PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DELLA NEFROPATIA DA MEZZO DI CONTRASTO IN RADIOLOGIA DIAGNOSTICA

Prossimo aggiornamento entro novembre 2021.

REVISIONE	REDAZIONE	VERIFICA E CONTROLLO	APPROVAZIONE
Data della revisione 31/12/2019	Dott.ssa G. Bonavida Dott.ssa M. Calabrese Dott. M. Ferrari Dott.ssa C. Lombardo Dr.ssa L. Ventura Dott.ssa C.Venturelli	Dr. M. Recla	Data di approvazione 124234099
Causale della revisione: aggiornamento			05.11.2020

1 INDICE

1 INDICE 2
2 ACRONIMI ED ABBREVIAZIONI 2
3 SCOPO 2
4 AMBITO DI APPLICAZIONE 2
5 DEFINIZIONE E FATTORI DI RISCHIO 2
6 PREVENZIONE DELLA CIN 5
7 FOLLOW-UP CLINICO-LABORATORISTICO DOPO ESAME CON MDC 7
8 RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI 8
9 ELENCO DEI DESTINATARI 8
10 DOCUMENTI COLLEGATI ..... ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.
11 ALLEGATI 8

2 ACRONIMI ED ABBREVIAZIONI

MdC = Mezzo di Contrasto
CIN = Contrast-Induced Nephropathy
TAC = Tomografia Assiale Computerizzata
GFR = Glomerular Filtration Rate
MDRD = Modification of Diet in renal Disease
eGFR = estimated-GFR
MGUS = monoclonal gammopathy of undetermined significance
MMG = Medico di Medicina Generale

3 SCOPO

L'utilizzo del Mezzo di Contrasto (MdC) rappresenta una pratica invasiva, giuridicamente e clinicamente lecita solo se giustificata ed eseguita "previa acquisizione di un valido consenso informato" (ad eccezione dello stato di necessità).
Lo scopo della procedura è di fornire un protocollo condiviso per la prevenzione clinico-farmacologica della nefropatia da mezzo di contrasto iodato (Contrast-Induced Nephropathy = CIN) al fine di garantire la sicurezza del paziente attraverso l'analisi e la competenza delle figure professionali coinvolte nel processo di diagnosi , di cura e di assistenza.

4 AMBITO DI APPLICAZIONE

La presente procedura sostituisce la precedente "La prevenzione clinico-farmacologica della nefropatia da mezzi di contrasto (CIN) e della fibrosi nefrogenica sistemica (NFS) in pazienti con alterata funzione renale", per quanto riguarda la parte relativa alla CIN.

Si applica a tutte le procedure che prevedono la somministrazione intravascolare endovenosa di MdC iodato a scopo diagnostico (rappresentate soprattutto dall'esame TAC), sia in regime di ricovero sia in regime ambulatoriale.

5 DEFINIZIONE E FATTORI DI RISCHIO

La CIN è definita come un deterioramento acuto della funzione renale a diuresi generalmente

conservata, conseguente alla somministrazione del MdC iodato in assenza di ipotesi eziologiche alternative. La compromissione della funzione renale è in genere indicata dall'aumento del valore assoluto della creatinina sierica di almeno 0,3 mg/dL oppure dall'aumento di almeno il 50% della creatinina sierica rispetto ai valori basali. L'aumento della creatinina sierica si manifesta generalmente entro i primi 3 giorni dopo la somministrazione del MdC iodato, raggiunge un picco entro i 3-5 giorni e ritorna generalmente al valore basale entro 10-21 giorni.
L'incidenza della CIN è bassa nella popolazione generale, mentre aumenta in maniera significativa in gruppi di popolazioni a rischio. La stratificazione del rischio è fondamentale prima della somministrazione del mezzo di contrasto.
I fattori di rischio che predispongono allo sviluppo della CIN si dividono in due categorie: "paziente" dipendenti e "mezzo di contrasto" dipendenti (vedi tabella 1).

