

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA



SAN GIOVANNI
BATTISTA
DI TORINO

Prevenzione dell'insufficienza renale da mezzo di contrasto

**Linee Guida Aziendali
Gruppo Evidence Based Medicine**

Ottobre 2008

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA



SAN GIOVANNI
BATTISTA
DI TORINO

Prevenzione dell'insufficienza renale da mezzo di contrasto

**Linee Guida Aziendali
Gruppo Evidence Based Medicine**

Ottobre 2008

Azienda Sanitaria Ospedaliero Universitaria San Giovanni Battista
Corso Bramante 88/90 – 10126 Torino

Direttore Generale: Dott. Giuseppe Galanzino
Direttore Sanitario: Dott. Ottavio Davini
Direttore Amministrativo: Dott. Paolo Giunta

Redazione a cura del Gruppo Evidence Based Medicine

Progetto Grafico, Impaginazione e Stampa: Visual Data snc - Torino

© La riproduzione, totale o parziale, di questa pubblicazione a scopo di lucro è vietata.

Il documento è reperibile in formato elettronico sui siti dell'Azienda Ospedaliero Universitaria San Giovanni Battista di Torino <http://www.molinette.piemonte.it/> (Linee Guida Aziendali) e del CPO <http://www.cpo.it>

Componenti del gruppo di lavoro aziendale che ha elaborato il documento

Giovanni Bonenti	SC Radiologia Diagnostica 5 S. Lazzaro
Vincenzo Bonicalzi*	SC Anestesia e Rianimazione 2 / Gr EBM
Carlo Budano	SC Cardiologia 2
Giovannino Ciccone*	SC Epidemiologia dei Tumori I U / Gr EBM
Loredana Colla	SC Nefrologia U
Laura Ena	SC Radiologia Diagnostica 6
Claudia Galassi*	SC Epidemiologia dei Tumori I U / Gr EBM
Domenica Garabello	SC Radiologia Diagnostica DEA 2
Licia Garretti	SC Radiologia Diagnostica 7
Giorgio Limerutti	SC Radiologia Diagnostica centrale I
Maria Cristina Martina	SC Radiologia Diagnostica 4 U
Roberto Pagni	SC Biochimica Clinica
Milena Pasquino*	SC Medicina Interna 6/ Gr EBM
Andrea Pizzini	Medico MMG - FIMMG
Ida Marina Raciti*	SC Qualità Risk Management e Accreditamento/Gr EBM
Marco Rapellino*	SC Qualità Risk Management e Accreditamento/Gr EBM
Luca Scaglione*	SC Medicina Osservazione DEA/Gr EBM
Imad Sheiban	SC Cardiologia I U
Guido Stura	SC Neuroradiologia U
Susanna Valpreda*	SC Radiologia Diagnostica 6/ Gr EBM
Si ringrazia inoltre:	
Paola Alaria	SC Programmazione e Controllo di Gestione

* Gruppo EBM – responsabili della stesura della bozza di luglio 2007

Note per gli utilizzatori

Le raccomandazioni contenute in questo documento sono formulate per gruppi di pazienti; le decisioni nel singolo paziente devono essere prese dal medico, combinando le raccomandazioni di questa Linea Guida con il giudizio clinico e con le preferenze del paziente. In quest'ottica il medico può doversi discostare in modo significativo dalle raccomandazioni fornite dalla Linea Guida e tale decisione dovrebbe essere documentata e giustificata nella cartella clinica.

Legenda	
Can Ass Rad	Linee guida dell'Associazione Canadese di Radiologia
BPC	Buona Pratica Clinica
CIN	Nefropatia indotta da mezzo di contrasto
CICr	Clearance creatinica
Cr	Creatinina sierica (mg/dl)
FdR	Fattore/i di rischio
FE	Frazione di eiezione
GdL	Gruppo di lavoro
GFR	Filtrato glomerulare (ml/min)
IRC	Insufficienza renale cronica
LG	Linee guida
MdC	Mezzo di contrasto
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NAC	N-Acetilcisteina
PS	Pronto Soccorso
RM	Risonanza magnetica
RCT	Trial controllato randomizzato
SF/SG	Soluzione fisiologica/Soluzione glucosata
TC	Tomografia computerizzata

CAPITOLO

1.	Introduzione	7
1.1	Definizione	7
1.2	Importanza clinica ed epidemiologica dell'insufficienza renale da mezzo di contrasto	7
1.3	Obiettivi e destinatari delle linee guida	8
1.4	Metodi di elaborazione della linea guida	8
1.5	Gradazione delle raccomandazioni	9
1.6	Implementazione e monitoraggio	10
<hr/>		
2.	Fattori di rischio della nefropatia da mezzo di contrasto	12
2.1	Fattori di rischio	12
2.2	Stratificazione dei pazienti per livello di rischio	12
	Raccomandazioni	15
<hr/>		
3.	Misure preventive	16
3.1	Riduzione dei fattori di rischio	16
	Raccomandazioni per tutti i pazienti con GFR < 60 ml/min o cr ≥ 1,5 mg/dL	18
	Raccomandazioni per i pazienti con GFR <30 ml/min	19
3.2	Espansione del volume circolante	19
	Raccomandazioni	21
3.3	Uso di farmaci	21
	Emodialisi/emofiltrazione	23
	Raccomandazioni	23
<hr/>		
4.	Follow-up	24
	Raccomandazioni	24
<hr/>		
5.	Lista delle raccomandazioni	25
<hr/>		
6.	Bibliografia	27
<hr/>		
	Scheda di rilevazione sulla profilassi della nefropatia da mezzo di contrasto	35

I. Introduzione

Queste LG intendono offrire un approccio pratico all'identificazione ed alla gestione dei pazienti a rischio di sviluppare un danno renale a seguito dell'uso di mezzo di contrasto (MdC) iodato. Con l'aumento dell'utilizzo di MdC negli esami diagnostici e nelle procedure interventistiche, la contrast induced nephropaty (CIN) è diventata una delle cause più importanti di insufficienza renale acquisita in ospedale. Inoltre, i pazienti che ricevono il MdC sempre più spesso hanno un'età avanzata, l'insufficienza renale preesistente, sono trattati con farmaci nefrotossici o ricevono grandi quantità di MdC, tutti fattori che aumentano il rischio di CIN. (Murphy 2000; McCullough 1997; McCullough 2003; Gruberg 2000; Best 2002). Sempre più di frequente la popolazione dei pazienti afferenti al nostro ospedale è costituita da soggetti che manifestano quadri clinici di alta complessità. Per affrontare in modo adeguato il problema, il gruppo ritiene irrinunciabile l'interazione tra chi richiede l'esame e chi lo esegue come momento fondamentale per scegliere la metodica diagnostica più appropriata e mettere in atto le misure più adatte per ridurre il rischio di CIN.

I.1 Definizione

La CIN è una riduzione acuta della funzione renale che avviene a distanza di 24-48 ore dopo l'iniezione di MdC iodato. La più comune definizione in uso è *l'aumento della creatinina (Cr) superiore del 25% rispetto al valore di base dopo l'iniezione di MdC iodato*, escludendo altre cause possibili (Morcos 1999). I valori di Cr di solito raggiungono un picco dopo 2-3 giorni e ritornano ai valori di base dopo 14 giorni; tuttavia alcuni pazienti progrediscono verso l'insufficienza renale acuta e richiedono la dialisi.

I.2 Importanza clinica ed epidemiologica dell'insufficienza renale da mezzo di contrasto

a. Dati di letteratura

Studi prospettici su pazienti ricoverati per insufficienza renale hanno dimostrato che l'insorgenza di quest'ultima era riconducibile alla somministrazione di MdC iodato nell'11-14,5% dei casi (Hou 1983; Nash 2002; McCullough 1997); la CIN è la terza causa di insufficienza renale acquisita in ospedale (Gupta 2004). Nonostante il rischio di sviluppare insufficienza renale tale da richiedere la dialisi sia molto basso (ad es. tra lo 0,1% e lo 0,3% dei pazienti che eseguono procedure di cardiologia interventistica) (Liss 2006), l'insorgenza di insufficienza renale a seguito dell'esposizione del MdC iodato è stata associata ad un eccesso di morbidità e mortalità (McCullough 1997; Gruberg 1989; Rihal 2002). Le procedure associate con maggior frequenza allo sviluppo di CIN sono la coronarografia e la TC con uso di MdC iodato; il sempre più intensivo utilizzo di queste metodiche, l'incremento dei nuovi casi di insufficienza renale e l'aumento dell'età media della popolazione ci fanno ritenere probabile un conseguente incremento di incidenza di CIN.

b. Dati sull'attività diagnostica ed interventistica con impiego di MdC iodato nell'ospedale

Attraverso i dati sull'attività svolta dalle strutture dell'azienda, disponibili attraverso il Controllo di Gestione, si calcola che nel corso del 2007 siano state eseguite complessivamente oltre 50.000 procedure diagnostiche o interventistiche con MdC, la maggior parte su pazienti ricoverati. La distribuzione delle procedure per tipologia di pazienti è descritta nella tabella seguente.

Tipologia di pazienti:	N° di esami/procedure	%
• esterni	21.954	43.4
• ricoverati in ospedale	26.019	51.4
• afferenti al pronto soccorso (non ricov.)	794	1.6
• ricoverati presso altre strutture	1.842	3.6
Totale	50.609	100.0

Il numero di casi di insufficienza renale con necessità di dialisi potenzialmente attribuibili all'esposizione a MdC per esami e procedure eseguite nel nostro ospedale è verosimilmente basso, ma sufficiente per meritare l'impiego delle misure di prevenzione più efficaci per ridurlo al minimo. Se si ipotizza un rischio dello 0.2% per le procedure che impiegano volumi elevati di MdC (pari a circa 12.000 all'anno), ed un rischio molto più basso (ad es. dello 0.02%) per il resto degli esami con MdC, si ottiene una stima di almeno 30 casi per anno.

1.3 Obiettivi e destinatari delle linee guida

Obiettivi

Attraverso questa linea guida, che incorpora le migliori evidenze scientifiche sulla valutazione del rischio di nefropatia da mezzo di contrasto e sulle misure per ridurre tale rischio, si intende:

- migliorare l'identificazione dei pazienti a rischio di nefropatia da mezzo di contrasto
- migliorare l'appropriatezza delle decisioni sul tipo di indagine diagnostica o procedura più appropriata per i pazienti a rischio di CIN
- migliorare l'appropriatezza delle misure per ridurre il rischio di nefropatia da mezzo di contrasto.

