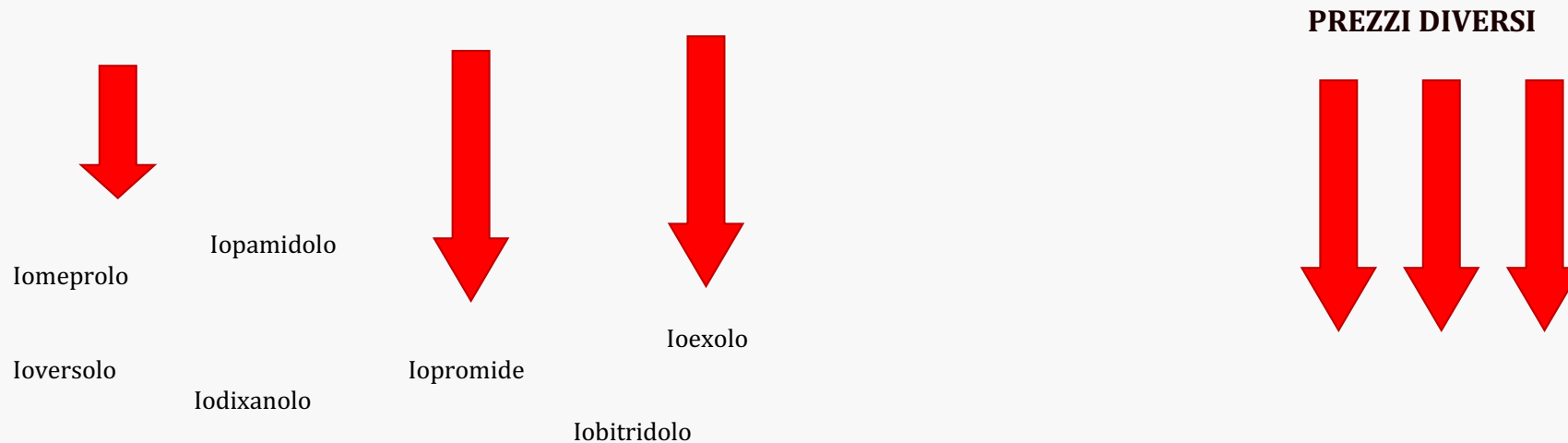
**METODOLOGIA DEL GRUPPO DI LAVORO PER LA PREDISPOSIZIONE DEL CAPITOLATO TECNICO DELLA
GARA AVEC (Area Vasta Emilia Centro) DEI MDC
2 Farmacisti 3 Radiologi 2 Amministrativi**

- **Classificazione dei MDC (ATC)**
- **Analisi dettagliata dei consumi dei MDC nelle Aziende Sanitarie AVEC**
- **Analisi delle schede tecniche dei MDC**
 - 0.1 Denominazione del Medicinale
 - 0.2.0 Composizione qualitativa e quantitativa
 - 0.3.0 Forma Farmaceutica
 - **0.4 Informazioni Cliniche**
 - 04.1 Indicazioni terapeutiche
 - 04.2 Posologia e modo di somministrazione
 - 0.4,3 Controindicazioni
 - 04.4 Avvertenze Speciali e opportune precauzioni di impiego
 - **0.5 Proprietà Farmacologiche**
 - 04.1 Proprietà Farmacodinamiche
 - 04.1 Proprietà
- **Analisi studi clinici, revisioni sistematiche...**
- **Analisi delle ADR da MDC**
- **Formulazione dei lotti**

**ANALISI DEI CONSUMI DEI MEZZI DI CONTRASTO DELLE AZIENDE SANITARIE DI AVEC GRUPPO TECNICO:
3 RADIOLOGI, 2 FARMACISTI, 2 AMMINISTRATIVI**

V08A MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI IODATI

**V08AA MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI IDROSOLUBILI, NEFROLOGICI A BASSA
OSMOLARITA'**



Ecc.....