Tabella 1: fattori di predisponenti la CIN

Fattori predisponenti CIN	
"Paziente" dipendenti	"Mezzo di contrasto" dipendenti
Compromissione pre-esistente della funzione renale	Dosaggi elevati (> 150 cc); iniezioni multiple e ravvicinate di MDC
Diabete mellito	Via di somministrazione
Età >65 aa	Osmolarità e viscosità del MDC
Mieloma Multiplo con insufficienza renale	
Condizioni che riducono la perfusione renale *	
Anemia	
Sepsi	
Trapianto renale	
Uso concomitante di farmaci nefrotossici	

* Condizioni che riducono la perfusione renale: disidratazione, ipotensione, instabilità emodinamica, riduzione del volume circolante effettivo (scompenso cardiaco, cirrosi epatica, sindrome nefrosica).

5a. FATTORI DI RISCHIO "PAZIENTE-DIPENDENTI"

Il principale fattore di rischio per lo sviluppo di CIN è la presenza di insufficienza renale cronica pre-esistente all'esame contrastografico. Al fine di garantire una corretta stratificazione del rischio, è preferibile definire la funzione renale pre-esame mediante il GFR (Glomerular Filtration Rate) piuttosto che con il solo valore di creatinina sierica, data la variabilità della stessa in base all'età, al sesso e alla massa muscolare. Nell'adulto il GFR può essere facilmente calcolato con formule dedicate disponibili on line quale ad esempio la formula CKD-EPI (applicazione eGFR Calcutators of National Kidney Foundation per iOS e Android), ottenendo in tal modo l'eGFR (estimated-GFR). In particolare sulla base del valore di eGFR pre-esame, i pazienti possono essere classificati a basso (eGFR tra 45 e 60 mL/min), medio (eGFR tra 30 e 45 mL/min) ed alto rischio (eGFR < 30 mL/min). Particolare attenzione deve essere posta ai pazienti in età pediatrica per i quali è consigliato utilizzare la formula di Schwartz per il calcolo della funzione renale.

Il **diabete mellito** di per sé senza compromissione della funzione renale non rappresenta un fattore di rischio per la CIN. Tuttavia, a parità di compromissione della funzione renale, il paziente diabetico ha un rischio maggiore di sviluppare la CIN rispetto al paziente non diabetico.

L**'età avanzata** predispone all'insorgenza della CIN per molteplici motivi, tra cui le alterazioni della funzione renale e la presenza dell'alterazione dei vasi sanguigni legati all'età.

Nei pazienti con **mieloma multiplo** è indispensabile una corretta stratificazione del rischio, definibile valutando: 1) presenza di insufficienza renale (rene da mieloma); 2) presenza di catene leggere libere monoclonali nelle urine (proteina di Bence Jones) e definizione quantitativa; 3) quantità della componente monoclonale; 4) tipo di componente monoclonale (maggior rischio in caso di IgM – Waldestrom – a causa della configurazione pentamerica che causa maggiore viscosità); 5) osmolarità plasmatica. Il Mieloma Multiplo si associa a maggior rischio di CIN se associato ad insufficienza renale.
Nei pazienti con diagnosi di MGUS non vi è nessuna controindicazione all'uso del mezzo di contrasto iodato.

Il rischio di CIN aumenta in tutte le condizioni in cui si ha una **riduzione della perfusione renale**: disidratazione, ipotensione, instabilità emodinamica, riduzione del volume circolante effettivo (scompenso cardiaco classe NYHA III-IV, cirrosi epatica, sindrome nefrosica). La ridotta perfusione, infatti, causa una vasocostrizione renale con conseguente sofferenza ischemica che rende il rene maggiormente suscettibile all'insulto provocato dal mezzo di contrasto.

L'**anemia** è un fattore di rischio per CIN in quanto causa anch'essa una sofferenza ischemica renale.

La **sepsi** è considerata un fattore di rischio, probabilmente per i danni diretti tubulari causati dalle tossine batteriche.

I pazienti con **rene trapiantato** sono ad alto rischio di CIN per l'uso concomitante di farmaci nefrotossici immunosoppressivi (es. ciclosporina) e per l'alta prevalenza di diabete mellito e di insufficienza renale cronica.