Pazienti a cui è indirizzata la LG

Pazienti ricoverati che devono eseguire esami o procedure con mezzo di contrasto iodato.

Pazienti ambulatoriali che devono eseguire esami con mezzo di contrasto iodato.

Personale sanitario interessato

Tutti i medici ed infermieri dell'ASO S. Giovanni Battista di Torino coinvolti nella gestione di pazienti che eseguono esami con mezzo di contrasto iodato.

Medici di medicina generale e specialistica che inviano pazienti nelle radiologie di questo ospedale.

1.4 Metodi di elaborazione della linea guida

La metodologia impiegata ha seguito le indicazioni del "Manuale Metodologico per l'Elaborazione di Linee Guida Aziendali – Giugno 2003, prodotto dal Gruppo EBM di questa azienda (www.molinette.piemonte.it/lineeguida o <http://www.cpo.it/lineeguida.htm>). In particolare, gli elementi principali sono stati:

- discussione e approvazione del progetto da parte della Direzione Sanitaria
- costituzione di un gruppo di lavoro multiprofessionale e multidisciplinare
- ricerca e valutazione di linee guida sull'argomento e adattamento locale di una Linea Guida aggiornata e di buona qualità.

Il gruppo di lavoro, valutate le LG disponibili sull'argomento, ha deciso di basare principalmente il documento sulle LG della Canadian Association of Radiologists:

- Guidelines for the prevention of contrast induced nephropathy. 2007 (www.car.ca/en/about/standards/library/Nephropathy.pdf)

Sono inoltre stati consultati i seguenti documenti:

- Society for Cardiovascular Angiography and Intervention (Schweiger 2007)
- Societe Française de Radiologie : preventing iodinated contrast media induced renal failure (http://www.sfnnet.org/Sitewebpub.nsf/PageAccueil?ReadForm&URL=/Sitewebpub.nsf/TECHDOCPARCLEF/08198_O?OpenDocument&SRV=)
- European Society of Urogenital Radiology : ESUR Guidelines on contrast media (http://www.esur.org/fileadmin/Guidelines/ESUR_2007_Guideline_6_Kern_Ubersicht.pdf)
- Rudnick MR, Tumlin JA. Prevention of radiocontrast media-induced acute kidney injury (acute renal failure). UpToDate 2007 version 15.2, last accessed 18/07/'07
- Stacul F e al. on behalf of the CIN Consensus Working Panel. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. Am J Cardiol 2006;98[suppl]:59K-77K
- Barret BJ et al. Preventing nephropathy induced by contrast medium. N Engl J Med 2006;354:379-86.
- Tepel M et al. Contrast-induced nephropathy. A clinical and evidence-based approach. Circulation 2006;113:1799-1806
- Gruppo di lavoro SIRM-SIN-AINR. Fibrosi nefrogenica sistemica: raccomandazioni per l'uso degli agenti di contrasto a base di gadolinio (30.10.2007). (www.sirm.org/professione/pdf_lineeguida/NSF_Finale.pdf).

I.5 Gradazione delle raccomandazioni

Si è deciso di utilizzare il metodo di gradazione delle raccomandazioni basato sul sistema adottato dall'American College of Chest Physicians (Guyat 2006) cui è stata aggiunta la categoria Buona Pratica Clinica (BPC): questa identifica delle indicazioni che il gruppo ritiene importanti anche se non è possibile formulare delle raccomandazioni specifiche. Questo schema è stato utilizzato anche per le raccomandazioni originali prodotte dal gruppo di lavoro; tali raccomandazioni sono state evidenziate con la sigla "GdL".

(segue nella pagina successiva)

Grado	Rapporto Rischio/Beneficio	Qualità Metodologica delle Prove	Implicazioni
1A	Chiaro	RCT senza limiti importanti o evidenza schiacciante da studi osservazionali	Raccomandazione forte; può essere applicata alla maggior parte dei pazienti in quasi tutte le circostanze, senza limitazioni
1B	Chiaro	Basata su studi randomizzati con limiti importanti (risultati inconsistenti, problemi di metodo, ecc) o evidenza molto forte da studi osservazionali	Raccomandazione forte; può essere applicata alla maggior parte dei pazienti in quasi tutte le circostanze, senza limitazioni
1C	Chiaro	Studi osservazionali o serie di casi	Raccomandazione forte ma può cambiare se compaiono nuove prove di migliore qualità
2A	Non Chiaro	RCT senza limiti importanti o evidenza schiacciante da studi osservazionali	Raccomandazione debole; la decisione dipende dalle circostanze, preferenze dei pazienti o valori della società
2B	Non Chiaro	Basata su studi randomizzati con limiti importanti (risultati inconsistenti, problemi di metodo, ecc) o evidenza molto forte da studi osservazionali	Raccomandazione debole; la decisione dipende dalle circostanze, preferenze dei pazienti o valori della società
2C	Non Chiaro	Studi osservazionali e serie di casi	Raccomandazione molto debole; altre alternative possono essere egualmente ragionevoli
BPC	Buona pratica clinica: sono indicazioni che il gruppo ritiene importanti anche se non è possibile formulare delle raccomandazioni specifiche		

1.6 Implementazione e monitoraggio

Implementazione

Per facilitare la diffusione, la conoscenza e la corretta applicazione di questa LG sono state previste:

- Presentazione in Aula Magna
- Diffusione del documento a tutte le strutture dell'azienda
- Preparazione di un foglio riassuntivo, utilizzabile anche come poster; da distribuire in tutti i reparti di degenza, DH, ambulatori e radiologie
- Utilizzo di reminder elettronico collegato con MedTrak/Trakcare; in breve, ogni volta che viene richiesto un esame che prevede l'utilizzo di mezzo di contrasto compare un messaggio che ricorda i punti essenziali della linea guida
- Progetto di "audit and feedback" (utilizzando i dati raccolti durante il monitoraggio)

Monitoraggio

La valutazione di efficacia del progetto sarà basata sulla valutazione dell'appropriatezza della valutazione del rischio e della profilassi dei pazienti che eseguono procedure con MdC a rischio. In considerazione della peculiarità del problema, tale da rendere poco efficiente una valutazione delle cartelle cliniche si è deciso di chiedere la collaborazione dei radiologi per la raccolta dei dati attraverso una scheda da com-

pilare al momento dell'esecuzione dell'esame. I dati che verranno raccolti permetteranno di valutare:

- La corretta valutazione del rischio di CIN
- L'appropriatezza delle misure di profilassi

2. Fattori di rischio della nefropatia da mezzo di contrasto

2.1 Fattori di rischio

Il singolo fattore di rischio più importante per lo sviluppo di CIN è l'IRC che da sola aumenta il rischio di 20 volte (Rudnick 1995); i pazienti con IRC e diabete hanno il rischio più alto, e il 50% sviluppa CIN (Manse 1990). I pazienti con normale funzione renale hanno un rischio di sviluppare CIN trascurabile anche se diabetici (Parfrey 1989; Rudnick 1995).

L'incidenza di un aumento significativo dei valori di Cr (>1 mg/dl) aumenta con la coesistenza di più fattori di rischio e/o la severità dei singoli fattori di rischio (Marenzi 2004; Rich 1990; Bartholomew 2004); ad esempio in un paziente con una Cr di 1,5 – 4 mg/dl come unico FdR, l'incidenza di CIN varia dal 4 all'11%, ma aumenta sino al 40% in presenza di diabete, o disidratazione o studi radiologici ravvicinati (<72 ore) o grave scompenso cardiaco. (Tab 1) (Parfrey 1989; Rudnick 1995; Schwab 1989; Cigarroa 1989).

FdR Modificabili	FdR non modificabili
Volume di MdC iodato	Insufficienza renale cronica
Disidratazione	Diabete
Farmaci nefrotossici concomitanti	Shock/Ipotensione
Recente somministrazione di MdC iodato	Età avanzata (>75 aa)
	Scompenso cardiaco avanzato

Tratta da: Schweiger 2007

2.2 Stratificazione dei pazienti per livello di rischio

La misurazione della Cr è la singola misurazione più importante per l'identificazione dei pazienti a rischio di CIN (Parfrey 1989). Poiché il valore della Cr riflette sia la produzione muscolare che l'escrezione renale, basarsi esclusivamente sul valore di Cr senza considerare la massa muscolare può condurre ad una stima della funzione renale erronea.

Infatti, soprattutto nei pazienti anziani, vi può essere una riduzione del filtrato glomerulare in presenza di valori di creatinina ancora in range di norma. La valutazione del filtrato glomerulare, stimata dal valore della Cr e da altri dati (peso, età, sesso) mediante delle semplici formule (MDRD, Cockcroft-Gault) è un indice più accurato della funzione renale rispetto al solo valore della Cr. (Tab 2, Tab 3) (Cockcroft 1976; Levey 1999). In particolare la MDRD modificata $[(175 \times Cr^{-1,154}) \times (età^{-0,203})] \times (0,742 \text{ se femmina})$ può essere facilmente calcolata in modo automatico dal laboratorio. Nel protocollo operativo vengono forniti i siti web dove il calcolo del GFR secondo queste formule viene computato immediatamente.

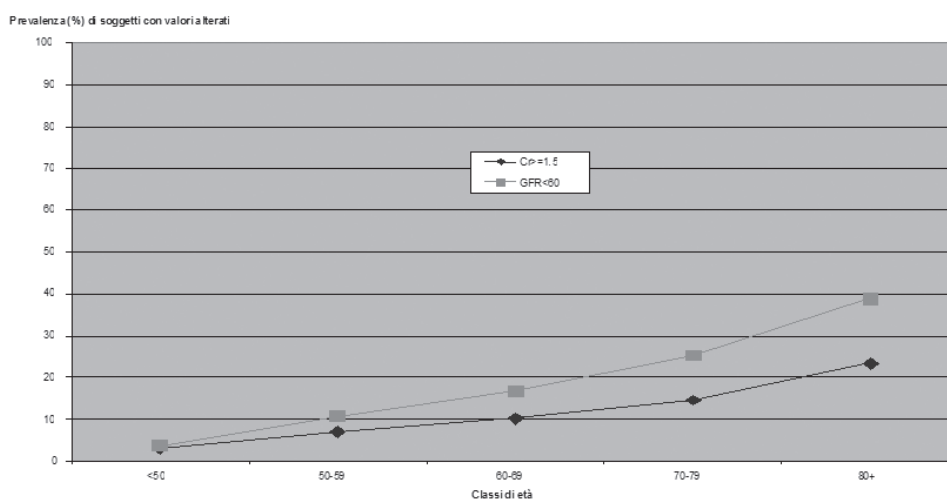
In alcuni casi la misurazione della Cr prima di un esame radiologico può essere poco pratica (ad esempio nei pazienti ricoverati in PS); è però possibile identificare i pazienti a rischio di sviluppare CIN sulla base della presenza di alcuni FdR (Tab 1) (Bartholomew 2004; Mehran 2004; Rich 1990). In uno studio di 2034 pazienti ambulatoriali consecutivi solo lo 0,1% di quelli senza FdR ha sviluppato una CIN (Tippins 2000).