% DI UTILIZZO

GARA AVEC MEZZI DI CONTRASTO 2005
GRUPPO TECNICO :
3 RADIOLOGI 2 FARMACISTI 2 AMMINISTRATIVI



EQUIVALENZA DIAGNOSTICA
secondo le indicazioni registrate

LOTTO	TIPOLOGIA MOLECOLA	OSMOLARITÀ	CONCENTRAZIONE	INDICAZIONE DIAGNOSTICA DI PREVALENZA D'USO
2	MDC MONOMERO, ORGANOIODATO, IDROSOLUBILE NON IONICI	<600	300 MG IODIO/ML (+/- 20 MG)	ANGIO-TC CEREBRALE
3	MDC MONOMERO, ORGANOIODATO, IDROSOLUBILE NON IONICI	>600	300 MG IODIO/ML (+/- 20 MG)	UROGRAFIA PERFUSIONALE TC TORACO ADDOMINALE
4	MDC MONOMERO, ORGANOIODATO, IDROSOLUBILE NON IONICI	<800	350 MG IODIO/ML	ANGIO-TC MULTISTRATO ARTERIE E VENE CENTRALI /EMODINAMICA CARDIO-VASCOLARE
5	MDC MONOMERO, ORGANOIODATO, IDROSOLUBILE NON IONICI	>800	350 MG IODIO/ML	UROGRAFIA PERFUSIONALE
6	MDC MONOMERO, ORGANOIODATO, IDROSOLUBILE NON IONICO	>700	370 MG IODIO/ML	ANGIO-TC MULTISTRATO PERIFERICA UROGRAFIA POTENZIATA

PUNTEGGI QUALITA' GARA AVEC 2005 MEZZI DI CONTRASTO IODATI IDROSOLUBILI NEFROTROPICI A BASSA OSMOLARITA'

a) CARATTERISTICHE CHIMICO-FISICHE PRODOTTO

OSMOLALITA' (il massimo punteggio è dato alla minor osmolalità)

VISCOSITA' (il massimo punteggio è dato alla minor viscosità)

IMPIEGO AUTORIZZATO NELLA ETA' NEONATALE ...

b) STABILITA' DEL PRODOTTO, CONFEZIONAMENTI, e ACCESSORI

STABILITA' (punteggio è dato dalle temperature di conservazione)

VALIDITA' (il massimo punteggio è dato alla maggior validità)

CONFEZIONAMENTO (il massimo punteggio è dato dal maggior numero di confezionamenti)

ACCESSORI D'USO (il massimo punteggio è dato al maggior numero e alla tipologia di accessori)

c) SERVIZIO TECNICO-SCIENTIFICO

AHJ - American Heart Journal 2008

Studio Nefrotossicità Iodixanolo vs Ioversolo in pz. con CKD – Stampato da AHJ (American Heart Journal) Ottobre 2008, Volume 156, Numero 4– Michael R. Rudnick MD et al

Iodixanolo, MdC iso-osmolare, sembra essere meno nefrotossico di Ioversolo, MdC a bassa osmolarità, **in pazienti affetti da CKD e diabete mellito.**

Lo studio ha confrontato la tossicità di IODIXANOL e di IOVERSOL in pazienti con CKD sottoposti a intervento di angiografia coronarica.

Il trial prospettico, randomizzato, a doppio cieco, di confronto tra i due MDC in pazienti con CKD non ha riportato differenze statisticamente significative nell'incidenza di CIN (Nefropatia indotta da MDC).

Nella valutazione di MPPC Creatinina basale, sono state osservate delle differenze significative nel sottogruppo di pazienti più ad alto rischio, ossia i pazienti con DM (Diabete mellito).

Studio ACTIVE: Investigative Radiology, Henrik S. Thomsen MD et al, 2008

Confronto degli effetti sulla funzione renale di Iomeprolo-400 e Iodixanolo-320 in pazienti con nefropatia cronica sottoposti a tomografia computerizzata addominale



- **L'incidenza di CIN è risultata significativamente più elevata dopo somministrazione endovenosa di iodixanolo-320 rispetto a iomeprolo-400 in pazienti con CKD moderata-severa**
- **Aumento medio di Cr rispetto al valore basale è stato maggiore con iodixanolo-320**