L'uso concomitante di **farmaci nefrotossici** rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di CIN, contribuendo all'eziopatogenesi del danno renale da MdC iodato. E' compito del MMG e/o dello specialista che hanno in carico il paziente la corretta valutazione della terapia, ponderando rischi-benefici in merito alla sospensione dei farmaci in atto.
Sono considerati farmaci nefrotossici:

- I **FANS.** È raccomandata la sospensione dei FANS a dosaggio antalgico 24-48 h prima e dopo l'esame contrastografico qualora sia possibile controllare il dolore con altri farmaci.
- **ANTIBIOTICI**: la terapia antibiotica presenta una duplice problematica nei pazienti che vengono sottoposti ad esami con MdC iodato, in quanto:

° Alcuni antibiotici sono nefrotossici. Appartengono a questa categoria gli aminoglicosidi, l'amfotericina B, la vancomicina, le tetracicline, i sulfamidici.
° La maggior parte degli antibiotici è eliminata (totalmente o parzialmente) per via renale. In questi casi è indispensabile uno stretto monitoraggio dell'eGFR al fine di un corretto adeguamento del dosaggio del farmaco in caso di deterioramento della funzione renale da MdC.

- **IMMUNOSOPPRESSORI:** il principale immunosoppressore nefrotossico è la ciclosporina, che determina nefrotossicità sia acuta che cronica, probabilmente dose-dipendente.
- **FARMACI ANTINEOPLASTICI**. Tra questi:

° Agenti Alchilanti (cisplatino): il danno renale è evidente dopo 2-4 giorni dall'utilizzo del farmaco a dosi di 150 – 200 mg in maniera acuta, ma può manifestarsi anche in modo cronico.
° Agenti antimetaboliti (Metotrexate): anche in questo caso si tratta di una tossicità dose-dipendente, frequente per dosaggi superiori a 20 mg/Kg.
Se possibile il MdC non dovrebbe essere utilizzato nei 7 giorni seguenti una chemioterapia.

- **METFORMINA**: il suo utilizzo configura la coesistenza di un altro fattore di rischio per la CIN, ossia la presenza di diabete mellito. La metformina non è di per se stessa nefrotossica, tuttavia, avendo un'escrezione esclusivamente renale, in caso di comparsa di insufficienza renale acuta contrasto-indotta, l'accumulo del farmaco può determinare acidosi lattica potenzialmente fatale. Nei pazienti con eGFR < 30 mL/min la metformina deve essere sospesa.

- **DIURETICI**: ampiamente impiegati per svariati utilizzi clinici, in primo luogo possono essere responsabili della deplezione del volume intravascolare con conseguente riduzione del flusso plasmatico renale, inducendo o quantomeno predisponendo ad un danno ischemico renale. Per tale motivo bisognerebbe sempre valutare le indicazioni di tale terapia, considerando i rischi della sospensione nel paziente scompensato o i benefici della stessa se usati a scopo antipertensivo.
- **INIBITORI DEL SISTEMA RENINA – ANGIOTENSINA** (sartanici ed ACE-inibitori): è intrinseco nel loro meccanismo d'azione un'alterazione della funzione renale con vasodilatazione prevalentemente dell'arteriola efferente, comportando una riduzione del flusso plasmatico renale. Sebbene non vi siano prove sufficienti per raccomandare l'interruzione di questi farmaci, in pazienti particolarmente a rischio potrebbe essere indicato in modo prudenziale la sospensione 24-48 h prima della procedura, valutando le indicazioni a tale terapia e il rapporto rischio/beneficio. E' inoltre da evitare l'inizio o l'incremento del dosaggio della terapia con inibitori del sistema renina–angiotensina in concomitanza dell'esecuzione dell'esame contrastografico.

5b. FATTORI DI RISCHIO "MEZZO DI CONTRASTO-DIPENDENTI"

I mezzi di contrasto organo iodati sono classificati in ionici o non ionici e monomerici o dimerici. Hanno viscosità e osmolarità diverse.

a) I mezzi di contrasto ionici monomerici ad elevata osmolarità (che non sono attualmente più in commercio in Italia e quindi non rappresentano più un problema per la prevenzione della CIN) avevano un'osmolarità compresa tra 1500 e 1800 mOsm/Kg (cioè pari a 5-6 volte l'osmolarità plasmatica) ed erano legati a maggior nefrotossicità e rischio di reazioni avverse.

b) I mezzi di contrasto non ionici monometrici a bassa osmolarità hanno un'osmolarità compresa tra 600 e 850 mOsm/Kg, cioè pari a 2-3 volte l'osmolarità del plasma. Rappresentano la classe di mdc che abitualmente è presente nelle diagnostiche TAC. Sono definiti "a bassa osmolarità" poiché seguono per epoca di produzione quelli ad elevata osmolarità.

c) I mezzi di contrasto non ionici dimerici iso-osmolari hanno un'osmolarità pari a quella del plasma e cioè di circa 290-300 mOsm/Kg. Sono particolarmente raccomandati nel caso di somministrazioni multiple specialmente per via endoarteriosa in soggetti fortemente esposti al rischio di CIN.