I dati disponibili presso la nostra Azienda consentono di stimare la prevalenza di pazienti afferenti al nostro ospedale con valori di GFR moderatamente o gravemente ridotti e di quantificare le differenze tra i risultati misurati di creatinina con i valori stimati di GFR con la formula MDRD (cfr tabella e grafici seguenti).

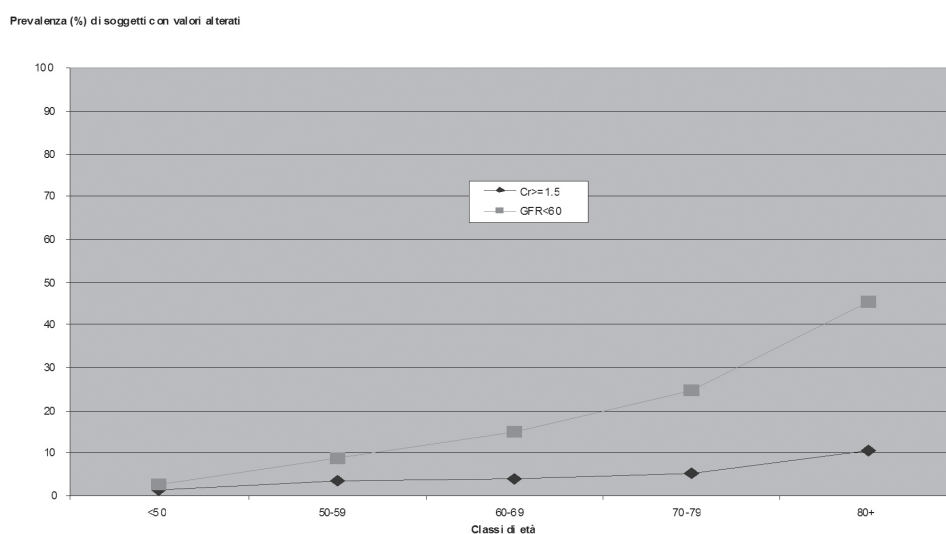
2. FATTORI DI RISCHIO DELLA NEFROPATIA DA MEZZO DI CONTRASTO

Creatinina		GFR			Totale
		<30	30-60	>60	
<1.5	N	0	2.267	23.493	25.760
	% riga	0.00	8.80	91.20	100.00
	% colonna	0.00	70.82	99.99	93.35
>=1.5	N	899	934	2	1835
	% riga	48.99	50.90	0.11	100.00
	% colonna	100.00	29.18	0.01	6.65
Totale	N	899	3201	23.495	27.595
	% riga	3.26	11.60	85.14	100.00
	% colonna	100.00	100.00	100.00	100.00

a. Maschi



b. Femmine



Nel complesso, su un campione random di 27595 soggetti (14120 maschi, 13475 femmine) per i quali è stata determinata la Cr i risultati del confronto con i valori di GFR degli stessi soggetti consentono di fare alcune osservazioni. In particolare, se si considera la stima del GFR<60 una misura più valida

2. FATTORI DI RISCHIO DELLA NEFROPATIA DA MEZZO DI CONTRASTO

della ridotta funzionalità renale (gold standard) rispetto alla quale misurare la performance della Cr, si può dire:

- la proporzione di soggetti da considerare "a rischio" di CIN è più che doppia se si utilizza il valore di GFR<60 (4100 soggetti, pari a 14.86%) rispetto al valore di Cr >= 1.5 (1835 soggetti, pari a 6.65%);
- su 25760 soggetti con valori apparentemente normali di Cr<1.5, 2267 (8.80%) hanno un valore di GFR<60;
- su 1835 soggetti con Cr >=1.5, valori di GFR >60 sono praticamente assenti (0.11%);
- su 1835 soggetti con Cr >=1.5, il 50% circa ha valori di GFR <30.

In altri termini si può dire che:

- la sensibilità della Cr con soglia >= 1.5 nel riconoscere soggetti a rischio (con GFR<60) è del 44.7% (1835/4100), mentre la specificità è elevatissima (23493/23495, >99.99%);
- la proporzione di soggetti falsi negativi, cioè non riconosciuti come "a rischio" dalla Cr <= 1.5, aumenta considerevolmente con l'aumentare dell'età;
- a parità di età, la prevalenza di soggetti con valori di Cr >=1.5 è maggiore nei maschi rispetto alle femmine, ma questa differenza viene completamente annullata se si considera come soglia il GFR<60.

Sulla base di queste evidenze il gruppo di lavoro ha concordato con la SC Biochimica Clinica di prevedere di routine il calcolo del GFR sulla base del valore misurato di Cr con la formula MDRD e di includere anche questo risultato nel referto.

Tab.1 FdR per alterazione della funzione renale acuta o cronica e/o sviluppo di CIN

Diabete
Patologia renale o monorene
Sepsi o ipotensione acuta
Disidratazione o contrazione del volume
Età >75 aa
Precedente chemioterapia
Trapianto d'organo
Patologie cardiovascolari (ipertensione, scompenso cardiaco, arteriopatia periferica e/o coronarica)
Esposizione a farmaci nefrotossici: diuretici dell'ansa, FANS, anfotericina B, aminoglicosidi, vancomicina, immunosoppressori, chemioterapici (oncologici)
AIDS
Traumi maggiori recenti

Tratto da: *Can Ass Rad* 2007

Tab 2. Misura del GFR (ml/min)

MDRD modificata (http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/orig_con.htm): $[(175 \times Cr^{-1,154}) \times (età^{-0,203})] \times (0,742 \text{ se femmina})$
Cockcroft-Gault (http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi): <ul style="list-style-type: none"> • femmine: $(140 - età) \times \text{Peso Corporeo(Kg)} / (72 \times Cr) \times 0,85$ • maschi: $(140 - età) \times \text{Peso Corporeo(Kg)} / (72 \times Cr)$

2. FATTORI DI RISCHIO DELLA NEFROPATIA DA MEZZO DI CONTRASTO

Tab 3. Stratificazione del rischio sulla base del GFR e della creatinina

GFR > 60 ml/min: rischio di CIN estremamente basso, non è necessaria profilassi o follow-up
GFR 30-60 ml/min: moderata riduzione delle funzione renale, rischio di CIN basso-moderato
GFR < 30 ml/min: grave riduzione della funzione renale normale, rischio di CIN alto
Creatinina \geq 1,5 mg/dl: riduzione della funzione renale variabile, rischio di CIN variabile da moderato a alto; è possibile che un numero variabile di pazienti con GFR compreso tra 30 e 60 ml/min non venga identificato (donne, anziani)

Raccomandazioni

I pazienti con un'alterazione della funzione renale ($Cr > 1,5$ mg/dl o $GFR < 60$ ml/min) sono a rischio di CIN; tale rischio aumenta con la presenza di altri FdR (Tab 1)

1	Quando si richiede un esame radiologico con MdC si raccomanda di valutare se il paziente è a rischio di CIN per poter attuare una adeguata profilassi oppure per impiegare metodiche diagnostiche alternative (GdL)	IC
2	Per valutare in modo più accurato il rischio di CIN si consiglia di utilizzare i valori di GFR (ml/min); per il calcolo del GFR a partire dai valori di Cr può essere utilizzata una delle formule consigliate (Tab 2 e Tab 3). Se non si esegue il calcolo del GFR, per prudenza e ai fini della profilassi della CIN, i pazienti con $Cr \geq 1,5$ mg/dl devono essere considerati con un GFR <30 ml/min (GdL)	BPC
3	Il valore della Cr (e GFR) dovrebbe essere ottenuto nei 3 mesi precedenti l'esecuzione di un esame radiologico con MdC in un paziente ambulatoriale stabile, e che in tale arco di tempo non ha effettuato variazioni nella sua abituale terapia (Can Ass Rad 2007)	BPC
4	Il valore della Cr (e GFR) dovrebbe essere ottenuto nei 7 giorni precedenti l'esecuzione di un esame radiologico con MdC in un paziente ricoverato stabile (Can Ass Rad 2007)	BPC
5	La valutazione della Cr (e GFR) dovrebbe essere il più recente possibile nel paziente instabile o con problemi in evoluzione (Can Ass Rad 2007)	BPC
6	Nei pazienti in cui non è possibile ottenere il valore della Cr (e GFR) in tempo utile, ad esempio nei pazienti in PS, la presenza di più FdR può indicare i pazienti a rischio di riduzione del filtrato e quindi di CIN (GdL)	BPC

3. Misure preventive

3.1 Riduzione dei fattori di rischio

Farmaci nefrotossici

Nei pazienti con GFR <60 ml/min si dovrebbero sospendere i farmaci nefrotossici, se possibile 2-3 giorni prima dell'esame.

I diuretici, se le condizioni cliniche del paziente lo permettono, dovrebbero essere sospesi il giorno dell'esame ed il precedente.

Gli ace-inibitori possono essere proseguiti ma si consiglia di non variare le dosi o iniziare il farmaco nel periodo immediatamente precedente e seguente l'esame con MdC (Schweiger 2007).

Ci dovrebbe essere un intervallo di almeno 7 giorni tra il termine di una chemioterapia (specialmente se contenente derivati del platino) e l'esecuzione di un esame con MdC.

Biguanidi

Non sono farmaci nefrotossici ma, in caso di insufficienza renale, si possono accumulare e determinare acidosi lattica; si raccomanda pertanto che, nei pazienti con GFR<60 ml/min, il farmaco sia sospeso al momento dell'esecuzione dell'esame e non sia assunto per almeno 48 ore e solo se la funzione renale rimane stabile. Nei pazienti con normale funzione renale (GFR >60 ml/min) si consiglia la sospensione solo in caso di infusioni di grossi volumi di MdC iodato (>100 ml). Tutti i documenti concordano con questo approccio tranne il documento ESUR che consiglia la sospensione 48 ore prima dell'esame.