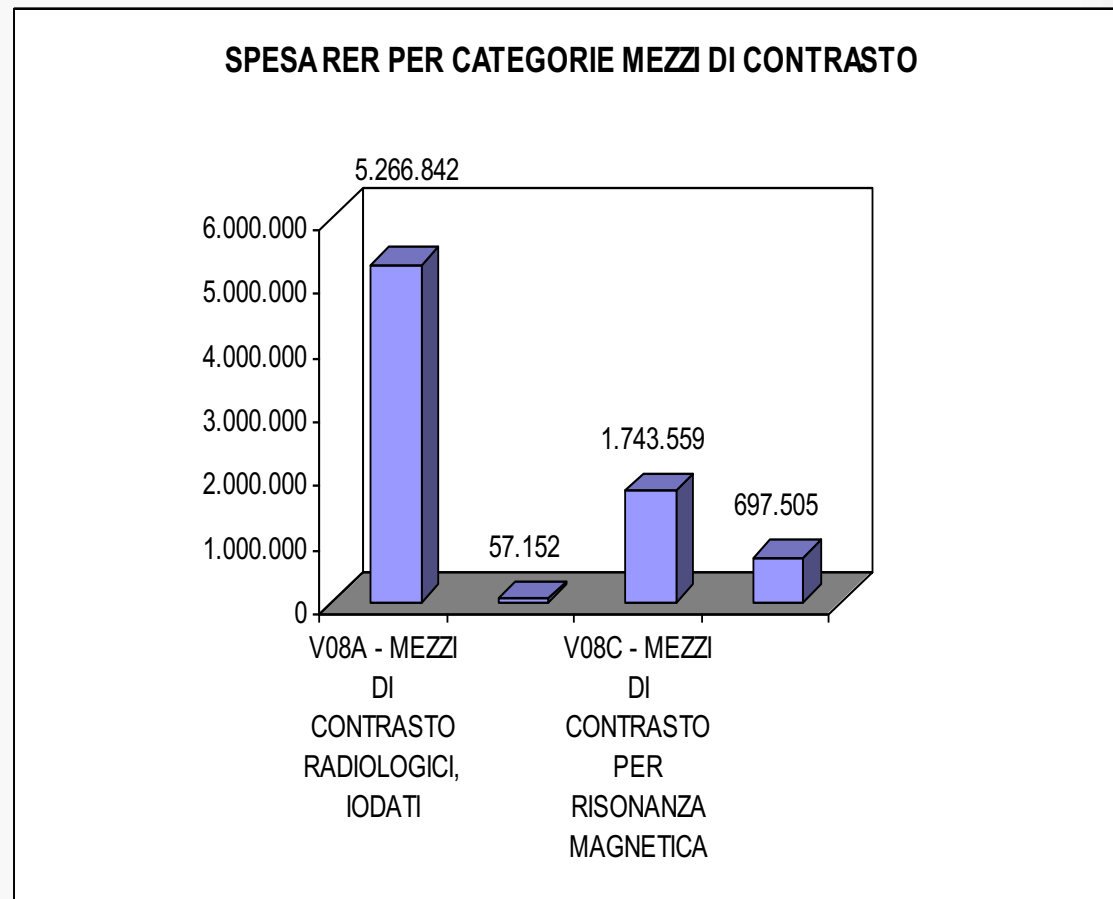
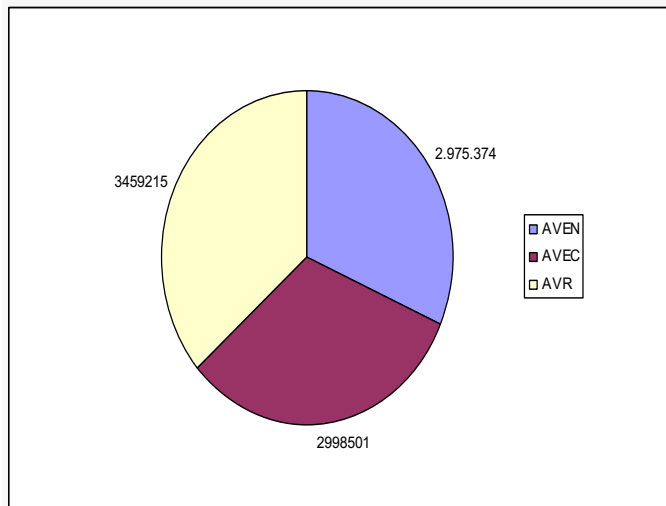