Il compito del radiologo è quindi quello di scegliere tipo di molecola e quantità di MdC più idonee in base al quesito clinico, alle caratteristiche del paziente e alla via di infusione.

Una buona pratica raccomanda di utilizzare la più bassa dose di MdC iodato possibile per ottenere un esame diagnostico. È da evitare l'esecuzione di esami che comportino l'uso di MdC iodato a distanza inferiore alle 48-72 ore, salvo stretta necessità clinica.

6 PREVENZIONE DELLA CIN

Una volta instaurato il danno renale da mezzo di contrasto, non esiste alcuna terapia in grado di contrastarlo. Proprio per tale motivo è indispensabile prevenire l'insorgenza della CIN. Le misure preventive che hanno presentato maggiore evidenza nella letteratura scientifica sono:

- *Monitoraggio della funzione renale*: in tutti i pazienti sottoposti ad indagini radiologiche con MdC, la funzione renale deve essere controllata prima dell'esame contrastografico con il dosaggio della creatinina sierica e con il calcolo dell'eGFR. Per i pazienti ricoverati, tali esami devono essere effettuati nei 7 giorni antecedenti l'esame contrastografico; per i pazienti ambulatoriali tali esami devono essere effettuati nei 3 mesi antecedenti l'esame contrastografico, a meno di eventi acuti intercorrenti.
- *Attenta valutazione della terapia in atto, con particolare riguardo ai farmaci nefrotossici* (vedi sopra).

- *Scelta ed ottimizzazione del MdC iodato da parte del radiologo.*
- *Evitare l'esecuzione di esami contrastografici ripetuti*.
- *Adeguata idratazione del paziente*. In assenza di controindicazioni (per esempio nello scompenso cardiaco classe NYHA III-IV, nella cirrosi epatica ascitogena, nel paziente dializzato), l'aumento del volume plasmatico sia prima che dopo l'utilizzo del mezzo di contrasto è la principale procedura da attivare per prevenire la CIN. Il tipo di idratazione e la via di somministrazione della stessa viene definito in base all'eGFR pre-esame. In particolare:
    - 30 ≤ eGFR ≤ 60 mL/min (pazienti a basso e medio rischio di CIN): idratazione per via orale;
    - 15 ≤ eGFR < 30 mL/min (pazienti ad alto rischio di CIN): idratazione ev.
    - eGFR < 15 mL/min o insufficienza renale acuta (pazienti ad alto rischio di CIN): consulenza nefrologica prima dell'esame contrastografico.
    - eGFR < 30 mL/min in regime d'urgenza e in assenza di metodiche diagnostiche alternative: idratazione ev.
    - paziente dializzato (emodialisi o dialisi peritoneale): non indicazione alla nefroprotezione. Non è necessario eseguire la seduta dialitica subito dopo la somministrazione di MdC. Per una questione organizzativa è utile concordare la data dell'esame con il centro dialisi.
    - nel paziente pediatrico con insufficienza renale concordare l'esame e la nefroprotezione con la Pediatria

Lo schema di idratazione per via orale prevede:

- Nei 2 giorni antecedenti la procedura, idratazione per os pari a circa 2 L die, quantitativo comunque che può variare in base alle condizioni esterne (es. estate), alla dieta e alla terapia farmacologica: per questo motivo si consiglia di modulare l'idratazione in base a tali fattori, al fine di garantire una diuresi giornaliera di almeno 1000 – 1500 cc die (almeno 5 minzioni abbondanti).
- Il giorno della procedura, idratazione per os di almeno 1000 cc prima dell'esame e 2000 cc dopo l'esame.

Lo schema di idratazione ev prevede: soluzione fisiologica a 3 mL/Kg/h, nell'ora prima della procedura, quindi a 1 mL/Kg/h per almeno 6 ore dopo l'esame.