Mezzi di Contrasto

1. Scelta del mezzo di contrasto

Una revisione sistematica della letteratura condotta da Barret nel 1993 aveva evidenziato una minor incidenza di CIN con l'utilizzo di mezzi di contrasto a bassa osmolarità (600-850 mosmol/kg) rispetto a quelli ad alta osmolarità (1500-1800 mosmol/kg); il beneficio era tuttavia ristretto ai pazienti in cui il MdC era somministrato per via intra-arteriosa e in quelli con riduzione del GFR (<70 ml/min)(Barret 1993). Tale dato era stato confermato da due ulteriori RCT (Hill 1993, Rudnick 1995): solo i pazienti con insufficienza renale cronica, soprattutto se diabetici, traevano vantaggio dall'utilizzo di un MdC con bassa osmolarità. Dopo la pubblicazione di un piccolo RCT (Aspelin 2003) che aveva evidenziato, in pazienti ad alto rischio, la minor nefrotossicità di un MdC iso-osmolare (iodixanolo) rispetto al MdC a bassa osmolarità (ioexolo), l'interesse si è spostato sull'utilizzo di MdC iso-osmolari. Tre revisioni sistematiche (Solomon 2005; Solomon 2006; Sharma 2005) non hanno evidenziato differenze di nefrotossicità tra MdC iso-osmolari e MdC a bassa osmolarità. Una metanalisi (16 RCT in doppio cieco, con dati individuali di 2727 pazienti) ha evidenziato che i MdC iodati iso-osmolari (290 mosmol/kg) sono associati ad una minor nefrotossicità (misurata come incremento della Cr entro 72 ore) rispetto ai MdC a bassa osmolarità; il beneficio era maggiore nei pazienti a rischio più alto (IRC associata a diabete) (McCullough 2006). Anche questa metanalisi, condotta su un database della ditta produttrice dello iodixanolo, è stata oggetto di critiche metodologiche (Detrenis 2007). Negli ultimi 2 anni sono stati pubblicati alcuni studi che hanno valutato l'uso di MdC iso-osmolari versus MdC a bassa osmolarità sia per via endovenosa (Thomsen 2008; Nguyen 2008; Kuhn 2008) che per via intra-arteriosa (Jo 2006; Solomon 2007; Juergens 2008). I risultati sono discordanti e non permettono di trarre conclusioni, inoltre molti di questi studi (CARE, RECOVER) sono stati criticati per problemi metodologici (Anselmino 2008; Locatelli 2008; Deray 2007).

Un registro svedese (57925 pazienti, 23 ospedali) ha valutato il danno renale clinico (riospedalizzazione per insufficienza renale o necessità di dialisi) dopo una procedura cardiaca (coronarografia o PCI) (Liss

2006). Questo registro ha evidenziato un'incidenza di danno renale clinicamente significativo maggiore nei pazienti trattati con il MdC iso-osmolare iodixanolo rispetto a MdC a bassa osmolarità, anche nei pazienti con insufficienza renale pre-esistente o diabete; inoltre gli ospedali che avevano sostituito il MdC con quello iso-osmolare hanno avuto un raddoppio dei casi di danno renale dopo le procedure cardiache. I risultati di questo lavoro, trattandosi di uno studio osservazionale e quindi con maggiori probabilità di bias, devono essere trattati con cautela.

Il capitolo di UpToDate sulla prevenzione della CIN (Rudnick 2007) raccomanda, per i pazienti ad alto rischio, di non utilizzare mezzi di contrasto ad elevata osmolarità (1A) e suggerisce l'utilizzo di mezzi di contrasto iso-osmolari (2B). Le linee guida ACC/AHA (Anderson 2007), nei pazienti con insufficienza renale, raccomandano l'uso dei MdC iso-osmolari (1A). Le linee guida dell'Associazione dei radiologi canadesi (Can Ass Rad 2007) raccomandano di evitare i MdC ad elevata osmolarità e consigliano l'utilizzo di MdC iso-osmolari o a bassa osmolarità. Anche le linee guida della National Kidney Foundation (KDOQI 2007) consigliano di considerare l'utilizzo di materiale contrastografico iso-osmolare o non ionico.

In base ai dati finora pubblicati si possono trarre le seguenti conclusioni:

- i MdC iodati ad elevata osmolarità dovrebbero essere evitati
- per quanto riguarda la scelta tra MdC iso-osmolari e MdC a bassa osmolarità, i dati disponibili non sembrano al momento tali da permettere di raccomandare un MdC rispetto ad un altro.

Nella tabella sottostante sono riportati i tipi e le quantità di MdC consumati nella nostra Azienda (dati forniti dalla SC Programmazione e Controllo di Gestione e dalla Farmacia).

Mezzi di contrasto:	Litri	%
IOMERON 400	1.676	38,6
VISIPAQUE 320	1.300	29,9
ULTRAVIST 370	485	11,2
OPTIRAY 300	420	9,7
XENETIX 350	298	6,9
OPTIRAY 350	165	3,8
TOTALE	4.343	100.0

2 Volume del mezzo di contrasto

Alcuni studi osservazionali hanno evidenziato che il volume di MdC iodato è un fattore di rischio per la CIN e che dosi inferiori ai 30 ml per gli esami diagnostici e <100 ml per le procedure interventistiche riducono il rischio di CIN (Mehran 2004; Rihal 2002); dosi più alte di 5 ml x peso(Kg)/Cr(mg/dl) aumenterebbero significativamente il rischio di dialisi (Freeman 2002). Intuitivamente, meno MdC iodato si utilizza più basso è il rischio di CIN; non esistono, tuttavia, studi che testino questa ipotesi.

Tutti i documenti consigliano di utilizzare, quando possibile, metodiche che non usino MdC; se ciò non è possibile viene consigliato di utilizzare la più bassa dose di MdC iodato possibile e di non eseguire ulteriori esami che comportino l'uso di MdC iodato a distanza inferiore alle 48-72 ore (Taliercio 1986).

3 Gadolinio

La RM con MdC paramagnetico (principalmente gadolinio) a basse dosi non è associata a nefrotossicità ed è stata per lungo tempo consigliata come alternativa ad altre metodiche di imaging che utilizzano MdC iodato, particolarmente nei pazienti con insufficienza renale o con allergia al MdC iodato.

Recentemente stanno emergendo dati (case reports, serie di pazienti) che associano l'uso del gadolinio con la comparsa di danno renale, in particolare quando utilizzato a dosi alte (> 0,3 mmol/kg) come mezzo di contrasto durante l'angiografia digitale (DSA) (Ergun 2006; Sam 2003). Il suo uso non è pertanto raccomandato (Thomsen 2002)

Inoltre, la somministrazione di gadolinio nei pazienti con insufficienza renale moderata-grave (GFR <30

ml/min) è stata associata alla fibrosi sistemica nefrogenica, una patologia estremamente invalidante e potenzialmente letale (The International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research; Marckmann 2006).

Il documento tratto da UptoDate raccomanda di non utilizzare mezzi di contrasto contenenti gadolinio nei pazienti con GFR < 30 ml/min o nei pazienti in dialisi; non è chiaro che comportamento seguire nei pazienti con GFR compreso tra 30 e 60 ml/min (Miskulin 2007). Il documento ESUR (ESUR Gadolinium 2007) raccomanda di valutare attentamente il rapporto rischio beneficio derivante dall'uso della RM con MdC a base di gadolinio soprattutto nei pazienti a rischio maggiore (trapiantati di fegato, neonati e pazienti con ridotta funzione renale); nei pazienti con GFR < 30 ml/min si consiglia di utilizzare sempre la dose più bassa possibile di MdC e di non superare la dose di 0,3 mmol/kg.

Le agenzie internazionali di vigilanza sul farmaco hanno rivolto particolare attenzione a questo problema e l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), in linea con esse, ha aggiornato il foglio illustrativo per tutti i MdC a base di gadolinio.

Raccomandazioni per tutti i pazienti con GFR < 60 ml/min o Cr ≥ 1,5 mg/dL

7	Se possibile evitare l'uso di metodiche che necessitino dell'uso di MdC (GdL)	BPC
8	Se possibile evitare o sospendere i farmaci nefrotossici 48 ore prima della somministrazione di MdC iodato (GdL) <ul style="list-style-type: none"> • I farmaci nefrotossici dovrebbero essere sospesi nelle 48 ore precedenti l'esame; mentre alcuni farmaci (es. i FANS) possono essere sospesi senza problemi per altri la decisione deve essere individualizzata (aminoglicosidi, vancomicina, anfotericina B, ecc) • Si consiglia di non iniziare o variare la dose degli ace-inibitori o dei sartani nel periodo immediatamente precedente e seguente l'uso di MdC • I diuretici (in particolare la furosemide) dovrebbero essere sospesi il giorno dell'esame ed il precedente. La decisione di sospendere il diuretico deve essere individualizzata in particolare nei pazienti con grave scompenso cardiaco, cirrosi scompensata o sindrome nefrosica • Se possibile il MdC non dovrebbe essere utilizzato nei 7 giorni seguenti una chemioterapia (soprattutto se a base di derivati del platino) • Le biguanidi dovrebbero essere sospese al momento dell'esecuzione dell'esame e reintrodotte dopo almeno 48 ore e solo se la funzione renale rimane stabile 	BPC
9	Si raccomanda l'utilizzo di MdC iodati a bassa osmolarità o quelli iso-osmolari. Al momento non è possibile raccomandare un MdC iodato rispetto ad un altro (Can Ass Rad 2007)	IB
10	Si consiglia di utilizzare il più basso volume di MdC possibile compatibile con un esame di buona qualità (GdL)	BPC
11	Si consiglia di non ripetere l'iniezione di MdC nelle successive 72 ore (GdL)	BPC
12	L'uso di MdC a base di gadolinio negli esami a raggi X (angiografie, ecc) invece dei MdC iodati per ridurre il rischio di CIN è controindicato quindi non è raccomandato (SIRM-SIN-AINR)	IC
13	Si raccomanda cautela nell'impiego di MdC a base di gadolinio nei soggetti con funzione renale compromessa, nei soggetti che devono essere sottoposti a trapianto di fegato, nei neonati e nei bambini sotto l'anno di età (SIRM-SIN-AINR). In tali pazienti il vantaggio atteso dall'esecuzione dell'esame rispetto al possibile rischio di fibrosi sistemica nefrogenica deve essere valutato attentamente (GdL)	IC

Raccomandazioni per i pazienti con GFR <30 ml/min

14 Non è raccomandato l'uso di MdC a base di gadolinio nei pazienti con GFR < 30 ml/min, nei soggetti che devono essere sottoposti a trapianto renale e nei pazienti in dialisi (SIRM-SIN-AINR) **IB**

3.2 Espansione del volume circolante

L'espansione del volume è universalmente accettata come la singola misura più importante da effettuare prima di somministrare un MdC iodato; tutte le linee guida concordano su questo punto, pur non essendo mai stato formalmente provato con uno studio randomizzato. Quale sia la migliore soluzione da utilizzare e il protocollo di somministrazione non è, invece, così chiaro.