2015

**SPESA
RER**

V08A - MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI, IODATI	5.266.842
V08B - MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI, NON IODATI	57.152
V08C - MEZZI DI CONTRASTO PER RISONANZA MAGNETICA	1.743.559
V08D - MEZZI DI CONTRASTO PER ECOGRAFIA	697.505

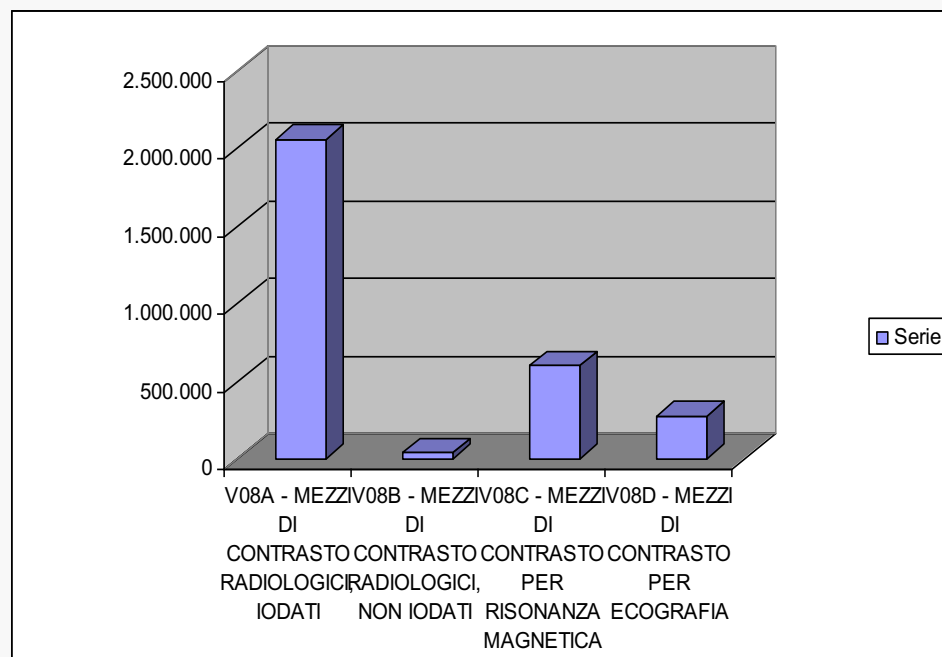
7.765.058



**SPESA FARMACEUTICA 2015
MEZZI DI CONTRASTO AVEN**

	AVEN
V08AB02 - IOEXOLO	
V08AB03 - ACIDO IOSSAGLICO	
V08AB04 - IOPAMIDOLO	29.944
V08AB05 - IOPROMIDE	124.600
V08AB07 - IOVERSOLO	847
V08AB09 - IODISSANOLO	492.340
V08AB10 - IOMEPROLO	1.366.247
V08AB11 - IOBITRIDOLO	1.408