Funzione renale	Prima della procedura	Dopo la procedura
30 ≤ eGFR ≤ 60 mL/min (BASSO e MEDIO rischio di CIN)	Idratazione per via orale	
15 ≤ eGFR < 30 mL/min (ALTO rischio di CIN)	Soluzione fisiologica ev a 3 mL/ Kg/h, nell'ora prima della procedura	Soluzione fisiologica ev a 1 mL/Kg/h, per almeno 6 ore dopo l'esame
eGFR <15 mL /min* o insufficienza renale acuta (ALTO rischio di CIN)	Consulenza nefrologica	
Dialisi (Emodialisi o Dialisi Peritoneale)	Non indicazione alla nefroprotezione. Non è necessario eseguire la seduta dialitica subito dopo la somministrazione di MdC. Per una questione organizzativa utile concordare la data dell'esame con il centro dialisi.	
Paziente pediatrico con insufficienza renale	concordare l'esame e la nefroprotezione con la Pediatria	

Tabella2. SCHEMA RIASSUNTIVO DI PROFILASSI DELLA CIN

* Nei pazienti con eGFR < 15 mL/min **in regime d'urgenza e in assenza di metodiche diagnostiche alternative**, idratazione ev con soluzione fisiologica come indicato nei pazienti con eGFR tra 15 e 30 mL/min.

7 FOLLOW-UP CLINICO-LABORATORISTICO DOPO ESAME CON MDC

Il follow-up clinico-laboratoristico dopo esame con mdc è a carico del medico richiedente (MMG o specialista ospedaliero).

Per i pazienti con eGFR > 60 ml/min non è richiesto alcun controllo laboratoristico successivo.

I pazienti con eGFR < 60 ml/min dovranno eseguire un controllo ematochimico della funzione renale a 72 ore dall'esame contrastografico. Nel caso di un incremento in valore assoluto di 0.3 mg/dL o proporzionale > 50% della creatinina sierica rispetto ai valori pre-esame contrastografico, il medico richiedente valuterà se proseguire il monitoraggio laboratoristico o richiedere una consulenza nefrologica.

8 RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. M. Andreucci La nefropatia da mezzi di contrasto radiografici iodati: Patogenesi, Fattori predisponenti, Prevenzione ; G Ital Nefrol 2014; 31 (5)
2. S. Ozkok, A. Ozkok. Contrast-induced acute kidney injury: A rewiew of pratical points WJN 2017 May 6;6(3): 86-99.
3. S.D. Weisbord et al. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcystein. N Engl J Med. 2018 May 3;378(18):1749.
4. Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy. Am J Med Sci. 2007 Oct; 334(4): 283-90.
5. Linee Guida S.I.R.M. (Società Italiana di Radiologia Medica) consultabili al sito: www.sirm.org.
6. Rihal CS et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. Circulation. 2002;105:2259-2264.
7. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. J Am Coll Cardiol. 2008 Apr 15;51(15):1419-28.
8. Documento di consenso sulla richiesta appropriata di test biochimici per la valutazione del rischio di nefrotossicità da mezzo di contrasto SIRM-SIBIOC (Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica) consultabile al sito: www.sirm.org.
9. Linee Guida ESUR 2018. Consultabili al sito: www.esur.org/guidelines.

9 ELENCO DEI DESTINATARI

Medici radiologi, medici specialisti, medici di Medicina Generale

10 ALLEGATI

1. INFORMATIVA PER L'ESECUZIONE DI INDAGINI RADIOLOGICHE SENZA E CON MDC ORGANO-IODATO PER VIA INIETTIVA
2. CERTIFICATO ANAMNESTICO PER L'ESECUZIONE DI INDAGINI RADIOLOGICHE CON MDC ORGANO-IODATO PER VIA INIETTIVA
3. CONSENSO INFORMATO ALL'ESECUZIONE DI INDAGINI RADIOLOGICHE SENZA E CON MDC ORGANO-IODATO PER VIA INIETTIVA
4. PROTOCOLLO DI PREPARAZIONE ALL'ESAME CONTRASTOGRAFICO CON MDC IODATO IN PAZIENTI A RISCHIO DI SVILUPPO CIN
5. INFORMAZIONI SU FARMACI CHE INTREAGISCONO NEGATIVAMENTE CON IL MEZZO DI CONTRASTO IODATO.
6. QUESTIONARIO DI VALUTAZIONE DEL CONTROLLO DELL'ASMA