Tipo di soluzione

La soluzione fisiologica (NaCl 0,9%) sembra essere più efficace della soluzione ipotonica (NaCl 0,45%) come evidenziato da un RCT coinvolgente 1620 pazienti (Mueller 2002) e tutte le LG la consigliano. Tre recenti RCT hanno mostrato un vantaggio della soluzione isotonica di bicarbonato (154 mEq/l di NaHCO₃) rispetto alla soluzione fisiologica (154 mEq/l di NaCl) (Merten 2004; Briguori 2007; Recio-Mayoral 2007); pur con i limiti di questi studi (nello studio RENO il gruppo di controllo ha ricevuto l'idratazione solo dopo la procedura, nel REMEDIAL e nello studio di Merten l'aggiunta di 1-2 pazienti con CIN nel gruppo "bicarbonato" avrebbe cambiato il risultato) sembra ci sia un vantaggio nell'uso della soluzione di bicarbonato isotonica. Tutti i documenti, tranne UptoDate, sono stati pubblicati prima della pubblicazione degli studi RENO e REMEDIAL e pertanto le loro indicazioni potrebbero risentire di ciò. Il documento della Societe Française de Radiologie e della Canadian Association of Radiologists consigliano l'uso di una delle due soluzioni isotoniche (NaCl o NaHCO₃), il documento tratto da UptoDate consiglia l'uso del bicarbonato.

Protocollo di somministrazione

Il documento della "Canadian Association of Radiologists" propone i seguenti schemi:

- **Pazienti ricoverati:** NaCl 0,9% a 1 ml/kg/ora nelle 12 ore precedenti l'esame e per le 12 ore seguenti l'esame (Trivedi 2003)
- **Pazienti che devono essere idratati per una procedura da eseguirsi nello stesso giorno:** NaCl 0,9% o NaHCO₃ 1,4% a 1-2 ml/kg/ora, nelle 3-6 ore antecedenti la procedura e nelle 6 ore successive alla procedura (Mueller 2002; McCullough 2005); a seconda del peso del paziente, devono essere infusi almeno 300-500 ml di idratazione ev prima della procedura.
- **Protocollo abbreviato con NaHCO₃:** NaHCO₃ 1,4% a 3 ml/kg/ora per 1 ora prima della procedura; dopo la procedura continuare per 6 ore a 1 ml/kg/ora (Merten 2004; Briguori 2007)

C'è una sostanziale omogeneità tra i consigli dei vari documenti.

CIN Working group: uguale protocollo per fisiologica, per bicarbonato attendere ulteriori dati

Societe Française de Radiologie: SF o NaHCO₃ a 100 ml/ora per 12 ore prima e 12 ore dopo l'iniezione di MdC

Society for Cardiovascular Angiography and Intervention: SF a 100-150 ml/ora iniziando almeno 3 ore prima e per 6-8 ore dopo l'iniezione di MdC; la velocità di infusione dopo l'iniezione dovrà essere aggiustata alla condizione clinica. Nei pazienti ad alto rischio può essere utilizzato NaHCO₃ a 3 ml/kg/ora per 1 ora prima della procedura; dopo la procedura continuare per 6 ore a 1 ml/kg/ora

UptoDate: 3 fl di NaHCO₃ (150 mEq) in SG 5% 850 ml a 3 ml/kg/ora per 1 ora prima della procedura; dopo la procedura continuare per 6 ore a 1 ml/kg/ora. In alternativa: NaCl 0,9% a 1 ml/kg/ora, iniziata almeno 2 ore prima ma preferibilmente 6-12 ore prima dell'iniezione di MdC iodato e continuata per 6-12 ore dopo. La durata dell'infusione dovrebbe essere proporzionale al danno renale (più lunga se il danno è maggiore).

Il gruppo di lavoro sulla base dei protocolli esaminati propone lo schema di idratazione ev presentato in Tabella 4.

Idratazione per os

E' un aspetto importante soprattutto per i pazienti ambulatoriali.

Per i pazienti **a rischio basso-moderato**, se la somministrazione di fluidi ev non è pratica o possibile, un'alternativa è costituita dall'assunzione libera di acqua e sale e dalla sospensione dei diuretici "non necessari". Viene citata un'unica voce bibliografica (Taylor 1998) e viene consigliato il seguente schema: 250-500 cc di soluzione salina (brodo salato) il giorno prima e il mattino dell'esame. L'assunzione di liquidi dovrebbe essere proseguita nelle 24 ore seguenti l'esame (Can Ass Rad 2007).

Le linee guida della Societe Française de Radiologie consigliano di tenere idratato il paziente per os (2 L di acqua ricca di sodio e bicarbonato nelle 24 ore precedenti e seguenti l'iniezione di mezzo di contrasto).

Secondo il documento di UptoDate la sicurezza e l'efficacia dell'idratazione orale o del carico di sale per la prevenzione della CIN è incerta. Vengono citati 3 RCT a supporto di queste conclusioni (Taylor 1998; Trivedi 2003; Dussol 2006), tutti con pochi pazienti (36, 53 e 153, rispettivamente) di cui 2 non hanno evidenziato differenze (Taylor e Dussol) mentre 1 ha mostrato un netto peggioramento della funzione renale nei pazienti sottoposti a idratazione per os (Trivedi). L'autore della review di NEJM non consiglia l'idratazione per os.

Il CIN Consensus Working Panel dice che i dati a supporto dell'uso dell'idratazione per os rispetto all'idratazione ev sono insufficienti (vengono citati il trial di Trivedi e quello di Taylor). Anche la review di Tepel conclude che, con i pochi dati a disposizione, l'idratazione ev sia preferibile.

Il gruppo di lavoro sulla base dei protocolli esaminati propone lo schema di idratazione per os presentato in Tabella 4.

Raccomandazioni

Pazienti con GFR >60 ml/min o pazienti con creatinina normale

15 Nei pazienti con più FdR avviati a procedure con MdC intrarterioso si può considerare l'idratazione ev (GdL) **BPC**

Pazienti con GFR < 60 ml/min o Cr ≥ 1,5 mg/dL

Pazienti con GFR compreso tra 30 e 60 ml/min

16 I pazienti non devono essere disidratati. Si raccomanda, se non esistono controindicazioni, l'idratazione orale o ev con uno degli schemi seguenti (Tab 4) (Can Ass Rad 2007) **IC**

17 Nei pazienti con FdR aggiuntivi (diabete, ecc) soprattutto se devono utilizzare il MdC intrarterioso si raccomanda, se non esistono controindicazioni, l'idratazione ev (GdL) **IC**

Pazienti con GFR <30 ml/min

18 Si raccomanda, se non esistono controindicazioni, l'idratazione per via ev con soluzioni isotoniche di NaCl o NaHCO₃ secondo uno degli schemi seguenti (Tab 4) (Can Ass Rad 2007) **IB**

19 Il tipo di soluzione ottimale non è noto con certezza; sulla base dei dati di letteratura la soluzione isotonica di NaHCO₃ sembrerebbe superiore (UpToDate) **IB**

20 Nei pazienti con frazione di eiezione ridotta o storia di scompenso cardiaco si consiglia la riduzione empirica della velocità di infusione (GdL) **BPC**

Tab 4. Protocolli di idratazione dei pazienti a rischio di CIN

Schemi di idratazione ev

NaHCO₃ 1,4% a 3 ml/kg/ora per 1 ora prima della procedura; dopo la procedura continuare per 6 ore a 1 ml/kg/ora

NaCl 0,9% a 1 ml/kg/ora, iniziata almeno 2 ore prima ma preferibilmente 6-12 ore prima dell'iniezione di MdC e continuata per 6-12 ore dopo. La durata dell'infusione dovrebbe essere proporzionale al danno renale (più lunga se il danno è maggiore)

Schema di idratazione per os

250-500 cc di soluzione salina (brodo salato o citrato di sodio [Citrosodina 3 bust in 500ml]) il giorno prima e il mattino dell'esame. L'assunzione di liquidi dovrebbe essere proseguita nelle 24 ore seguenti l'esame

3.3 Uso di farmaci

Basandosi sulle cause eziopatologiche ipotizzate (vasocostrizione, danno tubulare, danno ossidativo) sono stati testati numerosi farmaci per ridurre il rischio di CIN.

N-Acetilcisteina (NAC)

Sono stati condotti numerosi trial sull'efficacia della NAC nella prevenzione della CIN con una generale inconsistenza di risultati. Le diverse metanalisi condotte non hanno portato chiarezza in quanto mentre alcune hanno mostrato un sostanziale beneficio con riduzioni del rischio fino al 50%, altre hanno riportato riduzioni non significative o addirittura nessun beneficio (Kshirsagar 2004; Birck 2003; Alonso 2004; Pannu 2004; Liu 2005; Nallamothu 2004; Zagler 2006). Le metanalisi più rigorose (che hanno valutato l'eterogeneità esistente tra gli studi) hanno di solito evidenziato una riduzione meno spiccata e non significativa del rischio di CIN (Zagler 2006). Una recente revisione sistematica (Kelly 2007) ha analizzato 41 studi ed evidenziato una significativa riduzione del rischio (rischio relativo 0.62 [95% CI, 0.44 to 0.88]); da segnalare l'eterogeneità dei risultati e la bassa qualità metodologica degli studi.

- Dosi

La dose più frequentemente utilizzata è 600 mg/12 ore per os, di solito il giorno precedente ed il giorno dell'esame. Alcuni trial hanno evidenziato una maggior efficacia di dosi maggiori (1200-1500 mg/12 ore) rispetto alla dose standard (Briguori 2004) mentre altri non hanno dimostrato l'efficacia delle dosi più alte (Oldemeyer 2003).

- NAC per via endovenosa

I pazienti che richiedono una procedura in urgenza, e che quindi non possono assumere il farmaco il giorno precedente per os, sono stati trattati con il farmaco per via endovenosa. Gli studi riguardanti l'efficacia di questo approccio hanno dato risultati contrastanti (Webb 2004; Baker 2003; Marenzi 2006) e presentavano problemi che ne rendevano difficoltosa l'interpretazione (altre cause che potevano spiegare l'insufficienza renale nel gruppo di controllo) (Marenzi 2006).