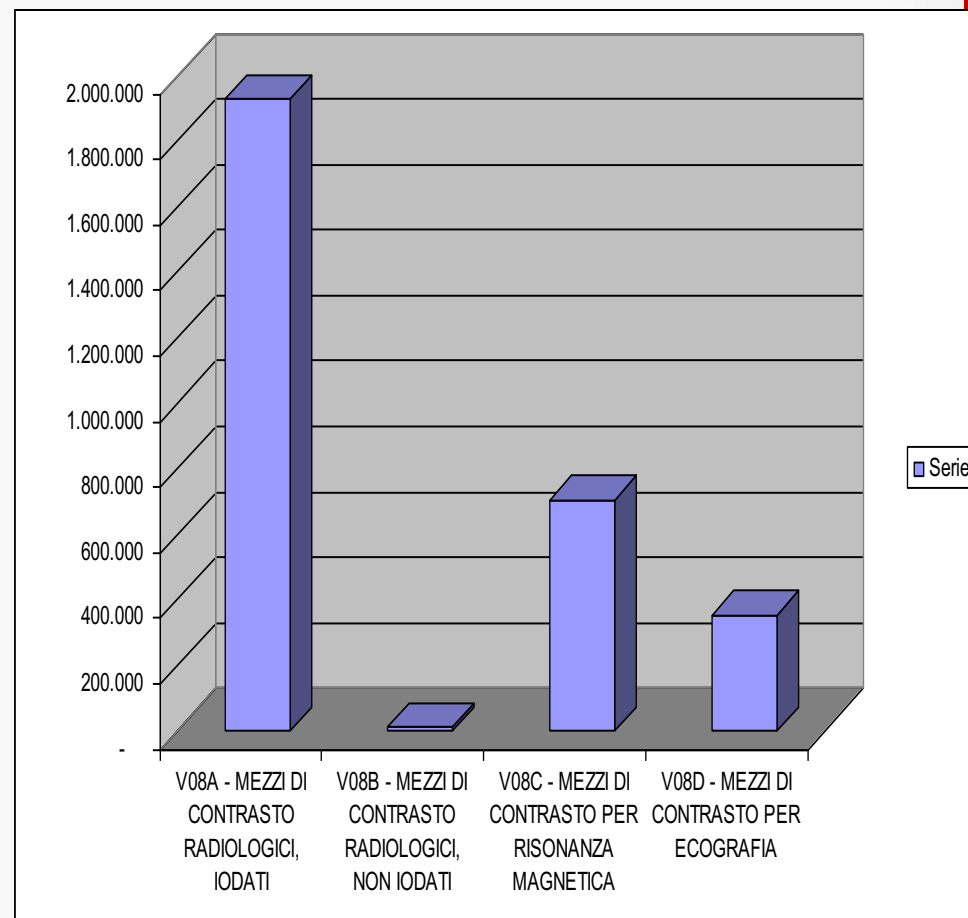
2015	SPESA AVEN
V08A - MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI, IODATI	2.058.924
V08B - MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI, NON IODATI	36.321
V08C - MEZZI DI CONTRASTO PER RISONANZA MAGNETICA	602.694
V08D - MEZZI DI CONTRASTO PER ECOGRAFIA	277.432



**SPESA
FARMACEUTICA
2015 MEZZI DI
CONTRASTO AVEC
FLUSSI AFO**

2015	SPESA AVEC
V08A - MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI, IODATI	1.927.567
V08B - MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI, NON IODATI	12.991
V08C - MEZZI DI CONTRASTO PER RISONANZA MAGNETICA	704.692
V08D - MEZZI DI CONTRASTO PER ECOGRAFIA	353.251

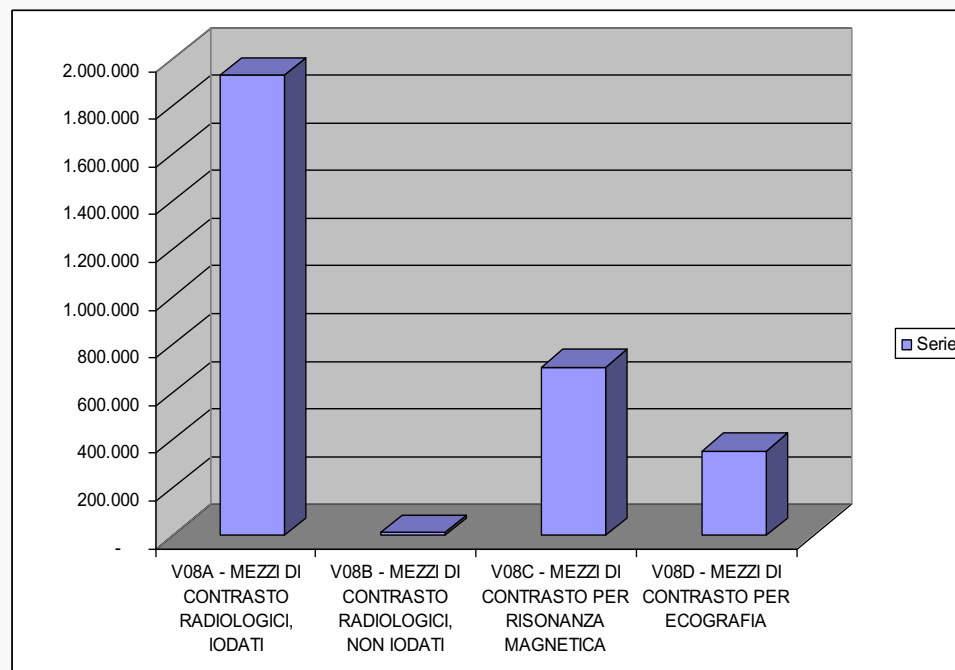
	AVEC
V08AB02 - IOEXOLO	0
V08AB03 - ACIDO IOSSAGLICO	0
V08AB04 - IOPAMIDOLO	684.842
V08AB05 - IOPROMIDE	838
V08AB07 - IOVERSOLO	27.941
V08AB09 - IODISSANOLO	220.354
V08AB10 - IOMEPROLO	623.437
V08AB11 - IOBITRIDOLO	298.187