- Conclusioni

Tutti i documenti concludono che l'efficacia della NAC è tuttora non chiara; tuttavia, in considerazione del fatto che è ben tollerata, è poco costosa e che i risultati degli studi sono generalmente orientati verso il beneficio, la NAC può essere utilizzata nei pazienti ad alto rischio alla dose di 600-1200 mg/12 ore per os associata all'espansione di volume. Basandosi sulla mancanza di evidenze convincenti e sul rischio di reazioni anafilattoidi, il documento di UpToDate ne sconsiglia invece l'uso per via endovenosa.

Altri farmaci

Per la prevenzione della CIN sono stati studiati molti farmaci, per molti di questi non è stata dimostrata l'utilità (fenoldopam, basse dosi di dopamina, nifedipina, captopril, prostaglandina E, peptide natriuretico atriale), per altri è stato invece dimostrato un peggioramento della CIN (furosemide, mannitolo) (Rudnick 2007; Stacul 2006). Per altri farmaci esistono più evidenze riguardo l'efficacia e verranno qui di seguito discussi.

- 1 Teofillina/Aminofillina

Una revisione sistematica (Bagshaw 2005), 9 studi, 585 pazienti, ha valutato l'effetto della profilassi con teofillina nei pazienti esposti a MdC. Dei 6 studi che valutavano la comparsa di CIN, 3 hanno mostrato una minor incidenza e 3 nessun effetto (OR 0,40 IC95% 0,14 – 1,16); la metanalisi ristretta ai 4 studi di miglior qualità (Jadad score >2) dava delle stime più conservative (OR 0,77 IC95% 0,29 – 2,04). Tutti i documenti esaminati, ad eccezione di quello del CIN Working Group, non ne consigliano l'uso. Nella decisione è anche considerato lo stretto margine terapeutico di questo farmaco.

- 2 Acido ascorbico

L'acido ascorbico, a causa delle sue proprietà antiossidanti, è stato studiato in un RCT che ha evidenziato una riduzione del rischio di CIN del 62% (Spargias 2004); tuttavia un recente RCT non ha evidenziato nessun vantaggio dall'uso di acido ascorbico associato a NAC (Briguori 2007). Il CIN Working Group ritiene che debba essere preso in considerazione (non era però ancora stato pubblicato il trial di Briguori), mentre il documento di UpToDate ritiene che i dati siano insufficienti per considerarne l'uso.

- 3 Statine

A causa dell'effetto benefico sulla funzione endoteliale e sul danno ossidativo è stato ipotizzato un potenziale ruolo delle statine nel ridurre la CIN. Due studi osservazionali di pazienti sottoposti a PTCA hanno evidenziato una riduzione del rischio di CIN e, nel secondo studio, anche di dialisi nei pazienti trattati con statine prima della procedura (Attallah 2004; Khanal 2005). Nessun documento, sulla base di questi studi, ne supporta l'uso con il solo scopo di ridurre il rischio di CIN.

- 4 Prostaglandina E1 (PGE1)

Uno studio pilota ha valutato l'efficacia di 3 diverse dosi di PGE1 per ridurre il rischio di CIN (Sketch 2001). Tutte le dosi testate (10, 20, o 40 ng/kg per 6 ore iniziando prima della procedura) hanno evidenziato un minor aumento dei valori di creatinina rispetto al placebo. Solo il CIN Working Group la considera una potenziale terapia.

- 5 Conclusioni

La maggior parte dei documenti non tratta l'uso di questi farmaci o non ritiene le prove di efficacia riguardanti questi farmaci sufficienti per consigliarne l'uso.

Emodialisi/emofiltrazione

L'eliminazione della sostanza che determina il danno renale, mediante emodialisi o emofiltrazione, potrebbe in teoria ridurre il rischio di CIN; alcuni studi sono stati condotti per valutare questa teoria.

Emodialisi

L'emodialisi non si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di CIN e vi sono dei dubbi di un possibile danno, come evidenziato da una recente metanalisi (Cruz 2006).

Emofiltrazione

Due studi dello stesso gruppo hanno valutato l'efficacia di questa procedura in pazienti ad elevato rischio (Cr media 3 mg/dl o ClCr < 30 ml/min, rispettivamente) per il ridurre il rischio di CIN rispetto all'infusione di fisiologica (Marenzi 2003; Marenzi 2006 (a)). Tutte e due gli studi hanno evidenziato una riduzione del rischio di CIN e dialisi; tuttavia, sono stati rilevati problemi che potrebbero inficiare la validità dei risultati (insolita alta incidenza di CIN nel gruppo controllo, pazienti nel gruppo controllo trattati in un'area meno intensiva, l'emofiltrazione rimuove la Cr e quindi "riduce la CIN") (Rudnick 2007; Klarenbach 2006).

Tutti i documenti che esaminano questa procedura sottolineano che, per una procedura così complessa, costosa, necessitante il ricovero in terapia intensiva e non scevra di rischi, vi sia la necessità di ulteriori dati prima di poterla raccomandare.

Raccomandazioni

21	Nei pazienti ad alto rischio si può considerare l'utilizzo della NAC per os alle dosi di 600-1200 mg/12 ore il giorno dell'esame ed il precedente; non sospendere o spostare un esame per permettere la somministrazione di NAC (Can Ass Rad 2007)	2B
22	L'uso di altri farmaci per ridurre il rischio di CIN, non è al momento raccomandato (GdL)	IB
23	L'emodialisi e l'emofiltrazione per ridurre il rischio di CIN non sono raccomandate (GdL)	IB
24	Nei pazienti con IRC molto grave (GFR < 15ml/min) si consiglia la consulenza nefrologica per valutare la gestione pre e post somministrazione del MdC	BPC

4. Follow-up

La gestione del paziente dopo l'esecuzione di un esame/procedura con MdC dipende dal rischio di CIN; nei pazienti a basso rischio non è richiesto nessun controllo. Nei pazienti a rischio più elevato il valore di Cr (GFR) dovrebbe essere controllato a 48-72 ore in quanto il controllo a 24 ore rischia di non identificare una significativa quota di casi di CIN. In tali pazienti anche un incremento che non supera il limite superiore della norma di creatinina (es: pre-esame Cr 1,0 e dopo 72 ore Cr 1,2) è meritevole di ulteriore controllo dopo altre 72 ore.

Quando si osserva la riduzione della funzione renale bisogna comunque considerare anche altre cause quali l'embolizzazione colesterinica, soprattutto per i pazienti sottoposti a procedure interventistiche. In tali casi è raccomandata una consulenza nefrologica.

Tutti i documenti esaminati consigliano il controllo della funzione renale a 48-72 ore per i pazienti a rischio di CIN.

Raccomandazioni

- | | | |
|----|---|------------|
| 25 | Si raccomanda che, nei pazienti a rischio di CIN, venga controllata la funzione renale dopo 48-72 ore dalla somministrazione di MdC iodato (Can Ass Rad 2007) | BPC |
| 26 | In caso di riduzione della funzione renale considerare anche altre cause (es. embolizzazione colesterinica) e consultare un nefrologo (GdL) | BPC |

5. Lista delle raccomandazioni

I pazienti con un'alterazione della funzione renale ($Cr \geq 1,5$ mg/dl o $GFR < 60$ ml/min) sono a rischio di CIN; tale rischio aumenta con la presenza di altri FdR (Tab 1)

1	Quando si richiede un esame radiologico con MdC si raccomanda di valutare se il paziente è a rischio di CIN per poter attuare una adeguata profilassi oppure per impiegare metodiche diagnostiche alternative (GdL)	IC
2	Per valutare in modo più accurato il rischio di CIN si consiglia di utilizzare i valori di GFR (ml/min); per il calcolo del GFR a partire dai valori di Cr può essere utilizzata una delle formule consigliate (Tab 2 e Tab 3). Se non si esegue il calcolo del GFR, per prudenza e ai fini della profilassi della CIN, i pazienti con $Cr \geq 1,5$ mg/dl devono essere considerati con un $GFR < 30$ ml/min (GdL)	BPC
3	Il valore della Cr (e GFR) dovrebbe essere ottenuto nei 3 mesi precedenti l'esecuzione di un esame radiologico con MdC in un paziente ambulatoriale stabile, e che in tale arco di tempo non ha effettuato variazioni nella sua abituale terapia (Can Ass Rad 2007)	BPC
4	Il valore della Cr (e GFR) dovrebbe essere ottenuto nei 7 giorni precedenti l'esecuzione di un esame radiologico con MdC in un paziente ricoverato stabile (Can Ass Rad 2007)	BPC
5	La valutazione della Cr (e GFR) dovrebbe essere il più recente possibile nel paziente instabile o con problemi in evoluzione (Can Ass Rad 2007)	BPC
6	Nei pazienti in cui non è possibile ottenere il valore della Cr (e GFR) in tempo utile, ad esempio nei pazienti in PS, la presenza di più FdR può indicare i pazienti a rischio di riduzione del filtrato e quindi di CIN (GdL)	BPC

Raccomandazioni per tutti i pazienti con $GFR < 60$ ml/min o $Cr \geq 1,5$ mg/dL

7	Se possibile evitare l'uso di metodiche che necessitino dell'uso di MdC (GdL)	BPC
8	Se possibile evitare o sospendere i farmaci nefrotossici 48 ore prima della somministrazione di MdC iodato (GdL) <ul style="list-style-type: none"> • I farmaci nefrotossici dovrebbero essere sospesi nelle 48 ore precedenti l'esame; mentre alcuni farmaci (es. i FANS) possono essere sospesi senza problemi per altri la decisione deve essere individualizzata (aminoglicosidi, vancomicina, anfotericina B, ecc) • Si consiglia di non iniziare o variare la dose degli ace-inibitori o dei sartani nel periodo immediatamente precedente e seguente l'uso di MdC • I diuretici (in particolare la furosemide) dovrebbero essere sospesi il giorno dell'esame ed il precedente. La decisione di sospendere il diuretico deve essere individualizzata in particolare nei pazienti con grave scompenso cardiaco, cirrosi scompensata o sd nefrosica • Se possibile il MdC non dovrebbe essere utilizzato nei 7 giorni seguenti una chemioterapia (soprattutto se a base di derivati del platino) • Le biguanidi dovrebbero essere sospese al momento dell'esecuzione dell'esame e reintrodotte dopo almeno 48 ore e solo se la funzione renale rimane stabile 	BPC
9	Si raccomanda l'utilizzo di MdC iodati a bassa osmolarità o quelli iso-osmolari. Al momento non è possibile raccomandare un MdC iodato rispetto ad un altro (Can Ass Rad 2007)	IB