		SPESA AVR
	V08A - MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI, IODATI	2.474.594
	V08B - MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI, NON IODATI	15.680
	V08C - MEZZI DI CONTRASTO PER RISONANZA MAGNETICA	842.049
	V08D - MEZZI DI CONTRASTO PER ECOGRAFIA	126.893

SPESA FARMACEUTICA 2015 MEZZI DI CONTRASTO AVR FLUSSI AFO

	AVR
V08AB02 - IOEXOLO	1.348
V08AB03 - ACIDO IOSSAGLICO	0
V08AB04 - IOPAMIDOLO	456.958
V08AB05 - IOPROMIDE	209.112
V08AB07 - IOVERSOLO	493.068
V08AB09 - IODISSANOLO	179.816
V08AB10 - IOMEPROLO	822.061
V08AB11 - IOBITRIDOLO	274.590



**INTERCENTER
AGGIDICAZIONE
MDC 2016**

2	V08	V08 - MEZZI DI CONTRASTO	
3	V08A	V08A - MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI, IODATI	
4	V08AB	V08AB - MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI IDROSOLUBILI, NEFROTROPI, A BASSA OSMOLARITA'	
5	V08AB02	V08AB02 - IOEXOLO -300mg/ml	OMNIPAQUE 300
5	V08AB04	V08AB04 - IOPAMIDOLO 300mg/ml gara in concorrenza	IOPAMIDOLO 300 IOPAMIRO 300
5	V08AB05	V08AB05 - IOPROMIDE 300mg/ml	ULTRAVIST 300
5	V08AB07	V08AB07 - IOVERSOLO 320mg/ml	OPTIRAY 320
5	V08AB09	V08AB09 - IODIXANOLO 270mg/ml	VISIPAQUE 270
5	V08AB10	V08AB10 - IOMEPROLO 300mg/ml	IOMERON 300

Prezzo a ml da 0.089 a 0,145 ad esclusione di iodixanolo

AGGIUDICAZIONE MDC INTERCENTER 2016



Livello	ATC	Descrizione	SPECIALITA' MEDICINALE
	V08	V08 - MEZZI DI CONTRASTO	
	V08A	V08A - MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI, IODATI	
	V08AB	V08AB - MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI IDROSOLUBILI, NEFROTROPI, A BASSA OSMOLARITA'	
5	V08AB02	V08AB02 - IOEXOLO 350mg/ml	OMNIPAQUE 350
5	V08AB04	V08AB04 - IOPAMIDOLO 370mg/ml - gara in concorrenza	IOPAMIDOLO 370-IOPAMIRO 370
5	V08AB05	V08AB05 - IOPROMIDE 370mg/ml	ULTRAVIST 370
5	V08AB07	V08AB07 - IOVERSOLO 350mg/ml	350-OPTIRAY
5	V08AB09	V08AB09 - IODIXANOLO 370mg/ml	VISIPAQUE 370
5	V08AB10	V08AB10 - IOMEPROLO 350mg/ml	IOMERON 350
5	V08AB11	V08AB11 - IOBITRIDOLO 350mg/ml	XENETIX 350