5. LISTA DELLE RACCOMANDAZIONI

10	Si consiglia di utilizzare il più basso volume di MdC possibile compatibile con un esame di buona qualità (GdL)	BPC
11	Si consiglia di non ripetere l'iniezione di MdC nelle successive 72 ore (GdL)	BPC
12	L'uso di MdC a base di gadolinio negli esami a raggi X (angiografie, ecc) invece dei MdC iodati per ridurre il rischio di CIN è controindicato quindi non è raccomandato (SIRM-SIN-AINR)	IC
13	Si raccomanda cautela nell'impiego di MdC a base di gadolinio nei soggetti con funzione renale compromessa, nei soggetti che devono essere sottoposti a trapianto di fegato, nei neonati e nei bambini sotto l'anno di età. (SIRM-SIN-AINR) In tali pazienti il vantaggio atteso dall'esecuzione dell'esame rispetto al possibile rischio di fibrosi sistemica nefrogenica deve essere valutato attentamente (GdL)	IC

Raccomandazioni per i pazienti con GFR <30 ml/min

14	Non è raccomandato l'uso di MdC a base di gadolinio nei pazienti con GFR < 30 ml/min, nei soggetti che devono essere sottoposti a trapianto renale e nei pazienti in dialisi (SIRM-SIN-AINR)	IB
----	--	-----------

Pazienti con GFR >60 ml/min o pazienti con creatinina normale

15	Nei pazienti con più FdR avviati a procedure con MdC intrarterioso si può considerare l'idratazione ev (GdL)	BPC
----	--	------------

Pazienti con GFR < 60 ml/min o Cr ≥ 1,5 mg/dL

Pazienti con GFR compreso tra 30 e 60 ml/min

16	I pazienti non devono essere disidratati. Si raccomanda, se non esistono controindicazioni, l'idratazione orale o ev con uno degli schemi seguenti (Tab 4) (Can Ass Rad 2007)	IC
17	Nei pazienti con FdR aggiuntivi (diabete, ecc) soprattutto se devono utilizzare il MdC intrarterioso si raccomanda, se non esistono controindicazioni, l'idratazione ev (GdL)	IC

Pazienti con GFR <30 ml/min

18	Si raccomanda, se non esistono controindicazioni, l'idratazione per via ev con soluzioni isotoniche di NaCl o NaHCO ₃ secondo uno degli schemi seguenti (Tab 4) (Can Ass Rad 2007)	IB
19	Il tipo di soluzione ottimale non è noto con certezza; sulla base dei dati di letteratura la soluzione isotonica di NaHCO ₃ sembrerebbe superiore (UpToDate)	IB
20	Nei pazienti con frazione di eiezione ridotta o storia di scompenso cardiaco si consiglia la riduzione empirica della velocità di infusione (GdL)	BPC
21	Nei pazienti ad alto rischio si può considerare l'utilizzo della NAC per os alle dosi di 600-1200 mg/12 ore il giorno dell'esame ed il precedente; non sospendere o spostare un esame per permettere la somministrazione di NAC (Can Ass Rad 2007)	2B
22	L'uso di altri farmaci per ridurre il rischio di CIN, non è al momento raccomandato (GdL)	IB
23	L'emodialisi e l'emofiltrazione per ridurre il rischio di CIN non sono raccomandate (GdL)	IB
24	Nei pazienti con IRC molto grave (GFR < 15ml/min) si consiglia la consulenza nefrologica per valutare la gestione pre e post somministrazione del MdC (GdL)	BPC
25	Si raccomanda che, nei pazienti a rischio di CIN, venga controllata la funzione renale dopo 48-72 ore dalla somministrazione di MdC iodato (Can Ass Rad 2007)	BPC
26	In caso di riduzione della funzione renale considerare anche altre cause (es. embolizzazione colesterinica) e consultare un nefrologo (GdL)	BPC

6. Bibliografia

Alonso, A, Lau, J, Jaber, BL, Weintraub, A. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:1

Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE II, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2007; 116:e148–e304.

Anselmino M, Biondi-Zoccai G, Sheiban I. Letter regarding article by Solomon et al, "Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of

contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease". *Circulation*. 2008; 117(7):e166

Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ;

Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar

Non-Ionic Contrast Media Study Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*. 2003 Feb 6; 348(6):491-9.

Attallah N, Yassine L, Musial J, Yee J, Fisher K. The potential role of statins in contrast nephropathy. *Clin Nephrol* 2004; 62:273–278

Bagshaw, SM, Ghali, WA. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165:1087

Baker, CS, Wragg, A, Kumar, S, et al. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2114

Barret BJ et al. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354:379-86.

Barret BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis on the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188:171–178

Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkupati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93:1515-9

Best P, Lennon R, Ting HH, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39:1113–1119

Birck, R, Krzossok, S, Markowitz, F, Schnulle, P. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: Meta-analysis. *Lancet* 2003; 362:598

Briguori C, Colombo A, Violante A, Balestrieri P, Manganelli F, Paolo Elia P, Golia B, Lepore S, Riviezzo G, Scarpato P, et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 2004; 25:206–211

6. BIBLIOGRAFIA

- Briguori, C, Airoidi, F, D'Andrea, D, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007; 115:1211
- Canadian Association of Radiologists: Guidelines for the prevention of contrast induced nephropathy. 2007 (www.car.ca/en/about/standards/library/Nephropathy.pdf)
- Cigarroa, RG, Lange, RA, Williams, RH, Hillis, LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86:649
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41
- Cruz, DN, Perazella, MA, Bellomo, R, et al. Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:361
- Deray G. Visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(15):1668
- Detrenis S, Meschi M, Savazzi G. Contrast nephropathy: isosmolar and low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:922
- Dussol B, Morange S, Loundoun A, Auquier P, Berland Y. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2120
- Ergun, I, Keven, K, Uruc, I, et al. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:697
- ESUR (European Society of Urogenital Radiology) : ESUR Guidelines on contrast media (http://www.esur.org/fileadmin/Guidelines/ESUR_2007_Guideline_6_Kern_Ubersicht.pdf)
- ESUR guideline: gadolinium based contrast media and nephrogenic systemic fibrosis (17 July 2007) http://www.esur.org/fileadmin/NSF/NSF-ESUR_Guideline_Final.pdf
- Freeman RV, O'Donnell M, Share D, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002;90:1068–1073
- Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1542–1548
- Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal Function deterioration within 48 hrs of interventional coronary procedures in prospective trial. *Ann Intern Med* 1989;110:119–124
- Gupta R, Birnbaum Y, Uretsky BF. The renal patient with coronary artery disease. Current concepts and dilemmas. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1343–1353.
- Guyat G et al. Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines: Report From an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest* 2006;129:174-181
- Hill JA, Winniford M, Cohen MB, Van Fossen DB, Murphy MJ, Halpern EF, Ludbrook PA, Wexler L, Rudnick MR, Goldfarb S. Multicenter trial of ionic versus nonionic contrast media for cardiac angiography. The Iohexol Cooperative Study. *Am J Cardiol*. 1993;72:770-5.

6. BIBLIOGRAFIA

- Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74:243-8;
- Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, Chung WY, Joo GW, Chae IH, Choi DJ, Oh BH, Lee MM, Park YB, Kim HS. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:924-30.
- Juergens CP, Winter JP, Nguyen-Do P, Lo S, French JK, Hallani H, Fernandes C, Jepson N, Leung DY. Nephrotoxic effects of iodixanol and iopromide in patients with abnormal renal function receiving N-acetylcysteine and hydration before coronary angiography and intervention: a randomized trial. *Intern Med J*. 2008 Sep 2. [Epub ahead of print]
- KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease *AJKD* Feb 2007;Vol.49,No 2,Suppl 2
- Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta-analysis: Effectiveness of Drugs for Preventing Contrast-Induced Nephropathy. *Ann Int Med* 2008;148:284-294
- Khanal S, Attallah N, Smith DE, Kline-Rogers E, Share D, O'Donnell MJ, Moscucci M. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med* 2005;118:843– 849
- Klarenbach, SW, Pannu, N, Tonelli, MA, Manns, BJ. Cost-effectiveness of hemofiltration to prevent contrast nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Crit Care Med* 2006; 34:1044
- Kshirsagar, AV, Poole, C, Mottl, A, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:761
- Kuhn MJ, Chen N, Sahani DV, Reimer D, van Beek EJ, Heiken JP, So GJ. The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:151-7
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461–470
- Liss, P, Persson, PB, Hansell, P, Lagerqvist, B. Renal failure in 57 925 patients undergoing coronary procedures using iso-osmolar or low-osmolar contrast media. *Kidney Int* 2006; 70:1811
- Liu, R, Nair, D, Ix, J, et al. N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. A systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2005; 20:193
- Locatelli F. Letter regarding article by Solomon et al, "Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease". *Circulation*. 2008;117(7):e165
- Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990;89:615-20

- Marckmann P; Skov L; Rossen K; Dupont A; Damholt MB; Heaf JG; Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Sep; 17(9):2359-62. Epub 2006 Aug 2
- Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1780-5
- Marenzi, G, Assanelli, E, Marana, I, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354:2773
- Marenzi, G, Lauri, G, Campodonico, J, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006; 119:155 (a)
- Marenzi, G, Marana, I, Lauri, G, Assanelli, E. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349:1333
- McCullough P, Sandberg KA. Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4(suppl 5):S3-S9
- McCullough P, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med*. 1997;103:368-375
- McCullough PA, Soman SS. Contrast-induced nephropathy. *Crit Care Clin* 2005;21:261-80.
- McCullough, PA, Bertrand, ME, Brinker, JA, Stacul, F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:692
- Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393-9
- Merten, GJ, Burgess, WP, Gray, LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:2328
- Miskulin D, Gul A, Rudnick MR, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis/nephrogenic fibrosing dermopathy in advanced renal failure. *Uptodate* 15.2, accessed August 2007
- Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol* 1999;9:1602-13
- Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329-336.
- Murphy S, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11:117-182;
- Nallamothu, BK, Shojania, KG, Saint, S, et al. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med* 2004; 117:938
- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:930-6;

6. BIBLIOGRAFIA

- Nguyen SA, Suranyi P, Ravenel JG, Randall PK, Romano PB, Strom KA, Costello P, Schoepf UJ. Iso-osmolality versus low-osmolality iodinated contrast medium at intravenous contrast-enhanced CT: effect on kidney function. *Radiology*. 2008 Jul;248:97-105.
- Oldemeyer JB, Biddle WP, Wurdeman RL, Mooss AN, Cichowski E, Hilleman DE. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Am Heart J* 2003; 146:E23
- Pannu, N, Manns, B, Lee, H, Tonelli, M. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65:1366
- Parfrey, PS, Griffiths, SM, Barrett, BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; 320:143
- Recio-Mayoral, A, Chaparro, M, Prado, B, et al. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1283
- Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older: a prospective study. *Arch Intern Med* 1990;150:1237-42
- Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259-64.
- Rudnick MR, Tumlin JA. Prevention of radiocontrast media-induced acute kidney injury (acute renal failure). UpToDate 2007 version 15.2, last accessed 18/07/07
- Rudnick, MR, Goldfarb, S, Wexler, L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. *Kidney Int* 1995; 47:254
- Sam AD, 2nd, Morasch, MD, Collins, J, et al. Safety of gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency. *J Vasc Surg* 2003; 38:313
- Schwab, SJ, Hlatky, MA, Pieper, KS, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989; 320:149
- Schweiger et al. Prevention of contrast induced nephropathy: recommendation for the high risk patient undergoing cardiovascular procedures. *Catheterization and Cardiovascular Intervention* 2007;69:135
- Sharma SK, Kini A. Effect of nonionic radiocontrast agents on the occurrence of contrast-induced nephropathy in patients with mild-moderate chronic renal insufficiency: pooled analysis of the randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;65:386-93
- Sketch MH Jr, Whelton A, Schollmayer E, Koch JA, Bernink PJ, Woltering F, Brinker J, for the Prostaglandin E1 Study Group. Prevention of contrast media-induced renal dysfunction with prostaglandin E1: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Ther* 2001;8:155-162
- Societe Française de Radiologie : preventing iodinated contrast media induced renal failure (<http://www.sfrnet.org/>)
- Solomon R, Dumouchel W. Contrast media and nephropathy: findings from systematic analysis and Food and Drug Administration reports of adverse effects. *Invest Radiol*. 2006;41:651-60;

Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: A systematic review of agiographic contrast media in high risk patients. *Kidney International*. 2005;68:2256-2263

Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, Gelormini JL, Labinaz M, Moreyra AE; Investigators of the CARE Study. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*. 2007;115:3189-96

Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, Iokovis P, Greenwood, DC, Manginas A, Voudris V, Pavlides G, Buller CE, Kremastinos D, Cokkinos DV. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004;110:2837–2842

Stacul F e al. on behalf of the CIN Consensus Working Panel. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98[suppl]:59K-77K

Taliercio CP, Vlietstra RE, Fisher LD, Burnett JC. Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med* 1986; 104: 501–504

Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. Taylor et al *Chest* 1998;114:1570

Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy. A clinical and evidence-based approach. *Circulation* 2006;113:1799-1806

The International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research. <http://www.icnfd.org>; http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gadolinium_agents_20061222.htm

Thomsen HS, Morcos SK, Erley CM, Grazioli L, Bonomo L, Ni Z, Romano L; Investigators in the Abdominal Computed Tomography: IOMERON 400 Versus VISIPAQUE 320 Enhancement (ACTIVE) Study. The ACTIVE Trial: comparison of the effects on renal function of iomeprol-400 and

iodixanol-320 in patients with chronic kidney disease undergoing abdominal computed tomography.

Invest Radiol. 2008;43:170-8.

Thomsen, HS, Almen, T, Morcos, SK. Gadolinium-containing contrast media for radiographic examinations: a position paper. *Eur Radiol* 2002; 12:2600

Tippins RB, Torres WE, Baumgartner BR, Baumgarten DA. Are screening serum creatinine levels necessary prior to outpatient CT examinations? *Radiology* 2000;216:481-4

Trivedi HS, Moore H, Nasr S, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003;93:C29-34

Webb JG, Pate GE, Humphries KH, et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect. *Am Heart J* 2004; 148:422

Zagler, A, Azadpour, M, Mercado, C, Hennekens, CH. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J* 2006; 151:140

PROTOCOLLO OPERATIVO PER LA PREVENZIONE DEL DANNO RENALE DA MEZZO DI CONTRASTO

Fattori di rischio per alterazione della funzione renale acuta o cronica e/o sviluppo di CIN da MdC iodato

- Diabete
- Patologia renale o monorene
- Sepsi o ipotensione acuta
- Disidratazione o contrazione del volume
- Età >75 aa
- Precedente chemioterapia
- Trapianto d'organo
- Patologie cardiovascolari (ipertensione, scompenso cardiaco, arteriopatia periferica e/o coronarica)
- Esposizione a farmaci nefrotossici (es.: FANS, anfotericina B, aminoglicosidi, vancomicina, immunosoppressori, chemioterapici)
- AIDS
- Traumi maggiori recenti

- Il valore della Creatinina (e GFR) dovrebbe essere ottenuto nei 3 mesi precedenti l'esecuzione di un esame radiologico con MdC in un paziente ambulatoriale stabile e nei 7 giorni precedenti nei pazienti ricoverati. Nei pazienti in cui è possibile una recente modificazione della funzione renale (emodinamicamente instabili, recente chemioterapia, uso recente di farmaci nefrotossici, ecc) il dosaggio deve essere il più recente possibile
- Nei pazienti in cui non è possibile ottenere un valore di Creatinina (e GFR) in tempo utile, ad esempio nei pazienti in PS, la presenza di più FdR può indicare i pazienti a rischio di riduzione del filtrato e quindi di danno renale da mezzo di contrasto
- La stima del GFR con le formule MDRD e Cockcroft-Gault correla meglio con la funzione renale rispetto al valore della creatinina
- I pazienti con un GFR >60 ml/min sono a rischio molto basso di CIN e non richiedono nessuna profilassi o follow-up
- Nei pazienti con un GFR >60 ml/min o con creatinina normale che sono sottoposti ad una procedura con MdC intraarterioso si può considerare l'idratazione ev
- Poiché il 50% dei pazienti con Creatinina $\geq 1,5$ mg/dl ha un GFR <30 ml/min, per prudenza e ai fini della profilassi della CIN questi pazienti vanno considerati come se avessero tutti un GFR <30 ml/min
- I pazienti con GFR <60 ml/min o creatinina $\geq 1,5$ mg/dL sono considerati a rischio e sono raccomandate le seguenti misure di profilassi:

Raccomandazioni per i pazienti con GFR <60 ml/min o Creatinina $\geq 1,5$ mg/dl

- Considerare esami che non richiedano l'uso di MdC iodato
- Quando possibile sospendere i farmaci nefrotossici per 48 ore prima del MdC iodato (diuretici ansa, FANS, aminoglicosidi, ecc). Evitare l'inserimento o modifiche del dosaggio di ACE-inibitori o ARB (sartani)
- Sospendere la metformina al momento dell'esame e ricominciarla dopo 48 ore solo se la funzione renale è stabile
- Allertare il dipartimento di radiologia e concordare data e ora dell'esame
- Se possibile evitare di ripetere esami con mezzo di contrasto entro 72 ore
- Per i pazienti che devono essere sottoposti a RM con MdC a base di Gadolinio si consiglia di consultare la linea guida (cap. 3.1.3)
- Considerare l'uso di N-Acetilcisteina (600-1200 mg/12 ore per os il giorno dell'esame ed il precedente); non sospendere o ritardare l'esame per iniziare la NAC

GFR <30 ml/min o Cr $\geq 1,5$ mg/dl (rischio di CIN 30%-70%)

- NaHCO₃ isotonica ev o SF 0,9%
- Controllo della creatinina (e GFR) a 48-72 ore

GFR 30-60 ml/min (rischio di CIN 5%-30%)

- NaHCO₃ isotonica ev o SF 0,9% o liquidi salati per os
- Controllo del GFR a 48-72 ore

MDRD modificata: http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/orig_con.htm
[[$(175 \times Cr^{-1,154}) \times (età^{-0,203})$] $\times (0,742$ se femmina)

Cockcroft-Gault: (<http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>)
femmine: $[(140 - età) \times \text{Peso Corporeo(Kg)} / (72 \times Cr)] \times 0,85$
maschi: $(140 - età) \times \text{Peso Corporeo(Kg)} / (72 \times Cr)$

SCHEMI DI IDRATAZIONE E.V. CON F.E. CONSERVATA

PRIMA DELLA PROCEDURA:	NaHCO ₃ 1,4% a 3ml/kg/ora per 1 ora prima della procedura.
DOPO LA PROCEDURA:	NaHCO ₃ 1,4% a 1ml/kg/ora per 6 ore.

OPPURE:

PRIMA DELLA PROCEDURA:	NaCl 0,9% a 1ml/kg/ora, iniziata almeno 2 ore prima ma preferibilmente 6-12 ore prima dell'iniezione di MdC.
DOPO LA PROCEDURA:	NaCl 0,9% a 1ml/kg/ora, per 6-12 ore. La durata dell'infusione dovrebbe essere proporzionale al danno renale: maggiore è il danno, maggiore è la durata consigliata di infusione.

SCHEMI DI IDRATAZIONE PER OS

LA SERA PRIMA DELLA PROCEDURA:	250-500 cc di brodo salato
IL MATTINO DELL'ESAME:	250-500 cc di brodo salato
DOPO LA PROCEDURA:	2lt di acqua nelle 24 ore successive

OPPURE:

LA SERA PRIMA DELLA PROCEDURA:	Citrato di Sodio (Citrosodina bustine) 3 bustine in 500 cc di acqua
IL MATTINO DELL'ESAME:	Citrato di Sodio (Citrosodina bustine) 3 bustine in 500 cc di acqua
DOPO LA PROCEDURA:	2lt di acqua nelle 24 ore successive

Scheda di rilevazione sulla profilassi della nefropatia da mezzo di contrasto

Servizio che esegue l'esame:	
Data dell'esame:	/ /

Medico richiedente:

medicina generale
 medicina specialistica
 chirurgia
 oncologia

Medico:

AUO S Giovanni Battista
 altro ospedale
 Medico di medicina generale

Dati anagrafici del paziente

Nome e Cognome

Numero Cartella

Reparto di provenienza

Età

Sesso

Dati del paziente

Creatinina	GFR	Dialisi	Sì	No				
Peso (riportato o stimato)	Diabete?	Chemioterapia ultimi 7 gg?	Sì	No				
Cirrosi epatica?	Sì	No	Scompenso cardiaco	Sì	No	Patologie renali?	Sì	No

Dati sull'esame

Esame (TC, RM, ecc)	Nome del Mezzo di contrasto	Volume MdC						
Esame urgente/improcrastinabile?	Sì	No	Esame con MdC nelle 48 ore precedenti?	Sì	No			
eseguita profilassi?	Sì	No	concordato esame?	Sì	No	pz informato dei rischi?	Sì	No
Altri esami senza MdC sarebbero stati ugualmente informativi?	Sì	No						