Prezzo a ml da 0.102 a 0,164 ad esclusione di iodixanolo

AGGIUDICAZIONE MDC INTERCENTER 2016

ATC	Descrizione	SPECIALITA' MEDICINALE
V08C	V08C - MEZZI DI CONTRASTO PER RISONANZA MAGNETICA	
V08CA	V08CA - MEZZI DI CONTRASTO PARAMAGNETICI	
V08CA01	V08CA01 - ACIDO GADOPENTETICO-	MAGNEVIST- MAGNEGITA gara in concorrenza
V08CA02	V08CA02 - ACIDO GADOTERICO-	DOTAREM
V08CA04	V08CA04 – GADOTERIDOLO-	PROHANCE
V08CA08	V08CA08 - ACIDO GADOBENICO-	MULTHIANCE
V08CA09	V08CA09 – GADOBUTROLO-	GADOVIST
V08CA10	V08CA10 - ACIDO GADOXETICO-	PRIMOVIST
<i>Prezzo a ml da 0,69 a 1,65 ad eccezione Primovist e Multhiance</i>		

LINEE GUIDA SIRM-SIAARTI-SIN-AINA

I MEZZI DI CONTRASTO IN DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

RACCOMANDAZIONI ALL'USO

REAZIONI AVVERSE E TRATTAMENTO

INDICE

Introduzione	pag. 7
Farmacovigilanza e mezzi di contrasto	15
I mezzi di contrasto in Ecografia	31
I mezzi di contrasto digestivi, intraluminali: caratteristiche fisico-chimiche, indicazioni e contro-indicazioni	3
I mezzi di contrasto intravascolari organo-iodati: caratteristiche fisico-chimiche, indicazioni e contro-indicazioni	60
La nefropatia da mezzi di contrasto organo-iodati.....	80
I mezzi di contrasto in Risonanza Magnetica:	9
Fibrosi sistemica nefrogenica.....	115
Reazioni avverse ai mezzi di contrasto	12
Le reazioni da mezzo di contrasto: il trattamento	140
I profili di responsabilità del Medico Radiologo nella somministrazione dei mezzi di contrasto	160
Conclusioni	171

**COME SUDDIVIRE I QUANTITATIVI DA UTILIZZARE
DI PRINCIPIO ATTIVO ESCLUSIVO ?**

GRUPPO DI LAVORO RER ?? (Radiologi,Neuroradiologi,Radiologi e Neuroradiologi interventisti,Emodinamisti
,Ingegneri Clinici,Farmacisti)



DEFINIZIONE DEI CRITERI:

INDICAZIONI DIAGNOSTICHE(tipo di esame)

TIPO DI TECNOLOGIA

TIPOLOGIA DEL PAZIENTE



SUDDIVISIONE DELLE FORNITURA

***POST AGGIUDICAZIONE DEI PA DEI MDC ESCLUSIVI E NON ESCLUSIVI
(IOPAMIDOLO e ACIDO GADOPENTETICO)***

FUTURE MODALITA' DI ACQUISTO: INIETTORI-APPARECCHIATURE RADIOLOGICHE - MEZZI DI CONTRASTO e DISPOSITIVI MEDICI PER LA SOMMINISTRAZIONE

L'iniettore necessita di **materiale di consumo dedicato** ? :

Dispositivi medici (kit per la somministrazione MDC, Siringhe, prolunghe) ?

Flaconi di mezzi di contrasto o siringhe preriempite ?

L'apparecchiatura radiologica necessita di **di particolari concentrazione di MDC, di particolari confezionamenti dei MDC, di particolari DM**



VALUTAZIONE

Apparecchiatura Radiologica

Iniettore

Mezzo di Contrasto

Dispositivi medici

Assistenza tecnica

Formazione

**INDIVIDUAZIONE DI
LOTTI PER TIPOLOGIA DI
ESAME TENENDO CONTO
DELLA STRUMENTAZIONE**



QUALITA'

PREZZO

GRAZIE DELL'ATTENZIONE!

RADIOLOGIA

INTERCENTER, AVEC, DIREZIONI
ACQUISTI AZIENDALI

NEURORADIOLOGIA

NEURO RADIOLOGI
INTERVENTISTICA



FARMACIA

RADIOLOGIA
INTERVENTISTICA

INGEGNERIA CLINICA

DITTE PRODUTTRICI
di Mezzi di contrasto
,Dispositivi Medici

NEFROLOGIA

ANESTESIA E
RIANIMAZIONE

EMODINAMICA